

ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ВСЕУКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР МАТЕРИНСТВА ТА  
ДИТИНСТВА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

*Кваліфікаційна праця на правах рукопису*

**Нікуліна Анна Олексіївна**

УДК 616-008.9-0022-0794-03-053.2

**ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ВЕДЕННЯ ДІТЕЙ З РІЗНИМИ  
ФЕНОТИПАМИ ОЖИРІННЯ, АСОЦІЙОВАНИХ З ХРОНІЧНИМ  
НИЗЬКОРІВНЕВИМ ЗАПАЛЕННЯМ**

**14.01.10-педіатрія**

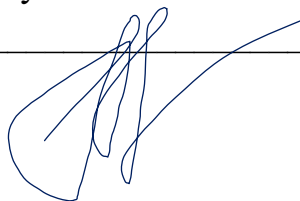
022-Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня

*доктора медичних наук*

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ А.О. Нікуліна



**Київ-2024**

## АНОТАЦІЯ

**Нікуліна А. О. Диференційований підхід до ведення дітей з різними фенотипами ожиріння, асоційованих з хронічним низькорівневим запаленням. – Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 «Педіатрія» (22 Охорона здоров'я). – Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, 2024.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності лікування ожиріння та профілактики асоційованих з ним ускладнень в дітей шляхом розробки персоніфікованого підходу до терапії метаболічно нездорового ожиріння з урахуванням генотипів однонуклеотидних варіантів причинно значущих генів, відповідальних за ініціацію хронічного низькорівневого запалення та створення моделей прогнозу індивідуальної траєкторії ризику формування метаболічних порушень.

Поширеність ожиріння, за думкою експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) досягла рівня глобальної епідемії XXI століття. В даний час поширеність надлишкової маси тіла і ожиріння становить 52%, а саме 39% – за рахунок надлишкової маси тіла і 13% – за рахунок ожиріння, яке визначають у 1 млрд осіб, серед яких частка дітей складає 390 млн. В Україні надлишкову масу тіла визначають у 34,3% населення, ожиріння діагностують у 24,8% населення (тобто близько у 10 млн осіб) та у 21% дітей.

Несприятлива демографічна ситуація в Україні зумовлена розповсюдженням хвороб цивілізації (серцево-судинних захворювань, ожиріння, цукрового діабету (ЦД) 1 та 2 типу), що асоціюються з низькорівневим запаленням та потребують ранньої діагностики, персоніфікованого лікування та удосконалення шляхів профілактики саме в дитячому віці. Протягом 2002–2021 років найшвидшими темпами зростає показник первинної інвалідності внаслідок ЦД серед групи підлітків – у 4,1 раза, а серед дітей 0-6 років – у 3,6 раза. Рівень смертності, спричинений хворобами цивілізації підвищений у певної категорії осіб, яких об'єднують до групи «високого ризику» стосовно розладів метаболізму,

і серед них, надлишкова маса тіла та ожиріння асоційовані з передчасним летальним наслідком у 4 мільйонів людей щорічно.

Низькорівневе запалення є глобальною проблемою завдяки не тільки поширеності ожиріння та порушення толерантності до вуглеводів серед дітей, але й високої частоти супроводжуючої його інсулінорезистентності, що в подальшому впливає на ризик виникнення ЦД.

В даний час серед випадків полігенного ожиріння зі збільшенням загальної маси тіла, розрізняють два фенотипи: один з яких, що характеризується відсутністю метаболічних порушень, отримав назву «метаболічно здорове ожиріння» (metabolically healthy obesity – МНО), а другий, за рахунок наявності метаболічних ускладнень ожиріння – «метаболічно нездорове ожиріння» (metabolically unhealthy obesity – MUO). Основними геномними представниками, які беруть участь в регуляції споживання енергії, є гени греліну, лептину, гена рецептора лептину, гена, асоційованого з жировою масою та ожирінням, глюкагонподібного пептиду - 1, холецистокініну. На відміну від фенотипу МНО, яке переважно зумовлено зміною активності генів, що експресуються в головному мозку, фенотип MUO асоційований з генами, більшість з яких, переважно експресуються в периферичних тканинах. Генетичні особливості експресії периферичних тканин, які беруть участь в адипогенезі, зумовлюють розподіл надлишкової жирової тканини: превалююче збільшення маси підшкірної жирової тканини призводить до розвитку фенотипу МНО, а надлишок маси вісцеральної і ектопічної жирової тканини - до виникнення фенотипу MUO. Надлишкова маса підшкірного жиру не призводить до системних метаболічних порушень, але являє собою перехідне явище при МНО, в той час як вісцеральне ожиріння і накопичення ектопічного жиру в печінці, підшлунковій залозі, в тканинах серця і скелетних м'язах причинно пов'язано з низькорівневим запаленням, інсулінорезистентністю, порушенням обміну глюкози і розвитком серцево-судинних захворювань та притаманно для фенотипу MUO. Відсутність загальноприйнятих критеріїв, призначених для верифікації фенотипу ожиріння,

вимагає пошуку нових маркерів ідентифікації порушень різних метаболічних шляхів, які дозволили б достовірно розрізнити МНО і МУО.

ЦД 1 типу – це імуноопосередковане ушкодження підшлункової залози і пошук новітніх маркерів хронічного низькорівневого запалення є важливим моментом персоніфікованого ведення хворих та попередження стійкої гіперглікемії, пов'язаної з довгостроковими мікросудинними та макросудинними ускладненнями, когнітивною дисфункцією та незадовільним прогнозом. Поширеність цукрового діабету серед дітей віком до 18 років збільшилася за останні 5 років на 21,1%. Ожиріння, не асоційоване зі зміною експресії центральних генів, переважно проявляється надлишковим вмістом жирової тканини на тлі фізіологічної маси тіла, яке часто пов'язане з інсулярною недостатністю.

На основі скринінгу геномів та дослідження одонуклеотидних варіантів (single nucleotide variants – SNV) генів, виявлено генотипи генів - кандидатів, відповідальних за формування метаболізмів з характерними патофізіологічними шляхами ЦД, що зумовлюють ризик формування прогресуючої втрати адекватної секреції інсуліну  $\beta$ -клітинами, часто на тлі інсулінорезистентності, а також розроблено математичну модель прогнозування неконтрольованого перебігу аутоімунного ЦД 1 типу (абсолютної інсулінової недостатності).

Розроблено алгоритм прогнозування метаболічно нездорового ожиріння у дітей за рахунок виокремлення таргетних груп пацієнтів-носіїв кластерних асоціацій одонуклеотидних варіантів генів, що пов'язані зі смаковими уподобаннями: генотип CG SNV rs713598 гена члена 38 смакового рецептора 2 (*taste 2 receptor member 38 – TAS2R38*); що впливають на апетит: генотип TT SNV rs3790435 гена лептинового рецептора (*leptin receptor gene – LEPR*), генотип AT SNV rs4684677 гена греліну (*ghrelin – GHRL*); генотипи GA SNV rs3765468, CC rs1042044 гена рецептора глюкагонподібного пептида 1 (*glucagon-like peptide 1 receptor – GLP1R*), генотип GG SNV rs754635 гена холецистокініна (*cholecystokinin – CCK*); що впливають на адипогенез та ліпідний статус: генотипи AG rs2287142, CC rs17823223 гена, асоційованого з жировою масою тіла та

ожиріння (*fat mass and obesity-associated – FTO*), генотип СТ SNV rs1800139 гена протеїну, спорідненого з рецептором ліпопротеїнів низької щільності 1 типу (*low-density lipoprotein receptor-related protein 1 – LRP1*), генотипи CG SNV rs738409, СТ SNV rs738408, GA SNV rs4823173 та AG SNV rs2072906 гена протеїну, що містить пататинподібний домен фосфоліпази 3 (*patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 – PNPLA3*); що асоційовані із хронічним низькорівневим запаленням: генотипи AG SNV rs12721365, rs2228572 гена рецептора вітаміна D (*vitamin D receptor – VDR*), генотипи AG rs3213891, GA rs3213890, СТ rs3754689 гена лактази (*lactase – LCT*) та генотип GA rs1057031 гена мініхромосомного комплексу підтримки компоненту 6 (*minichromosome maintenance complex component 6 – MCM6*).

Розроблено алгоритм прогнозування метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки серед дітей з ожирінням на основі виявлення SNV гена *PNPLA3* з виокремленням таргетної групи пацієнтів зі сполученням генотипів CG SNV rs738409, СТ SNV rs738408, GA SNV rs4823173 та AG SNV rs2072906 гена *PNPLA3*.

Створено алгоритм персоніфікованої дієтотерапії у дітей з порушеннями смакових уподобань для профілактики розвитку метаболічно нездорового ожиріння, за рахунок ранньої діагностики порушень смакових уподобань до горічі шляхом використання «Опитувальника уподобань до їжі та напоїв (Food and Beverage Preferences Questionnaire – FBPQ)».

Запропоновано алгоритм персоніфікованого ведення пацієнтів з різними фенотипами ожиріння та мальдигестією лактози за рахунок виокремлення таргетної групи пацієнтів з генотипами AG SNV rs3213891; GA SNV rs3213890; СТ SNV rs3754689 гена *LCT* та генотипом GA SNV rs1057031 гена *MCM6*.

Шляхом виявлення генетично детермінованих маркерів контрінсулярного імуногенезу та низькорівневого запалення було розроблено достовірну математичну модель прогнозування неконтрольованого перебігу ЦД 1 типу та метаболічно нездорового ожиріння у дітей.

Представлені моделі прогнозування дозволяють достовірно, передбачати розвиток ускладнень, зумовлених контрінсулярним імуногенезом та інсулінорезистентністю.

На основі вивчення імунологічних та молекулярно-генетичних предикторів контрінсулярного імуногенезу та метаболічно нездорового ожиріння, ми запропонували удосконалений алгоритм профілактики неконтрольованого перебігу ЦД 1 типу та диференційований підхід до ведення дітей з різними фенотипами ожиріння. Найбільш інформативними клініко-лабораторними показниками для прогнозування неконтрольованого перебігу цукрового діабету 1 типу виявилися: підвищення аланінамінотрансферази  $\geq 39,33$  Од/л (ПК=+9,27); наявність грипу в анамнезі за 1 рік до дебюту ЦД (ПК=+8,02); обтяжена спадковість за аутоіммунними захворюваннями (ПК=+7,51); супутні захворювання серцево – судинної системи (ПК=+7,51); макросомія при народженні (ПК=+5,17); підвищення глікозильованого гемоглобіну понад 8% при дебюті захворювання (ПК=+4,39); індекс жирової маси тіла (Fat Mass Index - FMI) до дебюту ЦД  $\geq 12,3$  кг/м<sup>2</sup> (ПК=+3,3); затримка госпіталізації дитини понад 1 місяць від маніфестації ЦД 1 типу (ПК=+3,25); гіпопротеїнемія  $\leq 59,67$  г/л (ПК+3,25); наявність хронічних осередків інфекції (ПК+3,25); часті гострі респіраторні інфекції в анамнезі (ПК=+3,04); зниження лужної фосфатази  $\leq 327,33$  Од/л (ПК=+2,87); підвищення сечовини крові  $\geq 4,33$  ммоль/л (ПК=+2,07); маніфестація ЦД у віці понад 6 років (ПК=+1,49); гіперглікемія понад 23 ммоль/л (ПК=+1,49); наявність антитіл до глутаматдекарбоксілази (ПК=+1,29); відсутність режиму вигодовування на 1-му році життя (ПК=+0,73); глюкозурія (ПК=+0,73).

Найбільш інформативними клініко-генетичними показниками для прогнозування метаболічно нездорового ожиріння виявилися: зниження адипонектину сироватки крові  $\leq 7$  мкг/мл (ПК=+10,1); підвищення ІЛ-6  $\geq 4,01$  пг/мл (ПК=+6,9); стеатогепатоз за даними фіброеластографії  $\geq 2$  ступеня (ПК=+5,6); підвищення АСТ  $\geq 21,7$  UI/L (ПК=+5,4); остеопенія за даними денситометрії  $\geq 5$  ступеня за Z-показником (ПК=+4,6); зниження 25-гідроксиколекальциферолу  $\leq 21,9$  нг/мл (ПК=+4,6); підвищення FMI  $\geq 12,3$  кг/м<sup>2</sup>

(ПК=+4,4); підвищення ДАТ  $\geq 80$  перцентилів (ПК=+4,5); гіперлептинемія  $\geq 28$  нг/мл (ПК=+4,2); гепатомегалія за даними ультразвукового дослідження (ПК=+4); збільшення окружності талії  $\geq 99$ -й перцентиль (ПК=+3,9); СТ генотип SNV rs1800139 *LRP1* (ПК=+3,9); ТТ генотип SNV rs2307111 *POC5* (ПК=+3,8); базальна гіперінсулінемія  $\geq 18$  мкОд/мл (ПК=+3,7); підвищення ІПФР-1  $\geq 174$  нг/мл (ПК=+3,3); підвищення СРБ  $\geq 5$  мг/л (ПК=+3,3); підвищення ІЛ-1 $\beta$   $\geq 2,7$  пг/мл (ПК=+3,2); підвищення САТ  $\geq 85$  перцентилів (ПК=+3,2); зниження ЛПВЩ  $\leq 30$  перцентилів (ПК=+2,7); підвищення співвідношення АРІ (АСТ/тромбоцити)  $\geq 0,08$  (ПК=+2,4); підвищення АМГ  $\geq 69,8$  нг/мл (ПК=+2,1); рівень ожиріння понад 95-й перцентиль  $\geq 119\%$  (ПК=+2,1); збільшення співвідношення ОТ/ОС  $\geq 0,81$  (ПК=+1,7); збільшення співвідношення ОТ/Зріст  $\geq 0,53$  (ПК=+1,2); підвищення ЛПНЩ  $\geq 84$ -й перцентиль (ПК=+1); підвищення ТГ  $\geq 87$ -й перцентиль (ПК=+0,7).

Розроблені способи прогнозування неконтрольованого перебігу цукрового діабету 1 типу та метаболічно нездорового ожиріння дозволяють удосконалити тактику ведення таких дітей. Аналіз ефективності демонструє, що стратегія пошуку нових маркерів – кандидатів в патогенезі низькорівневого запалення при ожирінні та асоційованих з ним ускладнень в популяції дітей дозволяє знизити метаболічний ризик захворюваності на зазначені хвороби шляхом його прогнозування на ранньому діагностичному етапі, персоналізувати терапію та, в цілому попереджати загрозливі для життя ускладнення.

Висока ефективність запропонованих нами алгоритмів дозволила імплементувати їх в практику лікувально-профілактичних установ.

Саме диференційований підхід до ведення дітей з різними фенотипами ожиріння, щодо покращення стану імунологічного та метаболічного здоров'я серед групи «високого ризику» за цукровим діабетом, удосконалення персоналізованого ведення хворих з ожирінням та асоційованих з ним ускладнень, профілактики інвалідності з дитинства і зумовлюють медичну та соціальну актуальність цієї проблеми.

Ключові слова: фенотипи ожиріння у дітей, метаболічно здорове ожиріння, метаболічно нездорове ожиріння, цукровий діабет, низькорівневе запалення,

однонуклеотидні варіанти генів, геномне секвенування, контрінсулярний імуногенез, прогнозування, алгоритм прецизійної терапії.

## ANNOTATION

**Nikulina A. O. Differentiated approach to the management of children with different phenotypes of obesity associated with chronic low-level inflammation. – Qualifying scientific work on manuscript rights.**

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Medical Sciences in the specialty 14.01.10 "Pediatrics" (22 Health Care). - Dnipro State Medical University, Dnipro, 2024.

The dissertation is devoted to increasing the effectiveness of obesity treatment and prevention of complications associated with it in children by developing a personalized approach to the therapy of metabolically unhealthy obesity, taking into account the genotypes of single-nucleotide variants of causally significant genes responsible for the initiation of chronic low-level inflammation and creating prediction models of the individual trajectory of the risk of metabolic disorders.

The prevalence of obesity, according to experts at the World Health Organization (WHO), has reached the level of a global epidemic of the 21st century. Currently, the prevalence of excess body weight and obesity is 52%, and 39% for excess body weight and 13% for obesity, which is estimated in 1 billion people, among which 390 million children. In Ukraine, overweight body weight is diagnosed in 34.3% of the population, obesity is diagnosed in 24.8% of the population (that is, about 10 million people) and in 21% of children.

The unfavourable demographic situation in Ukraine is due to the spread of diseases of civilization (cardiovascular diseases, obesity, type 1 and type 2 diabetes mellitus), which are associated with low-level inflammation and require early diagnosis, personalized treatment, and improvement of prevention methods especially in childhood. During the years 2002-2021, the rate of primary disability due to DM is growing at the fastest rate among the group of teenagers – by 4.1 times, and among children aged 0-6 years – by 3.6 times. The mortality rate caused by the diseases of



civilization is increased in a certain category of people who are grouped into the group of "high risk" in terms of metabolic disorders, and among them, excess body weight and obesity are associated with premature death in 4 million people annually.

Low-level inflammation is a global problem due not only to the prevalence of obesity and impaired carbohydrate tolerance in children, but also to the high frequency of accompanying insulin resistance, which further affects the risk of developing DM.

Currently, among cases of polygenic obesity, two phenotypes are distinguished: one of which, characterized by the absence of metabolic disorders, is called "metabolically healthy obesity" (MHO), and the second, due to the presence of metabolic complications of obesity, is called "metabolically unhealthy obesity» (metabolically unhealthy obesity - MUO). The main genomic representatives involved in the regulation of energy consumption are the genes for ghrelin, leptin, the leptin receptor gene, the gene associated with weight and obesity, glucagon-like peptide-1, and cholecystokinin. Unlike the MHO phenotype, which is mainly caused by changes in the activity of genes expressed in the brain, the MUO phenotype is associated with genes, most of which are mainly expressed in peripheral tissues. The genetic features of the expression of peripheral tissues involved in adipogenesis determine the distribution of excess adipose tissue: a predominant increase in the mass of subcutaneous adipose tissue leads to the development of the MHO phenotype, and an excess of the mass of visceral and ectopic adipose tissue leads to the emergence of the MUO phenotype. Excess subcutaneous fat mass does not lead to systemic metabolic disturbances, but is a transient phenomenon in MHO, while visceral obesity and accumulation of ectopic fat in the liver, pancreas, cardiac tissue, and skeletal muscle are causally related to low-level inflammation, insulin resistance, impaired glucose metabolism and the development of cardiovascular diseases and is characteristic of the MUO phenotype. The lack of generally accepted criteria for the verification of the obesity phenotype requires the search for new markers for the identification of disorders of various metabolic pathways that would allow for a reliable distinction between MHO and MUO.

Type 1 diabetes is an immune-mediated damage to the pancreas, and the search for new markers of chronic low-level inflammation is an important aspect of personalized patient management and prevention of persistent hyperglycemia associated with long-term microvascular and macrovascular complications, cognitive dysfunction, and poor prognosis. The prevalence of diabetes among children under the age of 18 has increased by 21.1% over the past 5 years. Obesity, which is not associated with changes in the expression of central genes, is mainly manifested by excess content of adipose tissue against the background of physiological body weight, which is often associated with insular insufficiency.

Based on the screening of genomes and the study of single nucleotide variants (SNVs) of genes, the genotypes of candidate genes responsible for the formation of metabolomes with characteristic pathophysiological pathways of diabetes, which cause the risk of the formation of a progressive loss of adequate insulin secretion by  $\beta$ -cells, were identified, often against the background insulin resistance, and also developed a mathematical model for predicting the uncontrolled course of type 1 autoimmune diabetes (absolute insulin deficiency).

An algorithm for predicting metabolically unhealthy obesity in children was developed by identifying target groups of patients who carry cluster associations of single-nucleotide variants of genes associated with taste preferences: genotype CG SNV rs713598 of the *taste 2 receptor member 38 gene (TAS2R38)*; that affect appetite: genotype TT SNV rs3790435 of the *leptin receptor gene (LEPR)*, genotype AT SNV rs4684677 of the *ghrelin gene (GHRL)*; genotypes GA SNV rs3765468, CC rs1042044 of the *glucagon-like peptide 1 receptor (GLP1R)* gene, genotype GG SNV rs754635 of the *cholecystinin (CCK)* gene; affecting adipogenesis and lipid status: AG rs2287142, CC rs17823223 genotypes of *fat mass and obesity-associated (FTO)* gene, CT SNV rs1800139 genotype of *low-density lipoprotein receptor-related protein (LRP1)* gene, genotypes CG SNV rs738409, CT SNV rs738408, GA SNV rs4823173 and AG SNV rs2072906 of the *of the patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3)* gene; associated with chronic low-level inflammation: genotypes AG SNV rs12721365, rs2228572 of the *vitamin D receptor (VDR)* gene, genotypes AG

rs3213891, GA rs3213890, CT rs3754689 of the *lactase (LCT)* gene and genotype GA rs1057031 of the *minichromosome maintenance complex component 6 (MCM6)* gene.

An algorithm was developed for predicting metabolically associated fatty liver disease among children with obesity based on SNV of the *PNPLA3* gene with the selection of a target group of patients with a combination of genotypes CG SNV rs738409, CT SNV rs738408, GA SNV rs4823173 and AG SNV rs2072906 of the *PNPLA3* gene.

An algorithm of personalized diet therapy was created for children with disorders of taste preferences for the prevention of the development of metabolically unhealthy obesity, due to the early diagnosis of disorders of taste preferences for bitterness by using the Food and Beverage Preferences Questionnaire (FBPQ).

An algorithm for the personalized management of patients with various phenotypes of obesity and lactose maldigestion is proposed by identifying a target group of patients with genotypes AG of SNV rs3213891; GA SNV rs3213890; CT SNV rs3754689 of the *LCT* gene and genotype GA SNV rs1057031 of the *MCM6* gene.

By identifying genetically determined markers of counterinsular immunogenesis and low-level inflammation, a reliable mathematical model was developed to predict the uncontrolled course of type 1 diabetes and metabolically unhealthy obesity in children.

The presented forecasting models make it possible to reliably predict the development of complications caused by counterinsular immunogenesis and insulin resistance.

Based on the study of immunological and molecular genetic predictors of counterinsular immunogenesis and metabolically unhealthy obesity, we proposed an improved algorithm for the prevention of the uncontrolled course of type 1 diabetes and a differentiated approach to the management of children with different phenotypes of obesity. The most informative clinical and laboratory indicators for predicting the uncontrolled course of type 1 diabetes were: increased alanine aminotransferase  $\geq 39.33$  U/l (PC=+9.27); the presence of influenza in the anamnesis 1 year before the onset of diabetes (PC=+8.02); aggravated heredity for autoimmune diseases (PC=+7.51); concomitant diseases of the cardiovascular system (PC=+7.51); macrosomia at birth

(PC=+5.17); an increase in glycated hemoglobin of more than 8% at the onset of the disease (PC=+4.39); Fat Mass Index (FMI) before the onset of diabetes  $\geq 12.3$  kg/m<sup>2</sup> (PC=+3.3); delay in hospitalization of the child for more than 1 month from the manifestation of type 1 diabetes (PC=+3.25); hypoproteinemia  $\leq 59.67$  g/l (PC=+3.25); the presence of chronic foci of infection (PC=+3.25); frequent acute respiratory infections in history (PC=+3.04); decrease in alkaline phosphatase  $\leq 327.33$  U/l (PC=+2.87); increase in blood urea  $\geq 4.33$  mmol/l (PC=+2.07); manifestation of DM at the age of more than 6 years (PC=+1.49); hyperglycemia over 23 mmol/l (PC=+1.49); the presence of antibodies to glutamate decarboxylase (PC=+1.29); lack of feeding regime in the 1st year of life (PC=+0.73); glycosuria (PC=+0.73).

The most informative clinical and genetic indicators for predicting metabolically unhealthy obesity were: decrease in serum adiponectin  $\leq 7$   $\mu$ g/ml (PC=+10.1); increased IL-6  $\geq 4.01$  pg/ml (PC=+6.9); steatohepatosis according to fibroelastography more than grade 2 (PC=+5.6); increased AST  $\geq 21.7$  UI/L (PC=+5.4); osteopenia according to densitometry  $\geq 5$  degrees according to the Z-index (PC=+4.6); reduction of 25-hydroxycholecalciferol  $\leq 21.9$  ng/ml (PC=+4.6); increase in DBP  $\geq 80$  percentiles (PC=+4.5); increased FMI  $\geq 12.3$  kg/m<sup>2</sup> (PC=+4.4); hyperleptinemia  $\geq 28$  ng/ml (PC=+4.2); hepatomegaly according to ultrasound examination (PC=+4); increase in waist circumference  $\geq 99$  th percentile (PC=+3.9); CT genotype SNV rs1800139 *LRP1* (PC=+4); TT genotype SNV rs2307111 *POC5* (PC=+3.8); basal hyperinsulinemia  $\geq 18$   $\mu$ U/ml (PC=+3.7); an increase in insulin-like growth factor type 1  $\geq 174$  ng/ml (PC=+3.3); increase in CRP  $\geq 5$  mg/l (PC=+3.3); increase of IL-1 $\beta$   $\geq 2.7$  pg/ml (PC=+3.2); increased SBP  $\geq 85$  percentiles (PC=+3.2); reduction of HDL cholesterol  $\leq 30$  percentiles (PC=+2.7); increase in APRI ratio (ACT/platelets)  $\geq 0.08$  (PC=+2.4); increase antimüllerian hormone  $\geq 69.8$  ng/ml (PC=+2.1); obesity level above the 95 th percentile  $\geq 119\%$  (PC=+2.1); increase in waist to hip ratio (WHR)  $\geq 0.81$  (PC=+1.7); increase in the ratio of WC/Height ratio (WHtR)  $\geq 0.53$  (PC=+1.2); increased LDL cholesterol  $\geq 84$  th percentile (PC=+1); increased TG  $\geq 87$  th percentile (PC=+0.7).

The developed methods of predicting the uncontrolled course of type 1 diabetes and metabolically unhealthy obesity make it possible to improve the management tactics of such children.

Analysis of effectiveness demonstrates that the strategy of searching for new markers - candidates in the pathogenesis of low-level inflammation in obesity and its associated complications in the children population allows to reduce the metabolic risk of morbidity for the mentioned diseases by predicting it at the early diagnostic stage, to personalize therapy and, in general, to prevent threatening life is complicated.

The high efficiency of our proposed algorithms made it possible to implement them in the practice of medical and preventive institutions.

It is the differentiated approach to the management of children with various phenotypes of obesity, the improvement of immunological and metabolic health among the "high-risk" group for diabetes, the improvement of personalized management of patients with obesity and associated complications, the prevention of disability from childhood, and the condition of medical and social relevance of this problem.

Key words: obesity phenotypes in children, metabolically healthy obesity, metabolically unhealthy obesity, diabetes, low-level inflammation, single-nucleotide gene variants, genomic sequencing, counterinsular immunogenesis, prediction, precision therapy algorithm.

## Список опублікованих праць за темою дисертації

*Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації*

1. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Метаболічно асоційована жирова хвороба печінки у дітей: монографія. Дніпро. «Ліра», 2021:780. *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*
2. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О., Кривуша О.Л., Алейнікова Т.Д. Генотип – асоційована персоніфікація діагностичного пошуку при ожирінні у дітей із генотипами гена лактази. Світ медицини та біології. 2018; 4 (66): 9-14. doi: 10.26724/2079-8334-2018-4-66-9-14. (Web of science). *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*
3. Abaturov A., Stepanov Yu., Nikulina A. Treatment of lactase deficiency in children's obesity with genotype C/C 13910 of lactase gene. Wiadomości Lekarskie. 2019; 1 (72): 17-21. (Scopus, Q4). *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*
4. Abaturov A., Nikulina A. Genotype C/C 13910 of the Lactase Gene as a Risk Factor for the Formation of Insulin-Resistant Obesity in Children. Acta Medica (Hradec Králové) 2019; 62(4): 150–155. doi.org/10.14712/18059694.2020.4. (Scopus, Q3). *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*
5. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О., Петренко Л.Л., Єнговатова В.А., Турова С.В., Макогон І.М. Прогнозування неконтрольованого перебігу аутоімунного цукрового діабету 1 типу у дітей. Здоров'я дитини. 2020; 2 (15): 6-15. doi: 10.22141/2224-0551.15.2.2020.200268. *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*
6. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Порушення харчової поведінки при різних фенотипах ожиріння у дітей. Здоров'я дитини. 2020; 5 (15); 55-59. doi: 10.22141/2224-0551.15.5.2020.211441. *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*
7. Abaturov A.E., Nikulina A.O. Association of leptin receptor gene polymorphisms and meta-inflammation markers with metabolically unhealthy obesity in children. Запорізький медичний журнал. 2021; Vol. 23; 5(123):696-702. doi:

10.14739/2310-1210.2021.5.227291. (Web of science). *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*

8. Abaturov A., Nikulina A. Obesity in Children with Leptin Receptor Gene Polymorphisms. *Acta Medica (Hradec Králové)*. 2021; 64(3): 158–164. doi: 10.14712/18059694.2021.27. (Scopus, Q3). *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*

9. Abaturov A., Nikulina A. Taste preferences and obesity. *Pediatrics Polska - Polish Journal of Paediatrics*. 2022;97(1):1-6. doi:10.5114/polp.2022.115139. (Scopus, Q4). *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*

10. Abaturov A., Nikulina A. Role of genetic modification of the *PNPLA3* gene in predicting metabolically unhealthy obesity and associated fatty liver disease in children. *Eur J Clin Exp Med*. 2023;21(1):5–13. doi: 10.15584/ejcem.2023.1.1. (Scopus, Q4). *(Збір клінічного матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку).*

11. Abaturov A., Nikulina A. Functional annotation of lactase gene and its distal enhancer *MCM6* for prediction of metabolically unhealthy obesity. *Pediatrics Polska - Polish Journal of Paediatrics*. 2023;98(1):16-22. doi:10.5114/polp.2023.126132. (Scopus, Q4). *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*

12. Abaturov A., Nikulina A. The role of vitamin D in metabolically unhealthy obesity in children. *Здоров'я дитини*. 2023; 18(2):29-35. doi.org/10.22141/2224-0551.18.2.2023.1568. (Scopus, Q4). *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*

13. Abaturov A., Nikulina A. Genetically determined vitamin D reception in metabolically unhealthy obesity in children. *Здоров'я дитини*. 2023;18(3):22-28. doi.org/10.22141/2224-0551.18.4.2023.1596. (Scopus, Q4). *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*

14. Abaturov A., Nikulina A. Associations of *GHRL* gene variants with the development of obesity and metabolic disorders in children. *Здоров'я дитини*. 2023;18(4):13-19. doi.org/10.22141/2224-0551.18.4.2023.1596. (Scopus, Q4). *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*

15. Nikulina A. Significance of the rs754635 variant of the cholecystokinin gene in the development of obesity in children. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2023; 5(133): 17-23. doi 10.15574/SP.2023.133.17. (Scopus). *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку)*.

16. Nikulina A. Genetic variants of the glucagon-like receptor-1 in obesity. *Eur J Clin Exp Med*. 2023;21(4):682–691. doi: 10.15584/ej cem.2023.4.16. (Scopus, Q4). *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку)*.

17. Abaturov A., Nikulina A. Association of genetic variants of the *FTO* gene and obesity in children. *Port J Pediatr*. 2024;55(2):89-97. doi: 10.24875/PJP.M24000440. (Scopus, Q3). *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку)*.

18. Nikulina A.O. Significance of single-nucleotide variants of anorexigenic hormone genes in childhood obesity. *Medicni perspektivi*. 2024;29(1):108-114. doi.org/10.26641/2307-0404.2024.1.300508. (Scopus). *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку)*.

19. Abaturov O.Ye., Nikulina A.O. Single-nucleotide variant rs1800139 of the *LRP1* gene as a factor in the development of obesity in children. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2024; 3(139): 10-17. doi: 10.15574/SP.2024.139.10. (Scopus). *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку)*.

20. Abaturov A., Nikulina A. Model for predicting the outcome of the weight management program. *Проблеми клінічної педіатрії*. 2024; 2(64): 22-32. doi. 10.24144/1998-6475.2024.64.22-32. *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку)*.

21. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 112819 від 02.05.2022 р. Ожиріння та розлади харчової поведінки: діагностика, профілактика і терапія / Абатуров О.Є., Юр'єва Л.М., Величко В.І., Кожина Г.М., Крючко Т.О., Леженко Г.О., Агафонова О.О., Бабич В.Л., Зеленська К.О., Кокашинський В.О., Нікуліна А.О., Радченко Т.М., Терьошина І.Ф., Токарева Н.М., Шорніков А.В., Шустерман Т.Й. *(Розробка ідеї, наукова інтерпретація, аналіз статистичних даних, підготовка матеріалів до експертизи)*.



22. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 112818 від 02.05.2022 р. Метаболічно асоційована жирова хвороба печінки / Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. *(Розробка ідеї, наукова інтерпретація, аналіз статистичних даних, підготовка матеріалів до експертизи)*.

23. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Коморбідні стани при ожирінні у дітей. Охорона здоров'я дітей та підлітків. Український міжвідомчий збірник 2022; 1: 9-12. doi.org/10.53457/2022.1.2. *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку)*.

24. Nikulina A. Association of single-nucleotide variants of the glucagon-like peptide-1 receptor gene with sweet taste preferences in children with obesity. Охорона здоров'я дітей та підлітків. Український міжвідомчий збірник. 2023; 1-2: 92-95. doi.org/10.53457/2023.2.8. *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку)*.

25. Abaturov A.E., Nikulina A.O., Petrenko L.L., Sova D.Yu. Stratification of controlled course of autoimmune diabetes mellitus as a low-level inflammation in children. Topical issues of the development of modern science. Publishing House "Accent". Sofia, Bulgaria. 2020:15-21. *(Збір клінічного матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку)*.

26. Abaturov A., Nikulina A., Nikulin D. Eating disorders associated with SNV TAS2R38 in children with obesity. Педіатрія сьогодні. 2022: 99-104. *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку)*.

27. Abaturov A.E., Nikulina A., Kolbasin P. Genetic predictors of metabolic unhealthy obesity in children. Topical issues of science and practice. Publishing House "Accent". London, Great Britain 2020: 287-292. doi: 10.46299/ISG.2020.II.VII. *(Збір клінічного матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку)*.

28. Abaturov A., Nikulina A., Minko I., Pashkevych S. Genetic variants of taste and obesity. Modernization of science and its influence on global processes. Bern, Swiss Confederation. November 5, 2021; Vol. 2.:69-71. doi 10.36074/scientia-05.11.2021. *(Збір клінічного матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку)*.

29. Крючко Т.О., Абатуров О.Є., Пода О.А., Кривуша О.Л., Бубир Л.М., Нікуліна А.О. Ефективність застосування препаратів бетаїн-аргінінового комплексу для профілактики та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки у дітей з ожирінням. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (Випуск 5). Київ, 2019:258-259. Реєстр. № 271/5/18. *(Розробка ідеї, наукова інтерпретація, аналіз статистичних даних, підготовка матеріалів до експертизи)*.

30. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Спосіб персоніфікованого прогнозування та лікування метаболічно нездорового ожиріння у дітей з лактазною недостатністю. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (Випуск 9). Київ, 2023:123-124. Реєстр. № 83/9/23. *(Розробка ідеї, наукова інтерпретація, аналіз статистичних даних, підготовка матеріалів до експертизи)*.

31. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Варіації смакових уподобань при фенотипах ожиріння у дітей. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2021; Т. XI, 3(41):4-5. doi:10.24061/2413-4260.XI.3.41.2021. *(Збір клінічного матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку)*.

32. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Фенотипи харчової поведінки та формування низькорівневого запалення й інсулінорезистентності. Гастроентерологія, 2020; 4 (54): 95. *(Збір клінічного матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку)*.

33. Abaturov A., Nikulina A. The role of leptin receptor gene polymorphism in the formation of insulin resistance in children. Metabolism Clinical and Experimental. 2021; Volume 116, Supplement, 154672, March 01: 82. doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154672. (Scopus, Q1). *(Збір клінічного матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку)*.

34. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О., Мінько І.О., Пашкевич С.С. Роль смакових уподобань в регуляції харчової поведінки у дітей. Новини і перспективи медичної науки: зб. мат. XXII конф. студ. та мол. учених: [під ред. Твердохліба

І.В., Бондаренко Н.С.]. Дніпро, 2022:51. (Збір клінічного матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку).

35. Abaturov A., Nikulina A., Nikulin D. *TAS2R38* taste receptor gene and metabolically unhealthy obesity. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2022; Volume 128, Supplement, March 01: 155003. doi.org/10.1016/j.metabol.2021.155003. (Scopus, Q1). (Збір клінічного матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку).

36. Abaturov A., Nikulina A., Nikulin D. Personalized treatment of metabolically unhealthy obesity in children. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2022;1 (129):13. (Збір клінічного матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку).

37. Abaturov A., Nikulina A. The role of single nucleotide variants of the lactase gene and the lactase gene enhancer *MCM6* in the development of metabolically unhealthy obesity in children. Collection of materials of the scientific and practical conference with international participation, dedicated to the 100th anniversary of the Tashkent Medical Academy, "100 years of the Tashkent Medical Academy – the era of great achievements and discoveries". "Tibbiyot nashriyoti matbaa uyi" MCHJ Toshkent; 2022: 84. (Збір клінічного матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку).

38. Abaturov A., Nikulina A. Risk of metabolically unhealthy obesity in children associated with lactase and *MCM6* genes. *Journal of rehabilitation medicine*. 2022; 54:16. (Scopus, Q1). (Збір клінічного матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку).

39. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Однонуклеотидні варіанти гена *PNPLA3* — генетичні модифікатори метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки. *Гастроентерологія*. 2022; 3(56): 72. doi.org/10.22141/2308-2097.56.3.2022.508. (Збір клінічного матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку).

40. Abaturov A., Nikulina A., Nikulin D. Single nucleotide variants of hypoxia-inducible factor-1 associated with Obstructive sleep apnea syndrome in obesity. *Ukrainian scientific medical youth journal*. 2023.Supplement №1 (137):37-38. (Збір клінічного матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку).

41. Abaturov A., Nikulina A., Nikulin D. Single Nucleotide Variants of the *MCM6* Gene as a Risk Factor for Metabolically Unhealthy Obesity in Children. *American Heart Journal*. 2022; 254:249. doi.org/10.1016/j.ahj.2022.10.045 (Scopus, Q1). *(Збір клінічного матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку)*.

42. Abaturov A., Nikulina A., Nikulin D. Single nucleotide variants of the *VDR* gene and cardiometabolic risk in obesity *American Heart Journal*. 2024; January; Volume 267: 116-117. doi.org/10.1016/j/ahj.2023.08.016 (Scopus, Q1). *(Збір клінічного матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку)*.

43. Abaturov A., Nikulina A., Nikulin D. Single Nucleotide Variants of the *PNPLA3* Gene Are Important Genetic Modifiers for the Progression of Metabolically Unhealthy Obesity in Children. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2023; Volume 142, Supplement, May 2023: 155450. doi.org/10.1016/j.metabol.2023. 155450. (Scopus, Q1). *(Збір клінічного матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку)*.

*Праці, в яких опубліковані додаткові наукові результати дисертації*

1. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Смакові уподобання, як предиктори ожиріння у дітей. *Міжнародний журнал педіатрії акушерства та гінекології*. Липень – Вересень 2021; 14 (1): 5-6. *(Збір клінічного матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку)*.

2. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Фенотипи ожиріння у дітей, клінічні прояви та генетичні асоціації (огляд літератури). *Здоров'я дитини*. 2020; 4 (15): 72-84. doi: 10.22141/2224-0551.15.4.2020.208476. *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку)*.

3. Abaturov A.E., Nikulina A.O. Expression of galectin 9 mRNA in lactose maldigestion and children's obesity. *International Journal of Integrative Pediatrics and Environmental Medicine*. 2019;5:10-15. *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку)*.

4. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Роль основних ефекторних клітин вродженої імунної системи в розвитку метазапалення жирової тканини при

ожирінні (огляд літератури). *Здоров'я дитини*. 2020; 5 (15). 123-137. doi: 10.22141/2224-0551.15.5.2020.211448. *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку)*.

5. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Значення вроджених лімфоїдних клітин у розвитку метазапалення при ожирінні (огляд літератури). *Здоров'я дитини*. 2020; 6 (15): 80-89. doi: 10.22141/2224-0551.15.5.2020.215533. *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку)*.

6. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Значення Т-клітин вродженої імунної системи в розвитку метазапалення жирової тканини при ожирінні (огляд літератури). *Здоров'я дитини*. 2020; 7-8 (15): 83-96. doi: 10.22141/2224-0551.15.5.2020.220352. *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку)*.

7. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Роль дендритних та В-клітин у розвитку метазапалення жирової тканини при ожирінні (огляд літератури). *Здоров'я дитини*. 2021; 1 (16): 60-74. doi: 10.22141/2224-0551.16.1.2021.226459. *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку)*.

8. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Значення  $\alpha\beta$ Т-клітин у розвитку метазапалення жирової тканини при ожирінні (огляд літератури). *Здоров'я дитини*. 2021; 2 (16): 173-192. doi: 10.22141/2224-0551.16.2.2021.229884. *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку)*.

9. Ожиріння та розлади харчової поведінки: діагностика, профілактика і терапія: посібник / за ред. О. Є. Абатурова та Л. М. Юр'євої // Львів: «Видавець Марченко Т.В.», 2021: 268. *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку за наступними розділами 3.5. Фенотипи ожиріння, 3.6. Вплив надлишкової маси тіла та ожиріння на органи і системи організму та коморбідність, 4. Генетичні форми ожиріння, 5. Ожиріння, індуковане лікарськими препаратами, 6. Діагностика ожиріння, 7. Діагностичні критерії коморбідних станів ожиріння)*.

10. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Метаболічно асоційована жирова хвороба/метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки: загальні

положення. (огляд літератури). *Здоров'я дитини*. 2024; 2 (19): 68-77. doi: 10.22141/2224-0551.19.2.2024.1683. (Scopus, Q4). *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку)*.

11. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Генетична схильність до метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки. (огляд літератури). *Здоров'я дитини*. 2024; 3(19): 50-59. doi: 10.22141/2224-0551.19.3.2024.1696. (Scopus, Q4) *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку)*.

## ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, одиниць, скорочень і термінів.....	26
<b>ВСТУП</b> .....	29

### **РОЗДІЛ 1. ЕТІОПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ОЖИРІННЯ У ДІТЕЙ, ЯК ПРЕДИКТОРА МЕТАБОЛІЧНО-АСОЦІЙОВАНИХ ХВОРОБ**

1.1. Класифікація та фенотипи ожиріння у дітей.....	41
1.2. Фактори ризику розвитку надлишкової маси тіла й ожиріння у дітей, зумовлені впливом експосоми.....	51
1.3. Фактори ризику розвитку надлишкової маси тіла й ожиріння у дітей, зумовлені особливостями геному.....	52
1.4. Патогенез ожиріння та особливості ремоделювання жирової тканини у дітей.....	75
1.5. Особливості харчової поведінки та смакові уподобання у дітей з ожирінням.....	81
1.6. Діагностичні критерії ожиріння і метаболічно-асоційованих коморбідних станів.....	83
1.7. Роль ожиріння при розвитку аутоімунного інсуліту у дітей.....	98
1.8. Лікування ожиріння у дітей.....	102

### **РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

2.1. Клінічна характеристика обстежених дітей.....	137
2.2. Методи дослідження.....	140

### **РОЗДІЛ 3. ПОРУШЕННЯ ХАРЧОВОЇ ПОВЕДІНКИ, ЩО ОБУМОВЛЕНІ СМАКОВИМИ ВАРІАЦІЯМИ ПРИ РІЗНИХ ФЕНОТИПАХ ОЖИРІННЯ У ДІТЕЙ**

3.1. Порухення харчової поведінки при різних фенотипах ожиріння у дітей.....	154
3.2. Смакові уподобання, як предиктори ожиріння у дітей.....	156
3.3. Роль однонуклеотидних варіантів гена <i>TAS2R38</i> .....	157

### **РОЗДІЛ 4. АСОЦІАЦІЯ ОДНОНУКЛЕОТИДНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНІВ, ЩО КОНТРОЛЮЮТЬ АПЕТИТ З ФЕНОТИПАМИ ОЖИРІННЯ У ДІТЕЙ**

4.1. Роль однонуклеотидних варіантів гена <i>LEPR</i> .....	160
4.2. Роль однонуклеотидних варіантів гена <i>GHRL</i> .....	166
4.3. Роль однонуклеотидних варіантів гена <i>GLP1R</i> .....	170
4.4. Роль однонуклеотидних варіантів гена <i>ССК</i> .....	176

## **РОЗДІЛ 5. АСОЦІАЦІЯ ОДНОНУКЛЕОТИДНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ЛІПІДНИЙ СТАТУС ТА АДИПОГЕНЕЗ ДІТЕЙ З ФЕНОТИПАМИ ОЖИРІННЯ**

5.1. Роль однонуклеотидних варіантів гена <i>FTO</i> .....	180
5.2. Роль однонуклеотидних варіантів гена <i>LRP1</i> .....	184
5.3. Роль однонуклеотидних варіантів гена <i>PNPLA3</i> .....	191

## **РОЗДІЛ 6. АСОЦІАЦІЯ ОДНОНУКЛЕОТИДНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНІВ, АСОЦІЙОВАНИХ З РОЗВИТКОМ МЕТАЗАПАЛЕННЯ З ФЕНОТИПАМИ ОЖИРІННЯ У ДІТЕЙ**

6.1. Роль однонуклеотидних варіантів гена <i>VDR</i> .....	199
6.2. Роль однонуклеотидних варіантів гена <i>LCT/MCM6</i> .....	207

## **РОЗДІЛ 7. ПРОГНОЗУВАННЯ НЕКОНТРОЛЬОВАНОГО ПЕРЕБІГУ АУТОІМУННОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1 ТИПУ У ДІТЕЙ**

7.1. Аналіз предикторів неконтрольованого перебігу аутоімунного цукрового діабету 1 типу у дітей .....	213
7.2. Алгоритм побудови прогностичної моделі неконтрольованого перебігу аутоімунного цукрового діабету 1 типу у дітей та приклади розрахунку .....	218

## **РОЗДІЛ 8. ПРОГНОЗУВАННЯ МЕТАБОЛІЧНО НЕЗДОРОВОГО ОЖИРІННЯ У ДІТЕЙ**

8.1. Роль клінічних прогностичних маркерів при розвитку МУО у дітей..	224
8.2. Роль генетичних прогностичних маркерів при розвитку МУО у дітей	243

## **РОЗДІЛ 9. АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ТА ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ АЛГОРИТМ ВЕДЕННЯ ДІТЕЙ З ОЖИРІННЯМ**



9.1. Оцінка ефективності немедикаментозного лікування .....	261
9.2. Оцінка ефективності медикаментозного лікування .....	279
9.3. Диференційований алгоритм ведення дітей з різними генетично детермінованими фенотипами ожиріння .....	292
<b>АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....</b>	<b>298</b>
<b>ВИСНОВКИ.....</b>	<b>332</b>
<b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....</b>	<b>335</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....</b>	<b>338</b>
ДОДАТОК А. СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА.....	413
ДОДАТОК Б. АПРОБАЦІЯ.....	422

## Перелік умовних скорочень, позначень, символів, одиниць і термінів

<b>АЛТ</b>	-	Аланінамінотрансфераза
<b>АМГ</b>	-	Антимюлерів гормон
<b>АСТ</b>	-	Аспартатамінотрансфераза
<b>ВЖК</b>	-	Вільні жирні кислоти
<b>ВЖТ</b>	-	Вісцеральна жирова тканина
<b>ВООЗ</b>	-	Всесвітня організація охорони здоров'я
<b>ГАМК</b>	-	γ-аміномасляна кислота
<b>ЖМТ</b>	-	Жирова маса тіла
<b>ІМТ</b>	-	Індекс маси тіла
<b>МАЗХП</b>	-	Метаболічно асоційована жирова хвороба печінки
<b>ОГТТ</b>	-	Оральний глюкозо-толерантний тест
<b>ПЖТ</b>	-	Підшкірно жирова тканина
<b>ПХП</b>	-	Порушення харчової поведінки
<b>СПКЯ</b>	-	Синдром полікістозних яєчників
<b>ССЗ</b>	-	Серцево-судинні захворювання
<b>ХП</b>	-	Харчова поведінка
<b>ЦД</b>	-	Цукровий діабет
<b>ЦНС</b>	-	Центральна нервова система
<b>α-MSH</b>	-	α-меланоцит-стимулюючий гормон (α melanocyte-stimulating hormone)
<b>ABSI</b>	-	Індекс форми тіла (a body shape index)
<b>АСС</b>	-	Ацетил-КоА карбоксилаза (acetyl-CoA carboxylase)
<b>ВІА</b>	-	Біоімпедансометрія (bioelectrical impedance analysis)
<b>СА</b>	-	Коефіцієнт атерогенності (coefficient of atherogenicity)
<b>САРТ</b>	-	Кокаїн та амфетамін-регульований транскрипт (cocaine and amphetamine-regulated transcript)
<b>ССК</b>	-	Холецистокінін (cholecystokinin)
<b>СДС</b>	-	Центр з контролю та профілактики захворювань (Centers for Disease

Control and Prevention)

<b>FTO</b>	- Білок, асоційований з жировою масою та ожирінням/ $\alpha$ -кетоглутарат-залежна діоксигеназа (fat mass and obesity-associated/ $\alpha$ -ketoglutarate dependent dioxygenase)
<b>GAD</b>	- Декарбоксилаза глутамінової кислоти (glutamic acid decarboxylase)
<b>GHRL</b>	- Грелін (ghrelin and obestatin prepropeptide)
<b>GIP</b>	- Шлунковий інгібуючий поліпептид (gastric inhibitory polypeptide)
<b>GLP-1</b>	- Глюкагоноподібний пептид 1 (glucagon-like peptide-1)
<b>GOAT</b>	- Грелін-О-ацилтрансфераза (ghrelin O-acyltransferase)
<b>GWAS</b>	- Дослідження загальногеномної асоціації людини (Genome Wide Association Studies)
<b>Hb<sub>A1c</sub></b>	- Глікозильований гемоглобін A <sub>1c</sub> (glycosylated haemoglobin A <sub>1c</sub> )
<b>HDL</b>	- Ліпопротеїни високої щільності (high-density lipoproteins)
<b>HOMA-IR</b>	- Індекс інсулінорезистентності (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance)
<b>IA-2</b>	- Тирозинфосфатаза IA-2 (tyrosine phosphatase IA-2)
<b>IDF</b>	- Міжнародна федерація діабету (International Diabetes Federation)
<b>LCT</b>	- Лактаза (lactase)
<b>LEP</b>	- Лептин (leptin)
<b>LEPR</b>	- Рецептор лептину (leptin receptor)
<b>LDL</b>	- Ліпопротеїни низької щільності (low density lipoproteins)
<b>LPL</b>	- Ліпопротеїнліпаза (lipoprotein lipase)
<b>LRP1</b>	- Протеїн, споріднений з рецептором ліпопротеїнів низької щільності 1 типу (low-density lipoprotein receptor-related protein 1)
<b>MAPK</b>	- Мітоген-активована протеїнкіназа (mitogen-activated protein kinase)
<b>MCM6</b>	- Компонент 6 мініхромосомного комплексу підтримки (minichromosome maintenance complex component 6)
<b>MC4R</b>	- Рецептор меланокортина 4 (melanocortin 4 receptor)
<b>MHO</b>	- Метаболічно здорове ожиріння (metabolically healthy obesity)
<b>MUO</b>	- Метаболічно нездорове ожиріння (metabolically unhealthy obesity)

<b>NCEP</b>	- Національна освітня програма з холестерину (National Cholesterol Education Program)
<b>NGSP</b>	- Національна програма стандартизації глікозильованого гемоглобіну (National Glycohemoglobin Standardization Program)
<b>NIH</b>	- Національний інститут здоров'я (National Institute of Health)
<b>NPY</b>	- Нейропептид Y (neuropeptide Y)
<b>PNPLA3</b>	- Протеїн, що містить пататинподібний домен фосфоліпази 3 (patatin-like phospholipase domain-containing protein 3)
<b>PPAR<math>\alpha</math></b>	- Рецептор $\alpha$ , який активується проліфератором пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor $\alpha$ )
<b>SDS</b>	- Стандартні відхилення (standard deviation score)
<b>SNV</b>	- Однонуклеотидні варіанти генів (single nucleotide variants)
<b>TG</b>	- Тригліцериди (triglycerides)
<b>VDR</b>	- Рецептор вітаміна D (vitamin D receptor)
<b>UDCA</b>	- Урсодезоксихолева кислота (ursodeoxycholic acid)
<b>VAI</b>	- Індекс вісцерального ожиріння (visceral adiposity index)
<b>VLDL</b>	- Ліпопротеїни дуже низької щільності (very low density lipoproteins)
<b>WCIRDC</b>	- Всесвітній конгрес з резистентності до інсуліну, діабету та серцево-судинних захворювань (World Congress Insulin Resistance, Diabetes & Cardiovascular Disease)
<b>WHR</b>	- Співвідношення окружностей талії і стегон (waist to hip ratio)
<b>WHtR</b>	- Співвідношення окружності талії до довжини тіла (waist-height-ratio)
<b>WOF</b>	- Всесвітня федерація ожиріння (World Obesity Federation)
<b>ZnT8</b>	- Цинковий транспортер 8 (zinc transporter 8)

## ВСТУП

### Актуальність

Несприятлива демографічна ситуація в Україні зумовлена розповсюдженням хвороб цивілізації (ожиріння, цукрового діабету (ЦД), дисліпідемії, артеріальної гіпертензії, метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки) та потребує ранньої діагностики, персоніфікованого лікування й удосконалення шляхів профілактики цих захворювань саме в дитячому віці [1, 2, 4, 9, 135]. Щорічно в світі від неінфекційних хвороб гине близько 15 млн осіб. Рівень смертності, спричинений хворобами цивілізації підвищений у певній категорії осіб, яких об'єднують до групи «високого ризику» стосовно розладів метаболізму [140]. Фактично, менеджмент ожиріння слід розглядати як головну мету боротьби з епідемією неінфекційних захворювань людини, що постійно зростають. Понад 1 мільярд людей у світі мають ускладнення, пов'язані з ожирінням. Поширеність ожиріння набула пандемічного характеру, за останні 32 роки збільшившись вдвічі серед дорослих та в чотири рази серед дітей (тобто близько у 160 млн). В Європейському регіоні станом на 2022 рік рівень поширеності надлишкової маси тіла серед дітей складав 24%, а ожиріння – 10% серед хлопчиків та 8% серед дівчаток віком 5-19 років. Поширеність надмірної маси тіла та ожиріння в Україні у дітей та підлітків у віці 7-17 років складала 26% у хлопчиків і 13,9% у дівчат [113, 117, 641].

Ожиріння є результатом фенотипового прояву складних генетичних особливостей в певних життєвих умовах. Спостерігається тривожна тенденція до збільшення захворюваності на метаболічно нездорове ожиріння (*metabolically unhealthy obesity* – MUO), особливо серед дітей [610, 613]. Швидке зростання поширеності ожиріння за останні 30 років є головним чином результатом культурних та екологічних впливів. Дієта з високою енергетичною місткістю, збільшений розмір порцій, низька фізична активність та малорухливий спосіб життя, а також порушення харчової поведінки вважаються важливими факторами ризику розвитку ожиріння. Ці поведінкові та екологічні фактори призводять до

змін у структурі жирової тканини (гіпертрофія та гіперплазія адипоцитів, запалення) та секреції (наприклад, адипокінів).

Цукровий діабет, як хвороба цивілізації, виступає однією з головних причин смертності в більшості розвинених країн і є істотні докази, що збільшення поширеності ЦД та його ускладнень може прийняти епідемічний характер в державах, що розвиваються. Поширеність ЦД серед дітей віком до 18 років збільшилася за останні 5 років на 21,1% [4]. Ожиріння також залучено в різні механізми, що потенціюють ризик розвитку ЦД 1 типу, довготривалі метаболічні ускладнення, що посилюють, особливо серцево-судинні захворювання та призводять до потенційного зниження очікуваної тривалості життя в популяції [379, 595]. Саме аутоімунний інсуліт є причиною абсолютної інсулінової недостатності у більшості (90-97%) дітей [300]. Вагомого значення, як маркерам аутоімунного інсуліту в дитячому віці, надають антитілам до глутаматдекарбоксилази (glutamate decarboxylase – GAD), острівцевих клітин, протеїну 2 тирозинфосфатази або антигену - 2 інсуліноми тирозинфосфатази (insulinoma-antigen (IA) – 2 $\alpha$ ), транспортерів цинку 8 (ZnT8) та С-кінця транспортерів цинку (С-кінець ZnT8) [502]. Високий ризик неконтрольованого ЦД 1 типу, з маніфестацією захворювання протягом послідуєчих 10 років, в 70-100% випадків характеризується первинним одночасним підвищенням аутоантитіл до двох та більше антигенів  $\beta$ -клітин підшлункової залози [657].

У більшості країн зростання поширеності ЦД 2 типу серед дітей та підлітків відбувається одночасно зі збільшенням поширеності дитячого ожиріння. ЦД 2 типу пов'язаний з генетично детермінованими дефектами секреції інсуліну, метазапаленням та метаболічним стресом. На сьогодні були висунуті гіпотези про множинні механізми, включаючи глюкотоксичність, ліпотоксичність, окислювальний стрес, стрес ендоплазматичного ретикулуму, утворення амілоїдних відкладень в острівцях Лангерганса, що беруть участь у патогенезі захворювання. У заключному десятилітті минулого століття численні дослідження (проспективні та перехресні) підтвердили роль хронічного низькорівневого запалення як патогенетичного фактора ЦД 2 типу. Було

показано, що підвищені рівні різних маркерів і медіаторів запалення, включаючи фундаментальні маркери, від таких як кількість лейкоцитів, С-реактивний білок (СРБ), до більш специфічних цитокінів, що циркулюють в жировій тканині, таких як адипокіни та інтерлейкін-6 (ІЛ-6), ІЛ-1 $\beta$ , корелюють з виникненням ЦД 2 типу.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Робота виконана в рамках НДР кафедри педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського державного медичного університету: «Генотип-асоційована персоналізація діагностичного та лікувального процесу у дітей з хворобами респіраторної, ендокринної та травної систем» (№ держреєстрації 0118U006629), «Прогнозування розвитку дитячих захворювань, асоційованих з цивілізацією» (№ держреєстрації 0120U101324) та «Прецизійні підходи до діагностики та лікування соматичних та ендокринних захворювань у дітей» (№ держреєстрації 0123U105100).

**Метою нашої роботи** є підвищення ефективності лікування ожиріння та профілактики асоційованих з ним ускладнень в дітей шляхом розробки персоналізованого підходу до терапії метаболічно нездорового ожиріння з урахуванням генотипів однонуклеотидних варіантів причинно значущих генів, відповідальних за ініціацію хронічного низькорівневого запалення та створення моделей прогнозу індивідуальної траєкторії ризику формування метаболічних порушень.

**Для реалізації мети дослідження були поставлені наступні завдання.**

1. Вивчити клініко-лабораторні особливості перебігу ожиріння в дітей у залежності від фенотипів захворювання, асоційованих з хронічним низькорівневим запаленням.
2. Дослідити рівень маркерів низькорівневого запалення (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, С-реактивного білку) та адипокінів у дітей з різними метаболічними фенотипами ожиріння.
3. Розрахувати відношення шансів, щодо внеску однонуклеотидних варіантів генів-кандидатів у ймовірність формування різних метаболічних фенотипів ожиріння для подальшої диференційної оцінки ролі генетичної компоненти.

4. Оцінити тип порушення харчової поведінки та варіабельність смакових уподобань у дітей з різними фенотипами ожиріння.
5. Виявити ознаки контрінсулярного імуногенезу в дітей з порушенням толерантності до вуглеводів за рахунок дослідження аутоантитіл до глутаматдекарбоксилази, острівцевих клітин, тирозинфосфатази, транспортерів цинку.
6. Розробити математичну модель прогнозування ймовірності формування неконтрольованого перебігу цукрового діабету 1 типу на ранньому діагностичному етапі для ефективної профілактики ускладнень цього захворювання.
7. Розробити математичну модель прогнозування ймовірності формування метаболічно нездорового ожиріння на ранньому діагностичному етапі для ефективної профілактики цукрового діабету 2 типу.
8. Визначити вплив комплексної міждисциплінарної програми управління масою тіла (weight management program – WMP) та фармакотерапії (anti-obesity medications – АОМ) на ефективність лікування ожиріння у дітей.
9. Розробити диференційований алгоритм ведення дітей з різними генетично детермінованими фенотипами ожиріння.

**Об'єкт дослідження:** ожиріння та метаболічні порушення у дітей 6-18 років.

**Предмет дослідження:** однонуклеотидні варіанти генів, асоційовані з ожирінням, маркери хронічного низькорівневого запалення, ліпідний статус, аутоантитіла до глутаматдекарбоксилази, острівцевих клітин, тирозинфосфатази, транспортерів цинку.

**Методи дослідження:** клінічні (згідно Наказу МОЗ України від 24.09.2022 №1732 «Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Ожиріння у дітей»), імунобіохімічні (біохімічний аналіз крові з визначенням печінково-ниркового комплексу, ліпідограма, оральний глюкозо-толерантний тест), імуноферментні (визначення глікозильованого гемоглобіну (Hb<sub>A1c</sub>), індексу НОМА, рівня антитіл до глутаматдекарбоксилази, острівцевих клітин, тирозинфосфатази, транспортерів



цинку), молекулярно-імунологічні (дослідження рівнів IL-1 $\beta$ , IL-6, С-реактивного білку, лептину та адипонектину), молекулярно-генетичні (полімеразна ланцюгова реакція, повне геномне секвенування), інструментальні (сонографія органів черевної порожнини, фіброеластографія печінки, денситометрія, біоімпедансометрія), психологічні з використанням адаптованої версії «Голландського опитувальника харчової поведінки» (Dutch Eating Behavior Questionnaire – DEBQ) та «Опитувальника уподобань до їжі та напоїв» (Food and Beverage Preferences Questionnaire – FBPQ), статистичний та біоінформаційний аналіз.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Визначені імуногенетичні предиктори, що впливають на ризик виникнення ожиріння та асоційованих з ним метаболічних порушень у дітей, на основі вивчення низькорівневого запалення та повного секвенування геному. Наведені дані, що дозволяють уточнити патогенетичні механізми персистенції хронічного запального процесу, контрінсулярного імуногенезу, формування інсулінорезистентності та методи прогнозування ЦД у дітей на ранньому діагностичному етапі. Представлені нові аспекти ролі спадкового фактору в формуванні та прогресуванні полігенного ожиріння у дітей. Вперше показана поширеність однонуклеотидних варіантів генів *лептинового рецептора* (leptin receptor gene – *LEPR*), *греліну* (*ghrelin* – *GHRL*), *рецептора глюкагонподібного пептида 1* (*glucagon-like peptide 1 receptor* – *GLP1R*), *гена холецистокініна* (*cholecystokinin* – *CCK*), *жирової маси тіла та ожиріння* (*fat mass and obesity-associated* – *FTO*), *протеїну, що містить пататинподібний домен фосфоліпази 3* (*patatin-like phospholipase domain-containing protein 3* – *PNPLA3*), *протеїну, спорідненого з рецептором ліпопротеїнів низької щільності 1 типу* (*low-density lipoprotein receptor-related protein 1* – *LRP1*), *рецептора вітаміна D* (*vitamin D receptor* – *VDR*), *лактази* (*lactase* – *LCT*), *мініхромосомного комплексу підтримки компоненту 6* (*minichromosome maintenance complex component 6* – *MCM6*), *члена 38 смакового рецептора 2* (*taste 2 receptor member 38* – *TAS2R38*) серед дітей з ожирінням в Україні.

Вперше ідентифіковано 45 нових варіантів генів із не визначеним раніше клінічним значенням, які продемонстрували асоціацію з розвитком метаболічно нездорового ожиріння: гена *GHRL* (rs139684563), гена *FTO* (rs1080312, rs2287142, rs17823223, rs542356043, rs778691805); гена *GLP1R* (rs761386, rs1042044, rs1126476, rs2235868, rs3765468, rs61754624, rs6918287, rs6923761, rs10305420, rs10305421, rs10305457, rs10305492, rs10305493, rs1472308929); гена *PNPLA3* (rs139051, rs139047, rs779127153, rs4823173, rs2072906 та відсутній у базах даних dbSNP в позиції 44322818); гена *LRP1* (rs11172124, rs1252748027, rs1252748027, rs1335360405, rs138034669, rs138348495, rs150340911, rs1800137, rs199538567, rs199541546, rs200442207, rs34423990, rs34574998, rs34790089, rs36095408, rs367965913, rs371256123, rs746675318, rs76589759). Встановлено, що не лише однонуклеотидні заміни, але й варіація числа копій (copy number variation – CNV) гена *LEPR* rs3790435 пов'язані з посиленням активності метазапалення.

Надано характеристику двох фенотипів метаболічного ожиріння у дітей: фенотипу метаболічно нездорового ожиріння на основі наявності показників метазапалення, атерогенності, збільшення жирової маси тіла, остеопенії та інсулінорезистентності, а також фенотипу метаболічно здорового ожиріння – за відсутності даних показників.

Визначено внесок механізмів запалення, лептинорезистентності та інсулінорезистентності у розвиток різних фенотипів ожиріння у дітей. Вперше встановлено цінність маркеру адипонектину, як фактора, що знижує кардіоваскулярний ризик; лептину та базального інсуліну, як факторів лептино- та інсулінорезистентності; маркеру ліпопротеїнів високої щільності та тригліцеридів, як факторів, що зумовлюють рівень атерогенності; інтерлейкінів IL-6, IL-1 $\beta$ , як маркерів метазапалення, в процесі прогнозування трансформації фенотипу МНО у фенотип МУО.

Вперше створено діагностичний алгоритм, який поєднує визначення маркеру рівня 25-гідроксихолекальциферолу в сироватці крові з денситометрією, біоімпедансометрією та з визначенням рівня жирової маси тіла й генотипуванням

за SNV гена *VDR* для диференційної діагностики різних фенотипів ожиріння. Підкреслено внесок дефіциту вітаміну D у формування остеопенії при MUO.

Вперше створено діагностичний алгоритм, який поєднує генотипування за SNV генів *LEPR*, *GHRL*, *GLP1R*, *CCK*, *FTO*, *PNPLA3*, *LRP1*, *VDR* та *LCT/MCM6*, *TAS2R38*, визначення рівня концентрації ІЛ-6, ІЛ-1 $\beta$ , адипонектину, лептину, інсуліну у сироватці крові та результатів фіброеластографії, денситометрії, біоімпедансометрії для диференційної діагностики різних фенотипів ожиріння та селекції хворих з фенотипом MUO.

Вперше визначений внесок SNV rs713598 гена *TAS2R38* у зниження смакових переваг до гіркої їжі та продемонстровано, що він підвищує ризик утворення MUO у бодіпозитивних дітей.

Вперше встановлено прогностичну значущість однонуклеотидних варіантів генів, як маркерів у виявленні ризику розвитку MUO у дітей та доведено можливість використання генотипування за *LEPR*, *GHRL*, *GLP1R*, *CCK*, *FTO*, *PNPLA3*, *LRP1*, *VDR* та *LCT/MCM6*, *TAS2R38* для прогнозування розвитку MUO й прогнозування ефективності лікування ожиріння у дітей.

Вперше надано модель прогнозу ефективного результату немедикаментозної терапії ожиріння на ранньому діагностичному етапі, доведено найбільший внесок в ефективний результат немедикаментозного лікування наступних генотипів: GG SNV rs1136644 гена *LPP*, AG SNV rs6698963 гена *GALNT2*, GG SNV rs1137101 гена *LEPR*, CT/TT SNV rs17823223 гена *FTO*, TC/CC SNV rs2307111 гена *POC5* та CC SNV rs1800139 гена *LRP1*.

Вперше показано, що ефективний результат фармакотерапії найбільш асоційований з генотипами: AG/GG SNV rs149271 та AG/GG rs40831 гена *APOBR*; CC rs2072906 гена *PNPLA3*; TT rs3790435 гена *LEPR*.

Вперше продемонстровано, що у дітей в дебюті неконтрольованого перебігу ЦД 1 типу має місце надлишок жирової маси тіла при належній масі тіла, в порівнянні з дітьми, що мали контрольований перебіг та здоровими дітьми, що надало можливість віднести дану групу дітей до фенотипу ожиріння без

надлишкової маси тіла. Вперше надано модель прогнозу неконтрольованого перебігу при ЦД 1 типу, що вперше виявлений.

Згідно з отриманими даними патогенетично обґрунтована та створена **концепція** розвитку метаболічно нездорового ожиріння та його ускладнень, яка полягає у визначеній ролі однонуклеотидних варіантів генів, що детермінують метаболічні порушення і пов'язані з інсулінорезистентністю, атерогенністю, остеопенією та цитокін-індукованою адипозопатією з розвитком персистуючого метазапалення.

Внаслідок цього можна вважати, що полігенне ожиріння є фенотиповим проявом хронічної реакції організму на перманентне та надзвичайне навантаження екзогенних факторів, асоційованих з цивілізацією.

Розвиток цієї реакції обумовлений однонуклеотидними варіантами численного пулу генів, які беруть участь у регуляції апетиту, харчової поведінки (ХП), обміну вуглеводів, ліпідів та метазапалення, а також детермінують ефективність лікування ожиріння.

Наявність SNV різних, причинно значущих генів, що не пов'язані з синдромальним ожирінням, є основою формування гетерогенних фенотипів ожиріння:

- ожиріння, асоційованого з SNV «центральных» генів, що клінічно проявляється надлишковим вмістом жирової тканини на тлі збільшення загальної маси тіла і може бути пов'язане з інсулінорезистентністю;
- ожиріння, не асоційованого з SNV «центральных» генів, переважно проявляється надлишковим вмістом жирової тканини на тлі фізіологічної маси тіла і, найчастіше, пов'язано з інсулярною недостатністю.
- ожиріння, асоційованого з SNV «периферичних» генів, що характеризується розвитком надлишкового вмісту вісцеральної жирової тканини та метазапалення з трансформацією метаболічно здорового ожиріння у метаболічно нездорове ожиріння.

Ефективність лікування МНО більшою мірою визначається модифікацією способу життя, тоді як для лікування МУО потрібна фармакотерапія. Фенотип і

перебіг метаболічного ожиріння обумовлює диференційований алгоритм лікування та подальший супровід дітей з ожирінням.

**Практичне значення отриманих результатів.** Стратегія пошуку нових маркерів-кандидатів в патогенезі низькорівневого запалення при ожирінні та асоційованих з ним ускладнень знижує метаболічний ризик захворюваності на зазначені хвороби шляхом його прогнозування на ранньому діагностичному етапі, дозволяє персоналізувати терапію та, в цілому, попереджати загрозливі для життя наслідки. Розроблено алгоритм прогнозування метаболічно нездорового ожиріння у дітей за рахунок виокремлення таргетних груп пацієнтів-носіїв кластерних асоціацій однонуклеотидних варіантів генів, що пов'язані зі смаковими уподобаннями (генотип CG SNV rs713598 гена *TAS2R38*); що впливають на апетит (генотип TT SNV rs3790435 гена *LEPR*, генотип AT SNV rs4684677 гена *GHRL*, генотипи GA SNV rs3765468, CC rs1042044 гена *GLP1R*, генотип GG SNV rs754635 гена *CCK*); що впливають на адипогенез та ліпідний статус (генотипи AG rs2287142, CC rs17823223 гена *FTO*, генотип CT SNV rs1800139 гена *LRP1*, генотипи CG SNV rs738409, CT SNV rs738408, GA SNV rs4823173 та AG SNV rs2072906 гена *PNPLA3*); що асоційовані із хронічним низькорівневим запаленням (генотипи AG SNV rs12721365, rs2228572 гена *VDR*, генотипи AG rs3213891, GA rs3213890, CT rs3754689 гена *LCT* та генотип GA rs1057031 гена *MCM6*).

Розроблено алгоритм прогнозування метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки серед дітей з ожирінням на основі SNV гена *PNPLA3* з виокремленням таргетної групи пацієнтів зі сполученням генотипів CG SNV rs738409, CT SNV rs738408, GA SNV rs4823173 та AG SNV rs2072906 гена *PNPLA3*.

Створено алгоритм персоніфікованої дієтотерапії у дітей з порушеннями смакових уподобань для профілактики розвитку метаболічно нездорового ожиріння, за рахунок ранньої діагностики порушень смакових уподобань до гіркоти шляхом використання опитувальника FBPQ.

Запропоновано алгоритм персоніфікованого ведення пацієнтів з різними фенотипами ожиріння та мальдигестією лактози за рахунок виокремлення

таргетної групи пацієнтів з генотипами AG SNV rs3213891, GA SNV rs3213890, CT SNV rs3754689 гена *LCT* та генотипом GA SNV rs1057031 гена *MCM6*.

Шляхом виявлення генетично детермінованих маркерів контрінсулярного імуногенезу та низькорівневого запалення було розроблено математичні моделі прогнозування неконтрольованого перебігу ЦД 1 типу та метаболічно нездорового ожиріння у дітей. Представлені моделі прогнозування дозволяють достовірно передбачати розвиток ускладнень, зумовлених контрінсулярним імуногенезом та інсулінорезистентністю.

**Теоретичне значення результатів дисертації.** У дисертаційному дослідженні отримані нові наукові дані, які розширюють теоретичні уявлення стосовно фенотипів ожиріння, асоційованих з хронічним низькорівневим запаленням. Обґрунтована необхідність комплексної оцінки клініко-генетичних факторів ризику формування та розвитку МУО та своєчасної корекції виявлених метаболічних порушень. Визначені маркери ранньої діагностики захворювання та створена система прогнозування несприятливого перебігу МУО у дітей, неконтрольованого перебігу ЦД 1 типу у дітей з фенотипом ожиріння з належною масою тіла, при якому спостерігається надлишок жирової тканини (>30%). Це є науковим підґрунтям для розробки подальших наукових підходів щодо лікування даної категорії хворих.

**Впровадження результатів дослідження** в практичні заклади охорони здоров'я: ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського» ПОР», КНП Запорізька обласна дитяча клінічна лікарня» ЗОР», КНП «Ужгородська міська дитяча клінічна лікарня» УМР» та в навчальний процес кафедри педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського ДМУ, кафедри педіатрії №2 Полтавського ДМУ.

### **Особистий внесок здобувача**

Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням. Авторкою особисто проведено аналіз наукової літератури за темою дисертації, визначено

наукову гіпотезу, концепцію, мету й завдання дисертаційної роботи, вивчено клініко-генетичні особливості перебігу ожиріння з різними фенотипами із застосуванням сучасних статистичних методів. Здобувачка організувала забір матеріалу для молекулярно-генетичних досліджень. Авторкою забезпечено впровадження розробок наукових досліджень у клінічну практику. Дисертанткою самостійно написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки та практичні рекомендації, підготовлено до друку наукові праці, виступи, видано 2 нововведення у сфері охорони здоров'я України.

### **Апробація результатів дисертації**

Основні положення роботи доповідалися та обговорювалися на: XXII- XXV Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії» м. Київ (16.09.20, 17.09.21, 16.09.22, 22.09.23); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті», м. Одеса (29.10.20, 29.10.21, 24.11.22, 28.04.23, 19.04.24); 18th-21th World Congress Insulin Resistance, Diabetes & Cardiovascular Disease, Los Angeles, USA (04.12.20, 04.12.21, 04.12.22, 07.12.23); Obesity: From Cell to Patient, Silverthorne, USA (02.02.21); «Ukraine Pediatric Global-2021,2023», м. Київ (24.03.21, 18.10.23); «Актуальні мультидисциплінарні питання перинатології, неонатології та педіатрії: клінічні і правові аспекти», м. Львів (19.10.21); XV Конгресі педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії», м. Київ (13.10.2021); IMCIDU 2021, Izmir, Turkey (10.12.21); «Педіатричні здобутки сьогодення», м. Харків (13.01.22); «Педіатрія сьогодення», м. Київ (19.11.22); «ІПП-2022, 2024: Інтернаціональна платформа інтегративної педіатрії», м. Київ (4.03.22, 18.04.24); «Новини і перспективи медичної науки», м. Дніпро (4.05.22); 7th Baltic and North Sea Conference on Physical and Rehabilitation Medicine, Tartu, Estonia (9.06.22); The 6th, 7 th Heart in Diabetes, Philadelphia, USA (26.06.22, 9.06.23); «XIV Український гастроентерологічний тиждень», м. Дніпро (29.09.22); «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків», м. Харків (17.11.2022, 16.11.23); «Респіраторні читання 2023», м. Дніпро (16.03.23); The 23rd International

conference of genetics "Genetics and genomics", Melbourne, Australia (21.07.23); «Поліморбідна патологія органів травлення у практиці сімейного лікаря», м. Дніпро, (01.11.23); «Коморбідний ендокринологічний пацієнт 2023», м. Київ (12.12.23).

### **Публікації**

За результатами дисертації опубліковано 54 наукові праці, у т. ч. 1 монографія, 21 стаття у наукових фахових виданнях України та/або проіндексованих у міжнародних наукометричних базах Scopus Web of Science Core Collection Q3-Q4, 4 статті та 14 тез у матеріалах наукових конференцій міжнародного та загальнодержавного рівня, включаючи 6 тез у наукових виданнях, що індексуються у міжнародних наукометричних базах Scopus Q1, 2 свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір, 2 нововведення, 9 літературних оглядів, 1 навчально-методичний посібник. Повнота опублікування результатів відповідає вимогам наказу МОН України «Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук» (23.09.2019 №1220) та п.8 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук» (Постанова КМ України від 17.11.2021 №1197). Обсяг статей є достатнім для презентацій результатів дисертаційного дослідження.

### **Обсяг та структура дисертації**

Дисертація викладена на 426 сторінках комп'ютерного тексту, складається з анотації, вступу, розділів аналізу сучасного стану проблеми ожиріння у дітей, матеріалів і методів дослідження, семи розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків та практичних рекомендацій.

**Список використаних джерел** включає 662 найменування, з яких – 13 кирилицею і 649 – латиною (займає 74 сторінок). Робота представлена 64 таблицями та 70 рисунками, які займають 100 сторінок, 2 додатки займають 14 сторінок.



# РОЗДІЛ 1. ЕТІОПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ОЖИРІННЯ У ДІТЕЙ, ЯК ПРЕДИКТОРА МЕТАБОЛІЧНО- АСОЦІЙОВАНИХ ХВОРОБ (огляд літератури)

## 1.1. Класифікація та фенотипи ожиріння у дітей

Ожиріння – це синдром, що характеризується наявністю надлишкової маси жирової тканини, відносного вмісту жиру в організмі більше 25% для осіб чоловічої статі й 30% для жіночої статі, відповідно.

В основі розвитку надлишку жирової тканини лежить переважання надходження над витратою енергії, а саме позитивний енергетичний баланс, тісно пов'язаний з малорухливим способом життя і превалюванням висококалорійних продуктів харчування [80, 487].

Класифікація ожиріння з урахуванням етіології та генетичного варіанту представлена в табл. 1.1.

Окремою підгрупою вторинного ожиріння є ятрогенне, викликане тривалим постільним режимом, прийомом глюкокортикоїдів, антидепресантів та інших препаратів. До ятрогенних форм ожиріння включають нейрохірургічні процедури, в ділянці гіпоталамусу (наприклад, при резекції краніофарингіоми) та променеви терапію пухлин головного мозку.

Виділено поодинокі форми моногенного ожиріння та синдромального ожиріння. В цілому ці форми ожиріння зустрічаються у 2-4% всіх осіб з ожирінням, серед яких велику частку становлять носії функціонально значимих мутацій генів рецептора меланокортину-4 та лептину. Було показано, що ця аутосомно-домінантна форма ожиріння збільшує масу тіла дорослої людини приблизно на 15 та 30 кг у чоловіків та жінок відповідно [156]. Аутосомно-рецесивно успадкований дефіцит лептину є єдиною формою моногенного ожиріння, яку можна лікувати за допомогою замісної терапії лептином [185].

**Класифікація ожиріння [249; модифікація]**

Параметри класифікації	Типи ожиріння
I. За етіологічним фактором	<p>1. Ожиріння багатофакторне (первинне)</p> <p>2. Ожиріння, пов'язане з певним етіологічним фактором</p> <p>2.1. Ожиріння ятрогенне:</p> <p>2.1.1. Ожиріння, що виникає в результаті або посилюється збільшенням маси тіла, викликаним прийомом ліків.</p> <p>2.1.2. Ожиріння, що виникає в результаті або погіршується іншими ятрогенними процедурами.</p> <p>2.1.3. Ожиріння, що виникає в результаті або погіршується певним захворюванням/станом.</p> <p>2.2. Ожиріння, що виникає в результаті або погіршується певним ендокринним захворюванням (надниркове, панкреатичне (гіперінсулінізм), гіпотиреоїдне, гіпогонадне).</p> <p>2.3. Ожиріння, що виникає через певне новоутворення або ускладнюється ним.</p> <p>2.4. Ожиріння, що виникає в результаті великого депресивного розладу або посилюється ним.</p> <p>2.5. Ожиріння, що виникає або посилюється іммобілізацією/бездіяльністю.</p> <p>2.6. Ожиріння, пов'язане з більш ніж одним певним етіологічним фактором.</p> <p>3. Ожиріння внаслідок моногенного захворювання/генетичного синдрому:</p> <p>3.1. Моногенне</p> <p>3.2. Синдромальне (синдром Прадера-Віллі, Лоуренса-Муна-Барде-Бідля, Фреліха, Морган'ї-Стюарта-Мореля, Бер'єсона-Форсмана-Лемана, Альстрема, глікогеноз 1-го типу тощо)</p> <p>3.3. Полігенне</p> <p>3.4. Ожиріння, в основі якого лежать епігенетичні порушення</p> <p>4. Ожиріння через інші основні причини</p>
II. Згідно значенню ІМТ для відповідного віку та статі	<p>Надлишкова маса тіла: <math>\geq 85</math> &lt; 95-й перцентиль;</p> <p>Ожиріння: 0–119% <math>\geq 95</math>-й перцентиль у дітей більше 2 років*;</p> <p>Екстремальне ожиріння I класу: 120-139% <math>\geq 95</math>-й перцентиль у дітей більше 2 років;</p> <p>Екстремальне ожиріння II класу: понад 140% <math>\geq 95</math>-й перцентиль у дітей більше 2 років</p>
III. Згідно ризику для здоров'я	<p>Низький</p> <p>Середній</p> <p>Високий</p>

**Примітка:** \*дитина віком до 2 років має ожиріння, якщо маса тіла відносно зросту  $\geq 97$ -й перцентиль.

За типом розподілу жирової тканини ожиріння класифікується на: андроїдний (абдомінальний, вісцеральний, верхній), гіноїдний (глютеофеморальний, підшкірний, нижній) та змішаний типи. Цікавим є те, що розвиток жирової тканини різних областей контролюються різними сайт-специфічними групами генів: вісцеральна жирова тканина (ВЖТ) контролюється генами *HOXA6*, *HOXA5*, *HOXA3*, *IRX2* і *TBX5*, підшкірно жирова тканина (ПЖТ) сіднично-стегнової області - генами *HOTAIR*, *SHOX2* і *HOXC11* [531].

За даними консенсусу Міжнародної Діабетичної Федерації (International Diabetes Federation – IDF), в якому наведено, що саме абдомінальне ожиріння, коли окружність талії перевищує 90-й перцентиль для дітей 6-15 років або понад 94 см для юнаків у віці 16-18 років та понад 80 см для дівчат 16-18 років, підвищує ризик розвитку хронічних захворювань і смерті, в першу чергу від серцево-судинних подій. Гіноїдний тип ожиріння характеризується переважно збільшенням окружності стегна вище 90-го перцентилля [25, 463, 607].

Було встановлено, що розподіл надлишкового жиру в різних депо асоціюється з кардіометаболічними ускладненнями. Центральне або абдомінальне ожиріння, яке характеризується яблукоподібною формою тіла, пов'язане з ризиком метаболічних порушень, а ожиріння з акумуляцією жиру переважно в глютеофеморальних областях, що надає тілу грушеподібної форми, асоційоване з метаболічним здоров'ям [262]. Фактично, надлишкова маса тіла або ожиріння значно збільшує ризик розвитку таких захворювань, як: ЦД 2 типу, дисліпідемія, метаболічні асоційовані хвороби печінки і підшлункової залози, жовчнокам'яна хвороба, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда, церебральна васкулопатія, артропатія, синдром полікістозних яєчників, синдром апное уві сні. Крім метаболічних і серцево-судинних захворювань ожиріння асоціюється з розвитком бронхіальної астми, остеоартриту, депресії, когнітивних порушень і неопластичних процесів, які знижують рівень якості життя та соціального благополуччя [75, 81, 146].

Зважаючи на той факт, що ожиріння – це складне біопсихосоціальне захворювання, її фенотипові прояви в людській популяції носять варіативний характер, який залежить від генетичної схильності індивідуума, багатьох екологічних та соціальних факторів, і може проявлятися різними фенотипами [117, 319]. В даний час серед випадків полігенного ожиріння розрізняють два фенотипи: один з яких, що характеризується відсутністю метаболічних порушень, отримав назву «**метаболічно здорове ожиріння**» (metabolically healthy obesity – МНО) з низьким або середнім ризиком для здоров'я, а другий, за рахунок наявності метаболічних ускладнень ожиріння – «**метаболічно нездорове ожиріння**» (metabolically unhealthy obesity – МУО) з високим ризиком для здоров'я [48, 567], табл. 1.2.

Таблиця 1.2

## Критерії діагностики МНО, МУО [106, 583, 596]

Показник	Критичне значення	МНО	МУО
ІМТ	+2 SDS, 95-й перцентиль	↑	
Жирова маса	95-й перцентиль	↑ (переважно ПЖТ)	↑ (переважно ВЖТ)
Нежирова маса		↑	Норма
М'язова маса і сила		↑	Норма
Переносимість кардіореспіраторних навантажень		↑	↓
ЛПВЩ	1,03 ммоль/л (400 мг/л)	↑	↓
ТГ	1,7 ммоль/л (1500 мг/л)	↓	↑
Артеріальний тиск (систоличний та діастолічний)	90 перцентиль	↓	↑
Глікемія натще	5,6 ммоль/л (1000 мг/л)	↓	↑

Згідно з концепцією метаболічного здоров'я, ожиріння до певного моменту як у дітей, так і у дорослих може перебігати без метаболічних і серцево-судинних проявів, однак виникнення метазапалення й інсулінорезистентності, ризик розвитку яких переважно асоційований з генетично зумовленим характером

розподілу в різних депо надлишково акумульованого жиру, призводить до метаболічних порушень [70, 111, 371].

### **1.1.1. Метаболічно здорове ожиріння**

У структурі первинного полігенного ожиріння на частку фенотипу МНО припадає близько 30-60%, в залежності від обраних критеріїв діагностики, як у дітей, так і дорослих індивідуумів. У періоді статевого дозрівання подвоюється ризик переходу від фенотипу МНО до фенотипа МУО [469].

Ключовими клініко-лабораторними ознаками метаболічно здорового фенотипу вважають переважне відкладення надлишкового жиру в нижній частині тіла (в ПЖТ, розташованій в глутеофеморальній області), відсутність ознак метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки та підшлункової залози, дисліпідемії, наявності фізіологічної секреції інсуліну і достатнього рівня чутливості тканин до його дії [75, 371]. Індивідууми з МНО характеризуються нормальними рівнями ІЛ-6 і С-реактивного білка в сироватці крові [595].

Діагностичними ознаками фенотипу МНО у дітей вважають: віковий рівень глікемії, рівень концентрації в сироватці крові ЛПВЩ  $> 40$  мг/дл ( $>1,03$  ммоль/л), тригліцеридів  $\leq 150$  мг/дл ( $\leq 1,7$  ммоль/л), значення систолічного і діастолічного артеріального тиску  $\leq 90$ -го перцентилля [138]. Таким чином, в осіб з ожирінням, у яких: 1) відсутні кардіометаболічні захворювання і дисліпідемія, 2) фізіологічний рівень артеріального тиску, 3) відсутній надлишок накопичення жиру в тканині печінки ( $<5\%$  жиру за визначенням протонової щільності жирової фракції); 4) збережена нормальна чутливість до дії інсуліну, може бути діагностований фенотип МНО.

Ризик розвитку метаболічних порушень при фенотипі МНО є в два рази нижчим, ніж при фенотипі МУО. Однак необхідно пам'ятати, що МНО також не є абсолютно кардіометаболічно сприятливим фенотипом. Фенотип МНО асоційований з більш високим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань, ніж у метаболічно здорових людей з фізіологічною масою тіла. Вважають, що ожиріння у дітей саме по собі є чинником ризику метаболічних порушень. Ризик

розвитку ЦД 2 типу в осіб з фенотипом МНО є в 4 рази вищим, а серцево-судинних захворювань (стенокардії, інфаркту міокарда, серцевої недостатності та захворювань периферичних судин) в 2 рази вищим, ніж у здорових людей. Фенотип МНО розглядається як перехідний стан, оскільки майже половина індивідуумів з МНО протягом 10-річного періоду набуває метаболічних порушень [183, 371, 523].

У той же час, навіть фізіологічна маса тіла може супроводжуватися метаболічними порушеннями і ризиком виникнення серцево-судинних захворювань [91].

Незважаючи на те, що ожиріння є загально визнаним незалежним чинником ризику метаболічних порушень, існує так званий «парадокс ожиріння», суть якого полягає в тому, що у хворих з хронічною серцевою недостатністю і надлишковою масою тіла або ожирінням (ІМТ 30-34,9 кг/м<sup>2</sup>) виживаність достовірно вище, ніж в осіб з хронічною серцевою недостатністю і нормальною масою тіла. Даний «парадокс ожиріння», ймовірно, пов'язують зі збільшенням м'язової маси і підвищенням кардіореспіраторної здатності при легкій формі ожиріння [170, 255]. Як у дітей, так і у дорослих для фенотипа МНО характерні більш висока фізична активність і рівень кардіореспіраторної адаптації [424].

В даний час пропонують розрізняти дві підгрупи фенотипу МНО: групу сталого МНО і перехідного МНО. Сталий МНО у осіб жіночої статі асоціюється з SNV rs7903146 гена фактора транскрипції *TCF7L2* (transcription factor 7 like 2), rs13107325 гена носія солютабних речовин *SLC39A8* (solute carrier family 39 member 8). Факторами ризику перехідного метаболічно здорового ожиріння визначені: приналежність до чоловічої статі і наявність SNV rs1121980 гену *FTO* у осіб жіночої статі [212, 635].

Ранні ознаки порушень вуглеводного обміну можуть свідчити про перехідний фенотип МНО [584]. Перетворення МНО в МУО фенотип асоціюється з більш високим вихідним значенням ІМТ або окружності талії, а також тривалістю захворювання [504].

Таким чином, фенотип МНО характеризується збільшенням жирової маси тіла, переважно в ПЖТ, розташованій в глютеофemorальній області, яке не супроводжується метаболічними порушеннями. Фенотип МНО не слід розглядати як нешкідливий стан, який не вимагає лікувально-профілактичних заходів.

### 1.1.2. Метаболічно нездорове ожиріння

Відзначено, що рання маніфестація ожиріння і більша тривалість захворювання асоційовані з більш високим ризиком розвитку різних метаболічних порушень, в тому числі артеріальної гіпертензії, метаболічного синдрому. Маніфестація ожиріння у віці від 3 до 7 років є суттєвим фактором ризику розвитку фенотипу MUO у майбутньому [91, 584, 595].

Найбільш вагомий внесок в ризик розвитку метаболічних порушень у осіб з фенотипом MUO роблять поліморфізми генів *LPL*, *APOA5* і *CETP*, що беруть участь в ліпідному обміні, і генів *GSKR*, *CDKAL1* і *CDKN2B*, які беруть участь в регуляції вуглеводного обміну [434].

Діагностичними ознаками фенотипу MUO у дітей вважають: рівень глікемії  $>5,6$  ммоль/л, рівень концентрації в сироватці крові ЛПВЩ  $<40$  мг/дл ( $<1,03$  ммоль/л), тригліцеридів  $>150$  мг/дл ( $>1,7$  ммоль/л), значення систолічного і діастолічного артеріального тиску  $>90$ -го перцентилу [533, 567].

Клінічно фенотип MUO відрізняється центральним типом ожиріння, збільшенням окружності талії, співвідношення окружності талії до окружності стегон, збільшенням товщини ПЖТ в потиличній області [606]. Окружність талії і співвідношення окружностей талії і стегон краще прогнозують ймовірність серцево-судинних подій, ніж ІМТ. Маса ВЖТ, визначена за допомогою КТ або МРТ, є незалежним маркером ризику метаболічних і серцево-судинних захворювань [414, 504].

Високий рівень маси ВЖТ, незалежно від загальної жирової маси, є несприятливою прогностичною ознакою ймовірності розвитку кардіометаболічних порушень [189]. Збільшення маси вісцерального жиру тісно пов'язане не тільки з розвитком метаболічних порушень (дисліпідемії, ранньою

появою ознак атеросклерозу сонних артерій), але і з ектопічним відкладенням ліпідів в метаболічно важливих органах (у печінці, підшлунковій залозі і скелетних м'язах) [266, 296]. Для фенотипу MUO характерно збільшення розміру адипоцитів, ступінь якого корелює з ризиком інсулінорезистентності та порушенням метаболічного здоров'я, (рис. 1.2) [473].

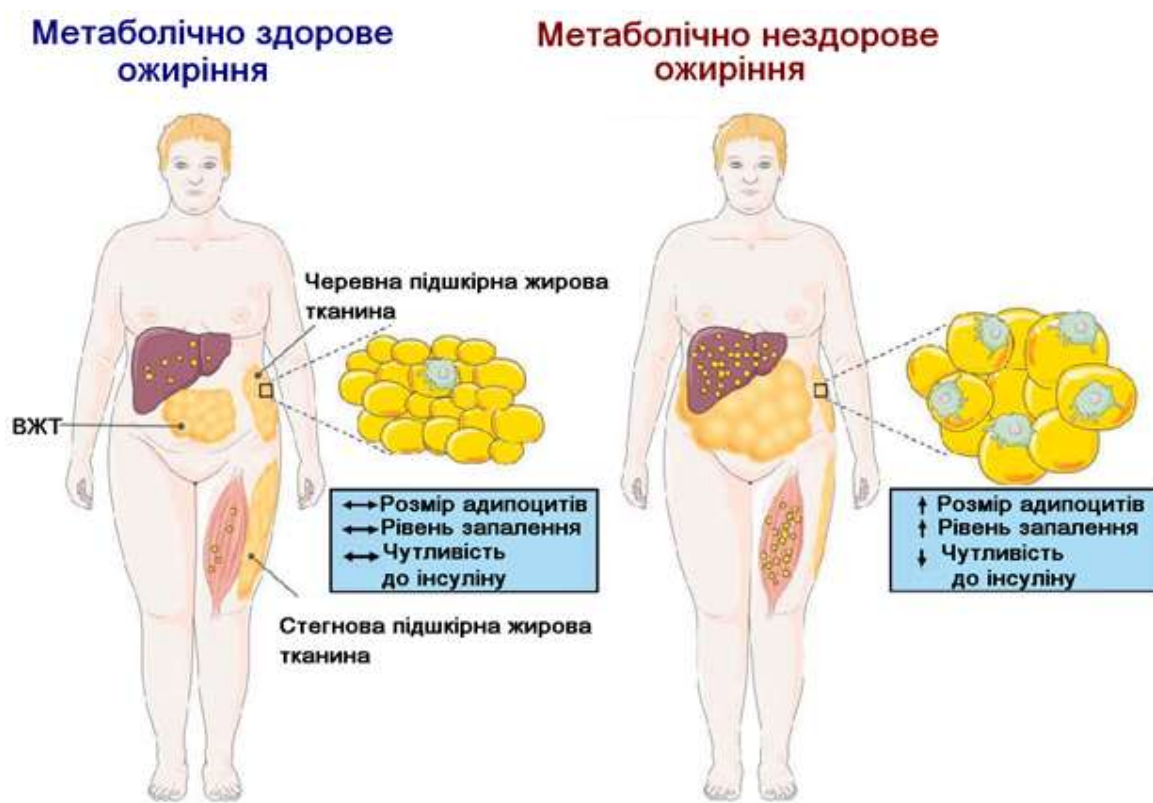


Рис. 1.1. Відмінності між фенотипами МНО і MUO [222].

Гіпертрофічні адипоцити можуть свідчити про нездатність адипоцитів ПЖТ збільшуватися і накопичувати надлишковий жир, що й обумовлює ектопічне відкладення ліпідів в нежирових тканинах, таких як печінка і скелетні м'язи. Розміри депо ектопічного жиру в печінці і в скелетних м'язах є значно вищими у осіб з MUO, ніж з МНО фенотипом. Екстраміоцелюлярно і інтраміоцелюлярно розташовані ліпіди порушують функціонування інсулін-асоційованих сигнальних шляхів, що призводить до зниження інсулін-стимульованого поглинання глюкози скелетними м'язами. Накопичення ліпідів всередині гепатоцитів перешкоджає



інсулін-індукованому пригніченню глікогеногенезу, сприяючи розвитку ЦД 2 типу.

Для MUO характерні лабораторні ознаки метазапалення, інсулінорезистентності та дисфункції жирової тканини (табл. 1.3).

Таблиця 1.3

**Характерні зміни патерну циркулюючих сигнальних молекул при фенотипі MUO [99, 171]**

Сигнальні молекули	Зміни, характерні для фенотипу MUO
Адипонектин	↓
Нейрегулін 4	↓
Резистин	↑
С-реактивний білок	↑
IL-6	↑
TNF- $\alpha$	↑
Програнулін	↑
Фетуїн-А	↑
Хемерин	↑
Білок-4, що зв'язує ретинол	↑
Дипептидилпептидаза-4	↑
Адипоцитарний білок, що зв'язує жирні кислоти (adipocyte fatty acid-binding protein - AFABP)	↑
Фактор росту фібробластів 21 (fibroblast growth factor 21 - FGF21)	↑

Вважають, що фенотип MUO істотно відрізняється ступенем інфільтрації макрофагів вісцеральної жирової тканини і низьким рівнем концентрації адипонектину в сироватці крові [75, 653, 659].

Збільшення концентрації IL-6 у дітей з MUO не тільки відображає активність метазапалення, але й несе ризик розвитку інсулінорезистентності, так як IL-6 окрім прозапальної дії, інгібує вплив на інсулін-асоційовані сигнальні шляхи, зокрема в гепатоцитах [651]. Крім того, IL-6, в поєднанні з TGF- $\beta$ , забезпечує диференціювання наївних CD4<sup>+</sup> Т-клітин в Th<sub>17</sub>-клітини, і інгібує TGF- $\beta$ -стимульоване диференціювання Treg-клітин [311]. Саме, IL-6-опосередковане порушення балансу Th<sub>17</sub>/Treg-клітин, сприяє розвитку аутоімунних і хронічних запальних захворювань [174].

Фенотип MUO супроводжується ризиком розвитку ЦД 2 типу, який є в 5-20 разів вищим, ніж в осіб з фізіологічною масою тіла [65].

Таким чином, фенотип MUO характеризується збільшенням жирової маси тіла переважно в ВЖТ з акумуляцією жиру в ектопічних областях (печінці, підшлунковій залозі та інших), що супроводжується метазапаленням, інсулінорезистентністю та метаболічними порушеннями.

Більшість сучасних рекомендацій постулюють основним діагностичним критерієм ожиріння – значення  $IMT \geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, однак на сьогодні вже ідентифіковані фенотипи ожиріння, які характеризуються фізіологічною масою тіла, що відповідає віку, статті і довжині тіла.

### **1.1.3. Ожиріння з належною масою тіла та метаболічно огрядний фенотипу з віковою масою тіла**

Ожиріння з належною масою тіла (normal weight obesity – NWO) характеризується збільшенням жирової маси тіла (>30%) при загальній масі тіла, яка відповідає віковій нормі ( $IMT$  18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>) [422]. При суворому обліку поширеність NWO фенотипу становить 2,8% у чоловіків і 5,4% у жінок. У фенотиповій структурі ожиріння на частку NWO фенотипу доводиться 16,1%. Однак припускають, що тільки в США близько 30 млн людей страждають на NWO. У дітей поширеність даного фенотипу не вивчена. При фенотипі NWO антропометричні параметри (ОТ, співвідношення ОТ/ОС, ОТ/Зріст) не є діагностично значущими показниками. Фенотип NWO асоційований з вищим ризиком розвитку ЦД 2 типу, дисліпідемії, атеросклерозу і серцево-судинних захворювань. У жінок фенотип NWO асоційований з підвищеним ризиком смертності від серцево-судинних захворювань [233, 291, 482].

Наявність фенотипів NWO і метаболічно огрядного фенотипу з віковою масою тіла (metabolically unhealthy normal-weight – MUHNW) підкреслює необхідність дослідження складу тіла навіть у осіб з фізіологічною масою тіла, таблиця 1.4.

**Критерії діагностики NWO і МУННВ [583]**

Показник	Критичне значення	NWO	МУННВ
ІМТ	18,5-25	=	
Жирова маса	95-й перцентиль або 30%	↑ (переважно ПЖТ)	↑ (переважно ВЖТ)
Нежирова маса	Фізіологічна за віком та статтю	Норма	↓
М'язова маса і сила	Фізіологічна за віком та статтю	Норма	↓
Переносимість кардіореспіраторних навантажень	Фізіологічна за віком та статтю	Норма	↓
ЛПВЩ	1,03 ммоль/л (400 мг/л)	↑	↓
ТГ	1,7 ммоль/л (1500 мг/л)	↓	↑
Артеріальний тиск (систоличний та діастолічний)	90-й перцентиль	↓	↑
Глікемія натще	5,6 ммоль/л (1000 мг/л)	↓	↑

Рання діагностика ожиріння, яке розвивається без зміни загальної маси тіла, дозволяє своєчасно проводити профілактичні заходи, спрямовані на попередження метаболічних і серцево-судинних захворювань [196, 233].

## **1.2. Фактори ризику розвитку надлишкової маси тіла й ожиріння у дітей, зумовлені впливом експосоми**

Первинне ожиріння є мультифакторним станом. Основні фактори ризику, що сприяють розвитку надлишкової маси тіла й ожиріння представлені перинатальними та постнатальними факторами ризику. До перинатальних факторів ризику з боку матері відносять надлишкову масу тіла матері до вагітності, надмірну прибавку маси тіла та надмірне споживання вуглеводної їжі під час вагітності й аномальний метаболізм глюкози у матері [11, 203]. Підвищений ризик розвитку ожиріння відзначається у дітей, матері яких курили під час вагітності [413].

До перинатальних факторів ризику з боку дитини відносять високу масу тіла дитини при народженні [276, 500].

Постнатальні фактори ризику об'єднані в кілька груп, перші літери назви яких організують акронім SALAD – Socioeconomic factors, Anxiety, Lack of exercise, Ancestry, Diet (соціально-економічні фактори, тривожність, недостатність фізичних навантажень, спадкова схильність, порушення харчування) [80].

Незважаючи на значний внесок екзофакторів, ключову роль в розвитку ожиріння грає генетична схильність, яка визначає і ймовірність його фенотипічних проявів [135].

### **1.3. Фактори ризику розвитку надлишкової маси тіла й ожиріння у дітей, зумовлені особливостями геному**

Гени, асоційовані з розвитком ожиріння, розташовані поруч з локусами, які регулюють апетит і загальну масу тіла, і високо експресуються в тканинах ЦНС, тоді як гени, які визначають розподіл жиру в організмі, високо експресуються в адипоцитах. Аналіз асоціації експресії генів, критичних чинників навколишнього середовища і способу життя показав, що зовнішні впливи можуть посилювати ймовірність прояву спадкової схильності до ожиріння, і знижувати ризик розвитку ожиріння, за рахунок зміни балансу фізичної активності та рівня споживання їжі [219, 519].

До теперішнього часу в результаті великомасштабних досліджень загальногеномної асоціації (Genome Wide Association Studies – GWAS) ідентифіковано більш 870 SNV, високо асоційованих з підвищенням ІМТ [480, 592, 598].

Велика частина генів, ідентифікованих за допомогою GWAS які асоційовані з розвитком ожиріння, переважно експресується в ЦНС, що підкреслює критичну роль головного мозку в контролі над енергетичним гомеостазом [527]. Деякі з відповідних алелів змінюють масу тіла менш ніж на 200 г. Відповідні алелі діють адитивно, пояснюючи приблизно 3% загальної

варіації ІМТ у популяції; неадитивні механізми необхідно з'ясувати на молекулярному рівні [364].

За оцінками експертів [592], від 40 до 70% варіацій сприйнятливості до ожиріння, що спостерігаються у популяції, зумовлені міжіндивідуальними генетичними відмінностями. Незважаючи на цей суттєвий генетичний внесок, ідентифікація генів, пов'язаних з ознаками ожиріння, протягом багатьох років була ускладнена обмеженим розумінням генетичної архітектури геному людини та біологічних шляхів, залучених у розвиток ожиріння.

### **1.3.1. Гени, що беруть участь в регуляції прийому їжі та контролюють апетит**

Розвиток ожиріння є результатом дисбалансу між надходженням і розходуванням енергії протягом тривалого періоду. Основними геномними представниками, які беруть участь в регуляції споживання енергії, є гени: *GHRL*, *LEP*, *LEPR*, *FTO*, *MC4R*, *GLP-1*, *ССК* [129].

У дугоподібному ядрі гіпоталамуса розташовані дві групи нейронів першого порядку, які беруть участь в регуляції споживання їжі. Одна група нейронів експресує нейропептид Y (NPY) і агуті-пов'язаний протеїн (agouti-related protein – AgRP), тоді як інша – експресує про-опіомеланокортин (proopiomelanocortin – POMC), кокаїн- та амфетамін-регульований транскрипт (cocaine- and amphetamine-regulated transcript – CART). Гормон POMC під дією пропротеїн-конвертази 1/3 конвертується в  $\alpha$ -MSH, який активує рецептор MC4R вторинних нейронів, розташованих в паравентрикулярному ядрі. Активація рецептора MC4R за допомогою  $\alpha$ -MSH підвищує відчуття ситості й пригнічує апетит, що призводить до зниження рівня споживання їжі (анорексигенний сигнальний шлях).

Ген *MC4R* експресується в жировій, м'язовій тканинах та гіпоталамусі [204]. Частота зустрічальності поліморфізмів гена *MC4R* в популяції хворих з важким ожирінням коливається від 2% до 4% [129].

Поліморфізми гена *MC4R* пов'язані зі зміною як апетиту, так і виникненням харчових вподобань: SNV rs17782313 асоційований з підвищеним споживанням жиру, зниженим вживанням вуглеводів і білків; SNV rs1270134 – з підвищеним споживанням жиру і заліза; SNV rs72272552 – з підвищеним апетитом і схильністю до вживання білкових продуктів харчування; SNV rs2229616, rs17700633, rs571312, rs17700144 – з підвищеним споживанням вуглеводів [129].

Дані про SNV гена *MC4R* і його асоціації з ожирінням представлені в таблиці 1.5.

Таблиця 1.5

### Поліморфізми гена *MC4R* і його асоціації з розвитком ожиріння

SNV	Клінічні асоціації	Джерело
rs17782313	У осіб з гомозиготним генотипом rs17782313 гена <i>MC4R</i> спостерігається високий ризик розвитку ожиріння, починаючи з періоду дитинства	[551, 618, 639]
rs2229616 (Val103Ile) Т-алель	Перешкоджає розвитку ожиріння	[250]
rs2229616 (Val103Ile) С-алель	Асоційований з розвитком ожиріння і цукрового діабету 2 типу	[47]
rs2229616	Асоційований з рівнем загального холестерину в сироватці крові	[36]
rs2331841	Асоційований з розвитком ожиріння і метаболічними порушеннями	[202]
rs571312	Асоційований з розвитком артеріальної гіпертензії	[36]
rs17700633	Не пов'язаний з розвитком ожиріння	[338, 530]
rs7227255	Не пов'язаний з розвитком ожиріння	[36]

Luqing Gao і співавт. [202] продемонстрували, що з шести поліморфізмів гена *MC4R* SNV rs2331841 (AG) є найзначнішим фактором ризику розвитку ожиріння та його питома вага в структурі всіх асоційованих з ожирінням поліморфізмів становить близько 0,9%. Ризик розвитку ожиріння в осіб з генотипом AG гена *MC4R* SNV rs2331841 на 82% вище, ніж в осіб з генотипом GG ( $\beta=0,60$ , ВШ=1,82,  $p=0,030$ ).

Нейропептид Y і AgRP інгібують активність рецептора *MC4R*, і, таким чином, стимулюють споживання їжі (орексигенний сигнальний шлях) [628].

У регуляції активності нейронів першого порядку також беруть участь лептин, грелін, GLP-1, серотонін, орексин, інсулін, глюкоза.

### *Ген рецептору лептина*

У регуляції енергетичного обміну організму ключову роль відіграє лептин (leptin – LEP), що продукується адипоцитами, який активує лептиновий рецептор (leptin receptor – LEPR) нейронів першого порядку гіпоталамуса, у POMC – нейронів індукуючи вивільнення  $\alpha$ -MSH, а у AgRP-нейронів пригнічуючи продукцію AgRP [49, 273]. Активація лептинового рецептора призводить до посилення транскрипції анорексигенного POMC та інгібіції транскрипції орексигенних нейропептидів AgRP та NPY.

Поліморфізми гена *LEPR*, які розташовані на хромосомі 1 (1p31.3), асоційовані з розвитком ожиріння, успадковуються за аутосомно-рецесивним типом. Біалельні несинонімічні поліморфізми гена *LEPR*, розташовані в екзонах, можуть призводити до дисфункції системи LEP/LEPR за рахунок зміни структури протеїну лептинового рецептора. Аномалії LEPR можуть супроводжуватися порушенням взаємодії рецептора з LEP, відсутністю збудження LEPR, появою солютабних не здатних фіксуватися на мембрані клітини форм LEPR, порушенням взаємодії інтрадомену LEPR з компонентами внутрішньоклітинних каскадів проведення сигналу. Відсутність сигналу LEPR призводить до розвитку ожиріння, гіперфагії та дефіциту продукції гормонів гіпофіза вже в ранньому періоді дитинства [314, 557]. Поширеність патогенних мутацій гена *LEPR* у когорті пацієнтів із тяжким раннім початком ожиріння становить 3% [186]. Наразі задокументовано 38 мутацій гена *LEPR*, асоційованих з ожирінням. Більшість мутацій розташовано в регіоні, який кодує позаклітинний домен, особливо лептин-зв'язуючий сайт або домен активації молекули рецептора. Міссенс-мутації R612H, A409E, W664R та H684P викликають повну втрату передачі сигналів лептину, гіперфагію, тяжке ожиріння з ранньою клінічною маніфестацією, порушення імунної функції та затримку статевого дозрівання [419].

Доведено, що SNV генів *LEP* і *LEPR* серед хворих на ожиріння зустрічаються з частотою 28,12% і 21,88%, відповідно. Поліморфізми генів *LEP* і *LEPR*, призводять до зниження активності анорексигенного каскаду і, як наслідок, до підвищеного споживання їжі та відкладенню надлишкового жиру [78].

У осіб з SNV генів *LEP* і *LEPR* спостерігаються деякі харчові вподобання. Поліморфізми rs7799039 гена *LEP* та rs1137101 гена *LEPR* пов'язані зі схильністю до вживання продуктів харчування, насичених коротколанцюговими жирними кислотами або їх попередниками, а SNV A19G гена *LEP* – до вуглеводвмісних продуктів харчування [129].

Дані про SNV генів *LEP* і *LEPR* та їх асоціації з ожирінням представлені в таблиці 1.6.

Таблиця 1.6

### Поліморфізми генів *LEP* і *LEPR* та їх асоціації з розвитком ожиріння

SNV	Клінічні асоціації	Джерело
<b>Поліморфізми гена лептина</b>		
rs7799039 (G2548A)	Асоційований з розвитком ожиріння і ЦД 2 типу	[46]
LEP G-2548A	Дані метааналізу свідчать, що в цілому поліморфізм <i>LEP</i> G-2548A не пов'язаний з ризиком виникнення ожиріння, але у гомозигот (AA проти GG) в африканських популяціях спостерігається зв'язок з розвитком ожиріння	[624]
A19G	Не є маркером ожиріння серед малайзійців	[358]
<b>Поліморфізми гена рецептора лептину</b>		
rs1137101 (Q223R)	Асоційований з розвитком ожиріння і ЦД 2 типу	[46]
	Представляє істотний фактор ризику розвитку ЦД 2 типу у малайзійців	[179]
	Не виявлено асоціації з розвитком ожиріння	[320]
G3057A	Не пов'язаний з розвитком ожиріння	[66]

### *Ген греліна*

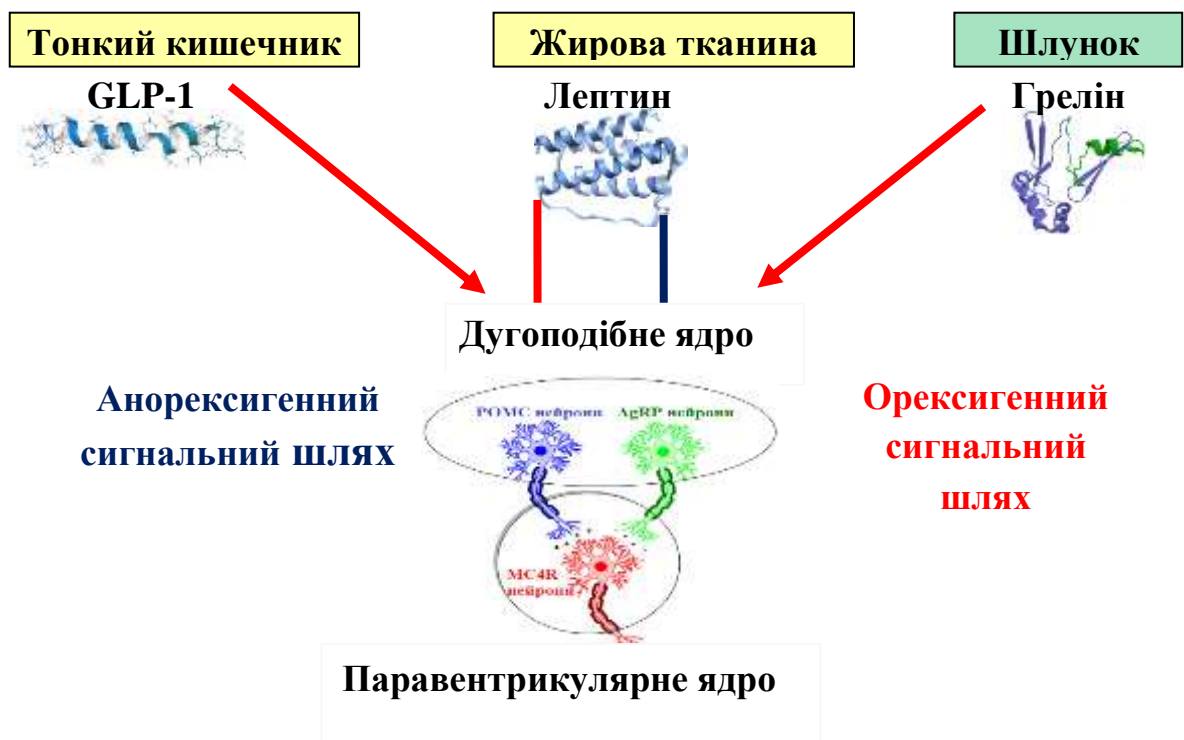
Грелін, що секретується переважно ендокринними клітинами оксинітних залоз шлунка, при зниженні рівня глюкози, активує AgRP-нейрони та індукує продукцію AgRP, що призводить до підвищення апетиту (рис. 1.2).

Грелін стимулює апетит, сприяє збільшенню об'єму спожитої їжі, індукує секрецію гормону росту [223]. Частота виникнення найбільш вивченого SNV



rs696217 (Leu72 Met) гена *GHRL* у осіб з метаболічним синдромом становить 8,6% [74].

Поліморфізми гена *GHRL* супроводжуються зміною харчових вподобань: SNV rs26311 та rs2075356 intron 2 асоційовані зі зменшенням споживання молочних, білкових продуктів харчування, і продуктів харчування високовмісних кальцій, фосфор, цинк; SNV rs2075356 intron 2 також пов'язаний з пристрасстю до вуглеводної їжі [129].



**Рис. 1.2. MC4R-асоційовані шляхи регуляції вживання їжі.**

Дані стосовно SNV генів *GHRL* і *GHRR* та їх асоціації з ожирінням представлені в таблиці 1.7.

Вважають, що SNV rs696217 гена *GHRL*, який представляє собою однонуклеотидний поліморфізм C214A, котрий призводить до несинонімічної заміни Leu на Met залишків в 72 положенні амінокислотної послідовності препрогреліна, і, ймовірно, обумовлює підвищення функціональної активності молекули греліну. Даний поліморфізм, збільшуючи активність орексигенного

сигнального шляху, сприяє розвитку ожиріння, що, зокрема, було встановлено при дослідженні популяції японців [270].

Таблиця 1.7

**Поліморфізми генів *GHRL* і *GHRLR* та їх асоціації з розвитком ожиріння**

SNV	Клінічні асоціації	Джерело
<b>Поліморфізми гена греліна</b>		
rs10490816 rs2075356 CT, rs26802, rs27647 CT, rs4684677 AT	Не пов'язані з розвитком ожиріння і цукрового діабету 2 типу	[69, 285, 635]
rs696217	Асоційований з розвитком ожиріння	[270]
<b>Поліморфізми гена рецептора греліну</b>		
rs509030 GC	Не пов'язані з розвитком ожиріння і цукрового діабету 2 типу	[285]

***Ген рецептора глюкагонподібного пептиду-1***

Інкретинові гормони кишечника – глюкагонподібний пептид-1 (glucagon-like peptide-1 – GLP-1) і глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид (glucose-dependent insulinotropic polypeptide – GIP) – секретуються після перорального прийому поживних речовин. Глюкагонподібний пептид-1 індукує вивільнення  $\alpha$ -MSH, контролює глікемічні зміни, пов'язані з прийомом їжі, за рахунок посилення синтезу інсуліну і пригнічення секреції глюкагону [168].

Відомо, що GLP-1 продукується ентероендокринними L-клітинами епітелію кишечника і діє як агоніст рецептору GLP-1R. Рецептор глюкагонподібного пептиду-1 (glucagon-like peptide-1 receptor – GLP-1R) належить до сімейства рецепторів В, пов'язаних з G-білком.

Ген рецептора глюкагонподібного пептиду-1 (glucagon-like peptide-1 receptor – *GLP-1R*) розташований на короткому плечі хромосоми 6 (6p21), має довжину 38,9 кб, включає 13 екзонів та відповідає за синтез GLP-1R.

Експресія GLP-1R виявляється в острівцях підшлункової залози, легенях, гіпоталамусі, гіпокампі, корі головного мозку, стовбурі мозку, нирках, шлунку, кишечника, шкірі і серці людини [321].

Інкретин GLP-1, діючи на клітини підшлункової залози, збільшує секрецію інсуліну і знижує секрецію глюкагону, а, впливаючи на клітини печінки, пригнічує глюконеогенез і механізми стеатогенезу гепатоцитів. Гормон GLP-1 уповільнює перистальтику шлунка, підсилює відчуття насичення, знижує апетит і споживання енергії, а також пригнічує секрецію глюкагону після прийому їжі. Інкретини GLP-1 і GIP швидко розкладаються дипептидилпептидазою 4 (dipeptidyl peptidase 4 – DPP-4), рис. 1.3 [34, 83, 390].

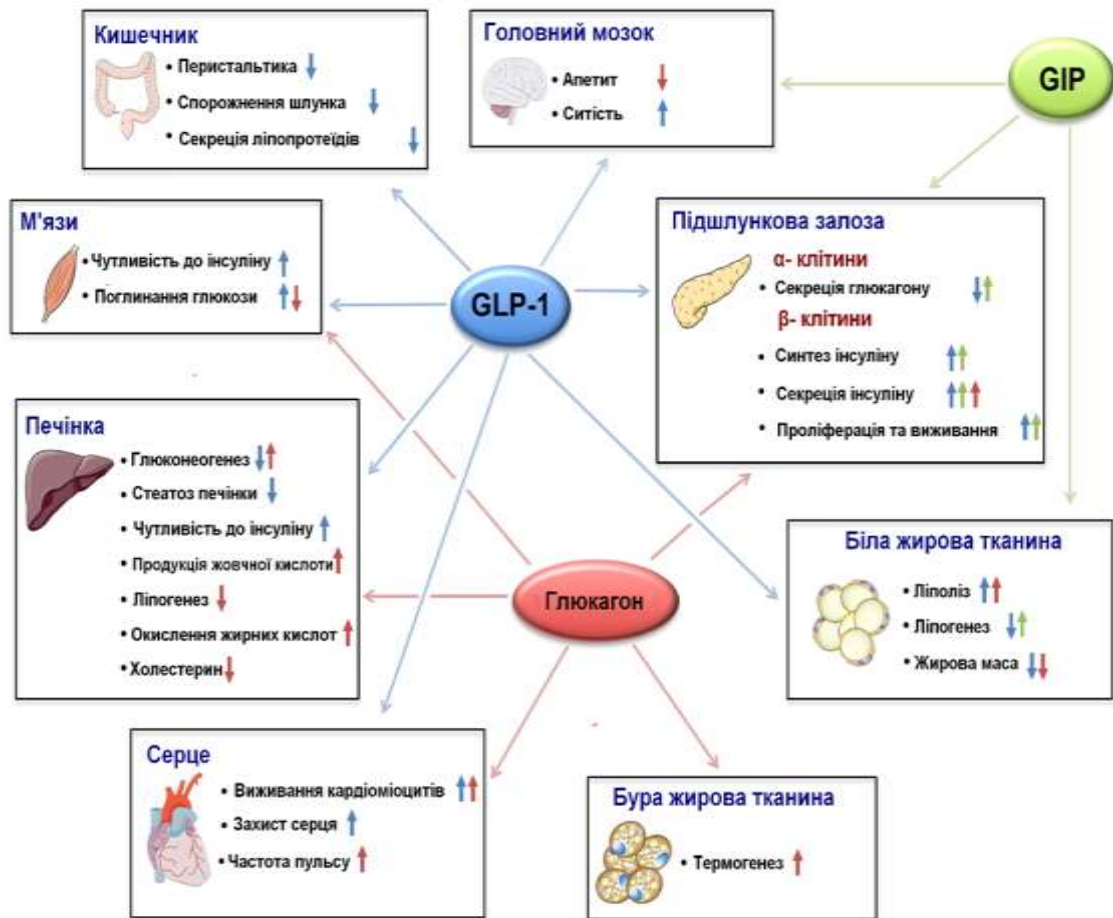


Рис. 1.3. Вплив інкретинів та глюкагону на органи і системи організму [83].

### Холецистокінін

Холецистокінін (cholecystokinin – ССК) також активує анорексигенний сигнальний шлях [536]. Холецистокінін є першим виявленим ентероендокринним сигналом насичення, який пригнічував апетит [214]. Вперше ССК було ідентифіковано А.С. Ivy, Е. Oldberg [272] в 1928 році в екстрактах тонкої кишки як «високоочищений секретин» (highly purified secretin – HPS), що індукує

скорочення жовчного міхура. Холецистокінін є представником сімейства регуляторних пептидів з консервативною С-термінальною амінокислотою послідовністю Trh-Met-Asp-Phe [466]. Ген ССК розташований на короткому плечі хромосоми 3 (3p22.1) [105]. Первинним продуктом трансляції гена ССК є препрохолецистокінін, молекула якого складається зі 115 амінокислотних залишків. Після відсікання сигнального пептиду від препрохолецистокініна утворюється прохолецистокінін. Холецистокінін вивільняється у кількох молекулярних формах, які містять С-термінальну гептапептидну послідовність. В результаті протрансляційних трансформацій з прохолецистокініна формуються різної довжини пептиди ССК: в ендокринних клітинах – ССК-58, ССК-33, ССК-22, ССК-8, ССК-5; у нейронах – ССК-8 та ССК-5. Переважна форма ССК в організмі людини є ССК-33 [466]. Пептиди ССК переважно секретуються нейроендокринними клітинами І-типу слизової оболонки тонкого кишечника та нейронами головного мозку. Також, ССК експресується у клітинах деяких ендокринних залоз (кортикотрофами та меланотрофами гіпофіза, С-клітинами щитовидної залози, мозковими клітинами надниркових залоз, клітинами підшлункової залози), у периферичних нервах; у кіркових та медулярних клітинах нирок, кардіоміоцитах та імуніцитах [159, 467]. Основним стимулом продукції ССК є продукти харчування, особливо їжа, багата на білки (L-амінокислоти) і жири. Пептиди ССК реалізують свою біологічну дію через активацію холецистокінінових рецепторів А/1 (cholecystokinin A/1 receptor – ССКAR, ССК1R) аферентних нейронів блукаючого нерва кишечника; та В/2 (cholecystokinin B/2 receptor – ССКBR, ССК2R) нейронів центральної нервової системи. Пептиди ССК, активуючи ССК1R аферентних нейронів блукаючого нерва кишечника, передають сигнали насичення гіпоталамусу, що призводить до пригнічення апетиту. Таким чином, ССК, діючи як сигнал насичення, активує анорексигенний сигнальний шлях, перешкоджаючи розвитку ожиріння [96, 466].

Активация ССК1R також стимулює скорочення жовчного міхура, екзокринну секрецію підшлункової залози та секрецію інсуліну  $\beta$ -клітинами острівців Лангерганса підшлункової залози; інгібує секрецію шлункового соку та

пригнічує спорожнення шлунка. Активує ССК2R у центральній нервовій системі, пептиди ССК модулюють активність дофамінової системи, уповільнюють вивільнення ГАМК, збільшують швидкість збудження нейронів, зумовлюючи різні поведінкові функції, у тому числі відчуття насичення, рівень тривожності та фобії [402, 437, 465, 536].

Пептиди ССК також стимулюють секрецію кальцитоніну, інсуліну та глюкагону та у нирках можуть діяти як натрійуретичні пептиди [467]. Пептиди ССК мають різну силу дії: скорочувальний ефект, індукований ССК-8, приблизно в 10 разів перевищує ефект, викликаний ССК-33. Модифікації С-термінальної гептапептидної послідовності знижують афінитет пептидів ССК до рецепторів, що порушує ефективність їх зв'язування і, як наслідок, запобігає розвитку біологічних ефектів. Зниження активності ССК-індукованого збудження сприяє розвитку ожиріння [96].

### **1.3.2. Гени периферичних тканин, що асоційовані з порушеннями адипогенезу та ліпідного обміну**

Розвиток метаболічних порушень і низькорівневого запалення при ожирінні знаходиться в прямій залежності від розподілу надлишкового жиру [160, 468].

Розвиток і співвідношення вісцеральної та підшкірної жирової тканини в організмі людини в певній мірі генетично детерміноване. Продемонстровано, що адипоцити підшкірної і вісцеральної жирової тканини функціонально істотно відрізняються між собою. Так, адипоцити підшкірної жирової тканини характеризуються високою швидкістю проліферації і акумуляції ліпідів, тоді як адипоцити вісцеральної жирової тканини – відносно високою активністю ліполізу і підвищеною чутливістю до апоптозу [290]. Вважають, що розвиток метаболічних порушень обумовлений особливостями вісцеральної та ектопічної жирової тканини, зокрема, відносно низькою чутливістю до дії інсуліну, високою ліполітичною і прозапальною активністю. Дані відмінності пов'язані з диференціальною активністю експресії деяких генів у вісцеральній і підшкірній жировій тканині [501].

У зв'язку з чим, особливу роль у розвитку фенотипів ожиріння грають гени, що визначають розподіл жирової тканини, і гени, експресія яких залежить від типу жирової тканини і стану адипоцитів.

### ***1.3.2.1. Гени, що визначають розподіл жирової тканини***

Клітини-попередниці стають зрілими адипоцитами в результаті двоетапного процесу адипогенеза: спочатку мезенхімальна клітина диференціюється в преадипоцит, який потім піддається термінальній диференціації, перетворюючись в ліпідвмісний адипоцит. Напрямок адипогенеза залежить від взаємодій з оточуючими клітинами і екстрацелюлярним матриксом жирової тканини, які регулюються численними молекулярними факторами, зокрема, FTO, PPAR $\gamma$ , C/EBP $\alpha$ , Wingless і протеїнами сімейства Wnt, Krüppel-подібним фактором транскрипції, сімейством STAT, GATA, раннім В-клітинним фактором, сімейством інтерферон-регуляторних факторів та цитокінами. На ранніх стадіях адипогенеза різні тригери активують рецептори PPAR $\gamma$ , які, в свою чергу, індують експресію C/EBP $\alpha$ , сприяючи процесу адипогенеза [128, 408]. Генетично детерміновані порушення адипогенеза супроводжуються зменшенням резервних можливостей рекрутування преадипоцитів в жирову тканину при розвитку ожиріння. Передбачається, що дефекти генетичних факторів, що беруть участь в розподілі жирової тканини і регуляції диференціювання адипоцитів, можуть лежати в основі розвитку вісцерального ожиріння [501].

Згідно з результатами GWAS розподіл жиру в організмі визначають деякі локуси геному, та їх вплив не залежить від величини ІМТ. Встановлено, що гени *TBX15*, *HOXC13*, *RSPO3* і *CPEB4* беруть участь в розподілі жирової тканини в організмі людини, зумовлюючи розвиток надлишку підшкірної або вісцеральної жирової тканини [501].

Ген *TBX15* є представником сімейства T-box, яке організовано філогенетично консервативними транскрипційними факторами, котрі беруть участь в регуляції процесів розвитку тканин [553]. Поліморфізм rs10923724 гена *TBX15* високо асоційований з розвитком вісцеральної жирової тканини [201].

Відомо, що гомеобокс-протеїни відіграють ключову роль в процесі диференціювання різноманітних клітин, включаючи адипоцити. Численні гени *HOX* більш активно експресуються у вісцеральній, ніж в підшкірній жировій тканині, в той час як ген *HOXC13* експресується виключно в підшкірній жировій тканині ділянки сідничних м'язів [293]. Примітно, що SNV rs1443512 гена *HOXC13* асоціюється з розвитком вісцерального ожиріння, але виключно в осіб жіночої статі [571].

R-спондіни (RSPO1-4) впливають на активність WNT-шляху за рахунок збудження рецепторів LGR4-6, стимулюють проліферацію різних типів стовбурових клітин дорослого організму *in vitro* та *in vivo* і функціонують як регулятори розміру органів. Різні біологічні відповіді, викликані протеїном RSPO3 в жировій тканині черевної порожнини і підшкірної клітковини, ймовірно, обумовлені здатністю протеїну RSPO3 диференційно модулювати передачу сигналів WNT в цих двох типах клітин: в попередниках адипоцитів вісцеральної жирової тканини протеїн RSPO3 пригнічує передачу сигналів WNT/ $\beta$ -катенін, в попередниках адипоцитів підшкірної жирової тканини - підсилює активацію даного сигнального шляху [362].

Ген *CPEB4* кодує білок, що зв'язує цитоплазматический елемент поліаденилювання 4, і рівень його експресії високо асоційований з вісцеральним ожирінням [356].

Jana Breitfeld і співавт. [86] визначили, що шість генів (*EPHA3*, *NEGR1*, *TBX5*, *HOXC10*, *IRX1* і *TBX15*) зі 137 диференційно - експресованих генів найбільш високо асоційовані з вісцеральним відкладенням жиру, які пов'язані з чотирма метаболічними шляхами: АМФ-активованої протеїнкінази; регуляцією ліполізу в адипоцитах; метаболізмом гліцероліпідів і PPAR-асоційованим сигнальним каскадом. Автори вважають, що відмінності в патернах диференційно - експресованих генів під час адипогенеза визначає ризик індивідуального розвитку як ожиріння, так і його фенотипу.

***Ген, асоційований з жировою масою та ожирінням***

Ген *FTO* кодує протеїн, який являє собою N6-метіладенозін (m(6)A) РНК-деметілазу, що каталізує деметилювання m(6)A  $\alpha$ -кетоглутарат- і Fe<sup>2+</sup>-залежним способом. Однак механізм дії FTO, який призводить до розвитку ожиріння, до теперішнього часу залишається невідомим. Доведено, що у гризунів ген *Fto* високо експресується в тканині головного мозку, включаючи ядра гіпоталамуса, що беруть участь в регуляції споживання їжі. Надлишкова експресія гена *Fto* у мишей призводить до підвищеного споживання їжі та розвитку ожиріння. В клітинах, в яких відсутній FTO, спостерігається зниження активації серин-треонінової протеїнкінази CRTC1, зниження швидкості трансляції мРНК і збільшення аутофагії, що, ймовірно, сприяє фенотипу уповільненого зростання, що спостерігається у людей і мишей. Припускають, що *Fto* може функціонувати в якості амінокислотного датчика, пов'язуючи циркулюючі амінокислоти, полегшує збудження CRTC1, який бере участь в підтримці ліпогенеза. Також встановлено, що експресія *FTO* в гіпоталамусі супроводжується підвищеним споживанням насичених жирних кислот [526].

Поліморфізми гена *FTO* пов'язані з деякими харчовими вподобаннями: SNV rs9939609 - з підвищеним споживанням цукру та інших солодких продуктів харчування, коротколанцюгових жирних кислот і низьким рівнем споживання білкової їжі; SNV rs1421085, rs17817499 – з підвищеним споживанням рафінованого борошна; SNV rs1121980 – підвищеним споживанням продуктів харчування, насичених коротколанцюговими жирними кислотами або їх попередниками [129].

Встановлено, що SNV гена *FTO*, які знаходяться в першому інтроні гена, пов'язані з ожирінням. Так SNV rs9939609 [134, 283, 654], rs1421085 [462], rs9930506 [164], rs7202116 [627] гена *FTO* високо асоційовані з розвитком вісцерального ожиріння з метаболічними порушеннями у дітей і дорослих. У той час, як індивідууми з мінорними алельними SNV rs9939973, rs8050136, rs1781749 і rs3751812 гена *FTO* характеризуються низьким ризиком розвитку ожиріння [256]. Agathocles Tsatsoulis та Stavroula A. Paschou [567] вважають, що в умовах позитивного енергетичного балансу генетично обумовлене порушення



адипогенеза (адипозопатія) обумовлює як гіпертрофію, дисфункцію адипоцитів з переважним депонуванням жиру у вісцеральному компартменті, пригнічення секреції адипонектину, так і виникнення низькорівневого запалення, яке зумовлює розвиток інсулінорезистентності та, в кінцевому підсумку, призводить до прояву MUO фенотипу. При непорушеному адипогенезі позитивний енергетичний баланс супроводжується надлишком підшкірної жирової тканини за рахунок гіперплазії адипоцитів і формуванням МНО-фенотипу.

### ***1.3.2.2. Диференційно - експресуємі гени вісцеральної і підшкірної жирової тканини***

Встановлено, що численна група генів (наприклад, *PNPLA3*, *ADRB3*, *APOB*, *NR3C1*, *LPL*, *SERPINE1*, *RBP4*, *LEP*, *IL6*, *ADIPOQ*, *AGT*, *PPARG*) володіє диференціальною експресією у вісцеральній і підшкірній жировій тканині [501]. Було висловлено припущення, що генетичні варіанти даних генів можуть сприяти накопиченню вісцерального й ектопічного жиру [433]. Вісцеральна жирова тканина як у гризунів, так і у людей характеризується більш високими рівнями вмісту мРНК *HOXA5*, *HOXA4*, *HOXC8*, *GPC4* і *NR2F1*, тоді як підшкірна жирова тканина відрізняється високим рівнем експресії генів *HOXA10*, *HOXC9*, *TWIST1*, *TBX15*, *SHOX2*, *EN1*.

Більшість з диференційно – експресуємих генів в різних локусах жирової тканини, зокрема, гени *ADRB3*, *APOB*, *LPL*, *RBP4*, *LEP*, *IL6*, *ADIPOQ* і *PPARG* асоційовані з високим ризиком розвитку інсулінорезистентності [501]. Так, відомо, що ген *PPARG* є ключовим учасником модуляції активності жирової тканини. Активація *PPARG* тiazолідиндіонами у хворих на ЦД 2 типу сприяє збільшенню маси підшкірного жиру [630] та її зменшенню у вісцеральному депо [316]. Однонуклеотидний поліморфізм Pro115Gln гена *PPARG*, який запобігає фосфорилуванню серинового залишку і послідовно прискорює диференціювання адипоцитів, асоційований з надзвичайно високою масою тіла і важкими метаболічними розладами [115, 234]. У той час, як SNV Pro12Ala гена *PPARG*

асоційований з низьким рівнем накопичення ліпідних крапель в преадипоцитах і практично відсутністю ризику розвитку ЦД 2 типу [347, 599].

Також, Stephane Gesta і співавт. [211] показали, що профілі експресії мРНК *TBX15*, *GPC4* і *HOXA5* не тільки різняться між зразками жирової тканини різної локалізації, але також високо корелюють з імовірністю метаболічних змін як у мишей, так і у людей.

Також продемонстровано, що гени *SHOX2* і *SPRY2*, асоційовані з вісцеральним ожирінням та високим ризиком розвитку метаболічних порушень і серцево-судинних захворювань [299, 307].

Експресія *SHOX2* в підшкірній жировій тканині людини позитивно корелює з вісцеральним ожирінням. Встановлено, що протеїн *SHOX2* регулює ліполіз за допомогою збільшення експресії *ADRB3* [341].

У той же час гени *IRS1*, *GRB14*, *COBLL1* хоча й асоційовані з підвищеним вмістом підшкірної жирової тканини, але не пов'язані з кардіометаболічним ризиком [307].

Необхідно відзначити, що цитоспецифічність сигнатури експресії генів вісцеральної та підшкірної жирової тканини відзначається вже в стовбурових клітинах і зберігається як в преадипоцитах, так і в адипоцитах. Цілком ймовірно, що спектр експресуємих генів визначає і розподіл жирової тканини в організмі, і специфічність функціональних можливостей адипоцитів різних регіонів тіла. Різниця в спектрі експресії генів стовбурових клітин підшкірної та вісцеральної жирової тканин свідчить про те, що ці види жирової тканини походять з різних мезодермальних регіонів і дозволяє припустити, що відмінність між фенотипом МНО і МУО, в певній мірі, обумовлена генетичними особливостями індивідуумів [440, 555].

### ***Ген протеїну, спорідненого з рецептором ліпопротеїнів низької щільності 1 типу***

Одним з генів, який контролює адипогенез і зумовлює розвиток жирової тканини, є ген протеїну, спорідненого з рецептором ліпопротеїнів низької

щільності 1 типу (LDL receptor related protein 1 – *LRP1*) або CD91, який розташований на довгому плечі хромосоми 12 (12q13-14) людини, рис. 1.4.

Рецептор LRP1 відрізняється від інших рецепторів сімейства ліпопротеїнів низької щільності людини особливою роллю у поглинанні вітаміну K<sub>1</sub> за допомогою ендоцитозу залишків хіломікронів [274, 601].

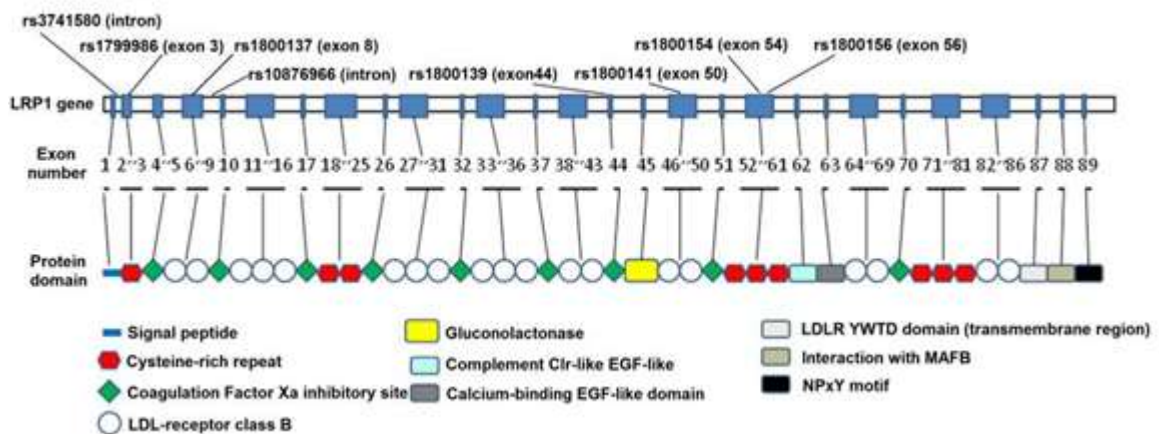


Рис. 1.4. Структура гена *LRP1* [340].

Протеїн LRP1 являє собою багатофункціональний трансмембранний ендоцитарний білок сімейства рецепторів ліпопротеїнів низької щільності, який особливо високо експресується в адипоцитах і нейронах гіпоталамуса.

Рецептор LRP1 пов'язує та інтерналізує понад 75 біологічно різноманітних лігандів. Необхідно наголосити, що протеїн LRP1 є ключовим регулятором адипогенного процесу. Встановлено, що експресія гена *LRP1* прямо пропорційно пов'язана зі значенням індексу маси тіла (ІМТ) [107, 241].

Рівень активності експресії гена *LRP1* асоційований з різноспрямованими ефектами жирової тканини. З цього боку сайленсинг гена *LRP1* у преадипоцитах 3T3F442A за допомогою siRNA супроводжується пригніченням експресії маркерів диференціювання адипоцитів PPAR $\gamma$ , HSL та aP2 і призводить до виснаження внутрішньоклітинного пулу ліпідів. Припинення експресії LRP1 у зрілих адипоцитах призводить до посилення процесу базального ліполізу. У той час як розвиток ожиріння супроводжується посиленням експресії гена *LRP1* у тканинах людини [386]. З іншого боку, дефіцит експресії LRP1 у ГАМК-ергічних нейронах супроводжується підвищенням апетиту та викликає ожиріння [576].

Продемонстровано, що LRP1 є основним регулятором транспорту лептину в головному мозку, у зв'язку з чим делеція гена *LRP1* призводить до лептинорезистентності та гіперфагії, що зумовлює розвиток ожиріння [577].

Рецептор LRP1 опосередковує інтерналізацію ліпідів гепатоцитами, які переносяться постпрандіальними залишками хіломікронів, шляхом зв'язування з аполіпопротеїном Е, ліпопротеїнліпазою та печінковою ліпазою. У мишей з нокаутом гена *LRP1* адипоцитів спостерігалася затримка постпрандіального кліренсу ліпідів, зниження запасів жиру, покращення толерантності до глюкози та зниження маси тіла порівняно з мишами дикого типу [16, 45, 145].

Протеїн LRP1 бере участь як у ліпідному, так й у вуглеводному обміні. Зокрема, LRP1 бере участь у транспортуванні інсулінових рецепторів та внутрішньоклітинній сигнальній активності. Окрім того, транспортер GLUT2 у гепатоцитах, транспортер GLUT4 в адипоцитах, а також транспортери GLUT3 та GLUT4 у нейронах транслокуються на цитоплазматичну мембрану клітини залежно від LRP1, після інсулінової стимуляції [16, 253].

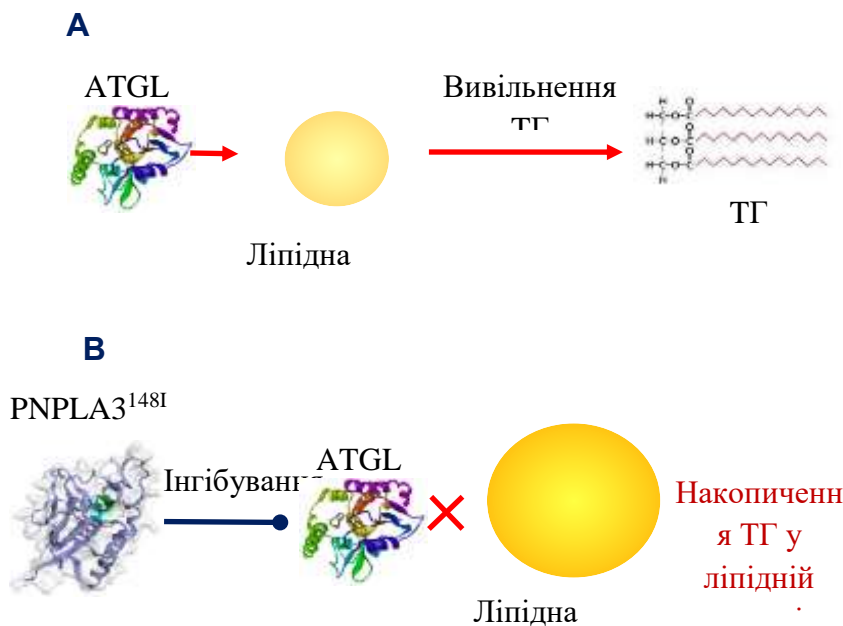
### ***Ген протеїну, що містить пататинподібний домен фосфоліпази 3***

Дослідження загальногеномних асоціацій (GWAS) показали, що одонуклеотидні варіанти гену *протеїну, що містить пататинподібний домен фосфоліпази 3* (*patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 – PNPLA3*), високо експресований у печінці (43 транскрипти на мільйон (transcripts per million - TPM), шкірі (10 TPM) і жировій тканині (3 TPM) [182], високо асоційований з фенотипом MUO та МАЖХП [178, 198, 216, 258, 286, 445, 594, 619].

Ген *PNPLA3*, HGNC:18590, ENSG00000100344 (адипонутрин (ADPN), кальцій-незалежна фосфоліпаза А2 епсилон (iPLA2epsilon), dJ796I17.1, C22orf20, FLJ22012), розташований на хромосомі 22: 43,923,792-43,964,4 88 має ланцюг 43 964 488 (0GR028) попереду транскрипту CM 5 (зрощені варіанти), 303 ортологи, 4 паралоги. Ген *PNPLA3* кодує трансмембранний білок ліпідних крапель адипонутрин. Білок PNPLA3 складається з 481 амінокислоти, має ферментативну активність триацилгліцерингідролази 5 (triacylglycerol hydrolase 5 – TG5),

лізофосфатидилацилтрансферази 6 (lysophosphatidyl acyltransferase 6 – LPAAT6) і кальцій-незалежної фосфоліпази A2 (calcium-independent phospholipase A2 – iPLA2), відіграє важливу роль у ремоделюванні ліпідів печінки та ліпогенезі *de novo*, бере участь у внутрішньоклітинному ліполізі тригліцеридів. Білок PNPLA<sup>3148I</sup> має гідролазну активність по відношенню до ефірів ретинолу, що призводить до утворення ретинолової кислоти, яка, вивільняючись із зірчастих клітин печінки, пригнічує їх активацію та призводить до пригнічення проліферації, міграції та секреції хемокінів [597].

Проте основною функцією PNPLA3 вважається здатність інгібувати активність жирової тригліцеридної ліпази (adipose triglyceride lipase – ATGL), яка є ключовим ферментом, що контролює вивільнення жирних кислот з гепатоцитів ліпідних крапель [61]. Активація ATGL, яка підтримує оптимальний розмір ліпідних крапель, можлива після убіквітилювання та протеасомної деградації білка PNPLA3, рис. 1.5.



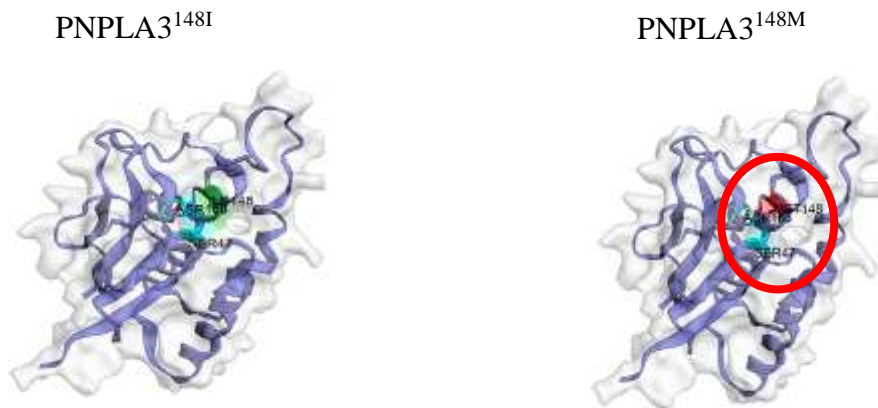
**Рис. 1.5. Роль протеїну PNPLA3<sup>148I</sup> дикого типу у підтримці оптимального розміру ліпідних крапель.**

**Примітка:** А - вивільнення жирних кислот із LD клітин під дією тригліцеридліпази жирової тканини (adipose triglyceride lipase - ATGL);

В – інгибування жирової тригліцеридліпази на LD під впливом дикого типу протеїну PNPLA3 (PNPLA3<sup>148I</sup>).

Заміна ізолейцину на метіонін у позиції 148 гена *PNPLA3* (rs738409 C>G) призводить до утворення мутованого білка PNPLA3<sup>I148M</sup>, високорезистентного до

протеасомної деградації, інактивації ATGL та накопичення жирних кислот у ліпідних краплях гепатоцитів [445], рис. 1.6.



**Рис. 1.6.** Молекулярна структура протеїнів **PNPLA3<sup>148I</sup>** та **PNPLA3<sup>148M</sup>** [558].

Білок **PNPLA3<sup>148M</sup>** є мішенню фактора транскрипції NF-κB [640] і має селективну здатність активувати окислювальний стрес через сигнальний шлях IRE-1α/JNK/c-Jun в ендоплазматичному ретикулумі. На відміну від білка **PNPLA3<sup>148I</sup>**, білок **PNPLA3<sup>148M</sup>** локалізований у цитоплазмі, що сприяє c-Jun-залежній експресії прозапальних цитокінів, таких як TNF-α, що спричиняє розвиток стеатогепатиту та фіброзу печінки [521].

Було виявлено, що у пацієнтів із стеатозом печінки (з ожирінням і без ожиріння) частіше зустрічається генотип rs738409 C/G порівняно з популяцією людей із ожирінням, але без стеатозу печінки [532]. Доведено, що утворення мутантного білка **PNPLA3<sup>148M</sup>** викликає підвищення рівня сироваткового біомаркера мікровезикулярного стеатозу 3-метилглутарилкарнітину [378].

Внесок SNV rs738409 *PNPLA3* прогнозує тяжкість МАЖХП та ступінь активності неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ):  $p=3,94 \times 10^{-8}$ , як у дорослих ( $p=9,73 \times 10^{-15}$ ), так і у дітей ( $p=9,92 \times 10^{-6}$ ) [412, 458] і є найбільш значущим. Відносний ризик МАЖХП в осіб із мінорними варіантами становить, за різними авторами, від 1,58 [662] до 2,29 [50]. Роль rs738409 *PNPLA3* особливо значна у

чоловіків і дітей з підвищеним рівнем базальної інсулінемії та гіпертригліцеридемії [342].

Результати метааналізу GWAS продемонстрували, що SNV *PNPLA3* (rs139051, rs12483959 і rs2072907) також мають значний вплив на дитяче ожиріння [286]; SNV rs4823173 *PNPLA3* визначають надмірне накопичення ліпідних крапель у гепатоцитах дорослих пацієнтів [162] та підвищення аланінамінотрансферази (АЛТ),  $p=3,44 \times 10^{-10}$  [637], що зумовлює високий ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми [605].

Внесок інших SNV гена *PNPLA3*, виявлених у нашій дослідницькій роботі шляхом секвенування повного генома, у розвиток МУО у дітей, ускладненого МАЖХП, як найпоширенішого захворювання печінки в усьому світі, залишається недостатньо вивченим [298, 600].

### **1.3.3. Гени периферичних тканин, що асоційовані з метазапаленням**

#### ***Ген рецептора вітаміна D***

Ожиріння є мультифакторіальним захворюванням, в основі якого лежить поєднання ведучих до метаболічних порушень як генетичних факторів, так і факторів експозиції, що включають спосіб життя та дієтичні похибки, в тому числі і гіповітаміноз D, асоційований з SNV гена *рецептора вітаміна D, the vitamin D receptor – VDR* (NR1H1, PPP1R163), ID:7421 [23, 292, 400].

Дефіцит вітаміну D характеризується епідемічною поширеністю у всіх країнах світу і є обесогенним фактором, який зумовлює посилення ліпогенезу та розвиток інсулінорезистентності [7, 77, 192]. Надмірне накопичення жиру в адипоцитах та зміна спектру продуктів, що виробляються ними, зокрема: зниження рівня секреції протизапальних агентів (адипонектину, IL-10, TGF- $\beta$ ); посилення синтезу прозапальних факторів (CCL2, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , резистину, лептину) сприяє формуванню метазапалення, асоційованого з розвитком метаболічно нездорового ожиріння [615, 645]. З іншого боку, з огляду на глобальність пандемії ожиріння більшість міжнародних організацій охорони здоров'я (Endocrine Society (ES), Federal Commission for Nutrition Швейцарії

(FCN), French Society of Pediatrics) вважають, що ожиріння є показанням для проведення скринінгу дефіциту вітаміну D [443, 486].

Вітамін D чинить свою дію на тканині-мішені через зв'язування з цитозольним/ядерним рецептором вітаміну D (VDR), який є членом сімейства рецепторів стероїдних/тиреоїдних гормонів і діє як активатор транскрипції багатьох генів [3, 6, 7, 298, 600]. Концентрація кальцитріолу в сироватці є фундаментальним елементом, що визначає експресію гена *VDR* в адипоцитах вісцерального жиру [642] та маркером окислювального стресу та запалення [333]. Гіповітаміноз D вважається клінічним синдромом з рівнем циркулюючого 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D) менше 20 нг/мл, що перешкоджає оптимальному засвоєнню кальцію, порушення клітинного диференціювання, енергетичного обміну, виникнення низькорівневого запалення [611]. Активний метаболіт вітаміну D (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) індукує структурні та функціональні модифікації в ентероцитах та забезпечує як трансцелюлярні, так і парацелюлярні шляхи всмоктування Ca<sup>2+</sup> за допомогою геномної або негеномної дії.

Ген *VDR*, який забезпечує дію вітаміну D, розташований на 12-й хромосомі в локусі q12-q14, містить 11 екзонів і охоплює приблизно 75 т.п.н. [454, 573] та експресується більш ніж у половині з 400 типів клітин людини [73].

Після зв'язування з лігандом, VDR утворює гетеродимер з ретиноїдним X-рецептором (RXR), а новий комплекс 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-VDR-RXR функціонує як фактор транскрипції, який взаємодіє з сигнальними шляхами вітаміну D, залучаючи різні гени-мішені [245]. Зв'язування ліганду змінює профіль взаємодії VDR з більше ніж 50 ядерними білками. Деякі з цих білків, що взаємодіють з VDR, функціонують як ко-репресори, такі як NCOR1 (корепресор 1 ядерного рецептора) або COPS2 (субодиниця 2 сигналосоми COP9, також звана ALIEN), коактиватори сімейства NCOA (коактиватор ядерних рецепторів) або члени комплексу такі як MED1 [94]. Іншими білками-партнерами VDR є ферменти, що модифікують хроматин, такі як гістонові ацетилтрансферази (HATs), гістонові деацетилази (HDACs), лізиндеметилази, такі як KDM6B та KDM1A, або білки ремоделювання хроматину, такі як BRD (що містять бромдомени) 7 та 9 [62, 131].



Рецептори вітаміну D експресуються у всіх ядродержащих клітинах,  $\beta$ -клітинах підшлункової залози, жирової тканини, в органах імунної системи, і, отже, вітамін D не тільки стимулює синтез інсуліну підшлунковою залозою, а й знижує інсулінорезистентність за рахунок активації експресії інсулінових рецепторів, чинить антиоксидантну дію за рахунок пригнічення утворення вільних радикалів [121].

На додаток до описаної геномної дії є деякі свідчення того, що  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  також зв'язується з рецептором плазматичної мембрани (Membrane-associated, quick response steroid-binding protein – MARS), який, у свою чергу, активує інші системи вторинних месенджерів, що регулюють енергетичний обмін, такі як фосфоліпаза A2 та протеїнкіназа C [38].

Найбільш вивченими генетичними варіантами гена *VDR* є такі SNV: *ApaI* (rs7975232) та *BsmI* (rs1544410), розташовані в інтроні 8; *EcoRV* (RS4516035); *FokI* (rs2228570), розташований в екзоні 2 і раніше відомий як rs10735810; *TaqI*, (rs731236), розташований в екзоні 9; *Tru9I* (rs757343) та *CDX2* (rs11568820) [323]. Найбільш високо асоційованими з кардіометаболічними порушеннями вважають SNV гена *VDR*, такі як *ApaI*, *BsmI*, *TaqI*, *FokI* [625]. Дані SNV названі відповідно до ферментів рестрикції, за допомогою яких вони були ідентифіковані *ApaI* – *Acetobacter pasteurianus*, *BsmI* – *Bacillus stearothermophilus*, *FokI* – *Flavobacterium okeanoikoites*, *TaqI* – *Thermus aquaticus* [485].

Варіант *FokI* (rs2228570) розташований у другому екзоні гена *VDR* і є поліморфізмом стартового кодону (start codon polymorphism SCP). Даний SNV гена *VDR* характеризується заміною тимінового на цитозиновий нуклеотид (Т на С або F>f) і є єдиним несинонімічним варіантом SNV гена *VDR*. Цей SNV гена *VDR* призводить до зміни амінокислотної послідовності білка *VDR* – треоніновий амінокислотний залишок замінюється на метіоніновий залишок. Варіанти SCP визначають наявність двох потенційних сайтів ініціації трансляції – на алелю С новий стартовий кодон (ATG) розташовується через 9 п.н. після загального стартового сайту. У зв'язку з чим у носіїв алелю Т синтезується повнорозмірний білок *VDR*, що складається з 427 амінокислотних залишків, а у носіїв алелю С

укорочений на три амінокислотних залишки білок VDR, який містить лише 424 амінокислотних залишки. Коротка ізоформа білка VDR відрізняється від повнорозмірної ізоформи більш високою транскрипційною активністю [124, 114].

Варіант *ApaI* (rs7975232) гена *VDR* є заміною A>C (чи A>a), а варіант *BsmI* (rs1544410) гена *VDR* – заміна A>G (чи B>b). Варіанти *ApaI* (rs7975232) та *BsmI* (rs1544410) розташовані на 3'-кінці гена *VDR* і не супроводжуються зміною амінокислотної послідовності протеїну VDR [373, 563]. Варіант *TaqI* (rs731236) гена являє собою заміну C>T (або T>t), також не викликає заміни амінокислоти в білку, що кодується, але впливає на стабільність мРНК [485].

В даний час продемонстровано, що SNV гена *VDR* є незалежними факторами ризику розвитку різних захворювань, таких як рак передміхурової залози, запальні захворювання кишечника, остеопенія, туберкульоз [385], хвороба Паркінсона [20], ЦД [392], синдром полікістозних яєчників [515], МАЖХП [56] та серцево-судинні захворювання [336]. Також дані попередніх перехресних, обсерваційних досліджень [611] свідчать про наявність зворотної кореляційної залежності між рівнем дефіциту вітаміну D та ступенем глікемічного контролю. Таким чином, можна припускати, що SNV гена *VDR* можуть детермінувати розвиток певного фенотипу ожиріння, асоційованого з хронічним низькорівневим метазапаленням.

### ***Ген лактази та мініхромосомного комплексу підтримки компоненту 6***

Одним із ключових тригерів, що ініціює метазапалення жирової тканини при метаболічно нездоровому ожирінні, є порушення травлення лактози, пов'язане з одонуклеотидними варіантами гена *LCT* та його дистального енхансера *MCM6*.

Ген *LCT* має довжину 49,3 кб і розташований на довгому (q) плечі хромосоми 2 у позиції 21 (2q21.3), він містить 17 екзонів і транскрибується в транскрипт 6 кб. Ген *LCT* транскрибується до центромери. Для ефективної транскрипції гена *LCT* сигнал проксимального промотору повинен доповнюватися активністю енхансера, розташованого перед геном *LCT*.

Встановлено, що ділянка, розташована на 850 п.н. вище гена *LCT*, має регуляторну активність і є необхідною послідовністю для забезпечення високої експресії гена *LCT* у диференційованих клітинах Caco-2 [12, 13, 564]. Ця регуляторна ділянка називається цис-регуляторним елементом MCM6 (компонент 6 мініхромосомного комплексу підтримки) [240]. Функціональна роль MCM6 у хребетних невідома, але вона пов'язана з «ліцензуванням» реплікації ДНК протягом клітинного циклу. Цей зв'язок був підтверджений у дослідженні ДНК, зібраної в осіб фінського, південнокорейського, італійського, німецького, французького європеїдного та афроамериканського походження [453].

Функціональна анотація гена *LCT* та його дистального енансера MCM6 відкриває багатообіцяючі можливості для прогнозування ефектів SNV у цих регіонах у визначенні дієтичних та метаболічних фенотипів: артеріальної гіпертензії (у 24-37%), дисліпідемії (у 58-66%), ЦД 2 типу (у 26–69%) та ожиріння (у 40–70% осіб) [29]. Результати дослідження MiBioGen, в якому взяли участь 18340 людей з 11 країн, показали, що саме локус 2q21.3, який включає ген лактази та 12 інших генів, пов'язаних із синтезом ферменту лактази, також визначає склад кишкового мікробіому, таким чином, ймовірно, опосередковано впливає на метаболізм людини [330]. У зв'язку з цим метою нашої роботи було вивчити внесок SNV гена *LCT* та його дистального енансера MCM6 у розвиток фенотипів ожиріння у дітей.

#### **1.4. Патогенез ожиріння та особливості ремоделювання жирової тканини у дітей**

Поширеність МНО становить 10-30% серед страждаючих на ожиріння європейців. Переважне накопичення підшкірного жиру в глутеофеморальній ділянці тіла вважають однією з визначальних ознак МНО. Необхідно відзначити, що підшкірна жирова тканина не піддається гіперплазії, а розвиток гіпертрофії адипоцитів значно відстає від аналогічного процесу у вісцеральній тканині [604]. Хворі МНО відрізняються гарною фізичною активністю і кардіореспіраторною адаптацією, фізіологічним рівнем чутливості до інсуліну, низькими рівнями

значень прозапальних маркерів. Однак фенотип МНО являє собою перехідне явище [75, 583]. Так, метааналіз 12 когортних досліджень, що включали в загальній складності 5914 індивідуумів з МНО, показав, що приблизно у половини з них (49%; 95% ДІ: 38%-60%) при відсутності відповідного контролю протягом 3-10 років виникали ті або інші ознаки метаболічних порушень і, отже, дані особи переставали бути «метаболічно здоровими» [352].

Фенотип МУО проявляється ожирінням в поєднанні з інсулінорезистентністю, дисглікемією, атерогенним профілем ліпідного спектра, тромбогенним ризиком, підвищеним рівнем трансаміназ, відносно високим рівнем вмісту прозапальних цитокінів в сироватці крові і розвитком стеатогепатозу [48, 99, 266, 595]. Вісцеральна жирова тканина у осіб з МУО відрізняється здатністю продукувати високі рівні прозапальних цитокінів та адипокіни (лептин, резистин), вираженою дисрегуляцією декількох шляхів метаболізму ліпідів. Зокрема, вісцеральна жирова тканина продукує значні кількості сфінгомієлінів і церамідів. Цераміди активують передачу сигналів коактиватора CRTC1 (mTORC1) та індукують SREBP-1c-опосередкований ліпогенез, викликаючи інсулінорезистентність. Підвищення концентрації церамідів і сфінгомієліна в сироватці крові асоційоване зі ступенем ожиріння і пов'язане з інсулінорезистентністю, атерогенною дисліпідемією та стеатозом печінки. Основним механізмом метаболічних порушень є низькорівневий запальний процес, індукований накопиченням надлишкового жиру. Підвищені концентрації вільних жирних кислот в адипоцитах активують ендоплазматичну сітку, збуджуючи c-Jun N-термінальну кіназу (JNK) і фактор транскрипції NF-κB, який індукує продукцію унікального хемокіна – моноцитарного хемоатрактантного білка-2 (CCL2). Встановлено, що вісцеральна жирова тканина людини секретує більш високі рівні CCL2, ніж підшкірна жирова тканина. Хемокін CCL2 рекрутує в адипоцитарну тканину макрофаги моноцитарного походження, що володіють фенотипом M<sub>1</sub>. Однак результати досліджень, проведених з використанням генетичних маркерів, показали, що дані рекрутовані макрофаги істотно відрізняються за функціональним спектром від класичних

прозапальних макрофагів  $M_1$ , в зв'язку з чим отримали назву «метаболічно активованих» макрофагів ( $M_{Me}$ ). Резидентні макрофаги, які присутні в жировій тканині, експресують маркери «альтернативно активованих» або макрофагів з фенотипом  $M_2$ . З розвитком ожиріння їх представництво в жировій тканині зменшується, але одночасно збільшується представництво макрофагів з прозапальним фенотипом  $M_{Me}$ . Запалення вісцеральної жирової тканини, індуковане ожирінням, супроводжується вивільненням галектина-3 і лейкотрієну  $B_4$ , що володіють здатністю безпосередньо знижувати чутливість тканин до інсуліну. Акумуляція жиру призводить до гіпертрофії адипоцитів і зміни спектра продукції адипокінів і цитокінів. Переважна продукція адипонектину протизапальних цитокінів ( $TGF-\beta$ ,  $IL-10$ ,  $IL-4$ ,  $IL-13$ ) звичайними адипоцитами, з розвитком гіпертрофії змінюється на продукцію резистину і лептину, прозапальних цитокінів ( $IL-6$ ,  $TNF-\alpha$ ) [210, 324, 657]. Пролонгована продукція прозапальних цитокінів  $TNF-\alpha$  і  $IL-6$ , які пригнічують адипогенез, обмежує рекрутинг нових адипоцитів в жирову тканину, що призводить до критичного збільшення кількості гіпертрофованих адипоцитів у вісцеральній жировій тканині, накопиченню жиру в ектопічних депо [657]. JNK1-залежна секреція  $IL-6$  у жировій тканині індукує підвищену експресію супресора цитокінового сигналу 3 (suppressor of cytokine signaling 3 – SOCS3), що спричиняє пригнічення трансдукції інсулінового сигналу [488].

На перших етапах ожиріння, адипоцити гіпертрофуються і починають продукувати адипокіни, рекрутуються додаткові преадипоцити, які диференціюються в зрілі адипоцити. Баланс нових зрілих адипоцитів з гіпертрофованими адипоцитами запобігає розвитку несприятливих метаболічних наслідків ожиріння, рис. 1.7 [221].

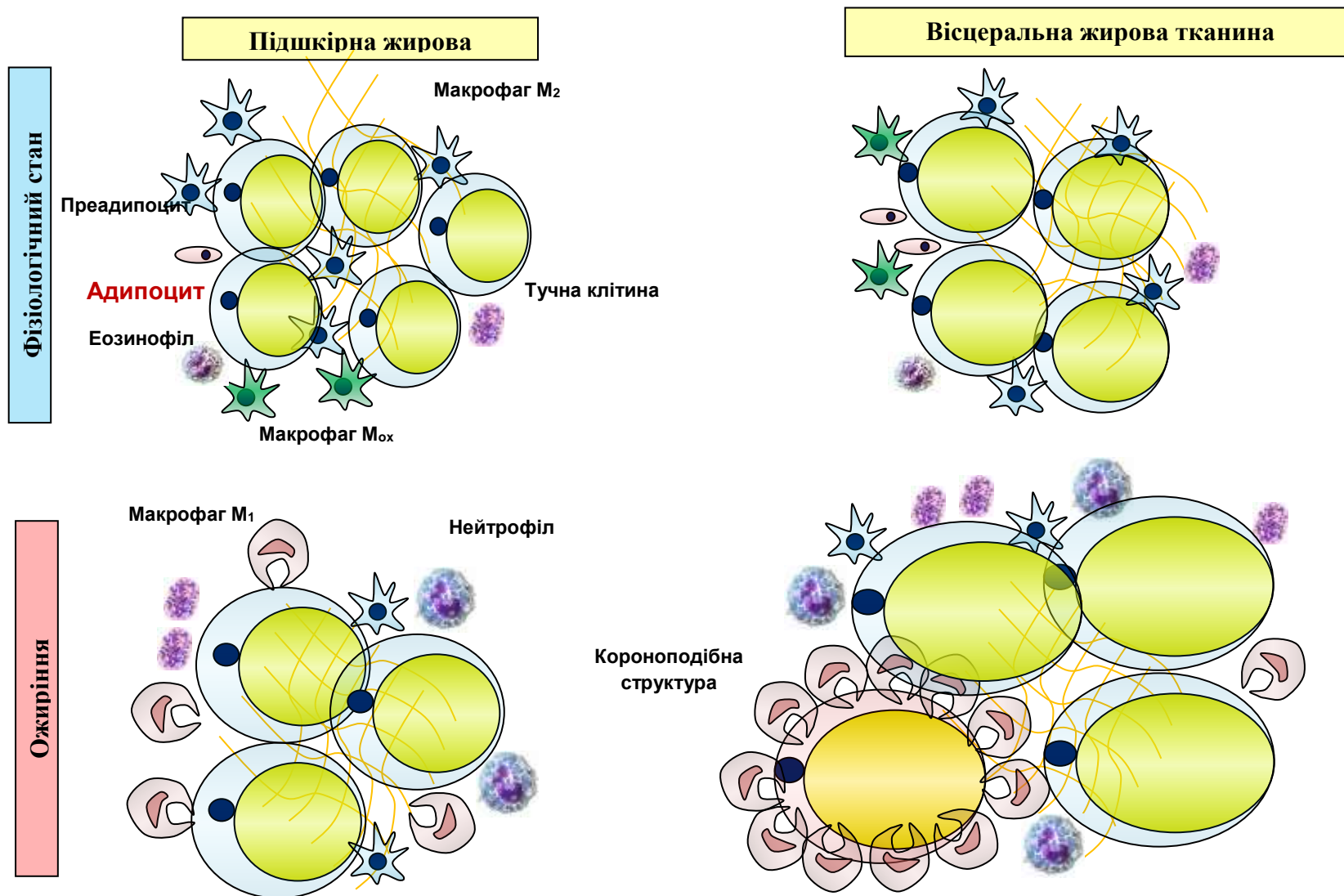


Рис. 1.7. Особливості участі ефektorних клітин вродженої імунної системи підшкірної та вісцеральної жирової тканини при розвитку ожиріння.

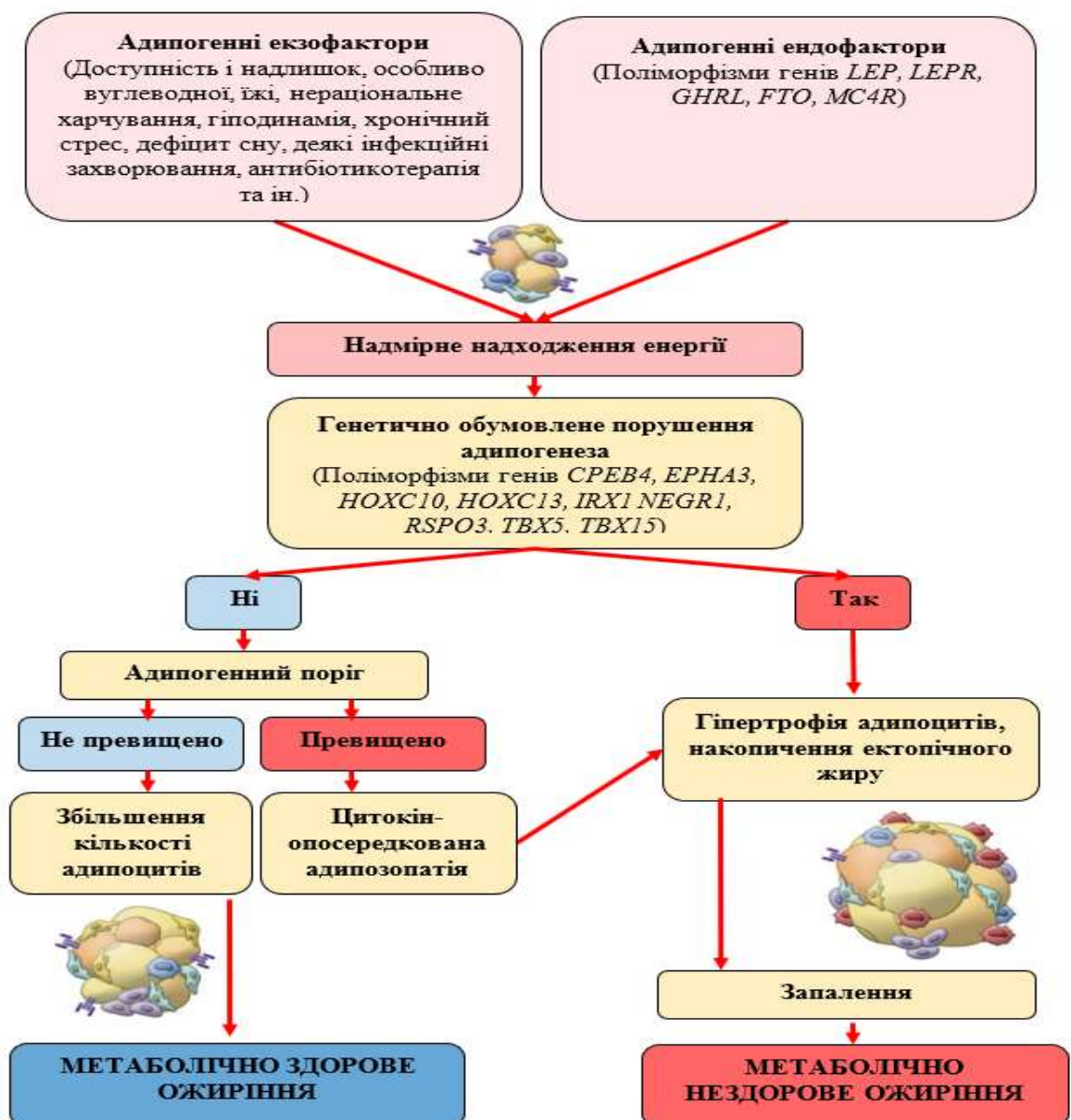
При перевищенні можливостей рекрутингу преадипоцитів кількість гіпертрофованих жирових клітин стає надмірною і жир починає накопичуватись у вісцеральних компартментах, печінці, скелетних м'язах та  $\alpha$ -клітинах підшлункової залози, індукуючи метаболічні порушення [99].

Таким чином, розвиток ожиріння представляє собою складний процес, фенотипічні прояви якого обумовлені сукупністю впливу середовищних адипогенних факторів і генетичних особливостей індивідуума. Розрізняють два основних фенотипи ожиріння: МНО і МУО. Незалежно від фенотипу в первинній основі ожиріння лежить позитивний енергетичний баланс. Результатом переважання кількості енергії, що надходить з їжею над рівнем її розходування є накопичення жирової маси. Посилення активності орексигенного сигнального шляху або пригнічення функціонування анорексигенного каскаду, обумовлені поліморфізмом генів, які беруть участь в регуляції апетиту, сприяють неадекватному фізичному навантаженню збільшенню кількості потрапляючих з їжею калорій і, як наслідок, надмірному приросту жирової маси організму.

Генетичні особливості експресії периферичних тканин, котрі беруть участь в адипогенезі, зумовлюють розподіл надлишкової жирової тканини: переважне збільшення маси підшкірної жирової тканини призводить до розвитку фенотипу МНО, а надлишок маси вісцеральної й ектопічної жирової тканини – до виникнення фенотипу МУО. Саме вісцеральне ожиріння й накопичення ектопічного жиру в м'язах і печінці є провідною причиною метаболічних порушень. Адекватна адипогенна здатність жирової тканини, забезпечує захист організму від виникнення метаболічних девіацій. Однак, для кожного індивідуума існує обмеження адипогенних можливостей, перевищення проліферативної межі яких індукує розвиток інсулінорезистентності та запалення. Вважають, що інсулінорезистентність і низькорівневе запалення, котрі виникають при ожирінні, прямо пов'язані зі збільшенням кількості гіпертрофованих адипоцитів [391]. Також, розмір адипоцитів, що несуть надмірний вміст ліпідів, високо корелює з метаболічними параметрами, такими як рівні тригліцеридів, ступінь стеатозу печінки. Передбачається, що розмір адипоцитів є більш значущим чинником, ніж

фактичний розмір жирового депо [82]. Пролонгований вплив таких прозапальних цитокінових факторів, як  $TNF-\alpha$ ,  $IL-6$ , порушуючи адипогенез, викликає гіпертрофію адипоцитів, що істотно змінює спектр продукції адипокінів і цитокінів в жировій тканині, індукуючи розвиток інсулінорезистентності, атеросклерозу та серцево-судинних захворювань.

Генетично обумовлений дефект адипогенеза або його порушення, індуковані прозапальними цитокінами, рестрикують обсяг залучення нових преадипоцитів в жирову тканину, провокуючи розвиток гіпертрофії вже присутніх в жировій тканині адипоцитів, рис. 1.8.



**Рис. 1.8.** Розвиток МНО та МУО (рисунок жирової тканини за С. Ronald Kahn та співавт.) [290].



Вважають, що генетично пов'язана або індукована адипозопатія є основним патогенетичним фактором, що веде до виникнення дисфункції жирової тканини, інсулінорезистентності та розвитку запалення [567].

На думку Carla Iacobini [266], незалежно від стану метаболічного здоров'я ожиріння є фактором ризику серцево-судинних захворювань і, отже, зменшення маси жиру залишається основною метою терапевтичних заходів.

### **1.5. Особливості харчової поведінки та смакові уподобання у дітей з ожирінням**

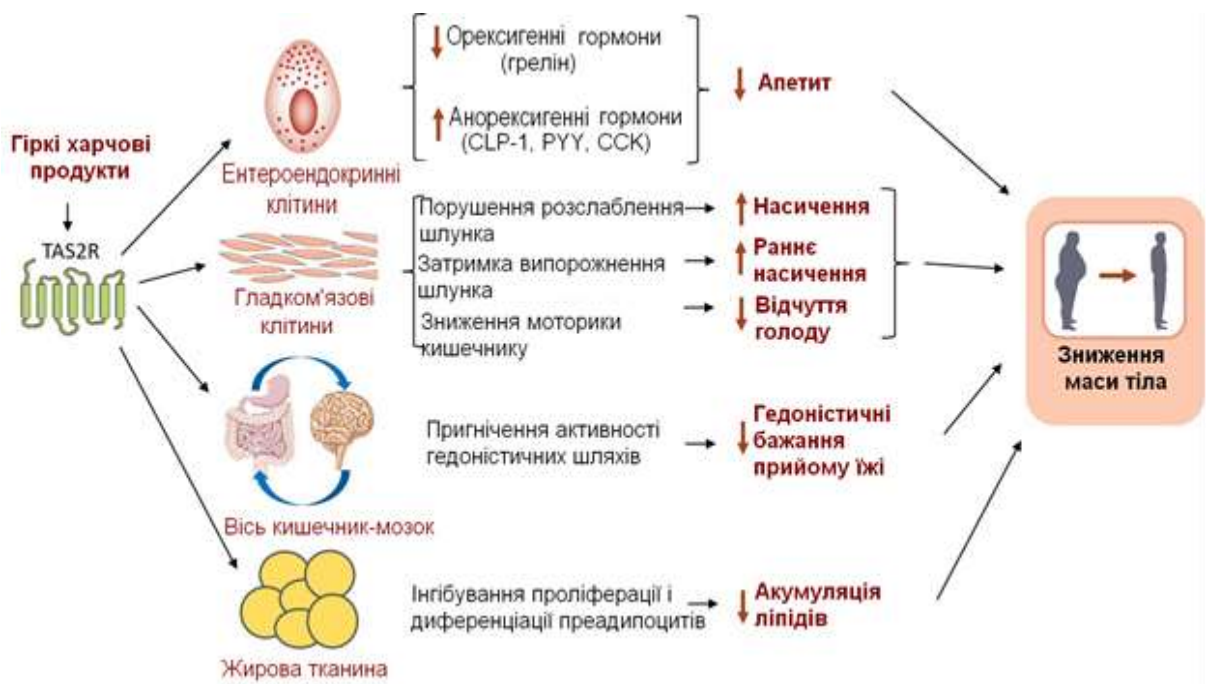
Смакові відчуття визначають диференційований вибір продуктів харчування, необхідних для життєдіяльності людського організму. Формування смакових прихильностей залежить від численних екзогенних (харчового виховання, національних, родинних кулінарних традицій, дієтичного середовища, доступності їжі, соціального статусу) й ендогенних факторів (генетичних, епігенетичних детермінант, віку, емоційного, когнітивного розвитку, харчового досвіду, індивідуальних особливостей мікробіому кишечника та здатності до перетравлення їжі). Однак, перевага у виборі продуктів харчування, які мають конкретний смак, значною мірою передетермінована особливостями функціонування генів, що кодують певні смакові рецептори [387, 528].

Смакова рецепція асоційована з функціонуванням різних генів: рецепція солодкого смаку – з генами *TAS1R2*, *TAS1R3* та *GNAT3*; смаку умамі – з генами *TAS1R1*, *TAS1R3*; гіркомого смаку – з геном *TAS2R38*; кислого смаку – з генами *PKD2L1*, *ACCN2*, *PKD1L3* та *ACCN1*; солоного смаку – з генами *SCNN1B* та *TRPV1* [165].

Продемонстровано, що зміна активності рецепції смаку може бути асоційована з одонуклеотидними варіантами смакових генів та епігенетичними механізмами, що впливають на експресію смакових генів [481]. Зміна функціонування смакових рецепторів супроводжується як зміною спектра смакових переваг, так і девіаціями обміну речовин [72].

Генетично детерміновані смакові переваги до певного смаку їжі (солодкого, солоного, кислого, гіркого, жирного) визначають тип харчової поведінки та метаболічний фенотип індивідуума [401, 529]. Екстраоральні смакові рецептори впливають на процеси травлення, перистальтику кишечника, секрецію гормонів, визначають рівень порога відчуття ситості, беруть участь у регуляції енергетичного балансу та розвитку жирової тканини [572].

Зміна смакової чутливості та смакових переваг може бути асоційована з розвитком метаболічно здорового ожиріння (МНО) та метаболічно нездорового ожиріння (МУО) [529, 137]. Згідно з результатами генетичних досліджень [439, 479] формування ожиріння пов'язане з SNV генів рецепторів гіркого смаку, зокрема, гена *TAS2R38* (член 38 смакових рецепторів 2). Ген *TAS2R38* (ідентифікатор гена: 5726; розташування: 7q34) кодує семимембранний рецептор, пов'язаний з G-білком, який контролює смакову рецепцію молекул, що містять тіосечовину (глюкозинолати та фенілтіокарбамід) [279], рис. 1.9.



**Рис. 1.9.** Механізми впливу активації TAS2R на масу тіла [603; модифікація].

Продемонстровано, що SNV гена *TAS2R38* асоційовано з рівнем ІМТ [424]. Ризик розвитку важкого метаболічного синдрому високо асоційований з SNV rs1726866 (G>A) гена *TAS2R38*. Маса тіла, індекс маси тіла (ІМТ) обернено пропорційно пов'язані з рівнем смакового сприйняття гіркої їжі [122]. Незважаючи на наявність безлічі наукових праць, присвячених вивченню різних факторів, що визначають роль смакових переваг у розвиток маси тіла, в даний час кількість проведених досліджень, що визначають внесок SNV (rs10246939, rs1726866, rs713598) гена *TAS2R38* у розвиток МУО є недостатньою.

### **1.6. Діагностичні критерії ожиріння і метаболічно-асоційованих коморбідних станів**

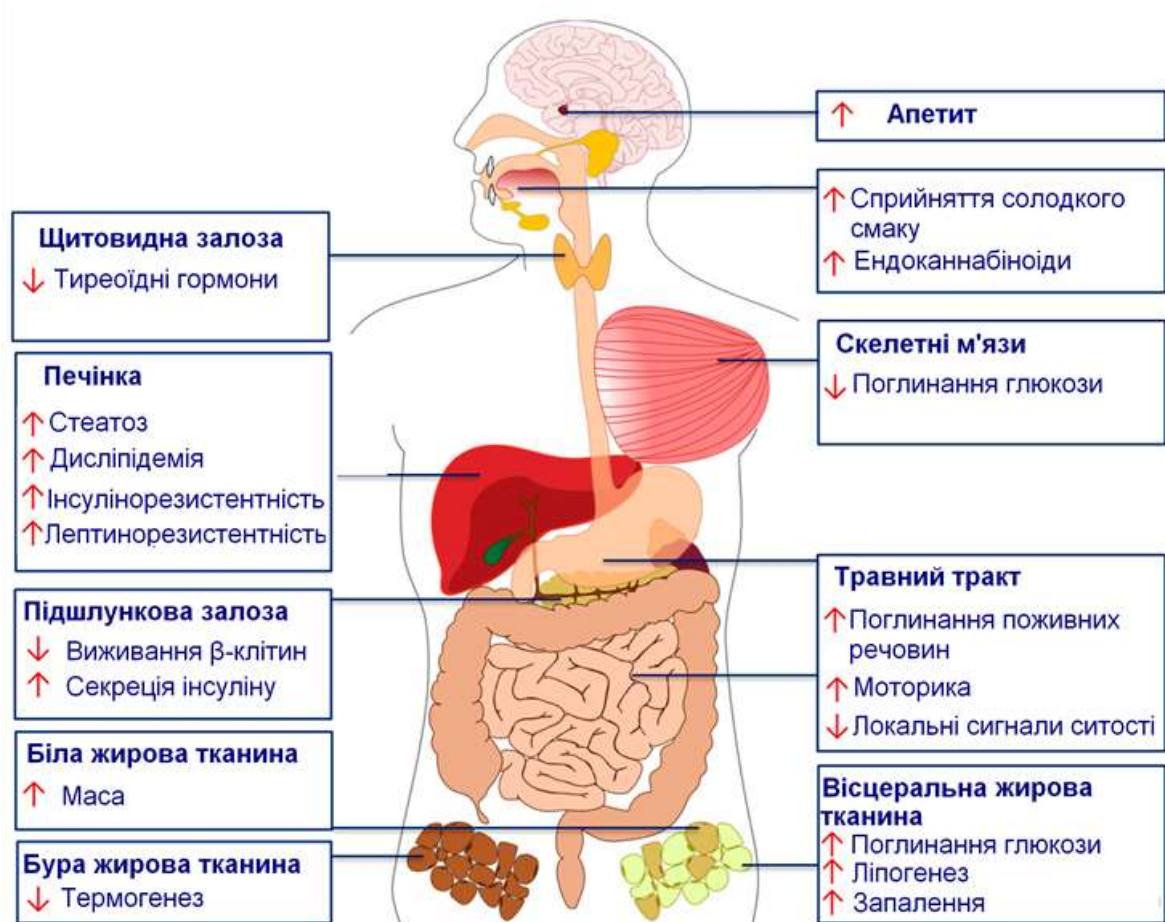
Ожиріння супроводжується ризиком розвитку патологічних змін різних органів і систем дитячого організму. Ожиріння індукує порушення ліпідного, вуглеводного обміну, викликаючи метаболічні розлади, які проявляються дисліпідемією, атеросклерозом, інсулінорезистентністю, метаболічно асоційованою жировою хворобою печінки, метаболічним синдромом, які пов'язані з високим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань [80].

Ожиріння супроводжується ризиком розвитку патологічних змін різних органів і систем дитячого організму. Ожиріння індукує порушення ліпідного, вуглеводного обміну, викликаючи метаболічні розлади, які проявляються дисліпідемією, атеросклерозом, інсулінорезистентністю, метаболічно асоційованою жировою хворобою печінки, метаболічним синдромом, які пов'язані з високим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань [80].

Гіперфагія і підвищення засвоюваності їжі призводять до надмірного надходження енергії, що супроводжується збільшенням маси тіла, переважно за рахунок збільшення маси вісцеральної жирової тканини, змінами вуглеводного і ліпідного обмінів, які характеризуються зниженням активності ліполізу, посиленням ліпогенезу і акумуляції жиру, посиленням глюконеогенезу, розвитком інсулінорезистентності та гіперглікемії. Гіперплазія і гіпертрофія адипоцитів призводить до виникнення низькорівневого запалення

(метазапалення) жирової тканини і адіпозопатії. Позитивний енергетичний баланс лежить в основі збільшення акумуляції жиру з подальшим ремоделюванням жирової тканини.

Надлишок жирової тканини асоціюється з розвитком низькорівневого запалення. Прозапальні медіатори порушують функціонування шлуночків серця, беруть участь в ремоделюванні лівого шлуночка, викликають його гіпертрофію [18]. Низькорівневе запалення призводить до розладу функціонування ендотелію судин, зумовлюючи виникнення артеріальної гіпертензії та атеросклерозу (рис. 1.10).



**Рис. 1.10.** Ефекти, викликані надмірним надходженням їжі [254, модифікація].

Ендотеліальна дисфункція характеризується дисбалансом секреції та вивільнення вазоконстрикторних та вазодилатаційних агентів, підвищеною генерацією активних кисневмісних метаболітів (АКМ), дефіцитом оксиду азоту

(NO) та сірководню ( $H_2S$ ), що сприяє розвитку артеріальної гіпертензії та формує схильність судинного ендотелію до протромботичних і проатерогенних ефектів. Виникнення ендотеліальної дисфункції порушує проникність ендотеліального бар'єру, що є частиною запальної реакції при розвитку серцево-судинних захворювань [93, 136, 430, 442, 459].

Надлишкова жирова тканина характеризується зміненим патерном секреції прозапальних цитокінів, що і зумовлює розвиток низькорівневого запалення. Зміни функціонування імунної системи, індуковані ожирінням сприяють збільшенню ризику виникнення гострих інфекційних захворювань, появи алергічних (bronхіальної астми, алергічного риніту), аутоімунних хвороб (ревматоїдного артриту, псоріазу), неопластичних процесів [575, 399]. Ожиріння може супроводжуватися синдромом обструктивного апное уві сні, враженням нирок, шкіри, кісткової і нервової систем [80].

Діагностичні критерії коморбідних станів при ожирінні, представлені в табл. 1.8.

Таблиця 1.8

### Діагностичні критерії коморбідних станів при ожирінні

[538, 556, 581, модифікація]

<b>Предиабет</b>
<b><i>Порушення глікемії натще</i></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>Hb_{A1c} 5,7\% &lt; 6,5\%^{1,}</math></li> <li>• <i>Глюкоза плазми натще</i> <math>\geq 5,6</math>, але <math>&lt; 7,0</math> ммоль/л</li> </ul>
<b><i>Порушення толерантності до вуглеводів (якщо використовувався ОГТТ)</i></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>Hb_{A1c} 5,7\% &lt; 6,5\%</math>;</li> <li>• <i>Глюкоза через 2 години</i> <math>\geq 7,8</math>, але <math>&lt; 11,1</math> ммоль/л</li> </ul>
<b>ЦД 2 типу</b>
<p>Випадкова глікемія <math>\geq 11,1</math> ммоль/л і клінічні симптоми, які вказують на діабет (глюкозурія без кетонурії, полідипсія, втрата маси тіла). Підтвердження іншими тестами не потрібно. Якщо клінічні симптоми відсутні, характерними ознаками ЦД є:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>Hb_{A1c} \geq 6,5\%^{1,2,}</math></li> <li>• <i>Глюкоза плазми натще</i> <math>\geq 7,0</math> ммоль/л (натще визначають як відсутність уживання калорій за 8 годин)<sup>2</sup>;</li> <li>• <i>Глюкоза через 2 години</i> <math>\geq 11,1</math> ммоль/л під час ОГТТ<sup>2</sup></li> </ul> <p>Якщо один тест позитивний, діагноз повинен бути підтверджений другим тестом. Якщо результати двох тестів не відповідають один одному, рекомендується повторення тестів через 3-6 місяців. При діагнозі ЦД 2 типу та наявності аутоімунних маркерів (ICA, GAD, IA2, IAA або ZnT8) необхідно виключити ЦД 1 типу</p>

<b>Дисліпідемія</b>
Вимірювання холестерину, ХС ЛПВЩ та ТГ в рекомендується всім дітям і підліткам з ожирінням з 6 років. Натще - <ul style="list-style-type: none"> <li>Тригліцериди (мг/дл x 0,0113=ммоль/л): 0 – 9 років &lt;75 (прийнятний), 75 – 99 (вище середнього), ≥100 (високий) 10 – 19 років &lt;90 (прийнятний), 90 – 129 (вище середнього), ≥130 (високий)</li> <li>Загальний холестерин (мг/дл x 0,0259=ммоль/л): &lt;170 (прийнятний), 170-199 (вище середнього), ≥200 (високий)</li> <li>ХС ЛПНЩ (мг/дл x 0,0259=ммоль/л): 110 (прийнятний), 110-129 (вище середнього), ≥130 (високий)</li> <li>ХС ЛПВЩ (мг/дл x 0,0259=ммоль/л): &lt;40 (низький); 40 – 45 (вище середнього), 45 (прийнятний).</li> </ul> Холестерин не-ЛПВЩ не натще (мг/дл x 0,0259=ммоль/л): <120 (прийнятний), 120–144 (вище середнього), ≥145 (високий)
<b>Ризик артеріальної гіпертензії</b>
Нормативи відповідно до віку, статі, перцентилія зросту: 3-17 років: АТ> 90-го перцентилія до <95-го перцентилія 18-21 років: АТ≥120/80 до 139/89 мм рт.ст.
<b>Артеріальна гіпертензія</b>
Нормативи відповідно до віку, статі, перцентилія зросту: <ul style="list-style-type: none"> <li>1 стадія у віці 3-17 років: АТ ≥95-го перцентилія до &lt;99-го перцентилія+5 мм рт.ст.; у віці 18-21 років: АТ≥140/90 до 159/99 мм рт.ст.</li> <li>2 стадія у віці 3-17 років: АТ≥99-го перцентилія+5 мм рт.ст.; у віці 18-21 років: АТ≥160/100 до 179/109 мм рт.ст.</li> <li>3 стадія у віці 18-21 років: АТ&gt;180/110 мм рт.ст.</li> </ul>
<b>МАЖХП</b>
АЛТ >25 МО/л (хлопчики) і >22 МО/л (дівчатка) Золотим діагностичним методом є біопсія печінки
<b>Обструктивне апное уві сні</b>
Якщо позитивний анамнез – скерувати до пульмонолога для проведення нічної полісомнографії та, якщо немає можливості – провести нічну оксиметрію
<b>Психіатричні розлади</b>
Якщо позитивний анамнез – скерувати до психіатра
<b>Синдром полікістозних яєчників</b>
Овуляторна дисфункція визначається: <ul style="list-style-type: none"> <li>Від 1 до &lt;3 років після менархе: менструальний цикл&lt;21 або &gt;45 днів.</li> <li>3 роки від менархе до перименопаузи: менструальний цикл &lt;21 або &gt;35 днів або &lt;8 циклів на рік.</li> <li>1 рік після менархе &gt;90 днів для кожного циклу.</li> <li>Первинна аменорея у віці 15 років або &gt;3 років після телархе (розвитку молочної залози)</li> </ul> Гіперандрогенія клінічна: гірсутизм, акне, алопеція за жіночим типом. Для виявлення ступеню важкості гірсутизму слід використовувати модифіковану оцінку Феррімена-Голлвея, враховуючи лише пігментоване термінальне волосся, яке за відсутності лікування може досягати >5 мм: <ul style="list-style-type: none"> <li>1 ступінь 4-14 балів</li> <li>2 ступінь 15-25 балів</li> <li>3 ступінь 26-36 балів</li> </ul> Для виявлення алопеції за жіночим типом використовують візуальну шкалу Людвіга чи Олсена. Гіперандрогенія біохімічна

Підвищення загального тестостерону<sup>3</sup>, при відсутності прийому пероральних контрацептивів протягом 3 місяців, що передують визначенню, підтверджене методом тандемної мас-спектрометрії й, за необхідності, андростендіону та ДГЕА-С.

**Примітка:** <sup>1</sup>Тест слід проводити в лабораторії за методом, який сертифікований та стандартизований Національною програмою стандартизації глікозильованого гемоглобіну (National Glycohemoglobin Standardization Program – NGSP) за даними Випробувань щодо контролю ЦД та ускладнень (Diabetes Control and Complications Trial – DCCT).

<sup>2</sup>У разі відсутності однозначної гіперглікемії слід провести повторне тестування.

<sup>3</sup>З огляду на мінливість рівня тестостерону та низьку стандартизацію аналізів, важко визначити абсолютний рівень, який є діагностичним для СПКЯ чи інших причин гіперандрогенії (ознайомитись з рекомендаціями локальної лабораторії) [343]. Перевагу слід надавати високоефективній рідинній хроматографії, тандемній мас-спектрометрії [483].

### 1.6.1. Інсулінорезистентність та цукровий діабет 2 типу

Ожиріння є основним фактором ризику розвитку інсулінорезистентності у дітей і підлітків [35, 559], а інсулінорезистентність, в свою чергу, зумовлює виникнення серцево-судинних захворювань [93]. Інсулінорезистентність являє собою стан, при якому інсулін-опосередковані реакції викликаються концентраціями інсуліну, значно вищими за фізіологічні. У кожного органу свій рівень чутливості до інсуліну. Основні інсуліночутливі тканини - це печінка, скелетні м'язи і жирова тканина [267]. Надлишковий вміст вільних жирних кислот грає ключову роль в патогенезі інсулінорезистентності у дітей з ожирінням. Вони викликають підвищену продукцію ацетил-КоА в печінці і, отже, пірувату та глюкози. Насичені жирні кислоти, такі як пальмітат, лаурат і міристат, індукують запалення жирової тканини за рахунок активації образ-розпізнавальних рецепторів, що збільшує активність фактора транскрипції NF-κB і експресію прозапальних генів в адипоцитах. Прозапальні медіатори порушують функціонування інсулін-асоційованого сигнального шляху [548]. Залежно від рівня порушень інсулін-асоційованих сигнальних шляхів розрізняють три типи інсулінорезистентності: пререцепторний, рецепторний і пострецепторний [238].

Практично всі типи клітин експресують рецептори інсуліну, але основними тканинами, відповідальними за гомеостаз глюкози є печінка, скелетні м'язи, біла жирова тканина і мозок. При інсулінорезистентності клітини втрачають здатність поглинати глюкозу з периферичного русла крові. Підвищення рівня глюкози в сироватці крові додатково активує β-клітини підшлункової залози, що зумовлює

секрецію надмірної кількості інсуліну, тобто гіперінсулінемію. Пролонгована інсулінорезистентність супроводжується виснаженням можливостей секреції інсуліну  $\beta$ -клітинами, рівень секреції інсуліну стає недостатнім для підтримки фізіологічного рівня глюкози в крові, що призводить до розвитку стабільної гіперглікемії. Високий рівень глюкози в сироватці крові є наслідком не тільки дефіциту поглинання глюкози клітинами скелетних м'язів та адипоцитів, а й нівелювання інгібуючої дії інсуліну як на гліоконеогенез, так і його активуючої дії на глікогеногенез в гепатоцитах [35, 54].

Метазапалення та гіперліпідемія, що супроводжують ожиріння, знижують чутливість інсулін-асоційованих сигнальних шляхів до дії інсуліну. Метазапалення жирової тканини робить істотний внесок в розвиток інсулінорезистентності. Прозапальні цитокіни пригнічують фосфорилування тирозинових залишків субстратів 1/2 інсулінового рецептора (insulin receptor substrate – IRS), що призводить до блокування передачі інсулінового сигналу. Також прозапальні цитокіни індукують апоптоз  $\beta$ -клітин підшлункової залози. Вільні жирні кислоти активують образ-розпізнавальні рецептори й індукують продукцію хемокінів, які рекрутують прозапальні CD11b<sup>+</sup> Ly-6C<sup>+</sup> M<sub>1</sub>-типу моноцити/макрофаги на острівцях підшлункової залози, посилюючи дисфункцію  $\beta$ -клітин підшлункової залози [548].

Таким чином, гіперглікемія при ожирінні обумовлена зниженням чутливості інсулін-асоційованих сигнальних шляхів і продукції інсуліну, що з плином часу обумовлює розвиток ЦД 2 типу [35].

Американська діабетична асоціація рекомендує проводити скринінг на ЦД 2 типу кожні три роки, починаючи з 10-річного віку у дітей з: 1) ожирінням (ІМТ більше або дорівнює 95-му перцентилю для віку) або надлишковою масою тіла (ІМТ у межах 85-го – 95-го перцентилів); 2) наявністю, щонайменш, двох з перелічених факторів ризику: обтяженого сімейного анамнезу, ознак інсулінорезистентності, гестаційного ЦД у матері [560].

Інсулінорезистентність пов'язана не тільки з розвитком ЦД 2 типу, але й з передчасним статевим розвитком і чорним акантозом. Передчасне статеве



дозрівання, асоційоване з гіперінсулінемією, проявляється у дітей молодших восьми-дев'ятирічного віку. Інсулін безпосередньо стимулює продукцію андрогенів тека-клітинами яєчників, а також підсилює реакцію гранульозних клітин на дію лютеїнізуючого гормону, що призводить до аномального диференціювання і зупинці раннього дозрівання фолікулів. Інсулін також пригнічує продукцію гепатоцитами глобуліну, що зв'язує статеві гормони. Передчасне статеве дозрівання, індуковане гіперінсулінемією, є передвісником синдрому полікістозних яєчників у дорослих жінок й андрогенної алопеції з раннім початком (молодше 35 років) у чоловіків [238, 548].

Інсулінорезистентність супроводжується гіперінсулінемією, що збільшує зв'язування інсуліну з рецепторами інсуліноподібного фактору росту 1 типу (insulin like growth factor 1 – IGF-1) і знижує активність інсуліноподібного фактора росту, що зв'язує протеїн 3 типа (insulin like growth factor binding protein 3 – IGFBP3), тим самим збільшуючи біологічну активність IGF-1, котра призводить до розвитку гіперкератозу і папіломатозу [259].

Інсулінорезистентність у дорослих також сприяє розвитку гіперурікемії і дисліпідемії, хвороби Альцгеймера, ЦД 2 типу, доброякісної гіперплазії передміхурової залози у чоловіків.

### **1.6.2. Дисліпідемія та атеросклероз**

Порушення ліпідного обміну є характерною ознакою ожиріння у дітей і дорослих індивідуумів. Підвищене надходження в печінку ВЖК в поєднанні з інсулін-індукованим синтезом тригліцеридів (ТГ) призводить до збільшення продукції ЛПДНЩ і виникненню гіпертригліцеридемії. Підвищена продукція хіломікронів сприяє зростанню рівня ТГ. У периферичному руслі крові ліпопротеїни з високим вмістом тригліцеридів обмінюють ТГ на складні ефіри холестерину за допомогою протеїну-переносника складних ефірів холестерину (cholesterol-ester transfer protein – CETP), таким чином збагачуючи ЛПНЩ і ЛПВЩ тригліцеридами. Даний процес посилюється при інсулінорезистентності. Частилки ЛПНЩ та ЛПВЩ стають субстратами для печінкової ліпази ТГ, яка

активууючись призводить до утворення невеликих щільних ЛПНЩ і малих ЛПВЩ, схильних до деградації [68]. Приблизно, у 60-70% осіб з ожирінням відзначається дисліпідемія, яка характеризується підвищеним рівнем концентрації тригліцеридів, ЛПДНЩ, аполіпопротеїну В і зниженим вмістом аполіпопротеїну А1 в сироватці крові й холестерину в ЛПВЩ. Зростання рівня тригліцеридів в сироватці відбувається через збільшення продукції печінковими часточками ЛПДНЩ і зменшення кліренсу ліпопротеїнів, багатих тригліцеридами. Рівні ЛПВЩ зазвичай низькі, що пов'язано з підвищенням рівня ТГ в сироватці. Вміст ЛПНЩ в сироватці крові коливається в межах вікової норми, але спостерігається збільшення концентрації невеликих щільних ЛПНЩ [188]. Атерогенний ліпідний патерн, пов'язаний з ожирінням у дітей, складається з комбінації підвищеної концентрації ТГ, зниженого рівня ЛПВЩ і помірно підвищеного або верхнього градієнта фізіологічного рівня ЛПНЩ.

Ожиріння є одним з основних факторів ризику розвитку атеросклеротичного ураження судин [205]. Атеросклероз описується як стан, пов'язаний з потовщенням артеріальної стінки в результаті масивного відкладення холестерину, ЛПНЩ і тригліцеридів, що призводить до розвитку множинних бляшок усередині кровоносних судин [651].

Найважливішим фактором запального процесу, який сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції вважають хемокін-моноцитарний хемоатрактантний протеїн-1 (MCP-1/CCL2). Метазапалення, індуковане ожирінням, супроводжується високою активністю продукції MCP-1, який зв'язується з хемокіновим рецептором 2 СС (CCR2), індукуючи міграцію моноцитів, Т-лімфоцитів і базофілів [231].

Спочатку моноцити прикріплюються до просвіту ендотелію за допомогою молекулярних взаємодій з молекулами адгезії. Вони переходять в субендотелій, диференціюються і дозрівають в макрофаги, які секретують цитокіни. При підвищенні концентрації ЛПНЩ та холестерину, ЛПНЩ проникають в субендотелій судинної стінки, окислюються до окс-ЛПНЩ і в окисленому вигляді зберігаються в інтимі стінки судин. Акумуляовані окс-ЛПНЩ активують

ендотелій і рекрутують прозапальні імуніцити (макрофаги і Т-лімфоцити). Транслоковані макрофаги поглинають накопичені окс-ЛПНЩ, в результаті чого утворюються ліпідні пінисті клітини і відбувається атерогенез, в той час як Т-лімфоцити диференціюються в Т-хелперні клітини, що індукують Th<sub>1</sub>-запальну відповідь. Прозапальні цитокіни в поєднанні з іншими факторами росту стимулюють проліферацію і міграцію гладком'язових клітин в субендотеліальний простір, викликаючи потовщення інтими з подальшим утворенням атеросклеротичної бляшки. Надмірне накопичення ліпідних пінистих клітин в ендотелії є раннім проявом атеросклеротичного ураження [98, 311, 498, 543]. Інший з проатерогенних ефектів ожиріння, що пов'язаний із супутньою йому дисліпідемією представлено нижче [543].

### **1.6.3. Метаболічно асоційована жирова хвороба печінки**

Метаболічно асоційована жирова хвороба печінки (МАЖХП; metabolic associated fatty liver disease – MAFLD) – одне з найбільш поширених хронічних захворювань печінки в усьому світі. В даний час МАЖХП розглядають не як первинне захворювання печінки, а як один з компонентів метаболічного синдрому [100, 517].

Метаболічно асоційована жирова хвороба печінки визначається як накопичення надлишку ліпідних крапель у печінці (>5% гепатоцитів із ліпідними краплями, виявленими гістологічно, або >5% фракції жиру за визначенням протонної щільності жирової фракції шляхом магнітно-резонансної томографії) у людей, які мало споживають або взагалі не вживають алкоголь [100]. МАЖХП включає групу уражень печінки від простого стеатозу до більш прогресуючих форм, таких як стеатогепатит, що характеризується запаленням і фіброзом печінки, який може привести до розвитку цирозу й гепатоцелюлярної карциноми [261].

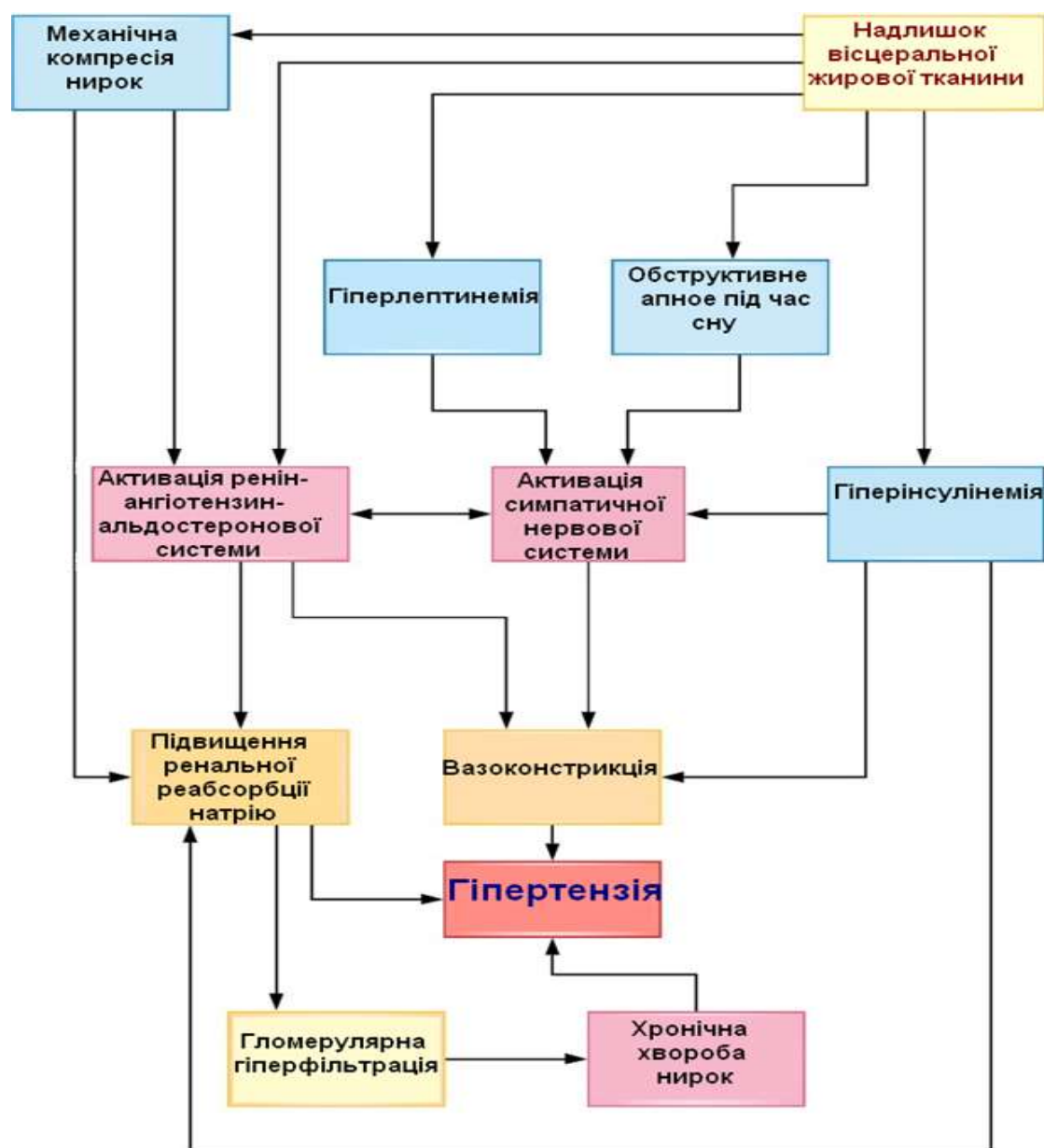
### **1.6.4. Артеріальна гіпертензія**

Ожиріння достовірно асоційоване з розвитком артеріальної гіпертензії у дорослих і дітей. В даний час артеріальна гіпертензія є провідним фактором ризику передчасної летальності, щорічно призводячи до 10,4 мільйонів смертей у світі [208, 225]. Вперше, Ahmed H. Kissebah та співавтори [314] засвідчили, що збільшення маси жиру у верхній частині тіла або черевній порожнині, яке оцінюється за співвідношенням окружності талії до стегон, є показником підвищеного ризику непереносимості глюкози, інсулінорезистентності, артеріальної гіпертензії та гіпертригліцеридемії. Надлишок маси тіла на 5% від фізіологічної норми призводить до зростання артеріального тиску на 20-30% [172].

Основними патофізіологічними механізмами, які беруть участь в розвитку артеріальної гіпертензії, індукованої ожирінням, вважають: гіперактивацію симпатичної нервової та ренін-ангіотензин-альдостеронової систем, зміну спектру продукції адипокінів жировою тканиною, низькорівневе запалення жирової тканини, інсулінорезистентність й ураження нирок [514].

Підвищена секреція жировою тканиною лептину, гіперінсулінемія і виникнення обструктивного апное під час сну зумовлюють гіперактивацію симпатичної нервової системи. Лептин та інсулін, діють на POMC- і AgRP-нейрони в аркуатному ядрі, що призводить до активації низхідних шляхів через паравентрикулярне ядро гіпоталамуса і рострально-вентролатеральну мозкову речовину та підвищення активності симпатичних нервів, що інервують нирки. Лептин і інсулін також можуть впливати на нейрони в множинних плагіпоталамічних ядрах, включаючи вентромедіальне або дорсомедіальне ядра, субфornікальний орган, паравентрикулярне ядро гіпоталамуса, підвищуючи активність симпатичної нервової системи [51, 152]. Активація адреналіном  $\alpha$ -адренергічних і  $\beta$ -адренергічних рецепторів призводить до збільшення обсягу серцевого викиду. Примітно, що підвищена активність симпатичної нервової системи, індукованої ожирінням, переважно впливає на скелетні м'язи та нирки. Порушення активації симпатичних еферентних нервів нирок збільшує секрецію реніну, сприяє канальцевій реабсорбції натрію і викликає констрикцію ниркових

кровоносних судин. Механічна компресія нирок, зміна перфузії ниркової тканини призводить до активації ниркових сенсорних нервів і секреції ренальних хемокінів [394], (рис. 1.11).



**Рис. 1.11.** Механізми розвитку артеріальної гіпертензії, асоційованої з ожирінням [514].

Підвищення продукції юктагломерулярними клітинами реніну призводить до активації ангіотензин-альдостеронової осі, наслідком якої є збільшення продукції ангіотензину II. Ангіотензин II викликає системну вазоконстрикцію і продукцію альдостерону корою наднирників. І ангіотензин II, і альдостерон збільшують реабсорбцію натрію в каналцях нирок, викликаючи затримку води,

що призводить до збільшення внутрішньосудинного об'єму та артеріальної гіпертензії [81].

Накопичення надмірної маси вісцерального і заочеревинного жиру зумовлює механічне здавлення нирок, що супроводжується зменшенням кровотоку в ниркових каналцях. У відповідь на це, компенсаторне підвищення артеріального тиску і швидкості клубочкової фільтрації ведуть до зростання гідростатичного тиску в клубочках, яке викликає розвиток прогресуючого склерозу клубочків і дисфункцію нирок. Порушення функціонування нирок робить свій внесок у розвиток артеріальної гіпертензії, індукованої ожирінням [630].

Ожиріння супроводжується зниженням продукції кардіоміоцитами передсердно-натрійуретичного пептиду, який активує рецептор гуанілілциклази А, викликаючи натрійурез і вазодилатацію. Також натрійуретичний пептид пригнічує секрецію реніну, продукцію альдостерону і активацію симпатичної нервової системи. Артеріальна гіпертензія, серцева недостатність при ожирінні характеризуються дефіцитом або недостатністю натрійуретичного пептиду, що дозволяє вважати його ключовою мішенню при лікуванні кардіоренальних метаболічних розладів [587].

Виникнення ендотеліальної дисфункції супроводжується зниженням генерації NO та H<sub>2</sub>S.

Дефіцит генерації NO призводить до втрати біодоступності NO і збільшення потенції вазоконстрикції, сприяючи артеріальній гіпертензії [457].

Недостатність медіатора H<sub>2</sub>S сприяє розвитку артеріальної гіпертензії. Відомо, що H<sub>2</sub>S знижує високий кров'яний тиск, викликаючи вазодилатацію, за рахунок активації судинних каналів КАТР і пригнічення припливу іонів Ca<sup>2+</sup>. Також, H<sub>2</sub>S активує сигнальний шлях PPAR $\delta$ /PI3K/Akt/AMPK, що призводить до індукованої продукції NO, який викликає розширення судин; пригнічує генерацію АМК і активність запального процесу (рис. 1.12) [545].



**Рис. 1.12.** Механізми, за допомогою яких  $H_2S$  перешкоджає розвитку артеріальної гіпертензії [545].

**Примітка:** eNOS – ендотеліальна NO-синтаза; PKG – протеїнкіназа G; PI3K – фосфоінозитид-3-кіназа; PPAR $\delta$  – рецептор- $\delta$ , що активується проліфераторами пероксисом; AMPK – протеїнкіназа, активована аденозин-5'-монофосфатом; NRF2 – ядерний фактор еритроїд 2-пов'язаний з фактором 2; HO-1 – гемоксигеназа 1; NF- $\kappa$ B – ядерний фактор-каппа B; BMP4 – кістковий морфогенетичний білок 4; COX-2 – циклооксигеназа-2; NLRP3 – нуклеотид-зв'язуючий домен олігомеризації, багатий повторами лейцину та білок, що містить піриновий домен 3.

Розвитку артеріальної гіпертензії сприяє і дефіцит вітаміну D [17]. Активний метаболіт вітаміну D –  $1\alpha,25$ -дигідроксивітамін D активує рецептор вітаміну D, що бере участь в регуляції численних генів, продукти яких визначають проліферацію, диференціювання, апоптоз клітин, трансмембранний транспорт, гомеостаз матрикса, клітинну адгезію. Рецептори вітаміну D розташовуються у всіх основних типах клітин серцево-судинної системи, включаючи кардіоміоцити, клітини артеріальної стінки та імунні клітини. Дефіцит вітаміну D сприяє підвищенню активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, розвитку запалення і виникнення тромбів [337].

### 1.6.5. Синдром обструктивного апное уві сні

Синдром обструктивного апное уві сні (СОАС) – це прояв порушеного дихання уві сні у дітей, яке характеризується тривалими епізодами підвищеного

опору верхніх дихальних шляхів і дихального зусилля з частковою (гіпопноє) або повною (апное) обструкцією дихальних шляхів під час сну. Синдром часто асоціюється з хропінням, переміжною гіпоксією, гіперкарбемією і/або порушенням сну. СОАС асоційований з низкою серйозних ускладнень, таких як денні нейроповедінкові проблеми, дефіцит навчання, затримка фізичного розвитку і серцево-судинні захворювання [437].

Підвищення індексу маси тіла пов'язано зі збільшенням індексу апное-гіпопноє. Обструктивне апное уві сні призводить до зниження якості сну і підвищення кардіометаболічного ризику [272].

### **1.6.6. Кісткова метаболічна хвороба**

Ожиріння асоційоване з хронічними захворюваннями кісткової системи, такими як остеоартрит і остеопороз [422]. Також при ожирінні часто зустрічається епіфізеоліз головки стегнової кістки (Slipped capital femoral epiphysis – SCFE), хвороба Ерлахера-Блаунта.

Зміни метаболізму ліпідів, вуглеводів, розвиток метазапалення при ожирінні призводять до порушення численних сигнальних шляхів (RANKL/RANK/OPG, PPAR $\gamma$ /ALOX5/5-LO, лептин/IGF-I/AGE, ApoE/LRP-1), обміну кальцію, вітаміну D, які беруть участь у розвитку кісткової тканини і її мінералізації, що обумовлює виникнення кісткової метаболічної хвороби [519]. Збільшена маса тіла при ожирінні створює підвищене навантаження на кістки, що несе потенційний ризик перелому кісток. Так, переломи кісток тазу частіше зустрічаються у дітей і підлітків, які страждають на ожиріння, ніж серед тих, хто не має ожиріння. У дітей з важким ожирінням підвищується, приблизно, на 50% ризик переломів кісток стопи, гомілковоступневого і колінного суглобів. Також у дітей і підлітків з ожирінням частіше зустрічається викривлення *genu valgum* нижніх кінцівок, порушення рухливості суглобів, кістково-м'язовий біль в області спини, колін, щиколоток і ступнів [306].

### **1.6.7. Синдром полікістозних яєчників**



Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) являє собою гетерогенне складне генетичне захворювання, що характеризується клінічною та/або біохімічною гіперандрогенією, овуляторною дисфункцією та гіперінсулінізмом/резистентністю до інсуліну з подальшим розвитком безпліддя та гіперплазії ендометрію.

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є найпоширенішою ендокринопатією, що вражає дівчат і жінок репродуктивного віку й проявляється протягом усього життя, від підліткового віку до постменопаузи. Поширеність СПКЯ становить від 10% до 13%, з найбільшою зустрічальністю у регіонах Південно-Східної Азії та Східного Середземномор'я [556, 596]. Незважаючи на значний внесок СПКЯ у загальну захворюваність, невизначеність щодо основних механізмів СПКЯ обмежує розробку ефективних методів лікування або ефективних підходів його профілактики.

Кількість фолікулів у яєчнику ( $\geq 20$  хоча б у 1 яєчнику), кількість фолікулів у поперечному перерізі ( $\geq 10$  як мінімум у 1 яєчнику) та обсяг яєчників ( $\geq 10$  мл) слід вважати точними ультразвуковими маркерами СПКЯ у дорослих, отриманими при трансвагінальному дослідженні. Оскільки немає остаточних критеріїв визначення морфології полікістозних яєчників при трансабдомінальному ультразвуковому дослідженні, у підлітків цей метод не рекомендується, як і визначення сироваткового рівня АМГ, тому що рівень АМГ у сироватці крові первинно нижчий у осіб з високим ІМТ, ніж у загальній популяції.

Репродуктивні фенотипи СПКЯ асоційовані з ІМТ: у худорлявих дівчаток (ІМТ менше 85-го перцентилю) спостерігається більш високий рівень загального тестостерону, андростендіону та ЛГ, тоді як у дівчаток з ожирінням (ІМТ більше 95-го перцентилю) відзначається нижчий рівень глобуліну, зв'язуючого статеві гормони (sex hormone binding globulin – SHBG) та більш високий рівень вільного тестостерону.

Метаболічний профіль дівчаток із СПКЯ та ожирінням порівняно з худорлявими ровесницями характеризується метаболічними порушеннями у

вигляді вищого рівня глікозильованого гемоглобіну, АЛТ та ТГ у сироватці крові, а також наявністю вираженого чорного акантозу у шкірних складках [109].

### 1.7. Роль ожиріння при розвитку аутоімунного інсуліту в дітей

У дітей з ожирінням підвищується ризик розвитку деяких аутоімунних захворювань, таких як розсіяний склероз, ювенільний ідіопатичний артрит, псоріаз, хронічні запальні хвороби кишечника. Більш висока маса при народженні і швидке збільшення маси тіла у віці 12-18 місяців пов'язані з ЦД 1 типу [472] (табл. 1.9).

Таблиця 1.9

#### Вплив ожиріння на виникнення і перебіг аутоімунних захворювань [569]

Захворювання	Клінічне значення ожиріння	Патогенні фактори, пов'язані з ожирінням
Псоріаз	Ожиріння збільшує ризик розвитку псоріазу, особливо псоріатичного артриту, і знижує ефективність лікування	Високі концентрації лептину, резистину корелюють з важкістю захворювання
Розсіяний склероз	Ожиріння в дитячому та підлітковому віці збільшує ризик розвитку хвороби	Лептин бере участь в прогресуванні захворювання
Хронічний аутоімунний тиреоїдит (ХАІТ)	Ожиріння в дитячому віці збільшує ризик розвитку ХАІТ	Висока концентрація лептину корелює з вмістом Th <sub>17</sub> -клітин при ХАІТ
Хронічні запальні хвороби кишечника	Ожиріння збільшує ризик розвитку хвороби та знижує ефективність лікування	Висока концентрація лептину, резистину, вісфатину асоційована з важкістю захворювання
ЦД 1 типу	Ожиріння в дитячому віці збільшує ризик розвитку хвороби	Висока концентрація лептину, резистину та низький рівень вмісту адипонектину корелюють з важкістю захворювання
Червоний системний вовчак	Недостатньо даних	
Ювенільний ідіопатичний артрит	Ожиріння збільшує ризик виникнення захворювання і знижує ефективність лікування	Висока концентрація лептину, резистину та низький рівень вмісту адипонектину корелюють з важкістю захворювання

Саме аутоімунний інсуліт є причиною абсолютної інсулінової недостатності у більшості (90-97%) дітей [75]. Вагомого значення, як маркерам аутоімунного

інсуліту в дитячому віці, надають антитілам до глютаматдекарбоксилази (glutamate decarboxylase – GAD), протеїну 2 тирозинфосфатази або антигену – 2 інсуліноми тирозинфосфатази (insulinoma-antigen (IA) – 2 $\alpha$ ), транспортерів цинку (ZnT8) та С-кінця транспортерів цинку (С-кінець ZnT8) [95].

Фонд дослідження ювенільного діабету (JDRF), Американська діабетична асоціація (ADA) та Ендокринне суспільство рекомендують класифікувати природний перебіг ЦД 1 типу на три стадії:  $\beta$ -клітинна аутоімунна нормоглікемія,  $\beta$ -клітинна аутоімунна дисглікемія та  $\beta$ -клітинна аутоімунна гіперглікемія. На стадії 1 цитотоксичні Т-клітини індукують аутоімунітет до острівцевих клітин підшлункової залози, і починається руйнування  $\beta$ -клітин підшлункової залози (інсуліт), навіть якщо рівень глюкози в крові залишається в межах норми. На цій стадії виникають два або більше аутоантитіл IAA, GADA, IA-2A або ZnT8A, при цьому п'ятирічний та десятирічний ризику розвитку ЦД 1 типу становлять приблизно 44% та 70% відповідно, а довічний ризик наближається до 100%. Однак в даний час зрозуміло, що аутоантитіла проти острівцевих клітин не безпосередньо викликають руйнування  $\beta$ -клітин підшлункової залози; вони виникають внаслідок руйнування  $\beta$ -клітин, опосередкованого Т-клітинами. На стадії 2, аналогічно стадії 1, у людей виявляються два або більше аутоантитіл до острівцевих клітин, і прогресує руйнування  $\beta$ -клітин, що призводить до непереносимості глюкози або дисглікемії. П'ятирічний ризик розвитку ЦД 1 типу на цій стадії становить приблизно 75%, а довічний ризик наближається до 100%. Третя стадія хронічної гіперглікемії відзначена проявами типових клінічних симптомів та ознак ЦД 1 типу, у тому числі поліурії, полідипсії, схуднення, загальної стомлюваності, діабетичного кетоацидозу та інших. На цій стадії кількість залишкових  $\beta$ -клітин підшлункової залози знижується до 20-30% від нормального рівня. Оскільки аутоантитіла до острівців Лангерганса з'являються в периферичній крові на стадіях 1 і 2, вони використовуються як інструмент прогнозування виникнення ЦД 1 типу. Високий ризик неконтрольованого діабету 1 типу, з маніфестацією захворювання протягом послідуєчих 10 років, в 70-100%

випадків характеризується первинним одночасним підвищенням аутоантитіл до двох та більше антигенів  $\beta$ -клітин підшлункової залози [302, 224].

У розвитку аутоімунних реакцій, які асоційовані з ожирінням, ключову роль відіграють адипокіни, дефіцит вітаміну D, надлишок ВЖК.

Як відомо, ожиріння супроводжується підвищенням продукції адипоцитами лептину, резистину, вісфатину, які володіють прозапальними властивостями і здатні індукувати аутоімунні реакції [290]. Так, лептин стимулює проліферацію моноцитів та продукцію IL-6, IL-12 та TNF- $\alpha$ , сприяє збільшенню представництва наївних T-, Th<sub>1</sub>-клітин, зменшенню кількості Treg-клітин та пригнічує диференціацію наївних T-клітин у Th<sub>2</sub>-лімфоцити, що призводить до зменшення рівнів IL-4 та IL-10 [Yuan Q. та співавт., 2020]. Резистин сприяє синтезу IL-6, TNF- $\alpha$ , а гіперрезистинемія пов'язана з розвитком аутоімунних реакцій [Fateh ECS. та співавт., 2018]. Вісфатин діє як хемотаксичний фактор для моноцитів, лімфоцитів, впливаючи на розвиток B- і T-клітин і надає прозапальну дію, сприяючи продукції IL-6, IL-1 $\beta$  і TNF- $\alpha$ , нагадуючи дію резистину [569].

У дітей з ожирінням часто спостерігається недостатність або дефіцит вітаміну D. З огляду на те, що вітамін D викликає пригнічення продукції IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-12, його недостатність сприяє розвитку запалення [640].

Дієта з високим вмістом жирів у мишей сприяє збільшенню зрілих B-клітин, які продукують прозапальний жиро-специфічний IgG<sub>2c</sub>. Вважають, що надлишок ВЖК може призвести до загибелі клітини і викликати вивільнення аутоантигенів, які індукують у відповідь продукцію аутоантитіл.

Крім того, жирова тканина бере участь в периферичній ароматизації андрогенів в естрогени, і це може являти собою спосіб, шляхом якого надмірне ожиріння може сприяти розвитку аутоімунітету. Насправді, жінки більше схильні до аутоімунних захворювань, ніж чоловіки [569], рис. 1.13.

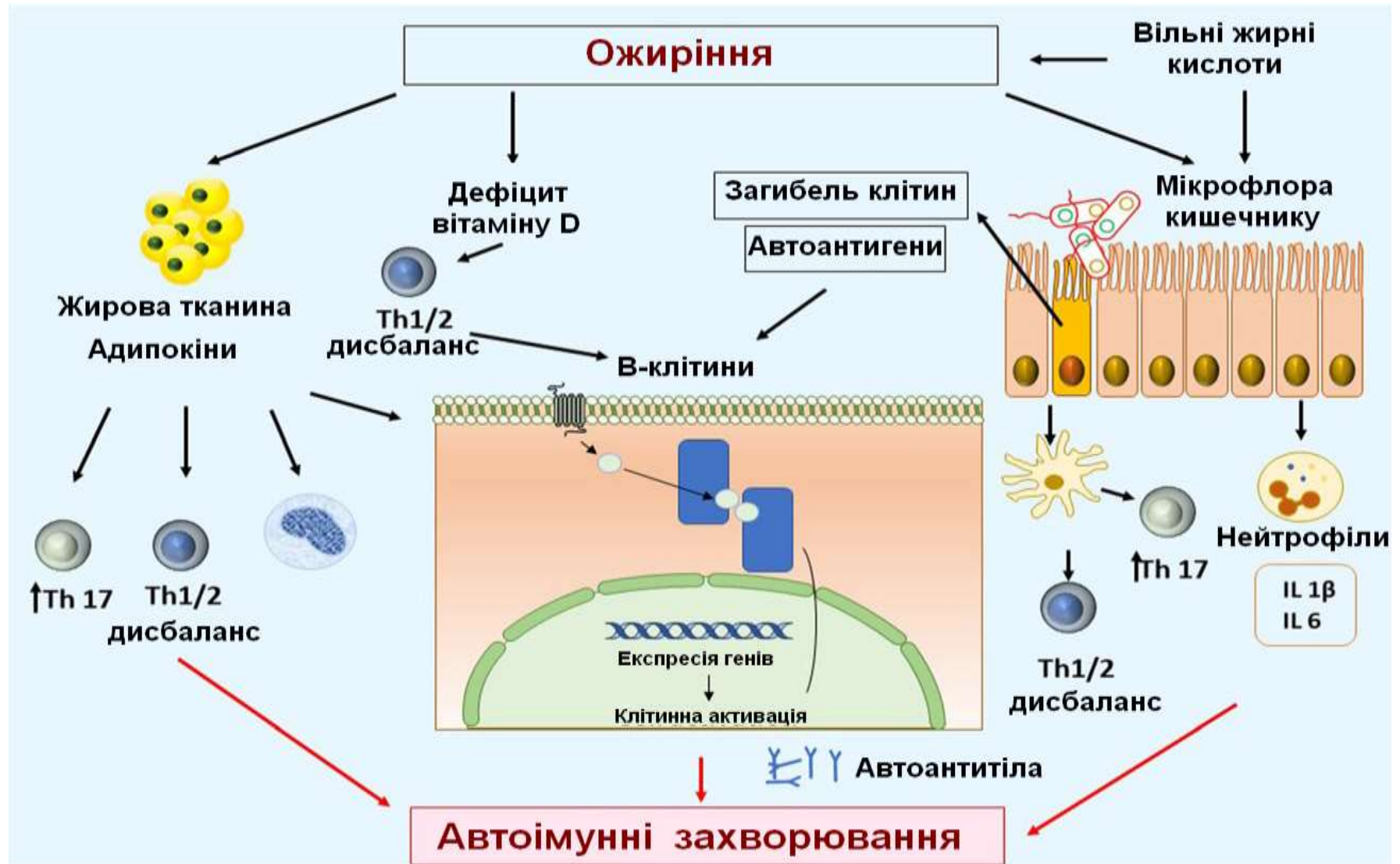


Рис. 1.13. Вплив ожиріння на розвиток аутоімунних захворювань [569].

Це спостереження може бути пов'язано з впливом статевих гормонів на імунну толерантність. Цікаво, що у жінок рівень лептину в плазмі є вищим, ніж у чоловіків. Добре відомо, що естрогени і дегідроепіандростерон є основними медіаторами схильності жінок до аутоімунних порушень. Ці гормони сприяють вивільненню імуноглобулінів, стимулюють адаптивні імунні відповіді й індукують секрецію прозапальних цитокінів [576].

## **1.8. Лікування ожиріння у дітей**

### **1.8.1. Немедикаментозне лікування ожиріння у дітей**

Ожирінням можна керувати шляхом щоденних змін у поведінці, що включають споживання та витрати енергії. Програма контролю за масою тіла (Weight management program – WMP) у дітей передбачає проведення мотиваційних інтерв'ю в амбулаторних чи клінічних умовах з раціонального та обізнаного харчування, безпечної фізичної активності з обмеженням пасивного відпочинку у вигляді індивідуальних або групових занять, що організуються лише для батьків, чи/та тільки для дітей, чи/та із залученням всіх членів родини (сімейні заняття) стосовно постановки цілей лікування, ведення щоденників самоконтролю, формування асертивності, використання системи заохочення та стимулювання наразі вирішення проблеми та досягнення мети.

#### **1.8.1.1. Дієтотерапія**

Більшість збалансованих режимів харчування призводять до клінічно значимої втрати маси тіла незалежно від того, які макронутрієнти вони обмежують. Рекомендований режим харчування зниження маси тіла, адаптований до потреб людини, зазвичай забезпечує дефіцит енергії у вигляді 600 ккал/день. Щоденний дефіцит 600 ккал (2600 кДж) передбачає втрату маси тіла приблизно на 0,5 кг на тиждень. Для підлітків з ожирінням рекомендується енергетичний дефіцит у розмірі 500-600 ккал/день, що досягається за рахунок зниження загального споживання енергії. Дієти, що забезпечують 1200 ккал/день або менше, класифікуються як гіпокалорійні збалансовані дієти або збалансовані

дієти з дефіцитом. Дієти, що забезпечують менше 1200 ккал/день, можуть призвести до дефіциту мікроелементів, що несприятливо впливає не тільки на стан харчування, але й на результат контролю маси тіла. У клінічній практиці використовуються низькокалорійні дієти (НКД) та дуже низькокалорійні дієти (ДНКД). НКД, що складаються із звичайних прийомів їжі та часткових заміників їжі, мають калорійність від 800 до 1200 ккал/день. ДНКД зазвичай забезпечують менше 800 ккал/день і можуть використовуватися тільки як частина комплексної програми під наглядом фахівця з ожиріння або іншого лікаря, який має спеціальну освіту в галузі харчування та дієтології. Їх застосування повинно бути обмежене конкретним пацієнтам протягом коротких періодів часу. ДНКД не підходять як єдине джерело харчування для дітей і підлітків, вагітних або жінок, що годують, і літніх людей.

Дієта грає ключову роль в лікуванні хворих на ожиріння. В міжнародних рекомендаціях підкреслюється, що основна мета нутритивної терапії – це зниження маси тіла на 5-10%. Зниження маси тіла на 3-5% сприяє зменшенню ступеня стеатозу печінки, на 7-10% – супроводжується регресом патологічних змін тканини печінки, таких як запалення, балонна дистрофія гепатоцитів і фіброз [76, 101, 435].

У випадках, при яких досягнення цільового значення зниження маси тіла не призводить до необхідного зменшення активності амінотрансфераз, рекомендується подальше зниження маси тіла. Хворим з ожирінням, у яких модифікація способу життя протягом 6 місяців не призводить до досягнення цільових значень маси тіла, рекомендується розглянути можливість оперативного бариатричного втручання [101].

Класичними рекомендаціями щодо модифікації дієти у дітей, хворих на ожиріння, є обмеження калорійності добового раціону на 25% від добової потреби (але не менше 500 ккал на добу), зниження споживання вуглеводів, особливо фруктози, насичених жирних кислот (НЖК), транс-жирних кислот (ТЖК) і збільшення споживання білків, клітковини і  $\omega$ 3-ПНЖК, фруктів та овочів, у якості джерела антиоксидантів і вітамінів [130, 269].

Ґрунтуючись на даних доказових досліджень, експерти NASPGHAN і ESPGHAN рекомендують обмежити прийом цукровмісних, включаючи глюкозу, фруктозу і сахарозу, напоїв, а також солодких фруктових соків, підсолоджених продуктів харчування. Дані рандомізованого дослідження продемонстрували, що дієта з низьким вмістом вільних цукрів (обмеження споживання вільного цукру <3% добової калорійності), яка використовувалася протягом 8 тижнів, призводить до достовірного зниження внутрішньопечінкового вмісту жиру у підлітків, хворих на МАЖХП [505].

Збільшення споживання білків є найважливішим компонентом модифікації дієти у хворих на ожиріння, оскільки низькобілкова дієта може індукувати розвиток стеатогепатиту. З іншого боку, дуже високий рівень споживання білкових продуктів може завдавати несприятливий впливу на функціонування нирок і метаболізм кісткової тканини [144]. Ключові рекомендації з модифікації дієти хворих на ожиріння представлені в таблиці 1.10.

Таблиця 1.10

### Рекомендації з модифікації дієти хворих на ожиріння [280]

Рекомендації	Характеристика модифікації	Коментар
Зниження споживання вуглеводів	40%-50% калорій від добової потреби	
Зменшення кількості вільних цукрів, особливо фруктози	< 10% від добової потреби в калоріях	Прості вуглеводи: солодоші, випічка, мед, фрукти, напої і фруктові соки, фруктові консерви (джеми, сиропи), сир і ароматизовані йогурти
Зменшення кількості харчових жирів	30% калорій від добової потреби	
Зниження насичених жирних кислот	<7% калорій від добової потреби	НЖК: вершкове масло, пальмове масло, твердий маргарин, вершки, вершковий сир (типу «Філадельфія»), сичужний сир, сало, бекон, шоколад і шоколадні цукерки
Зниження трансжирних кислот	< 1 г/день	ТЖК: жири для випічки, жири, які використовуються для багаторазового обсмажування, кондитерські вироби, печиво, батончики і продукти швидкого приготування, твердий маргарин
Збільшення споживання білка	15% -20% калорій від добової потреби	Білки: м'ясо птиці, яловичина, телятина, сир, яйця, риба (тунець, форель, скумбрія, лосось, анчоуси)



Збільшення споживання продуктів харчування, які містять антиоксиданти		<i>Вітамін С:</i> паприка, квашена капуста, полуниця, чорна смородина, петрушка, грейпфрут, мандарин, малина, шпинат. <i>Вітамін Е:</i> олії, насіння, мигдаль, гарбузове насіння, фундук, арахіс, м'який маргарин. <i>Антиоксиданти:</i> цитрусові, ягоди, виноград, капуста, паростки злакових, насіння, горіхи, необроблені зернові продукти, спеції і приправи
Збільшення споживання продуктів харчування, які містять про- і пребіотики		Кисломолочні напої (йогурти, кефір, пахта), часник, цикорій, артишоки, спаржа, цибуля

Серед рекомендованих для лікування хворих на ожиріння дієт розрізняють гіпо- та еукалорійні дієти.

#### ***1.8.1.1.1. Гіпокалорійні дієти***

Ключовою метою з обмеження кількості калорій є створення негативного енергетичного балансу, який сприяє зниженню маси тіла і акумуляції ліпідів в тканині печінки. Гіпокалорійні дієти представлені низькокалорійними й дуже низькокалорійними дієтами. Дуже низькокалорійна дієта, заснована на обмеженні прийому вуглеводів, викликає розвиток кетозу, в зв'язку з чим отримала назву кетогенна дієта [435].

Низькокалорійні і дуже низькокалорійні дієти представлені низьковуглеводними, низькожировими варіантами при відносно мінімальних змінах у вмісті білків (табл. 1.11).

Продемонстровано, що низькокалорійні дієти, засновані на обмеженні споживання вуглеводів, при лікуванні хворих на МАЖХП більш ефективні, ніж низькокалорійні дієти, в основі яких лежить обмеження споживання жирів [614]. Також, зниження споживання насичених жирів (<7%) не сприяє поліпшенню ліпідного профілю і може посилювати інсулінорезистентність [228].

**Характеристика низько- і дуже низькокалорійних дієт [435]**

Дієта	Обмеження інгредієнтів продуктів харчування (за кількістю калорій)
<b>Низькокалорійні дієти</b>	
Низькожирна дієта	Кількість жирів менше ніж 30% від добової потреби
Низьковуглеводна дієта	Кількість вуглеводів від 10 до 40% від добової потреби
<b>Дуже низькокалорійні дієти</b>	
Дуже низькожирова дієта	Кількість жирів менше ніж 20% від добової потреби
Дуже низьковуглеводна дієта (кетогенна дієта)	Кількість вуглеводів від 5 до 10% від добової потреби

**1.8.1.1.2. Низькокалорійні дієти**

Низькокалорійні дієти, засновані на обмеженні споживання вуглеводів, є багатообіцяючим методом лікування ожиріння та МАЖХП у дітей. Дієти з високим вмістом вуглеводів стимулюють вивільнення інсуліну після прийому їжі, і, як наслідок, підсилюють поглинання глюкози гепатоцитами. Надлишок глюкози призводить до активації ліпогенезу *de novo* і синтезу жирних кислот. Посилення ліпогенезу також супроводжується підвищенням концентрації малоніл-КоА, який пригнічує транспорт жирних кислот в мітохондрії. Підвищений рівень синтезу жирних кислот і зниження рівня  $\beta$ -окиснення ліпідів сприяють розвитку стеатозу печінки [326]. Низькокалорійні дієти, засновані на обмеженні споживання вуглеводів, безпосередньо пригнічують механізми розвитку стеатозу печінки, знижуючи вміст субстрату для ліпогенезу *de novo*, одночасно зменшуючи концентрацію малоніл-КоА.

В даний час було продемонстровано, що низькокалорійні дієти мають достатню терапевтичну ефективність при лікуванні дітей, хворих на ожиріння (табл. 1.12).

Низькокалорійні дієти, засновані на обмеженні споживання вуглеводів, дозволяють досить ефективно досягати оптимальної маси тіла, нормалізації

артеріального тиску, зниження вмісту  $Hb_{A1c}$ , ліпідів в сироватці крові при хронічних метаболічних порушеннях [578].

Таблиця 1.12

### Ефективність дієтичного харчування у дітей, хворих на ожиріння [318]

Експериментальна дієта (тривалість)	Ключові результати
Дієта з низьким вмістом фруктози або дієта з низьким вмістом жиру (6 місяців)	Рівень концентрації окислених форм ЛПНЩ значно знижувався на тлі дієти з низьким вмістом фруктози, але не змінювався на тлі дієти з низьким вмістом жирів; рівень активності АЛТ не залежав від дієти
Дієта з низьким вмістом цукру або дієта з низьким вмістом жиру (6 місяців)	Рівень активності АЛТ значно знижувався на тлі дієти
Комбінована дієта з низьким вмістом фруктози та низьким глікемічним навантаженням (6 місяців)	Значне зниження систолічного кров'яного тиску, відсотка жиру в організмі, рівня активності АЛТ та кардіометаболічного ризику
Дієта з низьким вмістом цукру (тих цукрів, які додаються до їжі та напоїв і містяться у фруктових соках) або звичайна дієта (8 тижнів)	Середнє зниження печінкової жирової фракції на тлі дієти з низьким вмістом вільного цукру та зменшення активності АЛТ
Дієта з обмеженим вмістом вуглеводів або дієта з обмеженим вмістом жиру (8 тижнів)	Зниження резистентності до інсуліну, маси жиру

Останнім часом при веденні хворих на ожиріння набули поширення низькокалорійні дієти, зокрема середземноморська (mediterranean diet – MedDiet) дієта, яка може використовуватися у дітей з дворічного віку, і низькокалорійна дієта з обмеженням споживання вуглеводів і високим рівнем споживання білків.

Середземноморська дієта, заснована на особливостях харчування людей, які проживають поблизу Середземного моря, характеризується високим рівнем споживання продуктів рослинного походження і обмеженням споживання рафінованого цукру і оброблених харчових продуктів. Вважають, що MedDiet являє собою ідеальну дієту для всіх вікових груп і сприяє профілактиці розвитку МАЖХП, ожиріння, ЦД, серцево-судинних, цереброваскулярних, нейродегенеративних і неопластичних захворювань [153, 163, 265].

Традиційна MedDiet характеризується високим рівнем споживання оливкової олії першого віджиму, яка є основним джерелом жиру, бобових, цільозернових продуктів харчування, риби, фруктів, овочів; при помірному рівні

споживання молочних продуктів, в основному у вигляді сиру і йогурту; і низьким рівнем споживання м'яса і м'ясних продуктів. Середземноморська дієта відрізняється низьким рівнем вмісту НЖК і високим рівнем вмісту мононенасичених жирних кислот (МНЖК), клітковини і різноманітних антиоксидантів. Потреба в калоріях при MedDiet забезпечується за рахунок білків на 13-18%, вуглеводів на 43-48%, жирів, переважно МНЖК, на 35-41% [141, 403, 475].

Встановлено, що MedDiet запобігає і пригнічує розвиток стеатозу печінки. Так, застосування MedDiet протягом 6 тижнів призводить до зниження на 39% внутрішньопечінкового вмісту ліпідів [475]. Припускають, що основним протекторним і терапевтичним фактором оливкової олії є дериват олеуропеїна – олеацеїн. Продемонстровано, що, призначення олеацеїну в дозі 20 мг/добу протягом 5 тижнів мишам, які знаходяться на дієті з високим вмістом жирів, попереджає розвиток стеатозу печінки і збільшення маси вісцерального жиру. Цілком ймовірно, протекторний антистеатозний ефект олеацеїну пов'язаний з його здатністю пригнічувати активність фактора транскрипції SREBP-1c і синтази жирних кислот FASN [403].

Середземноморська дієта має протизапальну і антиоксидантну дію переважно за рахунок високого рівня вмісту фенольних сполук оливкової олії, фруктів, овочів, бобових і злаків [384]. Зокрема, олеуропеїн оливкової олії і його похідні секоїридоїди, гідрокситирозол і тирозол мають виражену антиоксидантну та протизапальну активність [569]. Оливкова нерафінована олія екстра-класу (Extra Virgin Olive Oil – EVOO) також містить інші антиоксиданти, такі як  $\alpha$ -токоферол, каротиноїди і фітостерини. Олеокантал оливкової олії володіє ібупрофенподібною дією, яка інгібує активність COX [384].

Підвищення рівня споживання антиоксидантів при MedDiet збільшує потенціал антиоксидантів в сироватки крові, що інактивують вільні радикали, і сприяє зниженню рівня СРБ [384, 475]. Деякі компоненти MedDiet перешкоджають розвитку оксидативного стресу. Так, кверцетин, подібно метформіну, активує інсулін-незалежний сигнальний шлях, асоційований з

аденозинмонофосфат-активованою протеїнкіназою (АМПК/PRKAA1), в міокардіоцитах, знижуючи споживання кисню аденозиндифосфатом в мітохондріях, що призводить до пригнічення генерації АКМ [173].

Середземноморська дієта модулює обмін глюкози. Так, ПНЖК продуктів харчування MedDiet сприяють підвищенню рівня чутливості тканин до дії інсуліну, стимулюють рецептори GPR120, що призводить до підвищеної секреції GLP-1 ентероендокринними L-клітинами [384]. Кверцетин підсилює поглинання глюкози міоцитами скелетних м'язів за рахунок АМПК/PRKAA1-залежної активації транспортера глюкози GLUT-4 [161]. Флавоноїди продуктів харчування MedDiet інгібують кишкову  $\alpha$ -глюкозидазу, яка каталізує розщеплення дисахаридів і вивільнення глюкози, таким чином знижуючи рівень абсорбції глюкози і згладжуючи постпрандиальні гіперінсулінемічні/гіперглікемічні сплески [648].

Експерти EASL-EASD-EASO і Європейського товариства клінічного харчування і метаболізму (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism ESPEN) рекомендують використовувати MedDiet для лікування МАЖХП [180, 448].

Застосування MedDiet у дітей, хворих на МАЖХП, супроводжується зниженням маси тіла, рівня вмісту СРБ, інсуліну натще, підвищенням чутливості тканин до дії інсуліну, відновленню функції  $\beta$ -клітин підшлункової залози і пригніченням активності патологічних процесів в тканині печінки [153, 265].

Продемонстровано, що 12-ти тижнева MedDiet сприяє зниженню маси тіла, ІМТ, маси жиру в тканині печінки, рівня інсулінорезистентності і кардіометаболічного ризику. Ці позитивні зміни зберігаються протягом 12 місяців навіть у хворих на МАЖХП з інсулінорезистентністю [208].

Останнім часом було запропоновано безліч варіантів низькокалорійних дієт з обмеженням споживання вуглеводів і високим рівнем споживання білків: Stillman (64% протеїнів), Південного пляжу (39% протеїнів), Atkins (35% протеїнів) і Zone (34% протеїнів). Одна з найпопулярніших низькокалорійних дієт з обмеженням споживання вуглеводів і високим рівнем споживання білків – це

чотирьохфазна дієта Аткинса. Перша фаза, або фаза індукції, цієї дієти характеризується обмеженням споживання вуглеводів до 10% від добової потреби в калоріях; в другу фазу, або фазу балансування, вводяться горіхи і насіння; під час третьої фази, або фази попередньої підтримки, вводяться деякі фрукти з низьким вмістом цукрів, крохмалисті овочі та цільозернові продукти харчування; в четверту фазу, або фазу довічної підтримки, проводять поступове збільшення вмісту вуглеводів. На перших етапах дієти різке обмеження споживання вуглеводів може індукувати головний біль, слабкість і втомлюваність [143]. Дієти на основі тваринних білків містять високі рівні глютаміну і орнітину, які є основними попередниками аміакогенезу, а накопичення аміаку може викликати ураження печінки і нирок [143, 264].

У проспективному дослідженні продемонстровано, що низькокалорійна дієта з обмеженням споживання вуглеводів і високим рівнем споживання білків тваринного або рослинного походження значно знижує внутрішньопечінковий вміст жиру незалежно від маси тіла, рівень інсулінорезистентності і пригнічує активність некрозапалення в тканині печінки [382].

Francesco De Chiara та співавт. [143, 264] вважають, що низькокалорійна дієта з високим вмістом білка рослинного походження може стати багатообіцяючим нутритивним способом лікування хворих на МАЖХП, у яких немає явищ саркопенії.

#### ***1.8.1.1.3. Дуже низькокалорійні дієти***

Дуже низькокалорійні дієти (менш ніж 500 калорій на добу) не рекомендуються при лікуванні МАЖХП, оскільки вони через надмірну втрату маси тіла можуть індукувати загострення некротичних змін і фіброзування тканини печінки [450].

#### ***1.8.1.1.4. Кетогенна дієта***

Класична кетогенна дієта була вперше описана Wilder R. в 1921 році як нутритивна стратегія при лікуванні епілепсії [60]. У класичній кетогенній дієті 90% калорій припадають на жири і тільки 10% на вуглеводи та білки. Дефіцит

вуглеводів супроводжується посиленням кетогенезу в мітохондріях гепатоцитів, де надлишкові молекули ацетил-КоА, утворені в результаті  $\beta$ -окиснення ліпідів, конденсуються в ацетоацетат і відновлюються до  $\beta$ -гідроксибутирату. Дані кетонові тіла вивільняються з гепатоцитів, швидко потрапляють в периферичне русло крові і в периферичних тканинах використовуються в якості джерел енергії [151, 368].

Приклад типової кетогенної дієти представлений в таблиці 1.13.

Таблиця 1.13

**Типова кетогенна дієта для дитини 5-ти річного віку (відношення жирів до вуглеводів і білків 3:1) [365]**

Продукти харчування	Кількість
<b>7:30 Сніданок</b>	
Щільні збиті вершки <sup>1</sup>	70 г
Полуниця, диня або ананас	20 г
Ячня- омлет <sup>2</sup>	40 г
Американський сир	4 г
Вершкове масло	8 г
<b>10:00 Другий сніданок</b>	
Щільні збиті вершки <sup>1</sup>	27 г
Полуниця, диня або ананас	17 г
<b>12:00 Обід</b>	
Щільні збиті вершки	70 г
Відварені брокколі, стручкова квасоля або морква <sup>3</sup>	20 г
Котлета з яловичини	21 г
Американський сир	7 г
Топлене масло (разом з овочами)	7 г
<b>15:00 Полуденок</b>	
Щільні збиті вершки <sup>1</sup>	27 г
Десерт з желатину без цукру	90 г
<b>17:30 Вечеря</b>	
Щільні збиті вершки <sup>1</sup>	70 г
Відварені брокколі, стручкова квасоля або морква <sup>3</sup>	15 г
Куряча грудка на грилі або запечена (без шкірки)	19 г
Американський сир	6 г
Майонез	11 г

**Примітка:** <sup>1</sup> – збити жирні вершки і подавати в чашці з кришкою і соломинкою та вода; <sup>2</sup> – розтопити масло і змішати з яйцем, потім зробити омлет з сиром, подавати з водою; <sup>3</sup> – подавати з сіллю, перцем і водою.

Кетогенна дієта, без сумнівів, сприяє зниженню маси тіла в більшій мірі, ніж низькокалорійні дієти. Продемонстровано, що навіть шестиденна кетогенна дієта у осіб з надлишковою масою тіла та ожирінням призводить до зниження маси тіла на 3%, внутрішньопечінкового вмісту ТГ на 31%, інсулінорезистентності печінки на 58%. Двотижнева кетогенна дієта у хворих з ожирінням і МАЖХП призводить до зниження внутрішньопечінкового вмісту ТГ на 55%. Зниження вмісту жиру в тканині печінки, ймовірно, пов'язано з пригніченням ліпогенезу *de novo*, підвищенням гідролізу ТГ і спрямуванням метаболізму жирних кислот в напрямку кетогенезу (+232%) [380, 636]. Кетогенна дієта сприяє пригніченню активності запалення за рахунок обмеження калорій і впливу  $\beta$ -гідроксибутирату на NLRP-інфламасоми [194, 636]. Кетогенна дієта викликає не тільки швидку і відчутну втрату маси тіла, зниження вмісту Hb<sub>A1c</sub>, а й суттєве підвищення рівня ЛПНЩ в сироватці крові [423]. Кетогенна дієта у дітей навіть після декількох років після її використання може бути причиною гіперкальціємії, особливо у хворих з нирковою недостатністю [246].

Jaehae Ahn. та співавт. [21] вважають, що для визначення доцільності та безпеки дієти з дуже низьким вмістом вуглеводів необхідне проведення пролонгованих досліджень.

#### ***1.8.1.1.5. Еукалорійні дієти***

Еукалорійні дієти характеризуються тим, що в раціоні харчування знижується вміст вуглеводів, а добові потреби в калоріях задовольняються жирами та білками [614]. У національних і міжнародних рекомендаціях по терапії ожиріння не представлені дані про використання модифікованих еукалорійних дієт.

Крім традиційних безперервних дієт, у дорослих хворих у якості потенційної нової дієтичної терапії ожиріння набуло поширення інтервальне голодування.

#### **1.8.1.2. Фізична активність**



Інтенсифікація фізичної активності зменшує кількість загального, вісцерального та ектопічного жиру та збільшує м'язову та кісткову масу, одночасно послаблюючи спричинене втратою маси тіла зниження витрат енергії у стані спокою, надає позитивний вплив на довгострокову підтримку маси тіла, зменшує низькорівневе запалення, сприяє контролю за артеріальним тиском, покращує толерантність до вуглеводів, інсуліночутливість, ліпідний статус, сприяє дотриманню раціонального харчування, покращує самопочуття та самооцінку, зменшуючи тривожність і депресивний стан, подовжуючи метаболічний вік [570].

Перспективною метою боротьби з дитячим ожирінням є скорочення пасивного відпочинку (максимальне обмеження екранного часу) та збільшення щоденної активності (наприклад, ходьба чи їзда на велосипеді). Рекомендації щодо фізичних вправ повинні бути адаптовані до віку, здібностей та здоров'я дитини та зосереджені на поступовому підвищенні до безпечного рівня.

Для оцінки фізичної активності необхідне врахування метаболічного еквіваленту завдання (Metabolic equivalent of task – MET) – фізіологічної міри, що виражає інтенсивність фізичних навантажень з розрахуванням за формулою:  $MET = \text{Кількість спожитого кисню (мл/кг/хв)} / 3,5$ . Згідно рекомендацій ВООЗ щодо фізичної активності та сидячої поведінки 2020 року для дітей від 5 років, фізична активність за інтенсивністю може бути: низькою (1,5-3 MET або 2-4 бали за шкалою оцінювання сприйнятого навантаження (ШОСН), наприклад, хода зі швидкістю  $\leq 4,7$  км/год, що за «розмовним тестом» характеризується відсутністю порушення дихання та ЧСС); середньою (3-6 MET або 5-6 балів за ШОСН, наприклад, хода зі швидкістю  $\leq 6,5$  км/год з пришвидшенням дихання без обмеження розмови повними реченнями); високою (понад 6 MET або 7-8 балів за ШОСН, наприклад, хода зі швидкістю  $> 6,5$  км/год з пришвидшенням дихання з обмеженням комфортного підтримання бесіди) [26].

Програми фізичних вправ повинні поєднувати підвищення негативного енергетичного балансу з довгостроковим дотриманням режиму та сприятливо впливати на здоров'я. Аеробні тренування кардіореспіраторної витривалості є

оптимальним видом вправ зниження жирової маси, тоді як тренування з опором необхідні для збільшення м'язової маси та остеогенезу. Гайдлайн ВООЗ з фізичної активності та сидячої поведінки 2020 року рекомендує поєднання аеробних вправ помірної/високої інтенсивності щонайменше 150 хв/тиждень (наприклад, швидкої ходи, яка реєструється за рахунок педометрів смартфонів чи смарт-годинників) з трьома щотижневими вправами з опором для збільшення м'язової сили [570].

Оскільки відновлення маси тіла є настільки поширеним явищем, підтримання її втрати, ймовірно, є найбільшою проблемою успішного лікування ожиріння та потребує соціально-екологічного, фізіологічного та фізичного мотивування. Існує встановлений зв'язок між вищими рівнями фізичної активності та більш стійким зниженням маси тіла, заснований на безлічі доказів проспективних обсерваційних досліджень та ретроспективного аналізу [441].

### **1.8.1.3. Поведінкові інтервенції**

Когнітивно-поведінкова терапія (КПТ) безпосередньо спрямована на поведінку, яка потребує змін для успішного зниження маси тіла та її підтримки. Когнітивно-поведінкова терапія являє собою суміш когнітивної терапії та поведінкової терапії і спрямована на те, щоб допомогти дитині змінити своє розуміння та розуміння думок та переконань, що стосуються регулювання маси тіла, ожиріння та його ускладнень; вона також безпосередньо стосується поведінки, яка потребує змін для успішного зниження маси тіла та подальшої превенції надлишку маси тіла. КПТ включає кілька компонентів, таких як самоконтроль (наприклад, ведення харчового щоденника), методи контролю режиму харчування та безпосередньо прийому їжі, контроль і підкріплення стимулів, а також когнітивні методи і методи релаксації. Елементи КПТ повинні становити частину структурованої програми звичайного дієтичного харчування.

Ефективність програми контролю за масою тіла у дітей згідно рекомендацій Цільової групи профілактичних послуг США (United States Preventive Services Task Force – USPSTF), 2020 року прямо пропорційна інтенсивності проведення поведінкового консультування з метою пропаганди здорового харчування та

фізичної активності для профілактики ускладнень ожиріння, яка характеризувалась протягом місячного спостереження, як незадовільна – при кількості консультативних бесід < 5 годин, задовільною – від 5 до 25 годин та доброю – понад 25 годин інтервенцій [644].

За даними попередніх досліджень покращення серцево-судинних показників та факторів метаболічного ризику відмічається при тривалості програми контролю за масою тіла у дітей не менше 52 і більше годин.

Згідно даних USPSTF докази ефективності втручань у дітей віком до 6 років обмежені, саме тому в цільовий групі нашого спостереження були діти від 6-18 років.

### **1.8.2. Медикаментозне лікування ожиріння у дітей**

Лікування ожиріння не може бути зосереджене лише на зниженні маси тіла (та ІМТ). Особливу увагу слід приділяти нормалізації окружності талії, як показника абдомінального ожиріння та поліпшенню складу тіла, що фокусується на покращенні або підтримці безжирової маси, зменшенні жирової маси тіла та ліквідації метаболічних порушень. Призначення фармакологічних препаратів проти ожиріння (anti-obesity medications – АОМ) у дітей слід застосовувати відповідно до ліцензованих показань та обмежень [303].

Показання до медикаментозного лікування: 1). За умов неефективності впровадження програми з модифікації способу життя протягом 6 місяців спостереження; 2). Наявність у дітей важких супутніх захворювань – МУО (ожиріння з ускладненнями: порушення глікемії натще чи порушення толерантності до вуглеводів, ЦД 2 типу; дисліпідемії, артеріальної гіпертензії, МАЖХП, СПКЯ, обструктивного апное уві сні); 3). Наявність у родичів 1 і 2 ступеня спорідненості ЦД 2 типу або серцево-судинних захворювань (інфарктів, інсультів, артеріальної гіпертензії).

Активне лікування супутніх захворювань, пов'язаних з ожирінням, має бути невід'ємною частиною комплексного ведення пацієнтів з ожирінням.

Критерії ефективності медикаментозного лікування ожиріння (згідно Наказу МОЗ України №1732 від 24.09.22 Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Ожиріння у дітей»): зниження ІМТ  $\geq 4\%$  за 3 міс. спостереження при прийомі ліків в повному дозуванні. Якщо досягнута втрата маси тіла є задовільною (втрата маси тіла  $>5\%$  у дітей, які не страждають на порушення толерантності до вуглеводів, і  $>3\%$  у дітей з порушенням толерантності до вуглеводів), лікування слід продовжити. Лікування слід припинити у пацієнтів з відсутністю позитивного результату при його проведенні.

В даний час існує декілька фармакологічних препаратів, схвалених Управлінням по санітарному нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (Food and Drug Administration – FDA), які можуть використовуватися для зниження маси тіла, включаючи бензфетамін, бупропіон/налтрексон, діетилпропіон, ліраглутид, лоркасерин, орлістат, фендиметразин, фентермін, фентермін/топірамат [634].

В даний час використання фармакотерапії для лікування ожиріння в педіатричній популяції обмежене. Порівняно зі схемами призначення препаратів для лікування інших хронічних захворювань у дітей, таких як ЦД 2 типу, препарати проти ожиріння (АОМ) використовуються непропорційно недостатньо щодо тягаря захворювання, ймовірно, через відсутність поточних посібників вирішення питань їх використання. Примітно, що поточні практичні рекомендації Товариства ендокринологів рекомендують, щоб використання АОМ обмежувалося клінічними випробуваннями у педіатричних пацієнтів з ожирінням, табл. 1.14.

#### ***1.8.2.1. Орлістат***

Орлістат (Orlistat) – найбільш вивчений препарат для пролонгованого застосування при лікуванні ожиріння. Орлістат (Orlistat) являє собою інгібітор шлунково-кишкової ліпази і схвалений FDA для застосування у дітей з ожирінням з дванадцятирічного віку [104]. Орлістат викликає втрату маси тіла, як інгібітор ліпази, запобігає розщепленню ТГ на жирні кислоти та їх всмоктування в кишково-кишечнику [53].

## Лікарські засоби проти ожиріння [199, 308, 360]

Лікарський засіб	Механізм дії	Дозування	1-річна втрата маси тіла (у дорослих)	Несприятливий ефект	Протипоказання
<b>Короткочасного застосування</b>					
Фентермін (Phentermine)	Симпатоміметичний амін	15–37,5 мг на добу	6,6% (рекомендована доза) - 8,6% (максимальна доза)	Головний біль, підвищений артеріальний тиск, тахікардія, безсоння, сухість у роті, закріп, занепокоєння, серцебиття, задишка, стенокардія, синкопе, важка гіпертензія	Серцево-судинні захворювання в анамнезі, гіпертиреоз, глаукома, вагітність, грудне вигодовування, зловживання наркотиками в анамнезі, прийом супутніх інгібіторів моноаміноксидази (МАОІ) (протягом 14 днів), збуджені стани, гіперчутливість
Мазиндол (Mazindol)	Симпатоміметичний амін	1 мг 2 рази на добу			
<b>Пролонгованого застосування</b>					
Ліраглутид (Liraglutide)	Аналог GLP-1 (діє на центральні проопіомела нокортинові (РОМС)/СART нейрони)	0,6–3,0 мг на добу	4,0–5,4%	Нудота, блювота, діарея, закріп, головний біль, диспепсія, прискорення серцебиття, гастропарез, панкреатит, жовчнокам'яна хвороба, суїцидальні ідеї та поведінка, реакції на місці ін'єкції	Вагітність, годування груддю, особиста або сімейна історія медулярного раку щитовидної залози, панкреатит, гостра хвороба жовчного міхура, ниркова недостатність, МЕН-2
Лоркасерин (Lorcaserin)	Агоніст рецептора 5-HT <sub>2C</sub>	10 мг в один або два рази на добу	3,0–3,6%	Головний біль, нудота, запаморочення, втома, ксеростомія, сухість очей, закріп, діарея, біль у спині, назофарингіт, гіперпролактинемія,	Вагітність, годування груддю, серотоніновий синдром або злоякісний нейрорептичний синдром. У 2020 році лоркасерин заборонений для клінічного

				неконтрольований розлад настрою, когнітивні порушення, лейкопенія	використання через підвищений ризик розвитку раку
Налтрексон/бупропіон (Naltrexone/bupropion)	Антагоніст опіоїдів/інгібітор зворотного захоплення допаміну та норадреналіну	8/90 мг	3,3–4,8%	Нудота, головний біль, безсоння, блювота, закреп, діарея, запаморочення, занепокоєння, ксеростомія, серцева аритмія, вузькокутова глаукома, неконтрольований напад мігрені, генералізований тривожний розлад, біполярний розлад, судомні напади (бупропіон знижує судомний поріг)	Вагітність, годування груддю, неконтрольована гіпертонія, судомні розлади, нервова анорексія, нервова булімія, важка депресія, відмова від прийому наркотиків чи алкоголю, супутні MAOI (протягом 14 днів), хронічне вживання опіоїдів
Орлістат (Orlistat)	Зворотний інгібітор шлункової та підшлункової ліпази, який зменшує всмоктування харчового жиру	120 мг на добу	2,9–3,4%	Стеаторея, імперативні позиви на дефекацію, енкопрез, метеоризм, каломазання та жирні плями на білизні, часті випорожнення, біль у животі, головний біль, важкі ураження печінки, жовчнокам'яна хвороба, порушення всмоктування жиророзчинних вітамінів	Вагітність, годування груддю, синдром хронічної мальабсорбції, холестаза, оксалатний нефролітіаз
Фентермін/топірамат (Phentermine/topiramate)	Симпатоміметичний амін / протиепілептичний препарат	3,75/23–15/92 мг на добу	8,6–9,3%	Головний біль, парестезія, безсоння, зниження рівня бікарбонату, ксеростомія, закреп, депресія, когнітивні порушення, запаморочення, нудота, дисгевзія, тахіаритмія, напад судом, тривожність та напади паніки, нефролітіаз, гіперхлоремічний метаболічний ацидоз, потенціальний ризик зловживання	Вагітність, годування груддю (тератогенність топірамату), гіпертиреоз, гостра закритокутова глаукома, одночасне застосування MAOI (протягом 14 днів)
Метформін (Metformin)	Бігуанід Пригнічення гліюконеогенезу, зниження розвитку	250-500 мг (макс. 2 г)	3%	Шлунково-кишкові розлади, нудота, зміни смаку	Метаболічний ацидоз

	ЦД у осіб з ожирінням і надмірною масою тіла, резистентних до інсуліну				
Препарати, що містять екстракт кори стебла <i>Calotropis gigantea</i>	Зниження рівень запальних цитокінів TNF- $\alpha$ , IL-6, TGF- $\beta$ та $\alpha$ -SMA, синтез АТФ та жирних кислот	(НАВ 34) trit. D4 250 мг 2-3 рази на добу	0,74-3,08 кг/м <sup>2</sup>	Не виявлені	Гіперчутливість до компонентів препарату

Результати численних досліджень свідчать про те, що призначення орлістату у хворих з ожирінням сприяє зниженню маси тіла, а також зменшенню стеатозу печінки. Однак поліпшення гістологічного стану печінки при лікуванні орлістатом обумовлено втратою маси тіла, а не дією орлістату [451].

Згідно рекомендацій NICE [638], орлістат в окремих випадках, наприклад, при наявності серйозних супутніх метаболічних порушень, може використовуватися для лікування ожиріння у дітей з МАЖХП молодше дванадцятирічного віку.

### ***1.8.2.2. Ліраглутид***

Ліраглутид (Liraglutide) є агоністом рецептора глюкагонподібного пептиду-1 (GLP-1RA) дугоподібного ядра в гіпоталамусі, який рекомендується для пролонгованого застосування. Амінокислотна послідовність молекули ліраглутиду на 97% гомологічна нативній молекулі GLP-1 RA. Модифікація нативного GLP-1 RA шляхом додавання вільної жирної кислоти C16 до Lys26 і заміни аргініну в положенні 34 сприяла збільшенню періоду напіввиведення ліраглутиду до 13 годин [42, 510]. У той час як глюкозо-індуковане вивільнення інсуліну стимулюється, реакція глюкагону знижується і пригнічується апетит, що додатково впливає на спорожнення шлунка.

Ліраглутид вводиться підшкірно один раз на добу. Застосування ліраглутиду схвалено для використання в дозі 1,8 мг на добу для поліпшення глікемічного контролю у дорослих з ЦД 2 типу та 3,0 мг на добу для контролю маси тіла у дорослих з ожирінням з 2010 року. У дітей застосування ліраглутиду дозволено з дванадцятирічного віку [139, 309].

Терапія ліраглутидом дорослих осіб, хворих на ожиріння, згідно з результатами різноманітних клінічних досліджень і мета-аналізів, сприяє зниженню маси тіла, відновленню функціональної активності печінки, зменшенню ступеня стеатозу, активності запалення тканини печінки і зниженню рівня інсулінорезистентності [213, 214, 623]. Ліцензія на продукт гарантує втрату маси тіла на 5% після 12 тижнів прийому. Якщо не досягається дана мета,



використання препарату слід припинити [438]. Агоніст GLP-1RA ліраглутид був досліджений в 42-тижневому багатоцентровому, подвійному сліпому, рандомізованому, плацебо-контрольованому клінічному дослідженні II фази. Продемонстровано, що призначення ліраглутиду в щоденній дозі 1,8 мг підшкірно хворим на метаболічно асоційований стеатогепатит (МАСГ) сприяє зниженню активності захворювання. Відносний ризик регресу МАСГ при використанні ліраглутиду склав 4,3 [40]. Вважають, що за сукупністю ефектів дії аналоги GLP-1 є ідеальними засобами для лікування хворих на ожиріння та МАЖХП [44], таблиця 1.15.

Таблиця 1.15

**Саногенетичні ефекти агоністів GLP-1RA при лікуванні дорослих осіб з метаболічними порушеннями [106]**

Лікарський засоб	Механізм дії	Клінічний статус	Ефект терапії				
			Стеатоз	Маркери фіброзу	Трансамінази	Hb <sub>A1c</sub>	Інсуліно резистентність
Альбіглутид (Albiglutide)	Аналог GLP-1	-					
Дулаглутид (Dulaglutide)	Аналог GLP-1	Фаза 4	↓	↓	↓	↓	↓
Ексенатид (Exenatide)	Аналог GLP-1	Фаза 4	↓	↓	↓	↓	↓
Ліксисенатид (Lixisenatide)	Аналог GLP-1	Фаза 4			↓	↓	↓
Ліраглутид (Liraglutide)	Аналог GLP-1	Фаза 4	↓	↓	↓	↓	↓
Семаглутид (Semaglutide)	Аналог GLP-1	Фаза 4	↓	↓	↓	↓	

### **1.8.2.2. Метформін**

Метформін (Metformin) – це бігуанід, виділений з рослини *Galega officinalis*, який знижує рівень глюкози в крові за рахунок інгібування глюконеогенезу в печінці, зменшення абсорбції глюкози в кишечнику і підвищення чутливості тканин до дії інсуліну. Метформін є інсуліносенсibilізатором, що перешкоджає розвитку стеатозу і фіброзу печінки [103, 125, 525]. Препарат проявляє свою дію незалежно від секреторної діяльності підшлункової залози. Основним механізмом його дії є гальмування транспорту електронів дихального ланцюга в оболонці мітохондрій, що приводить до зниження концентрації внутрішньоклітинної АТФ і

посилення анаеробного гліколізу. Внаслідок цього посилюється надходження глюкози з позаклітинного простору в клітини, зменшуються запаси глікогену у печінці та збільшується виділення пірувату і лактату в таких органах, як кишечник, печінка, у м'язовій та жировій тканинах.

Метформін потрапляє в клітини за допомогою транспортерів органічних катіонів 1, 3 (solute carrier family 22 member – SLC22A/OCT), екструзійних транспортерів ліків і токсинів 1 і 2 (solute carrier family 47 member – SLC47A1/MATE), транспортера серотоніну (solute carrier family 6 member 4 – SLC6A4/SERT), транспортеру моноамінів (solute carrier family 29 member 4 – SLC29A4/PMAT) [431].

У терапевтично значущих концентраціях метформін сприяє транслокації комплексу аксина й кінази печінки В1 (AXIN-LKB1), його взаємодії з лізосомальною v-АТФазою, що призводить до утворення комплексу v-АТФаза-Регулятор (v-ATPase-Regulator complex), який фосфорилує і активує  $\alpha$ -субодиницю АМПК/PRKAA1 незалежно від пригнічення мітохондріального електронного транспортного ланцюга. Одночасно даний комплекс на лізосомній мембрані також інактивує mTORC1 [416].

У клітинах за рахунок особливої тропності метформін накопичується переважно в мітохондріях: його концентрація в мітохондріях є в 1000 разів вищою, ніж в позаклітинному середовищі. При високих концентраціях метформін, накопичуючись в мітохондріях, пригнічує активність комплексу I електронного транспортного ланцюга, що призводить до збільшення співвідношення АМФ:АТФ, викликаючи пряму активацію АМПК/PRKAA1 [87, 327].

Метформін пригнічує апетит за допомогою різних механізмів дії. Так, метформін індукує секрецію пептиду GLP-1 і пептиду аноректичного гормону РYY, які безпосередньо знижують апетит [150]. Метформін-опосередковане інгібування активності комплексу I електронного транспортного ланцюга підсилює анаеробну активність, що зумовлює утворення лактату, особливо після

прийому їжі. Пов'язаний з надмірним утворенням лактату метаболічний ацидоз пригнічує апетит [561].

Аналіз літературних джерел одинадцяти досліджень ( $n=1395$ ) стосовно визначення переваги фармакотерапії в порівнянні з плацебо виявив, що метформін та орлістат пов'язані з невеликим зниженням надлишкової маси тіла (зниження  $IMT < 1$  СКВ) порівняно з плацебо, та наявністю легких або помірних побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту. В той же час, зазначені клінічні випробування, що проводились у спеціалізованих педіатричних ендокринологічних відділеннях у США (64%), Великій Британії, Канаді, Австралії, Німеччині та Швейцарії мали певні обмеження: лише 10% цих досліджень були гарної якості, більше 50% досліджень було зосереджено лише на підлітках; приблизно 75% учасників були представлені дівчатами; у більшості досліджень фармакотерапії учасники спостерігалися лише протягом 6 місяців.

Середній вихідний  $IMT$  у дослідженнях фармакотерапевтичного втручання (36,0 проти 37,4  $кг/м^2$  у визначенні ефективності метформіну та орлістату відповідно) був вищим, ніж у дослідженнях поведінкового втручання [133].

Активація метформіном кінази  $AMPK/PRKAA1$  пригнічує глюконеогенез, за рахунок інгібування експресії глюконеогенних ферментів в печінці. Метформін знижує як базальний, так і постпрандіальний рівень глікемії [633].

Однак важливо відзначити, що метформін пригнічує активність комплексу I тільки в концентрації вищій, ніж 1,5 ммоль в тканині печінки [464], яка не досягається при призначенні терапевтичної дози метформіну. Вважають, що метформін може пригнічувати активність глюконеогенезу в печінці, використовуючи інші механізми дії, зокрема, за рахунок пригнічення мітохондріальної  $FAD$ -залежної гліцерин-3-фосфатдегідрогенази (mitochondrial  $FAD$ -dependent glycerol-3-phosphate dehydrogenase –  $mGPDH$ ) [125, 370].

Метформін має здатність накопичуватися в тканинах кишечника. Показано, що його концентрація в тканинах кишечника є в 300 разів вищою, ніж в периферичному руслі крові. Метформін змінює метаболізм поживних речовин як у епітеліальних клітинах кишечника, так і у представників мікробіому [248, 470].

Метформін збільшує продукцію бутирату з продуктів, багатих на клітковину, бактеріями товстої кишки.

Бутират, активуючи AMPK/PRKAA1-сигнальний шлях, індукує ліполіз,  $\beta$ -окиснення жирних кислот, синтез глікогену і пригнічує гліколіз. Метформін індукує продукцію інсуліну за рахунок активації секреції GLP-1, сприяючи утилізації глюкози [546].

Активація метформіном AMPK/PRKAA1 пригнічує ліпогенез, що сприяє підвищенню чутливості тканини до дії інсуліну. Індукція AMPK/PRKAA1-сигнального шляху призводить до пригнічення ACACA (Acetyl-CoA carboxylase alpha), що, в свою чергу, обумовлює інгібування ліпогенезу *de novo* і зниження рівня акумуляції ліпідів в тканині печінки [288, 296], рис. 1.14.

Також, активація метформіном AMPK/PRKAA1 супроводжується пригніченням активності фактора транскрипції SREBP-1c, синтази жирних кислот FASN, десатурази SCD1 [44, 446].

Схематично протекторний механізм дії метформіну при ожирінні та МАЖХП представлений на рис. 1.15.

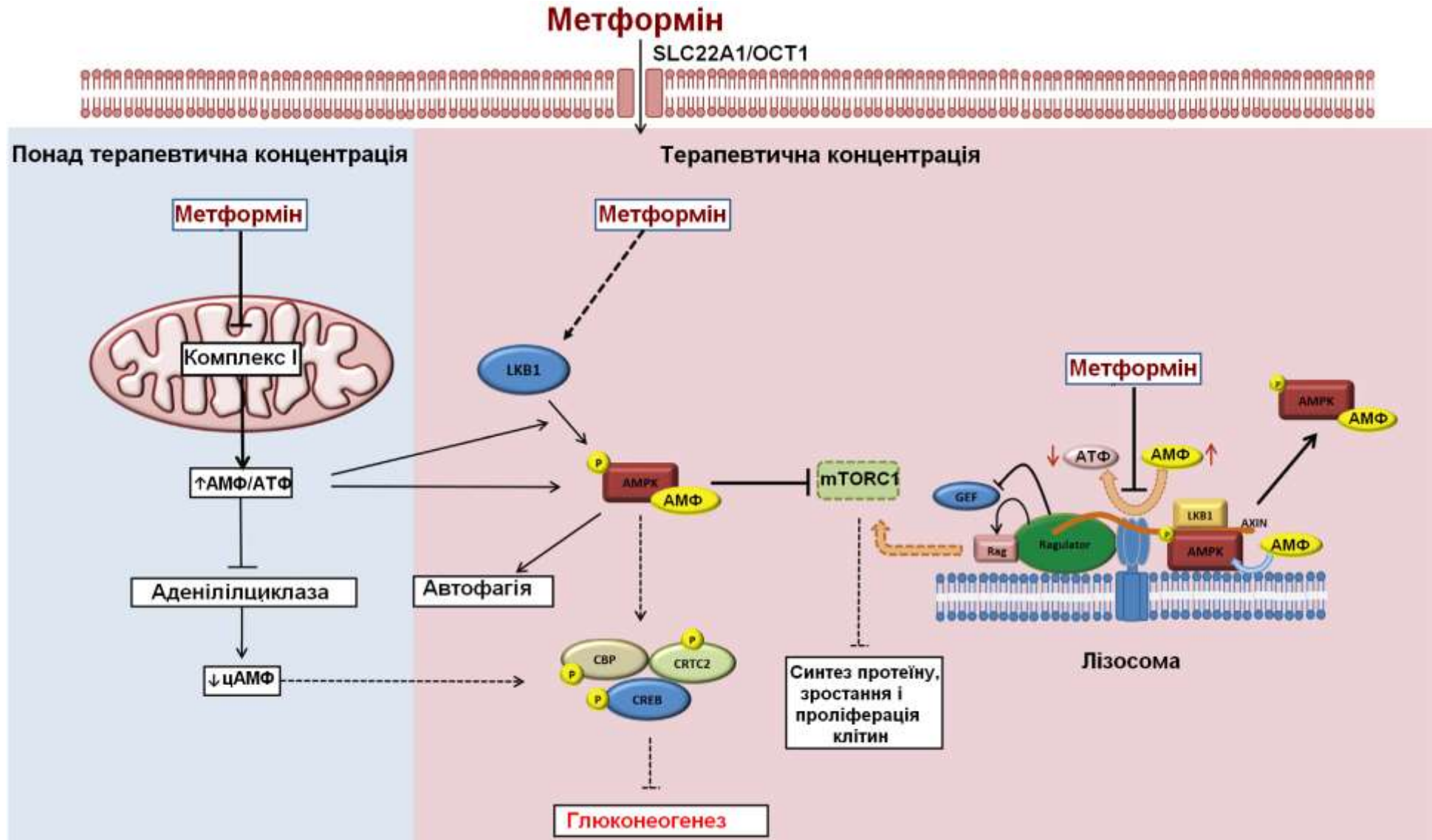
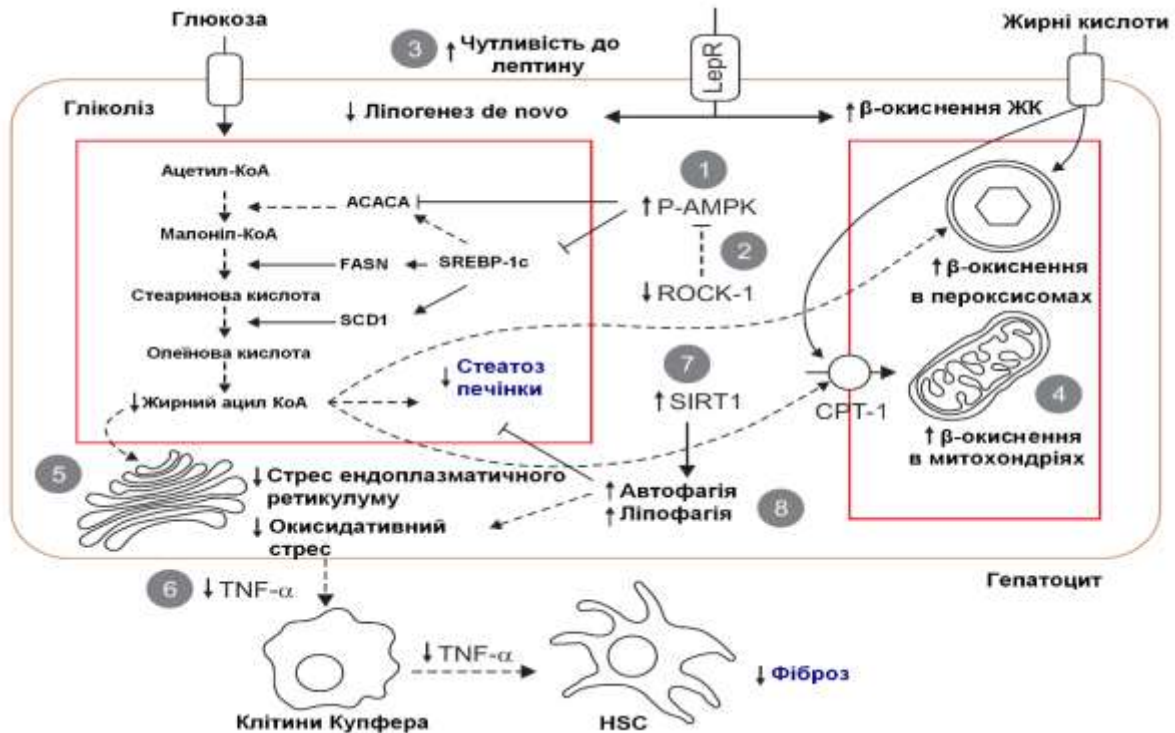


Рис. 1.14. Механізм дії метформіну на глюконеогенез [416].



**Рис. 1.15.** Механізм дії метформіну при ожирінні та МАЖХП, що попереджає розвиток стеатозу та фіброзу печінки [446].

**Примітка:** метформін А) Інгібує активність ліпогенеза *de novo* за рахунок: 1) активації AMPK/PRKAA1 і 2) пригнічення ROCK-1, що призводить до зниження активності ACACA, 3) підвищення чутливості тканин до дії лептину, зниження генерації жирних кислот, яке попереджає прогресування стеатозу печінки; В) Підсилює β-окиснення жирних кислот в результаті: 3) збільшення чутливості до лептину, що індукує PPARα-залежне β-окиснення; 4) підвищення синтезу протеїнів, що беруть участь в β-окисненні мітохондріальних ліпідів; С) Пригнічує активність запалення та активації зірчастих клітин печінки (Hepatic Stellate Cell – HSC): 5) знижуючи рівень індукованого ліпідами стресу ендоплазматичного ретикулума і оксидативного стресу; 6) інгібуючи продукцію TNF-α, активацію клітин Купфера і HSC; D) Індукує деградацію внутрішньоклітинних ліпідів: 7, 8) активуючи аутофагію шляхом відновлення активності SIRT1.

Необхідно відзначити, що метформін пригнічує фактор транскрипції NF-κB і, як наслідок, зменшує продукцію прозапальних цитокінів [103, 104].

### 1.8.2.3. Препарати, що містять екстракт кори стебла *Calotropis gigantea*

Препарати, що містять екстракт кори стебла *Calotropis gigantea* чинять регулятивний вплив на центр проміжного мозку, що відповідає за почуття ситості, і таким чином призводять до зниження апетиту.

### 1.8.2.4. Інші групи препаратів

#### Вітамін D

Епідеміологічні дані підтверджують прямий зв'язок між гіповітамінозом D і ймовірністю розвитку ожиріння. Вітамін D має протизапальні, антифібротичні й інсулінсенсibiliзуючі властивості, які перешкоджають розвитку і прогресуванню ожиріння та МАЖХП (табл. 1.16) [57].

Таблиця 1.16

#### Саногенетичний вплив вітаміну D при ожирінні [56]

Печінка	Жирова тканина	Кишечник
<b>Протизапальна дія</b>		
↓ Експресія TLR	↓ Продукція TNF- $\alpha$ ↓ Продукція CCL2 ↓ Продукція CCL5	↓ Th <sub>1</sub> -клітини ↓ Th <sub>17</sub> -клітини ↑ Th <sub>2</sub> -клітини ↑ Treg-клітини
<b>Антиоксидантна дія</b>	<b>Попередження гіпертрофії адипоцитів</b>	<b>Зниження інтерцелюлярної проникності</b>
↑ Активність NFE2L2	↓ Акумуляція жиру	↑ Експресія клаудина 2 і 12 ↑ Експресія кадгерина 17
<b>Антистеатозна дія</b>		
↑ Активність HNF4 $\alpha$		
<b>Зниження інсулінорезистентності</b>		
↑ Активність HNF4 $\alpha$		
<b>Антифібротична дія</b>		
↓ Продукція PDGF		
↓ Продукція TGF- $\beta$		
↓ Продукція TIMP 1		
↓ Продукція колагену		

Згідно з даними різних досліджень призначення високих доз вітаміну D тривалим курсом (більше 3 місяців) дорослим, хворим на ожиріння, особливо з нетривалим перебігом захворювання і легким або помірним ураженням печінки, і хворим з МАЖХП в поєднанні з ЦД 2 типу, робить позитивний вплив на стан здоров'я [56, 652].

Досліджень ефективності та безпеки застосування вітаміну D при лікуванні дітей, хворих на ожиріння з МАЖХП, не проводилось [638].

Деякі лікарські засоби даної групи для короткострокового застосування ( $\leq 12$  тижнів) були схвалені FDA для лікування ожиріння в якості доповнення до

низькокалорійної дієти і підвищеної фізичної активності у дорослих з ІМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> або ІМТ  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup> при супутніх захворюваннях, пов'язаних з ожирінням. Препарати, що сприяють зниженню маси тіла, для короткострокового застосування являють собою норадренергічні симпатоміметики, що зменшують апетит, і включають фентермін, бензфетамін, діетилпропіон, фендиметразин, мазиндол. Ефективність застосування препаратів цієї групи у дітей і підлітків не встановлена, хоча було проведено кілька клінічних випробувань фентерміну при лікуванні ожиріння у дітей [104].

### ***Бетаїн***

Бетаїн є триметильним похідним гліцину – триметилгліцином, який активує синтез фосфоліпідів клітинних мембран і може функціонувати як альтернативний донор метильних груп. Бетаїн може відшкодовувати дефіцит S-аденозилметіонину при здійсненні прямого метилювання фосфатидилетаноламіну. В експериментальних дослідженнях показано, що призначення бетаїну сприяє підвищенню внутрішньопечінкової концентрації S-аденозилметіонину, що попереджає розвиток стеатогепатозу і пошкодження гепатоцитів, індукованих дієтою з високим вмістом жирів [432].

У науково-практичних виданнях з'явилися дані про те, що застосування бетаїну у дітей з ожирінням та МАЖХП сприяє позитивній клінічній і морфологічній динаміці, проте ці дослідження поки нечисленні і не мають достатнього рівня доказовості [543].

### ***Урсодезоксихолева кислота***

Урсодезоксихолева кислота (Ursodeoxycholic acid, УДХК) – це жовчна кислота, що володіє цитопротекторними, імуномодулюючими, антиоксидантними й антиапоптотичними властивостями, які можуть запобігати прогресуванню МАЖХП при ожирінні [55, 535].

Згідно з даними систематичного огляду 12 рандомізованих контрольованих досліджень ефективності застосування при лікуванні дорослих, хворих на



МАЖХП, УДХК може сприяти сталому зниженню значення АЛТ в сироватці крові, але не робить істотного впливу на стан тканини печінки [621]. Застосування УДХК в поєднанні з метформіном сприяє достовірному зниженню активності МАЖХП [420]. Встановлено, що ефективність терапії УДХК хворих на МАЖХП поступається комбінованому лікуванню вітамінами Е і С [55].

У рандомізованому контрольованому дослідженні Р. Vajro та співавт. [579] продемонстрували, що застосування УДХК у добовій дозі 10 мг/кг при лікуванні дітей, хворих на МАЖХП, не призводить до істотної зміни рівня трансаміназ в сироватці крові і зниження ехогенності тканини печінки.

### ***Омега-3 поліненасичені жирні кислоти***

Поліненасичені жирні кислоти, такі як лінолева (LA; омега-6 ( $\omega 6$ ) або n-6; 18: 2 $\Delta$ 9, 12) і  $\alpha$ -ліноленова (ALA; омега-3 ( $\omega 3$ ) або-3n; 18: 2;  $\Delta$ 9,12, 15), для людини є незамінними жирними кислотами. Десатурази (FADS1 і FADS2) і елонгази (ELOVL), впливаючи на лінолеву і  $\alpha$ -ліноленову кислоти, обумовлюють утворення довголанцюгової поліненасиченої арахідонової кислоти (AA; 20:4;  $\omega 6$ ) з лінолевої кислоти, а ейкозапентаєнової (EPA, 20:5,  $\omega 3$ ; 20:5) і докозагексаєнової кислот (DHA, 22:5,  $\omega 3$ ) з  $\alpha$ -ліноленової кислоти. Арахідонова кислота використовується в продукції прозапальних ейкозаноїдів, що беруть участь в розвитку МАЖХП (простагландинів 2-го ряду, тромбоксанів 2-го ряду і лейкотрієнів 4-го ряду), в той час як похідні EPA і DHA (простагландини 3-го ряду, тромбоксани 3-го ряду, лейкотрієни 5-ї серії, а також резольвіни і протектини) мають або слабозапальну або протизапальну дію. Конверсія  $\alpha$ -ліноленової кислоти в EPA і DHA відбувається в основному в печінці і залежить від надходження  $\omega 3/\omega 6$  ПНЖК, статі та поліморфізмів генів десатураз і елонгаз [24].

Застосування  $\alpha$ -ліноленової кислоти рослинного походження у мишей, які отримували дієту з високим вмістом жирів і холестерину пригнічує розвиток стеатозу печінки, дисліпідемії, запалення і оксидативного стресу. Призначення  $\alpha$ -ліноленової кислоти призводило до зниження експресії: 1) фактора транскрипції і

ключових ферментів, які беруть участь в ліпогенезі *de novo* (Srebp-1c і Fas), синтезі холестерину (Srebp-2 і Hmgcr); 2) компонента інфламасоми Nlrp3 і IL-1 $\beta$ , IL-6; IL-18; підвищенню активності факторів, що беруть участь в  $\beta$ -окисненні жирних кислот (Ppara і Cpt1a) і пригніченні запального процесу (IL-10) [119, 120, 126, 235, 287].

Продемонстровано, що  $\omega$ 3-ПНЖК збільшують експресію мРНК переносника глюкози GLUT4 і рецептора інсуліну, підвищуючи чутливість тканин до дії інсуліну. Вирішальне значення для глюкоінсулінемічної регуляції та інших плейотропних ефектів  $\omega$ 3-ПНЖК має рецептор GPR-120, який є сенсором  $\omega$ 3-ПНЖК і, в основному, експресується в адипоцитах, макрофагах і HSC [269, 647].

ПНЖК EPA і DHA сприяють запобіганню розвитку МАЖХП і саногенезу захворювання, індукуючи  $\beta$ -окиснення жирних кислот, пригнічуючи ліпогенез *de novo*, безпосередньо пригнічуючи активність факторів транскрипції ChREBP, SREBP1c. Також, з огляду на те, що  $\omega$ 3-ПНЖК беруть участь в регуляції клітинного поглинання ліпідів; збірки, секреції ЛПДНЩ; як попередники протизапальних ейкозаноїдів в розрішенні запалення, вони були запропоновані в якості потенційного засобу лікування МАЖХП при ожирінні [506, 507].

ПНЖК EPA і DHA є попередниками різноманітних медіаторів, таких як резольвіни, протектини, марезини та інші, які мають антистеатозну і протизапальну дію [332]. Деривати DHA (PDX, MaR1, 19,20-EDP і 17-HDHA) і EPA (17,18-EEQ, 18-NEPE і RvE1) містять терапевтичний потенціал, який сприяє попередженню розвитку і рецидиву МАЖХП (табл. 1.17) [169, 381].

Таблиця 1.17

**Вплив біологічно активних ліпідів, похідних  $\omega$ -3 ПНЖК, на метаболічні порушення [169]**

Метаболіти	Ефект	<i>In vivo</i>	<i>In vitro</i>
5-NEPE	↑ Treg-клитини в жировій тканині		√
	↑ Секреція інсуліну		√
8-NEPE	↓ Дисліпідемія ↓ Стеатоз печінки	√	
12-NEPE	↑ Поглинання глюкози адипоцитами та скелетними м'язами	√	√
18-NEPE	↓ МАЖХП ↓ Запалення печінки	√	

	↓ Активація ендотелію		√
18-HEPE/RvE1 (делеція рецептора RvE1)	↓ Поглинання макрофагів oxLDL ↓ Атеросклероз	√	√
17-HDHA, попередник RvD1	↓ Запалення жирової тканини	√	
13-охо-ОТА	↑ Поглинання глюкози адипоцитами		√
17,18-EEQ	↓ Інсулінорезистентність адипоцитів ↓ Активація ендотелію		√
19,20-DiHDPA	↑ Діабетична ретинопатія	√	√
19,20-EDP	↑ Аутофагія гепатоцитів ↓ Інсулінорезистентність адипоцитів		√
RvD1	↓ МАЖХП ↓ Запалення печінки	√	
	↓ МАСГ	√	√
	↓ Запалення жирової тканини ↓ Інсулінорезистентність	√	√
	↓ Оксидативний стрес ↓ Запалення	√	
	↑ Загоєння діабетичних ран	√	
	↓ Прозапальні макрофаги		√
	↓ Атеросклероз	√	
RvD2	↓ Ожиріння ↑ Толерантність до глюкози	√	
RvE1	↓ Стеатоз печінки ↓ Запалення печінки	√	
	↓ Атеросклероз		√
RvE1 (надмірна експресія рецептора RvE1)	↓ Запалення ↓ Інсулінорезистентність	√	
PD1	↑ Секреція адипонектину		√
PD DX	↓ Стеатоз печінки	√	√
	↓ Запалення адипоцитів	√	√
	↓ Інсулінорезистентність	√	√
	↓ Фетуїн-А та селенопротеїни		√
MaR1	↓ Стеатоз печінки	√	√
	↓ Індукований TNF-α ліполіз		√
	↓ Інсулінорезистентність	√	√
	↓ Запалення жирової тканини ↑ Секреція адипонектину	√	√
	↑ M <sub>2</sub> печінкових макрофагів	√	√

**Примітка:** 13-охо-ОТА (13-Oxo-9(Z),11(E),15(Z)-octadecatrienoic acid) – 13-оксо-9 (Z), 11 (E), 15 (Z) -октадекатрієнова кислота; DiHDPA (dihydroxycosapentaenoic acids) – дигідроксидокосапентаєнова кислота; EDP (epoxycosapentaenoic acids) – епоксидокосапентаєнова кислота; HDHA (hydroperoxycosahexaenoic acid) – гідроксидокосагексаєнова кислота; EEQ (epoxyeicosatetraenoic acids) – епоксіейкозатетраєнова кислота; HEPE (hydroxyeicosapentaenoic acids) – гідроксіейкозапентаєнова кислота; MaR (maresins) – марезин; PD (protectin) – протектин; RvD (resolvin D) – резольвін D; RvE (resolvin E) – резольвін E.

Зміна дієти за рахунок збільшення продуктів харчування, які містять  $\omega$ 3-ПНЖК сприяє відновленню ліпідного обміну (табл. 1.18).

Таблиця 1.18

### Продукти харчування, що містять ПНЖК [507]

ПНЖК	Дієтичне джерело
$\alpha$ -ліноленова кислота (18: 3)	Олії: насіння льону, ріпак, оливкова
<b>Омега-3</b>	
Ейкозапентаєнова кислота (20: 5)	Риб'ячий жир, морські водорості
Докозагексаєнова кислота (22: 6)	Риб'ячий жир, морські водорості
Лінолева кислота (18: 2)	Олії: кукурудза, соя, арахіс
<b>Омега-6</b>	
Арахідонова кислота (20: 4)	М'ясо, молочні продукти та яйця

Для запобігання виникнення гіпертригліцеридемії Американська кардіологічна асоціація рекомендує вживати рибу, як продукт харчування, який містить високі дози  $\omega$ 3-ПНЖК [325].

Для попередження і лікування МАЖХП рекомендують продукти харчування з високим вмістом  $\alpha$ -ліноленової кислоти [281]. Згідно керівництва Dietary Guidelines for Americans [390], добова потреба в  $\alpha$ -ліноленовій кислоті у дітей коливається в залежності від віку і статі (табл. 1.19).

Таблиця 1.19

### Добова потреба в $\alpha$ -ліноленовій кислоті у дітей [390]

Вік	Добова потреба (г)
1-3 років	0,7
4-8 років	0,9
9-13 років	1 (дівчатка) 1,2 (хлопчики)
14 років і старше	1,1 (дівчатка) 1,6 (хлопчики)

Застосування EPA і DHA сприяє регресу стеатозу печінки, зниженню рівнів активності АЛТ, АСТ і концентрації прозапальних цитокінів в сироватці крові, підвищенню рівня вмісту адипонектину і чутливості тканин до дії інсуліну. Крім того, EPA і DHA здійснюють пряму і непрямую антиоксидантну і антифібротичну дію [108, 119, 126, 275, 580].

Продемонстровано, що застосування ДНА в добовій дозі 250 мг і 500 мг у дітей з ожирінням та МАЖХП протягом шести місяців сприяє регресу стеатозу печінки. Також, використання ДНА в терапії дітей з МАЖХП супроводжувалося значним зниженням показників активності захворювання (NAS), балонної дистрофії гепатоцитів і лобулярного запалення тканини печінки [418]. На тлі лікування ДНА у 53% дітей хворих на МАЖХП спостерігається зниження рівня жирової фракції в тканині печінки [428].

Встановлено, що ефективність застосування  $\omega$ 3-ПНЖК при терапії МАЖХП залежить від генотипу rs738409 гена *PNPLA3*. Хворі з G-аллелем rs738409 гену *PNPLA3* (варіант *PNPLA3*<sup>148M</sup>) чутливі до модифікації способу життя, терапії інгібіторами дипептидилпептидази-4 і бариатричної хірургії. Навпаки, пацієнти, що несуть С-алель rs738409 гена *PNPLA3* (варіант *PNPLA3*<sup>148I</sup>), чутливі до терапії  $\omega$ 3-ПНЖК і статинами [331, 602].

В даний час клінічне дослідження (NCT02941549) ефективності при лікуванні МАЖХП проходить епелейтон (етилловий ефір 15-гідроксиейкозапентаєнової кислоти), який являє собою синтетичне похідне ейкозапентаєнової кислоти другого покоління  $\omega$ 3-ПНЖК. Продемонстровано, що застосування епелейтону в добовій дозі 2 г протягом 16 тижнів значно знижує рівень концентрації тригліцеридів, ЛПДНЩ в сироватці крові дорослих, хворих на МАЖХП [120].

### ***Антистеатозна терапія***

Препарати, що володіють здатністю попереджати і/або реверсувати розвиток стеатозу печінки, представлені різними групами: тироміметиками; інгібіторами серин/треонінової протеїнфосфатази 2A; статинами; агоністами PPAR $\alpha$ , PPAR $\delta$ , X-рецепторів печінки; антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів; лікарськими засобами, які впливають на активність сигнальних шляхів, асоційованих з жовчними кислотами; L-карнітином і препаратами, що безпосередньо інгібують ліпогенез.

### ***Тироміметики***

Недостатність гормонів щитовидної залози несумісна з нормальним здоров'ям. Більшість ефектів тиреоїдних гормонів опосередкована двома ізоформами рецепторів тиреоїдних гормонів (THR), а саме THR- $\alpha$  і THR- $\beta$ , при цьому ізоформа THR- $\beta$ , як відомо, відповідальна за ефекти тиреоїдних гормонів на тканину печінки, сприяючи зниженню рівня холестерину і ТГ. Порушення THR- $\beta$  змінюють рівень холестерину і жирних кислот через активацію ядерного рецептора тиреоїдного гормону (thyroid hormone receptor – THR) [477, 495]. На даний момент розроблено кілька молекул THR- $\beta$ -селективних тироміметиків. До тироміметиків на основі арилоксифенілу відносяться: ресметиром (Resmetirom, MGL-3196) й епротиром (Eprotirome, KB2115); на основі дифенілметану: собетиром (sobetirome, GC-1), Sob-AM2, VK2809 (MB08711), MB07344, IS25 і TG68; на основі 4'-аміно-бензилфеноксиоцтової кислоти: IS25 і TG68 [495, 509, 660].

Оскільки ожиріння є гетерогенним захворюванням, результати лікування якого значно різняться, більшість клініцистів вдаються до методу проб та помилок з різною тривалістю та послідовностями АОМ. Такий підхід може призвести до неоптимальної відповіді на лікування, розчарування пацієнта, відмови від лікування або непотрібного прийому ліків. Адаптивні втручання, за яких початкові генетично детерміновані характеристики пацієнта та реакція на втручання визначають рішення про лікування, можуть підвищити прихильність та покращити результати.

### **1.8.3. Оперативне лікування**

Хірургічне втручання (баріатричні/метаболичні методи) є найбільш ефективним способом лікування метаболічно нездорового ожиріння з точки зору довгострокової втрати маси тіла, покращення перебігу коморбідних станів та якості життя, а також зниження загальної смертності. У нещодавній політичній заяві Американської академії педіатрії рекомендовано підвищити доступ педіатричних пацієнтів «до багатопрофільних програм, що забезпечують

високоякісну педіатричну метаболічну та бариатричну хірургію» без нижнього вікового обмеження з огляду на нові дані про довгострокові результати [41, 319].

Показання до оперативного лікування (вирішує лікарський консилиум протягом 1 року спостереження): морбідне ожиріння (ІМТ або  $ІМТ \geq 120\%$  від 95 – го перцентилля при досягненні кінцевого зросту та стадії 4 пубертатного розвитку за Таннером; морбідне ожиріння з психологічним дистрес-синдромом.

**Список публікацій у періодичних фахових виданнях, затверджених ДАК України, у яких надрукований зміст розділу:**

1. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Фенотипи ожиріння у дітей, клінічні прояви та генетичні асоціації (огляд літератури). *Здоров'я дитини*. 2020; 4 (15): 72-84. doi: 10.22141/2224-0551.15.4.2020.208476.
2. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Терапія антибіотиками як фактор ризику розвитку ожиріння у дітей (огляд літератури). *Pediatrics. Eastern Europe*. 2020; 2 (8):268-291. doi.org/10.34883/PE.2020.8.2.013.
3. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Роль основних ефекторних клітин вродженої імунної системи в розвитку метазапалення жирової тканини при ожирінні (огляд літератури). *Здоров'я дитини*. 2020; 5 (15). 123-137. doi: 10.22141/2224-0551.15.5.2020.211448.
4. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Значення вроджених лімфоїдних клітин у розвитку метазапалення при ожирінні (огляд літератури). *Здоров'я дитини*. 2020; 6 (15): 80-89. doi: 10.22141/2224-0551.15.5.2020.215533.
5. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Значення Т-клітин вродженої імунної системи в розвитку метазапалення жирової тканини при ожирінні (огляд літератури). *Здоров'я дитини*. 2020; 7-8 (15): 83-96. doi: 10.22141/2224-0551.15.5.2020.220352.
6. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Роль дендритних та В-клітин у розвитку метазапалення жирової тканини при ожирінні (огляд літератури). *Здоров'я дитини*. 2021; 1 (16): 60-74. doi: 10.22141/2224-0551.16.1.2021.226459.

7. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Значення  $\alpha\beta\text{T}$ -клітин у розвитку метазапалення жирової тканини при ожирінні (огляд літератури). *Здоров'я дитини*. 2021; 2 (16): 173-192. doi: 10.22141/2224-0551.16.2.2021.229884.
8. Abaturov A., Nikulina A., Nikulin D. Single nucleotide variants of hypoxia-inducible factor-1 associated with Obstructive sleep apnea syndrome in obesity. *Ukrainian scientific medical youth journal*. 2023.Supplement №1 (137):37-38.
9. Ожиріння та розлади харчової поведінки: діагностика, профілактика і терапія: посібник / за ред. О. Є. Абатурова та Л. М. Юр'євої // Львів: «Видавець Марченко Т.В.», 2021: 268.
10. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Метаболічно асоційована жирова хвороба печінки у дітей: монографія. Дніпро. «Ліра», 2021:780.
11. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Метаболічно асоційована жирова хвороба/метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки: загальні положення. (огляд літератури). *Здоров'я дитини*. 2024; 2 (19): 68-77. doi: 10.22141/2224-0551.19.2.2024.1683.
12. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Генетична схильність до метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки. (огляд літератури). *Здоров'я дитини*. 2024; 3(19): 50-59. doi: 10.22141/2224-0551.19.3.2024.1696.



## РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 2.1. Клінічна характеристика обстежених дітей

Для виконання запланованої мети і поставлених завдань, дослідження проводилось протягом 2020-2024 років на клінічній базі кафедри педіатрії 1 та медичної генетики в Дніпровському державному медичному університеті в умовах дитячого ендокринологічного відділення КНП «Дніпровська міська клінічна лікарня №6» ДМР» (головний лікар – В.І. Чорний), в сертифікованих лабораторіях «CeGat GmbH» (Тюбінген, Німеччина), ТОВ «Сінево Україна» (Дніпро, Україна).

Дослідження проведене відповідно до етичних принципів Медичного дослідження, що проводиться із залученням людей, які були прийняті Гельсінкською декларацією (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>) та Якісною клінічною практикою (GSP). Дослідження виконане з дозволу локальної комісії з біоетики у відповідності до вимог біоетичного комітету: протокол № 1 від 10.02.2020 року (голова комісії: д.мед.н., професор В.В. Колдунов) та протокол №18 від 17.04.2024 року (голова комісії: д.біол.н., професор В.Ф. Шаторна) біоетичної експертизи Дніпровського державного медичного університета. Згідно із сучасними науковими стандартами, передбачені заходи щодо забезпечення здоров'я пацієнтів, дотримання його прав, людської гідності та морально-етичних норм у відповідності до Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, Загальної декларації про біоетику і права людини ЮНЕСКО, відповідних законів України (Конституції України (ст.3, 21, 24, 28, 32), Основ законодавства України про охорону здоров'я (ст. 43.1, 44.1), Закону України «Про лікарські засоби» (ст. 7, 8).

Для досягнення поставленої мети і вирішення завдань дослідження нами обстежено 500 дітей віком 6-18 років, з яких проліковано 350 дітей з ожирінням (МКХ-10: E66. Ожиріння) та 100 дітей з ЦД 1 типу (МКХ-10: E10. Цукровий діабет 1 типу). Контрольну групу представили 50 здорових дітей.

Спостереження за дітьми проводилось в умовах стаціонарного відділення чи під час консультативних відвідувань.

Для реалізації мети дослідження та вирішення поставлених завдань, щодо виявлення ознак контрінсулярного імуногенезу та прогнозування неконтрольованого перебігу ЦД 1 типу серед 100 дітей з вперше діагностованим ЦД та гендерним розподілом у вигляді 52% (52) хлопчиків та 48% (48) дівчаток, було виділено 98 (98%) дітей з аутоімунним ЦД 1 типу та 2 (2%) дитини з генетичними дефектами функції  $\beta$ -клітин: MODY 5 типу (ген *HNF1B*) та синдромом Вольфрама 1 типу (ген *WFS1*).

Дослідження мало обсерваційний, аналітичний, лонгітудинальний характер за типом «випадок-контроль».

*Критерії включення* дітей в дослідження, щодо виявлення ознак контрінсулярного імуногенезу та прогнозування неконтрольованого перебігу ЦД 1 типу: вперше виявлений ЦД 1 типу.

*Критерії виключення* дітей з дослідження, щодо виявлення ознак контрінсулярного імуногенезу та прогнозування неконтрольованого перебігу ЦД 1 типу: моногенні форми ЦД.

Наявність різноманітного впливу на прогнозування неконтрольованого перебігу аутоімунного ЦД 1 типу у дітей вимагало його оцінювання на ранньому діагностичному етапі та протягом 1 року спостереження за сукупністю факторів. Для побудови математичної моделі прогнозування ймовірності неконтрольованого перебігу аутоімунного ЦД 1 типу були сформовані 2 групи спостереження.

Першу групу (n=22) становили діти з неконтрольованим перебігом аутоімунного ЦД 1 типу, які згідно із цільовими показниками глікемічного контролю (Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence) протягом одного року катамнестичного спостереження мали високий ризик глікемічного контролю та рівень  $Hb_{A1c}$  понад 9%. До другої групи (n=31) увійшли пацієнти з контрольованим перебігом аутоімунного ЦД 1 типу, які мали

ідеальний, оптимальний чи субоптимальний рівні глікемічного контролю та показник  $Hb_{A1c}$  менше ніж 9%.

Для реалізації мети дослідження та вирішення поставленого завдання, щодо дослідження впливу маркерів низькорівневого запалення та адипокінів у дітей з різними метаболічними фенотипами ожиріння, а також розробки математичної моделі прогнозування ймовірності формування метаболічно нездорового ожиріння на ранньому діагностичному етапі для ефективної профілактики ЦД 2 типу та диференційованого алгоритму ведення дітей з різними генетично детермінованими фенотипами ожиріння обстежено 350 дітей з ожирінням з гендерним розподілом у вигляді 47,7% (167) хлопчиків та 52,3% (183) дівчаток.

*Дизайн дослідження:* обсерваційне, аналітичне, лонгітудинальне, когортне дослідження.

*Критерії включення* в дослідження, щодо впливу маркерів низькорівневого запалення, прогнозування ймовірності MUO розробки диференційованого алгоритму ведення дітей з різними генетично детермінованими фенотипами ожиріння: діти з полігенним ожирінням (індекс маси тіла (ІМТ) $\geq$ 95-го перцентиля) 6-18 років.

*Критерії виключення* з дослідження, щодо впливу маркерів низькорівневого запалення, прогнозування ймовірності MUO розробки диференційованого алгоритму ведення дітей з різними генетично детермінованими фенотипами ожиріння: діти з моногенним та/або синдромальним ожирінням, вагітні.

Перша група (n=204) представлена дітьми з MUO, середній вік яких становив  $12,06 \pm 0,24$  років та гендерний розподіл складав 50,9% (103) хлопчиків та 49,1% (101) дівчаток ( $p \geq 0,05$ ).

Другу групу (n=146) сформували діти з MHO, середній вік яких становив  $10,71 \pm 0,28$  років та гендерний розподіл складав 45% (66) хлопчиків та 55% (80) дівчаток ( $p \leq 0,05$ ).

Контрольну групу (n=50) склали здорові діти з фізіологічною масою тіла, середній вік яких становив  $11,51 \pm 0,32$  років гендерний розподіл складав 50% (25) хлопчиків та 50% (25) дівчаток ( $p \geq 0,05$ ).

Віковий розподіл пацієнтів із полігенним ожирінням, які взяли участь в обстеженні, характеризувався наступними особливостями. Питома вага дітей 6-10 років (препубертатний період), в основній групі, склала 5,6%, 11-14 років (ранній пубертатний період) – 50%, 15-18 років (пізній пубертатний період) – 44,4%. Питома вага дітей 6-10 років у контрольній групі склала 5,8%, 11-14 років – 47,1%, 15-18 років – 47,1%,  $p > 0,5$ .

Для включення в основну групу спостереження враховувалась наявність абдомінального ожиріння та два з представлених критеріїв: 1). Глікемія натще  $\geq 5,6$  ммоль/л [166] та/або відповідно до рекомендацій дослідження Identification and prevention of Dietary - and lifestyle-induced health EFfects In Children and infantS (IDEFICS) 2014, рівень базальної інсулінемії, що перевищував 90-й перцентиль [493, 547]; 2). Рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ)  $\leq 1,03$  ммоль/л або менше 10-го перцентиля від вікової норми [175]; 3). Тригліцериди (ТГ)  $\geq 1,7$  ммоль/л або більше 90-го перцентиля від вікової норми; 4) Систолічний артеріальний тиск (САТ) і діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) вище 90-го перцентиля для даного віку, статі та зросту [195]. Абдомінальний тип ожиріння визначали відповідно до консенсусу Міжнародної діабетичної федерації на підставі перевищення окружності талії (ОТ) над 90-м перцентилем для дітей 6-15 років та для дітей 16-18 років понад 94 см для хлопчиків і більше 80 см для дівчат [22].

Формування підгруп для оцінки методів лікування виконано з дотриманням принципів рандомізації.

Для реалізації мети дослідження та вирішення поставленого завдання, щодо визначення внеску однонуклеотидних варіантів генів-кандидатів на ймовірність формування метаболічних фенотипів ожиріння у рандомно обраних 52 дітей було виконане повне геномне секвенування.

## **2.2. Методи дослідження**

### ***2.2.1. Клінічні та параклінічні методи дослідження***

Клінічне обстеження пацієнтів з аналізом та інтерпретацією отриманих клініко - анамнестичних, лабораторно - інструментальних даних було основним методом дослідження. Перелік додаткових параклінічних методів обстеження був складений згідно до Наказів МОЗ України № 254 від 27.04.2006 року та № 254 від 27.04.2006 року «Протокол надання медичної допомоги дітям, хворим на цукровий діабет», «Протокол надання медичної допомоги дітям хворим на ожиріння», № 864 від 07.10.2013 року «Про внесення змін до протоколу надання медичної допомоги дітям, хворим на цукровий діабет», а також №1732 від 24.09.2022 року «Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Ожиріння у дітей», № 413 «Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Цукровий діабет у дітей» від 28.02.2023. Діагноз ЦД 1 типу встановлювався на підставі критеріїв, запропонованих в консенсусі ISPAD 2022 року [142, 554].

#### *Антропометричні вимірювання*

Визначення антропометричних параметрів проводила медична сестра приймального відділення, під час якого дитина була в спідній білизні та без взуття. Зріст (м) вимірювали за допомогою Heightronic Digital Stadiometer® з точністю до 0,01 м. Масу (кг) вимірювали за допомогою аналізатора складу тіла Tefal Bodysignal (Франція). Окружність талії (ОТ), окружність стегон (ОС) вимірювали за допомогою стандартизованої антропометричної стрічки, в горизонтальній площині на середині відстані від верхнього гребеня клубової кістки до нижнього краю останнього ребра з точністю до 0,01 м [88, 609].

Відповідно до рекомендацій Робочої групи з профілактичних послуг США (USPSTF), ми використовували ІМТ (рівень доказовості В) як показник ожиріння. ІМТ у дітей в перцентилях та рівень ожиріння понад 95% визначали за посиланням на веб-сайті Центру з контролю та профілактики захворювань (CDC): <https://www.cdc.gov/healthyweight/bmi/calculator.html>. Під абдомінальним ожирінням ми розуміли збільшення ОТ $\geq$ 90-го перцентиля відповідно до критеріїв Міжнародної діабетичної федерації (IDF) і Національної освітньої програми з холестерину (NCEP-АТР) [607].

Лабораторне дослідження включало загальноклінічні обстеження, вивчення ліпідного профілю за ліпідограмою та розрахунком індексу вісцерального ожиріння (Visceral Adiposity Index – VAI), визначення імунореактивного базального інсуліну та глікемії з підрахунком індексу інсулінорезистентності (НОМА-IR); гормональне дослідження з визначенням у венозній крові лептину (Л), адипонектину (А), тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (вТ4), вільного трийодтироніну (вТ3), антитіл до тиреопероксидази тиреоцитів (АТПО), пролактину (ПРЛ), соматотропного гормону (СТГ), інсуліноподібного фактору росту 1 типу (ІПФР-1), вільного тестостерону (вТ), естрадіолу (Е), фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів (ФСГ та ЛГ), дегідроепіандростерону – сульфату (ДГЕАС-С), антимюлерового гормону (АМГ), кортизолу (К), С-пептиду.

#### *Імунохімічне обстеження*

У обстежуваних досліджувались показники ліпідного обміну в ммоль/л загальний холестерин (ЗХС), ЛПВЩ, ТГ в крові ферментативно-колориметричним методом з використанням наборів фірми Roche Diagnostics (Швейцарія) на аналізаторі Cobas 6000. Показники: ЛПНЩ, ЛПДНЩ та коефіцієнт атерогенності (КА) визначали непрямим розрахунковим методом за стандартною методикою Фрідевальда за формулами (2.1), (2.2), (2.3) [366]:

$$\text{ЛПДНЩ} = \text{ТГ}/2,2 \quad (2.1)$$

$$\text{ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - \text{ЛПВЩ} - \text{ЛПДНЩ} \quad (2.2)$$

$$\text{КА} = (\text{ЗХС} - \text{ЛПВЩ})/\text{ЛПВЩ} \quad (2.3)$$

Якісна оцінка показників ліпідного профілю у дітей і підлітків була проведена відповідно до адаптованих критеріїв NCEP/АТР III і IDF [175, 136, 155].

Розрахунок VAI проводився за формулами (2.4), (2.5), запропонованими М.С. Amato [30]:

$$\text{VAI (хл.)} = (\text{ОТ}/(39,68 + (1,88 \times \text{ІМТ})) \times (\text{ТГ}/1,03) \times (1,31/(\text{ЗХС} - \text{ЛПВЩ})) \quad (2.4)$$

$$\text{VAI (дів.)} = (\text{ОТ}/(36,58 + (1,89 \times \text{ІМТ})) \times (\text{ТГ}/0,81) \times (1,52/(\text{ЗХС} - \text{ЛПВЩ})) \quad (2.5)$$

Порогові значення, визначені для VAI при прогнозуванні MUO, становили 1,58, 1,3 і 1,78 для загальної популяції, хлопчиків і дівчаток відповідно.

Стандартний оральний глюкозотолерантний тест (ОГТТ) проводили з навантаженням глюкозою з розрахунку 1,75 г/кг маси тіла, але не більше 75 г з визначенням глюкози натще і через 60 та 120 хвилин в капілярній крові. Верифікацію результатів проводили згідно до рекомендацій ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022 [71].

Дослідження рівня глікозильованого гемоглобіну було виконано в лабораторії «Сінево Україна» імунотурбидиметричним методом з використанням аналізатора і тест-системи Cobas 6000, Roche Diagnostics (Швейцарія), сертифікованого відповідно до National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) і стандартизованого відповідно до референсних значень, прийнятих в Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Нормальним вважався рівень  $Hb_{A1c}$  4,8-5,9 % від загального гемоглобіну в венозній крові [249].

Визначення рівня базального інсуліну було виконано в лабораторії «Сінево Україна» за допомогою імунохімічного метода тестування з електрохемілюмінісцентною детекцією (ECLIA) з використанням аналізатора і тест системи Cobas 6000, Roche Diagnostics (Швейцарія). Нормальним вважався рівень базального інсуліну в венозній крові 2,6-24,9 мкОд/мл. Використовуючи формулу (2.7) обчислювали рівень чутливості периферичних тканин до інсуліну, індекс інсулінорезистентності НОМА (Homeostasis Model Assesment):

$$\text{НОМА-IR} = (\text{глікемія натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОД/л)}) / 22,5 \quad (2.6).$$

НОМА-IR виступає одним з клінічних критеріїв інсулінорезистентності. В дослідженнях В. Tobisch зі співавт. продемонстровано, що значення індексу НОМА-IR у підлітків з ожирінням з групи підвищеного кардіометаболічного ризику згідно критеріїв Міжнародної федерації діабету статистично вище, ніж у однолітків, що хворіють на ожиріння без зазначених факторів ризику ( $6,03 \pm 1,26$  проти  $2,54 \pm 0,23$ ,  $p < 0,01$ ) [560]. Підвищення інсулінорезистентності відмічалось при НОМА-IR > 95-го перцентиля відповідно перцентильним кривим,

рекомендованих Консорціумом IDEFICS для європейської популяції згідно віку та статі дитини [499]. Дослідження стійкого фрагменту ендогенно продукуємого проінсуліну С-пептиду проводилось CLIA - методом з використанням аналізатору та тест-системи Immulite (Siemens AG), Німеччина. Референсні значення склали 0,9-7,1 нг/мл.

Дослідження рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ) проводили кінетичним методом та оцінювали згідно з рекомендаціями NASPGHAN [591]. Додатково в групах порівняння оцінювали біохімічні маркери: індекс співвідношення АСТ/АЛТ, де показник більше 1 вважався патологічним; індекс співвідношення аспартатамінотрансфераза/тромбоцити (APRI), де показник більше 0,76 вважався патологічним.

Гормональне дослідження було виконано в лабораторії «Сінево-Україна» за допомогою імунохімічного методу тестування з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA) з використанням аналізатора і тест-системи Cobas 6000, Roche Diagnostics (Швейцарія). Забір венозної крові для визначення гормональної панелі у дівчат проводився на 5-7 день менструального циклу в фолікулярну фазу.

Референсні значення для СТГ для дітей віком від 1 місяця до 18 років:  $\leq 10$  мкг/л. Референсні значення для ППФР-1 типу для дітей 6-7 років: 57-316; 7-8 років: 64-345; 8-9 років: 74-348; 9-10 років: 88-452; 10-11 років: 111-551; 11-12 років: 143-693; 12-13 років: 183-850; 13-14 років: 220-972; 14-15 років: 237-996; 15-16 років: 226-903; 16-17 років: 193-731; 17-18 років: 63-584 мкг/л. ТТГ у дітей віком 1-6 років: 0,85-6,5; 7-12 років: 0,28-4,3; 13-18 років: 0,27-4,2 мкМо/мл. Референсні значення для вТ4 у дітей віком 1-6 років: 0,9-1,7; 7-12 років: 1,1-1,7; 13-18 років: 1,1-1,8 нг/дл. Референсні значення для вТ3 у дітей віком 6-11 років: 2,7-5,2; 12-18 років: 2,3-5 нг/дл. Референсні значення для АТПО у дітей віком 6-18 років до 34 МО/мл. Референсні значення для ПРЛ у хлопчиків віком 6-10 років: 2,6-16,1; 11-13 років: 2,3-22,3; 14-18 років: 4,7-16,7; у дівчаток віком 6-10 років: 2,7-22,3; 11-13 років: 2,0-31,6; 14-18 років: 3,7-23,3 мкМо/мл. Референсні значення для Е у дівчат віком 6-10 років: 6,0-27; 11-18 років залежно від стадії менструального циклу:



фолікулярна фаза: 12,5-166,0; овуляторна фаза: 85,8-498,0; лютеїнова фаза: 43,8-211,0 пг/мл; для хлопчиків віком 6-10 років до 20; 11-18 років 7,63-42,6 пг/мл. Референсні значення для вТ у хлопців 6-18 років: 15-50,0; у дівчат 6-18 років до 9,0 пг/мл. Референсні значення для ФСГ у дівчат віком 6-10 років: 0,3-11,1; 11-13 років: 2,1-11,1; віком 14-18 років у фолікулярну фазу: 3,5-12,5; овуляторну фазу: 4,7-21,5; лютеїнову фазу: 1,7-7,7; у хлопчиків віком 6-10 років: 0,4-3,8; 11-13 років: 0,4-4,6; 14-18 років: 1,5-12,9 мМО/мл. Референсні значення для АМГ у дівчат 1,0-2,5; у хлопців 0,49-5,98. Референсні значення для ЛГ у дівчат віком 6-10 років: 0,1-3,1; 11-13 років: 0,1-11,9; віком 14-18 років в фолікулярну фазу: 2,4-12,6; в овуляторну фазу: 14,0-95,6; в лютеїнову фазу: 1,0-11,4; у хлопців віком 6-10 лет: 0,1-3,1; 11-13 лет: 0,1-11,9; 14-18 років 1,7-8,6 мМО/мл. Референсні значення для ДГЕАС-С для дівчат віком 5-10 років: 2,8-85,2; 10-14 років: 33,9-280,0; 15-18 років: 65,1-368,0 мкг/дл. Референсні значення для кортизолу незалежно від віку о 7-10 годинах ранку складають 6,2-19,4 мкг/дл.

Рівень 25-гідроксиколекальциферолу (25-ОН вітаміну D<sub>3</sub>) у сироватці крові досліджували імунохімічним методом з хемілюмінесцентною детекцією (СМІА) за допомогою аналізатора Architect i2000 та тест-системи АВВОТ Diagnostics (США). Референтні значення, що вказують на ризик недостатнього споживання <30 нг/мл, дефіцит вітаміну D - 20 нг/мл.

#### *Молекулярно – імунологічне обстеження*

Для дослідження ролі прозапальних маркерів у розвитку хронічного низькорівневого запалення при ожирінні у дітей визначали рівні ІЛ-1β, ІЛ-6, С-реактивного білку, лептину та адипонектину у сироватці крові у сертифікованій лабораторії «Сінево Україна».

Інтерлейкін-1β досліджувався імунохімічним методом із хемілюмінесцентною детекцією (СІІА). Аналізатор та тест-система: Immulite (Siemens AG), Німеччина. Референсним значенням вважався рівень ІЛ-1β 0-5 пг/мл. Інтерлейкін-6 визначали за допомогою твердофазного імуоферментного аналізу (ELISA) за допомогою набору Cobas 6000/Cobas 8000, наданого Roche

Diagnostics (Швейцарія). Референсним значенням вважався рівень ІЛ-6 1,5-7,0 пг/мл.

Рівень С-реактивного білку визначали за допомогою латекс-турбідиметричного методу. Аналізатор та тест - система: Cobas 6000; Roche Diagnostics (Швейцарія). Референсним значенням вважався рівень СРБ 0-5 мг/дл.

Лептин визначали за допомогою ELISA. Аналізатор та тест-система: Tescan Sunrise, LDN (Німеччина). Референсним значенням для хлопчиків вважався рівень лептину 2-5,6 нг/мл, для дівчаток – 3,7-11,1 нг/мл.

Адипонектин досліджували за допомогою радіоімунного аналізу (RIA). Аналізатор та тест-система: IMD (Німеччина). Інтерпретація результатів проводилася наступним чином: низький кардіоваскулярний ризик – понад 10 мкг/мл; середній кардіоваскулярний ризик – 7-10 мкг/мл; високий кардіоваскулярний ризик – 4-7 мкг/мл; дуже високий кардіоваскулярний ризик – менше 4 мкг/мл.

Для верифікації аутоімунного ЦД 1 типу, згідно рекомендацій Асоціації дитячих ендокринологів України, проводилось визначення наявності аутоантитіл до GAD, IA-2 $\alpha$ , Zn8T та С-кінця TZn8 імуноферментним методом за допомогою набору «Euroimmun» в сертифікованій лабораторії «Сінево Україна».

#### *Молекулярно – генетичні дослідження*

##### *Полімеразна ланцюгова реакція*

Для діагностики моногенних форм цукрового діабета у 100 дітей з вперше виявленим ЦД, була використана полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) з ампліфікацією в лабораторії «SeGat» (Німеччина). Діти з моногенними формами ЦД були виключені з подальшого дослідження.

Усім обстеженим дітям проводили генотипування *LCT/MCM6* - 13910 (ПЛР, Synevo, Україна). ДНК з мононуклеарних клітин периферичної крові виділяли за допомогою DNeasy Blood & Tissue Kit (Qiagen). Олігонуклеотидні праймери та зонди TaqMan для генотипів *LCT/MCM6* - 13910 були розроблені та синтезовані Applied Biosystems, США (ID: C\_15769614\_10). Дані флуоресценції аналізували за

допомогою програмного забезпечення 7500 Allele Recognition Software, v.2.0.2. (Applied Biosystems, США).

#### *Повне геномне секвенування*

Вибіркова популяція, досліджена методом повногеномного секвенування (NGS, Illumina CSPro®, CeGat, Німеччина), складалася з 31 дитини основної та 21 дитини контрольної групи і була якісно однорідною по відношенню до загальної популяції. Середня кількість ДНК у пробах – 0,875 мкг. Приготування бібліотеки: використана кількість 50 нг. Набір для підготовки бібліотеки: Twist Human Core Exome plus Kit (Twist Bioscience). Параметри секвенування: NovaSeq 6000; 2 x 100 bp.

#### *Біоінформаційний аналіз*

Біоінформаційний аналіз – демультіплексування зчитувань секвенування проводили за допомогою Illumina bcl2fastq (версія 2.20). Обрізання перехідників виконано за допомогою Skewer версії 0.2.2 [350]. DNA-Seq: скорочені необроблені зчитування були вирівняні з еталонним геномом людини (hg19-cegat) за допомогою Burrows-Wheeler Aligner, BWA – mem версія 0.7.17-cegat [491]. ABRA, версія 2.18 і GenotypeHarmonizer v.1.4.20 використовувалися для локальної реструктуризації показань у цільових регіонах, щоб покращити більш точне виявлення інделів у геномі після мутагенезу [407, 517].

Для анотації використовували клініко-функціональні варіанти ClinVar Version 20200316 [334], InterVar gnomeAd Version 3.0 [295] и dbNSFP Version v4 [359] та анотації бази даних каталогу GWAS [89].

Еталонна послідовність отримана з бази даних RefSeq Національного центру біотехнологічної інформації (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/RefSeq/>) [503].

#### *Ультразвукове дослідження внутрішніх органів*

Всім дітям проводилось ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, нирок, наднирників, щитоподібної залози за допомогою апарату Simens Sonoline G 40 (Японія) з використанням конвекційного датчика з

частотою 2,5-5 МГц при ультрасонографії органів черевної порожнини, нирок, наднирників та лінійного датчика з частотою 6-10 МГц для огляду щитоподібної залози за загальноприйнятою методикою [4].

### *Фіброеластографія печінки*

Для відстеження реакції печінкової тканини на механічні або акустичні впливи з послідуною оцінкою таких її біомеханічних властивостей, як жорсткість і еластичність, що корелюють зі стадією фіброзу тканин всім пацієнтам виконувалась 2D-зсувнохвильова еластографія печінки (2D-SWE) конвексним датчиком на апараті «Toshiba Aplio 500» (Японія). Відповідно до морфологічної класифікації за системою METAVIR/Knodell виділялись 4 стадії фіброза за шкалою від 0 до 4, де F0 вказує на відсутність фіброзу (показники еластичності печінки перебувають у інтервалі 3,9-6,5 кПа із середніми значеннями 5,2 кПа); F1 – на мінімальний фіброз, поширений в перисинусоїдальній або перипортальній областях (показники еластичності печінки перебувають у інтервалі 4,8–8,0 кПа із середніми значеннями 6,4 кПа); F2 – на помірний фіброз, як правило, з портальним фіброзом і декількома мостоподібними сполучнотканинними перемичками між портальними трактами (показники еластичності печінки перебувають у інтервалі 6,3–10,7 кПа із середніми значеннями 8,5 кПа); F3 – на значний мостоподібний фіброз (показники еластичності печінки перебувають у інтервалі 8,1–13,5 кПа із середніми значеннями 10,8 кПа - стадії фіброзу F3) і F4 – на цироз печінки (показники еластичності печінки перебувають у інтервалі 18,5–30,7 кПа із середніми значеннями 24,6 кПа). Нормальне значення еластичності печінки, отримане за допомогою 2D-SWE у дітей (від періоду новонародженості до 16-річного віку) становить  $4,29 \pm 0,59$  кПа (діапазон: 2,7–5,76 кПа). Оптимальні порогові значення 2D-SWE для фіброзу  $\geq F2$  і F4 становлять 6,6 і 6,8 кПа, відповідно [200]. Точність 2D-SWE еластографії у хворих на МАЖХП при діагностиці фіброзу  $\geq F1$ ,  $\geq F2$ ,  $\geq F3$  і F4 становить 0,82, 0,75, 0,82 і 0,90 (AUC), відповідно [540].

### *Ультразвукова денситометрія*

Для оцінки мінеральної щільності кісткової тканини проводилось кількісне ультразвукове дослідження кісткової тканини за допомогою ультразвукового кісткового денситометра SONOST-2000 (Південна Корея). Для верифікації отриманих результатів використовували бальну оцінку мінеральної щільності кісткової тканини за показником Z-score: 1 – надвисока ( $Z > 2$ ), 2 – висока ( $2 > Z > 1$ ), 3 – фізіологічна ( $1 > Z > 0$ ), 4 – низька ( $0 > Z > -1$ ), 5 – субкритична ( $-1 > Z > -2$ ), 6 – критична ( $-2 > Z$ ) [97, 512].

### *Біоімпедансометрія*

Вивчення порушень жирового обміну проводили методом біоімпедансометрії на електронних підлогових вагах «Tefal Bodysignal» (Франція), з визначенням біоелектричного імпедансу (Ом) – опору тканин при проходженні безпечного електричного струму (50 кГц, 800мкА) між контактними електродами, що розташовувались в місцях контакту зі стопами дитини на вимірювальній платформі вагів. Розрахунок відсоткового вмісту жиру або жирової маси тіла (ЖМТ або FMI) в організмі проводився автоматично з дискретністю 0,1 %, згідно вимог «Tefal Bodysignal», з оцінюванням результатів відповідно уніфікованим центильним шкалам для дітей даного віку [388, 263].

### *Психологічні методи дослідження*

*Голландський опитувальник харчової поведінки (Dutch Eating Behaviour Questionnaire - DEBQ)*

Голландський опитувальник харчової поведінки DEBQ містив 33 питання, кожне з яких мало 5 варіантів відповіді: «ніколи», «рідко», «іноді», «часто» і «дуже часто», які оцінювалися за шкалою від 1 до 5 балів, за винятком 31-го питання, що має зворотне значення і оцінювалось від 5 до 1 бала. Для підрахунку балів по одній з трьох шкал, що характеризують різні типи порушення харчової поведінки (ПХП), складалися значення відповідей по

кожному пункту і отриману суму ділили на кількість питань по цій шкалі. Блок від 1-го по 10-те питання представляв шкалу обмежувальної ХП. Блок питань від 11-го по 23-те – шкалу емоціогенної ХП. Блок питань від 24-го по 33-те – шкалу екстернальної ХП. Порушення ХП діагностувалося, якщо середнє значення набраних балів перевищувало середні показники при обмежувальній, емоціогенній й екстернальній ХП у пацієнтів з нормальною масою тіла, які складають 2,4; 1,8 та 2,7 балів відповідно. Ступінь порушення ХП виражалась в такий спосіб: «дуже низька» (0%-19%); «низька» (20%-39%); «середня» (40%-59%); «висока» (60%-79%); «дуже висока» (80%-100%) [58, 492, 494, 582].

### *Опитувальника преференцій щодо їжі та напоїв (Food and Beverage Preference Questionnaire - FBPQ)*

Щоб висвітлити переважаючі модальності смакових уподобань для п'яти найважливіших категорій (солодке, кисле, уамі, солоне та гірке), було проведено анкету з використанням адаптованої версії IDEFICS *Опитувальника преференцій щодо їжі та напоїв (Food and Beverage Preference Questionnaire - FBPQ)* за 5-бальною шкалою з розрахунком середнього значення рівня смакових переваг та аналізом харчових щоденників. Анкета складалася з 63 фотографій окремих харчових продуктів (наприклад, банан, шпинат), змішаних продуктів (наприклад, хот-дог, кебаб), соусів (наприклад, джем, майонез) і напоїв (наприклад, кока-кола, лимонад). Розрахунковий час на заповнення анкети про смакові уподобання до їжі та напоїв становив 7 хвилин. Кожен випробовуваний оцінював власні смакові уподобання до відповідної їжі чи напоїв за 5-бальною шкалою Лайкерта (яка відтворювалася у вигляді «емотиконів»), де «1» означало «зовсім не сподобалося», а «5» означало «надзвичайно сподобалось» [284].

### **2.2.2. Статистичні методи дослідження**

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-BM47K-749PV-PG3KT), програмного продукту STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA) та за

допомогою мови програмування Python v3.11.5 (<https://www.python.org/downloads>). ROC - аналіз та побудову ROC - кривих здійснювали у програмному пакеті MedCalc Statistical Software trial version 17.4 (MedCalc Software, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2017). Метод перевірки статистичних гіпотез виконували у програмному пакеті Python версії 3.8.10 в інтегрованому середовищі розробки Visual Studio Code версії 1.81.1. Побудову комбінованих ROC-кривих здійснювали за допомогою Python-бібліотеки Matplotlib (<https://matplotlib.org>).

Для статистичної обробки матеріалів дослідження проводилася перевірка нормальності розподілу кількісних ознак за критерієм Шапіро-Уїлка (SW-W), рівності дисперсій – за критерієм Фішера (F). Для описання кількісних ознак з нормальним розподілом використовувалися середня арифметична з похибкою середньої величини ( $M \pm m$ ); стандартне відхилення (SD) для описання варіації ознак та 95% довірчий інтервал (95% ДІ) для визначення діапазону середніх значень у генеральній сукупності. У випадку асиметричного розподілу кількісних ознак дані представлялися у вигляді медіани ( $Me$ ) та інтерквартильний розмаху (25 та 75 перцентилів, першого та третього квартилів відповідно) –  $Me$  (25%; 75%). Також визначався 95% ДІ медіани для визначення діапазону медіанних значень у генеральній сукупності. Для описання якісних ознак розраховувалися відносні величини (%), їх похибки ( $mp$ ) та 95% довірчі інтервали.

Оцінка достовірності різниці середніх при множинних порівняннях для кількісних ознак з нормальним розподілом проводилася за однофакторним дисперсійним аналізом (ANOVA) з апостеріорними попарними порівняннями за критерієм Т'юкі. У випадку ненормального розподілу кількісних ознак множинні порівняння проводилися за непараметричним дисперсійним аналізом Краскела-Уолліса (KW-H), апостеріорні попарні порівняння – за критерієм Данна.

Міжгрупові порівняння статистичних характеристик виконувались з урахуванням закону розподілу з використанням параметричних і

непараметричних критеріїв: оцінка вірогідності відмінностей середніх для незв'язаних вибірок – за критеріями Стьюдента ( $t$ ), для зв'язаних – за критеріями Стьюдента ( $T$ ).

Оцінка значущості впливу факторів на результат здійснювалась за показниками відношення шансів (ВШ, англ. odds ratio – OR) з 95% довірчим інтервалом.

Проводився кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена ( $\rho$ ). Коефіцієнт кореляції Спірмена у діапазоні  $0,7 \leq |\rho| < 1$  вказував на сильний кореляційний зв'язок;  $0,3 \leq |\rho| < 0,7$  – на зв'язок середньої сили;  $0 < |\rho| < 0,3$  – на слабкий кореляційний зв'язок. Проводилися простий та множинний логістичний регресійний аналіз; простий та множинний лінійний регресійний аналіз.

Для побудови прогностичної моделі застосовувалися алгоритми, засновані на теоремі Баєса (теоремі зворотної ймовірності події) та проводився послідовний (секвенціальний) аналіз Вальда методом обробки 908 клініко-анамнестичних, метаболічних, молекулярно-генетичних параметрів з обчисленням вагових прогностичних коефіцієнтів (ПК). Інформативність кожного з прогностичних коефіцієнтів розраховувалася за формулою Кульбака, з обчисленням ПК за формулою 2.7:

$$\text{ПК} = 10 \times \lg P_1/P_2 \quad (2.7),$$

де ПК – прогностичний коефіцієнт;  $P_1$  – відносна частота ознаки в першому верифікованому стані, виражена у частках одиниці;  $P_2$  – відносна частота ознаки в другому верифікованому стані, виражена в частках одиниці.

Критерій відносного ризику (ВР) розраховувався за формулою 2.8:

$$\text{ВР} = P_1(1 - P_2)/P_2(1 - P_1) \quad (2.8).$$

Інформативність кожного з діагностичних коефіцієнтів розраховувалася за формулою Кульбака 2.9:

$$I = \sum I_j \quad (2.9),$$

де  $I$  – інформативність діагностичного коефіцієнту.

$I_j$  – інформативність діапазону (градації) ознаки, за формулою 2.10:



$$I_j = 0,5 \times \text{ПК} \times (P_1 - P_2) \quad (2.10)$$

Інформативною вважали ознаку з коефіцієнтом I більше та рівній 0,5.

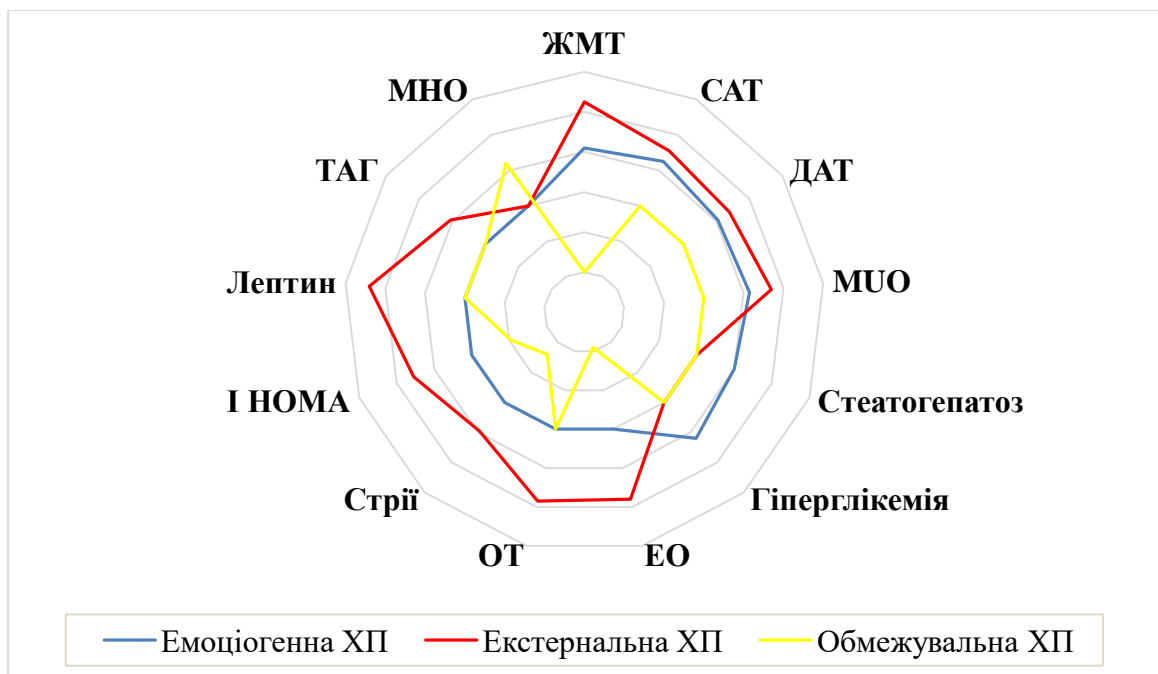
Для визначення прогностичної здатності моделі проводився ROC-аналіз (ROC - Receiver Operating Characteristic curve analysis), що включав побудову та аналіз кривих операційних характеристик, визначення площі під ROC-кривою (AUC - Area under the curve) з 95% довірчим інтервалом (95% ДІ); показників чутливості (Sensitivity - Se) та специфічності (Specificity - Sp). Значення площі під ROC-кривою інтерпретували в показниках діагностичної точності за Šimundić A-M., а саме 0,9-1,0 – вважалась, як відмінна; 0,8-0,9 – дуже добра; 0,7-0,8 – добра; 0,6-0,7 – середня; 0,5-0,6 – незадовільна; значення, що дорівнювало 0,5 – вказувало на непридатність методу [520]

Критичне значення рівня статистичної значущості при перевірці усіх нульових гіпотез приймалося рівним 0,05 (5%).

## РОЗДІЛ 3. ПОРУШЕННЯ ХАРЧОВОЇ ПОВЕДІНКИ, ЩО ОБУМОВЛЕНІ СМАКОВИМИ ВАРІАЦІЯМИ ПРИ РІЗНИХ ФЕНОТИПАХ ОЖИРІННЯ У ДІТЕЙ

### 3.1. Порухення харчової поведінки при різних фенотипах ожиріння у дітей

Емоціогенна харчова поведінка асоціювалась з надлишком ЖМТ ( $\rho=0,22$ ); підвищеним систолічним артеріальним тиском, САТ ( $\rho=0,25$ ) та діастолічним артеріальним тиском, ДАТ ( $\rho=0,21$ ); з МУО ( $\rho=0,23$ ); ультразвуковими ознаками стеатогепатозу ( $\rho=0,2$ ); з гіперглікемією на 120 хвилині під час проведення орального глюкозо-толерантного тесту, ОГТТ ( $\rho=0,24$ ),  $p<0,05$ , рис. 3.1.



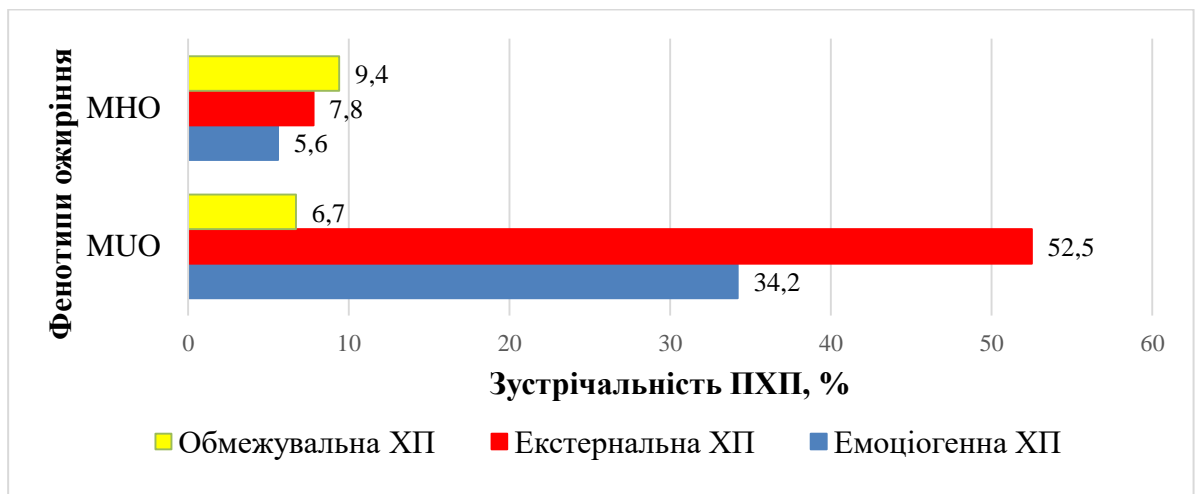
**Рис. 3.1.** Кореляційна плеяда зв'язків порушень харчової поведінки з клінічними проявами ожиріння серед обстежених дітей віком 6-18 років (за коефіцієнтами рангової кореляції Спірмена,  $p<0,05$ ).

Екстернальне ПХП було асоційоване з фенотипом МУО ( $\rho=0,34$ ) та екстремальним ожирінням, ЕО ( $\rho=0,36$ ) і підвищенням ЖМТ ( $\rho=0,45$ ); зі збільшеною окружністю талії, ОТ ( $\rho=0,37$ ); наявністю стрій ( $\rho=0,19$ ); підвищеним САТ ( $\rho=0,31$ ), ДАТ ( $\rho=0,28$ ); з наявністю інсулінорезистентності ( $\rho=0,31$ ); з

гіперлептинемією ( $\rho=0,48$ ) та з підвищеним вмістом тригліцеридів, ТГ в крові ( $\rho=0,21$ ),  $p<0,05$ .

Обмежувальна ХП була асоційована з МНО ( $\rho=0,24$ ); з мінімальним збільшенням індексу маси тіла, ІМТ<95-го перцентиля ( $\rho= -0,42$ ); з незначним збільшенням ОТ ( $\rho= -0,37$ ); невиразною прибавкою ЖМТ ( $\rho= -0,4$ ); з відсутністю стрій ( $\rho= -0,32$ ); з більш рідкісним діагностуванням інсулінорезистентності ( $\rho= -0,21$ ),  $p < 0,05$ .

Найбільша частота виникнення порушень ХП спостерігалась при фенотипі MUO і становила 93,4%, рис. 3.2.



**Рис. 3.2. Зустрічальність порушень харчової поведінки при різних фенотипах ожиріння в дітей.**

Основними типами порушення ХП при фенотипі MUO були екстернальна ( $3,48\pm 0,16$  баллов;  $52,5\pm 5,09\%$ ) та емоціогенна ( $2,92\pm 0,24$  бала;  $34,2\pm 5,92\%$ ), ступінь прояву яких оцінювалась як «середня». В той же час, обмежувальна ХП діагностувалась лише у 1/6 частини дітей з фенотипом MUO з «дуже низькою» ступенню прояву ( $2,33\pm 0,11$  бала;  $6,7\pm 2,46\%$ ).

У дітей з фенотипом МНО відзначався найнижчий рівень частоти виникнення порушень ХП (22,8%). Це пояснюється тим, що третина пацієнтів даної групи мала мінімальний надлишок маси тіла (ІМТ <97-го процентиля) і саме у цій частині обстежених переважала обмежувальна ХП.

Ожиріння, що протікає з метаболічними ускладненнями, супроводжується порушеннями харчової поведінки у переважної більшості хворих дітей. Ризик розвитку порушень харчової поведінки і характер порушень залежить від фенотипу ожиріння. Максимальна частота зустрічальності (93,4%) порушень харчової поведінки спостерігається у хворих дітей з фенотипом МУО, а мінімальна частота - характерна для фенотипу МНО (22,8%). Фенотип МУО асоційований з екстернальною та емоціогенною харчовою поведінкою; фенотип МНО – з обмежувальною.

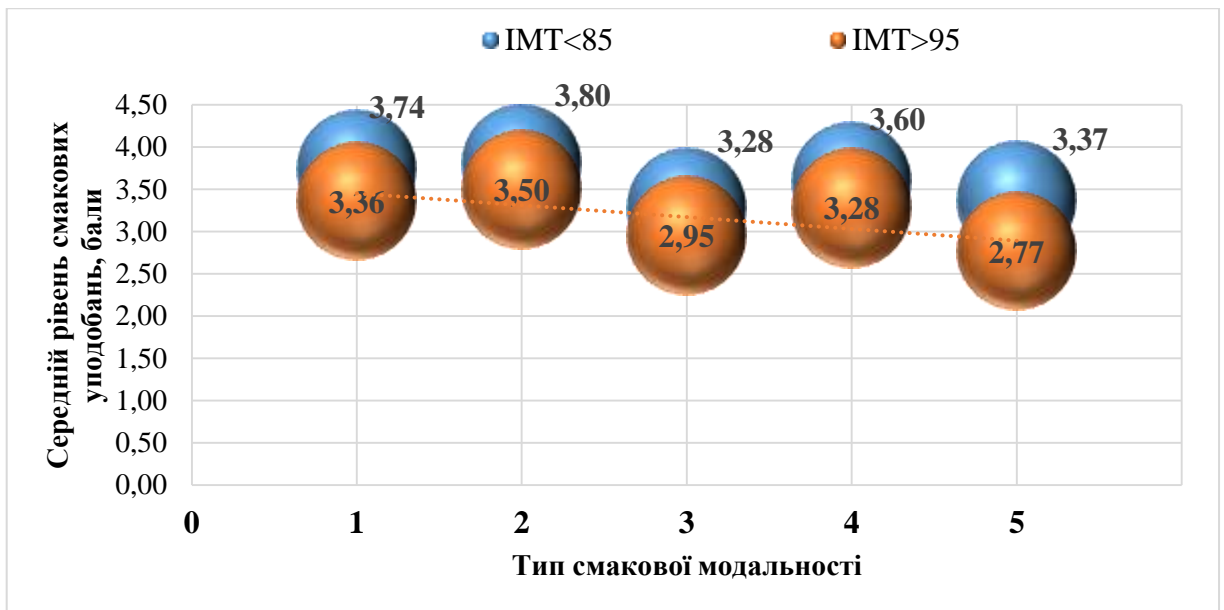
Таким чином, вірогідність та тип порушення харчової поведінки у дітей віком 6-16 років, асоційовані з фенотипами ожиріння, та потребують модифікації способу життя цієї групи дітей за рахунок персоніфікованої дієтотерапії.

### **3.2. Смакові уподобання, як предиктори ожиріння у дітей**

При дослідженні рівнів смакових уподобань у групах порівняння за опитувальником FBRQ, середній рівень ( $M \pm m$ ) смакових уподобань до солодкого в групі дітей з МУО становив  $3,36 \pm 0,08$  бала, тоді як у дітей з МНО –  $3,74 \pm 0,07$  бала,  $p < 0,002$ .

Середній рівень смакових уподобань до гіркоти в дітей з МУО –  $2,77 \pm 0,15$  бала, тоді як у дітей з МНО –  $3,37 \pm 0,15$  бала,  $p < 0,00013$ . Середній рівень смакових уподобань до солоного в дітей з МУО становив  $2,95 \pm 0,03$  бала, а в групі дітей з МНО –  $3,28 \pm 0,04$  бала,  $p < 0,029$ .

При дослідженні рівнів смакових уподобань при різних фенотипах ожиріння за п'ятьма основними смаковими модальностями достовірні відмінності відзначені лише щодо гіркоти. Зокрема, у дітей з МУО рівень смакових уподобань за цією смаковою модальністю був нижчим порівняно з групою дітей з МНО ( $t=2,39$ ;  $p=0,022$ ; критичне значення  $t=2,023$ ), рис. 3.3.



**Рис. 3.3. Середній рівень смакових уподобань у дітей із ожирінням і фізіологічною масою тіла.**

**Примітка.** Тип смакової модальності: 1-солодка смакова модальність; 2-кисла смакова модальність; 3- солоня смакова модальність; 4- смакова модальність за умами; 5- гірка смакова модальність.

Не виявлено статистично значущих відмінностей у групах порівняння за статтю, віком, освітнім рівнем, сенсорною перевагою до солодкого, жирного/умамі, кислого, солоного смаків за критерієм Стьюдента для перелічених смакових модальностей, які відповідно становлять 0,97; 1,6 при  $p < 0,05$ .

### 3.3. Роль однонуклеотидних варіантів гена *TAS2R38*

При аналізі харчових щоденників у обстежених хворих виявлено позитивний кореляційний зв'язок між відсутністю щоденного вживання свіжих овочів та формуванням MUO ( $\rho = 0,32$ ) при ПК=2,7;  $p < 0,05$ .

Серед пацієнтів із ожирінням за допомогою методу NGS виявлено три SNV гену *TAS2R38*: rs10246939, rs1726866, rs713598 з CADD – 9,46; 12,15; 13,24 відповідно.

Частота зустрічальності C/G варіанту генотипу rs713598 гена *TAS2R38* у групі MUO була в 1,75 раза вірогідно вищою, ніж у групі MHO,  $p < 0,05$ . Відношення шансів щодо розвитку MUO для різних генотипів SNV гена *TAS2R38* у дітей 6-18 років наведено в табл. 3.1.

**Відношення шансів щодо розвитку MUO у дітей 6-18 років  
з різними SNV гена *TAS2R38***

<b>Тип SNV гена <i>TAS2R38</i></b>	<b>ВШ щодо розвитку фенотипу MUO</b>
10246939 C/C, НОМ <sup>†</sup>	ВШ 1,167; 95% ДІ 0,098-14,06
10246939 T/C, НЕТ*	ВШ 1,193; 95% ДІ 0,33-4,28
1726866 A/A, НОМ	ВШ 0,79; 95% ДІ 0,21-2,94
1726866 G/A, НЕТ	ВШ 1,33; 95% ДІ 0,37-4,76
713598 C/C, НОМ	ВШ 1,167; 95% ДІ 0,098-14,06
713598 C/G, НЕТ	ВШ 1,75; 95% ДІ 1,1-6.35

**Примітка:** НЕТ\* - гетерозиготний варіант (одноалельна однонуклеотидна заміна); НОМ<sup>†</sup> - гомозиготний варіант (біалельна однонуклеотидна заміна).

Несинонімічні SNV (rs10246939, rs1726866, rs713598) гена *TAS2R38*, які беруть участь у сенсингу смакових модальностей, сприяють формуванню MUO.

Встановлено, що смакові уподобання до солодкої, жирної, кислої та солоної їжі у дітей з МНО та MUO не відрізняються.

Зниження смакових переваг до гіркої їжі підвищує ризик утворення MUO у бодіпозитивних дітей і пов'язане з SNV rs713598 гена *TAS2R38*.

**Список публікацій у періодичних фахових виданнях, затверджених ДАК України, у яких надрукований зміст розділу:**

1. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Фенотипи харчової поведінки та формування низькорівневого запалення й інсулінорезистентності. Гастроентерологія, 2020; 4 (54): 95.
2. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Порушення харчової поведінки при різних фенотипах ожиріння у дітей. Здоров'я дитини. 2020; 5 (15); 55-59. doi: 10.22141/2224-0551.15.5.2020.211441.
3. Abaturov A., Nikulina A., Minko I., Pashkevych S. Genetic variants of taste and obesity. Modernization of science and its influence on global processes. Bern,

Swiss Confederation. November 5, 2021; Vol. 2.:69-71. doi 10.36074/scientia-05.11.2021. (

4. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О., Мінько І.О., Пашкевич С.С. Роль смакових уподобань в регуляції харчової поведінки у дітей. Новини і перспективи медичної науки: зб. мат. XXII конф. студ. та мол. учених: [під ред. Твердохліба І.В., Бондаренко Н.С.]. Дніпро, 2022:51.
5. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Смакові уподобання, як предиктори ожиріння у дітей. Міжнародний журнал педіатрії акушерства та гінекології. Липень – Вересень 2021; 14 (1): 5-6.
6. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Варіації смакових уподобань при фенотипах ожиріння у дітей. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2021; Т. XI, 3(41):4-5. doi:10.24061/2413-4260.XI.3.41.2021.
7. Abaturov A., Nikulina A., Nikulin D. *TAS2R38* taste receptor gene and metabolically unhealthy obesity. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2022; Volume 128, Supplement, March 01: 155003. doi.org/10.1016/j.metabol.2021.155003. (Scopus, Q1).
8. Abaturov A., Nikulina A. Taste preferences and obesity. *Pediatrics Polska - Polish Journal of Paediatrics*. 2022;97(1):1-6. doi:10.5114/polp.2022.115139. (Scopus, Q4).

## РОЗДІЛ 4. АСОЦІАЦІЯ ОДНОНУКЛЕОТИДНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНІВ, ЩО КОНТРОЛЮЮТЬ АПЕТИТ З ФЕНОТИПАМИ ОЖИРІННЯ У ДІТЕЙ

### 4.1. Роль однонуклеотидних варіантів гена *LEPR*

Виявлення варіантів однонуклеотидних варіантів гена лептинового рецептора на основі даних секвенування нового покоління стає все більш важливим аспектом діагностики, лікування та профілактики як метаболічно здорового (МНО), так і метаболічно нездорового фенотипів ожиріння (МУО), пов'язаного з формуванням інсулінорезистентності.

Однак у більшості досліджень, дотепер, не вивчалися генетичні ефекти копій генів, зокрема і *LEPR*.

В результаті NGS у 52 дітей було ідентифіковано 10 типів несинонімічних SNV (rs3790435, rs1137100, rs2186248, rs70940803, rs79639154, rs1359482195, rs1137101, rs1805094, rs13306520, rs13306522) гена *LEPR* серед когорти дітей з ожирінням.

Множинний дискримінантний аналіз з розрахунком коефіцієнтів стандартизованої канонічної дискримінантної функції показав відмінності в досліджуваних групах та внесок кожного з 10 типів виявлених SNV *LEPR* у формування метаболічно нездорового ожиріння.

Наведені нами результати множинного дискримінантного аналізу 10 типів несинонімічних SNV гена *LEPR* демонструють, що rs3790435, rs13306522, rs13306520, rs70940803, rs2186248, rs1359482195 привносять певний внесок у формування метаболічно нездорового ожиріння у дітей.

Аналіз номінальних даних за критеріями оцінки значущості відмінностей результатів залежно від впливу фактора ризику продемонстрував достовірні відмінності у групах спостереження за кількістю копій (copy number variation - CNV) гена *LEPR* з rs3790435: Хі-квадрат Пірсона ( $\chi^2$ )=6,59;  $\chi^2$ , Корекція безперервності=6,98;  $p=0,009$ ; поправка Єйтса  $\chi^2$  (відношення правдоподібності)=4,84,  $p=0,03$ ; точний критерій Фішера ( $p$ )=0,013,  $p<0,05$  при мінімальному значенні очікуваного явища 5,5 (табл. 4.1).



### Характеристика типів SNV гена *LEPR* та їх внесок у формування метаболічно нездорового ожиріння

dbSNV	ChrPos	Ref	Alt	Consequence	Codon Change	CADD	C <sub>i</sub> MUO
rs3790435	65886398	T	C	5_prime_UTR	-/-	17,34	-0,939
rs1137100 (exon-2) (K109R)	66036441	A	G	missense	aAgaca/ aGgaca	17,74	0,389
rs2186248	66036501	G	T	intronic	-/-	5,441	-0,862
rs70940803	66037984	T	G	intronic	-/-	1,642	0,894
rs79639154	66037985	T	G	intronic	-/-	2,884	-
rs1359482195	66038006	C	A	splice_region	-/-	21,7	0,344
rs1137101 (exon-4) (Q223R)	66058513	A	G	missense	cAgtca/ cGgtca	18,44	-0,002
rs1805094 (exon 14) (K656N)	66075952	G	C	missense	aaGgag/ aaCgag	9,128	-
rs13306520	66081664	A	G	intronic	-/-	4,568	0,870
rs13306522	66067385	G	A	intronic	-/-	0,326	-0,914

**Примітка:** dbSNV - ідентифікатор бази даних («rs» номер) цього варіанту в dbSNV. ChrPos - хромосомне положення варіанту. Ref - еталонний алель. Alt - альтернативний алель. Consequence - функціональний наслідок варіації по відношенню до транскрипту. Зміна нуклеотиду та положення відносно кодуючої послідовності ураженого транскрипту в номенклатурі HGVS: c. CDSPosition ReferenceBase > AlternativeBase. Приклад: c.223A>T. Codon Change - уражена основа записується великою літерою в обох кодонах. Приклад: aAt/aCt. Цей стовпець порожній, якщо варіант є міжгенним. CADD - Combined Annotation Dependent Depletion (Комбіноване вичерпання, що залежить від анотації) [472]; CADD webservice (at <https://cadd.gs.washington.edu/snv>). C<sub>i</sub>MUO - коефіцієнти стандартизованої канонічної дискримінантної функції

Оцінка сили зв'язку між фактором ризику та результатом залежно від CNV гена *LEPR* з rs3790435 була відносно сильною: критерій Крамера (V)=0,44, коефіцієнт сполученості Пірсона (C)=0,4, нормоване значення коефіцієнта Пірсона (C')=0,57,  $p < 0,05$ .

### ***Асоціації гена SNV LEPR з фенотипами ожиріння у дітей***

Множинний дискримінантний аналіз з розрахунком коефіцієнтів стандартизованої канонічної дискримінантної функції ( $C_{iMUO}$ ) показав, що найбільший внесок у розвиток MUO чинять такі два SNV: rs3790435 ( $C_{iMUO}=0,939$ ), rs2186248 ( $C_{iMUO}=0,862$ ),  $p < 0,05$ . У дітей з ожирінням частота SNV rs3790435 становила 71,4%, SNV rs2186248 – 91,4%.

Вивчення ролі SNV гена *LEPR* у формуванні різних фенотипів ожиріння продемонструвало наступні результати. Наявність «дикого» генотипу CC rs3790435 частіше зустрічалася у дітей з МНО (52,9%), рідше – у дітей з MUO (16,7%),  $p < 0,05$ .

При цьому «дикий» генотип CC rs2186248 достовірно частіше реєструвався у групі дітей з MUO (100%), рідше – у групі дітей з МНО (88,2%),  $p < 0,05$ , (табл. 4.2).

Аналіз прогностичного навантаження факторів, що беруть участь у розвитку MUO, за даними послідовного аналізу Вальда, дозволив розподілити їх у порядку низхідного ранжування наступним чином ( $I \geq 0,5$ ): 2 CNV rs3790435 (BP=2; ПК=+2,76); чоловіча стать дитини (BP=1,3; ПК=+1,35); rs3790435 (BP=1,9; ПК=+2,76); гіперлептинемія більше 40,56 нг/мл (BP=2; ПК=+3); 3 та більше CNV rs1359482195 (BP=1,9; ПК=+5,8); більше 4 SNV гена *LEPR* у 1 пацієнта (BP=3,8; ПК=+5,8). Наявність SNV rs70940803 було пов'язано з гіперлептинемією як у дітей із МНО ( $\rho=0,3$ ), так і з MUO ( $\rho=0,4$ ),  $p < 0,05$ . У той же час, наявність SNV rs1137101 у дітей з МНО мала зворотний кореляційний зв'язок з гіперлептинемією ( $\rho = -0,62$ ),  $p < 0,05$ .

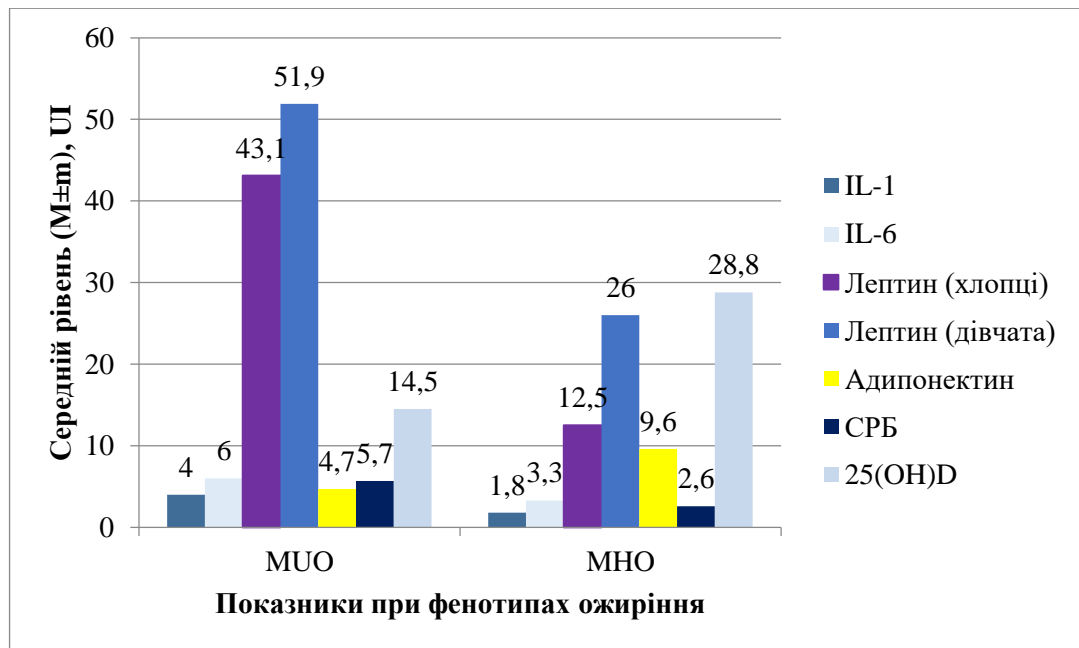
**Генотипи та copy number variation гена *LEPR* у осіб з МНО та МУО**

SNV (генотипы:НОМ <sup>P</sup> / НЕТ/НОМ <sup>N</sup> )	Генотип (%)						CNV (%)					
	МНО			МУО			МНО			МУО		
	НОМ <sup>P</sup>	НЕТ	НОМ <sup>N</sup>	НОМ <sup>P</sup>	НЕТ	НОМ <sup>N</sup>	1	2	≥3	1	2	≥3
rs3790435 (TT/TC/CC)	5,9	41,2	52,9	0	83,3	16,7	58,9	41,1	0	16,7	83,3	0
rs1137100 (AA/AG/GG)	0	52,9	47,1	0	50,0	50,0	47,1	52,9	0	50,0	44,4	5,6
rs2186248 (TT/TC/CC)	5,9	5,9	88,2	0	0	100,0	5,9	0	94,1	0	0	100,0
rs70940803 (GG/TG/TT)	0	17,6	82,4	0	13,5	86,5	82,4	0	17,6	76,5	23,5	0
rs79639154 (GG/TG/TT)	0	5,9	94,1	0	0	100,0	94,1	5,9	0	100,0	0	0
rs1359482195 (AA/CA/CC)	0	5,9	94,1	0	11,1	88,1	94,1	0	5,9	88,1	0	11,1
rs1137101 (GG/AG/AA)	29,4	52,9	17,6	27,8	50,0	22,2	17,6	0	82,4	22,2	0	77,8
rs1805094 (TT/GT/GG)	0	23,5	76,5	0	22,2	77,8	76,5	0	23,5	22,2	0	77,8
rs13306520 (GG/AG/AA)	0	5,9	94,1	0	5,6	94,4	94,1	0	5,9	77,8	0	22,2
rs13306522 (GG/AG/AA)	0	0	100,0		5,6	94,4	100,0	0	0	94,4	0	5,6

**Примітка:** НОМ<sup>P</sup> – гомозиготний варіант (біалельна однуклеотида заміна), НЕТ – гетерозиготний варіант (одноалельна однуклеотида заміна), НОМ<sup>N</sup> – гомозиготний варіант (відсутність нуклеотидних замін).

***Асоціація поліморфізмів гена лептинового рецептору, маркерів метазапалення у дітей з метаболічно нездоровим ожирінням та порушенням ліпідного статусу, дефіцитом вітаміну D***

В результаті молекулярно-імунологічного дослідження було встановлено, що ожиріння супроводжувалося зміною показників цитокінового статусу пацієнтів, асоційованого з дефіцитом (MUO), або недостатністю вітаміна D (MHO), рис. 4.1.



**Рис. 4.1. Цитокіновий статус та сироватковий рівень 25-гідроксихолекальциферолу при фенотипах ожиріння у дітей.**

В результаті молекулярно-імунологічного дослідження було встановлено, що при ожирінні рівні прозапальних і протизапальних адипокінів та цитокінів IL-1 $\beta$ , IL-6 в сироватці крові різняться в залежності від фенотипу (табл. 4.3).

У дітей з ожирінням, незалежно від статі дитини та фенотипу ожиріння, відзначалося достовірне підвищення рівня лептину, у сироватці крові ( $p < 0.05$ ). У той же час зміна концентрації лептину набувала гендерної залежності при розвитку метаболічних порушень. В осіб чоловічої статі обох досліджуваних груп рівень вмісту лептину не відрізнявся один від одного, а в осіб жіночої статі з MUO концентрація лептину в півтора рази була вищою, ніж у представниць з MHO і становила  $51,9 \pm 6,4$  нг/мл.

**Середня концентрація ( $M \pm m$ ) і медіана ( $Me$ )\* значення маркерів  
запалення в сироватці крові у пацієнтів з різними фенотипами ожиріння у  
дітей**

Показник	Референсні значення	Пацієнти з MUO		Пацієнти з МНО		p
		$M \pm m$	Me	$M \pm m$	Me	
IL-1 $\beta$ , пг/мл	0-5	4 $\pm$ 0,2	3,7	1,8 $\pm$ 0,0	1,7	<0,05
IL-6, пг/мл	1,5-7	6 $\pm$ 0,3	5,8	3,3 $\pm$ 0,2	2,7	<0,05
С-реактивний білок, мг/л	0-5	5,7 $\pm$ 0,2	5,5	2,6 $\pm$ 0,0	2,3	<0,05
Лептин, нг/мл - Хлопчики - Дівчата	2-5,6	43,1 $\pm$ 8,9	42	12,5 $\pm$ 0,1	11,4	>0,05
	3,7-11,1	51,9 $\pm$ 6,4	49,2	26 $\pm$ 4,3	25,5	<0,05
Адипонектин, мкг/мл	$\geq$ 10	4,7 $\pm$ 0,2	4,6	9,6 $\pm$ 0,4	9,1	<0,05

**Примітка:** \* Me -медіана з 95% ДІ.

Діти з фенотипом MUO відрізнялися від МНО достовірно нижчим рівнем концентрації адипонектину в сироватці крові, який становив 4,7 $\pm$ 0,2 мкг/мл проти 9,6 $\pm$ 0,4 мкг/мл ( $p < 0,05$ ).

Однією з найважливіших відмінностей у цитокиновому статусі при фенотипах ожиріння був рівень IL-6. При фенотипі MUO спостерігали достовірно вищу концентрацію IL-6 у сироватці крові, яка сягала 6 $\pm$ 0,3 пг/мл, ніж при фенотипі МНО (3,3 $\pm$ 0,2 пг/мл,  $p < 0,05$ ). Також рівні концентрації IL-1 $\beta$  та С-реактивного білка в сироватці крові в основній та контрольній групах мали достовірні відмінності.

З аналізованих нами клінічних, імунологічних та генетичних параметрів було відібрано 23 фактори, які мали значущий зв'язок з MUO ( $p < 0,05$ ). Серед них за силою зв'язку з ризиком MUO можна виділити 3 групи.

1). Високочащущі фактори ( $0,7 \leq |r| < 1$ ): рівень базальної інсулінемії ( $\rho = 0,72$ ;  $p < 0,001$ ); рівень IL-6 у сироватці крові ( $\rho = 0,7$ ;  $p < 0,001$ ) та наявність SNV rs3790435 гена *LEPR* ( $\rho = 0,7$ ;  $p < 0,001$ ).

2). Середньозначущі фактори ( $0,3 \leq |\rho| < 0,7$ ): щоденне споживання червоного м'яса, ковбас, картоплі, рису, маргарину, солодких напоїв ( $\rho=0,52$ ;  $p < 0,001$ ); тривалість неакадемічного часу перебування за комп'ютером/телевізором ( $\rho=0,5$ ;  $p < 0,001$ ); споживання фаст-фуду ( $\rho=0,47$ ;  $p < 0,001$ ); спадкова обтяженість за метаболічним синдромом ( $\rho=0,45$ ;  $p < 0,001$ ); раннє введення прикорму ( $\rho=0,38$ ;  $p < 0,001$ ); об'єм порції (в долонях дитини) ( $\rho=0,37$ ;  $p < 0,001$ ); порушення вікових норм початку статевого дозрівання ( $\rho=0,35$ ;  $p=0,001$ ); вік дитини на момент обстеження ( $\rho=0,33$ ;  $p=0,001$ ); щоденне споживання до 2-3 порцій свіжих овочів і фруктів ( $\rho = -0,32$ ;  $p=0,001$ ); перенесена пневмонія в пубертатному періоді ( $\rho=0,3$ ;  $p=0,001$ ).

3). Низькозначущі фактори ( $0 < |\rho| < 0,3$ ): наявність піодермії ( $\rho=0,29$ ;  $p=0,003$ ); чорний акантоз ( $\rho=0,29$ ;  $p=0,003$ ); гіперлептинемія ( $\rho=0,28$ ;  $p=0,003$ ); рівні адипонектину в сироватці крові ( $\rho = -0,27$ ;  $p=0,007$ ); частота фізичних навантажень ( $\rho = -0,26$ ;  $p=0,006$ ); рівень фізичного розвитку дитини в перцентилях ( $\rho=0,26$ ;  $p=0,006$ ); патологічний перебіг антенатального періоду ( $\rho=0,26$ ;  $p=0,006$ ); SNV rs2186248 гена *LEPR* ( $\rho=0,25$ ;  $p=0,006$ ); наявність надлишкової маси тіла в ранньому віці ( $\rho=0,21$ ;  $p=0,031$ ); поширеність фаст-фуду в раціоні ( $\rho=0,21$ ;  $p=0,028$ ).

#### 4.2. Роль однонуклеотидних варіантів гена *GHRL*

Проведення повного геномного секвенування у дітей з ожирінням дозволило ідентифікувати чотири SNV гена *GHRL*: rs696217, rs4684677, rs34911341, rs139684563. Розподіл частот генотипів перебував у рівновазі Харді-Вайнберга в обох групах дітей з ожирінням.

Молекулярно-генетична характеристика виявлених SNV гена *GHRL* представлена у табл. 4.4.

Найбільш високопатогенними серед ідентифікованих SNV гена *GHRL* є три несинонімічні варіанти rs696217, rs4684677, rs34911341 (CADD=22,6; 24,3; 25,5; відповідно).

Характеристика типів SNV гена *GHRL*

SNV, ID	Позиція	GnomAD_maxPOP	Ref	Alt	Наслідок зміни нуклеотидів	Зміна нуклеотидів	Патогенний внесок за CADD	Клінічне значення ClinVar
rs696217*	10331457	NFE	G	T	missense	c <sup>1</sup> .175C>A	22,6	Ймовірно доброякісний
rs4684677*	10328453	AMR	T	A	missense	c.116A>T	24,3	Доброякісний
rs34911341	10331519	NFE	C	T	missense	c.113G>A	25,5	Фактор ризику
rs139684563	10334546	NFE	C	T	missense	c.52G>A	4,57	Не повідомляється

**Примітка:** GnomAD\_maxPOP – частотний розподіл мутацій *GHRL*. AMR, NFE представляють американців, нефінів – європейців; Ref – еталонний алель; Alt – альтернативний алель; Consequence – функціональний наслідок варіації по відношенню до транскрипту. Зміна нуклеотиду та положення відносно кодуєчої послідовності ураженого транскрипту в номенклатурі HGVS: c. CDS Position Reference Base > Alternative Base. Example: c.223A>T (c<sup>1</sup> - інтерпретація кодуєчої послідовності ДНК) [474]. This column is empty if the variant is intergenic; CADD (combined annotation dependent depletion) - комбіноване анотаційне залежне вичерпання; \*- SNV *GHRL* пов'язаний з MUO.

*Асоціації гена SNV GHRL з фенотипами ожиріння у дітей*

Частота зустрічальності SNV гена *GHRL* у дітей з різними фенотипами ожиріння представлена в табл. 4.5.

У дітей із фенотипом MUO частота мутованого алелю Т для SNV rs696217 гена *GHRL* була значно вищою за частоту цього поліморфізму серед здорових європейців нефінського походження ( $t=2,31$ ;  $p<0,05$ ) та дітей з фенотипом МНО ( $t=2,06$ ;  $p<0,05$ ).

За даними аналізу, частота алелю Т SNV rs34911341 гена *GHRL* у дітей з фенотипом MUO була достовірно нижчою, ніж у дітей з фенотипом МНО ( $t=2,29$ ,  $p<0,05$ ).

**Частота зустрічальності SNV гена *GHRL* у дітей з різними фенотипами ожиріння**

SNV, ID	Максимальна частота алелів в геномі (дані за GnomAD browser)		Частота появи мажорних і мінорних опцій (%)				Значення t-критерія Стьюдента в модифікації Велча		
	Pорmax AF (HET/HOM <sup>P</sup> ), %	AF NFE, (HET/HOM <sup>P</sup> ), %	MHO		MUO		t <sub>1</sub>	t <sub>2</sub>	t <sub>3</sub>
			(HOM <sup>N</sup> ), %	(HET/HOM <sup>P</sup> ), %	(HOM <sup>N</sup> ), %	(HET/HOM <sup>P</sup> ), %			
rs696217	9	8	91	9	81	19	0,25	<b>2,31*</b>	<b>2,06*</b>
rs4684677	10	6	95	5	94	6	0,31	0	0,31
rs34911341	0,8	1	95	5	100	0	1,67	1,01	<b>2,29*</b>
rs139684563	0,4	0,8	100	0	97	3	0,84	1,76	1,76

**Примітка:** HOM<sup>P</sup> - гомозиготний варіант (біалельна одонуклеотидна заміна), HET - гетерозиготний варіант (одноалельна одонуклеотидна заміна), HOM<sup>N</sup> – «дикий» гомозиготний варіант (відсутність нуклеотидних замін); Pорmax AF - максимальна популяційна частота алелів (Allele frequency AF) в геномі (дані GnomAD browser); AF NFE - частота алелів для нефінських європейців у геномі (дані GnomAD browser); \* - Критичне значення t-критерія Стьюдента, модифікованого за Велчем >1,97, при якому відмінності в порівнюваних групах вірогідні,  $p < 0,05$ ; t<sub>1</sub> - критерій значущості Стьюдента, модифікований Велчем у групах порівняння MHO та здорових нефінських європейців; t<sub>2</sub> - критерій значущості Стьюдента, модифікований Велчем у групах порівняння MUO та здорових нефінських європейців; t<sub>3</sub> – критерій значущості Стьюдента, модифікований Велчем у групах порівняння MUO та MHO.



### ***Асоціації SNV гена GHRL із запальною активністю***

Згідно з результатами кореляційного аналізу, рівень продукції прозапальних цитокінів у дітей із ожирінням залежав від генотипу SNV rs4684677 гена *GHRL*. Так, генотип AT SNV rs4684677 у дітей з МНО був високоасоційований з рівнем концентрації IL-6 ( $\rho=0,74$ ), а у хворих на MUO – з рівнем концентрації IL-1 $\beta$  ( $\rho=0,35$ ) у сироватці крові. Носії алелю А, порівняно з неносіями алелю А, мали вищий рівень прозапальних інтерлейкінів.

### ***Асоціації гена SNV GHRL з порушеннями вуглеводного обміну***

Встановлено, що з усіх ідентифікованих SNV гена *GHRL* у пацієнтів з ожирінням лише генетичний варіант rs696217 асоціювався з порушенням вуглеводного обміну. Ця асоціація була відзначена виключно у дітей з MUO. Показано, що SNV rs696217 гена *GHRL* помірно асоціюється з HOMA-IR ( $\rho=0,40$ ). Діти з фенотипом MUO та генотипом GT SNV rs696217 гена *GHRL* мали вищий рівень HOMA-IR, ніж діти з фенотипом МНО та «диким» генотипом GG SNV rs696217 гена *GHRL*.

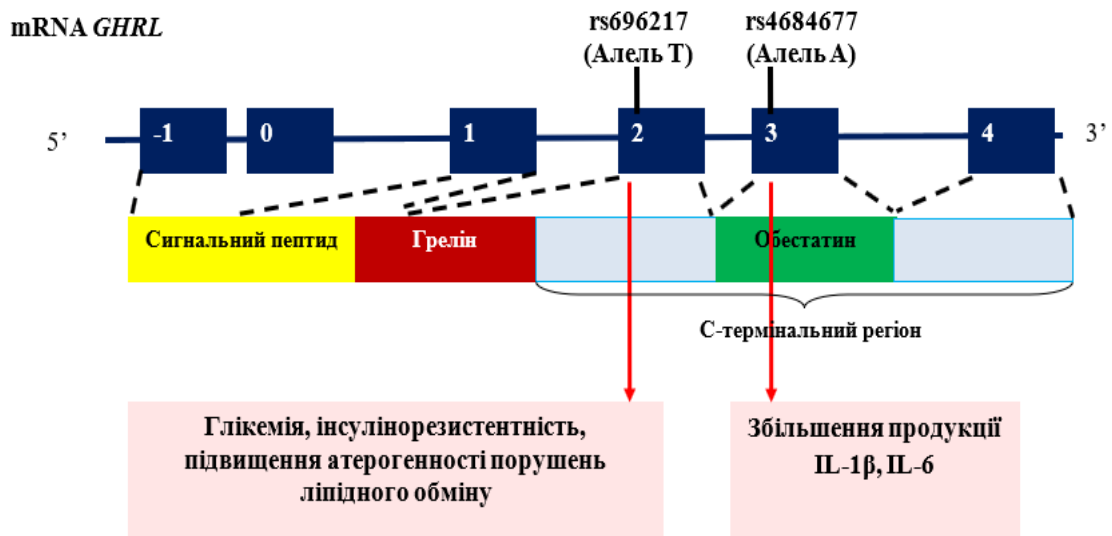
### ***Асоціації гена SNV GHRL з порушеннями ліпідного обміну***

Встановлено, що SNV rs696217 гена *GHRL* у дітей з фенотипом МНО знаходиться в оберненій залежності від рівня холестерину та ЛПНЩ в сироватці крові,  $\rho= -0,45$ ;  $\rho= -0,39$ , відповідно. Решта ідентифікованих SNV гена *GHRL* не асоціювались з ліпідним спектром сироватки крові дітей із ожирінням.

Таким чином, у дітей із ожирінням міссенс-варіанти SNV rs696217, rs4684677 гена *GHRL* асоційовані з рівнем прозапальної активності та лабораторними маркерами метаболічних порушень (рис. 4.2).

Розвиток фенотипу MUO у дітей з SNV гена *GHRL* визначається алелем T SNV rs696217 та алелем A SNV rs468467. Генотип GT SNV rs696217 у дітей із ожирінням пов'язаний з певними особливостями вуглеводного та ліпідного обміну. Діти з генотипом GT SNV rs696217 і фенотипом MUO мають вищий

рівень базальної гіперінсулінемії та інсулінорезистентності, а з фенотипом МНО – низький рівень атерогенності.



**Рис. 4.2.** Асоціація SNV гена *GHRL* у дітей із ожирінням із прозапальними факторами та маркерами метаболічних порушень.

**Примітка:** прямокутниками показані екзони, лініями - інтрони.

Генотип ТА SNV rs4684677 гена *GHRL* у дітей із ожирінням асоціюється з прозапальним статусом.

SNV rs34911341 гена *GHRL* пов'язаний з фенотипом МНО і запобігає формуванню метаболічних порушень у дітей. Визначення генотипу SNV гена *GHRL* дасть змогу прогнозувати ймовірність ожиріння та персоналізувати траєкторію розвитку різних метаболічних порушень, пов'язаних з ожирінням у дітей.

### 4.3. Роль однонуклеотидних варіантів гена *GLP1R*

У дітей з ожирінням, обстежених методом повногеномного секвенування, виявлено 14 SNV гена *GLP1R*: rs761386, rs1042044, rs1126476, rs2235868, rs3765468, rs61754624, rs6918287, rs6923761, rs1030520, rs10305421, rs10305457, rs10305492, rs10305493, rs1472308929. Розподіл частот генотипів був у рівновазі Харді-Вайнберга в обох групах.

Серед ідентифікованих SNV гена *GLP1R* найвищий CADD спостерігався серед трьох несинонімічних варіантів rs10305493, rs10305421, rs10305492 (26,1; 25; 22,5; відповідно).

Молекулярно-генетичні характеристики ідентифікованих SNV гена *GLP1R* представлені в табл. 4.6.

#### ***Асоціації гена SNV GLP1R з фенотипами ожиріння у дітей***

Частота зустрічальності SNV гена *GLP1R* у дітей з різними фенотипами ожиріння представлена в табл. 4.7.

При ожирінні AF мінорних Т-алелів для SNV rs61754624 ( $t=3,33$ ) і rs10305457 ( $t=2,06$ ) гена *GLP1R* була значно вищою за частоту алелів цих поліморфізмів серед здорових європейців нефінського походження,  $p<0,05$ .

В осіб із MUO AF мінорних С-алелів SNV rs1042044 ( $t=2,23$ ,  $p<0,05$ ), rs1126476 ( $t=2,63$ ,  $p<0,05$ ), rs2235868 ( $t=2,82$ ,  $p<0,05$ ); Т-алелю SNV rs61754624 ( $t=3,33$ ,  $p<0,05$ ) і rs10305457 ( $t=2,06$ ,  $p<0,05$ ) гена *GLP1R* були значно вищими, ніж алельна частота цих поліморфізмів серед здорових європейців нефінського походження.

Серед пробандів із MUO AF мінорного алелю Т rs761386 та алелю А rs10305492 ( $t=2,29$ ,  $p<0,05$ ) була значно вищою порівняно з частотою алелів цих генів SNV *GLP1R* у дітей із МНО.

#### ***Асоціації гена SNV GLP1R із запальною активністю***

У дітей із МНО спостерігалась кореляція гетерозиготних фенотипів SNV rs6923761, rs3765468, rs10305420 гена *GLP1R* з рівнем прозапальних цитокінів у сироватці крові. Так, rs6923761 і rs10305420 гена *GLP1R* знаходилися в зворотно-пропорційних відносинах з рівнями вмісту ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 ( $\rho = -0,38$  між rs6923761 і ІЛ-1 $\beta$ );  $\rho = -0,33$ ;  $-0,48$  (rs10305420 – ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, відповідно), а rs3765468 гена *GLP1R* – в прямо пропорційному відношенні з рівнем концентрації ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 в сироватці крові ( $\rho = 0,30$ ;  $0,72$ , відповідно),  $p<0,05$ .

Характеристика типів SNV гена *GLP1R*

SNV, ID	Позиція	Назва варіанту та ідентифікатор файлу еталонної послідовності GRCh38 (HGVS)	GnomAD_maxP_OP	Ref	Alt	Наслідок зміни нуклеотидів	Зміна нуклеотидів	Патогенний внесок за CADD	Патогенний внесок за RawScore	Клінічне значення за ClinVar
rs6918287	39033602	6:39065826A>G (NM_002062.5: c.399A>G)	EAS	A	G	synonymous	c.399A>G	9,35	0,49	Не повідомляється
rs6923761	39034072	6:39066296G>A (NM_002062.5: c.502G>A)	NFE	G	A	missense	c.502G>A	<b>16,12</b>	1,47	Не повідомляється
rs761386	39046871	6:39079095C>T (NM_002062.5: c.955-17C>T)	AMR	C	T	intronic	c.955-17C>T	4,32	0,10	Не повідомляється
rs1042044*	39041502	6:39073726A>C (NM_002062.5: c.526A>C)	AMR	A	C	missense	c.526A>C	<b>14,9</b>	1,25	Не повідомляється
rs1126476*	39048491	6:39080715A>C (NM_002062.5: c.1200A>C)	AMR	A	C	synonymous	c.1200A>C	<b>11,53</b>	0,75	Не повідомляється
rs2235868*	39040654	6:39072878A>C (NM_002062.5: c.526A>C)	AMR	A	C	synonymous	c.526A>C	<b>12,35</b>	0,85	Не повідомляється
rs3765468	39033593	6:39065817G>A (NM_002062.5: c.390G>A)	EAS	G	A	synonymous	c.390G>A	8,41	0,40	Не повідомляється
rs61754624*	39034071	6:39066295C>T (NM_002062.5: c.501C>T)	AMR	C	T	synonymous	c.501C>T	0,11	-0,47	Ймовірно доброякісний

rs10305420	39016636	6:39048860C>T (NM_002062.5:c.20C>T)	NFE	C	T	missense	c.20C>T	<b>13,38</b>	0,99	Не повідомляється
rs10305421	39016675	6:39048899G>A (NM_002062.5:c.59G>A)	NFE	G	A	missense	c.59G>A	<b>22,5</b>	2,49	Не повідомляється
rs10305457*	39034095	6:39066319C>T (NM_002062.5:c.509+16C>T)	AMR	C	T	intronic	c.509+16C>T	0,43	-0,28	Не повідомляється
rs10305492	39046794	6:39079018G>A (NM_002062.5:c.946G>A)	NFE	G	A	missense	c.946G>A	<b>25</b>	3,51	Не повідомляється
rs10305493	39046931	6:39079155C>G (NM_002062.5:c.998C>G)	OTH	C	G	missense	c.998C>G	<b>26,1</b>	3,77	Не повідомляється
rs147230892 9	39033978	6:39066202C>T (NM_002062.5:c.408C>T)	NFE	C	T	synonymous	c.408C>T	9,32	0,49	Не повідомляється

**Примітка:** HGVS - Human Genome Variation Society [158]; GnomAD\_maxPOP – частотний розподіл мутацій GLP1R. AFR, NFE представляють африканців, неїнів – європейців; Ref – еталонний алель; Alt – альтернативний алель; Наслідок зміни нуклеотидів – функціональний наслідок варіації по відношенню до транскрипту. Зміна нуклеотиду та положення відносно кодуєчої послідовності ураженого транскрипту в номенклатурі HGVS: с. База відліку позиції CDS > Альтернативна база. Приклад: с.223A>Т (с. - інтерпретація для кодуєчої послідовності ДНК: перший нуклеотид кодону початку трансляції кодуєчої еталонної послідовності ДНК) [474]. Цей стовпець порожній, якщо варіант є міжгенним; CADD – Combined Annotation Dependent Depletion (комбіноване анотаційне залежне вичерпання); \*- SNV *GLP1R*, асоційований з MUO.

Частота зустрічальності гена SNV *GLPIR* у дітей з різними фенотипами ожиріння

SNV, ID	Максимальна частота алелів в геномі (дані за GnomAD browser)		Частота появи мажорних і мінорних опцій (%)				Значення t-критерія Стьюдента в модифікації Велча		
	Pорmax AF (HET/HOM <sup>P</sup> ), %	AF NFE, (HET/HOM <sup>P</sup> ), %±m	MHO		MUO		t <sub>1</sub>	t <sub>2</sub>	t <sub>3</sub>
			(HOM <sup>N</sup> ), % (n)	(HET/HOM <sup>P</sup> ), %±m (n)	(HOM <sup>N</sup> ), % (n)	(HET/HOM <sup>P</sup> ), %±m (n)			
rs6918287	98	99±2,18	5 (1)	95±2,18 (20)	6 (2)	94±2,37 (29)	0,31	1,67	1,94
rs6923761	32	33±4,7	57 (12)	43±4,95 (9)	55 (17)	45±4,97 (14)	0,28	1,46	1,75
<b>rs761386</b>	19	3±2,18	95 (20)	5±2,18 (1)	100 (31)	0	<b>2,29*</b>	0,72	1,76
<b>rs1042044</b>	56	56±4,96	38 (8)	62±4,85 (13)	29 (9)	71±4,54 (22)	1,35	0,86	<b>2,23*</b>
<b>rs1126476</b>	50	50±5	52 (11)	48±5 (10)	32 (10)	68±4,66 (21)	<b>2,93*</b>	0,28	<b>2,63*</b>
<b>rs2235868</b>	46	52±5	48 (10)	52±5 (11)	29 (9)	71±4,54 (22)	<b>2,82*</b>	0	<b>2,82*</b>
rs3765468	8	7±2,55	90 (19)	10±3 (2)	90 (28)	10±3 (3)	0	0,76	0,76
<b>rs61754624</b>	0,7	0,6±0,77	90 (19)	10±3 (2)	100 (31)	0	<b>3,33*</b>	<b>3,33*</b>	<b>3,33*</b>
rs10305420	37	39±4,88	48 (10)	52±5 (11)	48 (15)	52±5 (16)	0	1,86	1,86
rs10305421	0,2	0,5±0,71	100 (21)	0	97 (30)	3±1,71 (1)	1,76	0	0
<b>rs10305457</b>	18	9±2,86	81 (17)	19±3,92 (4)	77 (24)	23±4,21 (7)	0,7	<b>2,06*</b>	<b>2,06*</b>
<b>rs10305492</b>	1	1±0,99	95 (20)	5±2,18 (1)	100 (31)	0	<b>2,29*</b>	1,67	1,67
rs10305493	0	0,01±0,1	100 (21)	0	97 (30)	3±1,71 (1)	1,76	0	0
rs1472308929	-	-	100 (21)	0	97 (30)	3±1,71 (1)	1,76	-	-

**Примітка:** HOM<sup>P</sup> - гомозиготний варіант (біалельна одонуклеотидна заміна), HET - гетерозиготний варіант (одноалельна одонуклеотидна заміна), HOM<sup>N</sup> – «дикий» гомозиготний варіант (відсутність нуклеотидних замін); Pорmax AF - максимальна популяційна частота алелів (Allele frequency AF) в геномі (дані GnomAD browser); AF NFE - частота алелів для нефінських європейців у геномі (дані GnomAD browser); \* - Критичне значення t-критерія Стьюдента, модифікованого за Велчем >1,97, при якому відмінності в порівнюваних групах вірогідні,  $p < 0,05$ ; t<sub>1</sub> - критерій значущості Стьюдента, модифікований Велчем у групах порівняння MHO та здорових нефінських європейців; t<sub>2</sub> - критерій значущості Стьюдента, модифікований Велчем у групах порівняння MUO та здорових нефінських європейців; t<sub>3</sub> – критерій значущості Стьюдента, модифікований Велчем у групах порівняння MUO та MHO; m - відносна похибка середнього показника.

Односторонній дисперсійний аналіз (ANOVA) виявив вплив генотипу SNV rs3765468 гена *GLP1R* у дітей з МНО на прозапальний варіант імунної відповіді у вигляді підвищення ІЛ-6 ( $F=5,77$ ;  $p=0,05$ ). Попарне порівняння показників залежно від генотипу виявило формування прозапальної імунної відповіді у вигляді підвищення ІЛ-6 з генотипом AA rs3765468 ( $p<0,05$  для попарного порівняння генотипів AA rs3765468 з іншими за тестом Тьюкі).

У той час, як у пацієнтів з МУО не було виявлено асоціації рівня прозапальних цитокінів у сироватці крові з будь-яким з SNV гена *GLP1R*.

### ***Асоціації гена SNV GLP1R з порушеннями вуглеводного обміну***

Встановлено, що SNV rs6923761, rs1042044, rs1126476, rs2235868, rs3765468 гена *GLP1R* асоційовані з механізмами регуляції вуглеводного обміну у дітей із МНО. Показано, що генотип GA SNV rs6923761 ( $BP=1,39$ ) та генотип CC rs1042044 ( $BP=1,35$ ) гена *GLP1R* асоційовані з рівнем глікемії ( $\rho=0,35$ ;  $0,33$  відповідно),  $p<0,05$ . Тоді як генотипи CC SNV rs1126476 і rs2235868, а також генотип GA rs3765468 гена *GLP1R* пов'язані з базальним рівнем інсуліну в сироватці крові ( $\rho=0,48$ ;  $0,51$ ;  $0,56$  відповідно),  $p<0,05$ .

На відміну від дітей з МНО, у дітей з МУО порушення вуглеводного обміну не асоціювалися з SNV гена *GLP1R*. Крім того, наявність генотипу GG SNV rs6918287 гена *GLP1R* запобігала зниженню толерантності до вуглеводів ( $\rho = -0,43$ ), а наявність генотипу GA SNV rs10305421 гена *GLP1R* запобігала розвитку інсулінорезистентності ( $\rho = -0,72$ ),  $p<0,05$ . Результати ANOVA також показали, що генотип SNV rs6918287 та rs10305421 гена *GLP1R* впливає на рівень базальної глікемії та інсулінорезистентності у дітей з ожирінням (відповідно  $F=6,26$  та  $F=5,62$ ;  $p<0,05$ ). Попарне порівняння показників сформованості базальної гіперглікемії та інсулінорезистентності між собою залежно від генотипу, виявило статистично достовірно вищі рівні показників у генотипів AA rs6918287 та GG rs10305421 ( $p<0,05$  для попарного порівняння генотипів AA rs6918287 та GG rs10305421 з іншими за тестом Тьюкі).

### **Асоціації гена *SNV GLP1R* з порушеннями ліпідного обміну**

Кореляційний аналіз дав змогу встановити, що у дітей із МНО наявність СТ генотипу *SNV rs10305420*, GA генотипу *rs10305421* гена *GLP1R* супроводжується нижчим рівнем атерогенності ліпідного спектру сироватки крові ( $\rho = -0,43, -0,35$ , відповідно),  $p < 0,05$ . Тоді як у дітей із МУО наявність генотипу GG *SNV rs6918287* гена *GLP1R* асоціюється з нижчим рівнем тригліцеридемії ( $\rho = -0,49$ ),  $p < 0,05$ .

За результатами дисперсійного аналізу виявлено достовірні відмінності у впливі генотипів *SNV rs6918287* гена *GLP1R* у дітей з МНО на рівень тригліцеридемії (відповідно  $F = 51,34$ ;  $p = 0,05$ ). Попарне порівняння показників формування гіпертригліцеридемії між собою залежно від генотипу виявило статистично достовірно вищі рівні показників з генотипом AA *rs6918287* ( $p < 0,05$  для попарного порівняння генотипу AA *rs6918287* з іншими за тестом Тьюкі).

Таким чином, варіанти гена *GLP1R* у дітей із фенотипом МНО визначають рівень запального статусу (GA/AA *SNV rs3765468*), толерантність до вуглеводів (GA *SNV rs6923761*, CC *SNV rs1042044* та AA *SNV rs6918287*), інсулінорезистентність (GA/AA *SNV rs3765468*, CC *rs10305421*), сироватковий ліпідний спектр атерогенності крові (AA *rs6918287*) і, отже, зумовлюють його трансформацію в МУО.

З практичної точки зору визначення генотипу *SNV* гена *GLP1R* дасть змогу прогнозувати ймовірність МУО та персоналізувати траєкторію розвитку різноманітних метаболічних порушень, пов'язаних із ожирінням у дітей.

#### **4.4. Роль одонуклеотидних варіантів гена *ССК***

У результаті повного секвенування геному у дітей з ожирінням ми ідентифікували лише один *SNV* гена *ССК*, *rs754635* (IVS1-7C>G). Цей *SNV* розташований на межі інтрон 1/екзон 2 гена *ССК*, що може призвести до зміни механізму сплайсингу [317].

Молекулярно-генетична характеристика *SNV rs754635* гена *ССК* представлена в таблиці 4.8.



### Характеристика типів SNV гена CCK

SNV, ID	Позиція	GnomAD_maxPOP	Ref	Alt	Наслідок зміни нуклеотидів	Зміна нуклеотидів	Патогенний внесок за CADD	GnomAD_maxPOP	Клінічне значення за ClinVar
rs754635	42305131	NFE	C	G	5_prime_UTR_intronic	c*.- 9G>C	3,98	0,08	Не повідомляється

**Примітка:** GnomAD\_maxPOP – частотний розподіл мутацій CCK. NFE (Non-Finnish European) представляють європейців нефінського походження; Наслідок зміни нуклеотидів – функціональний наслідок варіації по відношенню до транскрипту. Зміна нуклеотиду та положення відносно кодувочої послідовності ураженого транскрипту в номенклатурі HGVS nomenclature: c. CDS Position Reference Base &gt; Альтернативна база. Приклад: c.223A>T (c. - інтерпретація для кодувочої послідовності ДНК: перший нуклеотид кодону початку трансляції кодувочої еталонної послідовності ДНК) [474]. CADD (Combined Annotation Dependent Depletion) - комбіноване анотаційне залежне вичерпання.

### Асоціації гена SNV rs754635 CCK з фенотипами ожиріння у дітей

Частота зустрічальності SNV rs754635 гена CCK у дітей з різними фенотипами ожиріння представлена в табл. 4.9.

Таблиця 4.9

### Частота зустрічальності мажорних та мінорних варіантів SNV rs754635 гена CCK у дітей з різними фенотипами ожиріння

SNV	Частота появи великих і мінорних варіантів у здорових осіб (%) [317]		Частота появи мажорних і другорядних варіантів у пацієнтів з ожирінням (%)				Значення t-критерія Стьюдента в модифікації Велча		
	Алель C	Алель G	МНО		МУО		t <sub>1</sub>	t <sub>2</sub>	t <sub>3</sub>
			Алель C	Алель G	Алель C	Алель G	Алель G		
rs754635	76,9	23,1	10	90	16	84	12,96	10,93*	1,27

**Примітка:** \* - критичне значення t-критерія Стьюдента в модифікації Велча  $>1,97$ , при якому відмінності в порівнюваних групах достовірні,  $p < 0,05$ ; t<sub>1</sub> - критерій значущості Стьюдента за алелем G, за модифікацією Велча у групах порівняння МНО та здорових осіб; t<sub>2</sub> - критерій значущості Стьюдента за алелем G, модифікований Велчем у групах порівняння МУО та здорових осіб; t<sub>3</sub> – критерій значущості Стьюдента за алелем G, модифікований Велчем у групах порівняння МУО та МНО.

Згідно з отриманими даними, діти з ожирінням мають вірогідно вищу частоту алелю G порівняно з дітьми з фізіологічною масою тіла.

У дітей із фенотипом МНО частота мутованого алелю G для SNV rs754635 гена CCK була достовірно вищою ( $t=12,96$ ;  $p < 0,05$ ), також як і в дітей із

фенотипом МУО ( $t=10,93$ ;  $p<0,05$ ), ніж частота цього поліморфізму серед здорових дітей.

#### ***Асоціації гена CCK SNV rs754635 із запальною активністю***

За результатами кореляційного аналізу рівень продукції прозапальних цитокінів у дітей із ожирінням не залежав від генотипу SNV rs754635 гена CCK.

#### ***Асоціації SNV rs754635 гена CCK з порушеннями вуглеводного обміну***

Кореляційний аналіз показав наявність зв'язку між SNV rs754635 гена CCK та показниками вуглеводного обміну у пацієнтів із фенотипом МНО. Встановлено, що наявність алелю G помірно асоціюється з гіперглікемією натще ( $\rho=0,44$ ) і порушенням толерантності до вуглеводів ( $\rho=0,33$ ).

#### ***Асоціації SNV rs754635 гена CCK з порушеннями ліпідного обміну***

Встановлено, що алель G SNV rs754635 гена CCK у дітей з фенотипом МНО знаходиться в оберненій залежності від рівня ЛПВЩ у сироватці крові ( $\rho=-0,58$ ) і прямо пропорційній індексу атерогенності ліпідного спектру ( $\rho=0,40$ ) у дітей з фенотипом МУО.

Таким чином, наявність алелю G SNV rs754635 гена CCK у дітей асоційована з розвитком ожиріння та метаболічних порушень, індукованих ожирінням. Наявність алелю C SNV rs754635 гена CCK перешкоджає формуванню метаболічних порушень у дітей.

Варіанти rs754635 гена CCK пов'язані з деякими особливостями вуглеводного та ліпідного обміну у дітей з ожирінням. Діти з генотипом CG/GG SNV rs754635 та фенотипом МНО відрізняються вищим рівнем базальної гіперглікемії і порушенням толерантності до вуглеводів, а з фенотипом МУО – високим рівнем атерогенності. Визначення генотипу SNV rs754635 гена CCK дозволить прогнозувати ймовірність виникнення ожиріння та персоніфікувати траєкторію розвитку різних метаболічних порушень, асоційованих з ожирінням у дітей.

**Список публікацій у періодичних фахових виданнях, затверджених ДАК України, у яких надрукований зміст розділу:**

1. Abaturov A.E., Nikulina A.O. Association of leptin receptor gene polymorphisms and meta-inflammation markers with metabolically unhealthy obesity in children. Запорізький медичний журнал. 2021; Vol. 23; 5(123):696-702. doi: 10.14739/2310-1210.2021.5.227291. (Web of sciece).
2. Abaturov A., Nikulina A. Obesity in Children with Leptin Receptor Gene Polymorphisms. Acta Medica (Hradec Králové). 2021; 64(3): 158–164. doi: 10.14712/18059694.2021.27. (Scopus, Q3).
3. Abaturov A., Nikulina A. The role of leptin receptor gene polymorphism in the formation of insulin resistance in children. Metabolism Clinical and Experimental. 2021; Volume 116, Supplement, 154672, March 01: 82. doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154672. (Scopus, Q1).
4. Ожиріння та розлади харчової поведінки: діагностика, профілактика і терапія: посібник / за ред. О. Є. Абатурова та Л. М. Юр'євої // Львів: «Видавець Марченко Т.В.», 2021: 268.
5. Abaturov A., Nikulina A. Associations of *GHRL* gene variants with the development of obesity and metabolic disorders in children. Здоров'я дитини. 2023;18(4):13-19. doi.org/10.22141/2224-0551.18.4.2023.1596. (Scopus, Q4).
6. Nikulina A. Association of single-nucleotide variants of the glucagon-like peptide-1 receptor gene with sweet taste preferences in children with obesity. Охорона здоров'я дітей та підлітків. Український міжвідомчий збірник. 2023; 1-2: 92-95. doi.org/10.53457/2023.2.8.
7. Nikulina A. Genetic variants of the glucagon-like receptor-1 in obesity. Eur J Clin Exp Med. 2023;21(4):682–691. doi: 10.15584/ej cem.2023.4.16. (Scopus, Q4).
8. Nikulina A. Significance of the rs754635 variant of the cholecystokinin gene in the development of obesity in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 2023; 5(133): 17-23. doi 10.15574/SP.2023.133.17. (Scopus).

## РОЗДІЛ 5. АСОЦІАЦІЯ ОДНОНУКЛЕОТИДНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ЛІПІДНИЙ СТАТУС ТА АДИПОГЕНЕЗ ДІТЕЙ З ФЕНОТИПАМИ ОЖИРІННЯ

### 5.1. Роль однонуклеотидних варіантів гена *FTO*

Нами в результаті повного геномного секвенування в дітей з ожирінням ідентифіковано п'ять SNV: rs1080312 (G>A), rs2287142 (G>A), rs17823223 (C>T), rs542356043 (G>A), rs778691805 (G>T) гена *FTO*.

Нами не виявлено достовірних асоціацій даних SNV гена *FTO* з масою тіла та індексом маси тіла у дітей з ожирінням.

Розподіл частот генотипів перебував у рівновазі Харді-Вайнберга в обох групах дітей із різними фенотипами ожиріння.

Молекулярно-генетична характеристика ідентифікованих SNV гена *FTO* представлена в табл. 5.1.

Серед ідентифікованих SNV гена *FTO* найбільш високопатогенними є три несинонімічні варіанти rs778691805, rs542356043, rs1080312 (CADD=17,32; 8,63; 7,84 відповідно).

#### *Асоціації SNV гена FTO з фенотипами ожиріння у дітей*

Частота зустрічальності SNV гена *FTO* у дітей з різними фенотипами ожиріння представлена в табл. 5.2.

При МНО, АF мутованого А-алелю SNV rs1080312 (t=3,32) і rs2287142 (t=2,29), Т-алелю SNV rs17823223 (t=6,34) та rs778691805 (t=2,29) гена *FTO* була достовірно вищою, ніж частота алелів цих поліморфізмів у здорових європейців нефінського походження,  $p < 0,05$ .

При МУО, АF мутованого А-алелю SNV rs2287142 (t=2,74), Т-алелю SNV rs17823223 (t=3,27) гена *FTO* була достовірно вище, ніж частота алелів цих поліморфізмів у здорових європейців нефінського походження,  $p < 0,05$ .

Характеристика SNV гена *FTO*

SNV, ID	Позиція	GnomAD _maxPOP	Ref	Alt	Наслідок зміни нуклеотидів	Зміна нуклеотидів	Патоген ний внесок за CADD	RawScore	Клінічне значення за ClinVar
rs1080312*	53745367	AFR	G	A	intronic	c.45+7226G>A	7.84	0.35	Не повідомляється
rs2287142	53945351	EAS	G	A	synonymous	c.60G>A	0.14	-0.44	Не повідомляється
rs17823223	53999638	NFE	C	T	intronic	c.230+31617C>T	1.88	-0.05	Не повідомляється
rs542356043*	54013348	NFE	G	A	intronic	c.1364+45327G>A	8.63	0.42	Не повідомляється
rs778691805*	53859781	NFE	G	T	missense	c.129G>T	17.32	1.68	Не повідомляється

**Примітка:** GnomAD\_maxPOP – частотний розподіл мутацій *FTO*. AFR, EAS, NFE представляють країни Африки, Східної Азії, нефінської Європи; Наслідок зміни нуклеотидів – функціональний наслідок варіації по відношенню до транскрипту. Зміна нуклеотиду та положення відносно кодуєчої послідовності ураженого транскрипту в номенклатурі HGVS nomenclature: c. CDS Position Reference Base &gt; Альтернативна база. Приклад: c.223A>T (с. - інтерпретація для кодуєчої послідовності ДНК: перший нуклеотид кодону початку трансляції кодуєчої еталонної послідовності ДНК) [474]. CADD (Combined Annotation Dependent Depletion) - комбіноване анотаційне залежне вичерпання. \*- SNV *FTO* associated with high levels of CADD.

**Частота зустрічальності гена SNV *FTO* у дітей з різними фенотипами ожиріння**

SNV	Максимальна частота алелів в геномі (дані за GnomAD browser)		Частота появи мажорних і мінорних опцій (%)				Значення t-критерія Стьюдента в модифікації Велча		
	Рорmax AF (НОМ <sup>P</sup> ), %	AF NFE, (НОМ <sup>P</sup> ), %	МНО		МУО		t <sub>1</sub>	t <sub>2</sub>	t <sub>3</sub>
			(НОМ <sup>N</sup> ), %	(НЕТ/НОМ <sup>P</sup> ), %	(НОМ <sup>N</sup> ), %	(НЕТ/НОМ <sup>P</sup> ), %			
rs1080312	0,17	0,02	90	10	97	3	<b>3,32*</b>	1,74	<b>2,03*</b>
rs2287142	0,06	0,002	95	5	93	7	<b>2,29*</b>	<b>2,74*</b>	0,6
rs17823223	0,12	0,13	71	29	90	10	<b>6,34*</b>	<b>3,27*</b>	<b>3,49*</b>
rs542356043	0,00005	0,0002	100	0	100	0	0,01	0,01	-
rs778691805	0,000003	0,00002	95	5	100	0	<b>2,29*</b>	0	<b>2,29*</b>

**Примітка:** НОМ<sup>P</sup> - гомозиготний варіант (біалельна однонуклеотидна заміна), НЕТ - гетерозиготний варіант (одноалельна однонуклеотидна заміна), НОМ<sup>N</sup> – «дикий» гомозиготний варіант (відсутність нуклеотидних замін); Рорmax AF - максимальна популяційна частота алелів (Allele frequency - AF) в геномі (дані GnomAD browser); AF NFE - частота алелів для нефінських європейців у геномі (дані GnomAD browser); \* - Критичне значення t-критерія Стьюдента, модифікованого за Велчем >1,97, при якому відмінності в порівнюваних групах вірогідні,  $p < 0,05$ ; t<sub>1</sub> - критерій значущості Стьюдента, модифікований Велчем у групах порівняння МНО та здорових нефінських європейців; t<sub>2</sub> - критерій значущості Стьюдента, модифікований Велчем у групах порівняння МУО та здорових нефінських європейців; t<sub>3</sub> – критерій значущості Стьюдента, модифікований Велчем у групах порівняння МУО та МНО.

Алельна частота мутованого А-алелю SNV rs1080312 ( $t=2,03$ ), Т-алелю SNV rs17823223 ( $t=3,49$ ) і rs778691805 ( $t=2,29$ ) гена *FTO* при MUO також була достовірно нижче, ніж у дітей з МНО,  $p<0,05$ .

Ми не виявили достовірних відмінностей в алельній частоті мутованого А-алелю SNV rs542356043 гена *FTO* серед дітей з ожирінням та здоровими європейцями нефінського походження,  $p<0,05$ .

Нами встановлено, що всі ідентифіковані SNV гена *FTO* у дітей з ожирінням пов'язані як із рівнем запальної активності, так і з лабораторними маркерами метаболічних порушень.

### ***Асоціації SNV гена FTO з маркерами запальної активності***

На підставі даних кореляційного аналізу нами встановлено, що рівень ІЛ-6 у сироватці крові в дітей із фенотипом МНО залежав виключно від SNV rs2287142 гена *FTO* ( $\rho=0,73$ ). У той час, як вміст прозапальних інтерлейкінів (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6) у дітей з фенотипом MUO не залежав від SNV гена *FTO*.

### ***Асоціації SNV гена FTO з порушеннями вуглеводного обміну***

Показники вуглеводного обміну згідно з даними кореляційного аналізу пов'язані з SNV гена *FTO* лише у дітей із фенотипом МНО. Так, SNV rs17823223 та rs1080312 гена *FTO* асоційовані з обміном глюкози.

Наявність алелю Т SNV rs17823223 пов'язана з нижчою концентрацією глюкози в сироватці крові натще ( $\rho= -0,51$ ), у той час як носійство алелю А SNV rs1080312 пов'язано з більш високим рівнем глікемії натще ( $\rho=0,43$ ) та порушеннями толерантності до вуглеводів ( $\rho=0,33$ ).

### ***Асоціації SNV гена FTO з порушеннями ліпідного обміну***

Встановлено, що у дітей з фенотипом МНО SNV rs778691805, rs1080312 гена *FTO* асоційовані з маркерами ліпідного обміну. І, якщо алель Т SNV rs778691805 був асоційованим з високим рівнем вмісту ЛПНЩ у сироватці крові ( $\rho=0,33$ ), то алель А SNV rs1080312 – з низьким рівнем вмісту холестерину,

ЛПНЩ у сироватці крові ( $\rho = -0,42$ ,  $\rho = -0,39$ , відповідно). У дітей з фенотипом MUO тільки SNV rs17823223 був пов'язаний з показниками ліпідограми, у осіб з алелем T SNV rs17823223 відзначався більш високий рівень вмісту ЛПВЩ у сироватці крові ( $\rho = 0,33$ ).

Таким чином, у дітей з ожирінням SNV rs2287142 асоційований з прозапальним статусом, а SNV rs1080312, rs17823223, rs778691805 гена *FTO* – з метаболічними маркерами. У дітей з фенотипом MHO SNV rs17823223 та rs1080312 гена *FTO* різноспрямовано пов'язані з показниками люмена глюкози. Носійство міссенс-варіанту алелю T SNV rs17823223 перешкоджає розвитку глікемії, а інтронного варіанту алелю A SNV rs1080312 сприяє розвитку базальної гіперглікемії. SNV у дітей з ожирінням асоційовані з рівнем концентрації деяких ліпідних фракцій у сироватці крові. SNV rs1080312, rs17823223 мають протекторний антиатерогенний вплив, за рахунок відповідного зниження експресії або активності *FTO*, а rs778691805, навпаки, відрізняються слабкою, але атерогенною дією, завдяки посиленню експресії *FTO*. У дітей з ожирінням міссенс-мутація SNV rs17823223 гена *FTO* пов'язана з накопиченням жирової маси, але не асоційована з метаболічними порушеннями.

## 5.2. Роль однонуклеотидних варіантів гена *LRP1*

Достовірні розбіжності серед дітей в групах порівняння характеризувались наявністю більшої частки дітей з фенотипом MUO, що мали екстремальний тип ожиріння 3 ступеня, абдомінальне ожиріння, підвищення САТ/ДАТ, тригліцеридемії, гіперглікемії, базальної інсулінемії, а також підвищення рівня прозапальних цитокінів в сироватці крові.

В результаті перевірки статистичних гіпотез на основі таблиці спряженості ознак 743 SNV 86 генів-кандидатів, що вивчалися (*DNM3*, *NRXN3*, *COBLL1*, *BDNF*, *STK33*, *PTBP2*, *MTCH2*, *ZNF169*, *KLF9*, *LPP*, *GP2*, *LY86*, *SLC39A8*, *SLC6A14*, *TNNI3K*, *MC4R*, *SIGLECL1*, *NUDT3*, *POC5*, *CDKAL1*, *MAP2K5*, *QPCTL*, *PCSK1*, *ADCY9*, *NEGR1*, *RNF223*, *ССК*, *ZNRF3*, *SEC16B*, *NISCH*, *TMEM212*, *СРЕВ4*, *VEGFA*, *DNAJC27*, *BCDIN3D*, *ITPR2*, *SH2B1*, *ETV5*, *PAX3*, *TBX15*, *FTO*,



*PPARG, GLP1R, ADRB2, ADRB3, AGRP, CARTPT, ENPP1, GHRL, NROB2, SDC3, UCP3, APOC3, ACE, ADIPOQ, ApoA1, ApoA2, ApoA5, APOB, ApoE, CD36, FABP2, TRPV1, SLC2A2, INS, INSIG2, LCT, LEPR, LRP1, PPARA, TAS1R1, TAS2R19, TAS2R38, KCNJ2, TAS2R5, FADS1, NR1H3, MGAT1, DYRK1B, IL6, MRAP2, FGF21, GALNT2, MACO1, APOBR, PNPLA3*), ми отримали перелік SNV генів, асоційованих з MUO (табл. 5.3), для яких гіпотеза незалежності була відхилена з підрахунком сили зв'язку цієї залежності – критерію Cramér's V.

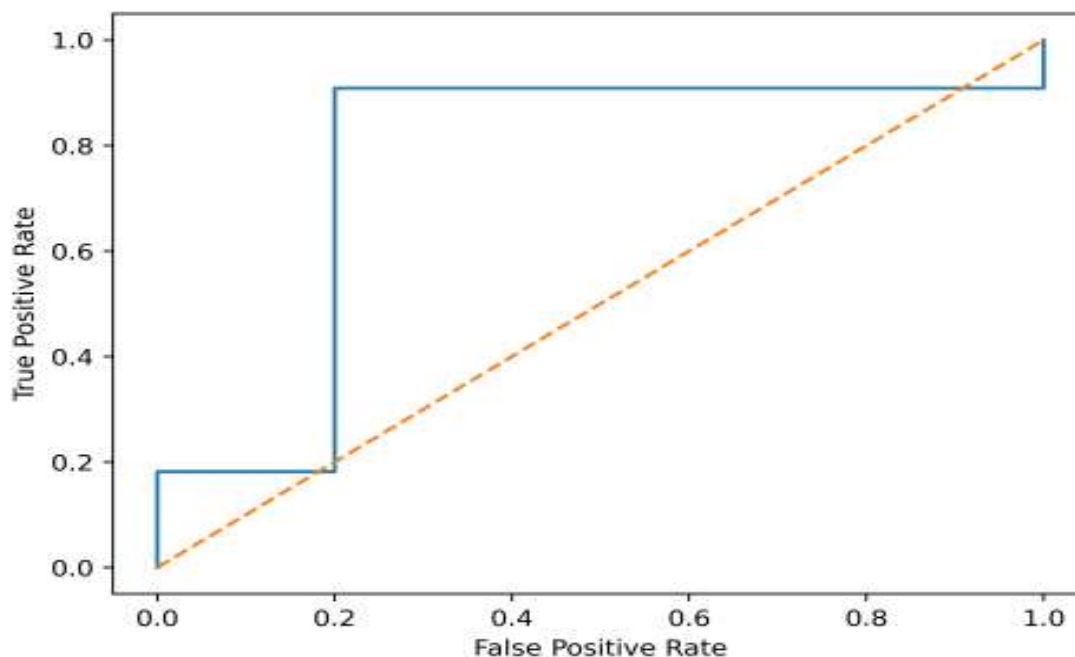
Таблиця 5.3

### Перелік SNV генів, асоційованих з MUO

№ з/п	SNV генів, асоційованих з MUO	Критерій Cramér's, V
1.	rs1800139 <i>LRP1</i> ( <i>LDL receptor related protein 1</i> )- протеїн 1, пов'язаний з рецептором ЛПНЩ	0,44
2.	rs2307111 <i>POC5</i> ( <i>POC5 centriolar protein</i> )- центріолярний білок POC5	0,40
3.	rs61775167 <i>MACO1</i> ( <i>macoilin 1</i> )- макоїлін 1	0,39
4.	rs3790435 <i>LEPR</i> ( <i>leptin receptor</i> )- рецептор лептину	0,38
5.	rs17563686 <i>POC5</i> ( <i>POC5 centriolar protein</i> )	0,37
6.	rs2047059 <i>POC5</i> ( <i>POC5 centriolar protein</i> )	0,37
7.	rs9465994 <i>CDKAL1</i> ( <i>CDK5 regulatory subunit associated protein 1 like 1</i> )- CDK5 регуляторна субодиниця, асоційована з білком 1, подібна 1 типу	0,36
8.	rs877611 <i>TRPV1</i> ( <i>transient receptor potential cation channel subfamily V member 1</i> )- член 1 підродини V катіонного каналу тимчасового рецепторного потенціалу	0,36
9.	rs1800191 <i>LRP1</i> ( <i>LDL receptor related protein 1</i> )	0,34
10.	rs3173798 <i>CD36</i> ( <i>CD36 molecule (CD36 blood group)</i> )- молекула CD36 (група крові CD36)	0,29
11.	rs2230374 <i>ITPR2</i> ( <i>inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 2</i> ) - інозитол 1,4,5-трифосфатний рецептор типу 2	0,28
12.	rs1801282 <i>PPARG</i> ( <i>peroxisome proliferator activated receptor gamma</i> ) - гамма-рецептор, активований проліфератором пероксисом	0,28
13.	rs12623857 <i>PAX3</i> ( <i>paired box 3</i> )- парна коробка 3	0,28

Для списку SNV генів, асоційованих з MUO з таблиці 5.3 критерій Cramér's V варіюється від 0,28 до значення 0,44 в залежності від обраного однонуклеотидного варіанта. Ці показники можна вважати індикатором помірної або навіть відносно високої взаємозалежності показників мутації та фенотипу ожиріння.

ROC-аналіз задачі класифікації сприятливого та несприятливого прогнозу фенотипів ожиріння методом логістичної регресії продемонстрував: точність - 0,83%, чутливість – 0,83%, специфічність – 0,57%. Для верифікації властивості коректного виокремлення різних фенотипів ожиріння в цілому побудована ROC-крива, яка зображена на рис. 5.1.



**Рис. 5.1.** ROC-крива для методу логістичної регресії демонструє валідність прогнозування MUO, асоційованого з SNV rs1800139 *LRP1*, rs2307111 *POC5*, rs61775167 *MACO1*, rs3790435 *LEPR*, rs17563686 *POC5*, rs2047059 *POC5*, rs9465994 *CDKAL1*, rs877611 *TRPV1*, rs1800191 *LRP1*, rs3173798 *CD36*, rs2230374 *ITPR2*, rs1801282 *PPARG*, rs12623857 *PAX3*.

В результаті проведеного повногеномного дослідження у хворих з ожирінням ідентифіковано 51 SNV гену *LRP1* (табл. 5.4).

Характеристика SNV гена *LRP1*

№ з/п	SNV, ID	Позиція	GnomAD_maxPOP	Ref	Alt	Наслідок зміни нуклеотидів	Зміна нуклеотидів	Патогенний внесок за CADD	RawScore	Клінічне значення за ClinVar
1.	rs11172124	57594955	AMR	G	A	intronic	c.10345+19G>A	0,645	-0,129	Не повідомляється
2.	rs113379328	57587039	SAS	G	A	missense	c.7636G>A	9,184	0,892	Ймовірно, доброякісне
3.	rs1140648	57593101	SAS	G	A	synonymous	c.9783G>A	13,71	1,42	Доброякісний
4.	rs1252748027	57594202	EAS	T	A	intronic	c.10015-23T>A	0,55	-0,17	Не повідомляється
5.	rs12814239	57569478	NFE	C	T	synonymous	c.3783C>T	1,65	0,11	Доброякісний
6.	rs1308286524	57594215	EAS	T	A	intronic	c.10015-10T>A	6,50	0,60	Не повідомляється
7.	rs1335360405	57594196	SAS	A	C	intronic	c.10015-29A>C	0,94	-0,03	Не повідомляється
8.	rs138034669	57605824	EAS	A	C	intronic	c.13349+24A>C	14,50	1,55	Не повідомляється
9.	rs138348495	57587056	SAS	G	A	synonymous	c.7653G>A	2,14	0,18	Доброякісний
10.	rs138980324	57588198	NFE	C	T	synonymous	c.7980C>T	6,86	0,64	Ймовірно, доброякісний
11.	rs139916336	57593101	SAS	G	A	synonymous	c.9783G>A	13,71	1,42	Доброякісний/імовірно доброякісний
12.	rs141991304	57599466	NFE	G	A	splice_region	c.11590+6G>A	8,34	0,80	Не повідомляється
13.	rs150340911	57587715	NFE	G	A	missense	c.7838G>A	3,53	0,32	Доброякісний/імовірно доброякісний
14.	rs1799986	57535266	NFE	C	T	synonymous	c.300C>T	4,97	0,45	Доброякісний
15.	rs1800127	57539082	NFE	C	T	missense	c.650C>T	1,99	0,16	Не повідомляється
16.	rs1800137	57548466	EAS	C	T	synonymous	c.1209C>T	14,02	1,47	Доброякісний
17.	rs1800138	57579420	NFE	C	T	synonymous	c.6570C>T	4,65	0,42	Доброякісний
18.	rs1800139*	57585144	SAS	C	T	synonymous	c.7278C>T	7,22	0,68	Доброякісний
19.	rs1800141	57588433	EAS	G	A	synonymous	c.8142G>A	3,31	0,30	Доброякісний
20.	rs1800142	57589067	NFE	C	T	synonymous	c.8322C>T	7,38	0,70	Доброякісний/імовірно доброякісний
21.	rs1800154	57589659	AFR	C	T	synonymous	c.8574C>T	13,53	1,39	Доброякісний
22.	rs1800156	57590797	AFR	C	T	synonymous	c.8925C>T	7,69	0,73	Доброякісний
23.	rs1800158	57593204	EAS	A	G	intronic	c.9865+21A>G	4,55	0,41	Доброякісний
24.	rs1800166	57591458	AFR	C	T	intronic	c.9282+11C>T	25	4,36	Доброякісний

25.	rs1800180	57569513	AMR	G	A	intronic	c.3793+25G>A	25,1	4,37	Доброякісний
26.	rs1800188	57588491	EAS	C	T	intronic	c.8191+9C>T	0,45	-0,22	Доброякісний
27.	rs1800189	57589865	SAS	C	T	splice region	c.8702-5C>T	2,81	0,26	Доброякісний
28.	rs1800191*	57590758	AFR	C	T	splice region	c.8893-7C>T	5,87	0,54	Доброякісний
29.	rs1800194	57567762	AFR	C	T	splice_region	c.3546C>T	1,82	0,14	Доброякісний
30.	rs190093413	57596324	EAS	C	T	splice_region	c.10711+4C>T	2,08	0,17	Доброякісний
31.	rs199538567	57588130	NFE	C	T	splice_region	c.7919-7C>T	10,05	0,98	Не повідомляється
32.	rs199541546	57532232	NFE	C	T	intronic	c.68-10C>T	11,58	1,12	Не повідомляється
33.	rs200442207	57569424	NFE	C	T	synonymous	c.3729C>T	10,90	1,05	Не повідомляється
34.	rs2228187	57571249	NFE	C	T	synonymous	c.4236C>T	5,67	0,51	Доброякісний
35.	rs34423990	57577722	AFR	G	A	intronic	c.5929+30G>A	35	6,80	Не повідомляється
36.	rs34554486	57588127	EAS	C	T	intronic	c.7919-10C>T	13,39	1,37	Доброякісний
37.	rs34574998	57548364	AFR	T	C	synonymous	c.1107T>C	1,81	0,14	Не повідомляється
38.	rs34577247	57578673	NFE	G	A	missense	c.6238G>A	0,60	-0,15	Доброякісний
39.	rs34790089	57561993	NFE	C	T	intronic	c.2995+686C>T	5,88	0,54	Не повідомляється
40.	rs35021926	57606059	AFR	G	A	intronic	c.13494+15G>A	11,24	1,09	Доброякісний
41.	rs35031168	57539194	AFR	G	A	synonymous	c.762G>A	0,37	-0,26	Доброякісний
42.	rs36095408	57522830	NFE	C	G	intronic	c.67+16C>G	20,6	2,86	Не повідомляється
43.	rs367965913	57560017	SAS	C	T	intronic	c.2797+25C>T	2,36	0,21	Не повідомляється
44.	rs371256123	57593777	OTH	G	A	missense	c.9983G>A	12,8	1,29	Не повідомляється
45.	rs6581127	57581028	EAS	C	G	intronic	c.6842-22C>G	30	5,32	Доброякісний
46.	rs7308552	57590735	EAS	T	C	intronic	c.8893-30T>C	2,45	1,22	Доброякісний
47.	rs7308698	57590869	EAS	T	C	synonymous	c.8997T>C	0,93	-0,04	Доброякісний
48.	rs7397167	57589784	EAS	A	C	splice region	c.8699A>C	12,14	1,19	Доброякісний
49.	rs746675318	57579495	NFE	G	A	synonymous	c.6645G>A	1,93	0,16	Не повідомляється
50.	rs76589759	57548605	EAS	C	T	intronic	c.1227+121C>T	17,07	2,07	Не повідомляється
51.	rs79365493	57567723	EAS	C	T	synonymous	c.3507C>T	1,95	0,16	Доброякісний

**Примітка:** GnomAD\_maxPOP – частотний розподіл мутацій *LRP1*. AFR, NFE, AMR, SAS, EAS представляють країни Африки, нефінської Європи, Америки, південної та Східної Азії; Наслідок зміни нуклеотидів –функціональний наслідок варіації по відношенню до транскрипту. Зміна нуклеотиду та положення відносно кодувочої послідовності ураженого транскрипту в номенклатурі HGVS nomenclature: c. CDS Position Reference Base &gt; Альтернативна база. Приклад: c.223A>T (c. - інтерпретація для кодувочої послідовності ДНК: перший нуклеотид кодону початку трансляції кодувочої еталонної послідовності ДНК) [474]. CADD (Combined Annotation Dependent Depletion) - комбіноване анотаційне залежне вичерпання; \*- SNV *LRP1* асоційовані з MUO.

Серед 51 SNV гену *LRP1* найбільший внесок у розвиток MUO виконують rs1800139 (V=0,44) та rs1800191 (V=0,34). Частота зустрічальності SNV гена *LRP1* у дітей з різними фенотипами ожиріння представлена в табл. 5.5.

Таблиця 5.5

**Частота зустрічальності SNV гена *LRP1* у дітей з різними фенотипами ожиріння**

SNV	Максимальна частота алелів в геномі (дані за GnomAD browser)		Частота появи мажорних і мінорних опцій (%)			
	Рормах AF (НОМ <sup>р</sup> ), %	AF NFE, (НОМ <sup>р</sup> ), %	МНО		MUO	
			(НОМ <sup>н</sup> ), %	(НОМ <sup>р</sup> ), %	(НОМ <sup>н</sup> ), %	(НОМ <sup>р</sup> ), %
rs11172124	24	25	57,1	42,9	51,6	48,4
rs113379328	0,03	0,04	95,2	4,8	100	0
rs1140648	65	68	9,5	90,5	3,2	96,8
rs1252748027	1	2	100	0	100	0
rs12814239	5	6	100	0	87,1	12,9
rs1308286524	0,01	0,01	100	0	100	0
rs1335360405	0,03	0,03	100	0	100	0
rs138034669	0	0	95,2	4,8	96,8	3,2
rs138348495	0,07	0,07	100	0	96,8	3,2
rs138980324	0,02	0,03	95,2	4,8	100	0
rs139916336	0,07	0,09	100	0	96,8	3,2
rs141991304	0,01	0,01	95,2	4,8	100	0
rs150340911	0,02	0,01	95,2	4,8	93,5	6,5
rs1799986	14	15	66,7	33,3	77,4	22,6
rs1800127	2	2	85,7	14,3	87,1	12,9
rs1800137	3	2	100	0	96,8	3,2
rs1800138	0,1	0,1	95,2	4,8	100	0
<b>rs1800139</b>	<b>66</b>	<b>69</b>	<b>9,5</b>	<b>90,5</b>	<b>3,2</b>	<b>96,8</b>
rs1800141	3	3	100	0	83,9	16,1
rs1800142	0,7	0,9	100	0	96,8	3,2
rs1800154	33	31	57,1	42,9	32,3	67,7
rs1800156	33	30	57,1	42,9	32,3	67,7
rs1800158	34	26	100	0	83,9	16,1
rs1800166	33	31	57,1	42,9	32,3	67,7
rs1800180	32	31	57,1	42,9	29	71
rs1800188	39	26	100	0	83,9	16,1
rs1800189	66	69	9,5	90,5	3,2	96,8
<b>rs1800191</b>	<b>33</b>	<b>31</b>	<b>57,1</b>	<b>42,9</b>	<b>29</b>	<b>71</b>
rs1800194	33	31	57,1	42,9	25,8	74,2
rs190093413	0,1	0	100	0	96,8	3,2
rs199538567	0	0	100	0	96,8	3,2
rs199541546	0,2	0,2	95,2	4,8	96,8	3,2
rs200442207	0	0	100	0	96,8	3,2
rs2228187	0,1	1	100	0	96,8	3,2

rs34423990	0,06	0	95,2	4,8	96,8	3,2
rs34554486	37	26	95,2	4,8	96,8	3,2
rs34574998	0,1	0	90	10	83,9	16,1
rs34577247	20	20	95,2	4,8	96,8	3,2
rs34790089	22	35	95,2	4,8	83,9	16,1
rs35021926	1	0,7	100	0	83,9	16,1
rs35031168	0	0	100	0	96,8	3,2
rs36095408	0,6	0,7	100	0	96,8	3,2
rs367965913	0	0	100	0	90,3	3,2
rs371256123	0	0	100	0	96,8	3,2
rs6581127	99	99	100	0	96,8	3,2
rs7308552	99	99	100	0	100	0
rs7308698	99	99	100	0	100	0
rs7397167	99	100	100	0	100	0
rs746675318	0	0	95,2	4,8	100	0
rs76589759	0,06	0	95,2	4,8	100	0
rs79365493	0,01	0	95,2	4,8	96,8	3,2

**Примітка:** НОМ<sup>P</sup> - гомозиготний варіант (біалельна одонуклеотидна заміна), НЕТ - гетерозиготний варіант (одноалельна одонуклеотидна заміна), НОМ<sup>N</sup> - «дикий» гомозиготний варіант (відсутність нуклеотидних замін); Popmax AF - максимальна популяційна частота алелів (Allele frequency - AF) в геномі (дані GnomAD browser); AF NFE - частота алелів для нефінських європейців у геномі (дані GnomAD browser).

Розподіл хворих з різними фенотипами ожиріння по генотипам SNV rs1800139 гена *LRP1* представлено в табл. 5.6.

Таблиця 5.6

**Частота зустрічальності генотипов SNV rs1800139 гена *LRP1* у хворих з різними фенотипами ожиріння.**

Генотип	Фенотип ожиріння		Загальнопопуляційна зустрічальність [345]
	МНО	МУО	
CC	9,5%	3,2%	20,9%
CT	33,4%	77,4%	47,0%
TT	57,1%	19,4%	32,1%

У хворих з МНО достовірно рідше зустрічався генотип CC ( $p < 0,05$ ) і частіше генотип TT SNV rs1800139 гена *LRP1* ( $p < 0,02$ ), ніж у загальній людській популяції. У той час як у хворих з МУО обидва гомозиготні генотипи SNV rs1800139 гена *LRP1* зустрічалися достовірно рідше, ніж у загальній людській популяції ( $p < 0,05$ ). Серед хворих з МУО достовірно рідше зустрічався генотип TT SNV rs1800139 гена *LRP1* порівняно з групою хворих з МНО ( $p < 0,01$ ). Можна припустити, що генотип CC SNV rs1800139 гена *LRP1* носить протективний

характер, що запобігає розвитку ожиріння, генотип СТ SNV rs1800139 гена *LRP1* асоційований з розвитком метаболічних розладів, а генотип ТТ SNV rs1800139 гена *LRP1* пов'язаний із низьким ризиком виникнення метаболічних порушень.

Генотип СС SNV rs1800139 гена *LRP1* асоційований з низьким рівнем ризику розвитку як МНО, так і МУО (BP=0,45; 0,15, відповідно), а генотип СТ SNV rs1800139 гена *LRP1* асоційований з високим рівнем ризику розвитку МНО (BP=1,78) та низьким рівнем формування МУО (BP=0,60).

У осіб з МНО та генотипом СТ SNV rs1800139 гена *LRP1* відмічається у 2,32 рази (BP=2,32; ПК=+3,66) підвищений ризик формування МУО та у 1,4 рази (BP=1,4; ПК=+1,42) частіше зустрічається рівень ЛПВЩ у сироватці крові менше 25-го перцентилю до віку.

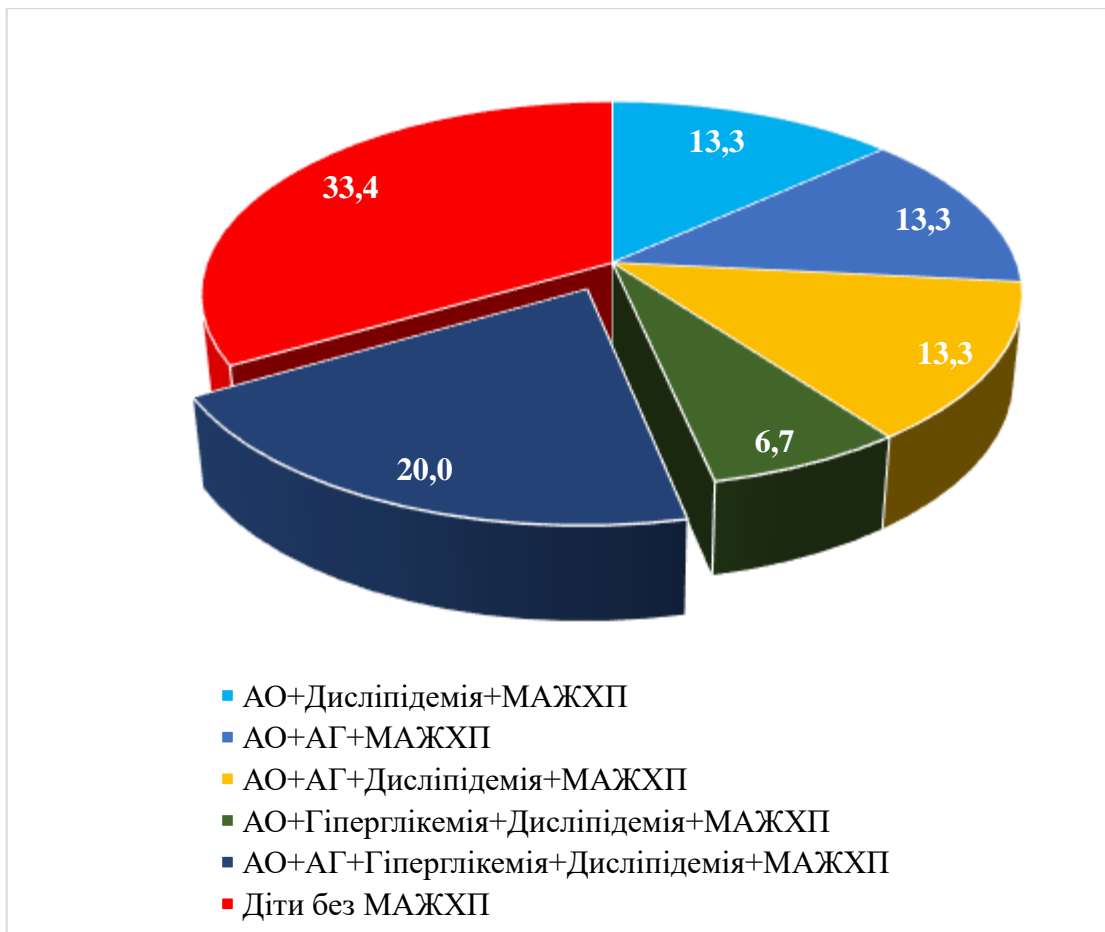
Таким чином, серед популяції дітей, хворих на ожиріння, відзначається широкий спектр різноманітних SNV гена *LRP1*, серед яких найбільший внесок у розвиток фенотипу МУО має SNV rs1800139.

Генотип СТ SNV rs1800139 гена *LRP1* асоційований з високим ризиком формування фенотипу МУО та розвитком дисліпідемії.

Генотип СС SNV rs1800139 гена *LRP1* асоційований з низьким ризиком розвитку ожиріння, а генотип ТТ SNV rs1800139 гена *LRP1* пов'язаний із низьким ризиком виникнення метаболічних порушень.

### **5.3. Роль однонуклеотидних варіантів гена *PNPLA3***

В основній групі найчастішою клінічною асоціацією було поєднання абдомінального ожиріння (АО), дисліпідемії та артеріальної гіпертензії (33,3%), наявність чотирьох маркерів ускладненого перебігу ожиріння відзначено у кожного п'ятого пацієнта з МУО (20%). Гіперглікемія діагностована лише в основній групі в асоціації абдомінального ожиріння з дисліпідемією (6,7%) або в поєднанні з абдомінальним ожирінням і артеріальною гіпертензією (6,7%), рис. 5.2.



**Рис. 5.2. Маркери ускладненого перебігу ожиріння, асоційованого з МУО та МАЖХП**

У контрольній групі в кожного четвертого пацієнта (25%) діагностовано ізольоване абдомінальне ожиріння, у 85% пацієнтів виявлено поєднання двох маркерів ускладненого перебігу ожиріння, а саме ожиріння з початковими проявами артеріальної гіпертензії (САТ/ДАТ=85-90-й перцентиль) – у 35% пацієнтів або асоціації ожиріння з початковими проявами дисліпідемії (ЛПВЩ=11-25-й перцентиль або ТГ=85-90-й перцентиль) – у 20% обстежених.

Порушення глікемії натще та/або толерантності до вуглеводів під час перорального тесту на толерантність до глюкози було виявлено у 33,3% та 16,7% пацієнтів основної групи і не спостерігалось у пацієнтів контрольної групи.

Найбільший внесок у розвиток МУО відзначено при: значенні індексу НОМА, що перевищує 95-й перцентиль (ВР=9,33); ознаки стеатогепатозу під час фіброеластографічного дослідження (ВР=6,33); екстремальне ожиріння (ВР=6);



індекс співвідношення АСТ/АЛТ>1 (BP=3,56); ультразвукові ознаки гепатомегалії за Saverymuttu (BP=3,33); ДАТ вище 90 перцентилія (BP=3,07); САТ вище 90 перцентилія (BP=2,27); ЛПВЩ менше 25-го перцентилія (BP=1,87), табл. 5.7.

Таблиця 5.7

### Відносний ризик розрахунку MUO з 95% довірчим інтервалом

Індикатор	MUO, %	MHO, %	EER <sub>MUO</sub>	CER <sub>MHO</sub>	RR	S	95% CI	Se	Sp
НОМА-IR перевищує 95-й перцентиль	93,3	10	0,933	0,1	<b>9,33</b>	0,67	2,49-34,87	0,93	0,9
Стеатогепатоз за даними фіброеластографії	63	10	0,63	0,1	<b>6,33</b>	0,68	1,65-24,25	0,91	0,62
Екстремальне ожиріння (з масою тіла понад 120% від 95 перцентилія)	16,6	5	0,35	0,05	<b>6</b>	1,01	1-43,76	0,9	0,48
Індекс співвідношення АСТ/АЛТ>1	53,3	15	0,53	0,15	<b>3,56</b>	0,56	1,19-10,64	0,84	0,55
Дані УЗД щодо гепатомегалії	66,7	20	0,67	0,2	<b>3,33</b>	0,47	1,34-8,3	0,83	0,62
ДАТ перевищує 90 перцентиль	76,7	25	0,77	0,25	<b>3,07</b>	0,4	1,4-6,71	0,82	0,68
САТ перевищує 90 перцентиль	56	25	0,57	0,25	<b>2,27</b>	0,42	1-5,15	0,77	0,53
ЛПВЩ менше 25 перцентилія	46	25	0,47	0,25	<b>1,87</b>	0,43	0,8-4,37	0,74	0,48

**Примітка:** абсолютний ризик в основній групі (експериментальна групова частота подій (experimental group event rate - EER); Абсолютний ризик у контрольній групі (control group event rate - CER); Відносний ризик (Relative risk - RR); Стандартна похибка відносного ризику (Relative risk standard error - S); Чутливість (Sensitivity - Se); Специфічність (Specificity - Sp).

МАЖХП діагностовано у дітей основної групи у 66,6 %, а в групі контролю – у 10% пацієнтів у наступному зв'язку з іншими маркерами ускладненого перебігу ожиріння, табл. 5.8, рис. 5.3.

МАЖХП зареєстровано у 50% дівчат і 33% хлопчиків з різними фенотипами ожиріння,  $p < 0,05$ . Ми встановили кореляцію між раннім показником неспецифічного гепатоцелюлярного ураження (АЛТ) і такими клініко-біохімічними параметрами: АРРІ ( $\rho=0,77$ ); АСТ ( $\rho=0,62$ ); стеатогепатоз при УЗД ( $\rho=0,6$ ); маса тіла ( $\rho=0,59$ ); ІМТ ( $\rho=0,59$ ); наявність вираженого ожиріння ( $\rho=0,47$ ); САТ ( $\rho=0,47$ ); гепатомегалія при УЗД ( $\rho=0,45$ ); порушення глікемії натще

( $\rho=0,44$ ); окружність талії ( $\rho=0,43$ ); окружність стегон ( $\rho=0,43$ ); порушення толерантності до вуглеводів ( $\rho=0,35$ ); індекс співвідношення АСТ/АЛТ $<1$  ( $\rho= -0,37$ ); високорослість ( $\rho=0,3$ ); гіперлептинемія ( $\rho=0,29$ ); ABSI ( $\rho= -0,28$ ); артеріальна гіпертензія ( $\rho=0,28$ ); гіперурикемія ( $\rho=0,28$ ) та вік ( $\rho=0,28$ ).

Таблиця 5.8

**Типи асоціації метаболічних маркерів і тригліцеридів при фенотипах ожиріння у дітей 6-18 років**

Типи асоціацій метаболічних маркерів	МУО, %	МНО, %
Ізольоване абдомінальне ожиріння + МАЖХП	0	5
Абдомінальне ожиріння + дисліпідемія + МАЖХП	13,3	5
Абдомінальне ожиріння + артеріальна гіпертензія + МАЖХП	13,3	0
Абдомінальне ожиріння + Артеріальна гіпертензія + Дисліпідемія + МАЖХП	13,3	0
Абдомінальне ожиріння + гіперглікемія + дисліпідемія + МАЖХП	6,7	0
Абдомінальне ожиріння + Артеріальна гіпертензія + Гіперглікемія + Дисліпідемія + МАЖХП	20	0

Серед дітей із ожирінням виявлено 14 варіантів SNV *PNPLA3* (rs139051, rs34179073, rs2294918, rs139047, rs779127153, rs2076212, rs738409, rs738408, rs4823173, rs2072906, rs2076213, rs141106484, rs138736228), включаючи SNV *PNPLA3* у позиції 44322818 (NC\_000002.11: g.44322818C>A), не описані в основній базі даних dbSNP, табл. 5.9.

Виявлено роль наступних генотипів SNV *PNPLA3* у розвитку МУО: GG rs139051 (BP=2; ПК=+3); AG rs141106484 (BP=1,3; ПК=+1,2); CG rs738409 (BP=1,2; ПК=+1); CT rs738408 (BP=1,2; ПК=+1),  $p<0,05$ .

Характеристика SNV *PNPLA3* у фенотипах ожиріння у дітей

Позиція	GnomAD_maxPOP	dbSNP	Ref/Alt	Зиготність (пропорція НОМ <sup>р</sup> /НЕТ/НОМ <sup>н</sup> , %)		Наслідок зміни нуклеотидів	Зміна нуклеотидів	Патогенний внесок за CADD	RawScore	Клінічне значення за ClinVar
				МУО	МНО					
<b>44324676</b>	<b>NFE</b>	<b>rs139051*</b>	<b>A/G</b>	<b>23,3/46,7/30</b>	<b>30/55/15</b>	<b>intronic</b>	<b>c.421-28A&gt;G</b>	<b>4,31</b>	<b>0,103</b>	Не повідомляється
44328832	NFE	rs34179073	C/T	73,3/26,7/0	75/25/0	synonymous	c.561C>T	10,46	0,62	Доброякісний
44342116	AFR	rs2294918	A/G	10/50/40	10/55/35	missense	c.1300A>G	0,02	-0,67	Доброякісний
44323074	EAS	rs139047	G/A	36,7/43,3/20	40/40/20	intronic	c.420+27G>A	2,91	0,02	Не повідомляється
44323036	SAS	rs779127153	G/A	100/0/0	95/5/0	missense	c.409G>A	29,8	4,23	Не повідомляється
44322970	AFR	rs2076212	G/T	86,7/13,3/0	100/0/0	missense	c.343G>T	0,19	0,19	Доброякісний
<b>44324727</b>	<b>AMR</b>	<b>rs738409*</b>	<b>C/G</b>	<b>50/43,3/0,67</b>	<b>55/35/10</b>	<b>missense</b>	<b>c.444C&gt;G</b>	<b>15,73</b>	<b>1,4</b>	Доброякісний/фактор ризику
<b>44324730</b>	<b>AMR</b>	<b>rs738408*</b>	<b>C/T</b>	<b>50/43,3/0,67</b>	<b>55/35/10</b>	<b>synonymous</b>	<b>c.447C&gt;T</b>	<b>1,13</b>	<b>-0,13</b>	Доброякісний
44328730	AMR	rs4823173	G/A	53,3/40/25	55/35/10	intronic	c.487-28G>A	0,22	-0,37	Не повідомляється
44333172	AMR	rs2072906	A/G	53,3/40/25	55/35/10	intronic	c.979+20A>G	0,69	-0,21	Не повідомляється
44322922	AMR	rs2076213	T/G	90/10/0	85/15/0	missense	c.295T>G	1,28	-0,11	Доброякісний/VUS
<b>44324767</b>	<b>AMR</b>	<b>rs141106484*</b>	<b>G/A</b>	<b>93,3/0,67/0</b>	<b>95/5/0</b>	<b>splice_region</b>	<b>c.484G&gt;A</b>	<b>25,9</b>	<b>3,73</b>	VUS
44336019	SAS	rs138736228	G/A	100/0/0	95/5/0	intronic	c.1112+14G>A	1,01	-0,15	Ймовірно, доброякісний
44322818	-	-	A/G	96,7/0,33/0	100/0/0	missense	c.191A>G	0,01	-1,12	Варіант недоступний у базовій базі даних dbSNP

**Примітка:** GnomAD\_maxPOP – частотний розподіл мутацій *PNPLA3*. AFR, NFE, AMR, SAS, EAS представляють країни Африки, нефінської Європи, Америки, південної та Східної Азії; Наслідок зміни нуклеотидів – функціональний наслідок варіації по відношенню до транскрипту. Ref – референсний алель; Alt – альтернативний алель. Зміна нуклеотиду та положення відносно кодуючої послідовності ураженого транскрипту в номенклатурі HGVS nomenclature: c. CDS Position Reference Base > Альтернативна база. Приклад: c.223A>T (c. – інтерпретація для кодуючої послідовності ДНК: перший нуклеотид кодону початку трансляції кодуючої еталонної послідовності ДНК) [474]. CADD (Combined Annotation Dependent Depletion) – комбіноване анотаційне залежне вичерпання; VUS (Variant of unknown significance) – варіант невизначеного значення \* – SNV *PNPLA3* асоційовані з МУО.

Розраховані нами показники CADD для SNV *PNPLA3* характеризувались наступним чином: rs139051 GG – 4,31 (мутація в області інтрона); rs141106484 AG – 25,9 (мутація в області інтрона); rs738409 CG – 15,73 (міссенс-мутація); rs738408 CG – 1,13 (синонімічний варіант).

Встановлено кореляційний зв'язок між раннім показником неспецифічного гепатоцелюлярного ураження (АЛТ) і наступними генотипами SNV *PNPLA3*: CG/GG rs738409 ( $\rho=0,43$ ); CT/TT rs738408 ( $\rho=0,43$ ); GA/AA rs4823173 ( $\rho=0,43$ ); AG/GG rs2072906 ( $\rho=0,43$ ); AG rs141106484 ( $\rho=0,38$ ); AG/GG rs139051 ( $\rho=0,25$ ); CT rs34179073 ( $\rho=-0,24$ ); AG/GG rs2294918 ( $\rho=0,20$ ); TG rs2076213 ( $\rho=-0,19$ ); AG pos. 44322818 ( $\rho=-0,15$ ); GT rs2076212 ( $\rho=-0,13$ ),  $p<0,05$ . Ризик розвитку МАЖХП серед обстеженої когорти дітей із МУО спостерігався при комбінації чотирьох SNV *PNPLA3*: CG rs738409 (BP=1,71); CT rs738408 (BP=1,71); AG rs4823173 (BP=1,57); AG rs2072906 (BP=1,57) з чутливістю (Se)=0,63 і специфічністю (Sp)=0,72, табл. 5.10.

Таблиця 5.10

**Відносний ризик розвитку МАЖХП у дітей із SNV *PNPLA3* з  
розрахунком 95% ДІ**

SNV <i>PNPLA3</i>	EER <sub>МУО</sub>	CER <sub>МНО</sub>	RR	S	95% ДІ	Se	Sp
rs139051	0,61	0,71	0,85	0,29	0,48-1,51	0,74	0,18
rs34179073	0,5	0,68	0,73	0,38	0,35-1,55	0,21	0,63
rs2294918	0,66	0,33	2	0,82	0,4-10,13	0,94	0,18
rs139047	0,53	0,81	0,64	0,26	0,39-1,07	0,52	0,18
rs779127153	-	0,63	-	-	-	-	1
rs2076212	0,25	0,0,69	0,36	0,87	0,06-2,01	0,05	0,73
rs738409	0,8	0,46	<b>1,71</b>	0,3	1-3,11	<b>0,63</b>	<b>0,72</b>
rs738408	0,8	0,46	<b>1,71</b>	0,3	1-3,11	<b>0,63</b>	<b>0,72</b>
rs4823173	0,8	0,5	<b>1,57</b>	0,28	1-2,75	<b>0,63</b>	<b>0,72</b>
rs2072906	0,8	0,5	<b>1,57</b>	0,28	1-2,75	<b>0,63</b>	<b>0,72</b>
rs2076213	1	0,59	1,68	0,16	1,23-2,3	0,16	1
rs141106484	1	0,6	1,65	0,15	1,22-2,22	0,11	1
rs138736228	-	0,63	-	-	-	-	1
g,44322818	1	0,62	1,61	0,15	1,21-2,14	0,05	1

Відносний ризик розвитку МАЖХП за наявності комбінації зазначених чотирьох генотипів SNV *PNPLA3* підвищувався в 1,2 рази серед пацієнтів з МУО. Була виявлена пряма кореляція між асоціацією генотипу CG rs738409 і комбінацією генотипів CT SNV rs738408, GA SNV rs4823173 та AG SNV rs2072906 у пацієнтів із МАЖХП ( $\rho=0,74$ ;  $p<0,05$ ).

Таким чином, наявність наступних генотипів SNV *PNPLA3* зумовлює розвиток МУО: GG rs139051 (BP=2; ПК=3); AG rs141106484 (BP=1,3; ПК=1,2); CG rs738409 (BP=1,2; ПК=1); CT rs738408 (BP=1,2; ПК=1), а поєднання чотирьох генотипів SNV *PNPLA3* (CG rs738409, CT rs738408, GA rs4823173 та AG rs2072906) у дітей з МУО підвищує ризик розвитку МАЖХП в 1,2 рази,  $p<0,05$ . Наявність SNV rs738409 і rs738408 *PNPLA3* впливає як на виникнення МУО, так і на розвиток МАЖХП у дітей.

**Список публікацій у періодичних фахових виданнях, затверджених ДАК України, у яких надрукований зміст розділу:**

1. Abaturov A., Nikulina A. Association of genetic variants of the *FTO* gene and obesity in children. *Port J Pediatr.* 2024;55(2):89-97. doi: 10.24875/PJP.M24000440. (Scopus, Q3).
2. Nikulina A.O. Significance of single-nucleotide variants of anorexigenic hormone genes in childhood obesity. *Medicni perspektivi.* 2024;29(1):108-114. doi.org/10.26641/2307-0404.2024.1.300508. (Scopus).
3. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Метаболічно асоційована жирова хвороба печінки у дітей: монографія. Дніпро. «Ліра», 2021:780.
4. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Однонуклеотидні варіанти гена *PNPLA3* — генетичні модифікатори метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки. *Гастроентерологія.* 2022; 3(56): 72. doi.org/10.22141/2308-2097.56.3.2022.508.
5. Abaturov A., Nikulina A. Role of genetic modification of the *PNPLA3* gene in predicting metabolically unhealthy obesity and associated fatty liver disease in children. *Eur J Clin Exp Med.* 2023;21(1):5–13. doi: 10.15584/ejcem.2023.1.1. (Scopus, Q4).

6. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Метаболічно асоційована жирова хвороба/метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки: загальні положення. *Здоров'я дитини*. 2024; 2 (19): 68-77. doi: 10.22141/2224-0551.19.2.2024.1683. (Scopus, Q4).
7. Abaturov A., Nikulina A., Nikulin D. Single Nucleotide Variants of the *PNPLA3* Gene Are Important Genetic Modifiers for the Progression of Metabolically Unhealthy Obesity in Children. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2023; Volume 142, Supplement, May 2023: 155450. doi.org/10.1016/j.metabol.2023. 155450. (Scopus, Q1).
8. Abaturov O.Ye., Nikulina A.O. Single-nucleotide variant rs1800139 of the *LRP1* gene as a factor in the development of obesity in children. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2024; 3(139): 10-17. doi: 10.15574/SP.2024.139.10.
9. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Генетична схильність до метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки. (огляд літератури). *Здоров'я дитини*. 2024; 3(19): 50-59. doi: 10.22141/2224-0551.19.3.2024.1696.

## РОЗДІЛ 6. АСОЦІАЦІЯ ОДНОНУКЛЕОТИДНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНІВ, АСОЦІЙОВАНИХ З РОЗВИТКОМ МЕТАЗАПАЛЕННЯ З ФЕНОТИПАМИ ОЖИРІННЯ У ДІТЕЙ

### 6.1. Роль однонуклеотидних варіантів гена *VDR*

В цілому, у дітей з ожирінням середній рівень 25-гідроксिवітаміну D складав 21,7 нг/мл і розцінювався як ризик недостатнього споживання вітаміну D. Середній рівень 25-гідроксिवітаміну D у сироватці крові в дітей з MUO був достовірно нижчим, ніж у дітей з МНО ( $14,57 \pm 1,63$  нг/мл порівняно з  $28,82$  нг/мл,  $t=5,64$ ,  $p=0,00061$ ) та класифікувався як дефіцит вітаміну D.

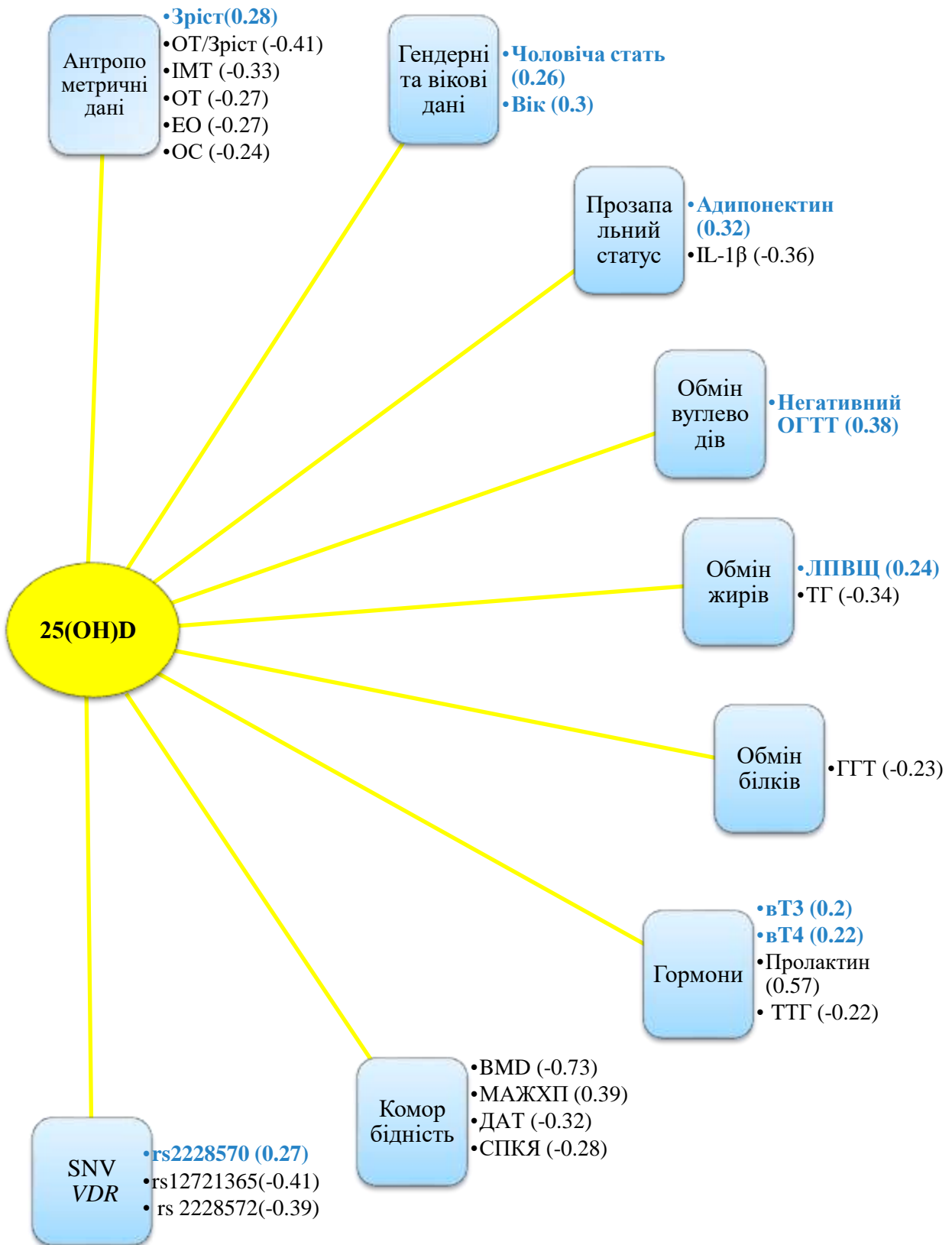
Кореляційна плеяда асоціації між сироватковим рівнем 25-гідроксिवітаміну D та метаболічними, молекулярно-генетичними параметрами при MUO у дітей представлена на рис. 6.1.

#### *Антропометричні критерії*

На підставі кореляційного аналізу виявлено прямий кореляційний зв'язок між сироватковим рівнем 25(OH)D і фізичним розвитком ( $\rho=0,28$ ,  $p<0,05$ ). У той же час, відзначається негативний кореляційний зв'язок між рівнем 25(OH)D в сироватці і антропометричними показниками, що характеризують позитивний енергетичний баланс: співвідношення окружність талії/Зріст ( $\rho= -0,41$ ); ІМТ ( $\rho= -0,33$ ); окружність талії ( $\rho= -0,27$ ); екстремальне ожиріння ( $\rho= -0,27$ ); окружність стегон ( $\rho= -0,24$ ),  $p<0,05$ .

#### *Статеві та вікові критерії*

Встановлено прямий зв'язок між сироватковим рівнем 25(OH)D і віком дитини ( $\rho=0,3$ ), а також належністю обслідуваного пацієнта до чоловічої статі ( $\rho=0,26$ ),  $p<0,05$ .



**Рис. 6.1. Кореляційна плеяда асоціації між сироватковим рівнем 25-гідроксिवітаміну D та метаболічними, молекулярно-генетичними параметрами при МУО у дітей.**

**Примітка:** ЕО - екстремальне ожиріння; ОГТТ - оральний глюкозотолерантний тест; ГГТ - гамма-глутамілтранспептидаза; СПКЯ - синдром полікістозних яєчників; ВМД (Bone mineral density) – мінеральна щільність кісткової тканини.



### ***Прозапальний статус***

На підставі молекулярно-імунологічного дослідження нами виявлено позитивний зв'язок між сироватковим рівнем 25(OH)D і продукованого білою жировою тканиною адипонектину ( $\rho=0,32$ ), який характеризується антидіабетичними, антиатерогенними та протизапальними властивостями. У свою чергу, нами встановлено, що концентрація маркера піроптозу IL-1 $\beta$  зворотно пропорційна рівню 25(OH)D у сироватці крові ( $\rho= -0,36$ ),  $p<0,05$ .

### ***Обмін вуглеводів***

На кореляційній діаграмі продемонстровано прямий зв'язок між сироватковим рівнем 25(OH)D та рівнем фізіологічної постпрандіальної глікемії після проведення орального глюкозо-толерантного тесту ( $\rho=0,38$ ),  $p<0,05$ .

### ***Обмін жирів***

На підставі дослідження ліпідного метаболізму було виявлено слабку кореляцію між сироватковим рівнем 25(OH)D та рівнями ЛПВЩ ( $\rho=0,24$ ). У той же час, встановлена зворотна пропорційна залежність між сироватковим рівнем 25(OH)D та тригліцеридемією ( $\rho= -0,34$ ),  $p<0,05$ .

### ***Обмін білків***

Кореляційний аналіз виявив негативний зв'язок між рівнями 25(OH)D і ферменту гамма-глутамілтранспептидази в сироватці крові ( $\rho= -0,23$ ),  $p<0,05$ .

### ***Гормональний стан***

Дослідження тиреоїдного статусу у пацієнтів з МУО продемонструвало прямий кореляційний зв'язок між рівнями 25(OH)D і вільного тироксину ( $\rho=0,22$ ), вільного трийодтироніну ( $\rho=0,2$ ) в сироватці крові. Цікавим є той факт, що в нашому дослідженні була виявлена негативна кореляція між рівнями 25(OH)D і тиреотропного гормону ( $\rho= -0,22$ ), а також пролактинемією ( $\rho= -0,57$ ),  $p<0,05$ .

### ***Коморбідність***

Фенотип MUO у дітей характеризувався зворотним кореляційним зв'язком між сироватковим рівнем 25(OH)D і коморбідною патологією: показником мінеральної щільності кісткової тканини, асоційованої з остеопенією ( $\rho = -0,73$ ); метаболічно асоційованою жировою хворобою печенки ( $\rho = -0,39$ ); рівнями діастолічного артеріального тиску, пов'язаного з ризиком артеріальної гіпертензії ( $\rho = -0,32$ ), синдромом полікістозних яєчників ( $\rho = -0,28$ ),  $p < 0,05$ .

### ***SNV гена VDR***

У обстежених методом повного геномного секвенування дітей з ожирінням було ідентифіковано п'ять SNV гена *VDR*: rs2228570 (1 DNA варіацій числа копій (copy number variation – CNV): с.2Т>С у 94,23%; rs731236 (2 CNVs: с.11056Т>С, с.1206Т>С у 65,38%); rs10783218 (2 CNV: с.296+8С>Т, с.146+8С>Т у 7,69%); rs2228572 (2 CNV: с.57С>Т, с.207С>Т у 1,92%); rs12721365 (2 CNV: с.1059С>Т, с.909С>Т у 1,92% обстежених).

Кореляція між дефіцитом вітаміну D і SNV гена *VDR* відзначена для наступних генотипів: AA генотип rs12721365 ( $\rho = -0,41$ ), AA генотип rs2228572 ( $\rho = -0,39$ ) та GG rs 2228500 ( $\rho = 0,27$ ),  $p < 0,05$ .

Молекулярно-генетична характеристика виявлених SNV гена *VDR* представлена у табл. 6.1.

Розподіл частот генотипів перебував у рівновазі Харді-Вайнберга в обох розрахованих групах.

Дефіцит вітаміну D корелював із такими генотипами SNV гена *VDR*: AA генотипом SNV rs12721365 ( $\rho = 0,41$ ), AA генотипом SNV rs2228572 ( $\rho = 0,39$ ) і генотипом GG SNV rs 2228570 ( $\rho = -0,27$ ),  $p < 0,05$ .

Біоінформаційний аналіз результатів повногеномного секвенування показав, що у пацієнтів з різними фенотипами ожиріння відзначалися асоціації з певними генотипами SNV гена *VDR*, табл. 6.2, рис. 6.2, 6.3.

Таблиця 6.1

Характеристика SNV гена *VDR*

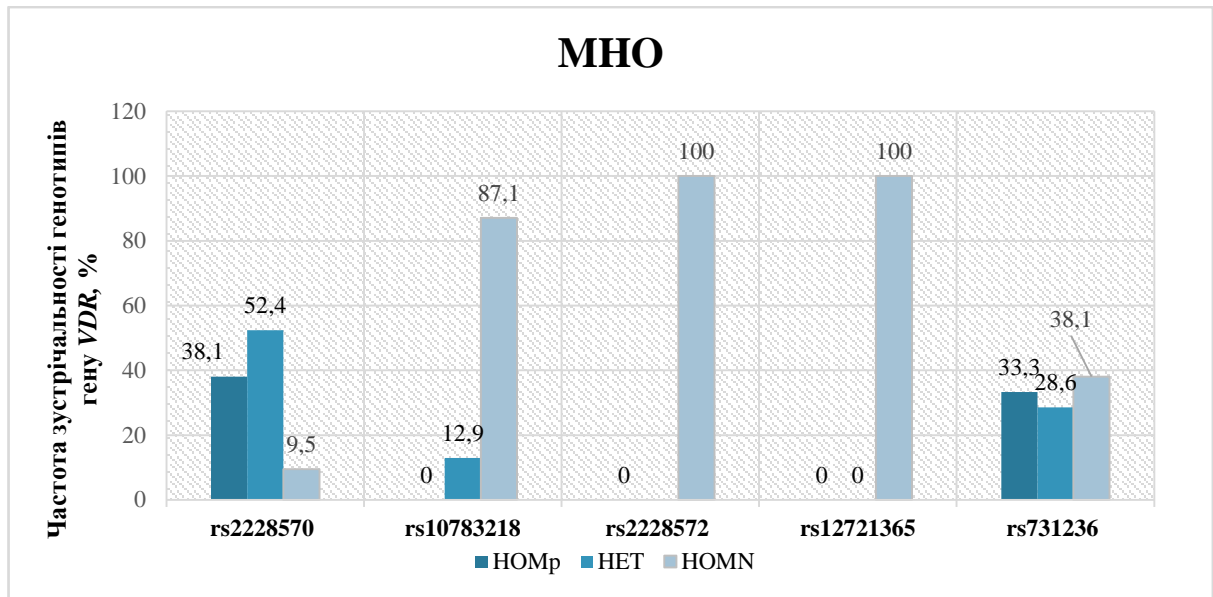
SNV, ID	Позиція	GnomAD_maxPOP	Ref	Alt	Наслідок зміни нуклеотидів	Зміна нуклеотидів	Патогенний внесок за CADD	RawScore	Клінічне значення за ClinVar
rs2228570* ( <i>Fok I</i> ), ID331088	48272895	AFR	A	G	Initiator codon	c.2T>C p.M1?	23,8	3,09	Суперечливі трактування патогенності
rs10783218, ID332626	48272743	AFR	G	A	Splice region	c.296+8C>T c.146+8C>T	2,76	0,01	Доброякісний
rs2228572,* ID869884	48272840	AFR	G	A	Synonymous	c.57C>T c.207C>T	0,78	-0,19	Доброякісний
rs12721365,* ID308880	48240233	NFE	G	A	Splice region	c.1059C>T c.909C>T	0,39	-0,29	Суперечливі трактування патогенності
rs731236* ( <i>Taq I</i> ), ID308887	48238757	NFE	A	G	Synonymous	c.1056T>C c.1206T>C	0,15	-0,43	Доброякісний

**Примітка:** GnomAD\_maxPOP – частотний розподіл мутацій *VDR*. AFR, NFE представляють країни Африки, нефінської Європи; Ref – референсний алель; Alt – альтернативний алель. Наслідок зміни нуклеотидів – функціональний наслідок варіації по відношенню до транскрипту. Зміна нуклеотиду та положення відносно кодуючої послідовності ураженого транскрипту в номенклатурі HGVS nomenclature: c. CDS Position Reference Base &gt; Альтернативна база. Приклад: c.223A>T (c. - інтерпретація для кодуючої послідовності ДНК: перший нуклеотид кодону початку трансляції кодуючої еталонної послідовності ДНК) [474]. CADD (Combined Annotation Dependent Depletion) - комбіноване анотаційне залежне вичерпання;\*- SNV *VDR* асоційовані з MUO.

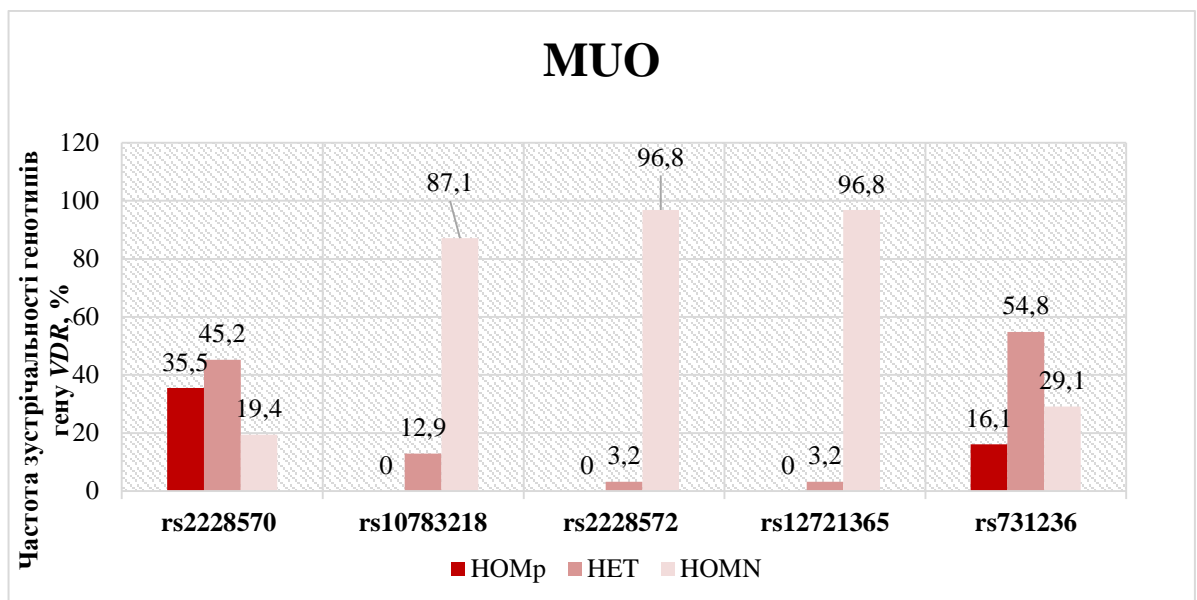
**Порівняльні характеристики частоти алелів (AF) і варіації числа копій (CNV) гена *VDR* у фенотипах ожиріння з AF у світовій популяції та серед європейців нефінського походження**

SNV (genotypes: HOM <sup>P</sup> /HET/HOM <sup>N</sup> )	GnomAD browser		AF (HOM <sup>P</sup> ), %		CNV (%)					
	Рорmax AF (HOM <sup>P</sup> ), %	AF NFE, (HOM <sup>P</sup> ), %			MHO			MUO		
			MHO	MUO	0	1	2	0	1	2
rs2228570 (GG/AG/AA)	77	62	38,1	35,5	4,8	95,2	0	19,4	80,6	0
rs10783218 (AA/AG/GG)	16	4	0	0	90,5	0	9,5	93,5	0	6,5
rs2228572 (AA/AG/GG)	3	2	0	0	100	0	0	96,8	0	3,2
rs12721365 (AA/AG/GG)	0,3	0,3	0	0	100	0	0	96,8	0	3,2
rs731236 (GG/AG/AA)	38	40	33,3	16,1	33,3	4,8	61,9	35,5	3,2	61,3

**Примітка:** HOM<sup>P</sup> - гомозиготний варіант (біалельна однонуклеотидна заміна), HET - гетерозиготний варіант (одноалельна однонуклеотидна заміна), HOM<sup>N</sup> - гомозиготний варіант (відсутність нуклеотидних замін); Рорmax AF- Максимальна частота алелів популяції в геномі (GnomAD browser); AF NFE - Allele frequency for Non-Finnish Europeans in the genome - частота алелів для нефінських європейців у геномі (GnomAD browser).



**Рис. 6.2. Геноти́пи гена *VDR* в осіб з МНО (%).**



**Рис. 6.3. Геноти́пи гена *VDR* в осіб з МУО (%).**

Гомозиготний мутантний генотип GG SNV rs2228570 зустрічався з однаковою частотою в усіх групах: він реєструвався у 35,5% дітей з МУО та у 38,1% дітей з МНО ( $p > 0,05$ ). У той же час, за даними браузера GnomAD, частота зустрічальності в людській популяції генотипа GG SNV rs2228570 становить 62-77%. Серед дітей з ожирінням і SNV rs2228570 гена *VDR*, «дикий» генотип AA ідентифікувався в 19,4% при МУО і в 9,5% випадків – при МНО ( $p < 0,05$ ).

Серед обстежених нами дітей не було виявлено гомозиготних мутантних генотипів AA SNV rs2228572 і AA SNV rs12721365. Гетерозиготний генотип AG

SNV rs2228572 і AG SNV rs12721365 відзначені у 3,2% дітей, виключно, з MUO. Згідно з даними браузера GnomAD, частота зустрічальності в людській популяції даних генотипів становить 2-3% і 0,3% для генотипа AG SNV rs2228572 і генотипа AG SNV rs12721365, відповідно.

Гомозиготний мутантний генотип GG SNV rs731236 зареєстрований у 33,3% дітей з МНО і у 16,4% хворих з MUO, що характеризується двократним зниженням частоти зустрічальності генотипу GG SNV rs731236 серед дітей з MUO, порівняно з контрольною групою та популяцією в цілому (38-40%).

Серед обстежених нами дітей також не було виявлено гомозиготного мутантного генотипа AA SNV rs10783218. Цікавим фактом є абсолютно однакова частота зустрічальності гетерозиготного генотипа AG SNV rs10783218 (12,9%) і гомозиготного «дикого» генотипа GG SNV rs10783218 (87,1%) серед пацієнтів у групах порівняння.

Кореляційний зв'язок між генотипами SNV *VDR* і MUO спостерігався при: генотипах AG SNV rs12721365 ( $\rho=0,21$ ), AG SNV rs2228572 ( $\rho=0,21$ ), GG SNV rs731236 ( $\rho=-0,15$ ) і GG SNV rs2228570 ( $\rho=-0,31$ ),  $p<0,05$ .

Таким чином, ожиріння у дітей, як правило, супроводжується зниженням рівня концентрації вітаміну D у сироватці крові. Ступінь зниження концентрації вітаміну D у сироватці крові пов'язана з ризиком формування кардіометаболічних порушень та розвитком MUO.

Різноманітні генотипи деяких SNV гена *VDR* різною мірою асоційовані з розвитком ожиріння та кардіометаболічних порушень при ожирінні у дітей:

- генотипи AG, як SNV rs12721365, так і rs2228572 гена *VDR* високо асоційовані з розвитком кардіометаболічних порушень;
- генотипи GG, як SNV rs2228570, так і SNV rs731236 гена *VDR* пов'язані з низьким ризиком розвитку кардіометаболічних порушень;
- SNV rs10783218 гена *VDR* не асоціюється з розвитком ожиріння у дітей.

## 6.2. Роль однонуклеотидних варіантів гена *LCT/MCM6*

Згідно з отриманими даними, факторами, що сприяють формуванню МУО, є: високий рівень базальної інсулінемії (18,36 мкОд/мл і вище); спадкова обтяженість за метаболічним синдромом; щоденне вживання червоного м'яса, ковбас, картоплі, рису, маргарину, солодких газованих напоїв; наявність «дикого» генотипу *LCT/MCM6-13910*.

Факторами, що знижують ризик розвитку МУО, можна вважати тривалий час прийому їжі (20 хвилин і більше) і щоденне вживання до 2-3 порцій свіжих овочів і фруктів, що узгоджується з іншими літературними даними [631].

За даними генотипування гена *LCT/MCM6* методом ПЛР, частота МУО ( $p=0,22$ ;  $p=0,02$ ) та екстремального ожиріння ( $p=0,22$ ;  $p=0,022$ ) була вищою у дітей з «диким» генотипом *LCT/MCM6-13910* і становила, відповідно, ВШ=80 (95% ДІ 66,96-88,76) і ВШ=54 (95% ДІ 40,4-67,03), порівняно з носіями мутантних генотипів ( $p=-0,37$ ;  $p<0,001$ ).

Секвенування повного генома за допомогою методу NGS дозволило ідентифікувати 20 SNV гена *LCT* серед дітей з ожирінням: rs3816088, rs748841, rs6719488, rs3213890, rs2236783, rs2278544, rs375845174, rs147652514, rs373 9022, rs2322659, rs3213891, rs116951780, rs140994860, rs17699796, rs35093754, rs2304371, rs148298513, rs3754689, rs4954449, rs147290601 (табл. 6.3) і 11 SNV *MCM6*: rs61752701, rs141448886, rs201537325, rs2289049, rs3087 353, rs1057031, rs143348934, rs3087348, rs4988270, rs2070068, rs141917101 (табл. 6.4).

За нашими даними, найбільш значущий функціональний вплив на розвиток МУО спричиняють три генотипи SNV гена *LCT*: AG rs3213891, Chr. 2: 136552371 (GRCh37); GA rs3213890, Chr. 2:136552188 (GRCh37); CT rs3754689, Chr. 2:136590746 (GRCh37) та один генотип SNV гена *MCM6* – GA rs1057031, Chr. 2:136633962 (GRCh37). Ризик розвитку МУО у дітей з ожирінням за наявності таких генотипів SNV гена *LCT* як AG rs3213891 збільшувався в 1,75 рази (95% ДІ 0,17-18,4); GA rs3213890 – у 2,5 рази (95% ДІ 0,65–10,06); CT rs3754689 – у 3,4 рази (95% ДІ 1-13,6) та за наявності генотипу SNV гена *MCM6* GA rs105703 – у 2,6 рази (95% ДІ 0,65-10), в порівнянні з іншими SNV *LCT/MCM6*.

Характеристика SNV *LCT* при фенотипах ожиріння у дітей

№	Позиція	n	GnomAD_maxPOP	dbSNP (SNV)	Ref/Alt	Зиготність	Наслідок зміни нуклеотидів	CADD	RawScore
1	136587238	2	AFR	rs3816088	G/C	HET	Synonymous	0,009	-0,799136
2	136558157	29	NFE	rs748841	C/T	HET	Intronic	0,027	-0,659869
3	136575199	29	NFE	rs6719488	G/T	HET	Synonymous	0,098	-0,485584
<b>4</b>	<b>136552188</b>	<b>17</b>	<b>OTH</b>	<b>rs3213890*</b>	<b>G/A</b>	<b>HET</b>	<b>Intronic</b>	<b>0,216</b>	<b>-0,375943</b>
5	136594158	29	NFE	rs2236783	G/A	HOM	Synonymous	0,365	-0,300101
6	136546110	30	NFE	rs2278544	A/G	HET	Synonymous	0,389	-0,291058
7	136566101	1	NFE	rs375845174	G/A	HET	Synonymous	0,469	-0,263561
8	136581454	1	AMR	rs147652514	A/T	HET	Intronic	0,49	-0,257192
9	136562472	14	SAS	rs3739022	A/G	HET	Synonymous	0,521	-0,248015
10	136555659	29	NFE	rs2322659	T/C	HET	Missense	2,615	-0,000555
<b>11</b>	<b>136552371</b>	<b>4</b>	<b>EAS</b>	<b>rs3213891*</b>	<b>A/G</b>	<b>HET</b>	<b>Intronic</b>	<b>2,787</b>	<b>0,010692</b>
12	136567154	1	SAS	rs116951780	C/T	HET	Synonymous	3,834	0,074448
13	136567034	1	AMR	rs140994860	G/A	HET	Synonymous	6,35	0,235382
14	136562454	4	NFE	rs17699796	A/G	HET	Synonymous	7,702	0,338832
15	136574968	2	AFR	rs35093754	G/C	HET	Synonymous	8,756	0,433993
16	136561557	37	NFE	rs2304371	G/A	HET	Synonymous	9,667	0,528501
17	136564984	1	AMR	rs148298513	G/A	HET	Intronic	9,746	0,537108
<b>18</b>	<b>136590746</b>	<b>19</b>	<b>AFR</b>	<b>rs3754689*</b>	<b>C/T</b>	<b>HOM/HET</b>	<b>Missense</b>	<b>10,09</b>	<b>0,574319</b>
19	136575534	42	EAS	rs4954449	T/C	HOM	Missense	13,82	1,058787
20	136567206	1	EAS	rs147290601	C/T	HET	Missense	23,8	3,093064

**Примітка:** GnomAD\_maxPOP – частотний розподіл мутацій *LCT*; AFR, AMR, EAS, FIN, NFE, SAS та OTH представляють африканську, американську, східноазіатську, фінську, нефінську європейську, південноазіатську та інші групи населення; Ref – референсний алель; Alt – альтернативний алель; Наслідок зміни нуклеотидів – функціональний наслідок варіації по відношенню до транскрипту. Зміна нуклеотиду та положення відносно кодуєчої послідовності ураженого транскрипту в номенклатурі HGVS nomenclature: c. CDS Position Reference Base > Альтернативна база. Приклад: c.223A>T (с. - інтерпретація для кодуєчої послідовності ДНК: перший нуклеотид кодону початку трансляції кодуєчої еталонної послідовності ДНК) [474]. CADD (Combined Annotation Dependent Depletion) - комбіноване анотаційне залежне вичерпання; \*- SNV *LCT* асоційовані з MUO.



### Характеристика SNV MCM6 при фенотипах ожиріння у дітей

№	Позиція	n	GnomAD_maxPOP	dbSNP (SNV)	Ref/Alt	Зиготність	Наслідок зміни нуклеотидів	CADD	RawScore
1	136598550	1	SAS	rs141917101	T/C	НЕТ	intronic	5,239	0,160458
2	136624155	1	AFR	rs2070068	G/A	НЕТ	intronic	7,639	0,333665
3	136602196	1	NFE	rs4988270	G/A	НЕТ	synonymous	8,453	0,405136
4	136624314	1	EAS	rs3087348	A/C	НЕТ	intronic	8,066	0,370008
5	136605608	1	AMR	rs143348934	G/A	НЕТ	intronic	9,362	0,495651
<b>6</b>	<b>136633962</b>	<b>18</b>	<b>SAS</b>	<b>rs1057031*</b>	<b>G/A</b>	<b>НЕТ/НОМ</b>	<b>5_prime_UTR</b>	<b>9,898</b>	<b>0,554078</b>
7	136623717	1	EAS	rs3087353	C/T	НЕТ	synonymous	11,55	0,749133
8	136624123	1	AFR	rs2289049	G/A	НЕТ	intronic	13,66	1,034057
9	136633927	1	AMR	rs201537325	G/A	НЕТ	synonymous	14,01	1,090330
10	136620315	2	NFE	rs141448886	T/C	НЕТ	missense	23,3	2,866344
11	136627912	1	OTH	rs61752701	G/A	НЕТ	missense	32	4,570014

Примітка: \*- SNV MCM6 асоційовані з MUO.

Ми встановили пряму кореляцію між SNV *LCT* та ризиком MUO при генотипі AG rs3213891 ( $V=0,073$ ;  $C=0,072$ ;  $C'=0,102$ ) слабкої сили та при генотипах GA rs3213890 ( $V=0,284$ ;  $C=0,273$ ;  $C'=0,386$ ), CT rs3754689 ( $V=0,278$ ;  $C=0,268$ ;  $C'=0,379$ ) середньої сили. Також відмічалась пряма кореляція між SNV *MCM6* GA rs1057031 ( $V=0,143$ ;  $C=0,142$ ;  $C'=0,201$ ) і ризиком MUO середньої сили ( $p<0,05$ ).

Розраховані нами показники CADD для SNV *LCT/MCM6* характеризувались наступним чином: GA rs3213890 – 0,216 (мутація в інтронній ділянці гена *LCT*); AG rs3213891 – 2,787 (мутація в області інтрона гена *LCT*); GA rs1057031 – 9,898 (мутація в 5'-нетрансльованій ділянці з основною заміною в 13-й проміжній послідовності (IVS13 с. -13910) гена *MCM6*, що розглядається як варіант невизначеної значущості (Variant of uncertain significance – VUS), згідно з даними браузера GnomAD); CT rs3754689 – 10,09 (міссенс-мутація в гені *LCT*).

Таким чином, формування MUO зумовлюють наступні негативні чинники: рівень базальної інсулінемії більше 18,36 мкОд/мл; спадкова обтяженість за метаболічним синдромом; щоденне вживання червоного м'яса, ковбас, картоплі, рису, маргарину, солодких напоїв; «дикий» генотип *LCT/MCM6*-13910.

Серед генетичних біомаркерів, три з наступних генотипів забезпечують значний внесок у розвиток MUO у дітей із 20 SNV гена *LCT*, які ми ідентифікували при ожирінні: AG rs3213891; GA rs3213890; CT rs3754689.

Серед 11 SNV *MCM6*, діагностованих нами, найбільший внесок у розвиток MUO у дітей має генотип GA rs1057031.

**Список публікацій у періодичних фахових виданнях, затверджених ДАК України, у яких надрукований зміст розділу:**

1. Abaturov A, Nikulina A. The role of vitamin D in metabolically unhealthy obesity in children. *Здоров'я дитини*. 2023; 18(2):29-35. doi.org/10.22141/2224-0551.18.2.2023.1568. (Scopus, Q4).

2. Abaturov A., Nikulina A. Genetically determined vitamin D reception in metabolically unhealthy obesity in children. *Здоров'я дитини*. 2023;18(3):22-28. doi.org/10.22141/2224-0551.18.4.2023.1596. (Scopus, Q4).
3. Abaturov A., Nikulina A., Nikulin D. Single nucleotide variants of the *VDR* gene and cardiometabolic risk in obesity *American Heart Journal*. 2024; January; Volume 267: 116-117. doi.org/10.1016/j.ahj.2023.08.016 (Scopus, Q1).
4. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О., Кривуша О.Л., Алейнікова Т.Д. Генотип – асоційована персоніфікація діагностичного пошуку при ожирінні у дітей із генотипами гена лактази. *Світ медицини та біології*. 2018; 4 (66): 9-14. doi: 10.26724/2079-8334-2018-4-66-9-14. (Web of science).
5. Abaturov A.E., Nikulina A.O. Expression of galectin 9 mRNA in lactose maldigestion and children's obesity. *International Journal of Integrative Pediatrics and Environmental Medicine*. 2019; 5:10-15. doi.org/10.36013/ijipem.v4i1.52.
6. Abaturov A., Stepanov Yu., Nikulina A. Treatment of lactase deficiency in children's obesity with genotype C/C 13910 of lactase gene. *Wiadomości Lekarskie*. 2019; 1 (72): 17-21. (Scopus, Q4).
7. Abaturov A., Nikulina A. Genotype C/C 13910 of the Lactase Gene as a Risk Factor for the Formation of Insulin-Resistant Obesity in Children. *Acta Medica (Hradec Králové)* 2019; 62(4): 150–155. doi.org/10.14712/18059694.2020.4. (Scopus, Q3).
8. Abaturov A, Nikulina A. Functional annotation of lactase gene and its distal enhancer *MCM6* for prediction of metabolically unhealthy obesity. *Pediatrics Polska - Polish Journal of Paediatrics*. 2023;98(1):16-22. doi:10.5114/polp.2023.126132. (Scopus, Q4).
9. Abaturov A., Nikulina A. The role of single nucleotide variants of the lactase gene and the lactase gene enhancer *MCM6* in the development of metabolically unhealthy obesity in children. Collection of materials of the scientific and practical conference with international participation, dedicated to the 100th anniversary of the Tashkent Medical Academy, "100 years of the Tashkent Medical Academy – the era

of great achievements and discoveries" «Tibbiyot nashriyoti matbaa uyi» MCHJ Toshkent; 2022: 84.

10. Abaturov A., Nikulina A. Risk of metabolically unhealthy obesity in children associated with lactase and MCM6 genes. *Journal of rehabilitation medicine*. 2022; 54:16. (Scopus, Q1).

## РОЗДІЛ 7. ПРОГНОЗУВАННЯ НЕКОНТРОЛЬОВАНОГО ПЕРЕБІГУ АУТОІМУННОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1 ТИПУ У ДІТЕЙ

### 7.1. Аналіз предикторів неконтрольованого перебігу аутоімунного цукрового діабету 1 типу у дітей

Для побудови математичної моделі прогнозування ймовірності неконтрольованого перебігу аутоімунного ЦД 1 типу були сформовані 2 групи спостереження. Першу групу (n=22) представили діти з неконтрольованим перебігом аутоімунного ЦД 1 типу, які згідно з цільовими показниками глікемічного контролю (Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence), протягом 1 року катамнестичного спостереження, мали високий ризик глікемічного контролю та рівень  $Hb_{A1c}$  понад 9%. До другої групи (n=31) увійшли пацієнти з контрольованим перебігом аутоімунного ЦД 1 типу, що мали ідеальний, оптимальний чи субоптимальний рівні глікемічного контролю та показник  $Hb_{A1c}$  менш ніж 9%.

Частка хлопчиків і дівчаток в групах спостереження характеризувалась однорідним розподіленням,  $p > 0,05$ . Тоді як, за результатами дослідження M. Natio та співавт. [244] серед дітей з неконтрольованим ЦД 1 типу домінували дівчатка (ВШ 3,39; 95% ДІ 1,03-11,22;  $p = 0,045$ ).

#### *Спадковість*

В нашому дослідженні відносний ризик ускладненого перебігу ЦД 1 типу вірогідно частіше відмічався в осіб зі спадковою обтяженістю за аутоімунною патологією взагалі (ЦД 1 типу, аутоімунним тиреоїдитом, ювенільним ідіопатичним артритом, целиакією):  $VR=5,64$ ;  $PK=+0,62$ . Згідно даних літературних джерел, спадкова обтяженість зумовлює 40-50% впливу на ризик виникнення аутоімунного ЦД 1 типу у пробанда [217]. Цікавим є той факт, що наявність ЦД 1 типу у батьків пробанда рідше спостерігалась при неконтрольованому перебізі захворювання (з боку матері  $VR=0,63$ ;  $PK=-2,03$  та з боку батька  $VR=0,6$ ;  $PK=-2,19$ ), а з боку сибсів, навпаки – частіше ( $VR=1,41$ ;  $PK=+1,49$ ). Цю ситуацію можна пояснити більш ефективним контролем

за перебігом ЦД та наочним прикладом з оволодіння навичкам самоконтролю для дитини з боку батьків, хворих на ЦД, ніж з боку сибсів.

### ***Вікові предиктори***

Неконтрольований перебіг аутоімунного ЦД 1 типу відмічався частіше при дебюті захворювання у дітей віком 1-4 роки або понад 6 років (ВР=1,41; ПК=+1,49), а саме, в 10-12 років (ВР=1,97; ПК=+2,95), тоді як найнижча вірогідність неконтрольованого перебігу спостерігалась у віці 4-6 років: ВР=0,26; ПК= -5,91.

### ***Соціальні предиктори***

У дітей, що проживали в сільській місцевості вірогідно частіше спостерігався неконтрольований перебіг аутоімунного ЦД 1 типу (ВР=1,57; ПК=+1,94), ніж у міських жителів, що ймовірно пояснюється відносною віддаленістю спеціалізованої ендокринологічної допомоги та згідно результатів дослідження М. Michalska та співавт. [398], сильним кореляційним зв'язком ( $r=2,396$ ,  $p<0,001$ ) між концентрацією газоподібних забруднюючих речовин і твердих частинок в атмосферному повітрі ( $ТМ_{10}$ ) при використанні твердого палива, такого як вугілля і деревина, в домашніх господарствах.

### ***Перинатальні чинники***

За нашими даними, перебіг вагітності та черговість народження дитини від певної вагітності матері не асоціювались зі ступенем глікемічного контролю у разі маніфестації ЦД 1 типу. В той же час, народження дитини з масою тіла понад 4000 г (макросомією) було пов'язано з неконтрольованим перебігом наразі виникнення захворювання у дітей старше 6 років (ВР=3,29; ПК=+5,17), що співпадає з результатами дослідження R.R. Goldacre [217] із залученням 3,8 млн британських дітей. Було доведено, що діти, які народилися з масою тіла 4000 г після корекції гестаційного віку, мали більш високу захворюваність на ЦД 1 типу ніж діти, що народилися із середньою масою тіла (3000-3500 г): ВШ 1,23; 95% ДІ 1,03-1,23 і ВШ 1,16; 95% ДІ 1,02-1,31 відповідно, що вказує на статистично значимий тренд ( $p<0,001$ ). Гіпотеза передбачає, що збільшення маси тіла при

народженні призводить до інсулінорезистентності в ранньому дитинстві і може викликати аутоімунний процес в острівцях Лангерганса, що в кінцевому підсумку призведе до ЦД 1 типу.

### ***Нутритивні особливості***

Грудне вигодовування в перші 6 місяців життя визначалось частіше серед дітей контрольної групи спостереження (BP=1,02; ПК=+0,2), що пояснюється вірогідним зменшенням ризику активації аутоантитіл до GAD, під час введення першого злакового прикорму в цьому віковому періоді [363]. Відсутність дотримання режиму харчування на першому році життя співпадало з ризиком неконтрольованого перебігу ЦД 1 типу після 6-ти річного віку (BP=1,18; ПК=+0,73).

### ***Порушення фізичного розвитку***

Неконтрольований перебіг аутоімунного ЦД 1 типу частіше відмічався у дітей з порушеннями фізичного розвитку: як при низькорослості (BP=2,82; ПК=+4,5), так і високорослості (BP=4,23; ПК=+6,26) та дефіциті маси тіла (BP=4,23; ПК=+6,26).

### ***Перенесені інфекційні захворювання***

В нашому дослідженні був виявлений високий відносний ризик ускладненого перебігу ЦД 1 типу на тлі перенесеної скарлатини (BP=4,23; ПК=+6,26), грипу за 1 рік до маніфестації гіперглікемії (BP=6,34; ПК=+8,02) та частих ГРВІ в перші 6 місяців життя (BP=2,01; ПК=+3,04), хронічних осередків інфекції (BP=2,11; ПК=+3,25), що свідчить про доцільність контролю над бактеріоносійством *Streptococcus pyogenes*, сезонної, в тому числі специфічної, профілактики ГРВІ саме серед дітей групи ризику.

### ***Супутні захворювання***

Неконтрольований перебіг аутоімунного ЦД 1 типу частіше спостерігався у дітей з супутньою серцево - судинною патологією (BP=5,64; ПК=+7,5),

нирковими захворюваннями (BP=2,82; ПК=+4,5) та захворюваннями травного тракту (BP=1,41; ПК=+1,49). Отримані дані співпадають з результатами попередніх досліджень М.Т. Jensen та співавт., які наголошують на використанні результатів ехокардіографічного обстеження для прогнозування ЦД 1 типу [277]. Захворюваність на хронічний аутоімунний тиреоїдит в однаковій, за значимістю, мірі асоціювалась з ймовірністю неконтрольованого перебігу аутоімунного ЦД, незалежно від типу тиреоїдного статусу, з ідентичними показниками BP=2,82 та ПК=+4,5. Наявність алергологічної патології пов'язувалась з неконтрольованим перебігом ЦД 1 типу (BP=1,81; ПК=+2,58). Початкові ознаки ретинопатії під час дебюту захворювання вірогідно частіше спостерігались серед дітей основної групи (BP=2,76; ПК=+4,41). Наявність супутньої гінекологічної патології у дівчат асоціювалась з неконтрольованим перебігом ЦД 1 типу (BP=1,5; ПК=+1,76).

### ***Особливості клінічного перебігу***

У пацієнтів з неконтрольованим перебігом аутоімунного ЦД 1 типу відмічався значно подовжений термін (понад 1 місяць) між появою перших симптомів захворювання та первинним зверненням за медичною допомогою (BP=2,11; ПК=+3,25). При цьому, первинна госпіталізація, у пацієнтів з подальшим неконтрольованим перебігом ЦД 1 типу, частіше відбувалась в дитяче реанімаційне відділення, у зв'язку з наявністю порушень функціонування життєво - важливих органів (BP=1,1; ПК=+1,49), що, вірогідно, пояснюється не лише низьким ступенем відповідальності батьків за здоров'я дітей, бар'єру «неприйняття хвороби», а й латентністю клінічних проявів. Цікавим є той факт, що у цих пацієнтів, при дебюті захворювання частіше були відсутні такі типові симптоми, як поліурія, полідипсія, слабкість (BP=0,97; ПК= -0,12). В той же час, прогностично несприятливий фактор рівню контролю ЦД 1 типу після 6-ти річного віку, був зумовлений наявністю глюкозурії (BP=1,18; ПК=+0,73) та пов'язаного з нею енурезу (BP=1,28; ПК=+1,08).

### ***Параклінічні предиктори***



При біохімічному дослідженні крові, гіперглікемія при маніфестації захворювання понад 23 ммоль/л була пов'язана з неконтрольованим перебігом ЦД 1 типу (BP=1,41; ПК=+1,49). Рівень глікозильованого гемоглобіну при дебюті захворювання більш ніж 8% асоціювався з незадовільним прогнозом захворювання (BP=2,75; ПК=+4,39). Низький рівень С-пептиду менш ніж 1,18 нг/мл сполучався з ускладненим перебігом аутоімунного ЦД 1 типу (BP=1,16; ПК=+0,66), що співпадало з результатами інших досліджень [176, 394].

Гіпопротеїнемія менше ніж 59,67 г/л (BP=2,11; ПК=+3,25), зниження лужної фосфатази нижче 327,33 Од/л (BP=1,24; ПК=+2,87), підвищення сечовини понад 4,33 ммоль/л (BP=1,61; ПК=+2,07) та аланінамінотрансферази понад 39,33 Од/л (BP=8,45; ПК=+9,27) асоціювалися з неконтрольованим перебігом ЦД 1 типу.

Зміни внутрішніх органів, що візуалізувались при ультразвуковому дослідженні, вірогідно частіше визначались у дітей основної групи з неконтрольованим перебігом ЦД 1 типу у вигляді гепатозу (BP=1,69; ПК=+2,28) та порушень структури нирок (BP=1,31; ПК=+1,18).

### ***Ризик розвитку залежно від таргетної молекули сприйнятливості до аутоімунної агресії***

За даними різних авторів, методи дослідження антитіл до IA-2α і ZnT8 мають високу специфічність (100% і 97%), але низьку чутливість (42% і 33,3%). Метод визначення антитіл до GAD менш специфічний (70%), але чутливість його більш висока (58,3%) [31, 39, 43]. За результатами нашого дослідження, найбільшого значення, у якості маркерів неконтрольованого перебігу аутоімунного інсуліту, набули антитіла до GAD (BP=1,35; ПК=+1,29). Підвищення рівня антитіл, під час первинної діагностики ЦД 1 типу, до GAD понад 673 Од/мл сполучалось з неконтрольованим перебігом ЦД 1 типу з BP=1,41 та ПК=+1,49 у віці понад 6 років. Підвищення антитіл до IA-2α в дебюті захворювання, за даними літератури, віддзеркалює агресивну деструкцію β-клітин підшлункової залози та більш характерно для дитячого, ніж дорослого віку й згідно даних нашої науково - дослідної роботи при значеннях, що перевищують

1336,6 Од/мл асоціювалось з ускладненим перебігом ( $BP=1,19$ ;  $PK=+0,74$ ). Виявлення антитіл до ZnT8 серед дітей основної групи спостереження, при маніфестації хвороби, понад 25,3 Од/мл було пов'язане з несприятливим перебігом ЦД 1 типу з  $BP=1,17$  та  $PK=+0,7$ . Наявність антитіл до С-кінця ZnT8 зі значенням, вищим за 54,3 Од/л асоціювалось з несприятливим прогнозом з  $BP=2,11$  та  $PK=3,25$ . За даними попередніх досліджень, у пацієнтів з ЦД 1 типу, антитіла до GAD визначались в 64-75%, до IA2α – в 61-77%, до ZnT8 – в 61-80% випадків [244, 658]. Антитіла до хоча б одного з трьох представлених антигенів визначаються приблизно у 86% пацієнтів з дебютом ЦД [302, 612].

## **7.2. Алгоритм побудови прогностичної моделі неконтрольованого перебігу аутоімунного цукрового діабету 1 типу у дітей та приклади розрахунку**

Алгоритм побудови прогностичної моделі включав наступні етапи:

- Обчислення вагових прогностичних коефіцієнтів (ПК) з використанням послідовного аналізу Вальда та визначення коефіцієнту інформативності Кульбака (I) для кожного фактору.

- Відбір факторів з достатньою інформативністю ( $I \geq 0,5$ ) та складання прогностичної таблиці у яку включали тільки ті ознаки, що мали достатню інформативність.

- Розрахунок сумарного балу діагностичних коефіцієнтів ( $\Sigma PK$ ) для кожного спостереження;

- Визначення параметрів логістичної регресії за сумарними балами та розрахунок теоретичної ймовірності неконтрольованого перебігу аутоімунного ЦД 1 типу у дітей для кожного спостереження;

- Розробка шкали оцінки ймовірності неконтрольованого перебігу аутоімунного ЦД 1 типу у дітей за сумою балів;

- Оцінка розробленої прогностичної моделі за таблицями спряженості ознак з аналізом передбачуваної цінності позитивного і негативного результатів.

Ранжування за коефіцієнтом інформативності Кульбака (I) показало, що перші місця серед чинників, що прогнозують неконтрольований прогноз аутоімунного ЦД 1 типу у дітей на ранньому діагностичному етапі, займають: наявність грипу в анамнезі за 1 рік до дебюту ЦД (I=1,73), підвищення аланінамінотрансферази (I=1,27), наявність антитіл до глутаматдекарбоксилази (I=1,14), маніфестація ЦД у віці 1-4 роки або понад 6 років (I=0,98), підвищення сечовини крові (I=0,86), макросомія при народженні (I=0,71), підвищення глікозильованого гемоглобіну понад 8% при дебюті захворювання (I=0,7), зниження лужної фосфатази (I=0,66), обтяжена спадковість за аутоімунними захворюваннями (I=0,62), супутні захворювання серцево - судинної системи (I=0,61), гіперглікемія понад 23 ммоль/л (I=0,56), затримка госпіталізації дитини понад 1 місяць від маніфестації ЦД 1 типу (I=0,54), відсутність режиму вигодовування на 1-му році життя (I=0,52), глюкозурія (I=0,52), часті гострі респіраторні інфекції в анамнезі (I=0,52), гіпопротеїнемія (I=0,51), наявність хронічних осередків інфекції (I=0,50), підвищення FMI до дебюту ЦД понад 12,3 кг/м<sup>2</sup> (I=0,50). Низька прогностична інформативність ( $0,5 > I \geq 0,20$ ) встановлена для: наявності антитіл до С-кінця ZnT8 (I=0,4), високорослості (I=0,35), дефіциту маси тіла (I=0,35). Ці чинники було вилучено з прогностичної таблиці.

На підставі проведеного аналізу, для побудови моделі прогнозування ймовірності неконтрольованого перебігу аутоімунного ЦД у дітей було відібрано наступні 18 факторів зі статистично значущим ( $p < 0,05$ ) впливом на результат. Всі ознаки у прогностичній таблиці розміщені у порядку зменшення їх інформативності. Знак плюс біля діагностичного коефіцієнту свідчить на користь виникнення неконтрольованого перебігу ЦД 1 типу, знак мінус – на користь його відсутності (табл. 7.1).

Таблиця 7.1

**Модель прогнозування ймовірності неконтрольованого перебігу  
аутоімунного ЦД у дітей**

Прогностична ознака	Градація ознаки	Результати послідовного аналізу Вальда		
		ПК	I	Ранг
Наявність грипу за 1 рік до дебюту ЦД	Ні	-2	<b>1,73</b>	1
	Так	<b>8,02</b>		
Рівень аланінамінотрансферази	<39,33 Од/л	-1,52	<b>1,27</b>	2
	>39,33 Од/л	<b>9,27</b>		
Наявність антитіл до глутаматдекарбоксилази	Ні	<b>-8,05</b>	<b>1,14</b>	3
	Так	1,29		
Вік маніфестації ЦД	<b>4-6 років</b>	<b>-5,91</b>	<b>0,98</b>	4
	<4 років або >6 років	1,49		
Рівень сечовини в крові	<b>&lt;4,33 ммоль/л</b>	<b>-4,53</b>	<b>0,86</b>	5
	>4,33 ммоль/л	2,07		
Маса тіла при народженні	< 4000 г	-1,22	<b>0,71</b>	6
	>4000 г	<b>5,17</b>		
Рівень глікозильованого гемоглобіну при дебюті захворювання	<8%	-0,37	<b>0,7</b>	7
	>8%	<b>4,39</b>		
Рівень лужної фосфатази	<b>&lt;327,33 Од/л</b>	<b>2,87</b>	<b>0,66</b>	8
	>327,33 Од/л	-2,19		
Обтяжена спадковість на аутоімунні захворювання	Ні	-0,73	0,62	9
	Так	<b>7,51</b>		
Супутні захворювання серцево – судинної системи	Ні	-0,73	<b>0,61</b>	10
	Так	<b>7,51</b>		
Гіперглікемія при дебюті ЦД	<b>&lt;23 ммоль/л</b>	<b>-2,27</b>	<b>0,56</b>	11
	>23 ммоль/л	1,49		
Термін госпіталізації з моменту захворювання	<b>7 днів</b>	<b>-3,28</b>	<b>0,54</b>	12
	20 днів	1,49		
	30 днів	3,25		
Відсутність режиму вигодовування на 1-му році життя	Ні	<b>-6,29</b>	<b>0,52</b>	13
	Так	0,73		
Часті ГРВІ	Ні	-1,52	<b>0,52</b>	14
	Так	<b>3,04</b>		
Глюкозурія	Ні	<b>-6,29</b>	<b>0,52</b>	15
	Так	0,73		
Гіпопротеїнемія	<b>&lt;59,67 г/л</b>	<b>3,25</b>	<b>0,51</b>	16
	>59,67 г/л	-3,28		
Наявність хронічних осередків інфекції у дитини	Ні	-1,35	<b>0,5</b>	17
	Так	<b>3,25</b>		
FMI до дебюту ЦД, кг/м <sup>2</sup>	≤12,3 кг/м <sup>2</sup>	-1,3	0,5	18
	≥12,3 кг/м <sup>2</sup>	<b>+3,3</b>		

**Примітка:** ПК – прогностичний коефіцієнт; I – коефіцієнт інформативності Кульбака, жирним шрифтом виділені інформативні значення ознаки при I≥0,5.

Для діагностики (прогнозу) захворювання, з використанням ПК виконується послідовна процедура, шляхом підсумування діагностичних (прогностичних) коефіцієнтів, що відповідають виявленим у пацієнта ознакам до моменту досягнення діагностичного порогу. Вибір діагностичних порогів (суми діагностичних коефіцієнтів), що дозволяють спрогнозувати появу патології проводять з використанням похибок 1-го та 2-го типу і для досягнення 95% вірогідності безпомилкового прогнозу орієнтуються на діапазон  $\sum ПК \geq 18,0$  – прогнозується наявність патології, або  $\sum ПК \leq -18,0$  – прогнозується відсутність патології. Відповідно для досягнення 99% вірогідності безпомилкового прогнозу орієнтуються на діапазон відповідно  $\sum ПК \geq 21,0$  та  $\sum ПК \leq -21,0$ . Якщо сума знаходилася у межах між визначеними діагностичними порогоми робиться висновок про недостатність наявної інформації для прийняття рішення із заданим рівнем помилок.

Використовувати розроблену модель прогнозування неконтрольованого перебігу аутоімунного ЦД 1 типу у дітей можна за вищезазначеним принципом роботи, який вважається класичним підходом. Тоді підсумовування балів для кожного пацієнта може закінчуватися при досягненні певного граничного значення  $\sum ПК$  без включення у загальну суму визначеної кількості прогностичних коефіцієнтів.

У якості прикладу використання моделі прогнозування вірогідності неконтрольованого перебігу аутоімунного ЦД 1 типу наводимо клінічну ситуацію: хворий Сергій С., 13 років 5 місяців, перебував в реанімаційному відділенні з приводу цукрового діабету, вперше виявленого, важкого перебігу, діабетичного кетоацидозу III ст., в даний час переведений в ендокринологічне відділення. З моменту дебюту захворювання до госпіталізації пройшло 1,5 місяці. При огляді зріст 1,62 м, маса тіла 46 кг. З анамнезу відомо: дитина від першої фізіологічної вагітності, маса тіла при народженні 4150 г. Штучне вигодовування з народження. Спадковість за ЦД не обтяжена, у матері хронічний аутоімунний тиреоїдит. Диспансерне спостереження у отоларинголога з приводу хронічного тонзиліту (за 1 рік до дебюту ЦД 4 випадки ГРВІ), у гастроентеролога – з приводу

хронічного гастродуоденіту. Інфекційними захворюваннями не хворів. Порушень вікових норм ініціації пубертатного періоду не відмічалось. При обстеженні: глюкоза крові – 16 ммоль/л, в загальному аналізі сечі – глюкозурія. В біохімічному аналізі крові: креатинін 65 мкмоль/л, аланінамінотрансфераза 40 Од/л, лужна фосфатаза 173 Од/л, загальний білок 40 г/л, сечовина 4 ммоль/л. Глікований гемоглобін 8,13%, С-пептид 0,8 нг/мл, антитіла до GAD 680 Од/мл, табл. 7.2.

Таблиця 7.2

**Розрахунок прогнозу неконтрольованого перебігу аутоімунного ЦД 1 типу у Сергія С.**

Прогностична ознака	Градація ознаки	ПК	Показники пацієнта	Оцінка балів пацієнта
Наявність грипу за 1 рік до дебюту ЦД	Ні	<b>-2</b>	Ні	-2
	Так	8,02		
Рівень аланінамінотрансферази	<39,33 Од/л	-1,52	40	9,27
	<b>&gt;39,33 Од/л</b>	<b>9,27</b>		
Наявність антитіл до глутаматдекарбоксилази	Ні	-8,05	Так	1,29
	<b>Так</b>	<b>1,29</b>		
Вік маніфестації ЦД	<b>4-6 років</b>	<b>-5,91</b>	13,5	1,49
	<4 років або >6 років	1,49		
Рівень сечовини в крові	<b>&lt;4,33 ммоль/л</b>	<b>-4,53</b>	4	-4,53
	>4,33 ммоль/л	2,07		
Маса тіла при народженні	< 4000 г	-1,22	4150	5,17
	<b>&gt;4000 г</b>	<b>5,17</b>		
Рівень глікозильованого гемоглобіну при дебюті захворювання	<8%	-0,37	8,13	4,39
	<b>&gt;8%</b>	<b>4,39</b>		
Рівень лужної фосфатази	<b>&lt;327,33 Од/л</b>	<b>2,87</b>	173	2,87
	>327,33 Од/л	-2,19		
Обтяжена спадковість на аутоімунні захворювання	Ні	-0,73	Так	7,51
	<b>Так</b>	<b>7,51</b>		
Супутні захворювання серцево - судинної системи	Ні	-0,73	Ні	-0,73
	<b>Так</b>	<b>7,51</b>		
Гіперглікемія при дебюті ЦД	<b>&lt;23 ммоль/л</b>	<b>-2,27</b>	16	-2,27
	>23 ммоль/л	1,49		
Термін госпіталізації з моменту захворювання	<b>7 днів</b>	<b>-3,28</b>	30	3,25
	20 днів	1,49		
	30 днів	3,25		
Відсутність режиму вигодовування на 1-му році життя	<b>Ні</b>	<b>-6,29</b>	Ні	-6,29
	Так	0,73		
Часті ГРВІ	Ні	-1,52	Так	3,04
	<b>Так</b>	<b>3,04</b>		
Глюкозурія	<b>Ні</b>	<b>-6,29</b>	Так	0,73
	Так	0,73		
Гіпопротеїнемія	<59,67 г/л	-3,28	40	3,25

	>59,67 г/л	3,25		
Наявність хронічних осередків інфекції у дитини	Ні	-1,35	Так	3,25
	Так	3,25		
FMI до дебюту ЦД, кг/м <sup>2</sup>	≤12,3 кг/м <sup>2</sup>	-1,3	10	-1,3
	≥12,3 кг/м <sup>2</sup>	+3,3		
Результат	ΣПК=28,39 дуже висока ймовірність неконтрольованого перебігу аутоімунного ЦД			

Обравши діагностично - значущі показники для пацієнта Сергія К., 13 років 5 місяців (табл. 7.2), ми отримали загальне діагностичне значення 28,39 балів, що відповідає дуже високій ймовірності неконтрольованого перебігу аутоімунного ЦД 1 типу. Наявність несприятливого перебігу ЦД 1 типу була підтверджена вимірюванням глікозильованого гемоглобіну через 1 рік катамнестичного спостереження, який склав 9,1% (I=5,25; VP=2,62; ПК=+4,19).

Показники ефективності запропонованої нами математичної моделі прогнозування, при використанні із залученням 53 пацієнтів, становили: тест прогнозування негативного результату - 86,1%. Частка вірного передбачення фактичної приналежності пацієнта до тієї чи іншої групи (має несприятливий перебіг аутоімунного ЦД 1 типу чи ні) склала 87,9%, що вказує на високу узгодженість реального розподілу спостережень за наявністю неконтрольованого перебігу аутоімунного ЦД 1 типу та розподілу на підставі прогностичної моделі.

#### **Список публікацій у періодичних фахових виданнях, затверджених ДАК України, у яких надрукований зміст розділу:**

1. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О., Петренко Л.Л., Єнговатова В.А., Турова С.В., Макогон І.М. Прогнозування неконтрольованого перебігу аутоімунного цукрового діабету 1 типу у дітей. Здоров'я дитини. 2020; 2 (15): 6-15. doi: 10.22141/2224-0551.15.2.2020.200268.

2. Abaturov A.E., Nikulina A.O., Petrenko L.L., Sova D.Yu. Stratification of controlled course of autoimmune diabetes mellitus as a low-level inflammation in children. Topical issues of the development of modern science. Publishing House "Accent". Sofia, Bulgaria. 2020:15-21.

## РОЗДІЛ 8. ПРОГНОЗУВАННЯ МЕТАБОЛІЧНО НЕЗДОРОВОГО ОЖИРІННЯ У ДІТЕЙ

### 8.1. Роль клінічних прогностичних маркерів при розвитку MUO у дітей

Попередні міжнародні дослідження повногеномних асоціацій людини (GWAS), виявили специфічні генетичні маркери або локуси, пов'язані з ожирінням. Більшість досліджень стосувалось локусів, пов'язаних з дитячим і дорослим ожирінням, однаковою мірою, і більшість із цих локусів були в некодуючих областях геному, що значно ускладнює вивчення їх механізмів [353].

Для побудови математичної моделі прогнозування ймовірності MUO у дітей на ранньому діагностичному етапі були виділені дві групи:

- Перша група дітей (n=204), у яких спостерігався фенотип MUO;
- Друга група дітей (n=146) з ознаками МНО.

Проведене нами клініко-генетичне обстеження дітей з ожирінням віком 6-18 років характеризувалось залученням повного геномного секвенування та послідуочим біоінформаційно-статистичним аналізом 795 прогностичних маркерів.

Кількісне значення площі під ROC-кривою (англ. area under ROC curve – AUC) ми інтерпретували в показниках діагностичної точності за Šimundić A-M. [520], табл. 8.1, 8.2.

Таблиця 8.1

### Діагностична точність за чутливістю, специфічністю, значенням площі під ROC-кривою клінічних прогностичних маркерів при розвитку MUO у дітей

№ з/п	Прогностичні маркери	Оптим альна точка відсікання	Se, %	Sp, %	Індекс Юдена	AUC	AUC 95 % ДІ	Рівень значущості p AUC
<i>Відмінна діагностична точність (AUC ≥ 0,9)</i>								
1.	Адипонектин, мкг/мл	<7,0	90,91	96,34	0,87	0,94	0,90-0,98	<0,0001
2.	ІЛ-1β, пг/мл	≥2,7	76,19	97,26	0,73	0,92	0,88-0,97	<0,0001



3.	Зниження мінеральної щільності кісткової тканини, СКВ	$\geq 5,0$	81,25	95	0,76	0,93	0,87-0,99	$<0,0001$
4.	FMI, $\text{кг}/\text{м}^2$	$\geq 12,3$	65,62	100	0,66	0,92	0,85-0,99	$<0,0001$
5.	Лептин, $\text{нг}/\text{мл}$	$\geq 28,0$	81,09	87,41	0,69	0,90	0,87-0,94	$<0,0001$
<i>Дуже добра діагностична точність (<math>AUC \geq 0,8</math>)</i>								
6.	НОМА-IR, до лікування	$\geq 3,67$	88,24	82,88	0,71	0,89	0,85-0,92	$<0,0001$
7.	СРБ, $\text{мг}/\text{л}$	$\geq 2,1$	90,59	81,4	0,72	0,88	0,81-0,95	$<0,0001$
8.	Інсулін базальний, $\text{мкОд}/\text{мл}$	$\geq 18,0$	79,9	88,36	0,68	0,88	0,84-0,92	$<0,0001$
9.	САТ, перцентиль	$\geq 85,0$	78,43	81,51	0,60	0,84	0,79-0,88	$<0,0001$
10.	ПФР-1, $\text{нг}/\text{мл}$	$\geq 174,0$	85,71	77,78	0,63	0,83	0,67-0,99	$<0,001$
11.	Коефіцієнт атерогеності, UI	$\geq 2,38$	85,22	67,38	0,53	0,83	0,79-0,87	$<0,0001$
12.	Окружність талії, перцентиль	$\geq 99,0$	55,88	96,58	0,43	0,82	0,78-0,86	$<0,0001$
13.	ДАТ, перцентиль	$\geq 80,0$	75,49	78,08	0,54	0,81	0,77-0,86	$<0,0001$
<i>Добра діагностична точність (<math>AUC \geq 0,7</math>)</i>								
14.	VAI	$\geq 1,11$	78,92	70,55	0,49	0,79	0,74-0,84	$<0,0001$
15.	ІЛ-6, $\text{пг}/\text{мл}$	$\geq 4,01$	71,43	98,53	0,70	0,77	0,69-0,84	$<0,0001$
16.	25-гідроксикальциферол, $\text{нг}/\text{мл}$	$< 21,9$	72,22	72,73	0,45	0,77	0,69-0,85	$<0,0001$
17.	Співвідношення ОТ/ОС	$\geq 0,81$	78,92	62,33	0,41	0,76	0,70-0,81	$<0,0001$
18.	Співвідношення ОТ/Зріст	$\geq 0,53$	62,75	76,71	0,39	0,76	0,71-0,81	$<0,0001$
19.	Гепатомегалія за УЗД	$\geq 1,0$	63,37	86,71	0,50	0,75	0,71-0,79	$<0,0001$
20.	Окружність стегон, $\text{см}$	$\geq 104,5$	43,63	91,78	0,35	0,75	0,69-0,80	$<0,0001$
21.	ХС ЛПВЩ, перцентиль	$\geq 84,0$	67,16	73,29	0,40	0,75	0,70-0,80	$<0,0001$
22.	Фіброз печінки, ступінь	$\geq 2,0$	51,98	94,41	0,46	0,74	0,70-0,78	$<0,0001$
23.	Заняття спортом, хв/добу	$< 50,0$	62,75	76,71	0,39	0,74	0,69-0,79	$<0,0001$
24.	Екранний час, год/добу	$\geq 5,0$	60,78	79,45	0,40	0,74	0,69-0,80	$<0,0001$
25.	ХС ЛПНЩ, перцентиль	$\geq 84,0$	69,95	70,21	0,40	0,73	0,68-0,79	$<0,0001$
26.	АСТ, UI/L	$\geq 21,7$	66,18	71,92	0,38	0,73	0,67-0,80	$<0,0001$
27.	АМГ, $\text{нг}/\text{мл}$	$\geq 69,8$	62,5	100	0,63	0,73	0,42-1,00	0,037
28.	ТГ, перцентиль	$\geq 87,0$	73,53	66,44	0,40	0,72	0,66-0,77	$<0,0001$
29.	APRI (АСТ/тромбоцити)	$\geq 0,08$	52,94	82,19	0,35	0,71	0,65-0,76	$<0,0001$
30.	Рівень ожиріння понад 95-й перцентиль, %	$\geq 119,0$	50,98	84,25	0,35	0,71	0,66-0,77	$<0,0001$

**Примітка:** Se – чутливість, Sp – специфічність.

Таблиця 8.2

Діагностична точність за значенням площі під ROC-кривою, чутливістю, специфічністю генетичних прогностичних маркерів при розвитку MUO у дітей

Прогностичні маркери	Оптимальна точка відсікання	Se, %	Sp, %	Індекс Юдена	AUC	AUC 95 % ДІ	Рівень значущості, p AUC
<i>Добра діагностична точність (AUC ≥ 0,7)</i>							
<i>LRP1</i> rs1800139_MUT:HET	≥1,0	78,12	70	0,48	0,74	0,61-0,87	<0,0007
<i>LRP1</i> rs1800139_MUT:HOM	<1,0	81,25	60	0,41	0,71	0,58-0,84	0,0027
<i>POC5</i> rs2307111_MUT:HET	<1,0	71,88	70	0,42	0,71	0,58-0,84	0,0035
<i>Середня діагностична точність (AUC ≥ 0,6)</i>							
<i>LRP1</i> rs1800191_MUT:HET	≥1,0	68,75	70	0,39	0,69	0,56-0,83	0,007
<i>LRP1</i> rs1800194_MUT:ANY	≥1,0	75	60	0,35	0,68	0,54-0,81	0,02
<i>LRP1</i> rs1800194_MUT:HET	≥1,0	71,88	65	0,37	0,68	0,55-0,82	0,009
<i>MACO1</i> rs61775167_MUT:ANY	≥1,0	90,62	45	0,36	0,68	0,56-0,80	0,003
<i>LRP1</i> rs1800180_MUT:HET	≥1,0	68,75	65	0,34	0,67	0,53-0,80	0,02
<i>LRP1</i> rs1800189_MUT:HET	≥1,0	68,75	65	0,34	0,67	0,53-0,80	0,02
<i>LEPR</i> rs3790435_MUT:HET	≥1,0	68,75	65	0,34	0,67	0,53-0,80	0,02
<i>LRP1</i> rs1140648_MUT:HET	≥1,0	68,75	65	0,34	0,67	0,53-0,80	0,02
<i>CD36</i> rs3173798_MUT:ANY	<1,0	84,38	40	0,24	0,62	0,50-0,75	0,05
<i>CDKALI</i> rs9465994_MUT:HET	≥1,0	59,38	70	0,29	0,6	0,51-0,78	0,04
<i>CDKALI</i> rs9465994_MUT:HOM	<1,0	93,75	35	0,29	0,64	0,53-0,76	0,008
<i>COBLL1</i> rs62173958_MUT:ANY	<1,0	78,12	45	0,23	0,62	0,48-0,74	0,05
<i>GLPIR</i> rs1042044_MUT:HET	≥1,0	46,88	80	0,27	0,63	0,51-0,76	0,05
<i>ITPR2</i> rs12313993_MUT:ANY	<1,0	84,38	40	0,24	0,62	0,50-0,75	0,05
<i>VDR</i> rs12721365_MUT:HET	≥1,0	40,62	85	0,26	0,63	0,51-0,75	0,05
<i>ITPR2</i> rs2230378_MUT:HET	≥1,0	37,5	90	0,28	0,64	0,53-0,75	0,03
<i>LEPR</i> rs3790435_MUT:ANY	≥1,0	78,12	50	0,28	0,64	0,51-0,78	0,04
<i>LRP1</i> rs1140648_MUT:HOM	<1,0	71,88	55	0,27	0,63	0,50-0,77	0,05
<i>LRP1</i> rs1800154_MUT:ANY	≥1,0	68,75	60	0,29	0,64	0,51-0,78	0,04
<i>LRP1</i> rs1800154_MUT:HET	≥1,0	65,62	65	0,30	0,65	0,52-0,79	0,03
<i>LRP1</i> rs1800180_MUT:ANY	≥1,0	71,88	60	0,32	0,66	0,52-0,8	0,024
<i>LRP1</i> rs1800191_MUT:ANY	≥1,0	71,88	60	0,32	0,66	0,52-0,8	0,02
<i>POC5</i> rs2307111_MUT:ANY	<1,0	46,88	85	0,32	0,66	0,54-0,78	0,02
<i>TRPV1</i> rs877611_MUT:ANY	≥1,0	62,5	70	0,33	0,66	0,53-0,8	0,024
<i>POC5</i> rs17563686_MUT:HET	<1,0	65,62	65	0,31	0,65	0,52-0,79	0,03
<i>PTBP2</i> rs273886_MUT:HOM	≥1,0	50	80	0,3	0,65	0,52-0,78	0,03
<i>TRPV1</i> rs877611_MUT:HET	≥1,0	50	80	0,30	0,65	0,52-0,78	0,03
<i>PAX3</i> rs12623857_MUT:HET	≥1,0	43,75	85	0,29	0,64	0,53-0,76	0,03
<i>PAX3</i> rs12623857_MUT:HOM	<1,0	43,75	85	0,29	0,64	0,53-0,76	0,03
<i>PPARG</i> rs1801282_MUT:ANY	≥1,0	37,5	90	0,28	0,64	0,53-0,75	0,03
<i>PTBP2</i> rs6699932_MUT:ANY	≥1,0	53,12	75	0,28	0,64	0,51-0,77	0,05
<i>CCK</i> rs754635_MUT:HOM	≥1,0	53,12	75	0,28	0,64	0,52-0,79	0,05
<i>TAS2R38</i> rs713598_MUT:HET	≥1,0	56,25	70	0,26	0,63	0,50-0,77	0,05

<i>LRP1</i> rs1800189_MUT:HOM	<1,0	71,88	55	0,27	0,63	0,50-0,77	0,05
<i>MCM6</i> rs1057031_MUT:ANY	<1,0	100	15	0,15	0,60	0,50-0,66	0,03
<i>FTO</i> rs17823223_MUT:ANY	<1,0	87,5	25	0,13	0,60	0,50-0,68	0,05
<i>PNPLA3</i> rs738409_MUT:ANY	≥1,0	42,5	10 0	0,33	0,60	0,50-0,62	0,05
<i>GHRL</i> rs4684677_MUT:ANY	≥1,0	20	95	0,14	0,60	0,48-0,65	0,05

**Примітка:** MUT:HET≥1,0 – наявність моноалельної заміни нуклеотиду (гетерозиготної мутації) в певному SNV гена; MUT:HOM≥1,0 – наявність біалельної заміни нуклеотиду (гомозиготної мутації) в певному SNV гена; MUT:ANY≥1,0 – наявність будь-якої заміни нуклеотидів: як моноалельної (гетерозиготної мутації), так і біалельної (гомозиготної мутації) в певному SNV гена.

MUT:HET<1,0 – відсутність моноалельної заміни нуклеотиду (гетерозиготної мутації) в певному SNV гена; MUT:HOM≥1,0 – відсутність біалельної заміни нуклеотиду (гомозиготної мутації) в певному SNV гена; MUT:ANY≥1,0 – відсутність будь-якої заміни нуклеотидів: як моноалельної (гетерозиготної мутації), так і біалельної (гомозиготної мутації) в певному SNV гена.

Для клінічних ознак, які мали доведену статистично значущу діагностичну точність відносно результуючого показника – наявності MUО, яка характеризувалась як добра ( $AUC \geq 0,7$ ), проводився аналіз достовірності розбіжностей у виділених групах та обчислювалося ВШ із 95 % ДІ за допомогою простого логістичного регресійного аналізу (табл. 8.3).

Таблиця 8.3

### Відношення шансів впливу клінічних факторів ризику на розвиток MUО з оптимальними точками відсікання градації ознаки

№ з/п	Прогностичні маркери	Оптимальна точка відсікання	ВШ	95% ДІ	Рівень значущості, р
1.	Адипонектин, мкг/мл	<7,0	263,33	67,39 – 1028,93	<0,001
2.	ІЛ-6, пг/мл	≥4,01	167,5	22,23 – 1261,99	<0,001
3.	ІЛ-1β, пг/мл	≥2,7	113,6	25,98 – 496,71	<0,001
4.	Остеопенія	≥5,0	82,33	9,14 – 741,68	<0,001
5.	FMІ, кг/м <sup>2</sup>	≥12,3	76,65	4,24 – 1386,69	0,003
6.	СРП, мг/л	≥2,1	42,11	14,61 – 121,34	<0,001
7.	НОМА-ІР, до лікування, %	≥3,67	36,3	19,81 – 66,52	0,001
8.	Інсулін базальний, мкОд/мл	≥18,0	30,17	16,38 – 55,56	<0,001
9.	Лептин, нг/мл	≥28,0	29,79	16,23 – 54,68	<0,001
10.	Окружність талії, перцентиль	≥99,0	24,1	9,48 – 61,29	<0,001
11.	ІПФР-1, нг/мл	≥174,0	21	2,87 – 153,76	0,003
12.	Фіброз печінки, ступінь	≥2,0	18,27	8,50 – 39,25	<0,001
13.	АМГ, нг/мл	≥69,8	17,29	0,71 – 419,95	0,05
14.	САТ, перцентиль	≥85,0	16,03	9,39 – 27,36	<0,001
15.	Коефіцієнт атерогеності, UI	≥2,38	11,91	7,05 – 20,11	<0,001
16.	Гепатомегалія за УЗД	≥1,0	11,29	6,44 – 19,79	<0,001
17.	ДАТ, перцентиль	≥80,0	10,97	6,62 – 18,19	<0,001
18.	VAI	≥1,11	8,97	5,50 – 14,64	<0,001
19.	Окружність стегон, см	≥104,5	8,64	4,50 – 16,59	<0,001

20.	25-гідроксикальциферол, нг/мл	<21,9	6,93	3,27 - 14,70	<0,001
21.	Співвідношення ОТ/ОС	$\geq 0,81$	6,19	3,85 - 9,96	<0,001
22.	Екранний час, год/добу	$\geq 5,0$	6	3,67 - 9,78	<0,001
23.	Рівень ожиріння понад 95-й перцентиль, %	$\geq 119,0$	5,56	3,30 - 9,38	<0,001
24.	ХС ЛПВЩ, перцентиль	<30,0	5,61	3,51 - 8,97	<0,001
25.	Співвідношення ОТ/Зріст	$\geq 0,53$	5,55	3,44 - 8,94	<0,001
26.	Заняття спортом, хв/добу	<50,0	5,55	3,44 - 8,94	<0,001
27.	ТГ, перцентиль	$\geq 87,0$	5,5	3,46 - 8,74	<0,001
28.	ХС ЛПНЩ, перцентиль	$\geq 84,0$	5,49	3,43 - 8,77	<0,001
29.	APRI (АСТ/тромбоцити)	$\geq 0,08$	5,19	3,13 - 8,61	<0,001
30.	АСТ, UI/L	$\geq 21,7$	5,01	3,15 - 7,96	<0,001

В результаті ми відокремили найбільш потенційно інформативні предиктори формування MUO у дітей.

При визначенні градації кількісних змінних використовувалися загальновизнані уявлення щодо факторів ризику ускладненого ожиріння, що перебігає з метазапаленням [22, 116, 538].

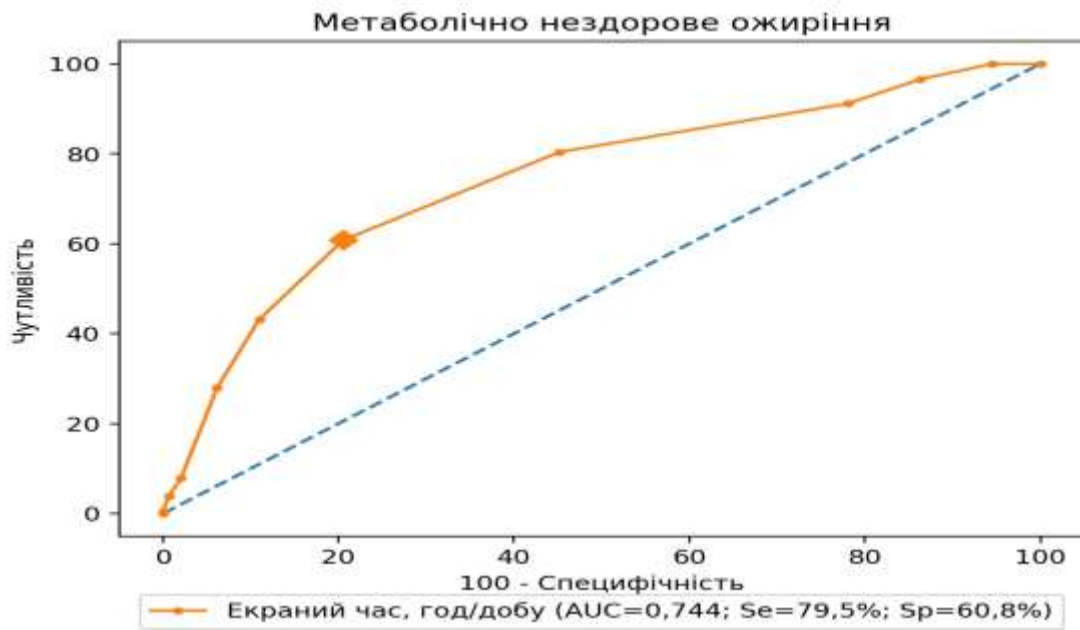
Як показали результати оцінки відношення шансів, розвиток ожиріння, що перебігає з метаболічно нездоровим фенотипом обумовлений внеском як низки клінічних, так і генетичних факторів ризику.

Найбільший внесок у формування MUO здійснюють наступні групи негативних клінічних факторів ( $ВШ > 1$ ,  $p < 0,001$ ).

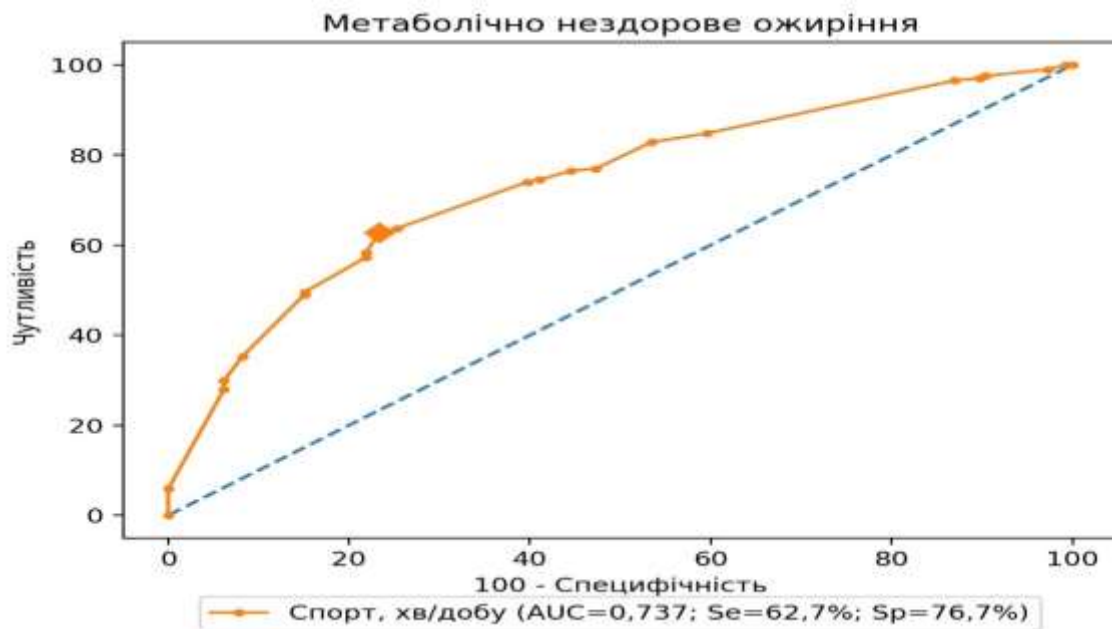
### ***Особливості стилю життя: дисбаланс між активним та пасивним відпочинком***

Превалювання пасивного відпочинку у вигляді збільшення екранного часу  $\geq 5,0$  год/добу в 6 разів збільшує шанс розвитку MUO (95% ДІ 3,67 - 9,78), рис. 8.1.

Зниження фізичної активності у вигляді щоденних занять спортом  $< 50$  хвилин сприяє підвищенню шансів розвитку MUO в 5,55 разів (95% ДІ 3,44 - 8,94), рис.8.2.



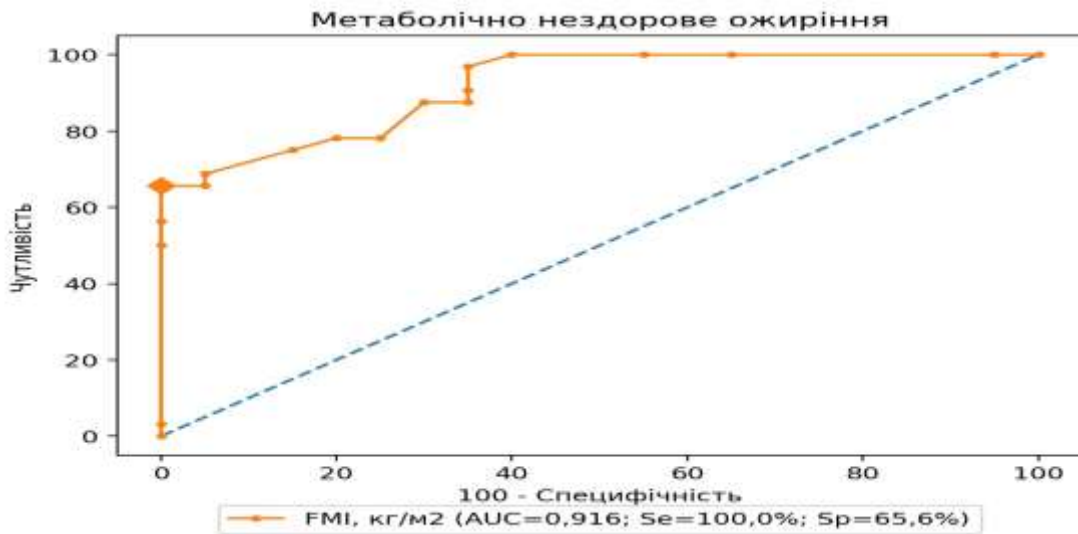
**Рис. 8.1. ROC-аналіз внеску збільшення екранного часу на предмет можливості прогнозування МУО.**



**Рис. 8.2. ROC-аналіз внеску зниження фізичної активності у предмет можливості прогнозування МУО.**

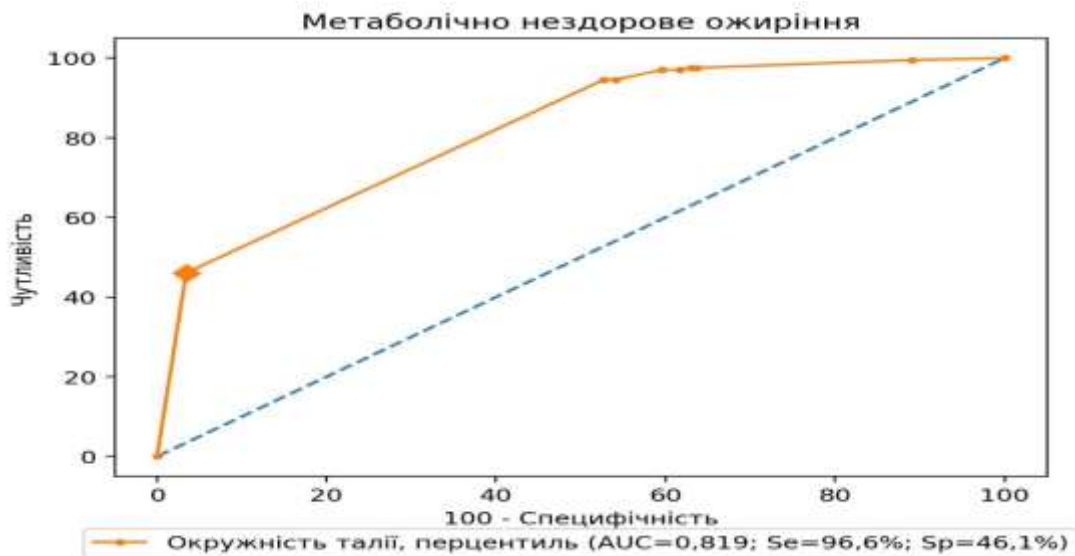
**Антропометричні дані, що асоційовані з розвитком ожиріння**

При збільшенні індексу жирової маси тіла (FMI)  $\geq 12,3$  кг/м<sup>2</sup> – шанси розвитку МУО підвищуються в 76,65 разів (95% ДІ 4,24 - 1386,69), рис. 8.3.



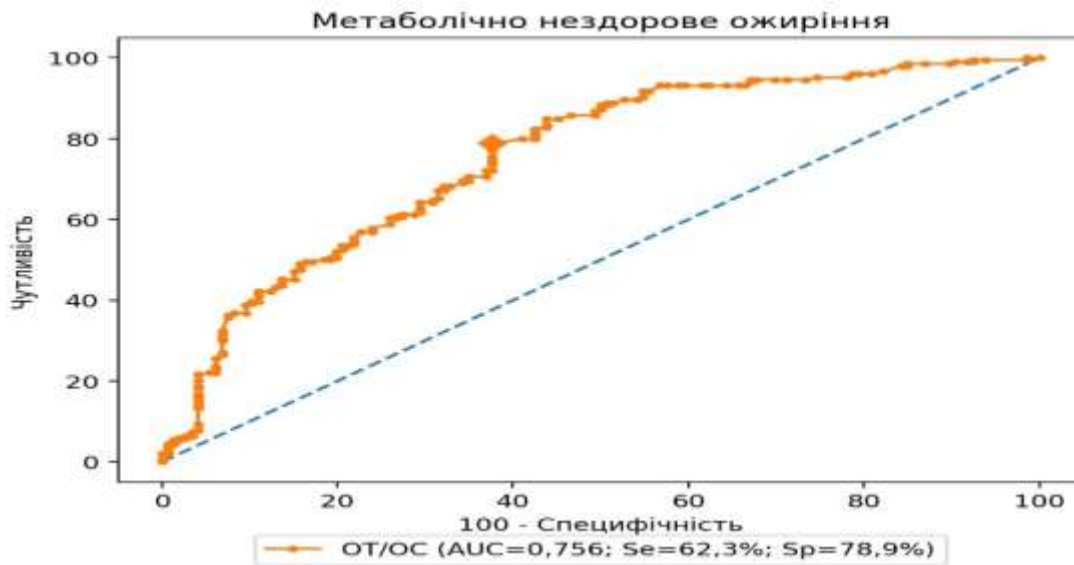
**Рис. 8.3. ROC-аналіз внеску FMI в прогнозування МУО.**

При збільшенні окружності талії  $\geq 99,0$  перцентилів або наявності абдомінального ожиріння – шанси розвитку МУО підвищуються в 24,1 разів (95% ДІ 9,48 - 61,29), рис. 8.4.



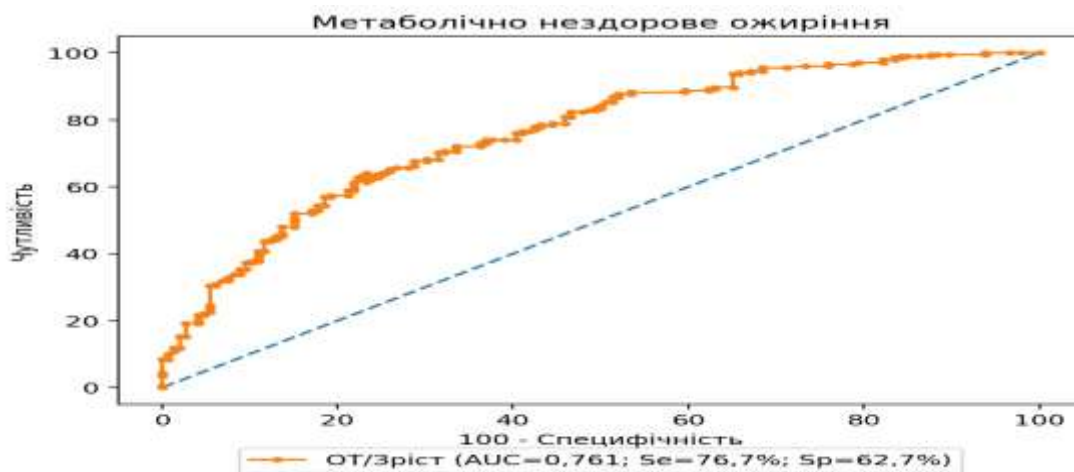
**Рис. 8.4. ROC-аналіз внеску збільшення окружності талії у прогнозування МУО.**

При збільшенні окружності стегон  $\geq 104,5$  см – шанси розвитку МУО підвищуються в 8,64 разів (95% ДІ 4,50 - 16,59). При збільшенні співвідношення ОТ/ОС  $\geq 0,81$  – шанси розвитку МУО підвищуються в 6,19 разів (95% ДІ 3,85 - 9,96), рис. 8.5.



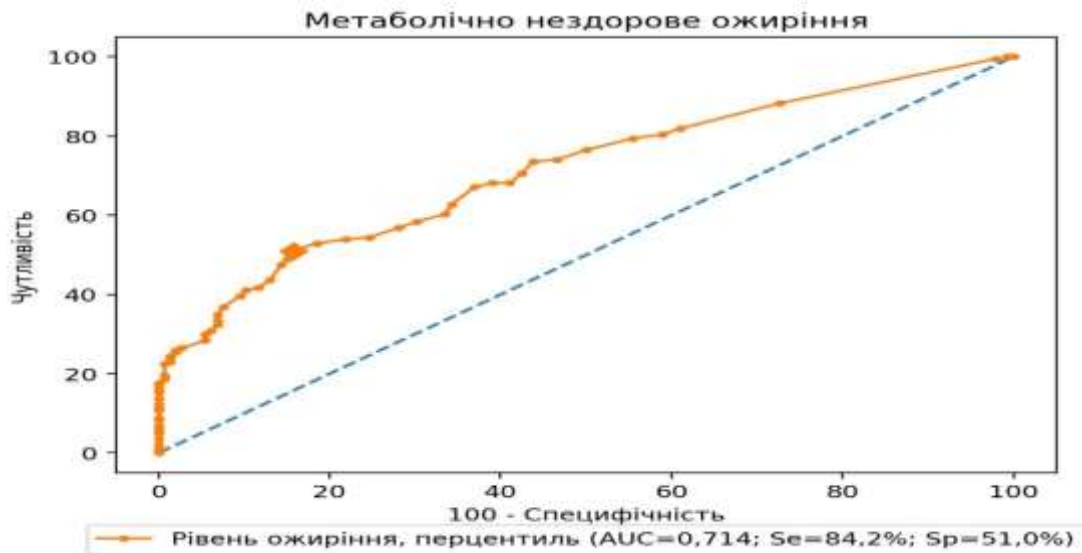
**Рис. 8.5. ROC-аналіз внеску співвідношення ОТ/ОС у прогнозування МУО.**

При збільшенні співвідношення ОТ/Зріст  $\geq 0,53$  – шанси розвитку МУО підвищуються в 5,55 разів (95% ДІ 3,44 - 8,94), рис. 8.6.



**Рис. 8.6. ROC-аналіз внеску співвідношення ОТ/Зріст у прогнозування МУО.**

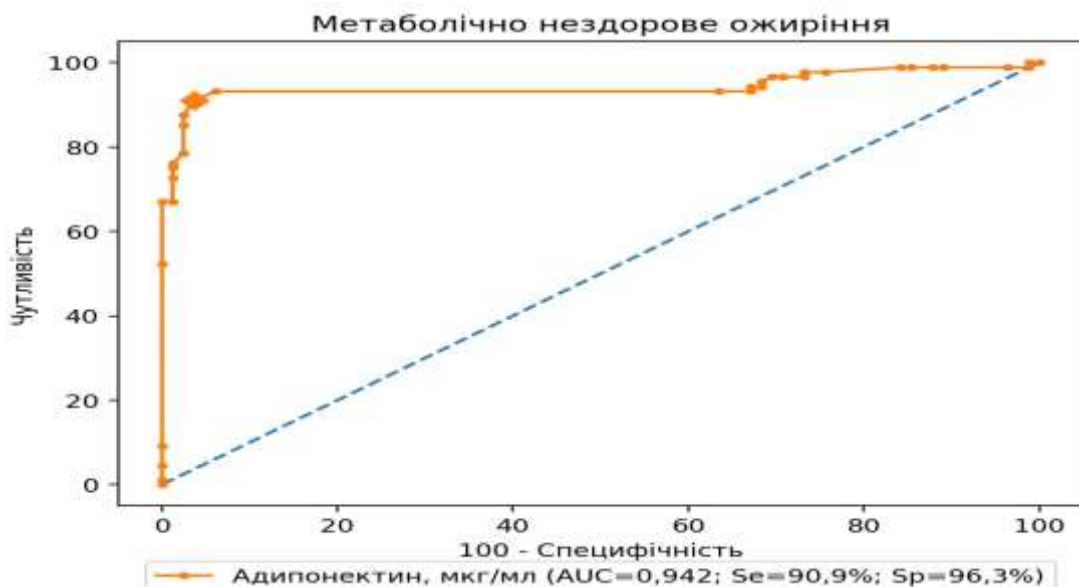
При наявності екстремального ожиріння або  $IMT \geq 119,0\%$  понад 95-й перцентиль за  $IMT$  дитини відповідного віку та статі – шанси розвитку МУО підвищуються в 5,56 разів (95% ДІ 3,30 - 9,38), рис. 8.7.



**Рис. 8.7. ROC-аналіз внеску рівня ожиріння (%) за  $IMT$ , що перевищує 95-й перцентиль у прогнозування МУО.**

*Порушення секреції гормонів, що контролюють харчову поведінку*

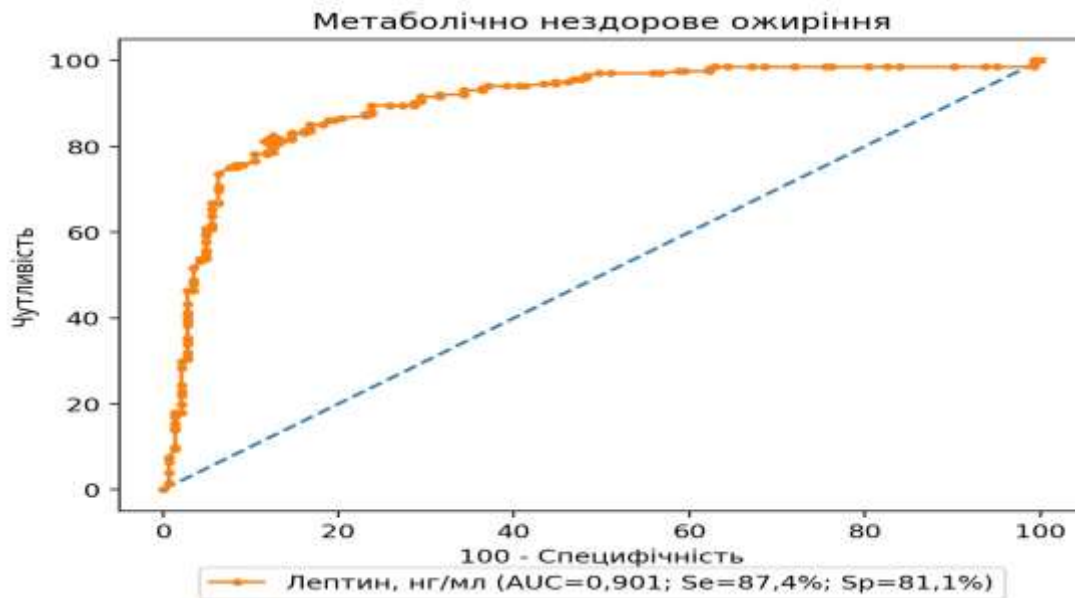
При рівні адипонектину  $< 7$  мкг/мл в сироватці крові шанси розвитку МУО підвищуються в 263,33 разів (95% ДІ 67,39 - 1028,93), рис. 8.8.



**Рис. 8.8. ROC-аналіз внеску зниження адипонектину у прогнозування МУО.**



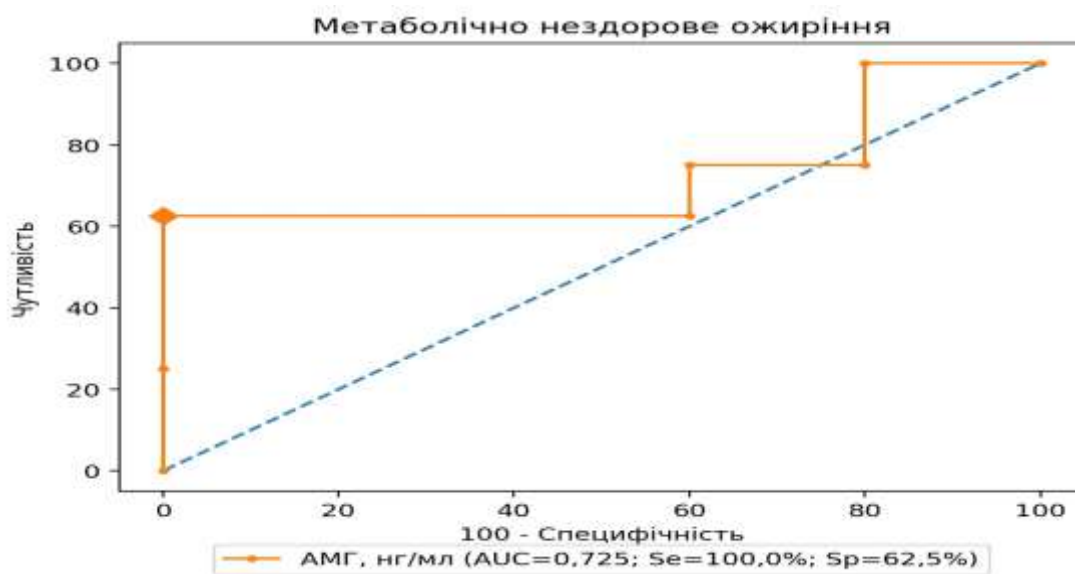
При збільшенні рівня лептину  $\geq 28,0$  нг/мл в сироватці крові – шанси розвитку МУО підвищуються в 29,79 разів (95% ДІ 16,23 - 54,68), рис. 8.9.



**Рис. 8.9. ROC-аналіз внеску рівню лептину у прогнозування МУО.**

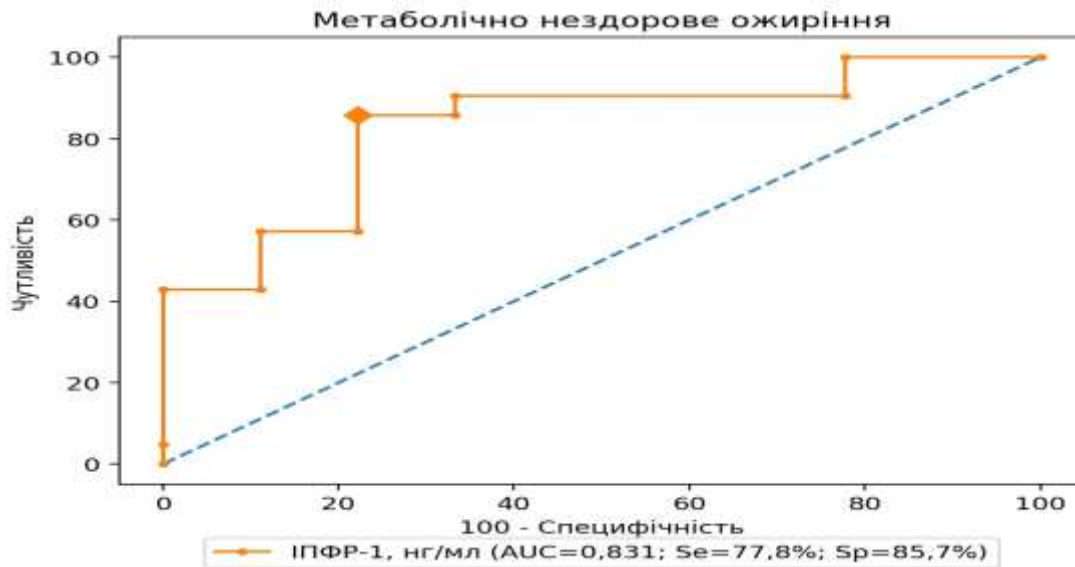
*Порушення секреції гормонів, що контролюють статеву диференціацію та форму тіла*

При підвищенні рівня АМГ  $\geq 69,8$  нг/мл в сироватці крові – шанси розвитку МУО збільшуються в 17,29 разів (95% ДІ 0,71 - 419,95), рис. 8.10.



**Рис. 8.10. ROC-аналіз внеску підвищення АМГ у прогнозування МУО.**

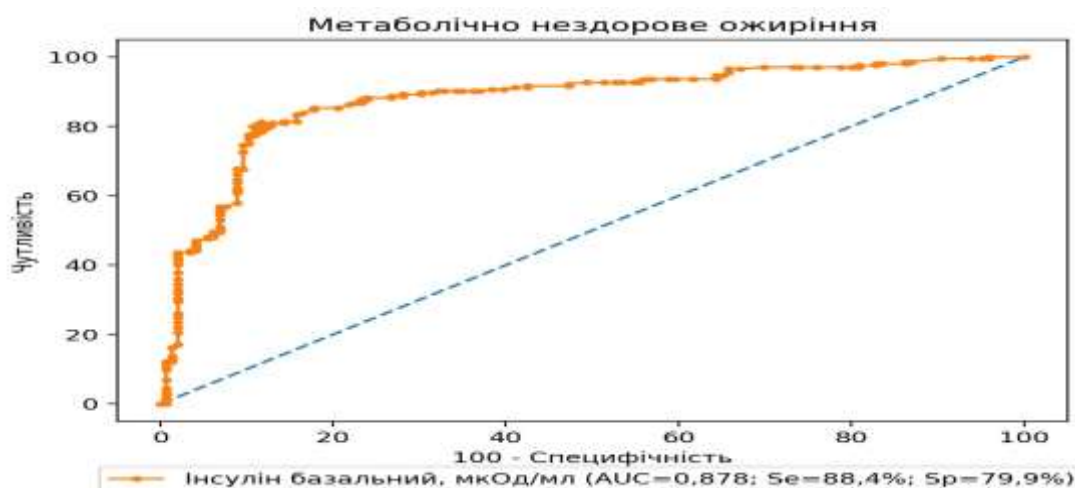
При підвищенні рівня ІПФР-1  $\geq 174$  нг/мл в сироватці крові – шанси розвитку МУО збільшуються в 21 раз (95% ДІ 2,87 – 153,76), рис. 8.11.



**Рис. 8.11. ROC-аналіз внеску рівню ІПФР-1 у прогнозування МУО.**

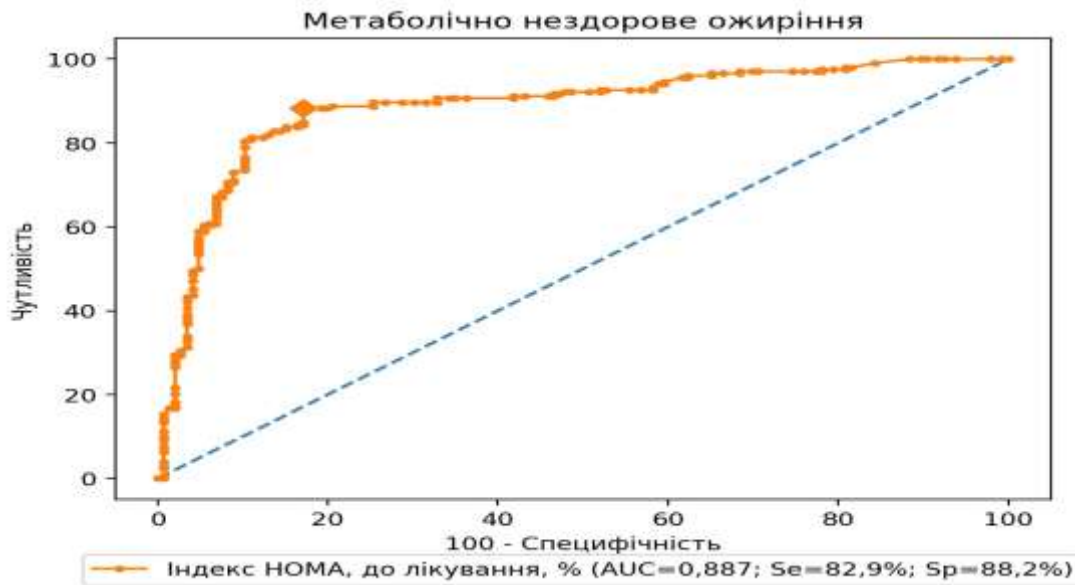
### *Порушення обміну вуглеводів*

Підвищення рівня базального інсуліну  $\geq 18,0$  мкОд/мл в сироватці крові сприяє підвищенню шансів розвитку МУО в 30,17 разів (95% ДІ 16,38 - 55,56), рис. 8.12.



**Рис. 8.12. ROC-аналіз внеску базальної гіперінсулінемії у прогнозування МУО.**

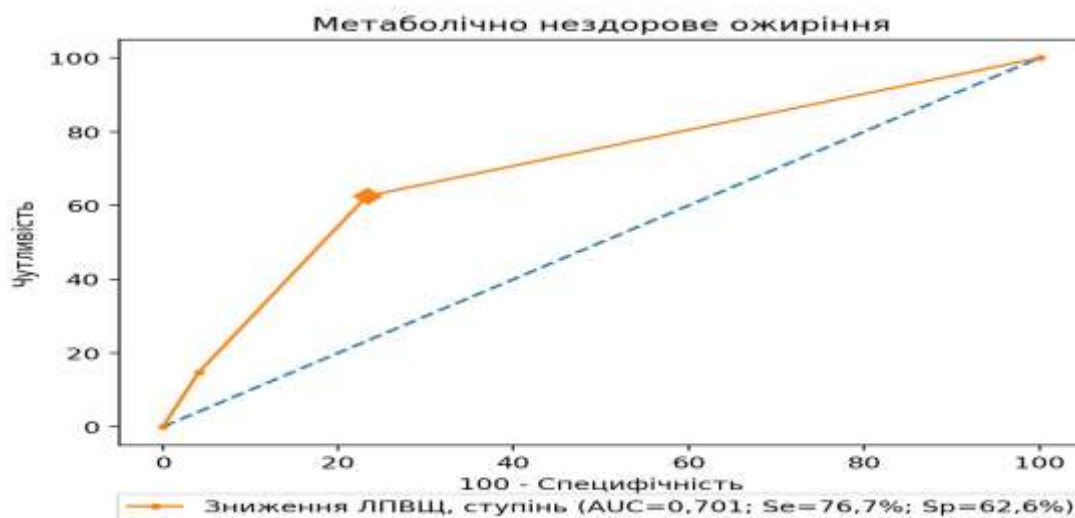
Збільшення індексу НОМА  $\geq 3,67$  сприяє підвищенню шансів розвитку МУО в 36,3 разів (95% ДІ 19,81 - 66,52), рис. 8.13.



**Рис. 8.13. ROC-аналіз внеску підвищення індексу НОМА у прогнозування МУО.**

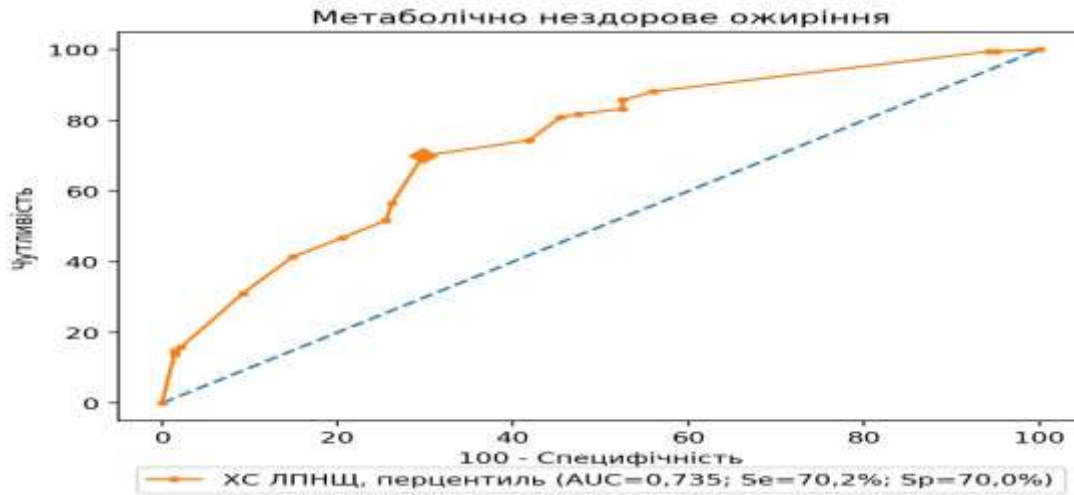
#### *Порушення обміну ліпідів*

При зниженні рівня ЛПВЩ  $< 30,0$  перцентилів в сироватці крові відповідно віку дитини – шанси розвитку МУО збільшуються в 5,61 разів (95% ДІ 3,51 - 8,97), рис. 8.14.



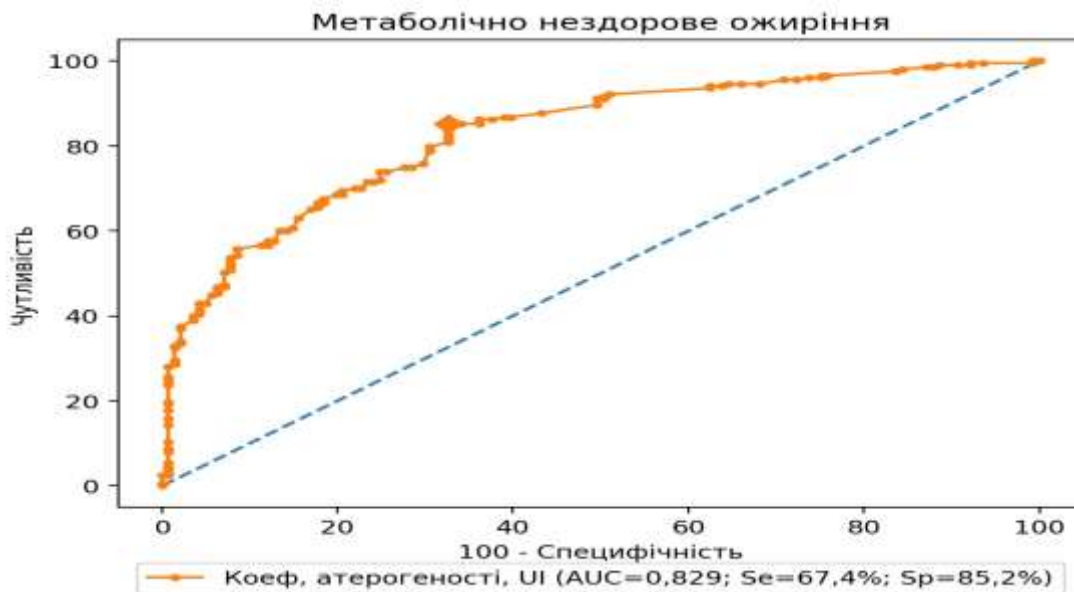
**Рис. 8.14. ROC-аналіз внеску зниження ЛПВЩ у прогнозування МУО.**

При підвищенні рівня ЛПНЩ  $\geq 84,0$  перцентилів в сироватці крові відповідно до віку дитини – шанси розвитку МУО збільшуються в 5,49 разів (95% ДІ 3,43 - 8,77), рис. 8.15.



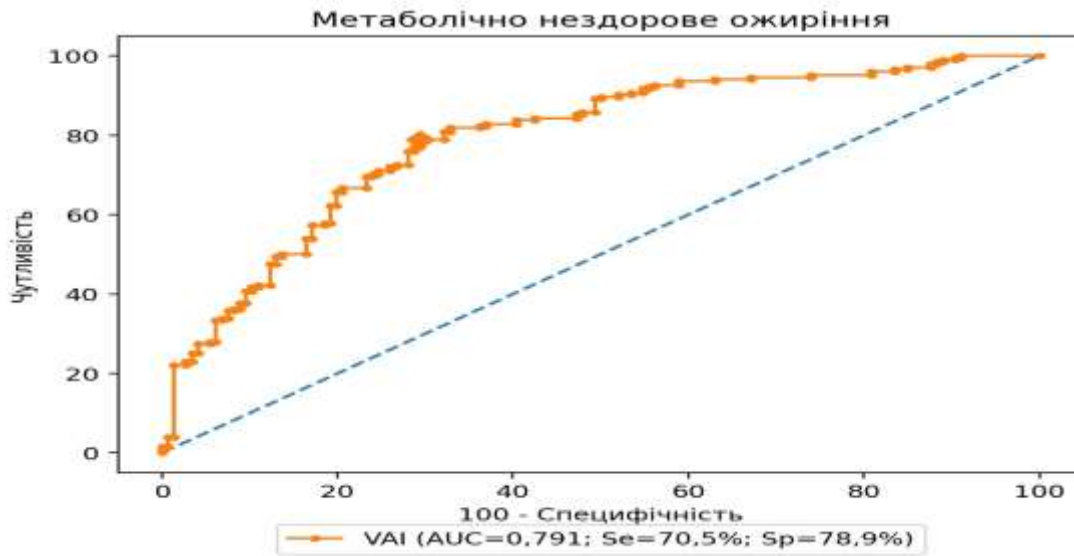
**Рис. 8.15. ROC-аналіз внеску підвищення ХС ЛПНЩ у прогнозування МУО.**

При підвищенні коефіцієнту атерогенності  $\geq 2,38$  UI – шанси розвитку МУО збільшуються в 11,91 рази (95% ДІ 7,05 - 20,11), рис. 8.16.



**Рис. 8.16. ROC-аналіз внеску коефіцієнту атерогенності у прогнозування МУО.**

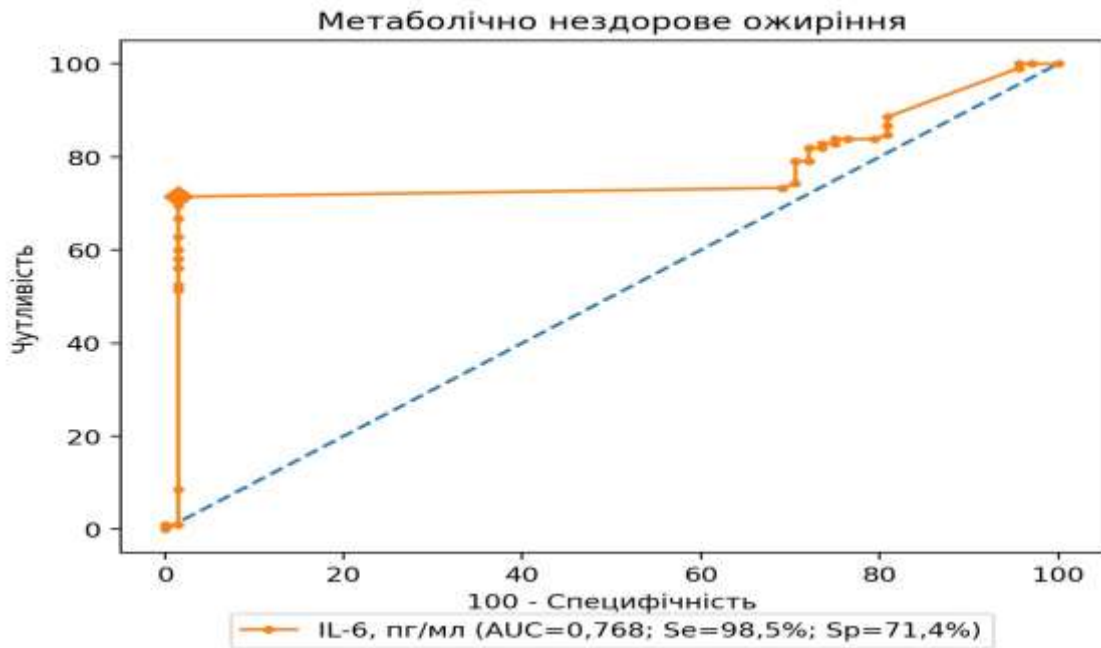
При підвищенні індексу VAI  $\geq 1,11$  – шанси розвитку MUO збільшуються в 8,97 рази (95% ДІ 5,50 - 14,64), рис. 8.17.



**Рис. 8.17. ROC-аналіз внеску підвищення VAI у прогнозування MUO.**

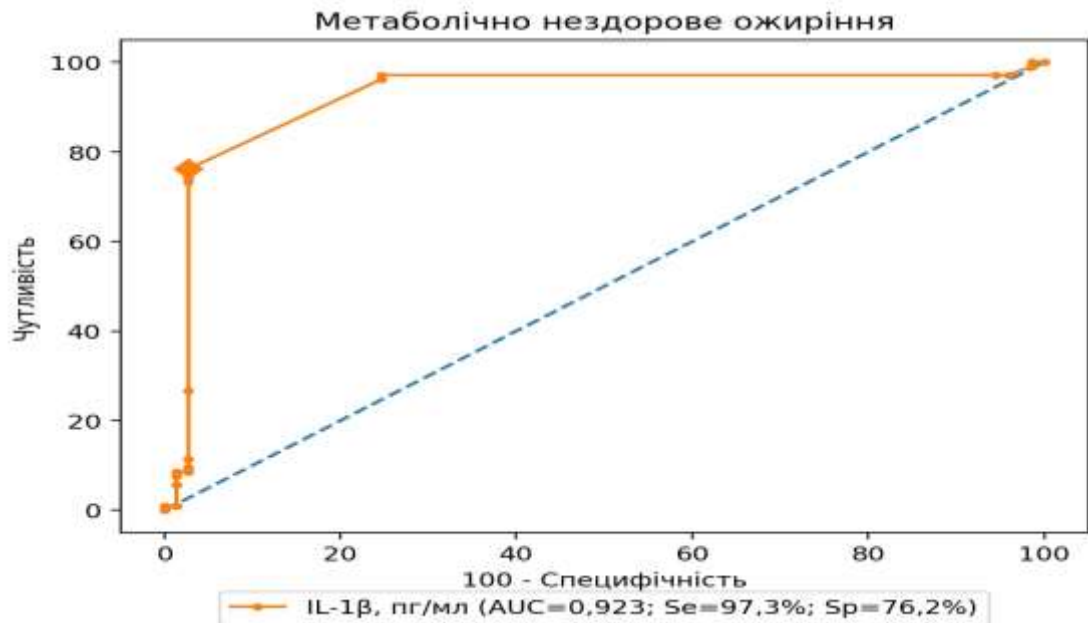
#### *Формування хронічного низькорівневого запалення*

При збільшенні IL-6  $\geq 4,01$  пг/мл в сироватці крові – шанси розвитку MUO при цьому підвищуються в 167,5 разів (95% ДІ 22,23 - 1261,99), рис. 8.18.



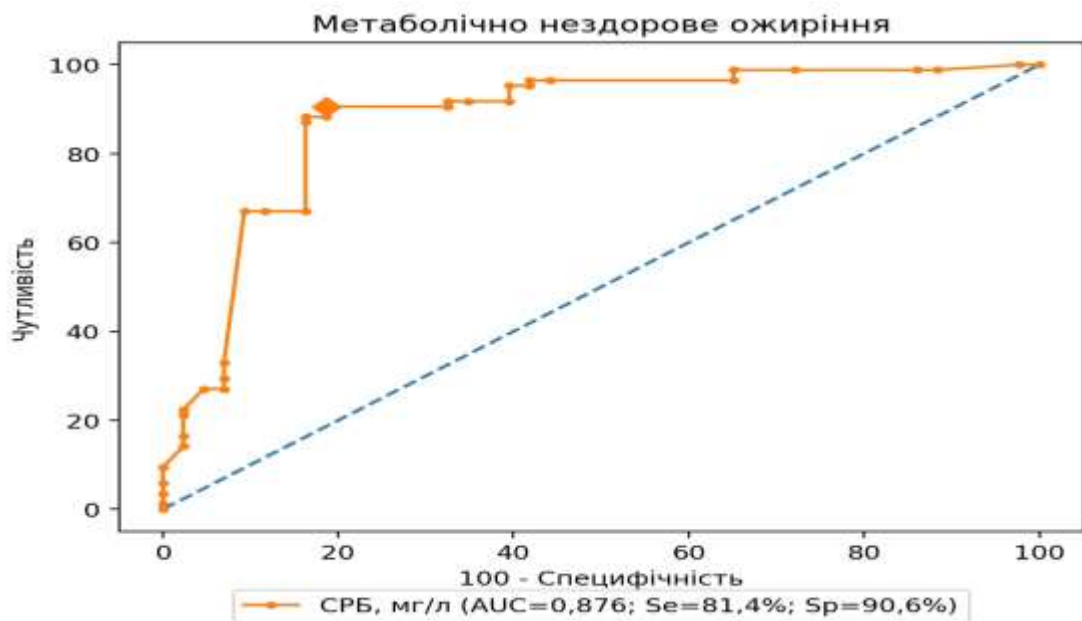
**Рис. 8.18. ROC-аналіз внеску підвищення рівня IL-6 у прогнозування MUO.**

При збільшенні рівня ІЛ-1 $\beta$   $\geq 2,7$  пг/мл в сироватці крові – шанси розвитку МУО підвищуються в 113,6 разів (95% ДІ 25,98 - 496,71), рис. 8.19.



**Рис. 8.19. ROC-аналіз внеску підвищення рівня ІЛ-1 $\beta$  у прогнозування МУО.**

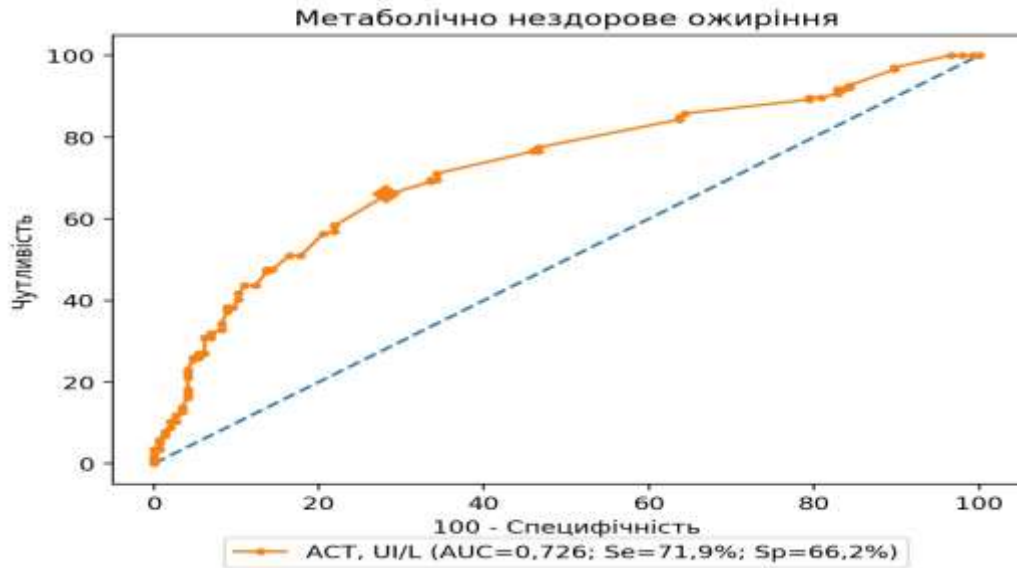
При збільшенні рівню СРБ  $\geq 2,1$  мг/л в сироватці крові – шанси розвитку МУО підвищуються в 42,11 разів (95% ДІ 14,61 - 121,34), рис. 8.20.



**Рис. 8.20. ROC-аналіз внеску підвищення рівня СРБ у прогнозування МУО.**

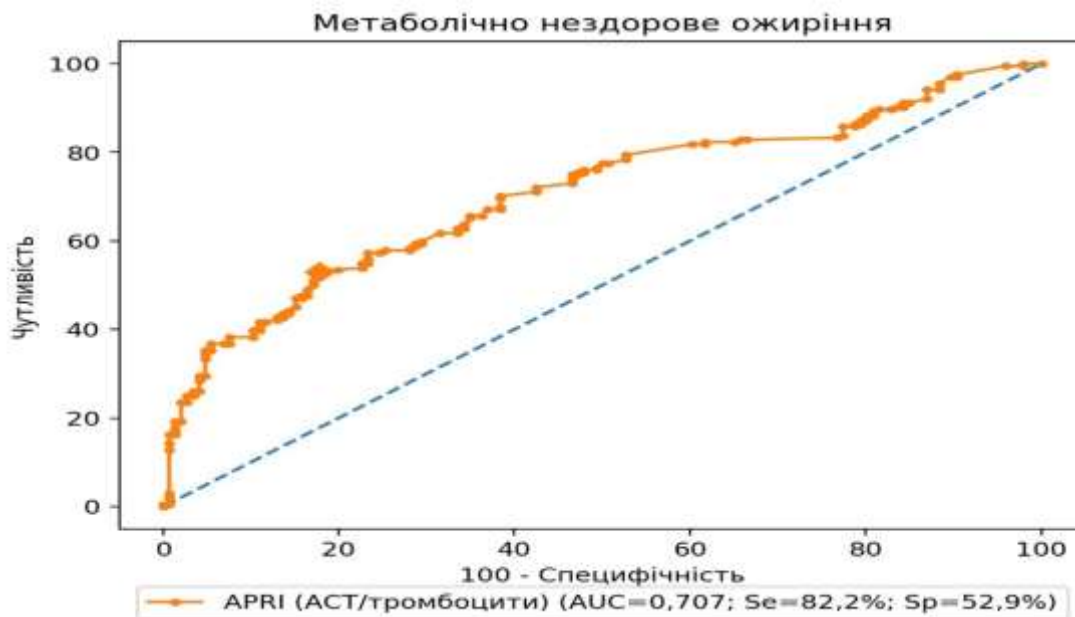
### Формування МАЖХП

При підвищенні рівня АСТ  $\geq 21,7$  UI/L в сироватці крові – шанси розвитку МУО збільшуються в 5,01 разів (95% ДІ 3,15 - 7,96), рис. 8.21.



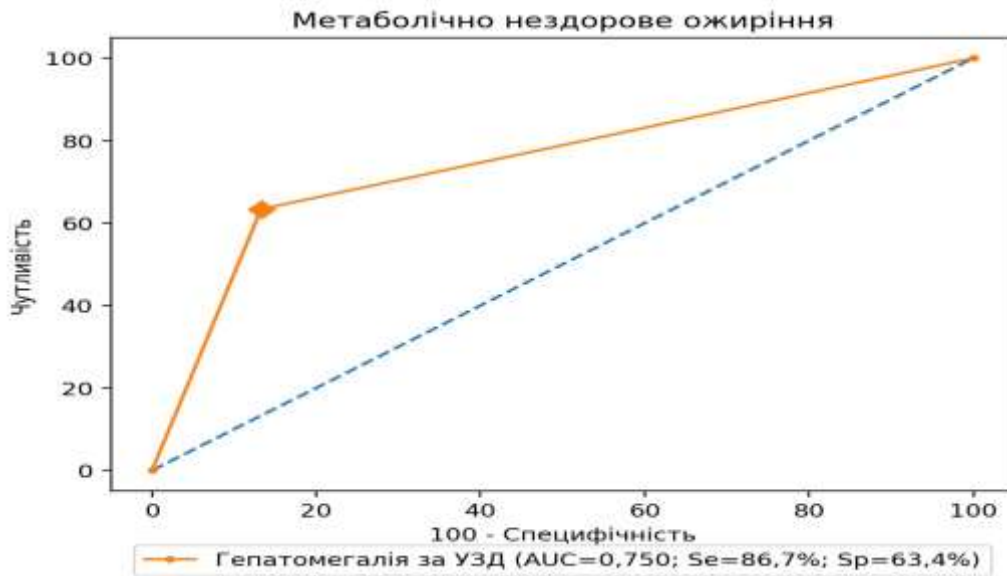
**Рис. 8.21. ROC-аналіз внеску підвищення АСТ у прогнозування МУО.**

При підвищенні індексу APRI (АСТ/тромбоцити)  $\geq 0,08$  – шанси розвитку МУО збільшуються в 5,19 разів (95% ДІ 3,13 - 8,61), рис. 8.22.



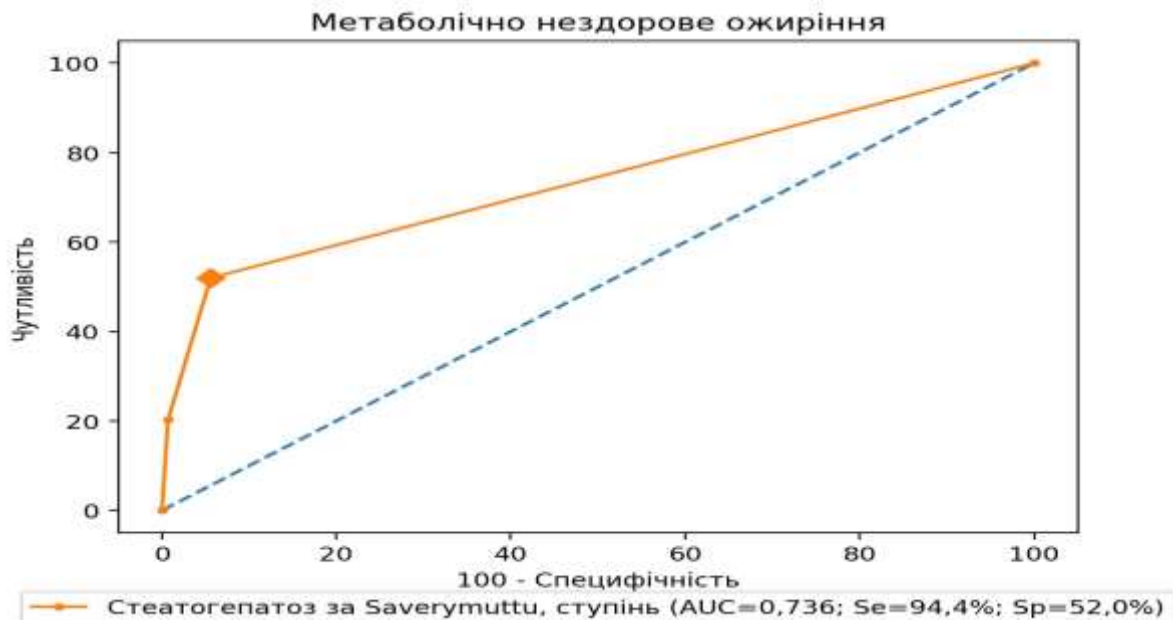
**Рис. 8.22. ROC-аналіз внеску індексу APRI у прогнозування МУО.**

При наявності гепатомегалії за даними ультразвукового дослідження – шанси розвитку МУО збільшуються в 11,29 разів (95% ДІ 6,44 - 19,79), рис. 8.23.



**Рис. 8.23. ROC-аналіз внеску гепатомегалії за даними ультразвукового дослідження у прогнозування МУО.**

При наявності фіброзу печінки 2 ступеню за даними фіброеластографії – шанси розвитку МУО збільшуються в 18,27 разів (95% ДІ 8,50 - 39,25), рис. 8.24.

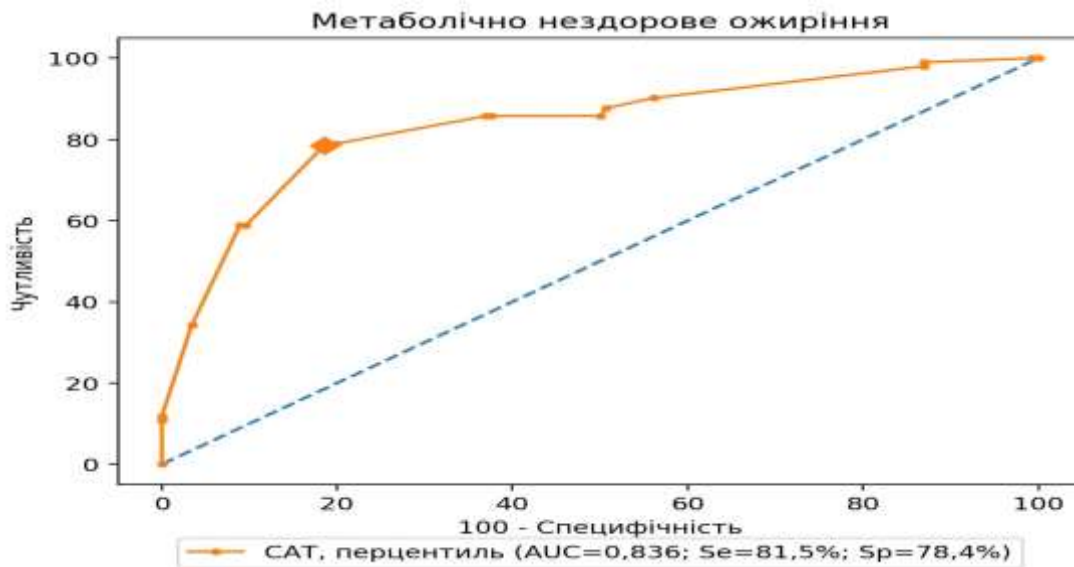


**Рис. 8.24. ROC-аналіз внеску наявності стеатогепатозу за Saverymuttu за даними фіброеластографії печінки у прогнозування МУО.**



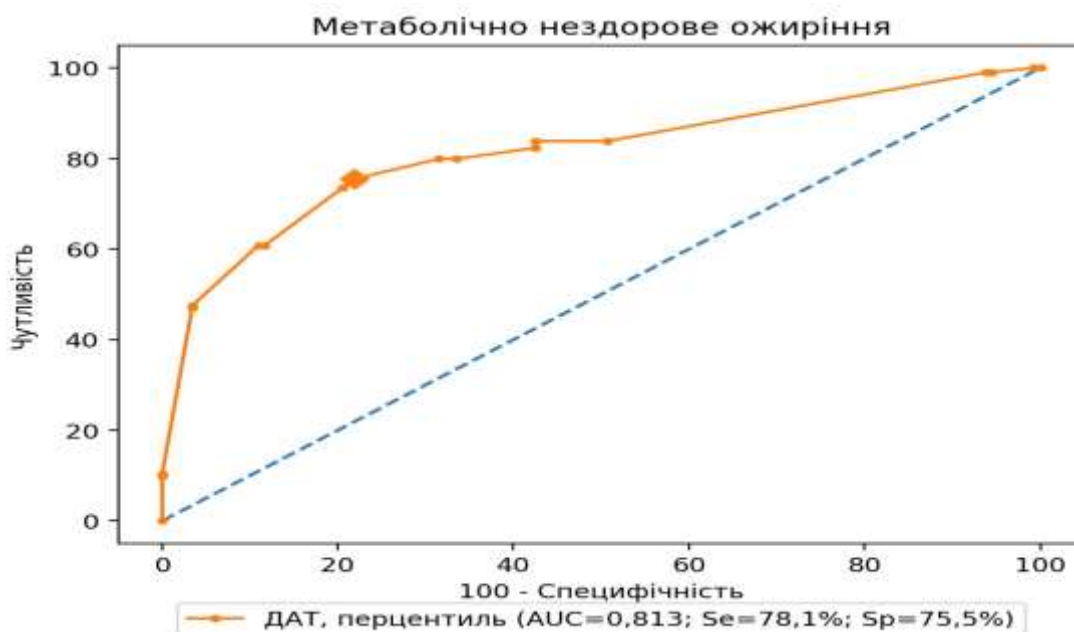
### Формування артеріальної гіпертензії

При підвищенні рівня САТ  $\geq 85$ -й перцентиль – шанси розвитку МУО збільшуються в 16,03 разів (95% ДІ 9,39 - 27,36), рис. 8.25.



**Рис. 8.25. ROC-аналіз внеску підвищення САТ у прогнозування МУО.**

При підвищенні рівня ДАТ  $\geq 80$ -й перцентиль – шанси розвитку МУО збільшуються в 10,97 разів (95% ДІ 6,62 - 18,19), рис. 8.26.



**Рис. 8.26. ROC-аналіз внеску підвищення ДАТ у прогнозування МУО.**

### Формування остеопенії

При зниженні мінеральної щільності кісткової тканини  $\geq 5$  балів за даними ультразвукової денситометрії – шанси розвитку МУО при цьому підвищуються в 82,33 разів (95% ДІ 9,14 - 741,68), рис. 8.27.

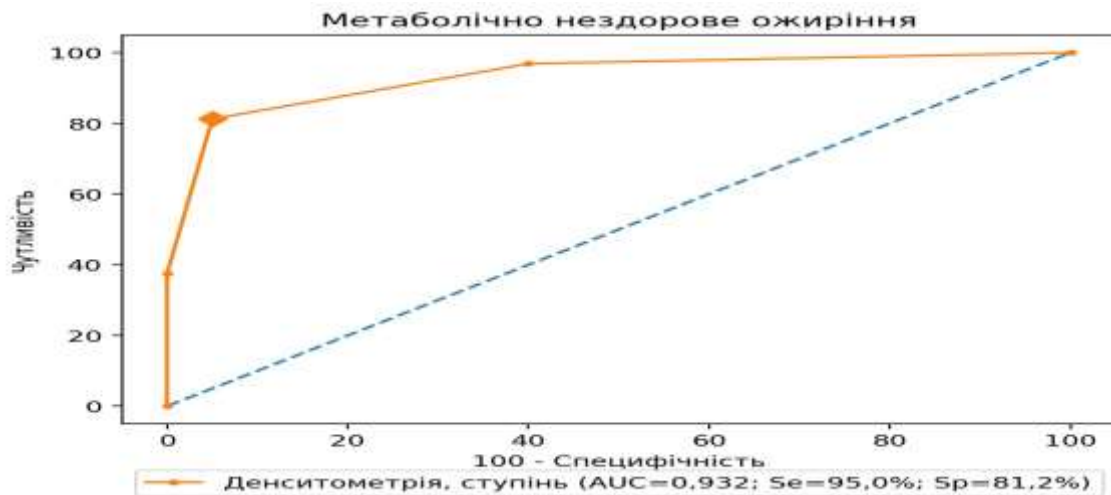


Рис. 8.27. ROC-аналіз внеску формування остеопенії в прогнозування МУО.

При зниженні рівня 25-гідроксиколекальциферолу  $< 21,9$  нг/мл в сироватці крові – шанси розвитку МУО підвищуються в 6,93 разів (95% ДІ 3,27 - 14,70), рис. 8.28.

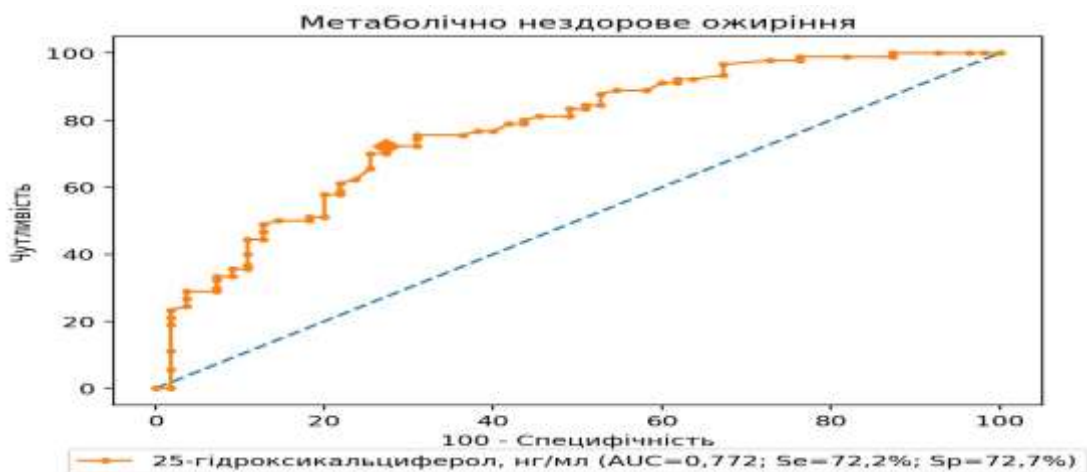


Рис. 8.28. ROC-аналіз внеску зниження 25-гідроксиколекальциферолу у прогнозування МУО.

## **8.2. Роль генетичних прогностичних маркерів при розвитку МУО у дітей**

Найбільший вплив на формування МУО здійснюють наступні групи негативних генетичних факторів ( $VSH > 1$ ,  $p \leq 0,05$ ).

### **8.2.1. Однонуклеотидні варіанти генів, відповідальні за варіації смакової рецепції**

#### ***Роль однонуклеотидних варіантів rs17492553 гена TAS2R38***

При виключно моноалельній заміні нуклеотида та формуванні гетерозиготного мутантного генотипу SNV rs713598 гена *TAS2R38*  $\geq 1,0$  – шанс формування МУО підвищується в 3 рази (95% ДІ 0,92 - 9,80),  $p \leq 0,05$ .

#### ***Роль однонуклеотидних варіантів rs877611 гена TRPV1***

При виключно моноалельній заміні нуклеотида та формуванні гетерозиготного мутантного генотипу SNV rs877611 гена *TRPV1*  $\geq 1,0$  – шанс формування МУО підвищується в 4 рази (95% ДІ 1,09 - 14,62),  $p = 0,036$ .

При наявності будь-якої з двох можливих як гетерозиготної, так і гомозиготної мутацій SNV rs877611 гена *TRPV1*  $\geq 1,0$  – шанс формування МУО підвищується в 3,89 разів (95% ДІ 1,18 - 12,84),  $p = 0,026$ .

### **8.2.2. Однонуклеотидні варіанти генів, що контролюють апетит**

#### ***Роль однонуклеотидних варіантів rs3790435 гена LEPR***

При виключно моноалельній заміні нуклеотида та формуванні гетерозиготного мутантного генотипу SNV rs3790435 гена *LEPR*  $\geq 1,0$  – шанс формування МУО підвищується в 4,09 рази (95% ДІ 1,25 - 13,36),  $p = 0,02$ .

При наявності будь-якого генотипу SNV rs3790435 гена *LEPR*  $\geq 1,0$  – шанс формування МУО підвищується в 3,57 рази (95% ДІ 1,06 - 12,01),  $p = 0,04$ .

#### ***Роль однонуклеотидних варіантів rs4684677 гена GHRL***

При наявності будь-якої з двох можливих як гетерозиготної, так і гомозиготної мутацій SNV rs4684677 гена *GHRL*  $\geq 1,0$  – шанс формування MUO підвищується в 4,38 рази (95% ДІ 0,49 - 39,50),  $p=0,05$ .

#### ***Роль однонуклеотидних варіантів rs1042044 гена GLP1R***

При виключно моноалельній заміні нуклеотида та формуванні гетерозиготного мутантного генотипу SNV rs1042044 гена *GLP1R*  $\geq 1,0$  – шанс формування MUO підвищується в 3,53 рази (95% ДІ 0,96 - 12,91),  $p=0,05$ .

#### ***Роль однонуклеотидних варіантів rs754635 гена CCK***

При біалельній заміні нуклеотидів та формуванні гомозиготного генотипу SNV rs754635 гена *CCK*  $\geq 1,0$  – шанс розвитку MUO підвищується в 3,5 рази (95% ДІ 1,00 - 11,71),  $p=0,05$ .

#### ***Роль однонуклеотидних варіантів rs273886, rs6699932 гена PTBP2***

При біалельній заміні нуклеотидів та формуванні гомозиготного генотипу SNV rs273886 гена *PTBP2*  $\geq 1,0$  – шанс формування MUO підвищується в 4 рази (95% ДІ 1,09 - 14,62),  $p=0,036$ .

При наявності будь-якої з двох можливих як гетерозиготної, так і гомозиготної мутацій SNV rs6699932 гена *PTBP2*  $\geq 1,0$  – шанс формування MUO підвищується в 3,4 рази (95% ДІ 1,00 - 11,60),  $p=0,05$ .

### **8.2.3. Однонуклеотидні варіанти генів, що впливають на вуглеводний обмін**

#### ***Роль однонуклеотидних варіантів rs9465994 гена CDKAL1***

При відсутності заміни нуклеотидів та наявності «дикого» гомозиготного генотипу SNV rs9465994 *CDKAL1*  $< 1,0$  – шанс формування MUO підвищується в 8,08 разів (95% ДІ 1,47 - 44,25),  $p=0,016$ .

При виключно моноалельній заміні нуклеотида та формуванні гетерозиготного мутантного генотипу SNV rs9465994 гена *CDKAL1*  $\geq 1,0$  – шанс формування MUО підвищується в 3,41рази (95% ДІ 1,04 - 11,19),  $p=0,043$ .

***Роль однонуклеотидних варіантів rs62173958 гена COBLL1***

При відсутності заміни нуклеотидів та наявності «дикого» гомозиготного генотипу SNV rs62173958 гена *COBLL1*  $< 1,0$  – шанс формування MUО підвищується в 2,92 рази (95% ДІ 0,87 - 9,86),  $p=0,05$ .

**8.2.4. Однонуклеотидні варіанти генів, що впливають на ліпідний статус та адипогенез**

***Роль однонуклеотидних варіантів rs17823223 гена FTO***

При відсутності заміни нуклеотидів та наявності «дикого» гомозиготного генотипу SNV rs17823223 *FTO*  $< 1,0$  – шанс формування MUО підвищується в 2,33 рази (95% ДІ 0,54 - 10,01),  $p=0,05$ .

***Роль однонуклеотидних варіантів rs2076212 гена PNPLA3***

При наявності будь-якої з двох можливих як гетерозиготної, так і гомозиготної мутацій SNV rs738409 *PNPLA3*  $\geq 1,0$  – шанс формування MUО підвищується в 6,47 рази (95% ДІ 0,33 - 127),  $p=0,05$ .

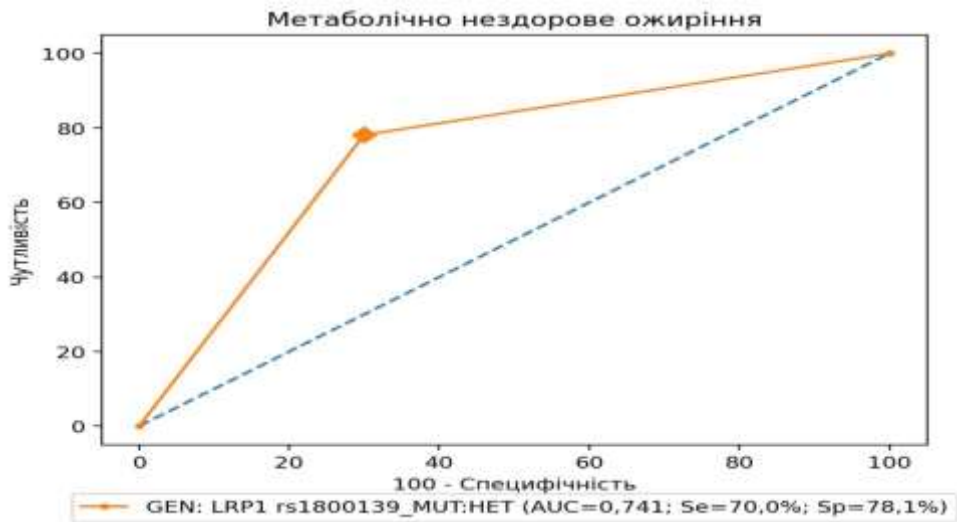
***Роль однонуклеотидних варіантів rs1801282 гена PPARC***

При наявності будь-якої з двох можливих як гетерозиготної, так і гомозиготної мутацій SNV rs1801282 гена *PPARG*  $\geq 1,0$  – шанс формування MUО підвищується в 5,4 рази (95% ДІ 1,06 - 27,47),  $p=0,042$ .

***Роль однонуклеотидних варіантів rs1800139, rs1800191, rs1800194, rs1800180, rs1800189 гена LRP1***

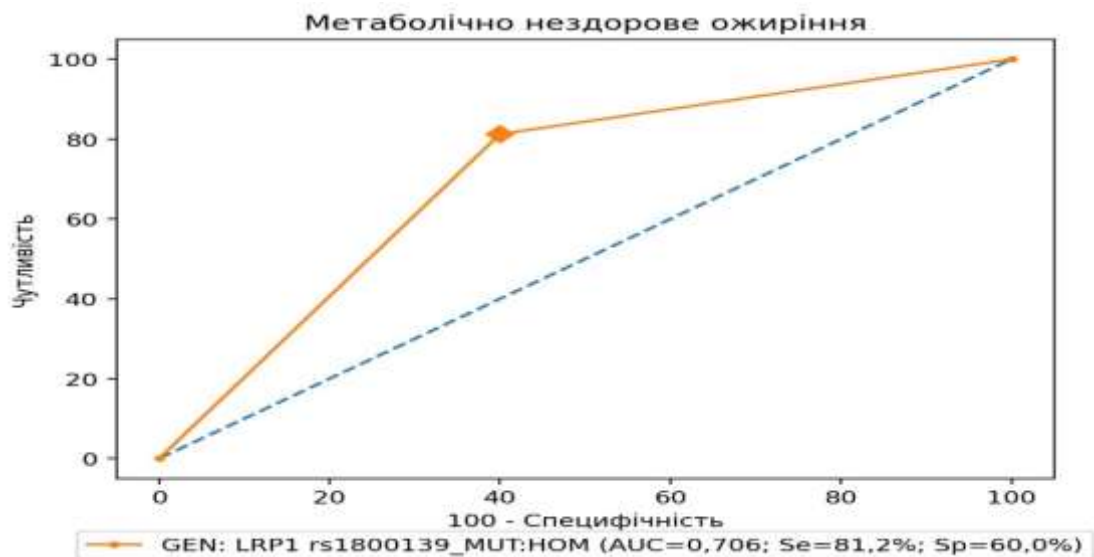
При виключно моноалельній заміні нуклеотида та формуванні гетерозиготного мутантного генотипу SNV rs1800139 гена *LRP1*  $\geq 1,0$  – шанс

формування MUO підвищується в 8,33 рази (95% ДІ 2,34 - 29,72),  $p=0,001$ , рис. 8.29.



**Рис. 8.29. ROC-аналіз внеску генотипу CT SNV *LRP1* rs1800139 на предмет можливості прогнозування MUO.**

При відсутності біалельної заміни нуклеотидів та наявності «дикого» гомозиготного генотипу SNV rs1800139 гена *LRP1* <1,0 – шанс формування MUO підвищується в 6,5 рази (95% ДІ 1,84 - 22,92),  $p=0,004$ , рис. 8.30.



**Рис. 8.30. ROC-аналіз внеску генотипу CC SNV *LRP1* rs1800139 на предмет можливості прогнозування MUO.**

При виключно моноалельній заміні нуклеотида та формуванні гетерозиготного мутантного генотипу SNV rs1800191 гена  $LRPI \geq 1,0$  – шанс формування MUО підвищується в 5,13 рази (95% ДІ 1,52 - 17,28),  $p=0,008$ .

При наявності будь-якої з двох можливих як гетерозиготної, так і гомозиготної мутацій SNV rs1800191 гена  $LRPI \geq 1,0$  – шанс формування MUО підвищується в 3,83 рази (95% ДІ 1,18 - 12,48),  $p=0,026$ .

При виключно моноалельній заміні нуклеотида та формуванні гетерозиготного мутантного генотипу SNV rs1800194 гена  $LRPI \geq 1,0$  – шанс формування MUО підвищується в 4,75 рази (95% ДІ 1,43 - 15,75),  $p=0,011$ .

При наявності будь-якої з двох можливих як гетерозиготної, так і гомозиготної мутацій SNV rs1800194 гена  $LRPI \geq 1,0$  – шанс формування MUО підвищується в 4,5 рази (95% ДІ 1,36 - 14,94),  $p=0,014$ .

При виключно моноалельній заміні нуклеотида та формуванні гетерозиготного мутантного генотипу SNV rs1800180 гена  $LRPI \geq 1,0$  – шанс формування MUО підвищується в 4,09 рази (95% ДІ 1,25 - 13,36),  $p=0,02$ .

При наявності будь-якої з двох можливих як гетерозиготної, так і гомозиготної мутацій SNV rs1800180 гена  $LRPI \geq 1,0$  – шанс формування MUО підвищується в 3,83 рази (95% ДІ 1,18 - 12,48),  $p=0,026$ .

При виключно моноалельній заміні нуклеотида та формуванні гетерозиготного мутантного генотипу SNV rs1800189 гена  $LRPI \geq 1,0$  – шанс формування MUО підвищується в 4,09 рази (95% ДІ 1,25 - 13,36),  $p=0,02$ .

При відсутності заміни нуклеотидів та наявності «дикого» гомозиготного генотипу SNV rs1800189 гена  $LRPI < 1,0$  – шанс формування MUО підвищується в 3,12 рази (95% ДІ 0,97 - 10,07),  $p=0,05$ .

При виключно моноалельній заміні нуклеотида та формуванні гетерозиготного мутантного генотипу SNV rs1140648 гена  $LRPI \geq 1,0$  – шанс формування MUО підвищується в 4,09 рази (95% ДІ 1,25 - 13,36),  $p=0,02$ .

При відсутності заміни нуклеотидів та наявності «дикого» гомозиготного генотипу SNV rs1140648 гена  $LRPI < 1,0$  – шанс формування MUО підвищується в 3,12 рази (95% ДІ 0,97 - 10,07),  $p=0,05$ .

При виключно моноалельній заміні нуклеотида та формуванні гетерозиготного мутантного генотипу SNV rs1800154 гена *LRP1*  $\geq 1,0$  – шанс формування MUО підвищується в 3,55 рази (95% ДІ 1,10 - 11,46),  $p=0,034$ .

При наявності будь-якої з двох можливих як гетерозиготної, так і гомозиготної мутацій SNV rs1800154 гена *LRP1*  $\geq 1,0$  – шанс формування MUО підвищується в 3,3 рази (95% ДІ 1,03 - 10,59),  $p=0,045$ .

### **8.2.5. Однонуклеотидні варіанти генів, що асоційовані з розвитком метазапалення**

#### ***Роль однонуклеотидних варіантів rs12721365 гена VDR***

При виключно моноалельній заміні нуклеотида та формуванні гетерозиготного мутантного генотипу SNV rs12721365 гена *VDR*  $\geq 1,0$  – шанс формування MUО підвищується в 3,88 разів (95% ДІ 0,94 - 15,97),  $p=0,05$ .

#### ***Роль однонуклеотидних варіантів rs141448886 гена LCT/MCM6***

При відсутності заміни нуклеотидів SNV rs1057031 гена *MCM6*  $< 1,0$  – шанс формування MUО підвищується в 13 разів (95% ДІ 0,63 - 266,30),  $p=0,05$ .

#### ***Роль однонуклеотидних варіантів rs2230378, rs12313993 гена ITPR2***

При виключно моноалельній заміні нуклеотида та формуванні гетерозиготного мутантного генотипу SNV rs2230378 гена *ITPR2*  $\geq 1,0$  – шанс формування MUО підвищується в 5,4 разів (95% ДІ 1,06 - 27,47),  $p=0,04$ .

При відсутності заміни нуклеотидів та наявності «дикого» гомозиготного генотипу SNV rs12313993 гена *ITPR2*  $< 1,0$  – шанс формування MUО підвищується в 3,6 рази (95% ДІ 0,97 - 13,32),  $p=0,05$ .

#### ***Роль однонуклеотидних варіантів rs3173798 гена CD36***

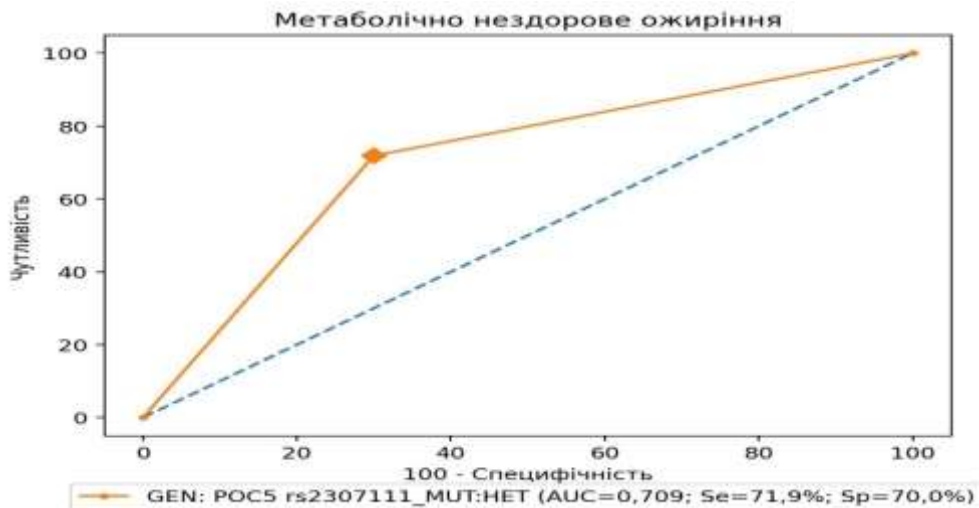
При відсутності заміни нуклеотидів та наявності «дикого» гомозиготного генотипу SNV rs3173798 гена *CD36*  $< 1,0$  – шанс формування MUО підвищується в 3,6 рази (95% ДІ 0,97 - 13,32),  $p=0,05$ .



## 8.2.6. Однонуклеотидні варіанти генів, що опосередковують вплив сайтів CpG на ризик ожиріння через метаболічні шляхи

### *Роль однонуклеотидних варіантів rs2307111 гена POC5*

При відсутності моноалельної заміни нуклеотиду SNV rs2307111 гена *POC5*  $<1,0$  – шанс формування MUO підвищується в 5,96 разів (95% ДІ 1,75 - 20,36),  $p=0,004$ , рис. 8.31.



**Рис. 8.31. ROC-аналіз внеску генотипу T>C SNV rs2307111 *POC5* на предмет можливості прогнозування MUO**

При відсутності заміни нуклеотидів SNV rs2307111 гена *POC5*  $<1,0$  – шанс формування MUO підвищується в 5 разів (95% ДІ 1,22 - 20,48),  $p=0,025$ .

## 8.2.7. Інші групи генів з комбінованим впливом

### *Роль однонуклеотидних варіантів rs61775167 гена макоїлину 1 (MACO1)*

При наявності будь-якої з двох можливих як гетерозиготної, так і гомозиготної мутацій SNV rs61775167 гена *MACO1*  $\geq 1,0$  – шанс формування MUO підвищується в 7,91 разів (95% ДІ 1,80 - 34,73),  $p=0,006$ .

### *Роль однонуклеотидних варіантів rs12623857 гена PAX3 (paired box gene*

3)

При наявності будь-якої з двох можливих як гетерозиготної, так і гомозиготної мутацій SNV rs12623857 гена *PAX3*  $\geq 1,0$  – шанс формування MUO підвищується в 4,41 разів (95% ДІ 1,07 - 18,09),  $p=0,04$ .

При відсутності біалельної заміни нуклеотидів SNV rs12623857 гена *PAX3*  $< 1,0$  – шанс формування MUO підвищується в 4,41 разів (95% ДІ 1,07 - 18,09),  $p=0,04$ .

### ***Роль однонуклеотидних варіантів rs2230378, rs12313993 гена ITPR2***

При виключно моноалельній заміні нуклеотида та формуванні гетерозиготного мутантного генотипу SNV rs2230378 *ITPR2*  $\geq 1,0$  – шанс формування MUO підвищується в 5,4 разів (95% ДІ 1,06 - 27,47),  $p=0,04$ .

При відсутності заміни нуклеотидів та наявності «дикого» гомозиготного генотипу SNV rs12313993 гена *ITPR2*  $< 1,0$  – шанс формування MUO підвищується в 3,6 разів (95% ДІ 0,97 - 13,32),  $p=0,05$ .

Відношення шансів впливу генетичних факторів ризику на розвиток MUO з оптимальними точками відсікання градації ознаки у порядку зменшення впливу представлено в табл. 8.4.

Таблиця 8.4

### **Відношення шансів впливу генетичних факторів ризику на розвиток MUO з оптимальними точками відсікання градації ознаки**

№ з/п	Прогностичні маркери	Ref	Alt	Оптимальна точка відсікання	ВШ	95% ДІ	Рівень значущості р ВШ
1.	<i>MCM6</i> rs1057031 MUT:ANY	G	A	<1,0	13	0,63 - 266,3	0,05
2.	<i>LRP1</i> rs1800139 MUT:HET	C	T	$\geq 1,0$	8,33	2,34 - 29,72	0,001
3.	<i>CDKALI</i> rs9465994 MUT:HOM	G	A	<1,0	8,08	1,47 - 44,25	0,016
4.	<i>MACO1</i> rs61775167 MUT:ANY	A	G	$\geq 1,0$	7,91	1,80 - 34,73	0,006
5.	<i>LRP1</i> rs1800139 MUT:HOM	C	T	<1,0	6,5	1,84 - 22,92	0,004
6.	<i>PNPLA3</i> rs738409 MUT:ANY	C	G	$\geq 1,0$	6,47	0,33 - 127	0,05

7.	<i>POC5</i> rs2307111 MUT:HET	T	C	<1,0	5,96	1,75 - 20,36	0,004
8.	<i>PPARG</i> rs1801282 MUT:ANY	C	G	≥1,0	5,4	1,06 - 27,47	0,042
9.	<i>ITPR2</i> rs2230378 MUT:HET	C	T	≥1,0	5,4	1,06 - 27,47	0,04
10.	<i>LRPI</i> rs1800191 MUT: HET	C	T	≥1,0	5,13	1,52 - 17,28	0,008
11.	<i>POC5</i> rs2307111 MUT:ANY	T	C	<1,0	5	1,22 - 20,48	0,025
12.	<i>LRPI</i> rs1800194 MUT:HET	C	T	≥1,0	4,75	1,43 - 15,75	0,011
13.	<i>LRPI</i> rs1800194 MUT:ANY	C	T	≥1,0	4,5	1,36 - 14,94	0,014
14.	<i>PAX3</i> rs12623857 MUT:HET	A	G	≥1,0	4,41	1,07 - 18,09	0,04
15.	<i>PAX3</i> rs12623857 MUT:HOM	A	G	<1,0	4,41	1,07 - 18,09	0,04
16.	<i>GHRL</i> rs4684677 MUT:ANY	A	T	≥1,0	4,38	0,49 - 39,50	0,05
17.	<i>LRPI</i> rs1800180 MUT:HET	G	A	≥1,0	4,09	1,25 - 13,36	0,02
18.	<i>LRPI</i> rs1800189 MUT:HET	C	T	≥1,0	4,09	1,25 - 13,36	0,02
19.	<i>LEPR</i> rs3790435 MUT:HET	T	C	≥1,0	4,09	1,25 - 13,36	0,02
20.	<i>LRPI</i> rs1140648 MUT:HET	G	A	≥1,0	4,09	1,25 - 13,36	0,02
21.	<i>PTBP2</i> rs273886 MUT:HOM	G	A	≥1,0	4	1,09 - 14,62	0,036
22.	<i>TRPVI</i> rs877611 MUT:HET	C	A	≥1,0	4	1,09 - 14,62	0,036
23.	<i>TRPVI</i> rs877611 MUT:ANY	C	A	≥1,0	3,89	1,18 - 12,84	0,026
24.	<i>VDR</i> rs12721365 MUT:HET	A	G	≥1,0	3,88	0,94 - 15,97	0,05
25.	<i>LRPI</i> rs1800180 MUT:ANY	G	A	≥1,0	3,83	1,18 - 12,48	0,026
26.	<i>LRPI</i> rs1800191 MUT:ANY	C	T	≥1,0	3,83	1,18 - 12,48	0,026
27.	<i>CD36</i> rs3173798 MUT:ANY	C	T	<1,0	3,6	0,97 - 13,32	0,05
28.	<i>ITPR2</i> rs12313993 MUT:ANY	A	C	<1,0	3,6	0,97 - 13,32	0,05
29.	<i>LEPR</i> rs3790435 MUT:ANY	T	C	≥1,0	3,57	1,06 - 12,01	0,04
30.	<i>POC5</i> rs17563686 MUT:HET	T	A	<1,0	3,55	1,10 - 11,46	0,034
31.	<i>LRPI</i> rs1800154 MUT:HET	C	T	≥1,0	3,55	1,10 - 11,46	0,034
32.	<i>GLPIR</i> rs1042044	A	C	≥1,0	3,53	0,96 - 12,91	0,05

	MUT:HET						
33.	CCK rs754635 MUT:HOM	C	G	$\geq 1,0$	3,5	1,00 - 11,71	0,05
34.	CDKAL1 rs9465994 MUT:HET	G	C	$\geq 1,0$	3,41	1,04 - 11,19	0,043
35.	PTBP2 rs6699932 MUT:ANY	A	G	$\geq 1,0$	3,4	1,00 - 11,60	0,05
36.	LRP1 rs1800154 MUT:ANY	C	T	$\geq 1,0$	3,3	1,03 - 10,59	0,045
38.	LRP1 rs1140648 MUT:HOM	G	A	$< 1,0$	3,12	0,97 - 10,07	0,05
39.	LRP1 rs1800189 MUT:HOM	C	T	$< 1,0$	3,12	0,97 - 10,07	0,05
40.	TAS2R38 rs713598 MUT:HET	C	G	$\geq 1,0$	3	0,92 - 9,80	0,05
37.	COBLL1 rs62173958 MUT:ANY	A	G	$< 1,0$	2,92	0,87 - 9,86	0,05
41.	FTO rs17823223 MUT:ANY	C	T	$< 1,0$	2,33	0,54 - 10,01	0,05

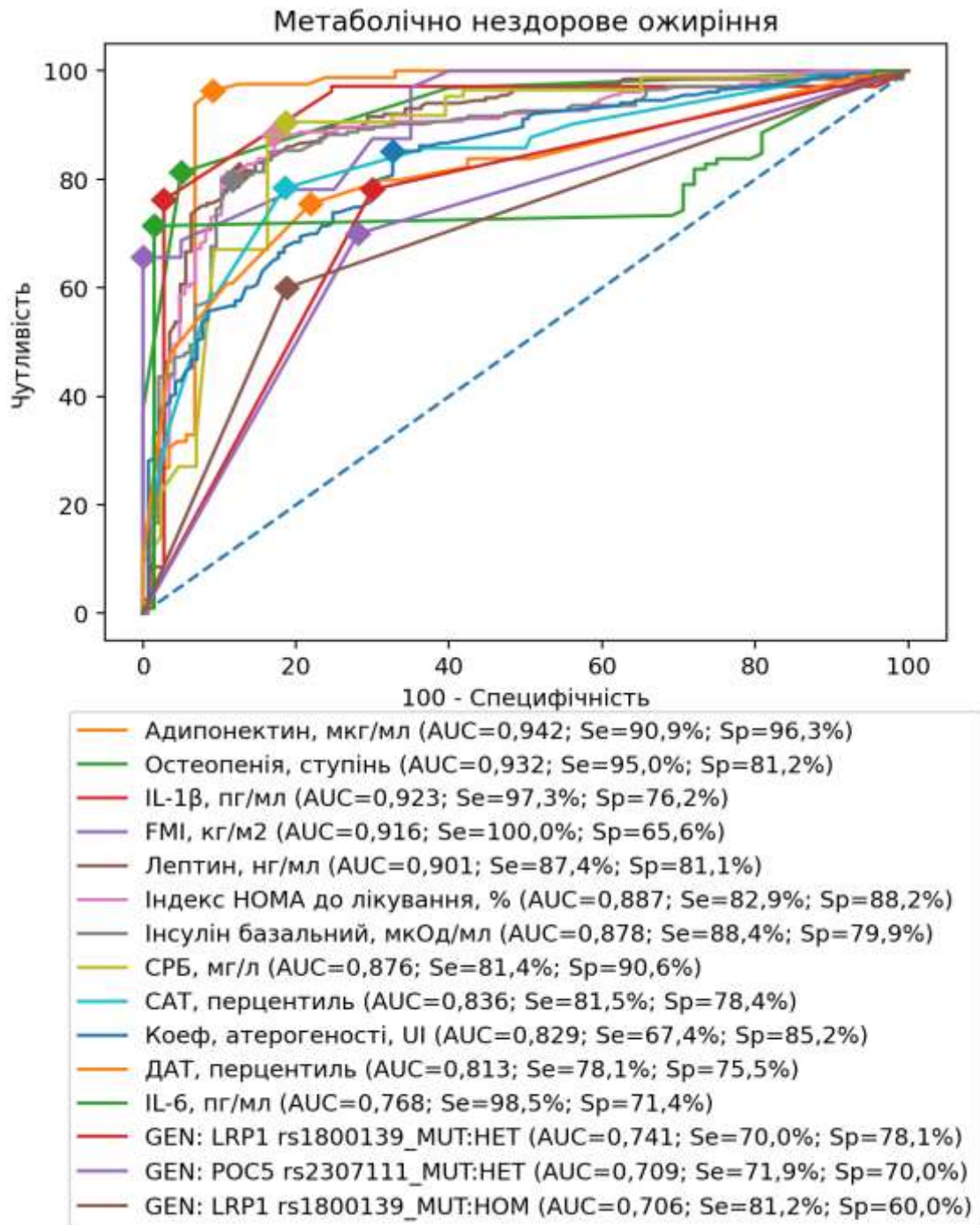
**Примітка:** Ref – reference allele (еталонний алель); Alt – alternative allele (альтернативний алель).

MUT:HET $\geq 1,0$  – наявність моноалельної заміни нуклеотиду (гетерозиготної мутації) в певному SNV гена; MUT:HOM  $\geq 1,0$  – наявність біалельної заміни нуклеотиду (гомозиготної мутації) в певному SNV гена; MUT:ANY $\geq 1,0$  – наявність будь-якої заміни нуклеотидів: як моноалельної (гетерозиготної мутації), так і біалельної (гомозиготної мутації) в певному SNV гена.

MUT:HET $< 1,0$  – відсутність моноалельної заміни нуклеотиду (гетерозиготної мутації) в певному SNV гена; MUT:HOM  $< 1,0$  – відсутність біалельної заміни нуклеотиду (гомозиготної мутації) в певному SNV гена; MUT:ANY $< 1,0$  – відсутність будь-якої заміни нуклеотидів: як моноалельної (гетерозиготної мутації), так і біалельної (гомозиготної мутації) в певному SNV гена.

Таким чином, підсумовуючи вищенаведене, ми можемо зробити висновок, що найбільший внесок у формування метаболічно нездорового фенотипу ожиріння асоціюється з прогностичними маркерами, що представлені на рис. 8.32.

Наявність різноманітного впливу на ймовірність розвитку метаболічно нездорового фенотипу ожиріння у дітей вимагає оцінювати його за сукупністю факторів. На підставі проведеного аналізу для побудови моделі прогнозування ймовірності ускладненого ожиріння, що перебігає з інсулінорезистентністю у дітей було відібрано 27 факторів зі статистично значущим рівнем ( $p \leq 0,05$ ).



**Рис. 8.32. Перелік клініко-генетичних прогностичних маркерів при розвитку MUO у дітей.**

Алгоритм побудови прогностичної моделі включав наступні етапи:

- Обчислення вагових прогностичних (діагностичних) коефіцієнтів (ПК) для кожного фактору з використанням послідовного аналізу Вальда та визначення коефіцієнту інформативності Кульбака (I) для кожного фактору;

- Відбір факторів з достатньою інформативністю ( $I \geq 1$ ) та складання прогностичної таблиці у яку включали тільки ті ознаки, що мали високу інформативність (табл. 51);
- Розрахунок сумарного балу прогностичних коефіцієнтів ( $\Sigma PK$ ) для кожного спостереження у групах дослідження;
- Визначення параметрів логістичної регресії за сумарними балами та розрахунок теоретичної ймовірності розвитку фенотипу MUO для кожного спостереження;
- Розробка шкали оцінки ймовірності фенотипу MUO за сумою балів;
- Оцінка розробленої прогностичної моделі за ROC аналізом та іншими статистичними критеріями (табл. 8.5).

Таблиця 8.5

**Результати послідовного аналізу Вальда за клініко-генетичними маркерами прогнозування фенотипу MUO, асоційованого з хронічним низькорівневим запаленням у дітей**

Прогностична ознака	Градація ознаки	Результати послідовного аналізу Вальда		
		ПК	I	Ранг
Адипонектин, мкг/мл	>7	-7,3	4,2	1
	<7	+10,1		
IL-1 $\beta$ $\geq$ 2,7 пг/мл	$\geq$ 2,7	+3,2	4	2
	<2,7	-3,9		
Остеопенія за даними денситометрії, ступінь за Z-показником	$\geq$ 5	+4,6	3,9	3
	<4	-7,4		
FMI, кг/м <sup>2</sup>	$\geq$ 12,3	+4,4	3,8	4
	<12,3	-7,7		
Лептин, нг/мл	$\geq$ 28,0	+4,2	3,7	5
	<28,0	-7,6		
СРБ, мг/л	$\geq$ 2,1	+3,3	3,6	6
	<2,1	-1,8		
Інсулін базальний, мкОд/мл	$\geq$ 18,0	+3,7	3,5	7
	<18,0	-1,7		
САТ, перцентиль	$\geq$ 85,0	+3,2	3,3	8
	<85,0	-3,5		
ППФР-1, нг/мл	$\geq$ 174,0	+3,3	3,2	9
	<174,0	-3,9		
Коефіцієнт атерогеності, UI	$\geq$ 2,38	+3,6	3,1	10
	<2,38	-0,2		

Окружність талії, перцентиль	$\geq 99,0$	+3,9	3	11
	<99,0	-6,4		
ДАТ, перцентиль	$\geq 80,0$	+4,5	2,9	12
	<80,0	-6,4		
ІЛ-6, пг/мл	$\geq 4,01$	+6,9	2,8	13
	<4,01	-8		
25-гідроксихолекальциферол, нг/мл	<21,9	+4,6	2,6	14
	$\geq 21,9$	-7,4		
Співвідношення ОТ/ОС	$\geq 0,81$	+1,7	2,5	15
	<0,81	-4,7		
Співвідношення ОТ/Зріст	$\geq 0,53$	+1,2	2,4	16
	<0,53	-2,9		
Гепатомегалія за УЗД	Так	+4	2,3	17
	Ні	-2,6		
ЛПВЩ, перцентиль	<30,0	+2,7	2,1	18
	$\geq 30,0$	-1,8		
Стеатогепатоз за <i>Saverymattu</i> , ступінь	$\geq 2,0$	+5,6	2	19
	<2,0	-4		
ЛПНЩ, перцентиль	$\geq 84,0$	+1	1,9	20
	<84,0	-3		
ТГ, перцентиль	$\geq 87,0$	+0,7	1,8	21
	<87,0	-2,5		
АСТ, UI/L	$\geq 21,7$	+5,4	1,7	22
	<21,7	-2		
АМГ, нг/мл	$\geq 69,8$	+2,1	1,4	23
	<69,8	-3		
APRI (АСТ/тромбоцити)	$\geq 0,08$	+2,4	1,3	24
	<0,08	-0,7		
Рівень ожиріння понад 95-й перцентиль, %	$\geq 119,0$	+2,1	1,2	25
	<119,0	-0,7		
Генотип SNV rs1800139 <i>LRP1</i>	CC	+3,9	1,1	26
	CT	+4		
	TT	-3,3		
Генотип SNV rs2307111 <i>POC5</i>	TT	+3,8	1	27
	CT	-1,6		
	CC	-1,7		

**Примітка:** ПК – прогностичний коефіцієнт; І – коефіцієнт інформативності Кульбака.

Всі ознаки у прогностичній таблиці розміщені у порядку зменшення їх інформативності. Знак «плюс» біля прогностичного коефіцієнту свідчить на користь виникнення фенотипу МУО, асоційованого з хронічним низькорівневим запаленням у дітей, знак «мінус» – на користь фенотипу МНО. Для діагностики (прогнозу) захворювання, з використанням ПК виконується послідовна процедура, шляхом підсумування діагностичних (прогностичних) коефіцієнтів,

що відповідають виявленим у пацієнта ознакам до моменту досягнення діагностичного порогу. Вибір діагностичних порогів (суми прогностичних коефіцієнтів), що дозволяють спрогнозувати появу патології проводять з використанням похибок 1-го та 2-го типу і для досягнення 95% вірогідності безпомилкового прогнозу орієнтуються на діапазон  $\sum PK \geq 27,0$  – прогнозується наявність патології, або  $\sum PK \leq -27,0$  – прогнозується відсутність патології. Відповідно для досягнення 99% вірогідності безпомилкового прогнозу орієнтуються на діапазон відповідно  $\sum PK \geq 30,0$  та  $\sum PK \leq -30,0$ . Якщо сума знаходилася у межах між визначеними діагностичними порогамі робиться висновок про недостатність наявної інформації для прийняття рішення із заданим рівнем помилок.

Використовувати розроблену таблицю прогнозування можна за вищезазначеним принципом роботи, який вважається класичним підходом. Тоді підсумовування балів для кожного пацієнта може закінчуватися при досягненні певного порогового значення  $\sum PK$  без включення у загальну суму певної кількості прогностичних коефіцієнтів.

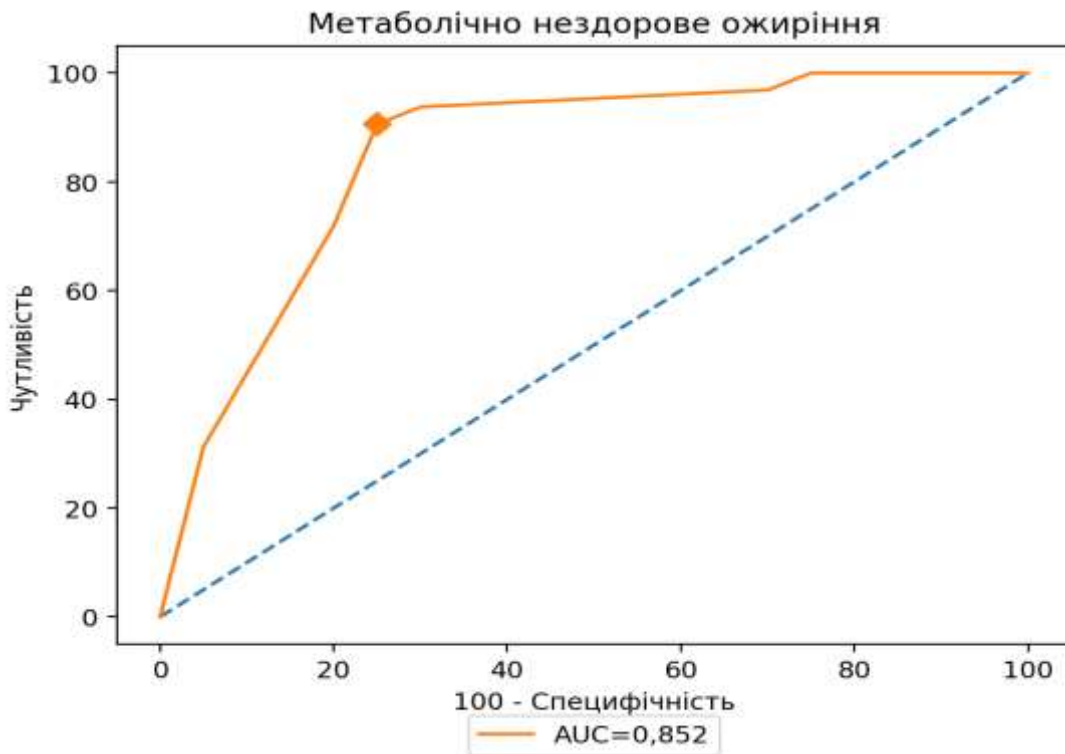
Розроблена прогностична модель розвитку метаболічно нездорового ожиріння, асоційованого з хронічним низькорівневим запаленням у дітей має дуже добрі операційні характеристики: чутливість 90,62%, специфічність 75%, індекс Юдена 0,66 та їх узагальнюючий показник – площу під ROC-кривою  $AUC=0,8523$  ( $p<0,001$ ) з 95 % ДІ 0,74-0,97 (рис. 8.33).

Для демонстрації використання моделі прогнозування метаболічно нездорового ожиріння, наводимо клінічний кейс:

Юнак, Андрій П., звернувся на прийом до ендокринолога зі скаргами на надлишкову масу тіла. Спадковість за ожирінням не обтяжена.

При об'єктивному обстеженні: паспортний вік 15 років 4 місяці. Зріст 183,5 см, маса тіла 105 кг, ІМТ 31,2 (98 перцентилів, що відповідає рівню ожиріння 115% понад 95%), ОТ 100 см, ОС 107 см, співвідношення ОТ/ОС=0,93; FMI – 23 кг/м<sup>2</sup>.





**Рис. 8.33. Операційні характеристики моделі прогнозування фенотипу MUO, асоційованого з хронічним низькорівневим запаленням у дітей за даними ROC-аналізу.**

При лабораторному обстеженні: в загальному аналізі крові рівень тромбоцитів – 320 Г/л; глюкоза – 5,4 ммоль/л; інсулін базальний 40,9 мкОд/мл; АЛТ 89; АСТ 36; ХС 3,3 ммоль/л; ТГ 1,55 ммоль/л; ЛПВЩ 0,89 ммоль/л; ЛПДНЩ 0,62 ммоль/л; ЛПНЩ 1,69 ммоль/л; КА 2,7; білірубін загальний 10,4 мкмоль/л; білірубін прямий 5,46 мкмоль/л, адипонектин 4 мкг/мл; лептин 56 нг/мл, СРБ 5 мг/л.

При манометрії САТ/ДАТ – 130/90 мм рт ст. При еластографії печінки розміри печінки збільшені, товщина правої частини 157 мм, лівої частини 92 мм. Контури печінки: рівні, чіткі. Край: гострий. Паренхіма неоднорідна, зерниста, ехогенність підвищена. Жовчні ходи ущільнені, не розширені. Холедох 6 мм. Портальна вена: не розширена, 12 мм у діаметрі. Печінкові судини згладжені. Показники еластичності печінки: 3,9-6,5 кПа із середнім значенням 5,2 кПа. Загальний результат відповідає стадії фіброзу F1 у порівнянні з міжнародною класифікацією METAVIR/Knodell, без наявності ділянок фіброзу без септ, з

вираженою жировою інфільтрацією у тканині печінки, гепатомегалією, рис. 8.34 (з власного спостереження).

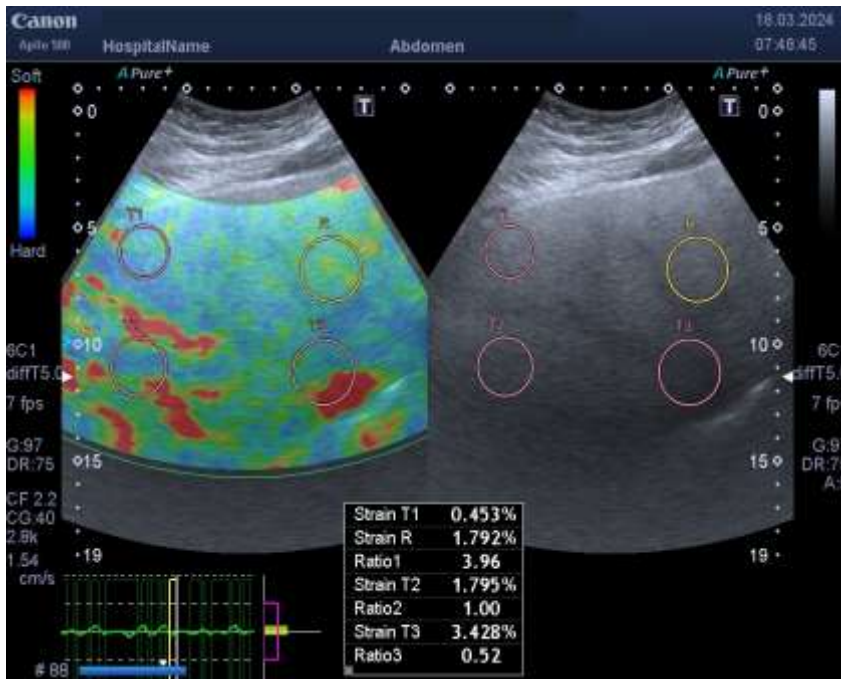


Рис. 8.34. Наявність гепатомегалії та фіброзу F1 за даними фіброеластографії у пацієнта з ожирінням.

Модель прогнозу MUO у даного пацієнта представлена в табл. 8.6.

Таблиця 8.6

### Модель прогнозу MUO

Прогностична ознака	Градація ознаки	ПК	Показники пацієнта	Оцінка в балах
Адипонектин, мкг/мл	>7	-7,3	4	10,1
	<7	+10,1		
ІЛ-1β ≥2,7 пг/мл	≥2,7	+3,2	-	-
	<2,7	-3,9		
Остеопенія за даними денситометрії, ступінь за Z-показником	≥5	+4,6	-	-
	<4	-7,4		
FMI, кг/м <sup>2</sup>	≥12,3	+4,4	23	4,4
	<12,3	-7,7		
Лептин, нг/мл	≥28,0	+4,2	56	4,2
	<28,0	-7,6		
СРБ, мг/л	≥2,1	+3,3	5	3,3
	<2,1	-1,8		
Інсулін базальний, мкОд/мл	≥18,0	+3,7	40,9	3,7
	<18,0	-1,7		

САТ, перцентиль	$\geq 85,0$	+3,2	90	3,2
	$< 85,0$	-3,5		
ІПФР-1, нг/мл	$\geq 174,0$	+3,3	-	-
	$< 174,0$	-3,9		
Коефіцієнт атерогеності, UI	$\geq 2,38$	+3,6	2,7	3,6
	$< 2,38$	-0,2		
Окружність талії, перцентиль	$\geq 99,0$	+3,9	99	3,9
	$< 99,0$	-6,4		
ДАТ, перцентиль	$\geq 80,0$	+4,5	90	4,5
	$< 80,0$	-6,4		
ІЛ-6, пг/мл	$\geq 4,01$	+6,9	-	-
	$< 4,01$	-8		
25-гідроксихолекальциферол, нг/мл	$< 21,9$	+4,6	-	-
	$\geq 21,9$	-7,4		
Співвідношення ОТ/ОС	$\geq 0,81$	+1,7	0,93	1,7
	$< 0,81$	-4,7		
Співвідношення ОТ/Зріст	$\geq 0,53$	+1,2	0,53	1,2
	$< 0,53$	-2,9		
Гепатомегалія за УЗД	Так	+4	Так	4
	Ні	-2,6		
ЛПВЩ, перцентиль	$< 30,0$	+2,7	25	2,7
	$\geq 30,0$	-1,8		
Стеатогепатоз за <i>Saverymuttu</i> , ступінь	$\geq 2,0$	+5,6	0	-4
	$< 2,0$	-4		
ЛПНЩ, перцентиль	$\geq 84,0$	+1	83	-3
	$< 84,0$	-3		
ТГ, перцентиль	$\geq 87,0$	+0,7	90	0,7
	$< 87,0$	-2,5		
АСТ, UI/L	$\geq 21,7$	+5,4	36	5,4
	$< 21,7$	-2		
АМГ, нг/мл	$\geq 69,8$	+2,1	-	-
	$< 69,8$	-3		
APRI (АСТ/тромбоцити)	$\geq 0,08$	+2,4	0,11	2,4
	$< 0,08$	-0,7		
Рівень ожиріння понад 95-й перцентиль, %	$\geq 119,0$	+2,1	115	-0,7
	$< 119,0$	-0,7		
Генотип SNV rs1800139 <i>LRP1</i>	CC	+3,9	C/C	+3,9
	CT	+4		
	TT	-3,3		
Генотип SNV rs2307111 <i>POC5</i>	TT	+3,8	T/T	+3,8
	CT	-1,6		
	CC	-1,7		
Результат	$\sum$ ПК=59			

Обравши діагностично - значущі показники для пацієнта Андрія П., 15 років 4 місяців ми отримали загальне діагностичне значення 59 бали, що відповідає

дуже високій ймовірності фенотипу МУО з досягненням 99% вірогідності безпомилкового прогнозу.

У пацієнта Андрія П. спостерігається відсутність моноалельної заміни нуклеотиду SNV rs2307111 гена *POC5* та наявність «дикого» генотипу Т/Т SNV rs2307111 гена *POC5*, що асоціюється з підвищенням ризику формування МУО в 5,96 разів (95% ДІ 1,75 - 20,36),  $p=0,004$ .

**Список публікацій у періодичних фахових виданнях, затверджених ДАК України, у яких надрукований зміст розділу:**

1. Abaturov O.Ye., Nikulina A.O. Single-nucleotide variant rs1800139 of the *LRP1* gene as a factor in the development of obesity in children. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2024; 3(139): 10-17. doi: 10.15574/SP.2024.139.10. (Scopus).

2. Abaturov A, Nikulina A. Functional annotation of lactase gene and its distal enhancer *MCM6* for prediction of metabolically unhealthy obesity. *Pediatrics Polska - Polish Journal of Paediatrics*. 2023;98(1):16-22. doi:10.5114/polp.2023.126132. (Scopus, Q4).

## РОЗДІЛ 9. АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ТА ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ АЛГОРИТМ ВЕДЕННЯ ДІТЕЙ З ОЖИРІННЯМ

### 9.1. Оцінка ефективності немедикаментозного лікування

Немедикаментозне лікування призначалось всім дітям з ожирінням віком 6-18 років за комплексною міждисциплінарною програмою управління масою тіла (weight management program – WMP) протягом 6 місяців спостереження.

Ціллю немедикаментозного втручання у дітей з ожирінням було поступове зниження маси тіла до фізіологічної маси тіла зі швидкістю 4% на місяць від первинного ІМТ, що перевищував 95-й перцентиль до лікування, або зниження маси тіла 0,45 кг/міс. для дітей у віці від 6 до 11 років та 0,9 кг/міс. – для дітей у віці від 12 до 18 років.

Для аналізу ефективності немедикаментозного лікування ми проаналізували 803 клініко-генетичних параметра в двох сформованих групах:

- Перша група (n=123) представлена дітьми з ефективним результатом WMP.
- Друга група (n=227) сформована дітьми у яких ми отримали неефективний результат WMP.

Порівняльна характеристика клінічних параметрів у дітей з ожирінням в групах спостереження при імплементації програми управління масою тіла, представлена в табл. 9.1.

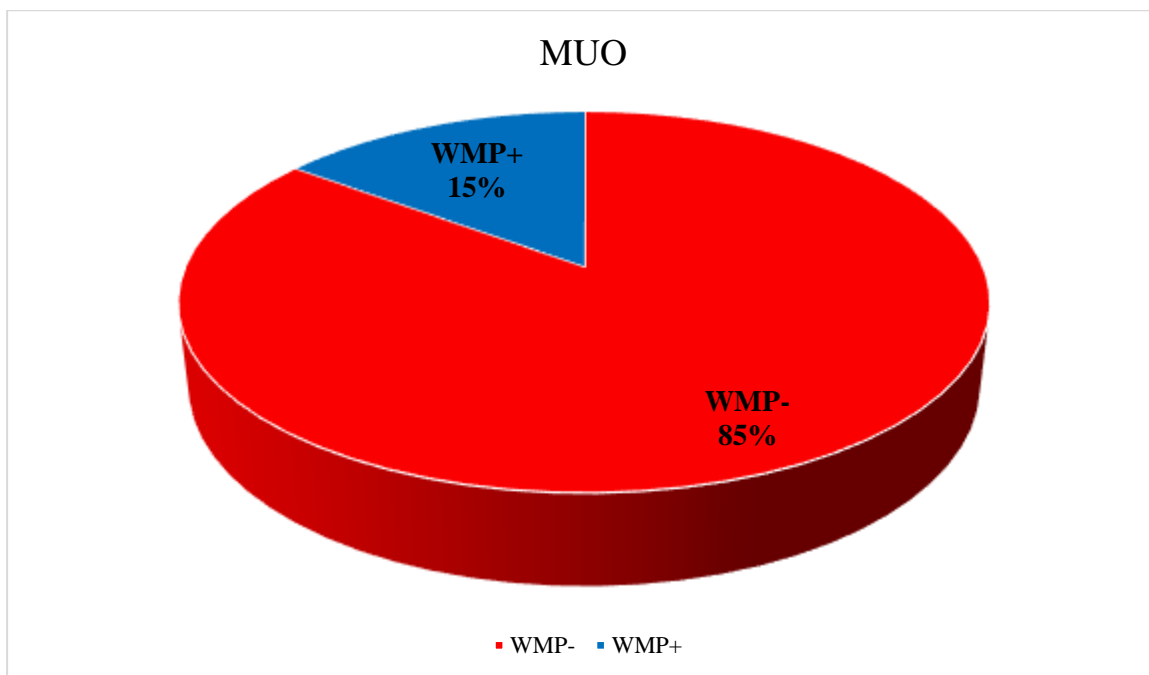
Під час динамічного спостереження пацієнтів, що отримували лише WMP з'ясовано, що серед пацієнтів з МУО ефективний результат WMP відмічався у 15% дітей, тоді як в групі з МНО – у 67%,  $p < 0,05$ , рис. 9.1, 9.2.

При динамічній оцінці ефективності WMP, котра згідно Наказу МОЗ України від 24.09.2022 №1732 «Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Ожиріння у дітей» проводилась з оцінюванням ІМТ, виявлено, що як в групі з ефективним наслідком WMP, так і в групі з відсутністю ефекта від WMP не відмічалось статистично значущого покращення метаболічних параметрів, таких як індекс НОМА, рівень ЛПВЩ, ТГ в сироватці крові.

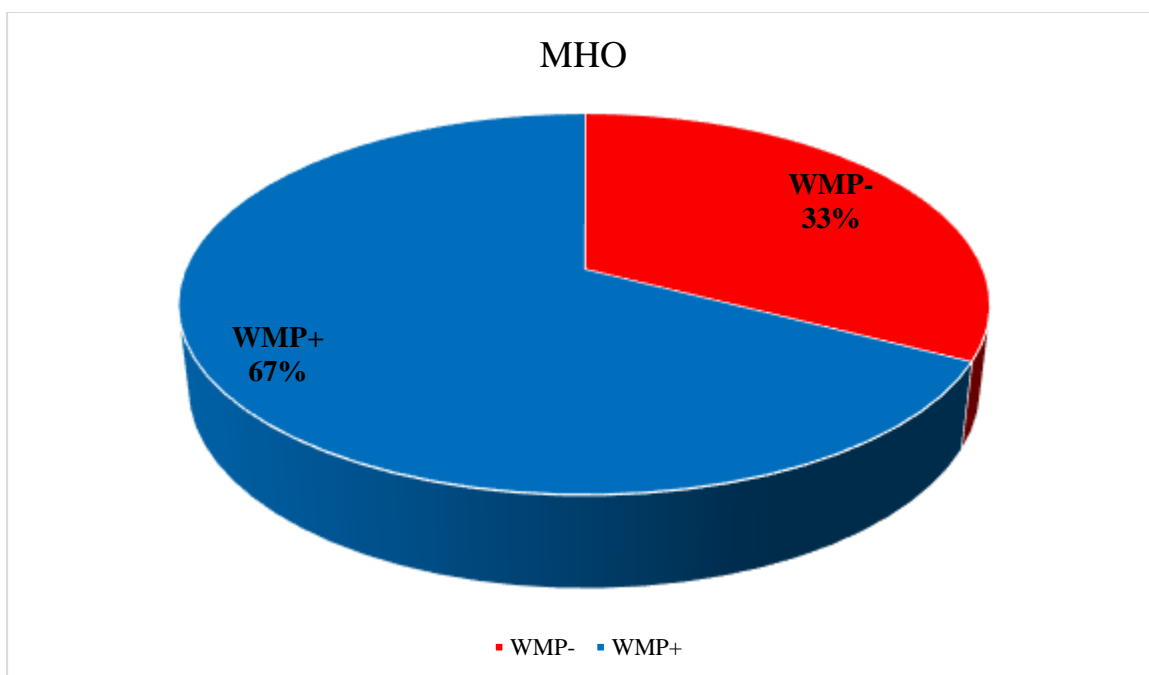
**Порівняльна характеристика клінічних параметрів у дітей з ожирінням в  
групах спостереження при WMP**

Параметр	Діти з ефективним наслідком WMP (n=123)	Діти з неефективним наслідком WMP (n=227)	P
Вік дитини, роки	10,93±0,32	12,09±0,23	0,00351
Зріст в перцентилях до лікування	70,57 ±2,54	76,71 ±1,86	0,05
ІМТ в перцентилях до лікування	96,90 ±0,22	97,73 ±0,14	0,001618
Фенотип MUO, %	14,9±0,3	85,1±0,2	0,001
Фенотип MHO, %	67,4±0,3	32,6±0,1	0,001
Рівень ожиріння по відношенню до 95-го перцентиля до лікування	110,21 ±1,18	121,41±1,52	0,0000001
Окіл талії, ОТ (перцентиль) до лікування	86,10 ±1,33	94,05 ± 0,70	0,0000001
САТ в перцентилях до лікування	90,00 ±1,19	81,64±1,22	0,0000002
ДАТ в перцентилях до лікування	65,58 ±1,73	81,87 ±1,32	0,0000001
Індекс НОМА, до лікування, %	2,86 ±0,17	6,08 ±0,28	0,0000001
Лептин, нг/мл до лікування	18,68 ± 1,54	43,10 ± 1,61	0,0000001
ХС ЛПВЩ, ммоль/л до лікування	1,36±0,02	1,17 ±0,03	0,0000001
ХС ЛПВЩ, перцентиль до лікування	41,22 ±2,18	27,01±1,53	0,0000001
ТГ, ммоль/л, до лікування	1,01 ±0,05	1,44±0,05	0,0000001
ТГ, перцентиль, до лікування	82,63±1,45	89,97 ±0,88	0,000021
Рівень ожиріння по відношенню до 95-го перцентиля після лікування	105,07 ±1,21	120,81±1,52	0,0000001
Індекс НОМА після лікування через 1 міс	2,84± 0,17	6,43 ±0,49	0,0000001
Лептин, нг/мл після лікування через 1 міс	17,81 ±1,51	42,76±1,58	0,0000001
ЛПВЩ після лікування через 1 міс	1,37 ±0,03	1,16± 0,01	0,0000001
ТГ після лікування через 1 міс	1,03 ±0,05	1,52±0,06	0,0000001
Анамнез фізичної активності (за останній місяць) – фізична активність високої інтенсивності, хв/добу	105,64 ±4,36	42,32 ±2,93	0,0000001
Тривалість прогулянок на свіжому повітрі, годин/день	3,47 ±0,09	2,06 ±0,09	0,0000001
Час, проведений за переглядом телевізора, комп'ютером, телефоном, години/добу	3,00 ±0,15	5,17 ± 0,13	0,0000001

**Примітка:** WMP+ - наявність позитивного результату немедикаментозного лікування; WMP- - наявність негативного результату.



**Рис. 9.1. Розподіл дітей з MUO за ефективністю WMP.**



**Рис. 9.2. Розподіл дітей з MHO за ефективністю WMP.**

Окрім того, в другій групі відмічалось достовірне погіршення, що корелювало з наявністю серед обстежених превалюючої частки осіб з MUO (67%) проти 15% дітей, що мали цей фенотип в першій групі, менеджмент якого потребує медикаментозного втручання, табл. 9.2.

Таблиця 9.2

**Динаміка показників метаболічних порушень за індексом НОМА, рівнями ЛПВЩ, ТГ сироватки крові при оцінці ефективності WMP, в перцентилях**

Параметр	До лікування	Після лікування	P
<i>WMP+(n=123)</i>			
ІМТ	110	105	$\leq 0,05$
Індекс НОМА	57	56	$> 0,05$
ЛПВЩ	41	42	$> 0,05$
ТГ	82	82	$> 0,05$
<i>WMP-(n=227)</i>			
ІМТ	121	120	$> 0,05$
Індекс НОМА	121	128	$\leq 0,05$
ЛПВЩ	27	28	$> 0,05$
ТГ	90	94	$\leq 0,05$

В той же час, серед дітей першої групи, з ефективним наслідком WMP, середній рівень лептину сироватки крові до лікування та після лікування був достовірно нижчим, ніж у пацієнтів другої групи з неефективним наслідком лікування ( $p=0,0000001$ ). Крім того, у всіх дітей, як з першої, так і з другої групи спостереження в результаті WMP не відмічалось статистично значущого зниження лептину сироватці крові ( $p>0,05$ ), табл. 9.3.

Таблиця 9.3

**Динаміка показників рівнів лептину залежно від ефективності WMP**

Параметр	До лікування	Після лікування	P
<i>WMP+(n=123)</i>			
Лептин, нг/мл	18,68 ± 1,54	17,81 ± 1,51	$> 0,05$
<i>WMP-(n=227)</i>			
Лептин, нг/мл	43,10 ± 1,61	42,76 ± 1,58	$> 0,05$

Прогностичними клінічними маркерами ефективного результату WMP з дуже доброю діагностичною точністю ( $AUC \geq 0,8$ ) є: щоденні заняття спортом понад 70 хв/добу, рівень лептину сироватки крові  $< 24,69$  нг/мл незалежно від статі, рівень адипонектину сироватки крові  $\geq 7$  мкг/мл; НОМА-IR  $< 3,87$ , що співпало з результатами дослідження Coughlin GH та співавт. [127].

Добру діагностичну точність ( $AUC \geq 0,7$ ) стосовно ефективного наслідку WMP мають наступні параметри: тривалість екранного часу  $< 4,0$  год/добу; рівень базального інсуліну сироватки крові  $< 17,6$  мкОд/мл; щоденна ходьба  $\geq 3,0$



год/добу; індекс жирової маси тіла, що не перевищує  $<12,3$  кг/м<sup>2</sup>; відсутність фенотипу метаболічно нездорового ожиріння; рівень ІЛ-1 $\beta$   $<2,7$  пг/мл; коефіцієнт атерогеності за даними ліпідограми  $<2,31$  UI; рівень ППФР-1 в сироватці крові  $<174,0$  нг/мл; індекс вісцерального ожиріння  $<1,15$  незалежно від статі; мінеральна щільність кісткової тканини, що відповідає за денситометричним показником Z-score фізіологічному рівню ( $1 > Z < 0$ ); дієта, що виключає вживання висококалорійних продуктів харчування, що відносять до категорії HFSS F&B (чіпси, фастфуд, солодоші, солодкі напої) частіше 2 разів на тиждень; дієта, що включає щоденне вживання 2-3 порцій свіжих овочів та фруктів; окружність талії  $<95$  перцентилів; рівень СРБ  $<2,1$  мг/л; САТ  $<80$  перцентилів; рівень ЛПВЩ  $\geq 40$  перцентилів; ДАТ  $<80$  перцентилів, а також відсутність дефіциту 25-гідроксикальциферолу, з рівнем в сироватці крові  $\geq 21,9$  нг/мл, табл. 9.4.

Таблиця 9.4

**Діагностична точність за чутливістю, специфічністю, значенням площі під ROC-кривою клінічних прогностичних маркерів при ефективному результаті WMP у дітей з ожирінням**

№ з/п	Прогностичні маркери	Оптимальна точка відсікання	Se, %	Sp, %	Індекс Юдена	AUC	AUC 95 % ДІ	Рівень значущості р AUC
<i>Дуже добра діагностична точність (AUC <math>\geq 0,8</math>)</i>								
1.	Заняття спортом, хв/добу	$\geq 70$	75,0	78,76	0,53	0,84	0,80-0,88	$<0,001$
2.	Лептин, нг/мл	$<24,69$	74,59	76,58	0,51	0,80	0,76-0,85	$<0,001$
3.	Адипонектин, мкг/мл	$\geq 7$	81,94	71,43	0,53	0,80	0,73-0,87	$<0,001$
4.	НОМА-ІR до лікування, %	$<3,87$	82,26	73,89	0,56	0,80	0,75-0,85	$<0,001$
<i>Добра діагностична точність (AUC <math>\geq 0,7</math>)</i>								
5.	Екранний час, год/добу	$<4,0$	63,71	81,86	0,45	0,79	0,74-0,84	$<0,001$
6.	Інсулін базальний, мкОд/мл	$<17,6$	79,03	70,35	0,49	0,79	0,74-0,83	$<0,001$
7.	Хода, год/добу	$\geq 3,0$	82,26	65,04	0,47	0,78	0,73-0,83	$<0,001$
8.	FMI, кг/м <sup>2</sup>	$<12,3$	100	55,26	0,55	0,77	0,65-0,90	0,0004
9.	Фенотип MUO	$<1,0$	77,42	77,88	0,55	0,77	0,73-0,82	$<0,001$
10.	ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	$<2,7$	83,93	59,84	0,43	0,76	0,69-0,84	$<0,001$
11.	Коефіцієнт атерогеності, UI	$<2,31$	61,16	78,03	0,39	0,76	0,71-0,81	$<0,001$
12.	ППФР-1, нг/мл	$<174,0$	63,64	84,21	0,47	0,76	0,59-0,94	$<0,001$
13.	VAI	$<1,15$	70,16	70,35	0,40	0,75	0,69-0,80	$<0,001$
14.	Мінеральна щільність кісткової тканини, ступінь	$<4,0$	57,14	86,84	0,43	0,75	0,58-0,91	$<0,001$

15.	Негативна дієта за HFSS, ступінь	<2,0	60,48	78,76	0,3924	0,74	0,69-0,79	<0,001
16.	Позитивна дієта стосовно HFSS F&B, ступінь	≥1,0	62,9	76,55	0,39	0,74	0,69-0,79	<0,001
17.	Окружність талії, перцентиль	<95,0	42,74	88,05	0,30	0,73	0,68-0,78	<0,001
18.	СРБ, мг/л	<2,1	61,54	78,65	0,40	0,72	0,63-0,82	<0,001
19.	САТ, перцентиль	<80,0	67,74	66,37	0,34	0,72	0,66-0,77	<0,001
20.	ХС ЛПВЩ, перцентиль	≥40,0	59,68	73,89	0,33	0,71	0,65-0,76	<0,001
21.	ДАТ, перцентиль	<80,0	70,16	65,93	0,36	0,71	0,65-0,76	<0,001
22.	25-гідроксикальци ферол, нг/мл	≥21,9	67,35	66,67	0,34	0,70	0,60-0,79	<0,001

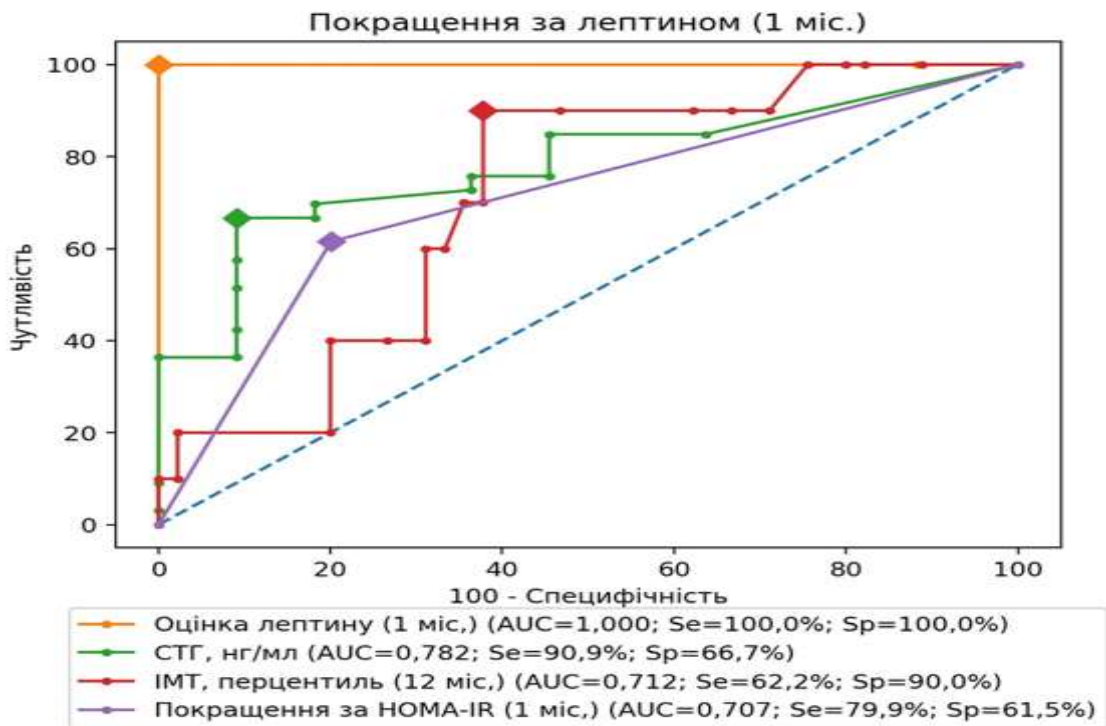
ROC-аналіз проводився для оцінки можливостей використання внеску основних метаболічних параметрів, а саме рівня лептину, індексу, рівня ЛПВЩ в сироватці крові на предмет можливості ефективного WMP через 1 місяць спостереження.

Найкращі операційні характеристики (найбільшу чутливість та специфічність, AUC) стосовно внеску покращення рівня лептину в сироватці крові на предмет можливості ефективного WMP мають:

1) Рівень СТГ в сироватці крові (Se=90,91%; Sp=66,67%; AUC=0,782;  $p=0,001$ ), а саме при рівні СТГ <0,125 нг/мл у 20 (95% ДІ 2,26-176,81,  $p=0,007$ ) разів підвищується шанс нормалізації лептину.

2) Рівень індексу НОМА через 1 міс. спостереження (Se=61,54%; Sp=79,92%; AUC=0,71;  $p<0,001$ ), а саме при наявності зниження індексу НОМА через 1 міс. спостереження у 6,37 (95% ДІ 3,84-10,56,  $p<0,001$ ) разів підвищується шанс нормалізації лептину.

3) Наявність будь-якої мутації в SNV rs1805096 гена *LEPR* (Se=87,5%; Sp=42,86%; AUC=0,66;  $p=0,018$ ), а саме в 5,25 (95% ДІ 1,27-21,78,  $p=0,022$ ) разів детермінується шанс нормалізації лептину, рис. 9.2.



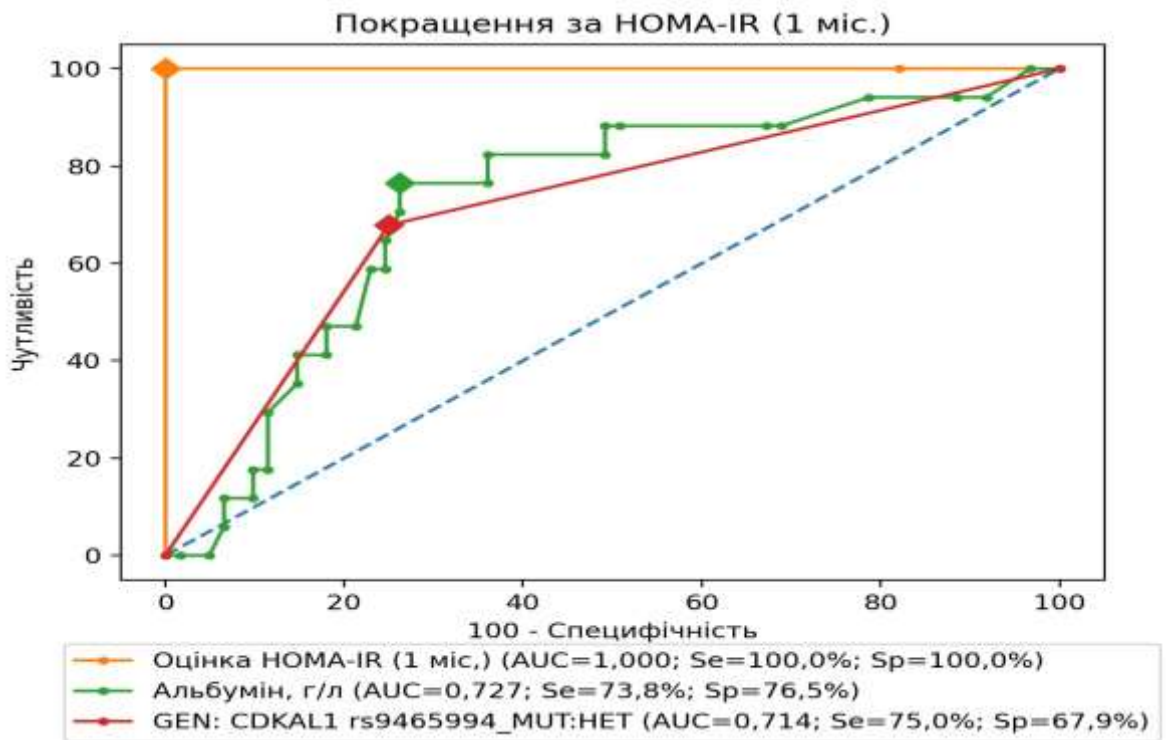
**Рис. 9.2. ROC-аналіз внеску покращення рівня лептину в сироватці крові на предмет можливості ефективного WMP.**

Площі під ROC-кривою для усіх наведених в рис. 9.3 параметрів внеску покращення рівня індексу НОМА в сироватці крові на предмет можливості ефективного WMP досягли статистично значущого рівня ( $p < 0,05$ ). Найкращі операційні характеристики (найбільшу чутливість та специфічність, AUC) мають:

1) Рівень альбуміну в сироватці крові ( $Se=76,47\%$ ;  $Sp=73,77\%$ ;  $AUC=0,726$ ;  $p < 0,001$ ), а саме при рівні альбуміну  $\geq 45,1$  г/л у 9,14 (95% ДІ 2,60-32,14,  $p < 0,001$ ) разів підвищується шанс нормалізації індексу НОМА.

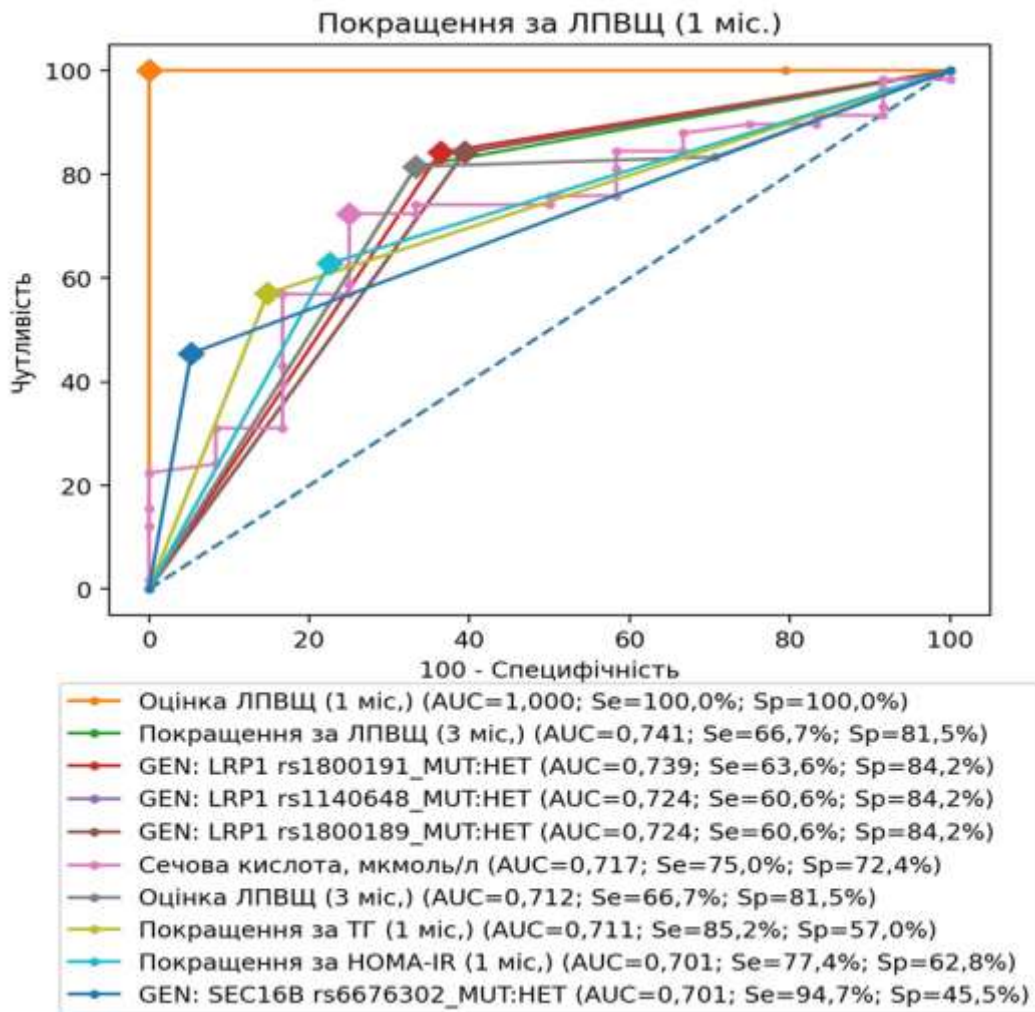
2) Наявність гетерозиготної мутації в SNV rs9465994 гена *CDKAL1* ( $Se=67,86\%$ ;  $Sp=75\%$ ;  $AUC=0,714$ ;  $p=0,002$ ) підвищує шанс нормалізації індексу НОМА у 6,33 (95% ДІ 1,87-21,40,  $p=0,003$ ) разів.

3) Наявність гомозиготної мутації в SNV rs139047 гена *PNPLA3* ( $Se=32,14\%$ ;  $Sp=95,83\%$ ;  $AUC=0,64$ ;  $p=0,012$ ) підвищує шанс нормалізації індексу НОМА у 10,89 (95% ДІ 1,26-93,86,  $p=0,030$ ) разів.



**Рис. 9.3. ROC-аналіз внеску покращення рівня індексу НОМА в сироватці крові на предмет можливості ефективного WMP.**

Площі під ROC-кривою стосовно внеску покращення рівня ЛПВЩ в сироватці крові на предмет можливості ефективного WMP для усіх наведених на рис. 9.4 параметрів досягли статистично значущого рівня ( $p < 0,05$ ). Шанс нормалізації рівня ЛПВЩ покращується при відсутності гетерозиготних мутацій в наступних SNV rs1800191 (Se=63,64%; Sp=84,21%; AUC=0,739;  $p=0,001$ ), rs1140648 (Se=60,61%; Sp=84,21%; AUC=0,724;  $p=0,002$ ), rs1800189 (Se=60,61%; Sp=84,21%; AUC=0,724;  $p=0,002$ ) гена *LRP1* в 9,33 (95% ДІ 2,25-38,71,  $p=0,002$ ) разів; у 8,21 (95% ДІ 1,99-33,85,  $p=0,004$ ) разів та у 8,21 (95% ДІ 1,99-33,85,  $p=0,004$ ) разів відповідно.



**Рис. 9.4. ROC-аналіз внеску покращення рівня ЛПВЩ в сироватці крові на предмет можливості ефективного WMP.**

Прогностичними генетичними маркерами ефективного результату WMP з доброю діагностичною точністю ( $AUC \geq 0,7$ ) з усіх проаналізованих нами параметрів є: наявність біалельної заміни нуклеотидів A>G та формування гомозиготного генотипу GG SNV rs1136644 гена ліпомопревалюючого партнера (lipoma preferred partner – *LPP*), при наявності якого шанс прогнозування ефективного результату WMP підвищується в 9,6 разів (95% ДІ 2,37 - 38,87),  $p=0,022$  та/або наявність моноалельної заміни нуклеотидів з формуванням гетерозиготного генотипу A>G SNV rs6698963 гену поліпептиду N-ацетил-галактозамініл-трансферази 2 (polypeptide N-acetyl-galactosaminyl-transferase 2 - *GALNT2*), при наявності якого шанс прогнозування ефективного результату WMP підвищується в 7,05 разів (95% ДІ 1,67-29,82),  $p=0,008$ .

Середня діагностична точність ( $AUC \geq 0,6$ ) при прогнозуванні ефективного результату WMP визначається при відсутності моноалельної заміни нуклеотида C>T та наявності «дикого» CC генотипу SNV rs1800139 гена *LRP1* (шанс прогнозування ефективного результату WMP підвищується в 3,9 разів (95% ДІ 1,07 - 14,16;  $p=0,039$ ); наявності біалельної заміни нуклеотидів A>G та формування гомозиготного генотипу GG SNV rs1137101 гена *LEPR* (шанс прогнозування ефективного результату WMP підвищується в 6,38 разів (95% ДІ 1,45 - 28,04;  $p=0,014$ ); наявності будь-якої моно- чи біалельної заміни T>C в SNV rs2307111 гена *POC5* (шанс прогнозування ефективного результату WMP підвищується в 4,36 разів (95% ДІ 1,80 - 4,49;  $p<0,001$ ); наявності будь-якої мутації в SNV rs17823223 гена *FTO* (шанс прогнозування ефективного результату WMP підвищується в 4,72 разів (95% ДІ 1,05 - 21,29;  $p=0,043$ ) [484], табл. 9.5.

Таблиця 9.5

**Діагностична точність за чутливістю, специфічністю, значенням площі під ROC-кривою генетичних прогностичних маркерів при ефективному результаті WMP у дітей з ожирінням**

№ з/п	Прогностичні маркери	Оптимальна точка відсікання	Se, %	Sp, %	Індекс Юдена	AUC	AUC 95 % ДІ	Рівень значущості p AUC
<i>Добра діагностична точність (<math>AUC \geq 0,7</math>)</i>								
1.	<i>LPP</i> rs1136644 MUT:НОМ	$\geq 1,0$	64,29	84,21	0,49	0,74	0,60-0,89	0,007
2.	<i>GALNT2</i> rs6698963 MUT:НЕТ	$\geq 1,0$	78,57	65,79	0,44	0,72	0,59-0,86	0,005
<i>Середня діагностична точність (<math>AUC \geq 0,6</math>)</i>								
3.	<i>LRP1</i> rs1800139 MUT:НЕТ	$< 1,0$	64,29	68,42	0,33	0,66	0,51-0,81	0,035
4.	<i>LEPR</i> rs1137101 MUT:НОМ	$\geq 1,0$	42,86	89,47	0,32	0,66	0,52-0,81	0,009
6.	<i>POC5</i> rs2307111 MUT:АNY	$< 1,0$	85,71	42,11	0,28	0,63	0,52-0,76	0,05
7.	<i>FTO</i> rs17823223 MUT:АNY	$\geq 1,0$	35,71	89,47	0,25	0,63	0,49-0,77	0,03

На підставі проведеного секвенціального аналізу та виборці 13 факторів зі статистично значущим рівнем ( $p \leq 0,05$ ), побудовано модель прогнозування

ймовірності ефективного результату WMP на ранньому діагностичному етапі (при первинному амбулаторному візиті до лікаря загальної практики або педіатра) у дітей з ожирінням.

### *Дієтичні предиктори*

У нашому дослідженні був виявлений високий відносний ризик ефективного результату WMP при позитивному харчовому анамнезі, що характеризувався щоденним вживанням свіжих овочів та фруктів (BP=2,85; ПК=4,6), тоді як відсутність ефекту WMP прогнозується при вживанні свіжих овочів та фруктів рідше 1 разу на тиждень (BP=0,5; ПК= -6,1). Негативний харчовий анамнез за продуктами з високим вмістом жиру, солі та цукру (Foods high in fat, salt, and sugar - HFSS), такими як маргарин, чіпси, фастфуд, солодоці, солодкі напої оцінювався, за кратністю вживання на тиждень HFSS, а саме очікувати позитивний ефект від WMP можливо при кратності їх вживання менше одного разу на тиждень (BP=2,6; ПК=4,2), тоді як при щоденному вживанні HFSS прогнозування ефективного наслідку знижується (BP=0,9; ПК= -5,7). Сформована навичка подовженого часу прийому їжі також підвищувала вірогідність ефективного результату WMP: при зафіксованому таймінгу прийому їжі понад 20 хвилин відносний ризик позитивного ефекту збільшувався в 3,8 рази (BP=3,8; ПК=6,9), тоді як зменшення таймінгу прийому їжі менше 20 хвилин характеризувалось відсутністю очікуваного ефекту немедикаментозного лікування (BP=1; ПК= -4,5).

### *Баланс активного та пасивного відпочинку*

Анамнез фізичної активності дитини оцінювався за останній місяць, що передував візиту до лікаря. Ефективний наслідок немедикаментозного лікування частіше відмічався в дітей з аеробним типом фізичної активності високої інтенсивності, що перевищувала 120 хвилин/добу (BP=4,62; ПК=6,6), тоді як її тривалість менше 120 хвилин/добу (BP=0,5; ПК= -3,2). Також, загальний екранний час використання гаджетів менше 180 хвилин/добу мав високий відносний ризик ефективного результату немедикаментозного лікування

(BP=3,78; ПК=5,8) з поступовим зменшенням впливу на результат при збільшенні екранного часу використання гаджетів до 360 хвилин/добу (BP=0,5; ПК= -3,8) та понад 360 хвилин/добу (BP=0,5; ПК= -9,7).

### ***Вікові предиктори***

Ефективний результат немедикаментозного лікування відмічався частіше в дітей віком 6-9 років (BP=1,88; ПК=2,8), з поступовим зниженням при дорослішанні, а саме у віці 10-13 років (BP=0,75; ПК= -1,3) з найнижчою вірогідністю ефективного результату WMP спостерігалась у віці 14-18 років (BP=0,7; ПК= -1,53).

### ***Гендерні предиктори***

Ефективний результат WMP реєструвався частіше у дівчаток (BP=1,8; ПК=0,5), тоді як у хлопчиків ефективність немедикаментозного лікування була нижчою (BP=0,92; ПК= -0,5).

### ***Особливості фізичного розвитку***

Ефективний наслідок немедикаментозного лікування частіше відмічався в дітей з фізичним розвитком в межах від 4 до 69 перцентилів (BP=1,81; ПК=2,8) та знижувався при показнику фізичного розвитку понад 70 перцентилів та тенденцією до високорослості (BP=0,5; ПК= -3).

### ***Надлишок маси тіла***

Ефективний результат немедикаментозного лікування відмічався частіше в дітей з ІМТ<99 перцентилів при первинному візиті до лікаря (BP=1,61; ПК=2,1), тоді як збільшення ІМТ≥99 перцентилів при первинному візиті до лікаря характеризувалось достовірним зниженням ефекту від лікування (BP=0,9; ПК= -0,7).

### ***Надлишок жирової маси тіла та тип її розподілу***

Серед дітей з ефективним наслідком WMP відносна кількість жирової тканини в організмі не перевищувала 90-й перцентиль (BP=2,1; ПК=3,2), тоді як



серед дітей з неефективним наслідком WMP відносна кількість жирової тканини в організмі перевищувала 90-й перцентиль (BP=1,61; ПК= -9,3). Абдомінальний тип розподілу жирової клітковини у дитини асоціювався з неефективним наслідком WMP (BP=0,7; ПК= -1,9), тоді як наявність показника окружності талії у дитини менше 90-го перцентилю за віком та статтю характеризувалось ефективним прогнозом (BP=5,2; ПК=7,2).

### ***Фізіологічні параметри за даними манометрії***

Ефективний результат немедикаментозного лікування відмічався частіше в дітей з показником САТ в межах 40-59-ти перцентилів (BP=2,9; ПК=4,6), з поступовим зниженням позитивного ефекту при рівні САТ в межах 60-79 перцентилів (BP=1; ПК=1,4) та відсутністю ефекту при рівні САТ в межах 80-99 перцентилів (BP=0,5; ПК= -3,6).

Ефективний результат немедикаментозного лікування зазначався частіше в дітей з показником ДАТ в межах 40-59 перцентилів (BP=2,12; ПК=3,4), з поступовим зниженням позитивного ефекту при рівні ДАТ в межах 60-79 перцентилів (BP=2; ПК=3,1) та відсутністю ефекту при рівні ДАТ в межах 80-99 перцентилів (BP=0,5; ПК= -3,6), табл. 9.6.

Вибір діагностичних порогів (суми діагностичних коефіцієнтів), що дозволяють спрогнозувати появу патології проводять з використанням похибок 1-го та 2-го типу і для досягнення 95% вірогідності безпомилкового прогнозу орієнтуються на діапазон  $\sum ПК \geq 13,0$  – прогнозується наявність ефективного результату WMP, або  $\sum ПК \leq -13,0$  – прогнозується відсутність ефективного результату WMP. Відповідно для досягнення 99% вірогідності безпомилкового прогнозу орієнтуються на діапазон відповідно  $\sum ПК \geq 20,0$  та  $\sum ПК \leq -20,0$ . Якщо сума знаходилася в діапазоні між визначеними діагностичними порогоми робиться висновок про недостатність наявної інформації для прийняття рішення із заданим рівнем помилок.

Таблиця 9.6

### Модель прогнозування результату WMP при лікуванні ожиріння у дітей

Параметр	Градація ознаки	ПК	I	Ранг
Анамнез фізичної активності (за останній місяць) – фізична активність високої інтенсивності, хв/добу	≤120	-3,2	<b>2,00</b>	3
	≥120	+6,6		
Абдомінальний тип ожиріння	<90	+7,2	<b>1,00</b>	5
	≥90	-1,9		
Позитивний харчовий анамнез – кратність вживання на тиждень свіжих овочів та фруктів	Щоденно	+4,6	<b>1,90</b>	4
	Рідше 1 разу на тиждень	-6,1		
Негативний харчовий анамнез за HFSS – кратність вживання на тиждень висококалорійних продуктів харчування	Щоденно	-5,7	<b>0,64</b>	10
	Рідше 1 разу на тиждень	+4,2		
Середня тривалість прийому їжі, хв	<10	-4,5	<b>0,62</b>	11
	10-20	+0,6		
	>20	+6,9		
Час, проведений за переглядом телевізора, комп'ютером, телефоном, хв/добу	<180	+5,8	<b>2,50</b>	2
	180-360	-3,8		
	>360	-9,7		
Вік дитини, роки	6-9	+2,8	<b>3,00</b>	1
	10-13	-1,3		
	14-18	-1,5		
ІМТ, перцентилі	<99	+2,1	<b>0,80</b>	8
	≥99	-0,7		
Зріст дитини, перцентилі	4-69	+2,8	0,70	9
	>70	-3		
Стать	Жіноча	+0,5	<b>0,50</b>	13
	Чоловіча	-0,5		
САТ в перцентиліях	40-59	+4,6	<b>0,60</b>	12
	60-79	+1,4		
	80-99	-3,6		
ДАТ в перцентиліях	40-59	+3,4	<b>0,90</b>	7
	60-79	+3,1		
	80-99	-3,6		
FMI в перцентиліях	<90	+3,2	<b>0,95</b>	6
	≥90	-9,3		

Використовувати розроблену таблицю прогнозування можна за вищезазначеним принципом роботи, який вважається класичним підходом.

Для демонстрації використання моделі прогнозування метаболічно нездорового ожиріння, наводимо клінічний кейс:

Батьки дівчинки, Марії К., 6 років 7 місяців звернулись до педіатра зі скаргами на надлишкову масу тіла у дитини.

При суб'єктивному обстеженні дівчинки Марії К., 6 років 7 місяців, батьки якої звернулись з приводу надлишкової маси тіла у дитини на тлі регулярних тренувань з плавання в «Школі олімпійського резерву» (сім разів на тиждень понад 240 хвилин/добу). Час перегляду лише пізнавальних телепередач під контролем батьків не більше 120 хвилин/добу. При аналізі харчового щоденника та анкетування за опитувальником *FBPQ* виявлено, що дівчинка щоденно вживає свіжі овочі та фрукти та тости з маргарином, середня тривалість прийому їжі 22 хвилини.

При об'єктивному обстеженні дитини було з'ясовано, що маса тіла складає 42,1 кг, зріст – 1,34 м (95-й перцентиль), ІМТ=23,39 (98-й перцентиль, або рівень ожиріння 113% понад 95-й перцентиль), ОТ – 0,61 м (95-й перцентиль), ЖМТ – 19 кг (85-й перцентиль), САТ – 90 мм рт. ст. (45-й перцентиль), ДАТ – 60 мм рт. ст. (50-й перцентиль).

Модель прогнозу результату WMP при лікуванні ожиріння у даної дитини представлена в табл. 9.7.

Обравши діагностично - значущі показники для дівчинки Марії К., 6 років 7 місяців (табл. 9.7), ми отримали загальне діагностичне значення 28,39 балів, що відповідає дуже високій ймовірності ефективного результату немедикаментозного лікування ожиріння. При подальшому лабораторному скринінгу метаболічних порушень, що призначався ендокринологом у дівчинки визначались наступні клінічні та статистичні параметри, пов'язані зі сприятливим наслідком лікування: базальна глікемія 4,18 ммоль/л (I=0,95; VP=1,2; ПК=0,6); базальний інсулін 12,63 мкОд/мл (I=0,5; VP=1; ПК=0,6); індекс НОМА 2,35 (I=0,5; VP=3,22; ПК=5,1); лептин 6,68 нг/мл (I=0,95; VP=2,06; ПК=3,14); адипонектин 14 мкг/мл (I=2,25; VP=4,02; ПК=6); ЛПВЩ 1,28 ммоль/л (30-й перцентиль), I=1,2; VP=1,8; ПК=2,6; ТГ 0,56 ммоль/л (60-й перцентиль) з I=0,52; VP=2 та ПК=2,91.

### Модель прогнозу результату WMP при лікуванні ожиріння

Параметр	Градація ознаки	ПК	Показники пацієнта	Оцінка в балах
Анамнез фізичної активності (за останній місяць) – фізична активність високої інтенсивності, хв/добу	≤ 120	-3,2	<b>240</b>	+6,6
	≥ 120	+6,6		
Абдомінальний тип ожиріння за окружністю талії, перцентилі	<90	+7,2	<b>95</b>	-1,9
	≥90	-1,9		
Позитивний харчовий анамнез – кратність вживання на тиждень свіжих овочів та фруктів	Щоденно	+4,6	<b>Щоденно</b>	+4,6
	Рідше 1 разу на тиждень	-6,1		
Негативний харчовий анамнез за HFSS – кратність вживання на тиждень висококалорійних продуктів харчування	Щоденно	-5,7	<b>Щоденно</b>	-5,7
	Рідше 1 разу на тиждень	+4,2		
Середня тривалість прийому їжі, хв	< 10	-4,5	<b>22</b>	+6,9
	10 - 20	+0,6		
	> 20	+6,9		
Час, проведений за переглядом телевізора, комп'ютером, телефоном, хв/добу	< 180	+5,8	<b>120</b>	+5,8
	180-360	-3,8		
	> 360	-9,7		
Вік дитини, роки	6-9	+2,8	<b>6 років 7 місяців</b>	+2,8
	10-13	-1,3		
	14-18	-1,5		
ІМТ, перцентилі	<99	+2,1	<b>98</b>	+2,1
	≥99	-0,7		
Зріст дитини, перцентилі	4-69	+2,8	<b>95</b>	-3
	> 70	-3		
Стать	Жіноча	+0,5	<b>Жіноча</b>	+0,5
	Чоловіча	-0,5		
САТ, перцентилі	40-59	+4,6	<b>45</b>	+4,6
	60-79	+1,4		
	80-99	-3,6		
ДАТ, перцентилі	40-59	+3,4	<b>60</b>	+3,1
	60-79	+3,1		
	80-99	-3,6		
FMI, перцентилі	<90	+3,2	<b>85</b>	+3,2
	≥90	-9,3		
Результат	ΣПК=29,6 дуже висока ймовірність ефективного результату			

Наявність ефективного результату немедикаментозного лікування ожиріння була підтверджена зниженням ІМТ на 5% вже через 1 місяць катамнестичного спостереження ( $I=2,6$ ;  $BP=2,73$ ;  $PK=+4,4$ ) з переходом в категорію дітей з надлишковою масою тіла та відсутністю метаболічних порушень при вторинному лабораторному скринінгу за такими показниками, як гіперглікемія натще, інсулінорезистентність, лептинемія, ліпидограма надало нам можливість визначити у дівчинки метаболічно здорове ожиріння ( $I=2$ ;  $BP=3,34$ ;  $PK=+5,9$ ) та отримати ефективний результат немедикаментозного лікування через 6 місяців спостереження та кінцевою втратою надлишкової маси тіла 13% з переходом в категорію дітей з фізіологічною масою тіла.

Показники ефективності запропонованої нами математичної моделі прогнозування, при використанні із залученням 350 пацієнтів, становили: тест прогнозування негативного результату – 88,1%. Частка вірного передбачення фактичної приналежності пацієнта до тієї чи іншої групи (ефективність прогнозу немедикаментозного лікування) склала 87,9%, що вказує на високу узгодженість реального розподілу спостережень за наявністю ефективного результату WMP та розподілу на підставі прогностичної моделі.

Ефективність результату лікування дітей з метаболічно здоровим ожирінням на амбулаторному етапі згідно запропонованої нами моделі прогнозування високо пов'язана з немедикаментозними методами: фізичною активністю низької інтенсивності за аеробним типом (понад 240 хвилин/добу або 28 MET годин/тиждень) з дотриманням режиму та раціонального складу харчування.

Під фізичною активністю згідно рекомендацій ВООЗ щодо фізичної активності та сидячої поведінки 2020 року розуміється будь-який рух тіла, що виробляється скелетними м'язами та потребує витрат енергії. Сюди входить фізична активність у вільний час, пересування (наприклад, ходьба чи їзда на велосипеді), професійна діяльність (наприклад, робота), домашні справи, ігри, заняття спортом чи заплановані фізичні вправи, а також діяльність у контексті повсякденних, родинних та громадських доручень.

Ми рекомендуємо заздалегідь обговорити бар'єри та фактори, що сприяють оптимізації участі та дотримання фізичної активності, включаючи психологічні фактори (наприклад, проблеми зі самосприйняттям, страх травм, страх невдачі), проблеми особистої безпеки, фактори довкілля, фізичні обмеження, соціально-економічні фактори, соціокультурні чинники та особисті характерологічні мотиватори змін. Слід враховувати цінність більшого залучення сім'ї.

Самоконтроль, у тому числі за допомогою фітнес-трекерів та технологій для підрахунку кроків та інтенсивності вправ, можна розглядати як доповнення до підтримки та пропаганди активного способу життя та мінімізації малорухливої поведінки.

Однією з умов високої ефективності немедикаментозного лікування дітей є наявність метаболічно здорового ожиріння та відсутність метаболічних порушень.

Факторами, що також знижують ефективність лікування є щоденне вживання дітьми надлишкової кількості цукру, ненасичених жирів, харчової солі та оброблених харчових продуктів, які призводять до перерозподілу жирової тканини та розвитку абдомінального ожиріння.

Слід зазначити, що в міру дорослішання дітей, особливо в перехідний період між дитинством і підлітковим віком, негативний внесок невідповідних моделей харчування зростає.

Для запобігання повторного набору маси тіла в дітей з генетичною схильністю до ожиріння, що перебігає без метаболічних порушень рекомендуються виключно немедикаментозні методи лікування, такі як дозована фізична активність та раціональне харчування.

В той же час, у дітей з ожирінням, що характеризується метаболічними порушеннями необхідно розглянути доцільність призначення фармакотерапії.

## 9.2. Оцінка ефективності медикаментозного лікування

Метою даного етапу дослідження було порівняння короткострокової ефективності АОМ в клінічній практиці у дітей з ожирінням за зниженням  $ІМТ \geq 5\%$  протягом 3 місяців спостереження від первинного  $ІМТ$ , що перевищував 95-й перцентиль до лікування.

Дослідження ефективності фармакотерапії проводилось у 227 дітей з неефективним результатом WMP на тлі пролонгації немедикаментозної терапії.

Для аналізу ефективності АОМ ми проаналізували 803 клініко-генетичних параметра в двох сформованих групах:

- Перша група (n=154) представлена дітьми з ефективним результатом АОМ (68%).
- Друга група (n=73) сформована дітьми у яких ми отримали неефективний результат АОМ (32%).

Прогностичними клінічними маркерами ефективного результату АОМ (табл. 59) з дуже доброю діагностичною точністю ( $AUC \geq 0,8$ ) є: вихідний рівень АМГ сироватки крові  $\geq 14,4$  нг/мл; зниження  $ІМТ$  понад 4% через 3 місяці спостереження в порівнянні з вихідним; фізична аеробна активність середньої інтенсивності  $\geq 30$  хв/добу або 3,5 MET годин/тиждень.

Добру діагностичну точність ( $AUC \geq 0,7$ ) стосовно ефективного наслідку АОМ мають наступні параметри: дієта, що виключає вживання висококалорійних продуктів харчування, що відносять до категорії HFSS (чіпси, фастфуд, солодощі, солодкі напої) рідше 1 разу на тиждень; підвищення ЛПВЩ  $\geq 1,24$  ммоль/л через 3 місяці спостереження; тривалість екранного часу  $< 5,0$  год/добу; щоденна хода  $\geq 3$  год/добу; зниження ТГ  $< 1,63$  ммоль/л через 3 місяці спостереження; дієта, що включає щоденне вживання 2-3 порцій свіжих овочів та фруктів; рівень естрадіолу сироватки незалежно від статі  $< 13,5$  пг/мл; вихідний рівень адипонектину сироватки крові  $\geq 4,1$  мкг/мл; нормалізація лептину сироватки крові через 3 місяці спостереження; індекс НОМА  $< 3,7$  через 3 місяці спостереження, табл. 9.8.

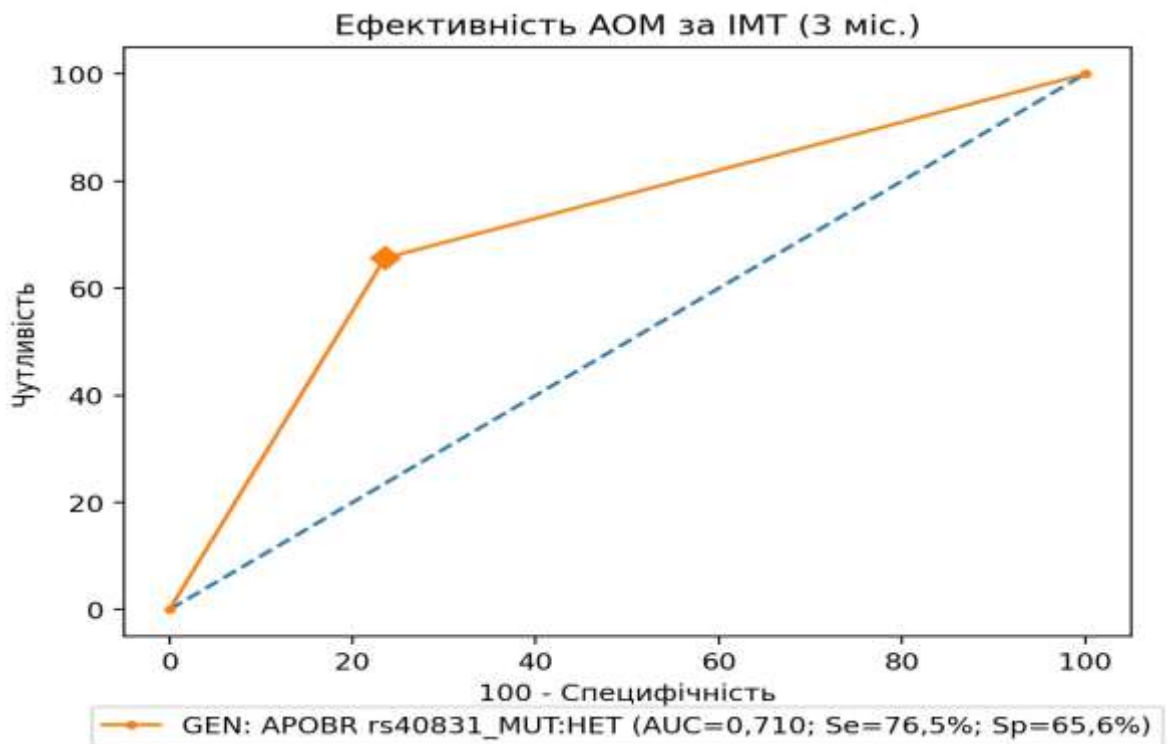
**Діагностична точність за чутливістю, специфічністю, значенням площі під  
ROC-кривою клінічних прогностичних маркерів при ефективному  
результаті АОМ у дітей з ожирінням дітей**

№ з/п	Прогностичні маркери	Оптимальна точка відсікання	Se, %	Sp, %	Індекс Юдена	AUC	AUC 95 % ДІ	Рівень значущості р АUC
<i>Дуже добра діагностична точність (AUC ≥0,8)</i>								
1.	АМГ, нг/мл	≥14,4	100	75	0,09	0,93	0,76-1,000	0,015
2.	Зниження ІМТ, % через 3 місяці спостереження	≥4	92,81	84,13	0,03	0,89	0,84-0,95	<0,001
3.	Фізична аеробна активність середньої інтенсивності	≥30 хв/добу	85,6	66,71	0,01	0,82	0,76-0,89	<0,001
<i>Добра діагностична точність (AUC ≥0,7)</i>								
4.	Відсутність вживання HFSS, ступінь	3	54,0	84,12	0,04	0,74	0,67-0,81	<0,001
5.	Підвищення ЛПВЩ, ммоль/л через 3 місяці спостереження	≥1,24	58,91	80,0	0,04	0,74	0,66-0,81	<0,001
6.	Екранний час, год/добу	<5	71,22	68,25	0,04	0,73	0,66-0,81	<0,001
7.	Ходьба, год/добу	≥3	69,78	69,84	0,04	0,73	0,66-0,8	<0,001
8.	Зниження ТГ, ммоль/л через 3 місяці спостереження	<1,63	87,69	47,06	0,04	0,71	0,62-0,8	<0,001
9.	Позитивна дієта за вживанням HFSS, ступінь	<2	46,76	84,13	0,04	0,71	0,64-0,78	<0,001
10.	Естрадіол, пг/мл	<13,5	58,82	100,0	0,11	0,71	0,5-0,92	0,01
11.	Адипонектин, мкг/мл	≥4,1	76,39	53,57	0,06	0,7	0,56-0,79	0,004
12.	Нормалізація лептину через 3 місяці спостереження	Так	90,15	37,74	0,04	0,7	0,59-0,76	<0,001
13.	Індекс НОМА через 3 місяці спостереження	<3,7	55,73	71,7		0,67	0,56-0,73	<0,001

Прогностичними генетичними маркерами ефективного результату АОМ з доброю діагностичною точністю (AUC≥0,7) з усіх проаналізованих нами



параметрів  $\epsilon$ : наявність моноалельної заміни нуклеотидів та формування гетерозиготного генотипу SNV rs149271 (ВШ=13,33; 95% ДІ 2,39-74,41,  $p=0,003$ ) та rs40831 гена *APOBR* (шанс прогнозування ефективного результату АОМ підвищується у 6,2 (95% ДІ 1,63-23,63;  $p=0,007$ ) разів (рис. 9.5) та/або відсутності моноалельної заміни нуклеотидів з формуванням гетерозиготного генотипу SNV rs2072906 *PNPLA3* (шанс прогнозування ефективного результату АОМ підвищується в 5,1 (95% ДІ 1,42-18,33,  $p=0,013$ ) разів.



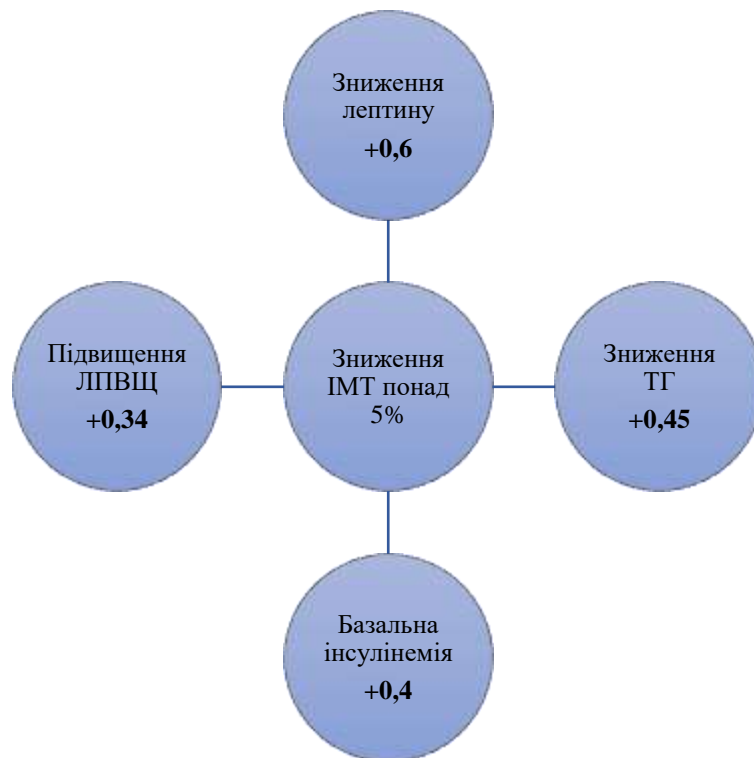
**Рис. 9.5. ROC-аналіз внеску SNV rs149271 гена *APOBR* на предмет можливості прогнозування МУО.**

При наявності будь-якої заміни нуклеотидів в SNV rs3790435 гена *LEPR* (шанс прогнозування ефективного результату АОМ підвищується в 4,88 (95% ДІ 1,33-17,92,  $p=0,017$ ) разів, табл. 9.9.

**Діагностична точність за чутливістю, специфічністю, значенням площі під  
ROC-кривою генетичних прогностичних маркерів при ефективному  
результаті АОМ у дітей з ожирінням**

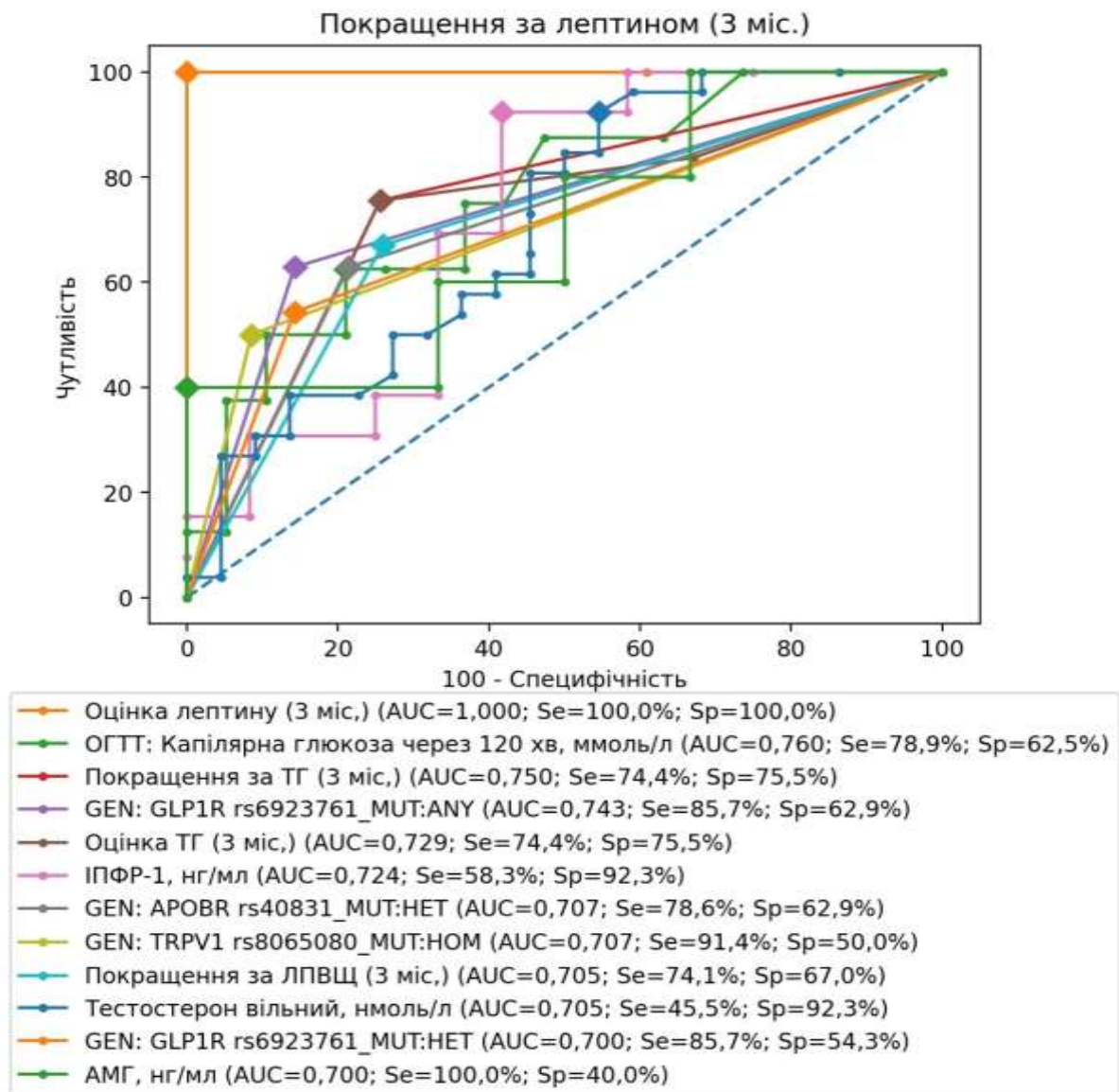
№ з/п	Прогностичні маркери	Оптимальна точка відсікання	Se, %	Sp, %	Індекс Юдена	AUC	AUC 95 % ДІ	Рівень значущості р AUC
<i>Добра діагностична точність (AUC ≥ 0,7)</i>								
1.	APOBR rs149271 MUT:НЕТ	1	65,62	76,47	0,07	0,71	0,58-0,84	0,006
2.	APOBR rs40831 MUT:НЕТ	1	65,62	76,47	0,07	0,71	0,58-0,84	0,006
3.	PNPLA3 rs2072906 MUT:НЕТ	0	78,12	58,82	0,07	0,7	0,54-0,81	0,018
4.	LEPR rs3790435 MUT:ANY	1	81,25	52,94	0,07	0,7	0,53-0,81	0,015

Кореляційна плеяда зв'язків показників нормалізації рівня ІМТ серед обстежених дітей з ефективним результатом фармакотерапії ожиріння через 3 місяці спостереження представлена на рис. 9.6.



**Рис. 9.6. Кореляційна плеяда зв'язків показників нормалізації рівня ІМТ серед обстежених дітей з ефективним результатом АОМ через 3 місяці спостереження (за коефіцієнтами рангової кореляції Спірмена,  $p < 0,05$ ).**

ROC-аналіз проводився для оцінки можливостей використання внеску основних метаболічних параметрів, а саме рівня лептину, індексу НОМА, рівня ЛПВЩ, ТГ в сироватці крові на предмет можливості ефективного АОМ через 3 місяці спостереження, рис. 9.7.



**Рис. 9.7. ROC-аналіз внеску покращення рівня лептину в сироватці крові на предмет можливості ефективного АОМ.**

Найкращі операційні характеристики (найбільшу чутливість та специфічність, AUC) стосовно внеску покращення рівня лептину в сироватці крові на предмет можливості ефективного АОМ мають:

1) Рівень капілярної глюкози через 120 хв при ОГТТ ( $Se=78,95\%$ ;  $Sp=62,5\%$ ;  $AUC=0,76$ ;  $p=0,044$ ), а саме шанс нормалізації лептину збільшується при рівні капілярної глюкози через 120 хв  $<6,02$  ммоль/л у  $6,25$  ( $95\%$  ДІ  $1,03-38,08$ ,  $p=0,047$ ) разів;

2) Покращення за рівнем ТГ через 3 місяці спостереження ( $Se=75,51\%$ ;  $Sp=74,39\%$ ;  $AUC=0,75$ ;  $p<0,001$ ) - шанс нормалізації лептину збільшується в  $8,96$  ( $95\%$  ДІ  $4,55-17,62$ ,  $p<0,001$ ) разів;

3) Наявність будь-якої мутації в SNV rs6923761 гена *GLP1R* ( $Se=62,86\%$ ;  $Sp=85,71\%$ ;  $AUC=0,74$ ;  $p=0,003$ ) збільшує шанс нормалізації лептину у  $10,15$  ( $95\%$  ДІ  $1,96-52,69$ ,  $p=0,006$ ) разів.

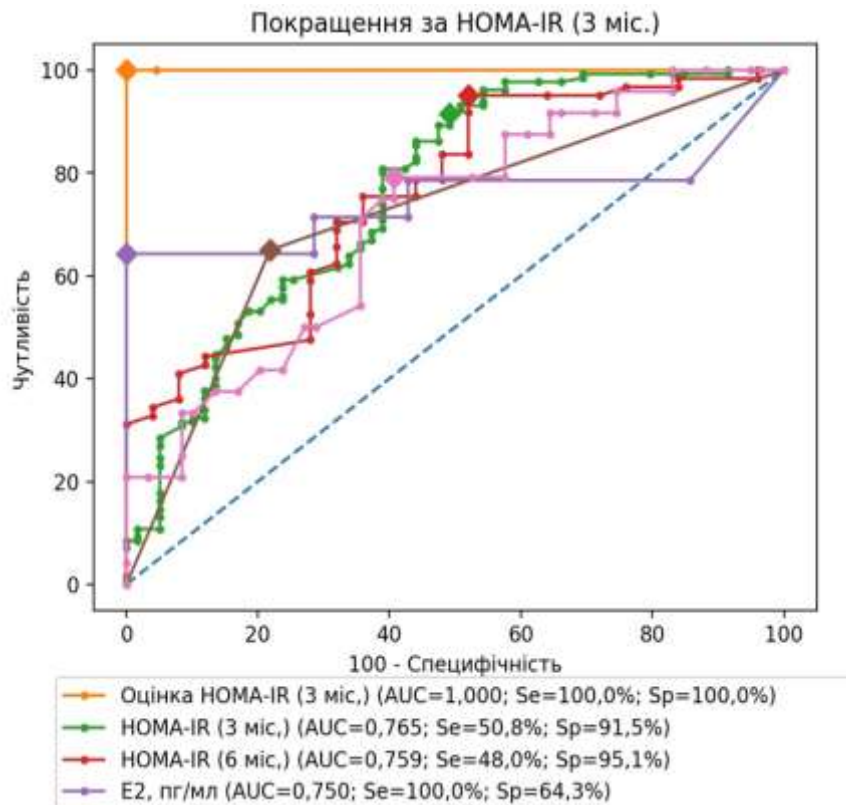
Найкращі операційні характеристики (найбільшу чутливість та специфічність, AUC) стосовно внеску покращення індексу НОМА на предмет можливості ефективного АОМ мають:

1) Рівень естрадіолу сироватки крові ( $Se=100,0\%$ ;  $Sp=64,29\%$ ;  $AUC=0,750$ ;  $p=0,007$ ), а саме шанс нормалізації індексу НОМА збільшується при рівні естрадіолу сироватки крові  $<17,18$  пг/мл у  $25,91$  ( $95\%$  ДІ  $1,23-546,70$ ,  $p=0,036$ ) разів;

2) FMI,  $кг/м^2$  за даними денситометрії ( $Se=81,25\%$ ;  $Sp=60,0\%$ ;  $AUC=0,688$ ;  $p=0,003$ ), а саме шанс нормалізації індексу НОМА збільшується при  $FMI \leq 8$   $кг/м^2$  у  $6,50$  ( $95\%$  ДІ  $1,84-22,92$ ,  $p=0,004$ ) разів;

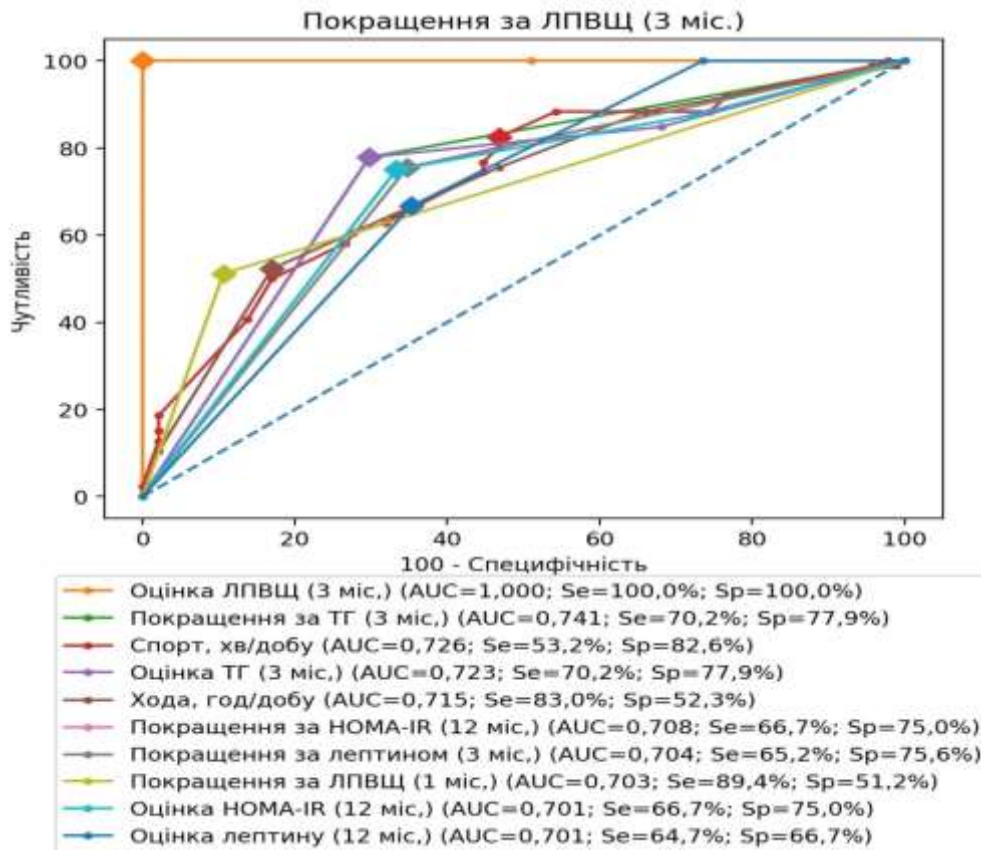
3) Рівень СТГ сироватки крові ( $Se=85,71\%$ ;  $Sp=61,54\%$ ;  $AUC=0,687$ ;  $p=0,031$ ), а саме при СТГ  $<0,135$  нг/мл у  $9,60$  ( $95\%$  ДІ  $1,00-91,97$ ,  $p=0,050$ ) разів;

4) Наявність гетерозиготної мутації в SNV rs3790435 *LEPR* ( $Se=68,75\%$ ;  $Sp=65,0\%$ ;  $AUC=0,669$ ;  $p=0,019$ ) у  $4,09$  ( $95\%$  ДІ  $1,25-13,36$ ,  $p=0,020$ ) разів підвищує шанс нормалізації індексу НОМА, рис. 9.8.



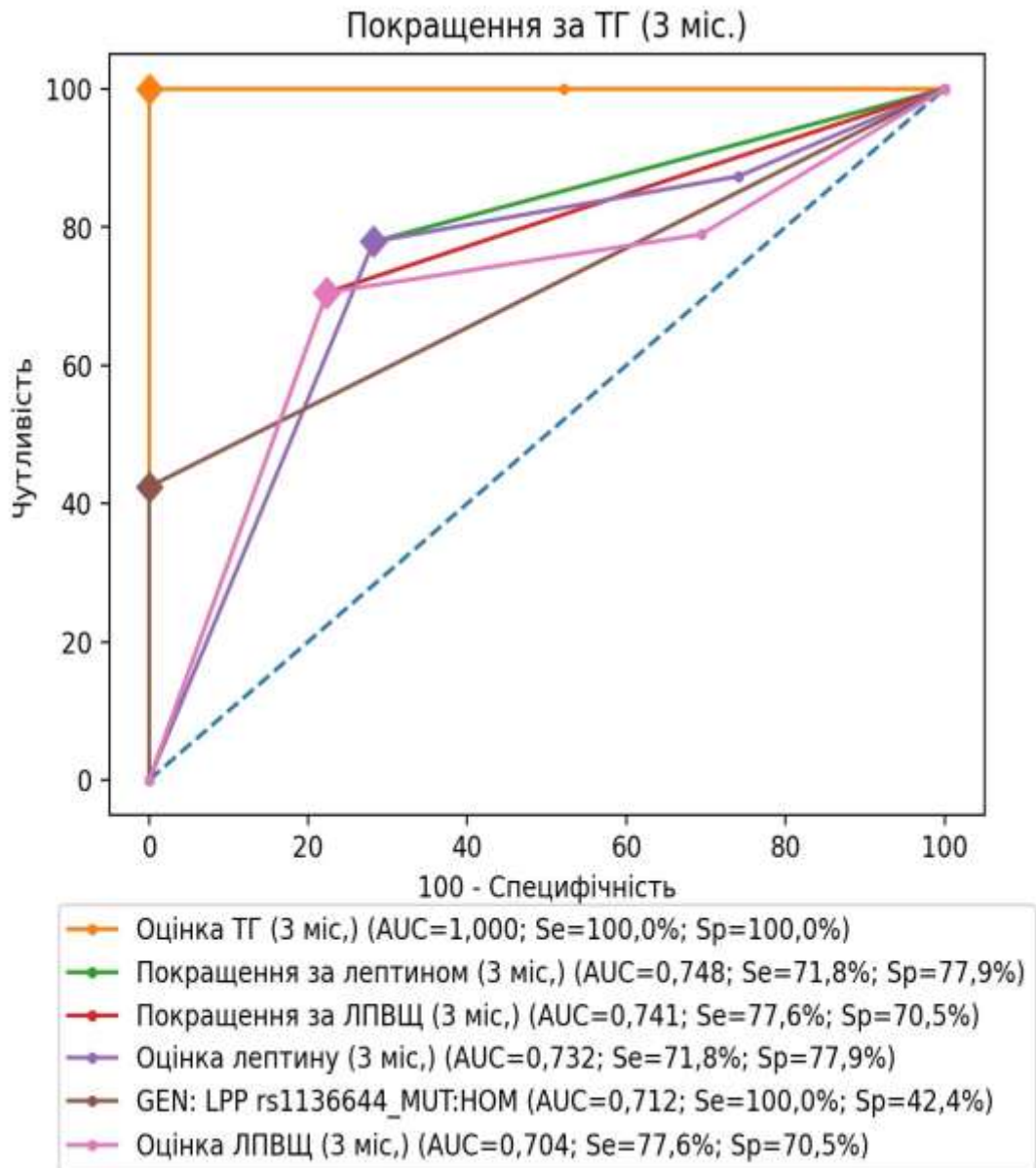
**Рис. 9.8. ROC-аналіз внеску покращення рівня індексу HOMA в сироватці крові на предмет можливості ефективного АОМ.**

Площі під ROC-кривою стосовно внеску покращення рівня ЛПВЩ в сироватці крові на предмет можливості ефективного АОМ для всіх наведених на рис. 9.9 параметрів досягли статистично значущого рівня ( $p < 0,05$ ). Шанс нормалізації рівня ХС ЛПВЩ збільшується при: покращенні за рівнем ТГ через 3 місяці спостереження (Se=77,91%; Sp=70,21%; AUC=0,741;  $p < 0,001$ ) у 8,31 (95% ДІ 4,23-16,32,  $p < 0,001$ ) разів; при фізичній аеробній активності середньої інтенсивності  $\geq 35$  хв/добу (Se=82,56%; Sp=53,19%; AUC=0,726;  $p < 0,001$ ) у 5,38 (95% ДІ 2,70-10,71,  $p < 0,001$ ) разів; при щоденній ході  $\geq 4$  год/добу (Se=52,33%; Sp=82,98%; AUC=0,715;  $p < 0,001$ ) у 5,35 (95% ДІ 2,70-10,61,  $p < 0,001$ ) разів; при відсутності гетерозиготних мутацій в SNV rs1140648, rs1800191 гена *LRP1* у 5,62 (95% ДІ 1,50-21,12,  $p = 0,010$ ) разів *LRP1* (Se=60,0%; Sp=78,95%; AUC=0,695;  $p = 0,009$ ) у 5,62 (95% ДІ 1,50-21,12,  $p = 0,010$ ) разів.



**Рис. 9.9. ROC-аналіз внеску покращення рівня ЛПВЩ в сироватці крові на предмет можливості ефективного АОМ.**

Площі під ROC-кривою стосовно внеску покращення рівня ТГ в сироватці крові на предмет можливості ефективного АОМ для усіх наведених в рис. 9.10 параметрів досягли статистично значущого рівня ( $p < 0,05$ ). Шанс нормалізації рівня ТГ збільшується при: зниженні рівня лептину в сироватці крові через 3 місяці спостереження ( $Se=77,89\%$ ;  $Sp=71,76\%$ ;  $AUC=0,75$ ;  $p < 0,001$ ) у 8,96 (95% ДІ 4,55 - 17,62,  $p < 0,001$ ) разів; підвищенні рівня ЛПВЩ в сироватці крові через 3 місяці спостереження ( $Se=70,53\%$ ;  $Sp=77,65\%$ ;  $AUC=0,74$ ;  $p < 0,001$ ) у 8,31 (95% ДІ 4,23 - 16,32,  $p=0,003$ ) разів; при наявності гомозиготної мутації в SNV rs1136644 *LPP* ( $Se=42,42\%$ ;  $Sp=100\%$ ;  $AUC=0,71$ ;  $p=0,002$ ) у 24,54 (95% ДІ 1,36 - 443,51,  $p=0,03$ ); при відсутності гетерозиготних мутацій в SNV rs11172124 гена *LRP1* ( $Se=63,64\%$ ;  $Sp=68,75\%$ ;  $AUC=0,7$ ;  $p < 0,001$ ) у 3,85 (95% ДІ 1,08 - 13,75,  $p=0,038$ ) разів.



**Рис. 9.10. ROC-аналіз внеску покращення рівня ТГ в сироватці крові на предмет можливості ефективного АОМ**

Для медикаментозного лікування ожиріння у дітей призначались: ліраглутид (7%); орлістат (16%); препарати, що містять екстракт кори стебла *Calotropis gigantea* (33%); метформін (44%), табл. 9.10, 9.11.

## Порівняльна характеристика груп спостереження при призначенні АОМ

Параметр	Назва препарату							
	Препарати, що містять екстракт кори стебла <i>Calotropis gigantea</i>		Орлістат		Ліраглутид		Метформін	
	Основна група (n=75)	Контрольна група (n=152)	Основна група (n=36)	Контрольна група (n=191)	Основна група (n=16)	Контрольна група (n=211)	Основна група (n=100)	Контрольна група (n=127)
Вік, роки	10,41±0,81	13,11±0,39	14,5±0,59	11,82 ±0,452	14,0 ±2,0	12,16 ±0,42	13,91±0,41	10,9± 0,55
Частка хлопчиків, %	29,4	51,4	50	43,2	50	44	47,8	41,4
Зріст в перцентилях до лікування	65,53±7,13	70,51 ±5,1	73,62 ±8,67	68,023 ±4,64	52,0 ±4,3	69,56 ± 4,08	74,39 ±5,64	64,52±5,85
ІМТ в перцентилях до лікування	98,32±0,40	98,54±0,29	98,91 ±0,60	98,38 ±0,25	99,90 ±0,00	98,408±0,23	98,51 ±0,34	98,42±0,31
Частка дітей з фенотипом МУО, %	47,1	0,686	0	54,5	100	60	91,3	37,9
Частка дітей з фенотипом МНО, %	52,9	0,31	100	45,5	0	40	8,7	62,1
Рівень ожиріння по відношенню до 95-го перцентилля до лікування	118,3±4,06	123,31±3,35	134,38±8,78	119,36 ±2,55	142,50 ±1,5	120,84±2,65	124,44±4,46	119,48±3,09
ОТ до лікування в перцентилях	94,71±0,82	95,46±0,65	97,50±0,73	94,8±0,57	97,0±2,0	95,14±0,53	96,44±0,61	94,24 ±0,74
САТ до лікування в перцентилях	72,65±4,92	82,17±2,88	91,75±4,66	76,75±2,79	90,0±5,0	78,62±2,65	83,52±3,636	75,52±3,51
ДАТ до лікування в перцентилях	70,18±5,22	81,77±3,05	91,13±4,47	75,59±3,02	92,5±2,5	77,4±2,82	82,91±3,84	74,07±3,77
Індекс НОМА, до лікування, %	3,36±0,52	5,62±0,52	6,1 ±1,05	4,66±0,451	7,94±3,16	4,760±0,41	6,72±0,62	3,42±0,39
Лептин, нг/мл до	32,39±5,91	39,96±3,48	55,06±5,65	34,3±3,24	53,05±9,65	36,87±3,13	48,81±4,33	28,51±3,48



лікування								
ЛПВЩ, ммоль/л до лікування	1,41±0,16	1,25 ±0,05	1,12±0,05	1,34±0,07	1,04±0,35	1,312±0,06	1,37±0,13	1,25±0,04
ЛПВЩ, перцентиль до лікування	34,47±4,95	30,89±3,73	20,0±3,68	34,25±3,35	22,50±12,5	32,44±3,056	34,35±5,95	30,24±2,54
ТГ, ммоль/л, до лікування	1,31±0,21	1,439±0,144	1,84±0,31	1,32±0,12	1,16±0,56	1,41±0,12	1,55±0,18	1,27±0,15
ТГ, перцентиль, до лікування	84,59±4,03	87,2±2,26	95,5±2,31	84,68±2,24	79,5±1,95	86,62±1,99	88,83±2,65	84,38±2,89
Рівень ожиріння по відношенню до 95-го перцентиля після лікування	112,47±4,49	119,49±3,43	127,5±8,91	115,32±2,78	131,0±1,0	116,0±2,721	119,91 ±4,58	115,03±3,35
Індекс НОМА після лікування через 3 міс	3,52±0,47	4,66±0,78	4,47±0,88	4,26±0,63	6,12±1,28	3,82±0,27	4,70±0,39	3,96±0,94
Лептин, нг/мл після лікування через 3 міс	31,65±7,06	37,18±3,23	53,22±9,29	31,76±3,15	57,0±1,0	34,34±3,28	41,67±4,21	29,59±4,55
ЛПВЩ після лікування через 3 міс	1,39±0,12	1,3±0,05	1,14 ±0,04	1,37±0,06	1,25±0,05	1,33±0,05	1,39±0,1	1,27±0,04
ТГ після лікування через 3 міс	1,45±0,24	1,348±0,13	1,5±0,3	1,36±0,12	0,99 ±0,21	1,40 ±0,12	1,44±0,15	1,34±0,17
Частка дітей з ефективним результатом медикаментозного лікування за ІМТ через 3 міс, %	58,8	62,9	87,5	56,8	70	60	65,2	58,6
Частка дітей з ефективним результатом медикаментозного лікування за І НОМА через 3 міс, %	52,9	40	25	47,7	65	44	26,1	58,6
Частка дітей з	23,5	0	0	0,09	0,1	0,09	0	15,4

ефективним результатом медикаментозного лікування за лептином через 3 міс, %								
Частка дітей з ефективним результатом медикаментозного лікування за ЛПВЩ через 3 міс, %	76,5	65,6	37,5	75,6	5	68,1	65,2	73,1
Частка дітей з ефективним результатом медикаментозного лікування за ТГ через 3 міс, %	76,5	83,9	75	82,5	5	80,4	82,6	80
Загальна тривалість лікування, місяців	5,82±0,90	5,4±0,62	8,25±1,47	5,05±0,51	9,0±0,30	5,4±0,51	5,74±0,75	5,38±0,69
Максимальна втрата маси тіла, перцентилі	4,59±0,72	4,46±0,55	6,88±1,23	4,07±0,44	7,50±0,50	4,38±0,44	4,35±0,74	4,62±0,53
Підсумкова втрата маси тіла, перцентилі	6,29±1,08	4,77±0,798	8,88±2,48	4,61±0,58	10±0,66	5,32±0,66	5,13 ±1,13	5,38±0,74

**Порівняльна характеристика прогнозування ефекту АОМ при  
короткостроковому та довгостроковому лікуванні ожиріння у дітей**

Параметр	АОМ (3 міс.)			АОМ (12 міс.)		
	I	BP	ПК	I	BP	ПК
<b>Антропометричні дані до лікування</b>						
Співвідношення ОТ/Зріст	0,6	1,42	+1,52	-	-	-
<b>Антропометричні дані після лікування</b>						
Максимальна втрата маси тіла $\geq 15,33$ перцентилів	-	-	-	3,74	3,91	+5,93
Підсумкова втрата маси тіла $\geq 22,66$ перцентилів	-	-	-	0,78	44,72	+16,51
<b>Прозапальний статус до лікування</b>						
Рівень IL-6 сироватки крові $\leq 7$ пг/мл	0,93	1,36	+1,35	-	-	-
Рівень IL-1 $\beta$ сироватки крові $\leq 4,7$ пг/мл	-	-	-	0,98	1,38	+1,39
<b>Гормональний статус до лікування</b>						
Рівень естрадіолу сироватки крові в діапазоні 37,67-70,3 пг/мл	0,96	1,27	+1,05	0,5	1,33	+1,24
Рівень АМГ $\leq 35,65$ нг/мл	0,9	0,43	-3,68	-	-	-
Пролактин $\leq 16,36$ нг/мл	-	-	-	1,99	1,20	+0,79
ДГЕА-сульфат $\leq 184,67$ мкг/дл	-	-	-	0,6	3,67	+5,64
<b>Гормональний статус протягом лікування</b>						
Лептин після лікування через 1 міс. $\leq 34,58$ нг/мл	-	-	-	0,6	1,18	+0,77
<b>Метаболічні порушення до лікування</b>						
ОГТТ: глюкоза через 60 хв $\leq 7,8$ ммоль/л	-	-	-	0,84	2,25	+3,52
ОГТТ: глюкоза через 120 хв $\leq 7,8$ ммоль/л	0,51	1,06	+0,24	1,09	1,28	+1,07
Рівень ТГ 60-80 перцентилів	0,62	2,34	+3,74	-	-	-
Рівень ЛПДНЩ $\leq 0,8$ ммоль/л	0,59	1,16	+0,65	-	-	-
Рівень сечової кислоти сироватки крові $\leq 304,66$ мкмоль/л	1,1	1,80	+2,56	1,01	1,80	+2,55
Ультразвукові ознаки гепатомегалії	-	-	-	1,71	1,32	-1,2
<b>Метаболічні порушення протягом лікування</b>						
Рівень ЛПВЩ після лікування через 1 міс. $\geq 1,63$ ммоль/л	0,6	2,36	+3,73	0,58	1,07	+0,28
Рівень ТГ після лікування через 1 міс. $\leq 1,62$ ммоль/л	-	-	-	1,1	1,23	+0,91
Рівень ТГ після лікування через 3 міс. $\leq 1,9$ ммоль/л	0,91	1,39	+1,42	-	-	-
<b>Комбінований вплив WMP та АОМ</b>						
Тривалість прогулянок на свіжому повітрі $\geq 3$ годин/день	3,73	3,39	+5,29	0,9	2	+3,02
Порушення дієти рідше 1 разу на тиждень	1,84	2,93	+4,67	-	-	-
Щоденне дотримання дієти	1,81	2,84	+4,53	0,55	1,68	+2,27
Загальна тривалість лікування 3 та $\geq 8$ місяців відповідно	1,8	1,76	+2,45	0,63	6,07	+7,83
Пасивний відпочинок $\leq 3$ годин/добу	1,7	1,71	+2,33	1,34	1,40	+1,45
Фізична активність високої інтенсивності $\geq 120$ хвилин/добу	1,62	10,87	+10,36	0,66	3,95	+2,7

Призначення препаратів, що містять екстракт кори стебла <i>Calotropis gigantea</i>	-	-	-	2,42	1,58	+2,0
Призначення орлістату	-	-	-	1,1	2,68	+4,29
Призначення есенціалє форте Н	-	-	-	0,76	5,11	+7,09
Призначення ліраглутиду	-	-	-	0,5	13,42	+11,28

У багатьох дослідженнях було виявлено, що сироваткова концентрація АМГ знижується зі збільшенням індексу маси тіла (ІМТ). На сьогодні залишається невідомим, чи це пов'язано з несприятливим впливом ожиріння на продукцію АМГ або з гемодилуцією за рахунок більшого об'єму крові, що супроводжує більший розмір тіла. Також, відмічалось статистично значуще підсумкове зниження САТ (6 досліджень; підсумкова середня різниця у зміні між групами, -6,4 мм рт. ст. [95% ДІ, від -8,6 до -4,2];  $I_2=51\%$ ) та ДАТ (6 досліджень; підсумкова середня різниця у зміні між групами -4,0 мм рт. ст. [95% ДІ від -5,6 до -2,5];  $I_2=17\%$ ). В той же час, підсумкові результати не продемонстрували статистично значущих покращень рівнів ліпідів або базальної глікемії, але деякі покращення відмічались стосовно показників базального інсуліну [550].

### 9.3. Диференційований алгоритм ведення дітей з різними генетично детермінованими фенотипами ожиріння

Велике значення на амбулаторному етапі ведення здорової дитини слід приділити вивченню етіологічних факторів, що впливають на розвиток ожиріння. Діагностика причин ожиріння, має включати вивчення сімейного анамнезу генетичних (спадкових) факторів, ендокринного статусу, коморбідних станів, порушень харчової поведінки.

Генетична детермінованість, асоційована з ризиком МУО включає наявність у пробанда наступних генотипів: GG rs1057031 гена *MCM6*, СТ/ТТ rs1800139 гена *LRP1*, CG/GG rs738409 гена *PNPLA3*, АТ/ТТ rs4684677 гена *GHRL*, TC/CC rs3790435 гена *LEPR*, AG/GG rs12721365 гена *VDR*, АС/СС rs1042044 гена *GLP1R*, CG/GG rs754635 гена *CCK*, CG/GG rs713598 гена *TAS2R38*, СС rs17823223 гена *FTO*. Тоді як фенотип МНО, асоційований з нижче перерахованими генотипами: АА rs1057031 гена *MCM6*, СС rs1800139 гена *LRP1*, СС rs738409 гена *PNPLA3*,

AA rs4684677 гена *GHRL*, TT rs3790435 гена *LEPR*, AA rs12721365 гена *VDR*, AA rs1042044 гена *GLP1R*, CC rs754635 гена *CCK*, CC rs713598 гена *TAS2R38*, TT rs17823223 гена *FTO*.

Диференційований алгоритм ведення дітей з різними фенотипами ожиріння має починатися з виокремлення когорти дітей з надлишком жирової маси тіла на основі антропометричних вимірювань, підрахунку наступних показників, таких як ІМТ, ЖМТ, ОТ, ОС, співвідношень ОТ/ОС, ОТ/Зріст, відображених в перцентиліях згідно віку та статі дитини.

Наступним кроком диференційованого ведення дітей з ожирінням, що перебігає на тлі збільшення загальної маси тіла є виокремлення категорії дітей з наявним фенотипом метаболічно нездорового ожиріння, можливо з наявністю коморбідних станів, що ускладнюють перебіг основного захворювання, використовуючи рекомендований нами алгоритм прогнозування МУО. І, наразі відсутності у дитини трьох з нижче перерахованих критеріїв метаболічних порушень, виявлених як клінічно (за рахунок верифікації абдомінального ожиріння, чорного акантозу, підвищення САТ/ДАТ, наявності гепатомегалії), так і параклінічно (за рахунок дослідження базальної та постпрандіальної глікемії, базальної інсулінемії, лептинемії, адипонектинемії, рівнів тригліцеридів та ЛПВЩ, АЛТ, АСТ, альбумін/креатинінового співвідношення у сироватці крові) та ознак низькорівневого запалення (дослідження ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, С-реактивного білку) ми можемо віднести дитину до фенотипу метаболічно здорового ожиріння.

Додаткову увагу, на нашу думку, слід приділити дівчатам-підліткам з овуляторною дисфункцією та явищами гіперандрогенії (її клінічної діагностики – за рахунок використання гірсутної шкали Феррімена - Голлвея та лабораторної діагностики – за рахунок визначення ЛГ, загального та вільного тестостерону, у сироватці крові та розрахунку індексу вільного андрогену) стосовно верифікації у них інших метаболічних порушень, як причини репродуктивних проблем в майбутньому.

Ми також вважаємо, що має бути обов'язковим скринінг всіх дітей, незалежно від визначеного фенотипу ожиріння, з верифікацією сироваткового

рівню 25-гідроксихолекальциферолу, асоційованого не тільки з ризиком зниження мінеральної щільності кісток/остеопенією, а й прозапальною імунною відповіддю та формуванням ЦД 1/2 типу.

Враховуючи той факт, що можливий розвиток ожиріння у дітей з належною масою тіла, особливу увагу серед цієї категорії дітей необхідно приділити виключенню у них ознак хронічного низькорівневого запалення та розвитку порушення толерантності до вуглеводів, як клінічно верифікованого у вигляді: наявності осередків персистуючого інфекційного процесу; так і лабораторно підтвердженого – за рахунок дослідження рівнів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, С-реактивного білку та аутоімунного враження  $\beta$ -клітин підшлункової залози (скринінг рівню глікозильованого гемоглобіну, дослідження аутоантитіл до глутаматдекарбоксилази, острівцевих клітин, тирозинфосфатази, транспортерів цинку). На цьому етапі диференційованого ведення дітей з ожирінням ми рекомендуємо використовувати запропонований нами алгоритм прогнозування неконтрольованого перебігу ЦД 1 типу.

Диференційований алгоритм ведення дітей з різними генетично детермінованими фенотипами ожиріння, що передбачає визначення фенотипу ожиріння, метаболічних порушень та генетичної схильності до них представлено в табл. 9.12.

Немедикаментозні методи лікування ожиріння зі зменшенням маси тіла найбільш ефективні при МНО та включають модифікацію способу життя. Дотримання дієтичних рекомендацій полягає в здоровому, збалансованому харчуванні із зниженням загальної калорійності раціону; за показаннями – саплементатії раціону препаратами вітамінного та мікроелементного складу.

Рекомендоване збільшення фізичної активності за рахунок різних видів навантажень (в залежності від загального стану дитини, її фізичних можливостей, захоплень тим чи іншим видом активності).

### Диференційований алгоритм ведення дітей з різними генетично детермінованими фенотипами ожиріння

ВИЗНАЧЕННЯ ФЕНОТИПУ ОЖИРІННЯ (FMI>N)		
Ожиріння з нормальною масою тіла (BMI<85 th перцентилю)	Ожиріння, яке супроводжується збільшенням загальної маси тіла (BMI<95 th перцентилю)	
ВИЗНАЧЕННЯ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ		
<p>Інсулін базальний ↓            Глюкоза базальна ↑            Глюкоза постпрандіальна ↑            Прозапальний статус ↑            Дисліпідемія ↑            Ризик МАЖХП ↑            Автоантитіла до ICA, IA2, GADA, ZNT8 ↑</p>	<p><b>Фенотип МНО</b></p> <p>Інсулін базальний N            Глюкоза базальна N            Глюкоза постпрандіальна N            Прозапальний статус N            Ліпідограма N            Ризик МАЖХП ↓            САТ N            ДАТ N            МЩК N</p>	<p><b>Фенотип МУО</b></p> <p>Інсулін базальний ↑            Глюкоза базальна N            Глюкоза постпрандіальна            Прозапальний статус (IL-1, IL-6, Лептин) ↑            ХС ЛПВЩ ↓      Адипонектин ↓            Ризик МАЖХП ↑            САТ ↑            ДАТ ↑            МЩК ↓</p>
КОНТИНСУЛЯРНИЙ ІМУНОГЕНЕЗ	ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ	
ГЕНЕТИЧНА СХИЛЬНІСТЬ		
	<p>Генотип AA rs1057031 гена MCM6            Генотип CC rs1800139 гена LRP1            Генотип CC rs738409 гена PNPLA3            Генотип AA rs4684677 гена GHRL            Генотип TT rs3790435 гена LEPR            Генотип AA rs12721365 гена VDR            Генотип AA rs1042044 гена GLP1R            Генотип CC rs754635 гена CCK            Генотип CC rs713598 гена TAS2R38            Генотип TT rs17823223 гена FTO</p>	<p>Генотип GG rs1057031 гена MCM6            Генотип CT/TT rs1800139 гена LRP1            Генотип CG/GG rs738409 гена PNPLA3            Генотип AT/TT rs4684677 гена GHRL            Генотип TC/CC rs3790435 гена LEPR            Генотип AG/GG rs12721365 гена VDR            Генотип AC/CC rs1042044 гена GLP1R            Генотип CG/GG rs754635 гена CCK            Генотип CG/GG rs713598 гена TAS2R38            Генотип CC rs17823223 гена FTO</p>

Психотерапевтична, психологічна допомога дитині має бути від моменту усвідомлення нею необхідності змін в способі життя та отримання фахової допомоги і протягом усього періоду активної боротьби із надлишковою масою тіла чи ожирінням.

Медикаментозне лікування призначється при доведеній неефективності немедикаментозного лікування. Ми рекомендуємо здійснювати прогнозування ефективності немедикаментозного лікування згідно запропонованого нами алгоритму.

Хірургічне лікування ожиріння (баріатричні оперативні втручання: рукавна резекція шлунка, гастрощунтування, встановлення внутрішньошлункового балона, гастроплікація, ілеощунтування та інші) рекомендуються при морбідному ожирінні та завершенні статевого розвитку у дитини.

**Список публікацій у періодичних фахових виданнях, затверджених ДАК України, у яких надрукований зміст розділу:**

1. Крючко Т.О., Абатуров О.Є., Пода О.А., Кривуша О.Л., Бубир Л.М., Нікуліна А.О. Ефективність застосування препаратів бетаїн-аргінінового комплексу для профілактики та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки у дітей з ожирінням. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (Випуск 5). Київ, 2019:258-259. Реєстр. № 271/5/18.
2. Abaturov A., Stepanov Yu., Nikulina A. Treatment of lactase deficiency in children's obesity with genotype C/C 13910 of lactase gene. *Wiadomości Lekarskie*. 2019; 1 (72): 17-21. (Scopus, Q4).
3. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Метаболічно асоційована жирова хвороба печінки у дітей: монографія. Дніпро. «Ліра», 2021:780.
4. Abaturov A., Nikulina A., Nikulin D. Personalized treatment of metabolically unhealthy obesity in children. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2022;1 (129):13.



5. Abaturov A., Nikulina A., Minko I., Pashkevych S. Genetic variants of taste and obesity. *Modernization of science and its influence on global processes*. Bern, Swiss Confederation. November 5, 2021; Vol. 2.:69-71. doi 10.36074/scientia-05.11.2021.
6. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Коморбідні стани при ожирінні у дітей. Охорона здоров'я дітей та підлітків. *Український міжвідомчий збірник 2022*; 1: 9-12. doi.org/10.53457/2022.1.2.
7. Абатуров О. Є., Нікуліна А.О. Спосіб персоніфікованого прогнозування та лікування метаболічно нездорового ожиріння у дітей з лактазною недостатністю. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (Випуск 9) Київ, 2023:123-124. Реєстр. № 83/9/23.
8. Nikulina A. Association of single-nucleotide variants of the glucagon-like peptide-1 receptor gene with sweet taste preferences in children with obesity. *Охорона здоров'я дітей та підлітків. Український міжвідомчий збірник*. 2023; 1-2: 92-95. doi.org/10.53457/2023.2.8.
9. Nikulina A.O. Significance of single-nucleotide variants of anorexigenic hormone genes in childhood obesity. *Medicni perspektivi*. 2024;29(1):108-114. doi.org/10.26641/2307-0404.2024.1.300508. (Scopus).
10. Abaturov A., Nikulina A. Model for predicting the outcome of the weight management program. *Проблеми клінічної педіатрії*. 2024; 2(64): 22-32. doi. 10.24144/1998-6475.2024.64.22-32.

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Метаболічно нездорове ожиріння, включаючи такі компоненти, як абдомінальне ожиріння, резистентність до інсуліну, дисліпідемію та артеріальну гіпертензію, є мультифакторіальним хронічним захворюванням, що зумовлене поєднанням як генетичних факторів, так і факторів експозиції [167]. Останнім часом накопичується все більше даних, які вказують на те, що саме однонуклеотидні варіанти генів зумовлюють важливий внесок у фенотипові відмінності між окремими представниками популяції, включаючи особистісні особливості розвитку компенсаторних реакцій, а також визначають схильність до виникнення тих чи інших хронічних процесів [63, 242].

Найостанніший масштабний метааналіз GWAS, проведений Консорціумом генетичних досліджень стосовно впливу ІМТ на метаболічні порушення, включав дані 339 224 осіб, що прийняли участь у 125 GWAS. Дослідження виявило 97 локусів, які пов'язані з високим ІМТ. Серед дітей також був представлений зв'язок між деякими з цих генів і розвитком ожиріння [251].

Згідно з Програмою дослідження глобального тягаря хвороб, травм і факторів ризику (Global Burden of Disease – GBD) 2019 року, за останні 30 років серед дітей і підлітків у Європейському Союзі спостерігалось збільшення смертності, пов'язаної з розладами харчової поведінки (32,36% [95% ДІ від 2,25 - 66,96]) та інвалідності, пов'язаної зі зростанням захворюваності на ЦД 2 типу [39, 335, 354].

Результати досліджень смакових уподобань вказують на те, що у дітей однонуклеотидні варіанти генів смакових рецепторів, у тому числі і гена *TAS2R38*, мають більш значний внесок у рецепцію смаку, ніж у дорослих [59]. Найбільш поширеними SNV гена *TAS2R38* є rs714598 G>C (A49P), rs1726866 T>C (V262A) і rs10246939 T>C (I296V). Дані SNV гена *TAS2R38* асоційовані з різним рівнем сприйняття 6-н-пропілтіоурацилу (PROP) та інших гірких сполук (наприклад, глюкозинолатів, мірозінази) [239, 529]. SNV rs714598, rs1726866 та rs10246939 гена *TAS2R38* зумовлюють варіабельність трьох амінокислотних

залишків у положеннях 49, 262 та 296 молекули рецептора *TAS2R38* і, відповідно, визначають рівень чутливості до гіркоти. Зазначені SNV беруть участь у формуванні двох гаплотипів. Домінантний гаплотип (proline-alanine-valine, PAV) має функціонально активний алель (Pro49, Ala262 та Val296). Рецесивний гаплотип (alanine-valine-isoleucine, AVI) містить нефункціональний алель (Ala49, Val262 та Ile296). Гаплотип PAV асоційований із високою чутливістю до гіркового смаку (дегустаційний фенотип). Гомозиготи PAV/PAV є супертестерами гіркового смаку. Гаплотип AVI пов'язаний з низькою чутливістю до гіркового смаку (недегустаційний фенотип), гомозиготи AVI/AVI є групою нетестерів гіркового смаку. Гетерозиготи PAV/AVI характеризуються середнім рівнем чутливості до гіркового смаку [476].

Дослідження порога чутливості до гіркового смаку в осіб з ожирінням або надлишковою масою тіла демонструють різні результати, аж до протилежних даних. Так, показано, що в осіб з ожирінням рівень смакової чутливості до гіркоти може бути підвищений [479]; знижений [122], і відповідати рівню, що спостерігається в осіб із нормальною масою тіла (табл.) [383].

Зміна чутливості до гіркового смаку, асоційована з SNV гена *TAS2R38*, може призводити до девіацій розвитку маси тіла [112, 524]. Ми продемонстрували, що генотип CG rs713598 гена *TAS2R38* підвищує ризик переходу від МНО до МУО у дітей. Відомо, що генотип CG rs713598 гена *TAS2R38* асоційований зі зниженням чутливості до гіркового смаку [112].

Ймовірно, що розвиток МУО у бодіпозитивних дітей з генотипом CG rs713598 гена *TAS2R38* обумовлений тим, що знижений рівень чутливості до гіркового смаку супроводжується підвищенням споживання насичених жирних кислот [227]. На відміну від вивчення порога чутливості до гіркового смаку, рівень смакових уподобань у дітей з МУО практично не вивчався. У той же час у дорослих індивідуумів продемонстрований зв'язок між SNV rs713598 гена *TAS2R38* та харчовими уподобаннями, сенсорними реакціями, біохімічними параметрами та складом тіла [439].

**Асоціації порушень рецепції та преференцій до гіркового смаку з ожирінням у дітей та дорослих**

Групи дослідження	Рецепція гіркового смаку	Преференції до гіркового смаку	Типи SNV гена <i>TAS2R38</i>	mRNA <i>TAS2R38</i>	Особливості метаболізму, харчової поведінки	Джерело
Діти 6-18 років (99 осіб з ожирінням та 91 – з нормальною масою тіла)	Ожиріння супроводжується зниженням рівня смакової рецепції, особливо в осіб молодшого віку та чоловічої статі	-	-	-	-	Overberg J. et al., 2012 [426]
Дорослі особи (56 осіб)	-	-	-	-	Відсутність зв'язку між смаковим сприйняттям та масою тіла	Martinez-Cordero E. et al., 2015 [383]
Дорослі особи (35 осіб віком 18–55 років, з них 20 – з ожирінням або надлишковою масою тіла (О/НМ) та 15 – з фізіологічною масою тіла (ФМ))	-	-	-	Підвищення (в 2 рази) рівня експресії <i>TAS2R38</i> в ентероендокринних клітинах слизової оболонки товстого кишечника в осіб з О/НМ у порівнянні з пацієнтами з ФМ	-	Latorre R. et al., 2016 [337]
13 165 дітей	-	Зниження рівня переваги солодкого, солоного та жирного, у той час як показники	-	-	-	Jilani H.S. et al., 2017 [284]

		переваги гіркого смаку збільшувалися з віком				
Дорослі особи (середній вік 35 років; 52 особи з ожирінням та 52 особи – з нормальною масою тіла)	Порог чутливості гіркоти (ПЧГ) у осіб з ожирінням вищий, ніж у осіб із нормальною масою тіла	-	Асоціація чутливості гіркого смаку з SNV rs1726866 та rs10246939 гена <i>TAS2R38</i>	-	-	Karmous I. et al., 2018 [297]
Дорослі особи (118 індивідуумів)	Високий ПЧГ та кофеїну	-	Асоціація з високим порогом сприйняття гіркого смаку та G-алелем SNV rs713598 гена <i>TAS2R38</i>	-	Біохімічні показники та маркери складу тіла не відрізнялися між індивідуумами з генотипами CC, CG, GG rs713598 гена <i>TAS2R38</i>	Perna S. et al., 2018 [439]
Дорослі особи віком від 50 років з метаболічним синдромом (381 особа)	Сильний зворотно-пропорційний зв'язок між смаковим сприйняттям і масою тіла, ІМТ, ОТ у людей похилого віку з метаболічним синдромом	-	Найвищий рівень асоціації з чутливістю гіркого смаку відзначений у SNV rs1726866 гена <i>TAS2R38</i>	-	-	Coltell O. et al., 2019 [122]
Дорослі особи (1338 чоловіків та 2229 жінок)	Зниження рівня рецепції гіркого смаку	-	Генотип TT rs10246939 C> T гена <i>TAS2R38</i> асоційований із збільшенням	-	Збільшення споживання фруктів	Choi J.H., 2019 [112]

			ризик розвитку ожиріння в 1,75 рази у жінок			
Дорослі особи (32 особи з ожирінням, 18 – з фізіологічною масою тіла)	-	-	SNV rs713598 гена <i>TAS2R38</i> не впливає на рівень експресії білка	Підвищення рівня експресії <i>TAS2R38</i> в адипоцитах підшкірної та вісцеральної жирової тканини опасистих суб'єктів у порівнянні з худими людьми	Інкубація з 6-н-пропілтіоурацилом викликала інгібування швидкості акумуляції ліпідів разом зі збільшенням експресії <i>TAS2R38</i> та зменшенням активності генів <i>FASN</i> , <i>PPAR<math>\gamma</math></i> та <i>GLUT4</i>	Canello R. et al., 2020 [92]
Дорослі особи (зі 175 осіб 89,1% з ожирінням)	Гаплотип PAV асоційований з високою чутливістю до гіркового смаку				Люди з PAV гаплотипом, споживають більше натрію, цукру та насичених жирів, ніж люди з AVI гаплотипом	Smith J.L. et al., 2020 [524]
Дорослі особи (83 індивідууми, 42 особи з ожирінням та 41 особа - з фізіологічною масою тіла)	Особи з ожирінням сприймають солодкий (сахароза) та гіркий (ПЧГ або 6-н-пропілтіоурацил) смак значно сильніший, ніж особи з фізіологічною масою тіла	-	Частота зустрічальності SNV гена <i>TAS2R38</i> в осіб з ожирінням і нормальною масою тіла не відрізнялася одна від одної	Підвищення експресії мРНК <i>TAS2R38</i> у клітинах шлунка в осіб з ожирінням	-	Robino A. et al., 2021 [479]

На відміну від попередніх досліджень, в основі яких також використовувався опитувальник FBPQ, переважно присвячених вивченню ролі сенсорної переваги до солодкого та жирного смаку у розвитку надлишкової маси тіла [284], ми показали внесок генетично детермінованих смакових переваг до гіркої, солоної, кислої їжі, у процес трансформації МНО у МУО у дітей препубертатного вікового періоду. Нами встановлено, що у дітей з МУО та генотипом CG rs713598 гена *TAS2R38* у препубертатному віці відзначається достовірне зниження рівня переваги до гіркового смаку. Діти з МУО та різними генотипами SNV rs713598, rs10246939, rs1726866 гена *TAS2R38* не відрізнялися від дітей з МНО за рівнем уподобань до солоного та кислого смаків. Ймовірно, формування смакових переваг обумовлено не лише рівнем порога смакової чутливості, але й особливостями впливу смакових рецепторів на гедоністичні шляхи регуляції апетиту, метаболізм жирів та на розвиток вісцеральної жирової тканини. Зниження переваги до гіркового смаку, на нашу думку, обумовлює зменшення споживання гірких продуктів харчування, зокрема овочів сімейства *Хрестоцвітних* (білокачанної, цвітної, пекінської, брюссельської капусти, броколі, редису, ріпи, спаржі, кольрабі, кресс-салату, руколи). Обмеження споживання овочів хворі з МУО компенсують споживанням солодких та жирних продуктів харчування, що сприяє розвитку ожиріння та виникненню метазапалення жирової тканини.

Також й іншими авторами було продемонстровано, що SNV гена *TAS2R38* асоційовано з самообмеженням та зниженням споживання овочів-представників сімейства *Хрестоцвітних* [102]. З еволюційної точки зору обмеження вживання продуктів харчування з гірким смаком запобігає потраплянню в організм дитини потенційно токсичних речовин, у той час як наявність переваг до солодких та жирних продуктів харчування зумовлює надмірність споживання висококалорійних продуктів харчування [395]. Самообмеження споживання овочів представників сімейства *Хрестоцвітних* дітьми може бути однією з ранніх клінічних ознак можливої трансформації МНО у МУО у бодіпозитивних представників.

Серед основних геномних представників, які беруть участь в регуляції споживання енергії, а саме: *GHRL*, *LEP*, *LEPR*, *FTO*, *MC4R*, *GLP-1*, *CCK*, серед обстеженої когорти дітей ми не виявили SNV гену *MC4R*.

Встановлено, що у пацієнтів з SNV rs3790435 гена *LEPR* ймовірність розвитку метазапалення, пов'язаного зі збільшенням ІЛ-6 в сироватці крові, у 17 разів вище, ніж без цього SNV гена *LEPR* (ВШ=17,11; 95% ДІ 2,8 - 20,4),  $p \leq 0,05$ .

Представлені нами фактори, пов'язані зі способом життя (рівнем фізичного розвитку дитини в перцентилях; частотою фізичних навантажень; тривалістю неакадемічного часу, проведеного за комп'ютером/телевізором) та нерациональним харчуванням (зменшенням тривалості прийому їжі; термінами введення прикорму; відсутністю щоденного вживання до 2-3 порцій свіжих овочів і фруктів; великим розміром порції та щоденним споживанням червоного м'яса, ковбас, картоплі, рису, маргарину, солодких напоїв, фаст-фуду) демонструють середню силу асоціації з MUO та підтверджують дані попередніх досліджень про важливість фізичної активності та дієтичного втручання у профілактиці метаболічних ускладнень [567, 607]. На відміну від попередніх робіт, у нашому дослідженні градієнтне представлення результатів рангового кореляційного аналізу містить дані про діагностичну значущість не тільки модифікуючих факторів середовища, а й імунологічних, молекулярно-генетичних маркерів, пов'язаних з SNV гена *LEPR* і факторами, що викликають формування метазапалення при MUO.

Доведено сильний зв'язок між MUO та рівнем ІЛ-6 і слабкий зв'язок між MUO з рівнем лептинемії у дівчат (без істотних змін у хлопчиків) та концентрацією адипонектину в сироватці крові в обох статей. Такий вміст прозапальних цитокінів у сироватці крові свідчить про те, що метазапалення при ожирінні є ІЛ-6-залежним. Ймовірно, це пов'язано з тим, що близько 35% пулу циркулюючого ІЛ-6 виробляється в жировій тканині і відповідає за її інфільтрацію макрофагами [236, 344, 616].



Corina Pîrsean та співавт. [447] також виявили збільшення секретованого ІЛ-6 і лептину в слині при ожирінні у дітей, але на відміну від нашої роботи, незважаючи на таку перевагу, як малоінвазивний забір матеріалу для дослідження, не враховувалися: фенотипи ожиріння, діагностичне значення факторів запалення, гендерний поділ на підгрупи при дослідженні рівня лептинемії, а також дані про наявність або відсутність запальних процесів у ротовій порожнині у обстежених дітей. Підвищення концентрації ІЛ-6 у дітей з МУО, на нашу думку, не тільки відображає активність метазапалення, але й несе ризик розвитку інсулінорезистентності, оскільки ІЛ-6, крім його прозапального ефекту, має інгібуючу дію на інсулін-асоційовані сигнальні шляхи, зокрема в гепатоцитах [651].

Крім того, ІЛ-6 у поєднанні з TGF- $\beta$  забезпечує диференціювання найвних CD4<sup>+</sup> Т-клітин у Th<sub>17</sub>-клітини та інгібує TGF- $\beta$ -стимульовану диференціацію Treg-клітин [218]. А саме, ІЛ-6-опосередкований дисбаланс у Th<sub>17</sub>/Treg-клітинах сприяє розвитку аутоімунних та хронічних запальних захворювань [174].

Згідно з результатами отриманого нами повного секвенування геному, SNV rs696217, rs4684677, rs34911341 і rs139684563 гена *GHRL* були виявлені у дітей з ожирінням. Високий рівень патогенності мають три несинонімічні варіанти rs696217, rs4684677, rs34911341 (CADD=22,6, 24,3, 25,5; відповідно). Слід зазначити, що наявність SNV rs139684563 гена *GHRL* при ожирінні виявлена нами вперше. Місценс-мутація rs139684563 (C>A, T), яка супроводжується заміною залишку гліцину на залишок аргініну в положенні 18 (Gly18Arg) молекули препрогреліну, дуже рідко зустрічається в європейській популяції людей (AF=0,08% ) [231]. У дітей із фенотипом ожиріння МУО частота алелю Т SNV rs696217 гена *GHRL* була значно більшою, ніж у здорових європейців нефінського походження та дітей із фенотипом МНО.

Ми виявили, що SNV rs696217, rs4684677 гена *GHRL* пов'язані з прозапальним статусом і метаболічними маркерами у дітей з ожирінням.

Також, E. Vecer і M.C. Ergoren вважають, що SNV гена *GHRL* асоційовані з розвитком ожиріння та метаболічного синдрому у дорослих [64]. Однак, згідно з результатами C. Bing et al. [74] SNV rs696217 гена *GHRL* не впливає на розвиток метаболічних розладів у дорослих з ожирінням.

Показано, що міссенс-варіант SNV rs696217 (G>T), розташований у другому екзоні гена *GHRL*, призводить до заміни залишку лейцину на залишок метіоніну в положенні 72 (Leu72Met) молекули препрогреліну [404]. Вважається, що SNV rs696217 гена *GHRL* сильно пов'язаний з розвитком ожиріння. На думку E. Vecer і M.C. Ergoren [64], алель T SNV rs696217 гена *GHRL* значною мірою асоціюється з округлістю талії та стегон. У популяції турків-кіпріотів частота появи мінорного алелю T SNV rs696217 у осіб із ожирінням значно вища, ніж у осіб із фізіологічною масою тіла. Особи з генотипом GT або TT мають вищий ризик розвитку ожиріння порівняно з особами з генотипом GG SNV rs696217 [622]. Застосування низькокалорійної дієти як лікування ожиріння у жінок із SNV rs696217 гена *GHRL* не призводить до втрати маси тіла [490]. Ми виявили, що генотип GT SNV rs696217 гена *GHRL* асоціюється з маркерами метаболічних розладів у дітей з ожирінням. В осіб з метаболічним синдромом частота зустрічальності алелю T, найбільш вивченого на сьогодні SNV rs696217 гена *GHRL*, становить 8,6% [74]. За нашими даними, такий рівень зустрічальності алелю T SNV rs696217 гена *GHRL* характерний для дітей із фенотипом MHO, а у дітей із фенотипом MUO досягає 19%. У фенотипі MUO генотип GT SNV rs696217 гена *GHRL* сприяє розвитку інсулінорезистентності, а у фенотипі MHO цей генотип запобігає розвитку дисліпідемії. Результати досліджень зв'язку між SNV rs696217 гена *GHRL* і ризиком розвитку порушень вуглеводного обміну є суперечливими. Згідно з науковими дослідженнями Edgar Alfonso Rivera-León та ін. [478], алель G SNV rs696217 гена *GHRL* частіше зустрічався у осіб з ЦД 2 типу. У той же час, Faris Elbahi Joatar та ін. [285], Jing Liu та ін. [355] підкреслюють відсутність асоціації SNV rs696217 гена *GHRL* з ризиком розвитку ЦД 2 типу. Monika Buraczynska та ін. [90] також не знайшли

значущого зв'язку між SNV rs696217 гена *GHRL* і ризиком розвитку ЦД 2 типу, але показали, що наявність алелю Т SNV rs696217 асоціюється з вищим ризиком артеріальної гіпертензії (ВШ=2,50; 95% ДІ 1,68-3,73,  $p<0,001$ ). Щодо асоціації SNV rs696217 гена *GHRL* і ліпідного спектру сироватки крові, Мі Су та ін. [539] продемонстрували, що після дієти з високим вмістом вуглеводів, носії алелю Т SNV rs696217 гена *GHRL* мали значно нижче співвідношення тригліцеридів/ЛПВЩ у сироватці крові, ніж у людей із «диким» генотипом. Крім того, алель Т (Met72) порівняно з алелем G (Leu72) пов'язаний із меншим ризиком розвитку метаболічних захворювань печінки [545].

За нашими даними, SNV rs4684677 гена *GHRL* не асоціювався ні з розвитком ожиріння, ні з диференціацією фенотипів ожиріння у дітей. Водночас Maria Gueorguiev та ін. [232] показали асоціацію SNV rs4684677 гена *GHRL* з ризиком розвитку ожиріння. Вважається, що обестатин Q90L недостатньо блокує індуковану греліном активність апетиту, і тому алель А SNV rs4684677 гена *GHRL* сприяє розвитку поліфагії [243]. В роботі вперше продемонстровано, що міссенс-варіант SNV rs4684677 (Т>А), розташований у третьому екзоні гена *GHRL*, що призводить до заміни залишку глутаміну на залишок лейцину в положенні 90 (Gln90Leu) молекули препрогреліну позитивно асоціюється з прозапальним статусом дітей із ожирінням.

Нами не виявлено зв'язку між несинонімічним геном SNV rs34911341 (С>Т) *GHRL* та маркерами метаболічних порушень. Ми показали, що частота мутованих Т-алелів SNV rs34911341 гена *GHRL* була значно нижчою в осіб з МУО, ніж алельна частота цих поліморфізмів серед осіб з МНО.

Відомо, що цей генетичний варіант призводить до заміни аргініну на залишок глутаміну в положенні 51 (Arg51Gln) молекули препрогреліну, що перешкоджає протеолітичному розщепленню препрогреліну і, як наслідок, викликає зниження рівня греліну сироватки крові в організмі [574]. Існують наукові докази того, що алель Т SNV rs34911341 (С>Т) гена *GHRL* є фактором захисту, який запобігає розвитку ЦД 2 типу [649].

Враховуючи ключову роль осі GLP-1/GLP-1R у підтримці енергетичного балансу організму та регуляції вуглеводного обміну, порушення рецепції GLP-1 або функціонування GLP-1R сприяє розвитку ожиріння та метаболічних порушень [620]. В даний час, rs1042044 (Leu260Phe), rs10305420 (Pro7Leu), rs6923761 (Gly168Ser) і rs3765467 (Arg131Gln) вважаються найпоширенішими несинонімічними SNV гена *GLP1R* [42, 315]. Але, в нашому дослідженні ми не знайшли варіант rs3765467 серед групи даних SNV гена *GLP1R* у дітей з ожирінням.

В нашій роботі продемонстровано, що здорові діти в європейській популяції з принаймні однією копією мінорного алелю T rs61754624, rs10305457 мають вищий ризик ожиріння, а з наявністю однієї або двох копій мінорного алелю C rs1042044, rs1126476, rs2235868 або мінорного алелю T rs61754624, rs10305457 гена *GLP1R* мають вищий ризик розвитку МУО, ніж діти з нульовими копіями вищезазначених алелів.

В роботі вперше показано, що SNV rs3765468 гена *GLP1R* у дітей з фенотипом МНО асоціюється з прозапальним статусом, а SNV rs6923761, rs10305420 гена *GLP1R* — з протизапальним статусом. Цілком ймовірно, враховуючи, що GLP-1R експресується різними імунними клітинами, такими як моноцити, макрофаги та Т-клітини [67], зміни в активності GLP-1R, опосередковані поліморфізмами, можуть зумовлювати рівень продукції прозапальних цитокінів.

Відомо, що вісь GLP-1/GLP-1R є ключовим регулятором вуглеводного обміну. Показано, що SNV rs6923761, rs1042044, rs1126476, rs2235868, rs3765468 гена *GLP1R* вносять особливості у функціонування вуглеводного обміну у дітей з МНО.

Встановлено, що два несинонімічні SNV rs6923761, rs1042044 гена *GLP1R* сприяють розвитку глікемії. Найбільш поширеним поліморфізмом гена *GLP1R* є генетичний варіант rs6923761, який, за нашими даними та результатами інших дослідників, є помірно асоційованим з рівнем глікемії.

Варіант rs6923761 (G>A/C) є місценс-варіантом, який супроводжується заміною залишку серину на гліцин у положенні 168 (Gly168Ser) молекули GLP-1R. Згідно з класифікацією ACMG, SNV rs6923761 був відзначений як доброякісний варіант. У той же час, Joanna Michałowska та співавт. виявили схильність до гіперглікемії у носіїв генотипу AA rs6923761 порівняно з носіями генотипу AG rs6923761, але не виявили асоціації з метаболічним синдромом, що також збігається з результатами наших досліджень [397]. Airani Sathanathan та співавт. [496], також Daniel Antonio de Luis та співавт. [148] продемонстрували, що GLP-1R у гетерозиготах для SNV rs6923761 гена *GLP1R* (генотип GA) має низьку рецепторну спорідненість до GLP-1, що призводить до відносно зниженої секреції інсуліну у відповідь на інфузію GLP-1 і, як наслідок, сприяє розвитку гіперглікемії. Особи з алелем A SNV rs6923761 гена *GLP1R* і патологічним ожирінням мають вищі рівні тригліцеридів, інсуліну та резистентності до інсуліну [147]. Цікаво, що носії генотипу GG SNV rs6923761 демонструють слабшу відповідь на лікування ліраглутидом, ніж носії без алелю «дикого» типу [149]. Особи з генотипом AA rs6923761 піддаються більшому ризику розвитку надлишкової маси тіла [397].

Місценс-мутація rs1042044 (A>C,G,T) гена *GLP1R* є варіантом, який супроводжується заміною лейцину на залишок фенілаланіну в положенні 260 (Leu260Phe), що супроводжується зниженням збудження рецепторів і розвитком глікемії [34, 278, 514, 562].

Weizheng Li та співавт. [348] продемонстрували, що несинонімічний SNV rs10305492, який призводить до заміни аланіну на залишок триптофану в положенні 318 (Ala316Thr) молекули GLP-1R, також супроводжується зниженням секреції інсуліну  $\beta$ -клітинами підшлункової залози. Однак, у нашому дослідженні ми не виявили жодної кореляції між наявністю мінорного алелю та рівнем глікемії чи інсуліну в сироватці крові. Jennifer Wessel та ін. [608], також не виявили зв'язку SNV rs10305492 з рівнем інсуліну натще або реакцією на інкретин.

За нашими даними, синонімичні SNV rs1126476 (A>C), rs2235868 (A>C,G,T), rs3765468 (G>A) гена *GLP1R* асоціюються з більшою здатністю базальної секреції інсуліну  $\beta$ -клітинами у дітей з МНО, що узгоджується з даними інших дослідників [367].

Відсутність асоціацій цих SNV гена *GLP1R* у дітей з MUO з гіперглікемією, ймовірно, пов'язано з тим, що розвиток гіперглікемії у дітей з MUO в основному зумовлений інсулінорезистентністю, індукованою метазапальними факторами.

Нами вперше показано, що у дітей із МНО наявність міссенс-мутації rs10305420 (C>T), яка супроводжується заміною проліну на залишок лейцину в положенні 7 (Pro7Leu), міссенс-мутації rs10305421 (G>A), що супроводжується заміною аргініну на лізин - залишок у положенні 20 (Arg20Lys) молекули рецептора GLP-1R запобігає виникненню атерогенних порушень ліпідного обміну. Тоді, як у дітей з MUO генотип GG SNV rs6918287 гена *GLP1R* захищає від розвитку тригліцеридемії.

Ми не виявили зв'язку між SNV rs6923761 і порушеннями ліпідного обміну. У той же час Daniel Antonio de Luis та ін. [148] продемонстрували, що особи з «диким» генотипом GG, порівняно з особами з генотипом AA SNV rs6923761 гена *GLP1R*, мають значно нижчий рівень ЛПВЩ та вищий рівень тригліцеридів у сироватці крові.

У цій роботі представлено роль SNV *GLP1R* у формуванні прозапальної імунної відповіді та метаболічних розладів з можливістю формування певних фенотипів MUO та МНО серед європейської популяції. Однак для визначення значущості поліморфізмів гена SNV *GLP1R* та враховуючи обмеження їхнього впливу на розвиток MUO, потрібне подальше вивчення клінічних асоціацій цих поліморфізмів у великих когортах осіб із різними фенотипами ожиріння.

Згідно з результатами проведеного повного геномного секвенування у дітей з ожирінням поза залежністю від фенотипа ожиріння відзначається висока частота зустрічальності SNV rs754635 гена *ССК*. М. Graff та співавт. [226] встановили наявність асоціації SNV rs754635 гена *ССК* з ІМТ у дорослих

індивідуумів. Ймовірно, інтронний варіант rs754635 гена *ССК* призводить до порушення сплайсингу, який супроводжується синтезом пептидів *ССК* з недостатньою функціональною активністю, що в свою чергу обумовлює низький рівень анорексигенного сигналу. Миші з нокаутом гена *Cck* (*ССК*-*КО*) стійкі до розвитку ожиріння, індукованого дієтою з високим вмістом жиру [312].

Цікавим є той факт, що у хворих з *МНО* відзначається більш високий рівень концентрації *ССК* та інсуліну в сироватці крові, ніж у хворих з фенотипом *МУО* [396]. Ймовірно, дефіцит збудження *ССК*-асоційованих сигнальних шляхів пов'язаний з розвитком метаболічних порушень. В роботі вперше показано асоціацію *SNV* rs754635 гена *ССК* з метаболічними порушеннями у дітей з ожирінням. Так, носії алелю *G SNV* rs754635 гена *ССК* з фенотипом *МНО* характеризуються помірною схильністю до гіперглікемії натще і порушення толерантності до вуглеводів. Відомо, що збільшення продукції біологічно активної форми *ССК*-8 у дванадцятипалій кишці знижує рівень секреції глюкози незалежно від рівня інсуліну, а редуковане *ССК*-індуковане збудження, обумовлене недостатністю *ССК* або холецистокінінрезистентністю, може сприяти виникненню гіперглікемії [85, 110]. Введення *ССК* експериментальним тваринам знижує рівень глікемії, стимулює проліферацію та попереджає апоптоз  $\beta$ -клітин острівців Лангерганса підшлункової залози [309, 328, 339].

Також нами показано, що у носіїв алелю *G SNV* rs754635 гена *ССК* з фенотипом *МНО* спостерігається зниження концентрації *ЛПВЩ*, а у дітей з фенотипом *МУО* – характерний більш високий рівень атерогенності ліпідного спектра сироватки крові.

В попередніх роботах продемонстровано, що зниження активності *ССК*-асоційованих сигнальних шляхів корелює з підвищеним рівнем тригліцеридів у сироватці крові у індивідуумів з нормальною масою тіла та зниженою концентрацією *ЛПВЩ* у хворих з ожирінням та цукровим діабетом. Автори припускають, що дані ефекти обумовлені зниженням чутливості *ССК1R* за

рахунок підвищення рівня холестерину в клітинній мембрані у хворих з ожирінням [159]. З іншого боку, показано, що ССК у експериментальних тварин сприяє гіперхолестеринемії, гіпертригліцеридемії внаслідок посилення реабсорбції ліпідів з просвіту кишечника. Автори вважають, що ССК стимулює виділення жовчі з жовчного міхура в тонку кишку та секрецію ліпаз підшлунковою залозою. Солі жовчних кислот, утворюючи амфіпатичні міцели, емульгують жири, дозволяючи панкреатичним ліпазам отримати доступ до молекул складних ефірів холестерину. Гідролізування ліпазами ефірів холестерину призводить до утворення вільного холестерину та жирних кислот, які поглинаються ентероцитами та транспортуються в периферичне русло крові [655, 656].

Також ССК стимулює транслоказу жирних кислот CD36, сприяючи поглинанню жирних кислот ентероцитами дванадцятипалої кишки [155]. Дана суперечність результатів дослідження впливу ССК на ліпідний спектр периферичної крові, ймовірно, обумовлена різною силою впливу ССК на реабсорбцію ліпідів із просвіту кишечника та процес поглинання ліпідів адипоцитами жирової тканини. Відомо, що при попаданні в кровотік тригліцериди хіломікронів гідролізуються до вільних жирних кислот під дією ліпопротеїнліпази. Більшість вивільнених жирних кислот і всі моноацилгліцероли безпосередньо транспортуються в клітини жирової тканини. Adrián Plaza та співавт. [449] показали, що ССК-8 знижує рівень вмісту ангіопоетиноподібного протеїну-4 (angiotensin-like protein-4 – ANGPTL-4), репресує експресію ANGPTL-4 в білій жировій тканині і одночасно сприяє вивільненню жирних кислот та їх поглинанню клітинами-мішенями, зокрема адипоцитами. На нашу думку, у носіїв алелю G SNV rs754635 гена ССК, ймовірно, відзначається недостатність біологічної активності пептидів ССК, що може перешкоджати як реабсорбції ліпідів з люмена кишечника, так і акумуляції ліпідів у жировій тканині. Можливо, пептиди ССК у осіб з алелем G SNV rs754635 більшою мірою сприяють



реабсорбції ліпідів з люмену кишечника, поглинанню ліпідів клітинами, що призводить до порушення ліпідного спектру в сироватці крові.

В роботі на підставі проведеного повного геномного секвенування у дітей з ожирінням ідентифіковані SNV гена *FTO*, такі як: rs1080312, rs2287142, rs17823223, rs542356043, rs778691805. Слід зазначити, що SNV rs1080312, rs17823223, rs542356043 гена *FTO* в дітей із ожирінням були виявлені вперше.

Вперше встановлено, що у дітей з ожирінням SNV rs2287142 асоційований із прозапальним статусом, а SNV rs1080312, rs17823223, rs778691805 гена *FTO* – з метаболічними маркерами. Варіант rs542356043 гена *FTO* не був асоційований з жодним з прозапальних маркерів або маркерів метаболічних порушень.

Показано, що в дітей із фенотипом МНО SNV rs2287142 гена *FTO* високо пов'язані з флуктуаціями ІЛ-6. У осіб з алелем А відзначається вищий рівень ІЛ-6 у сироватці крові. Варіант rs2287142 розташований в регіоні енхансер/сайленсер *цис*-регуляторного елемента гена *FTO*, зміни в якому можуть призводити до альтернативного сплайсингу РНК і генерації функціонально відмінних ізоформ [349].

Показано, що нокаут гена *FTO* підвищує рівень вмісту ІЛ-6 у жировій тканині [647].

Можливо, що алель А SNV rs2287142 є пов'язаним із продукцією ізоформ *FTO* з низькою функціональною активністю.

Цікаво, що два SNV (rs17823223 і rs1080312) гена *FTO* різноспрямовано пов'язані з показниками люмена глюкози у дітей з фенотипом МНО. Носійство алелю Т (міссенс-варіанту) SNV rs17823223 перешкоджає розвитку глікемії, а алелю А (інтронного варіанту) SNV rs1080312 сприяє розвитку глікемії натще. Враховуючи, що *FTO*, посилюючи активність глюкозо-6-фосфатази та фосфоенолпіруваткарбоксікінази 1 індукує глюконеогенез [406], можливо припустити, що SNV rs17823223 призводить до зниження активності *FTO*, а SNV rs1080312 характеризується її підвищенням. Міссенс-варіант rs17823223

супроводжується заміною треонінового на метіоніновий залишок в положенні 457 (Thr457Met), що може призводити до зниження функціональної активності протеїну FTO. Однак, залежність метаболізму глюкози та секреції інсуліну за даних варіантів гена *FTO* залишається не вивченою. Слід зазначити, що у експериментальних тварин з нокаутним геном *Fto* не розвивалась гіперглікемія і спостерігалася висока толерантність до глюкози. У той час, наявність SNV rs9939609, що характеризується гіперекспресією гена *FTO*, супроводжується вираженою гіперглікемією [268, 425].

Цікавим є той факт, що підвищений рівень як мРНК, так і протеїну FTO в м'язах притаманно для ЦД 2 типу, незалежно від наявності ожиріння та інсулінорезистентності [84].

Нами виявлено, що SNV гена *FTO* у дітей з ожирінням асоційовані з рівнем концентрації деяких ліпідних фракцій у сироватці крові. Ймовірно, SNV rs1080312, rs17823223 мають протекторний антиатерогенний вплив, а rs778691805, навпаки, слабку, але атерогенну дію. Відомо, що з одного боку FTO, інгібуючи експресію мРНК карнітинпальмітоїлтрансферази 1, гормоночутливої ліпази та тригліцеридліпази, пригнічує активність окиснення жирних кислот та ліполізу; а з іншого боку, індуючи експресію активуючого фактора транскрипції 4 стимулює експресію ліпогенних генів, що призводить до посилення ліпогенезу *de novo* в печінці [405].

Також, FTO стабілізує мРНК фактора транскрипції 1, що зв'язує регуляторний елемент стеролу (sterol regulatory element binding transcription factor 1 - SREBF1), і протеїну, що зв'язує чутливий до вуглеводів елемент (carbohydrate responsive element binding protein - ChREBP), двох основних ліпогенних факторів транскрипції [552].

Саме, таким чином, FTO сприяє тригліцеридемії. Виходячи з цих даних, ймовірно, що SNV rs1080312, rs17823223 зумовлюють зниження експресії або активності FTO, відповідно. У той час, як rs778691805 призводить до посилення експресії FTO. Однак для підтвердження цього припущення необхідні подальші експериментальні та клінічні дослідження.

Ожиріння, що особливо виникло в періоді дитинства, є критичним фактором, який визначає загальний стан здоров'я та несе ризик розвитку метаболічних порушень. Продемонстровано, що SNV гена *LRP1* асоційовані з виникненням ожиріння та його несприятливого фенотипу – MUO. Нами вперше показано у дітей, хворих на ожиріння, наявність наступних SNV гена *LRP1*: rs11172124, с.10345+19 G>A; rs1252748027, с.10015-23 T>A; rs1308286524, с.10015-10 T>A; rs1335360405, с.10015-29 A>C; rs138034669, с.13349+24 A>C; rs141991304, с.11590+6 G>A; rs1800127, с.650 C>T; rs199538567, с.7919-7 C>T; rs199541546, с.68-10 C>T; rs200442207, с.3729 C>T; rs34423990, с.5929+30 G>A; rs34574998, с.1107 T>C; rs34790089, с.2995+686 C>T; rs36095408, с.67+16 C>G; rs367965913, с.2797+25 C>T; rs371256123, с.9983 G>A; rs746675318, с.6645 G>A; rs76589759, с.1227+121 C>T.

Нами не було ідентифіковано жодного випадку SNV rs715948, с.667 C>T гена *LRP1* у обстежених дітей з ожирінням. Caren E. Smith та співавт. [522] продемонстрували наявність взаємозв'язку SNV rs715948 гена *LRP1* з ІМТ. Відомо, що варіанти гена *LRP1* визначають рівень всмоктування залишків хіломікронів. Зокрема, більшість мінорних алелів асоційовано з підвищеним поглинанням хіломікронів. Однак асоціація між варіантом rs715948 гена *LRP1* та високим рівнем значення ІМТ у людей, на думку А.С. Frazier-Wood та співавт. [197], не пов'язана з активністю поглинання хіломікронів. За даними N. Vučinić та колег [593], SNV rs715948, с.667 C>T гена *LRP1* асоційований з розвитком метаболічного синдрому у дорослих осіб сербської популяції. Автори показали, що наявність алелю Т збільшує у 4,76 рази ймовірність виникнення метаболічного синдрому порівняно з носіями алелю С SNV rs715948, с.667 C>T гена *LRP1*.

В роботі вперше встановлено, що найбільш значущим поліморфізмом серед 51 SNV гена *LRP1*, асоційованим з формуванням різних фенотипів ожиріння, є варіант rs1800139 (CADD=7,22). Показано, що генотип СТ SNV rs1800139 гена *LRP1* у 2,32 рази збільшує ризик розвитку MUO та пов'язаний

із низьким рівнем ЛПВЩ у сироватці крові. Поліморфізм rs1800139 розташовується в 44 екзоні гена *LRP1* і кодує регіон білка, який взаємодіє з інгібіторним сайтом фактора коагуляції Ха [340].

Враховуючи, що SNV rs1800139 гена *LRP1* є синонімічним варіантом, що не змінює амінокислотну послідовність, вважають, що вплив SNV rs1800139 гена *LRP1* на функціональну активність білка LRP1 обумовлений зміною стабільності мРНК. Показано, що мРНК, що зчитується з варіанта С rs1800139 гена *LRP1*, має більш високий рівень стабільності, ніж транскрипт варіанта Т rs1800139 гена *LRP1* [340]. Зниження рівня стабільності транскрипту гена *LRP1* призводить до недостатності синтезу протеїну LRP1. Зокрема, продемонстровано, що варіабельність стабільної дози варфарину (warfarin stable dose - WSD) залежить від SNV rs1800139 гена *LRP1*. Згідно з даними багатовимірної аналізу на SNV rs1800139 гена *LRP1* припадає 5,9% варіабельності WSD. Алель С SNV rs1800139 гена *LRP1* пов'язаний з нижчою, а алель Т SNV rs1800139 гена *LRP1* – з більш високою WSD [346]. Показано, що протеїн LRP1 може як сприяти, так і запобігати розвитку атеросклерозу. Зокрема, LRP1 макрофагів, які відіграють ключову роль на всіх стадіях атеросклерозу, від утворення атеросклеротичних бляшок до їх розриву, з одного боку може запобігати розвитку атеросклерозу, посилюючи ефероцитоз, а з іншого боку – прискорювати прогресування атеросклерозу, полегшуючи поглинання атерогенних частинок, таких як окислені ліпопротеїни, викликаючи запалення судин [107, 409].

Ми вважаємо, що у гомозигот ТТ зниження ймовірності виникнення метаболічних порушень, при розвитку ожиріння, обумовлено зниженням стабільності мРНК *LRP1*. Також відомо, що SNV rs1800139 гена *LRP1* є локусом кількісних ознак експресії (expression quantitative trait loci-eQTL), який регулює експресію гена конститутивного ядерного рецептора NR1I3 (nuclear receptor subfamily 1 group I member 3) [346]. Конститутивний рецептор NR1I3 ідентифікований як центральний координатор відповіді на ксенобіотичний або ендобіотичний стрес. Крім того, активація рецептора

NR1I3 призводить до зниження рівня глюкози в сироватці крові за рахунок стимуляції механізмів поглинання глюкози гепатоцитами, підвищення чутливості тканин до дії інсуліну. Також високий рівень активності рецептора NR1I3 запобігає розвитку гепатостеатозу, інгібуючи ліпогенез та індукуючи процес  $\beta$ -окиснення жирів [460, 632].

Ймовірно, недостатність експресії рецептора NR1I3, яка обумовлена впливом SNV rs1800139 гена *LRP1*, може спричинити розвиток метаболічних порушень у дітей, хворих на ожиріння.

Дана робота присвячена пошуку генетичних детермінант МАЖХП шляхом ретельного вивчення цільової групи хворих на МУО, у яких, за даними S. Murag [410], ризик цього захворювання становить 70-90%. Згідно з нашими результатами, МАЖХП зустрічається у 66% дітей з МУО. У попередніх дослідженнях виявлено стійкий зв'язок гена SNV *PNPLA3* з МАЖХП ( $BP > 1,6$ ) [322], що супроводжується підвищенням ТГ і зниженням ЛПВЩ [216]. На відміну від дослідження K.J. Lee та ін. [342] наша робота демонструє більшу ймовірність виникнення МАЖХП у дівчаток, ніж серед хлопців, і підтверджує зв'язок початку захворювання з підлітковим віком ( $BP = 3,11$ ), рівнями базальної інсулінемії ( $BP = 9,33$ ); і меншою мірою зі зниженням рівня ЛПВЩ ( $BP = 1,87$ ),  $p < 0,05$ , порівняно з результатами, отриманими M.J. Gloudemans зі співавторами. [216].

У цій роботі ми вперше визначили внесок 14 SNV *PNPLA3* у формування різних фенотипів ожиріння у дітей та ризик МАЖХП у МУО/МНО, і вперше описаний SNV *PNPLA3* (NC\_000002.11:g. 44322818 C>A) - недоступний в основній базі даних dbSNP, роль якого ще належить дослідити на більшій вибірці пацієнтів.

В роботі виявлено, що ВР появи МУО подвоївся в присутності генотипу AG SNV rs139051 *PNPLA3* та був вищим порівняно з генотипами AG rs141106484 ( $BP = 1,3$ ), CG rs738409 ( $BP = 1,2$ ), CG rs738408 ( $BP = 1,2$ ).

Водночас ми не виявили внеску генотипу AG SNV rs139051 *PNPLA3* у формування МАЖХП, як і дослідницька група H.M. Ragab та ін. [458]. Згідно

з їх результатами, цей генетичний варіант однаково часто зустрічався як у пацієнтів з МАЖХП (82,5%), так і у здорових людей (85%). А за даними деяких авторів, наявність даного генотипу навіть знижувало ризик МАЖХП у 0,58 рази (95% ДІ: 0,342–0,984;  $p=0,04$ ) [411]. У той же час, інші дослідники вказують на те, що SNV rs139051 *PNPLA3* значно корелює зі стійким метазапаленням [366] і рівнем базальної інсулінемії ( $p=0,04$ ) [411], демонструючи його патологічну роль на основі модуляції профілю метаболітів фосфоліпідів та формування інсулінорезистентності при МУО.

Ми також продемонстрували внесок SNV rs141106484 гена *PNPLA3*<sup>B162M</sup> у формування МАЖХП у дітей, на відміну від єдиної, існуючої на сьогоднішній день, роботи Glenn S. Gerhard [209], яка визначила патогенний ризик (0,974) SNV rs141106484 гена *PNPLA3*<sup>B162M</sup> при цирозі печінки.

Mojtab Najafi та ін. [411] також розглянули комбінований внесок генотипів GC rs738409 і TC rs738408 у розвиток МАЖХП ( $p=0,004$ ). Комбінація цих SNV *PNPLA3* була пов'язана з більш раннім початком МАЖХП у пацієнтів без ожиріння [532]. Qin Pang та ін. [430] також вказали на вищу ймовірність розвитку МАЖХП, МАСГ і фіброзу печінки за наявності комбінації наступних SNV: алелю G rs738409 (ВШ=2,77; 95% ДІ: 1,18-6,54;  $p=0,02$ ); алелю A rs4823173 (ВШ=2,73; 95% ДІ: 1,16-6,44;  $p=0,02$ ) та алелю G rs2072906 (ВШ=3,05; 95% ДІ: 1,28-7,26;  $p=0,01$ ), але у дорослих пацієнтів із хронічним вірусним гепатитом В.

Нами вперше виявлено збільшення відносного ризику МАЖХП за наявності комбінації чотирьох генотипів SNV *PNPLA3* (CG rs738409, CT rs738408, GA rs4823173 та AG rs2072906) у 1,2 рази у дітей з МУО. Ми виявили сильну пряму кореляцію між асоціацією генотипу CG SNV rs738409 та комбінацією генотипів CT rs738408, GA rs4823173 та AG rs2072906 у пацієнтів із МАЖХП ( $p=0,74$ ;  $p<0,05$ ).

У дітей з МУО рівень 25-гідроксिवітаміну D у сироватці крові пов'язаний з наступними 25 предикторами. Високочащущі фактори ( $0,7\leq|\rho|<1$ ): остеопенія ( $\rho=-0,73$ ). Чинники середньої значущості ( $0,3\leq|\rho|<0,7$ ):

пролактинемія ( $\rho = -0,57$ ); індекс відношення окружності талії до зросту ( $\rho = -0,41$ ); генотипи AA SNV rs12721365 ( $\rho = -0,41$ ) та rs2228572 ( $\rho = -0,39$ ) гена *VDR*; метаболічно асоційована жирова хвороба печінки ( $\rho = -0,39$ ); фізіологічна постпрандіальна глікемія ( $\rho = 0,38$ ); IL-1 $\beta$  ( $\rho = -0,36$ ); тригліцеридемія ( $\rho = -0,34$ ); ІМТ ( $\rho = -0,33$ ); адипонектинемія ( $\rho = -0,32$ ); діастолічна артеріальна гіпертензія ( $\rho = -0,32$ ). Низькозначущі фактори ( $0 < |\rho| < 0,3$ ): синдром полікістозних яєчників ( $\rho = -0,28$ ); генотип GG SNV rs2228570 гена *VDR* ( $\rho = 0,27$ ); окружність талії ( $\rho = -0,27$ ); екстремальне ожиріння ( $\rho = -0,27$ ); приналежність до чоловічої статі ( $\rho = 0,26$ ); окружність стегон ( $\rho = -0,24$ ); рівень ЛПВЩ сироватки крові ( $\rho = 0,24$ ); рівень гамма-глутамілтранспептидази сироватки крові ( $\rho = -0,23$ ); рівень вільного тироксину сироватки крові ( $\rho = 0,22$ ); рівень тиреотропного гормону сироватки крові ( $\rho = -0,22$ ); рівень вільного трийодтироніну сироватки крові ( $\rho = 0,2$ ).

За даними різних авторів, гіповітаміноз D зустрічається у 76-90% пацієнтів із екстремальним ожирінням перед бариатричним втручанням [28]. За даними метааналізу V.I. Fiamenghi та E.D. de Mello [190], діти та підлітки з ожирінням мають більш високий відносний ризик дефіциту вітаміну D, ніж діти без ожиріння, який становить 1,41 (95% ДІ: 1,26-1,59;  $p < 0,01$ ), що збігається з результатами нашого дослідження, яке демонструє прямий зв'язок гіповітамінозу D та MUO, у тому числі й з екстремальним ожирінням.

S.L. Huey та співавт. [261], проаналізувавши 139 досліджень, які вивчали вплив вітаміну D на лінійне зростання дітей до 5-річного віку дійшли висновку, що пероральні добавки вітаміну D можуть практично не призводити до відмінностей у лінійному зростанні, затримці росту, гіперкальціурії або гіперкальціємії порівняно з плацебо або відсутністю втручання, але збільшують z-показник довжини тіла/зростання по відношенню до віку. Отримані нами дані про асоціацію сироваткового рівня 25(OH)D з клініко-біохімічними, молекулярно-генетичними параметрами та даними інструментальних методів дослідження у дітей 6-18 років з MUO дозволяють зробити висновок про позитивний зв'язок між вітаміном D та таким

антропометричним показником, як лінійне зростання дитини, що визначає фізичний розвиток та негативної кореляції з обесогенними показниками, що включають співвідношення окружності талії/зросту, окружність талії, співвідношення окружності талії до стегон, ІМТ. Крім того, результати нашої роботи демонструють пряму кореляцію між фізіологічним рівнем 25(OH)D, віком і чоловічою статтю, підтверджуючи дані інших досліджень про більш високий ризик гіповітамінозу D у дівчаток раннього віку [565] та жінок з ожирінням [215].

Вітамін D пригнічує 10 з 12 генів HLA (human leukocyte antigen) класу II і п'ять генів S100A (S100 calcium-binding protein A), що кодують аларміни, а також модулює експресію шести членів сімейства генів CXCL, що кодують хемокіни [237]. В результаті імунна толерантність, що викликається вітаміном D, призводить до індукції регуляторних T-клітин, які інгібують активність інших клітин імунної системи. Нами встановлено, що концентрація маркера піроптозу IL-1 $\beta$  обернено пропорційна рівню 25(OH)D у сироватці крові, що пояснюється інгібуючим впливом вітаміну D через VDR на запальні ефекти, опосередковані NF- $\kappa$ B та активацію одного з ключових механізмів, що ведуть до піроптозу NLRP3 (рекомбінантне сімейство NLR, піриновий домен, що містить білок 3)/каспази-1/GSDMD (гасдермін D) [282].

Недостатній рівень 25-гідроксивітаміну D у дітей з MUO, у нашому дослідженні, асоційований з несприятливим кардіоваскулярним ризиком: підвищенням ТГ, зниженням ЛПВЩ та постпрандіальною гіперглікемією після орального глюкозо-толерантного тесту. В роботі проаналізовано зв'язок між вітаміном D та іншими неліпідними біомаркерами кардіоваскулярного ризику, зокрема ферментом гамма-глутамілтранспептидазою, що свідчить про негативну кореляцію між ними, яка підтверджується даними інших дослідників (ВШ 1,39; 95% ДІ 1,07-1,8) [184].

Гормони щитовидної залози, контрольовані гіпофізом за допомогою ТТГ: вільний тироксин (вТ4) і вільний трийодтиронін (вТ3) взаємодіють з вітаміном D, посилюючи геномну дію 1,25(OH) $_2$ D $_3$  в кишечнику, сприяючи



парацелюлярному проникненню  $\text{Ca}^{2+}$  через зміну плинності [38], що пояснює пряма кореляція між вітаміном D і вТ4, вТ3, а також зворотний механізм зв'язку між 25(OH)D і ТТГ, продемонстрований у нашому дослідженні.

Вперше, в 1981 року D.N. Рађија та Н.Ф. DeLuca [429], описали стимулюючу дію пролактину на активний транспорт кальцію в кишечнику у щурів з дефіцитом вітаміну D. Пролактин може посилювати експресію білка CYP27B1, таким чином підвищуючи рівень синтезу  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ; регулювати TRPV6 та PMCA1b у дванадцятипалій кишці незалежно від вітаміну D, а також надавати плейотропну дію з  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  на регуляцію кишкових білків, які транспортують кальцій – TRPV6 та кальбіндин-D9K [38]. Зворотний кореляційний зв'язок між сироватковим рівнем вітаміну D і пролактинемією, що відображена в нашій роботі, відкриває перспективні можливості дотаційної терапії вітаміном D при гіперпролактинемії, спричиненій не тільки прийомом антипсихотичних засобів, ефективність якої вже описана в поодиноких дослідженнях [457].

Імовірність зв'язку між дефіцитом вітаміну D та коморбідною патологією збільшувалася при фенотипі MUO, порівняно з пацієнтами з МНО, що співпало з результатами інших досліджень [190, 376] і була найбільш значущою за ризиком формування метаболічно асоційованої остеопенії та метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки.

Незважаючи на те, що зв'язок між SNV гена VDR та метаболічними захворюваннями залишається мало вивченим та неоднозначним, у попередніх дослідженнях були виявлені деякі позитивні асоціації, що демонструють потенційний вплив SNV гена VDR на перебіг MUO та ЦД 2 типу [23].

Аналогічно даним Xiaofei Yan та співавт. [37, 625], результати нашого дослідження продемонстрували наявність недостатності вітаміну D у дітей з ожирінням та його дефіциту серед дітей з MUO [455]. На думку K. Xenos та ін. [617], низький рівень забезпечення вітаміном D може бути незалежним предиктором ожиріння. З огляду на результати роботи M. Clemente-Postigo та ін. [118], які показали, що рівень 25(OH)D негативно корелював з моделлю

оцінки гомеостазу для резистентності до інсуліну або індексу НОМА ( $\rho = -0,20$ ;  $p = 0,032$ ) та глюкози ( $\rho = -0,295$ ;  $p = 0,001$ ), але не з ІМТ, ми припускаємо, що дефіцит вітаміну D надає більш виражений вплив на вуглеводний обмін, ніж адипогенез.

В результаті повногеномного секвенування, в роботі вперше продемонстровано наявність позитивної кореляції між дефіцитом вітаміну D та генотипами AA SNV rs12721365, AA SNV rs2228572 гена *VDR* при ожирінні у дітей. Згідно з результатами нашого дослідження, «дикий» генотип AA *FokI* (rs2228570), пов'язаний з дефіцитом вітаміну D у дітей з ожирінням, високо асоційований з розвитком MUO. У той же час, наявність мутантного алелю G SNV rs2228570 пов'язана з низьким ризиком дефіциту вітаміну D у дітей з MUO.

Генотип GG rs2228570 (Base Change: c1.2T>C) супроводжується продукцією більш короткого варіанту білка *VDR*, який має більш високу транскрипційну активність [157], у зв'язку з чим, ми припускаємо, що у дітей з генотипом GG SNV rs2228570 (*FokI*) відзначається більш високий рівень активації вітамін-D-асоційованих сигнальних шляхів, що знижує ризик розвитку кардіометаболічних порушень.

Однак, існують роботи, що демонструють як наявність, так і відсутність суттєвого зв'язку між генотипами SNV rs2228570 гена *VDR* та фенотипом високого кардіометаболічного ризику [415]. Так, при обстеженні 215 китайських хворих з метаболічним синдромом та ішемічною хворобою серця (ІХС) продемонстровано 2,61-кратне збільшення шансів (95% ДІ: 1,12-6,1;  $p = 0,027$ ) розвитку кардіометаболічних ускладнень у осіб з «диким» генотипом AA *FokI* [247]. Авторами також було показано, що наявність мутантного генотипу GG *FokI* визначає більш високий рівень концентрації ЛПВЩ у сироватці крові у дорослих та знижує ризик розвитку ІХС,  $p = 0,001$ . J. Maia та ін. [374] довели наявність потенційного протекторного ефекту при генотипі GG SNV *FokI* щодо ІХС у жінок в період постменопаузи з ЦД 2 типу у рецесивній моделі. Також L. Ma та ін. [369] продемонстрували, що частота

появи мутантного генотипу GG *FokI* була вищою серед китайських хворих з ЦД 2 типу без ІХС і склала 7%, порівняно з групою хворих на ЦД 2 типу з ІХС (4%) або здоровими добровольцями (3%),  $p < 0,0001$ .

У той самий час, Н. Fiaz et al. [191] отримали діаметрально протилежні дані, які свідчать про те, що генотипи GG (95% ДІ=1,63-17,2;  $p=0,005$ ) і AG *FokI* (95% ДІ=1,70-20,7;  $p=0,005$ ) асоційовані з високим ризиком розвитку артеріальної гіпертензії, що складає 5,29 та 5,94 разів, відповідно.

Відсутність істотних відмінностей у частотах зустрічальності різних генотипів *FokI* між хворими на ЦД 2 типу і здоровими дорослими показані в роботах N.A. Sattar [498] і I. Mahjoubi [372], а також у M.T. Malecki та ін. [377].

У нашому дослідженні було ідентифіковано SNV гена *VDR TaqI* (rs731236), але не виявлено SNV *ApaI*, *BsmI* у дітей з ожирінням.

На відміну від результатів нашої роботи, які свідчать про протективний вплив генотипу GG *TaqI* на ризик розвитку кардіометаболічних порушень при ожирінні в дітей, D. Raljević зі співавт. [461] при обстеженні 155 хорватських хворих з надлишковою масою тіла (ІМТ=28,5±4,0 кг/м<sup>2</sup>) після інфаркту міокарда, довели, що генотип G/G *TaqI* в рамках рецесивної моделі (A/A+A/G проти G/G: ВШ=0,31; 95% ДІ 0,11-0,83,  $p=0,0016$ ) асоційований зі значно вищим ризиком ІХС та інфаркту міокарда.

Згідно з даними інших авторів, гетерозиготний генотип AG *TaqI* частіше зустрічався в групі хворих на ЦД 2 типу з ІХС порівняно з хворими на ЦД 2 типу без ураження серця [369].

У той самий час, L. He та ін. [247, 377] не виявили асоціації між генотипом *TaqI* і підвищеним кардіометаболічним ризиком серед хворих на ЦД 2 типу, а R. Erasmus з колегами [177] не виявили зв'язку між SNV рецептора вітаміну D *FokI* та *TaqI* з глікемічним статусом пробандів.

У той час, як генотипи GG SNV rs731236 та GG SNV rs2228570 гена *VDR* асоційовані з низьким рівнем ризику розвитку МУО, генотипи AA SNV rs12721365 та rs2228572 гена *VDR* прямо пов'язані з наявністю МУО. В роботі

вперше представлені дані про наявність асоціації SNV rs12721365 та rs2228572 гена *VDR* з MUO (посилання в базі ClinVar на зазначені SNV гена *VDR* відсутні).

У хворих на ожиріння гомозиготний генотип AA SNV rs10783218 гена *VDR* не ідентифікувався. Частота зустрічальності гетерозиготного генотипу AG SNV rs10783218 гена *VDR* була однаковою і становила 12,9%, як при МНО, так і при MUO. Варто відзначити, що варіант rs10783218 гена *VDR* не згадується у базі даних мутацій генів людини (HGMD<sup>®</sup>) [537] та класифікований виключно за допомогою автоматизованої системи оцінки, згідно з якою він характеризується як доброякісний варіант [229].

Метаболічні розлади, пов'язані з MUO, мають значний вплив на здоров'я молодого покоління [607]. Відсутність загальноприйнятих критеріїв верифікації фенотипу ожиріння вимагала пошуку нових маркерів для ідентифікації порушень різних метаболічних шляхів, які дозволили б достовірно розрізнити МНО та MUO.

Ми показали високий кореляційний зв'язок між підвищенням рівня базальної інсулінемії та розвитком MUO, який зумовлений гіперліпідемією, цитокіновою адипозопатією та призводить до розвитку інсулінорезистентності. Тривала інсулінорезистентність супроводжується виснаженням можливостей секреції інсуліну  $\beta$ -клітинами, рівень секреції яких стає недостатнім для підтримки фізіологічного рівня глюкози в крові, що призводить до розвитку стійкої гіперглікемії та підвищує ризик розвитку ЦД 2 типу, як було показано раніше, у 5-20 разів порівняно з особами з фізіологічною масою тіла [65].

Разом з іншими авторами ми продемонстрували високий ризик MUO у дітей, які систематично порушують дієтичні рекомендації та вживають у щоденному раціоні висококалорійні продукти з «червоної зони» харчового світлофора, а також солодкі газовані напої [351, 452].

Незважаючи на значний внесок екзофакторів, ключову роль у розвитку MUO відіграє генетична схильність до метаболічного синдрому, пов'язаного з

гіполактазією дорослого типу внаслідок наявності мутацій у гені лактази або неперсистенції лактази, пов'язаної з мутацією в гені *MCM6* [135].

Надлишок лактози в раціоні сучасної людини може ініціювати розвиток метазапалення та інсулінорезистентності. Порушення деградації лактози (MedGen UID: 75659), зумовлене дефіцитом активності лактази, призводить до підвищення рівня лактози в сироватці крові [444]. Так, лактоза, зв'язуючись з галектином 9 (Gal-9), перешкоджає активації рецептора Tim-3, який має інгібуючу дію на Th<sub>1</sub>- і Th<sub>17</sub>- клітини [15, 427].

На відміну від попередніх дослідників, ми виявили функціональні ефекти раніше неописаних SNV гена *LCT* (rs3213890, rs3213891, rs3754689) і *MCM6* (rs1057031) на формування MUO [330, 417, 541].

Цукровий діабет 1 типу в більшості (98%) дітей був обумовлений аутоімунним пошкодженням острівцевого апарату підшлункової залози та лише в 2% випадків був пов'язаний з генетичними моногенними порушеннями. Високий рівень аутоімунного пошкодження підшлункової залози, для прогнозу перебігу та персоніфікованого лікування аутоімунного ЦД 1 типу, особливо у хворих з вперше діагностованим захворюванням, потребує визначення специфічних аутоантитіл. При отриманні негативних результатів, рекомендоване подальше скерування для молекулярно - генетичного обстеження з метою виключення моногенних форм ЦД. За результатами нашого дослідження, найбільшого значення, у якості маркерів неконтрольованого перебігу аутоімунного інсуліту, набули антитіла до GAD (BP=1,35; ПК=+1,29), що підтвердило дані А.Е. Long та співавт. [363], які продемонстрували, що у перших доступних зразках з виявленими множинними антитілами найбільш частими аутоантитілами були аутоантитіла до GAD (92%), за ними слідували аутоантитіла до ZnT8A (62%), IAA (59%) і IA-2A (41%). Факторами ризику розвитку неконтрольованого перебігу аутоімунного ЦД 1 типу з достатньо інформативною прогностичною значимістю ( $I \geq 0,5$ ), є: наявність грипу в анамнезі за 1 рік до дебюту ЦД ( $I=1,73$ ), підвищення аланінамінотрансферази ( $I=1,27$ ), наявність антитіл до

глутаматдекарбоксілази ( $I=1,14$ ), маніфестація ЦД у віці 1-4 роки або понад 6 років ( $I=0,98$ ), підвищення сечовини крові ( $I=0,86$ ), макросомія при народженні ( $I=0,71$ ), підвищення глікозильованого гемоглобіну понад 8% при дебюті захворювання ( $I=0,7$ ), зниження лужної фосфатази ( $I=0,66$ ), обтяжена спадковість за аутоімунними захворюваннями ( $I=0,62$ ), супутні захворювання серцево-судинної системи ( $I=0,61$ ), гіперглікемія понад 23 ммоль/л ( $I=0,56$ ), затримка госпіталізації дитини понад 1 місяць від маніфестації ЦД 1 типу ( $I=0,54$ ), відсутність режиму вигодовування на 1-му році життя ( $I=0,52$ ), глюкозурія ( $I=0,52$ ), часті гострі респіраторні інфекції в анамнезі ( $I=0,52$ ), гіпопротеїнемія ( $I=0,51$ ), наявність хронічних осередків інфекції ( $I=0,5$ ), підвищення FMI до дебюту ЦД понад 12,3 кг/м<sup>2</sup> ( $I=0,50$ ),  $p < 0,05$ .

Важливим є той факт, що в результаті нашого прогнозування неконтрольованого перебігу ЦД 1 типу, низька прогностична інформативність ( $0,5 > I \geq 0,20$ ) була встановлена для такого фактору, як дефіцит маси тіла ( $I=0,35$ ), тоді, як макросомія в ранньому періоді онтогенеза виявилась більш значимим предиктором ( $I=0,71$ ), що пояснюється запропонованою М. Kibirige та співавт. [306] «гіпотезою акселератора», яка вказує на роль метаболізму жирової тканини в процесі аутоімунітету. Ґрунтуючись на епідемологічних даних, гіпотеза припускає, що вихід жиру в організмі і резистентність до інсуліну можуть бути прискорювачами, руйнування  $\beta$ -клітин (шляхом первинного або вторинного впливу на їх апоптоз) і, відповідно, ініціювати аутоімунний процес у осіб з генетичною схильністю. Більше того, було показано, що низька фізична активність ініціює резистентність до інсуліну, що призводить до надмірної функції  $\beta$ -клітин. Зростаюче «обесогенне» середовище, що сприяє резистентності до інсуліну, може бути причиною зростання захворюваності на ЦД 1 типу [154, 566].

Згідно літературного огляду К. Zorena та співавт [658], доведено, що бактеріальні інфекції не пов'язані з імуноопосередкованим запаленням в підшлунковій залозі, при якому найбільшого значення надається вірусу червінки, персистуючій ентеровірусній інфекції, епідемічному паротиту.

Багаторічні дослідження також вказують на значний вплив аденовірусів або вірусу Епштейна-Барра. В той же час, в багатьох проспективних дослідженнях повідомлялося про значне збільшення ризику аутоімунного процесу в острівцях підшлункової залози серед дітей з більш частими респіраторними інфекціями, протягом перших 6 місяців життя, асоціація була слабшою для перенесених ГРВІ у віці 6-12 місяців і відсутньою для осіб старше 1 року, що відповідає отриманим нами результатам [32, 181].

Підхід до проблеми дитячого ожиріння вимагає міждисциплінарних втручань кількох напрямків, що супроводжуються постійними груповими освітніми заходами та підтримкою сім'ї, які включають раціональне харчування та фізичну активність. Ці комплексні втручання можуть покращити еволюцію ІМТ та компонентів метаболічного ризику, якщо їх застосовувати структуровано та поступово, щоб знизити або усунути ризик рецидивів [26].

Проте Кокрейнівський огляд 2017 року виявив докази низької якості того, що зміна способу життя, спрямована на дієтотерапію, фізичну активність та інші моделі поведінки, знижує ІМТ у підлітків. Згідно з цим оглядом, середня зміна ІМТ склала  $-1,18 \text{ кг/м}^2$  при втраті маси тіла  $3,67 \text{ кг}$  (95% ДІ від  $-5,21$  до  $-2,13$ ) у 28 рандомізованих клінічних дослідженнях, що охоплювали 2774 учасника віком від 12 до 17 років [27].

В роботі встановлені генетичні, медико-біологічні та соціальні фактори, які сприяють ефективності немедикаментозних методів лікування ожиріння у дітей. Вперше продемонстровано, що на результат WMP істотно впливають SNV генів *LRP1*, *LEPR*, *POC5*, *FTO*. Ефективність WMP асоціюється зі наявністю: генотипу GG SNV rs1136644 гена *LPP* (шанс прогнозування ефективного результату WMP підвищується в 9,6 разів; генотипу AG SNV rs6698963 гена *GALNT2* (шанс прогнозування ефективного результату WMP підвищується в 7,05 разів; «дикого» генотипу CC SNV rs1800139 гена *LRP1* (шанс прогнозування ефективного результату WMP підвищується в 3,9 разів); генотипу GG SNV rs1137101 гена *LEPR* (шанс прогнозування ефективного

результату WMP підвищується в 6,38 разів); генотипів TC, CC SNV rs2307111 гена *POC5* (шанс прогнозування ефективного результату WMP підвищується в 4,36 разів); SNV rs17823223 гена *FTO* підвищує шанс ефективного результату WMP в 4,72 разів.

Хоча фізична активність, мабуть, не є посередником у зв'язку між *FTO* та сприйнятливістю до ожиріння, метааналіз проведений Ruth J.F. Loos<sup>1</sup> та Giles S.H. Yeo показав, що вплив *FTO* на ІМТ та ризик ожиріння приблизно на 30% менше у фізично активних людей, ніж у малорухливих, тим самим підтверджуючи важливість фізичної активності, як немедикаментозного методу лікування в регуляції маси тіла, показуючи, що навіть ті, хто має генетичну схильність до ожиріння, отримує користь від фізичної активності [84].

У нашому дослідженні був виявлений високий відносний ризик ефективного результату WMP при позитивному харчовому анамнезі, що характеризувався щоденним вживанням свіжих овочів та фруктів (ВР=2,85; ПК=4,6), тоді як відсутність ефекту WMP прогнозується при вживанні свіжих овочів та фруктів рідше 1 разу на тиждень (ВР=0,5; ПК= -6,1). Згідно ревью С. Boushey та співавт. [79] стосовно організації харчування, в якому доведено, що раціон харчування дітей та підлітків, у якому менше фруктів, овочів, цільнозернових продуктів та нежирних молочних продуктів, але більше цукру, рафінованого зерна, смаженої картоплі та обробленого м'яса, пов'язаний з вищими індексами жирової маси тіла, ІМТ у пізнішому підлітковому віці, що співпало з результатами нашого дослідження.

Численні дослідження продемонстрували сприятливий вплив фізичної активності, особливо помірної та високої інтенсивності, на MUО, міцність кісток, фізичну форму та психічне здоров'я у дітей та підлітків [52, 220].

Однак, вплив фізичних вправ на рівні прозапального СРБ був непереконливим [489].

Так в дослідженні, що проводилось J. Bangsbo та співавт. [52] були отримані наступні результати: фізична активність, що оцінювалась в MET-



годин/тиждень коливалася від 5,4 до 36,0 (медіана 6,0). Кожна MET-година на тиждень була пов'язана зі зниженням ІМТ та маси тіла на 0,13 кг/м<sup>2</sup> (95% ДІ 0,08–0,19) та 0,33 кг (95% ДІ 0,08–0,59) відповідно. В нашому дослідженні середня фізична активність, що пов'язувалась з ефективним наслідком немедикаментозного лікування складала 28 MET-годин/тиждень.

На відміну від попередніх робіт для моніторингу тенденцій фізичної активності, вивчення зв'язку між фізичною активністю та показниками здоров'я, а також оцінки ефективності заходів, що підвищують фізичну активність, ми провели аналіз балансу між активним та пасивним відпочинком у 350 дітей, визначивши внесок кожного з цих факторів в результативність лікування, оцінюючи ефективність лікування за зниженням ІМТ, що виражався в перцентилях відповідно до віку та статі дитини.

Ефективний результат немедикаментозного лікування відмічався частіше в дівчаток віком 6-9 років. Харчові звички у дітей з ожирінням поступово погіршуються при дорослішанні та переході від дитинства до підліткового віку а саме від позитивної характеристики, що містить організацію раціонального харчування до негативної. Отримані нами дані співпали з результатами інших дослідників [14]. Згідно дослідження K.D. Tambalis та співавт. [549], також в дитинстві у дівчаток відмічались здоровіші харчові звички, ніж в хлопчиків; однак у підлітковому віці хлопчики, частіше, змінюють дані на протилежні.

Стосовно антропометричних параметрів та надлишку маси тіла ефективний наслідок немедикаментозного лікування, за результатами нашого дослідження, частіше відмічався в дітей з фізичним розвитком в межах від 4 до 69 перцентилів; з ІМТ < 99 перцентилів; якщо відносна кількість жирової тканини в організмі не перевищувала 90-й перцентиль; відсутності абдомінального ожиріння та первинних ознак артеріальної гіпертензії.

На відміну від попередніх досліджень [661] ефективності програми лікування дитячого ожиріння, яка була зосереджена на контролі маси тіла та метаболічних розладів, наша робота містить лише стратифіковані

антропометричні та метаболічні показники, виражені в перцентилях. У популяційній когорті LIFE Child та Лейпцизькій когорті Obesity Childhood з ожирінням (8629 дітей, 37493 вимірювання), набраних у період з 1999 по 2018 рік у Німеччині, Elena Kempf та співавт. [304] порівнювали антропометричні показники та ендокринні параметри між дітьми з фізіологічною масою тіла та дітьми/молоддю з ожирінням (0–20 років). На основі незалежного німецького реєстру CrescNet (12 703 дитини) також продемонстровано, що діти з ожирінням були значно вищими за однолітків з нормальною масою тіла, відрізняючись максимум на 7,6 см (зріст +1,4 SDS) у віці 6-8 років. Вже при народженні діти з ожирінням були трохи вищими за зростом, а потім швидкість їх зростання збільшувалася до 1,2 см/рік. Таке прискорення зростання не було пов'язане зі зростом їх батьків, але супроводжувалося підвищенням рівнів інсуліноподібного фактора росту-1 (IGF-1), інсуліну та лептину. У період статевого дозрівання в дітей з ожирінням спостерігалось зниження SDS зростання. Зниження пубертатної швидкості зростання до 25% збіглося зі зниженням рівнів ІПФР-1 (на 17%) та тестостерону (на 62%) у хлопчиків та естрадіолу (на 37%) у дівчаток.

### ***Концепція***

Згідно з отриманими даними патогенетично обґрунтована та створена концепція розвитку метаболічно нездорового ожиріння та його ускладнень, яка полягає у визначеній ролі одонуклеотидних варіантів генів, що детермінують метаболічні порушення і пов'язані з інсулінорезистентністю, атерогенністю, остеопенією та цитокін-індукованою адипозопатією з розвитком персистуючого метазапалення.

Внаслідок цього можна вважати, що полігенне ожиріння є фенотиповим проявом хронічної реакції організму на перманентне та надзвичайне навантаження екзогенних факторів, асоційованих з цивілізацією.

Розвиток цієї реакції обумовлений одонуклеотидними варіантами численного пула генів, які беруть участь у регуляції апетиту, харчової

поведінки, обміну вуглеводів, ліпідів та метазапалення, а також детермінують ефективність лікування ожиріння.

Наявність несиндромних SNV різних, причинно значущих генів є основою формування гетерогенних фенотипів ожиріння:

- ожиріння, асоційованого з SNV центральних генів, що клінічно проявляється надлишковим вмістом жирової тканини на тлі збільшення загальної маси тіла і може бути пов'язане з інсулінорезистентністю;

- ожиріння, не асоційованого з SNV центральних генів, переважно проявляється надлишковим вмістом жирової тканини на тлі фізіологічної маси тіла, і найчастіше пов'язано з інсулярною недостатністю.

- ожиріння, асоційованого з SNV периферичних генів, що характеризується розвитком надлишкового вмісту вісцеральної жирової тканини та метазапалення з трансформацією метаболічно здорового ожиріння у метаболічно нездорове ожиріння.

Ефективність лікування МНО більшою мірою визначається модифікацією способу життя, тоді як для лікування MUO потрібна фармакотерапія. Фенотип і перебіг метаболічного ожиріння обумовлює диференційований алгоритм лікування та подальший супровід дітей з ожирінням.

## ВИСНОВКИ

1. Проведеним дослідженням методом повного геномного секвенування, достовірно доведена участь в якості головного прогностичного маркера у розвитку полігенного ожиріння низки генів, що контролюють апетит (*LEPR*, *GHRL*, *GLPIR*, *CCK*), або асоціюються з варіаціями смакових уподобань (*TAS2R38*), змінами в ліпідному статусі та адипогенезі (*FTO*, *LRP1*), в життєдіяльності гепатоцитів (*PNPLA3*), в імунній відповіді (*VDR*) та пов'язані з формуванням метазапалення й інсулінорезистентності (*LCT/MCM6*).

2. Описані нові одонуклеотидні варіанти генів, асоційовані з розвитком метаболічно нездорового ожиріння: rs139684563 гена *GHRL*; rs1080312, rs2287142, rs17823223, rs542356043, rs778691805 гена *FTO*, rs761386, rs1042044, rs1126476, rs2235868, rs3765468, rs61754624, rs6918287, rs6923761, rs10305420, rs10305421, rs10305457, rs10305492, rs10305493, rs1472308929 гена *GLPIR*; rs139051, rs139047, rs779127153, rs4823173, rs2072906 та варіант відсутній у базі даних dbSNP в позиції 44322818 гена *PNPLA3*; rs11172124, rs1252748027, rs1252748027, rs1335360405, rs138034669, rs138348495, rs150340911, rs1800137, rs199538567, rs199541546, rs200442207, rs34423990, rs34574998, rs34790089, rs36095408, rs367965913, rs371256123, rs746675318, rs76589759 гена *LRP1*. Поряд з цим, встановлено роль зміни числа копій гена *LEPR* rs3790435 у посиленні активності метазапалення.

3. Отримано нові дані стосовно полігенності ожиріння у дітей та наявності певних генотипів, асоційованих з девіаціями метаболізму, що зумовлюють розвиток наступних високо гетерогенних фенотипів:

- ожиріння, що супроводжується збільшенням загальної маси тіла та може бути представлено у вигляді МНО та МУО (переважно пов'язане з інсулінорезистентністю);

- ожиріння з нормальною масою тіла, коли жирова маса тіла більша за норму, а основним патогенетичним механізмом є інсулярна недостатність внаслідок контрінсулярного імуногенезу.

4. Запропоновано визначення двох фенотипів метаболічного ожиріння у дітей: фенотипу метаболічно нездорового ожиріння на основі наявності показників метазапалення (підвищення ІЛ-6 $\geq$ 4,01 пг/мл з ВШ=167,5; ІЛ-1 $\beta$  $\geq$ 2,7 пг/мл з ВШ=113), атерогенності (гіпоадипонектинемії <7,0 мкг/мл з ВШ=263,33; гіперлептинемії $\geq$ 28,0 нг/мл з ВШ=29,79; збільшення жирової маси тіла  $\geq$ 12,3 кг/м<sup>2</sup> з ВШ=76,65), остеопенії (ВШ=82,33) та інсулінорезистентності (ВШ=34,65) та фенотипу метаболічно здорового ожиріння - при відсутності даних показників.

5. Метаболічно нездорове ожиріння, що характеризується розвитком персистуючого метазапалення та цитокін-індукованою адипозопатією формує дізисом інсулінорезистентних захворювань. Метазапалення при метаболічно нездоровому ожирінні має переважно ІЛ-6-залежний характер. Прозапальний ІЛ-6 є одним з потенційних медіаторів, що пов'язують метазапалення, спричинене ожирінням, з інсуліно- та лептинорезистентністю.

6. Найбільш інформативними прогностичними маркерами метаболічно нездорового ожиріння визначено генотипи: GG rs1057031 гена *MCM6* (ВШ=13), СТ/ТТ rs1800139 гена *LRP1* (ВШ=8,33), CG/GG rs738409 гена *PNPLA3* (ВШ=6,47), АТ/ТТ rs4684677 гена *GHRL* (ВШ=4,38), ТС/СС rs3790435 гена *LEPR* (ВШ=4,38), АG/GG rs12721365 гена *VDR* (ВШ=3,88), АС/СС rs1042044 гена *GLP1R* (ВШ=3,53), CG/GG rs754635 гена *ССК* (ВШ=3,5), CG/GG rs713598 гена *TAS2R38* (ВШ=3), СС rs17823223 гена *FTO* (ВШ=2,33). Одним із них є SNV rs713598 гена *TAS2R38*, асоційований зі зниженням смакових переваг до гіркої їжі, яке підвищує ризик утворення метаболічно нездорового ожиріння у бодіпозитивних дітей.

7. Найбільш частою причиною аутоімунного пошкодження підшлункової залози в дітей з неконтрольованим перебігом аутоімунного ЦД 1 типу є підвищення аутоантитіл до глютаматдекарбоксилази. Факторами ризику розвитку неконтрольованого перебігу аутоімунного ЦД 1 типу з достатньо інформативною прогностичною значимістю виявились: наявність грипу в анамнезі за 1 рік до дебюту ЦД 1 типу, підвищення аланінамінотрансферази,

наявність аутоантитіл до глутаматдекарбоксілази, маніфестація ЦД 1 типу у віці понад 6 років життя дитини, підвищення сечовини сироватки крові та макросомія при народженні.

8. Генетичними предикторами ефективності немедикаментозних методів лікування ожиріння у дітей можна вважати наступні генотипи: GG SNV rs1136644 гена *LPP* (ВШ=9,6); AG SNV rs6698963 гена *GALNT2* (ВШ=7,05); GG SNV rs1137101 гена *LEPR* (ВШ=6,38); CT/TT SNV rs17823223 гена *FTO* (ВШ=4,72); TC/CC SNV rs2307111 гена *POC5* (ВШ=4,36); CC SNV rs1800139 гена *LRP1* (ВШ=3,9).

9. Прогнозування достовірно ефективного результату ведення дітей без фармакотерапії на амбулаторному етапі підтвердило високий зв'язок з немедикаментозними методами лікування: фізичною активністю високої інтенсивності за аеробним типом понад 70 хвилин/добу, позитивним харчовим анамнезом з щоденним вживанням свіжих овочів та фруктів, а також наявність метаболічно здорового ожиріння.

10. Найбільша ефективність фармакотерапії метаболічно нездорового ожиріння спостерігається при наявності генотипів AG/GG rs149271 та AG/GG rs40831 гена *APOB* (ВШ=6,2); CC rs2072906 гена *PNPLA3* (ВШ=5,1); TT rs3790435 гена *LEPR* (ВШ=4,88).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для ведення дітей з різними фенотипами ожиріння рекомендується диференційований підхід для когорти дітей з надлишком жирової маси тіла на основі антропометричних вимірювань та розрахунку показників ЖМТ, ІМТ, ОТ, ОС, співвідношень ОТ/ОС, ОТ/Зріст, відображених в перцентильних значеннях згідно віку та статі при кожному плановому огляді здорової дитини.

2. Для оптимізації диференційованого підходу до ведення дітей з різними фенотипами ожиріння, асоційованих з хронічним низькорівневим запаленням рекомендовано використання розроблених алгоритмів. При надлишку загальної та жирової маси тіла – алгоритму прогнозування метаболічно нездорового ожиріння, при нормальній масі тіла та надлишку жирової маси тіла – алгоритму прогнозування неконтрольованого перебігу цукрового діабету 1 типу.

3. У дітей групи високого ризику розвитку метаболічно нездорового ожиріння, асоційованого з генотипами GG rs1057031 гена *MCM6*, СТ/ТТ rs1800139 гена *LRP1*, CG/GG rs738409 гена *PNPLA3*, АТ/ТТ rs4684677 гена *GHRL*, TC/CC rs3790435 гена *LEPR*, AG/GG rs12721365 гена *VDR*, AC/CC rs1042044 гена *GLP1R*, CG/GG rs754635 гена *CCK*, CG/GG rs713598 гена *TAS2R38*, CC rs17823223 гена *FTO* рекомендовано профілактичні заходи: щоденне вживання 2-3 порцій свіжих овочів та фруктів, виключення з раціону продуктів з високим вмістом жиру, солі та цукру (маргарин, чіпси, фастфуд, солодощі, солодкі напої); збільшення частки аеробної фізичної активності середньої інтенсивності понад 70 хвилин на добу та зменшення екранного часу менше 3 годин на добу.

4. Для своєчасної діагностики метаболічних ускладнень у дітей з ожирінням рекомендується проведення скринінгу на виявлення: антропометричних порушень (збільшення індексу жирової маси тіла  $\geq 12,3$  кг/м<sup>2</sup>; окружності талії  $\geq 99,0$  перцентилів; збільшення співвідношення ОТ/ОС  $\geq 0,81$ ; ОТ/Зріст  $\geq 0,53$ ; ІМТ  $\geq 119,0\%$  понад 95-й перцентиль від ІМТ дитини відповідного віку та статі); порушень секреції гормонів, що контролюють апетит (зниження рівня адипонектину  $< 7$  мкг/мл; збільшення

рівня лептину  $\geq 28,0$  нг/мл в сироватці крові); порушення секреції гормонів, що контролюють статеву диференціацію та форму тіла (підвищення рівня АМГ  $\geq 69,8$  нг/мл; підвищення рівня ІПФР-1  $\geq 174$  нг/мл в сироватці крові); порушення вуглеводного обміну речовин (підвищення рівня базального інсуліну  $\geq 18,0$  мкОд/мл в сироватці крові); порушення ліпідного обміну речовин (зниження рівня ЛПВЩ  $< 30,0$  перцентилів; підвищенні рівня ЛПНЩ  $\geq 84,0$  перцентилів в сироватці крові); формування хронічного низькорівневого запалення (збільшення рівнів ІЛ-6  $\geq 4,01$  пг/мл; ІЛ-1 $\beta$   $\geq 2,7$  пг/мл; СРБ  $\geq 2,1$  мг/л в сироватці крові); формування МАЖХП (наявність гепатомегалії за даними ультразвукового дослідження, наявність фіброзу печінки 2 ступеню за даними фіброеластографії, підвищення рівня АСТ  $\geq 21,7$  UI/L в сироватці крові та індексу APRI (АСТ/тромбоцити)  $\geq 0,08$ ); формування артеріальної гіпертензії (підвищенні рівня САТ  $\geq 85$ -й перцентиль, ДАТ  $\geq 80$ -й перцентиль); формування остеопенії (зниження мінеральної щільності кісткової тканини  $\geq 5$  балів за даними ультразвукової денситометрії; зниження рівня 25-гідроксиколекальциферолу  $< 21,9$  нг/мл в сироватці крові).

5. Для запобігання повторного набору маси тіла в дітей з генетичною схильністю до ожиріння, що перебігає без метаболічних порушень, рекомендовані виключно немедикаментозні методи лікування: дозована фізична активність та раціональне харчування. Ефективність прогнозується згідно представленого алгоритму. В дітей з ожирінням і метаболічними порушеннями необхідно розглянути доцільність призначення фармакотерапії (при лікуванні метаболічно здорового ожиріння є препарати, що містять екстракт кори стебла *Calotropis gigantea*, для лікування метаболічно нездорового ожиріння – ліраглутид).

6. Діти з групи високого ризику розвитку неконтрольованого перебігу цукрового діабету 1 типу повинні бути обстежені на наявність специфічних аутоантитіл в сироватці крові. При отриманні позитивних результатів верифікується аутоімунне походження цукрового діабету 1 типу. При



отриманні негативних результатів, рекомендоване молекулярно - генетичне обстеження з метою виключення моногенних форм ЦД.

7. Враховуючи, що перенесена скарлатина, грип за 1 рік до маніфестації гіперглікемії та часті ГРВІ в перші 6 місяців життя, наявність хронічних осередків інфекції підвищують відносний ризик неконтрольованого перебігу ЦД 1 типу рекомендується контроль над бактеріоносійством *Streptococcus pyogenes*, проведення сезонної, в тому числі специфічної профілактики ГРВІ, особливо серед дітей групи ризику.

8. Високий відносний ризик неконтрольованого перебігу ЦД 1 типу на тлі макросомії при народженні та наявності надлишку жирової маси тіла при дебюті захворювання, потребує імплементації програми контролю за жировою масою тіла ще в антенатальному періоді онтогенезу на родинному рівні та за показами генотип-асоційованої прецизійної терапії ожиріння.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Антипкін ЮГ, Волосовець ОП. Забруднення повітря та стан здоров'я дитячого населення України. Укр. журн. Перинатологія і Педіатрія. 2020;3:31-39.
2. Антипкін ЮГ, Волосовець ОП, Майданник ВГ, Березенко ВС, Моїсеєнко РО, Виговська ОВ, та ін. Стан здоров'я дитячого населення — майбутнє країн (частина 1). Здоров'я дитини. 2018. 1 (13): 1-11.
3. Антипкін ЮГ, Квашніна ЛВ, Омельченко ЛІ. Обґрунтування доз вітаміну D3 для профілактики D-вітамінної недостатності та вітамін D-дефіцитних станів у здорових дітей різного віку. Інформаційний лист № 63-2017. – Київ, 2017.
4. Зелінська НБ, Глоба ЄВ, Руденко НГ. Дитяча ендокринологія в Україні. Аналіз показників надання спеціалізованої допомоги дітям у 2019 році. Український журнал дитячої ендокринології. 2020(1):5 -17. doi.org/10.30978/UJPE2020-1-5.
5. Квашніна ЛВ, Ігнатова ТБ. Профілактика порушень ендотеліальної функції у дітей у період переходу від здоров'я до синдрому вегетативної дисфункції. Современная педиатрия. 2016; 5:16-24. doi10.15574/SP.2016.77.16
6. Квашніна ЛВ, Ігнатова ТБ. Забезпеченість організму дітей дошкільного віку довголанцюговими поліненасиченими жирними кислотами і можливості корекції їх дефіциту. Sovremennaya pediatriya.2018.2(90):98108; doi 10.15574/sp.2018.90.98
7. Кеч НР, Гнатейко ОЗ, Макух ГВ, Лук'яненко НС, Личковська ОЛ. Роль генетичної компоненти в патогенезі остеопенічного синдрому у дітей із екологічно несприятливих регіонів. Cytology & Genetics. 2018; 1(52):59.
8. Мадей М, Карпінський П, Акопян Г, Вітт М, Сосядек ММ. Захист генетичних даних як невід'ємний елемент розвитку геномної медицини. 2023 Pol Arch Intern Med., 133 (2): 16425. doi: 10.20452/pamw.16425.
9. Мітюряєва-Корнійко ІО, Волосовець ОП, Кривоустов СП, Полухіна МО, Бурлака ЄА, Кривонос ЮМ, Ковальчук ІВ. Оцінка ефективності надання

медичної допомоги дітям, хворим на цукровий діабет, у різних областях України протягом останніх 20 років (2002–2021 рр.) мирного часу. *Здоров'я дитини*. 2023; 8(18):5-11.

10. Омельченко ЛІ, Муквіч ОМ, Лавренчук ОВ. До питання вітамін D-залежної регуляції локальних механізмів неспецифічного захисту в дітей із дисплазією сполучної тканини. *Zdorov'ye Rebenka*. 2017;12(8):890-894. doi: 10.22141/2224-0551.12.8.2017.119244.

11. Чайковська ГС, Лук'яненко НС, Гнатейко ОЗ, Кеч НР. Клінічний стан здоров'я дітей з різними шляхами впливу хімічних ксенобіотиків на дитячий організм. *Буковинський медичний вісник*. 2017; 21/ 2 (1): 113-117.

12. Шадрін ОГ, Гайдучик ГА, Горянська МГ. Показники цитокінового статусу у дітей раннього віку з алергічним ураженням шлунково-кишкового тракту в залежності відзабезпеченості вітаміном D. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2022; 4(124): 42-47.

13. Шадрін ОГ, Гайдучик ГА. Інтолерантність до лактози при алергічному ентероколіті у дітей грудного віку. *Здоров'я дитини*. 2019; 2 (14): 61-66.

14. 2020 Dietary Guidelines Advisory Committee, Dietary Patterns Subcommittee. *Dietary Patterns and Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review* [Internet]. Alexandria (VA): USDA Nutrition Evidence Systematic Review; 2020 Jul 15. PMID: 35294140

15. Abaturov AE, Dosenko VE, Nikulina AA. Galectin-9 mRNA expression in obese children with lactase gene polymorphisms. *Child`s Health*. 2018;13 (1):12-18. doi: 10/22141/2224-0551.13.1.2018.127060

16. Actis Dato V, Chiabrando GA. The Role of Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 1 in Lipid Metabolism, Glucose Homeostasis and Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(6):1780. doi: 10.3390/ijms19061780

17. Adamczak M, Surma S, Więcek A. Vitamin D and Arterial Hypertension: Facts and Myths. *Curr Hypertens Rep*. 2020 Jul 15;22(8):57. doi: 10.1007/s11906-020-01059-9.

18. Adamo L, Rocha-Resende C, Prabhu SD, Mann DL. Reappraising the role of inflammation in heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2020 May;17(5):269-285. doi: 10.1038/s41569-019-0315-x
19. Adams MA, Johnson WD, Tudor-Locke C. Steps/day translation of the moderate-to-vigorous physical activity guideline for children and adolescents. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2013;10:49. Published 2013 Apr 21. doi:10.1186/1479-5868-10-49
20. Agliardi C, Guerini FR, Zanzottera M, et al. The VDR FokI (rs2228570) polymorphism is involved in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2021; 428: 117606. doi:10.1016/j.jns.2021.117606
21. Ahn J, Jun DW, Lee HY, Moon JH. Critical appraisal for low-carbohydrate diet in nonalcoholic fatty liver disease: Review and meta-analyses. *Clin Nutr.* 2019 Oct;38(5):2023-2030. doi: 10.1016/j.clnu.2018.09.022
22. Ahrens W. et al. IDEFICS consortium. Metabolic syndrome in young children: definitions and results of the IDEFICS study / I; *Int J Obes (Lond).* 2014. Vol. 38 Suppl 2. P. 4-14. doi: 10.1038/ijo.2014.130.
23. Alathari BE, Sabta AA, Kalpana CA, Vimalaswaran KS. Vitamin D pathway-related gene polymorphisms and their association with metabolic diseases: A literature review. *J Diabetes Metab Disord.* 2020;19(2):1701-1729. Published 2020 Jun 16. doi:10.1007/s40200-020-00561-w
24. Alberti G, Gana JC, Santos JL. Fructose, Omega 3 Fatty Acids, and Vitamin E: Involvement in Pediatric Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients.* 2020;12(11):3531. Published 2020 Nov 17. doi:10.3390/nu12113531
25. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. *Diabet Med.* 2007 May;24(5):451-63. doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02157.x.
26. Alexandrou C, Henriksson H, Henström M, Henriksson P, Delisle Nyström C, Bendtsen M, Löf M. Effectiveness of a Smartphone App (MINISTOP 2.0) integrated in primary child health care to promote healthy diet and physical activity behaviors

- and prevent obesity in preschool-aged children: randomized controlled trial. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2023 Feb 21;20(1):22. doi: 10.1186/s12966-023-01405-5
27. Al-Khudairy L, Loveman E, Colquitt JL, Mead E, Johnson RE, Fraser H, et al. Diet, physical activity and behavioural interventions for the treatment of overweight or obese adolescents aged 12 to 17 years. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 6:CD012691 10.1002/14651858.CD012691
28. Al-Mutawa A, Anderson AK, Alsabah S, Al-Mutawa M. Nutritional Status of Bariatric Surgery Candidates. *Nutrients.* 2018;10(1):67. doi:10.3390/nu10010067
29. Amare AT, Schubert KO, Klingler-Hoffmann M, et al. The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: a systematic review of genome wide and candidate gene studies. *Transl Psychiatry.* 2017 Jan 24;7(1):e1007. doi: 10.1038/tp.2016.261.
30. Amato MC, Giordano C, Pitrone M, Galluzzo A. Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population. *Lipids Health Dis.* 2011 Oct 19;10:183. doi: 10.1186/1476-511X-10-183
31. Amato, M. C., Giordano, C., Galia, M. et. al. (2010). Study Group: Visceral adiposity index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diab.Care*, 33, 920–922
32. Ambroszkiewicz J, Klemarczyk W, Gajewska J et al. Serum concentration of adipocytokines in prepubertal vegetarian and omnivorous children. *Med Wieku Rozwoj.* 2011 Jul-Sep;15(3):326-34.
33. Andersen ES, Deacon CF, Holst JJ. Do we know the true mechanism of action of the DPP-4 inhibitors?. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(1):34-41. doi:10.1111/dom.13018
34. Anderson B, Carlson P, Laurenti M, et al. Association between allelic variants in the glucagon-like peptide 1 and cholecystokinin receptor genes with gastric emptying and glucose tolerance. *Neurogastroenterol Motil.* 2020 Jan;32(1):e13724. doi: 10.1111/nmo.13724

35. Angi A, Chiarelli F. Obesity and Diabetes: A Sword of Damocles for Future Generations. *Biomedicines*. 2020 Nov 6;8(11):478. doi: 10.3390/biomedicines8110478.
36. Apalasy Y.D., Ming M.F., Rampal S., Bulgiba A., Mohamed Z. Association of melanocortin-4 receptor gene polymorphisms with obesity-related parameters in Malaysian Malays. *Ann Hum Biol*. 2013;40(1):102-106. doi:10.3109/03014460.2012.720709.
37. Apaydın M, Beysel S, Eyerci N, et al. The VDR gene FokI polymorphism is associated with gestational diabetes mellitus in Turkish women. *BMC Med Genet*. 2019;20(1):82. Published 2019 May 16. doi:10.1186/s12881-019-0820-0
38. Areco VA, Kohan R, Talamoni G, Tolosa de Talamoni NG, Peralta López ME. Intestinal Ca<sup>2+</sup> absorption revisited: A molecular and clinical approach. *World J Gastroenterol*. 2020;26(24):3344-3364. doi:10.3748/wjg.v26.i24.3344
39. Armocida B, Monasta L, Sawyer S et al. Burden of non-communicable diseases among adolescents aged 10–24 years in the EU, 1990–2019: a systematic analysis of the Global Burden of Diseases Study 2019. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2022; 6 (6):367-383. doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00073-6.
40. Armstrong MJ; BASL and the Dame Sheila Sherlock Award 2016. Glucagon-like peptide-1 analogues in nonalcoholic steatohepatitis: From bench to bedside. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2017;10(2):32-35. doi:10.1002/cld.650
41. Armstrong SC, Bolling CF, Michalsky MP, Reichard KW; Section on obesity, section on surgery. *Pediatric Metabolic and Bariatric Surgery: Evidence, Barriers, and Best Practices*. *Pediatrics*. 2019;144(6):e20193223. doi:10.1542/peds.2019-3223
42. Aroda VR. A review of GLP-1 receptor agonists: Evolution and advancement, through the lens of randomised controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20 Suppl 1:22-33. doi:10.1111/dom.13162
43. Arslanian S, Bacha F, Grey M, Marcus MD, White NH, Zeitler P. Evaluation and management of youth-onset type 2 diabetes: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2018;41:2648–2668.

44. Attia SL, Softic S, Mouzaki M. Evolving Role for Pharmacotherapy in NAFLD/NASH. *Clin Transl Sci.* 2021;14(1):11-19. doi:10.1111/cts.12839
45. Au DT, Strickland DK, Muratoglu SC. The LDL Receptor-Related Protein 1: At the Crossroads of Lipoprotein Metabolism and Insulin Signaling. *J Diabetes Res.* 2017: 8356537. doi: 10.1155/2017/8356537
46. Bains V, Kaur H, Badaruddoza B. Association analysis of polymorphisms in LEP (rs7799039 and rs2167270) and LEPR (rs1137101) gene towards the development of type 2 diabetes in North Indian Punjabi population. *Gene.* 2020;754:144846. doi:10.1016/j.gene.2020.144846
47. Bakhshab S, Filimban N, Altall RM, et al. The Effect Sizes of PPAR $\gamma$  rs1801282, FTO rs9939609, and MC4R rs2229616 Variants on Type 2 Diabetes Mellitus Risk among the Western Saudi Population: A Cross-Sectional Prospective Study. *Genes (Basel).* 2020;11(1):98.
48. Bala C, Craciun AE, Hancu N. Updating the concept of metabolically healthy obesity. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2016;12(2):197-205. doi:10.4183/aeb.2016.197.
49. Baldini G., Phelan K.D. The melanocortin pathway and control of appetite-progress and therapeutic implications. *J Endocrinol.* 2019;241(1):R1-R33. doi:10.1530/JOE-18-0596
50. Bale G, Mitnala S, Padaki NR, et al. I148M variant of PNPLA3-gene is not associated with metabolic syndrome in patients with NAFLD in the Indian ethnicity. *Hum Gene* 2022;33. doi.org/10.1016/j.humgen.2022.201073
51. Bangash A, Wajid F, Poolacherla R, Mim FK, Rutkofsky IH. Obstructive Sleep Apnea and Hypertension: A Review of the Relationship and Pathogenic Association. *Cureus.* 2020 May 22;12(5):e8241. doi: 10.7759/cureus.8241.
52. Bangsbo J, Krstrup P, Duda J, Hillman C, Andersen LB, Weiss M, et al. The Copenhagen Consensus Conference 2016: children, youth, and physical activity in schools and during leisure time. *Br J Sports Med.* 2016 Oct;50(19):1177-8. doi: 10.1136/bjsports-2016-096325
53. Bansal AB, Patel P, Al Khalili Y. Orlistat. 2024 Feb 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 31194359

54. Barazzoni R, Gortan Cappellari G, Ragni M, Nisoli E. Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations. *Eat Weight Disord.* 2018 Apr;23(2):149-157. doi: 10.1007/s40519-018-0481-6.
55. Barbakadze G, Khachidze T, Sulaberidze G, Burnadze K, Jebashvili M. Comparative analysis of efficiency of ursodeoxycholic acid and combination of vitamin e and vitamin c in treatment of non-diabetic nonalcoholic steatohepatitis. *Georgian Med News.* 2019;(288):81-85.
56. Barchetta I, Cimini FA, Cavallo MG. Vitamin D and Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD): An Update. *Nutrients.* 2020 Oct 28;12(11):3302. doi: 10.3390/nu12113302.
57. Barchetta I, Cimini FA, Cavallo MG. Vitamin D Supplementation and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Present and Future. *Nutrients.* 2017 Sep 14;9(9):1015. doi: 10.3390/nu9091015.
58. Barrada JR, van Strien T, Cebolla A. Internal Structure and Measurement Invariance of the Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) in a (Nearly) Representative Dutch Community Sample. *Eur Eat Disord Rev.* 2016 Nov; 24 (6): 503-509. doi: 10.1002 / erv.2448
59. Barragán R, Coltell O, Portolés O et al. Bitter, Sweet, Salty, Sour and Umami Taste Perception Decreases with Age: Sex-Specific Analysis, Modulation by Genetic Variants and Taste-Preference Associations in 18 to 80 Year-Old Subjects. *Nutrients.* 2018 Oct 18;10(10):1539. doi: 10.3390/nu10101539.
60. Barzegar M, Afghan M, Tarmahi V, Behtari M, Rahimi Khamaneh S, Raeisi S. Ketogenic diet: overview, types, and possible anti-seizure mechanisms. *Nutr Neurosci.* 2021 Apr;24(4):307-316. doi: 10.1080/1028415X.2019.1627769.
61. Basu Ray S. PNPLA3-I148M: a problem of plenty in non-alcoholic fatty liver disease. *Adipocyte.* 2019 Dec;8(1):201-208. doi: 10.1080/21623945.2019.1607423
62. Battaglia S, Karasik E, Gillard B, Williams J, Winchester T, Moser MT, et al. LSD1 dual function in mediating epigenetic corruption of the vitamin D signaling in prostate cancer. *Clin. Epigenet.* 2017;9:82. doi: 10.1186/s13148-017-0382-y



63. Bauer UE, Briss PA, Goodman RA, et al. Prevention of chronic disease in the 21st century: elimination of the leading preventable causes of premature death and disability in the USA. *Lancet*. 2014 Jul 5;384(9937):45-52. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60648-6.
64. Becer E, Ergoren MC. Dual Effect of the GHRL Gene Variant in the Molecular Pathogenesis of Obesity. *Balkan J Med Genet*. 2021 Jul 27;24(1):27-34. doi: 10.2478/bjmg-2021-0011.
65. Bell JA, Kivimaki M, Hamer M. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Obes Rev*. 2014;15(6):504-515. doi:10.1111/obr.12157
66. Ben Ali S, Sediri Y, Kallel A, et al. The G3057A LEPR polymorphism is associated with obesity in Tunisian women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011;21(8):591-596. doi:10.1016/j.numecd.2009.12.011
67. Bendotti G, Montefusco L, Lunati ME, et al. The anti-inflammatory and immunological properties of GLP-1 Receptor Agonists. *Pharmacol Res*. 2022 Aug;182:106320. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106320.
68. Benuck I, Wilson DP, McNeal C. Secondary Hypertriglyceridemia. 2020 Jun 1. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dungan K, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000—. PMID: 27809435.
69. Berthold HK, Giannakidou E, Krone W, Mantzoros CS, Gouni-Berthold I. The Leu72Met polymorphism of the ghrelin gene is associated with a decreased risk for type 2 diabetes. *Clin Chim Acta*. 2009;399(1-2):112-116. doi:10.1016/j.cca.2008.09.022.
70. Bervoets L, Massa G. Classification and clinical characterization of metabolically "healthy" obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;29(5):553-560. doi:10.1515/jpem-2015-0395;
71. Besser REJ, Bell KJ, Couper JJ, Ziegler AG, Wherrett DK, Knip M, Speake C, Casteels K, Driscoll KA, Jacobsen L, Craig ME, Haller MJ. ISPAD Clinical Practice

- Consensus Guidelines 2022: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022 Dec;23(8):1175-1187. doi: 10.1111/pedi.13410
72. Bigiani A. Does ENaC Work as Sodium Taste Receptor in Humans? *Nutrients*. 2020 Apr 24;12(4):1195. doi: 10.3390/nu12041195.
73. Bikle DD. Vitamin D: Production, Metabolism and Mechanisms of Action. 2021 Dec 31. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. PMID: 25905172
74. Bing C, Ambye L, Fenger M, et al. Large-scale studies of the Leu72Met polymorphism of the ghrelin gene in relation to the metabolic syndrome and associated quantitative traits. *Diabet Med*. 2005;22(9):1157-1160. doi:10.1111/j.1464-5491.2005.01575.x.
75. Blüher M. Metabolically Healthy Obesity. *Endocr Rev*. 2020;41(3):bnaa004. doi:10.1210/endrev/bnaa004.
76. Bonsembiante L, Targher G, Maffei C. Non-alcoholic fatty liver disease in obese children and adolescents: a role for nutrition? *Eur J Clin Nutr*. 2021 May 18. doi: 10.1038/s41430-021-00928-z.
77. Borges CC, Salles AF, Bringhenti I, Mandarim-DE-Lacerda CA, Aguila MB. Vitamin D Deficiency Increases Lipogenesis and Reduces Beta-Oxidation in the Liver of Diet-Induced Obese Mice. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2018;64(2):106-115. doi:10.3177/jnsv.64.106
78. Boumaiza I, Omezzine A, Rejeb J, et al. Relationship between leptin G2548A and leptin receptor Q223R gene polymorphisms and obesity and metabolic syndrome risk in Tunisian volunteers. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2012;16(7):726-733. doi:10.1089/gtmb.2011.0324.
79. Boushey C, Ard J, Bazzano L, et al. Dietary Patterns and Growth, Size, Body Composition, and/or Risk of Overweight or Obesity: A Systematic Review [Internet]. Alexandria (VA): USDA Nutrition Evidence Systematic Review; 2020 Jul. doi: 10.52570/NESR.DGAC2020.SR0101

80. Bradwisch SA, Smith EM, Mooney C, Scaccia D. Obesity in children and adolescents: An overview. *Nursing*. 2020 Nov;50(11):60-66. doi: 10.1097/01.NURSE.0000718908.20119.01.
81. Brady TM. Obesity-Related Hypertension in Children. *Front Pediatr*. 2017 Sep 25;5:197. doi: 10.3389/fped.2017.00197.
82. Brandão I, Martins MJ, Monteiro R. Metabolically Healthy Obesity-Heterogeneity in Definitions and Unconventional Factors. *Metabolites*. 2020;10(2):48. doi:10.3390/metabo10020048.
83. Brandt SJ, Kleinert M, Tschöp MH, Müller TD. Are peptide conjugates the golden therapy against obesity?. *J Endocrinol*. 2018;238(2):109-119. doi:10.1530/JOE-18-0264;
84. Bravard A, Lefai E, Meugnier E, Pesenti S, Disse E, Vouillarmet J, et al. FTO is increased in muscle during type 2 diabetes, and its overexpression in myotubes alters insulin signaling, enhances lipogenesis and ROS production, and induces mitochondrial dysfunction. *Diabetes*. 2011 Jan;60(1):258-68. doi: 10.2337/db10-0281.
85. Breen DM, Yue JT, Rasmussen BA, Kokorovic A, Cheung GW, Lam TK. Duodenal PKC- $\delta$  i cholecystokinin signaling axis regulates glucose production. *Diabetes*. 2011 Dec;60(12):3148-53. doi: 10.2337/db11-0852.
86. Breitfeld J., Kehr S., Müller L., et al. Developmentally Driven Changes in Adipogenesis in Different Fat Depots Are Related to Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:138. doi:10.3389/fendo.2020.00138.
87. Bridges HR, Jones AJ, Pollak MN, Hirst J. Effects of metformin and other biguanides on oxidative phosphorylation in mitochondria. *Biochem J*. 2014;462(3):475-487. doi:10.1042/BJ20140620
88. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med*. 2020;54(24):1451-1462. doi:10.1136/bjsports-2020-102955

89. Buniello A, MacArthur JAL, et al. The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019. *Nucleic Acids Res.* 2019 Jan 8;47(D1):1005-1012. doi: 10.1093/nar/gky1120
90. Buraczynska M., Golacki J., Zaluska W. Leu72Met Polymorphism in Ghrelin Gene: A Potential Risk Factor for Hypertension in Type 2 Diabetes Patients. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2023 Mar 1;16:557-564. doi: 10.2147/DMSO.S393373.
91. Caleyachetty R, Thomas GN, Toulis KA, et al. Metabolically Healthy Obese and Incident Cardiovascular Disease Events Among 3.5 Million Men and Women. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(12):1429-1437. doi:10.1016/j.jacc.2017.07.763
92. Canello R, Micheletto G, Meta D et al. Expanding the role of bitter taste receptor in extra oral tissues: TAS2R38 is expressed in human adipocytes. *Adipocyte.* 2020 Dec;9(1):7-15. doi: 10.1080/21623945.2019.1709253.
93. Caprio S, Santoro N, Weiss R. Childhood obesity and the associated rise in cardiometabolic complications. *Nat Metab.* 2020 Mar;2(3):223-232. doi: 10.1038/s42255-020-0183-z.
94. Carlberg C. Vitamin D and Its Target Genes. *Nutrients.* 2022 Mar 24;14(7):1354. doi: 10.3390/nu14071354.
95. Casadei K, Kiel J. Anthropometric Measurement. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; September 26, 2022. NBK537315.
96. Cawthon CR, de La Serre CB. The critical role of CCK in the regulation of food intake and diet-induced obesity. *Peptides.* 2021 Apr;138:170492. doi: 10.1016/j.peptides.2020.170492.
97. Cerar S, Paro-Panjan D, Soltirovska-Šalamon A. The role of quantitative ultrasound in diagnosing severe bone metabolic diseases in newborns. *Front Pediatr.* 2023 Apr 11;11:1109553. doi: 10.3389/fped.2023.1109553.
98. Chacon D, Fiani B. A Review of Mechanisms on the Beneficial Effect of Exercise on Atherosclerosis. *Cureus.* 2020 Nov 23;12(11):e11641. doi: 10.7759/cureus.11641.

99. Chait A, den Hartigh LJ. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:22. doi:10.3389/fcvm.2020.00022
100. Chakravarthy MV, Neuschwander-Tetri BA. The metabolic basis of nonalcoholic steatohepatitis. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2020 Feb 24;3(4):e00112. doi: 10.1002/edm2.112.
101. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, Brunt EM, Sanyal AJ. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018 Jan;67(1):328-357. doi: 10.1002/hep.29367.;
102. Chamoun E, Mutch DM, Allen-Vercoe E et al.; Guelph Family Health Study. A review of the associations between single nucleotide polymorphisms in taste receptors, eating behaviors, and health. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2018 Jan 22;58(2):194-207. doi: 10.1080/10408398.2016.1152229.
103. Chang JE, Choi MS. A Molecular Perspective on the Potential Benefits of Metformin for the Treatment of Inflammatory Skin Disorders. *Int J Mol Sci.* 2020;21(23):8960. doi:10.3390/ijms21238960
104. Chao AM, Wadden TA, Berkowitz RI. The safety of pharmacologic treatment for pediatric obesity. *Expert Opin Drug Saf.* 2018 Apr;17(4):379-385. doi: 10.1080/14740338.2018.1437143.
105. Chauhan W, Fatma R, Wahab A, Afzal M. \*Cataloging the potential SNPs (single nucleotide polymorphisms) associated with quantitative traits, viz. BMI (body mass index), IQ (intelligence quotient) i BP (blood pressure): an updated review. *Egyptian J Med Hum Gen.* (2022) 23:57 <https://doi.org/10.1186/s43042-022-00266-0>.
106. Chen D, Feng J, He H, Xiao W, Liu X. Classification, Diagnosis, and Treatment of Obesity-Related Heart Diseases. *Metab Syndr Relat Disord.* 2024;22(3):161-169. doi:10.1089/met.2023.0134;

107. Chen J, Su Y, Pi S, et al. (2021). The Dual Role of Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 1 in Atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med.* 28;8:682389. doi: 10.3389/fcvm.2021.682389.
108. Chen LH, Ran XX. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2018;57(12):932-934. doi:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.12.012
109. Chen-Patterson A, Bernier A, Burgert T, et al. Distinct Reproductive Phenotypes Segregate With Differences in Body Weight in Adolescent Polycystic Ovary Syndrome. *J Endocr Soc.* 2024;8(2):bvad169. Published 2024 Jan 9. doi:10.1210/jendso/bvad169
110. Cheung GW, Kokorovic A, Lam CK, Chari M, Lam TK. Інтенсивна cholecystokinin controls glucose production через neuronal network. *Cell Metab.* 2009 Aug;10(2):99-109. doi: 10.1016/j.cmet.2009.07.005.
111. Chiesa C, Pacifico L, Xi B, Cadenas-Sanchez C. Editorial: Metabolically Healthy and Unhealthy Obese Children and Adolescents. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:613703.
112. Choi JH. Variation in the TAS2R38 Bitterness Receptor Gene Was Associated with Food Consumption and Obesity Risk in Koreans. *Nutrients.* 2019 Aug 21;11(9):1973. doi: 10.3390/nu11091973.
113. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism.* 2019 Mar;92:6-10. doi:10.1016/j.metabol.2018.09.005
114. Chowdhary R, Khan RB, Masarkar N, et al. An association of VDR gene polymorphism in hypovitaminosis D mediated secondary hyperparathyroidism in adolescent girls; a tertiary hospital study in central India. *Steroids.* 2022;185:109054. doi:10.1016/j.steroids.2022.109054
115. Chung S., Kim Y.J., Yang S.J., Lee Y., Lee M. Nutrigenomic Functions of PPARs in Obesogenic Environments. *PPAR Res.* 2016;2016:4794576. doi:10.1155/2016/4794576.
116. Chung S.T. Cardiometabolic risk in obese children / S.T. Chung, A.U. Onuzuruike, S.N. Magge // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2018. N 1411. P. 166–183. doi: 10.1111/nyas.13602

117. Clatici VG, Voicu C, Voaides C, Roseanu A, Icriverzi M, Jurcoane S. Diseases of Civilization - Cancer, Diabetes, Obesity and Acne - the Implication of Milk, IGF-1 and mTORC1. *Maedica (Bucur)*. 2018;13(4):273-281. doi:10.26574/maedica.2018.13.4.273
118. Clemente-Postigo M, Muñoz-Garach A, Serrano M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and adipose tissue vitamin D receptor gene expression: relationship with obesity and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):E591-E595. doi:10.1210/jc.2014-30166
119. Clerc P, Mouzaki M, Goldman RD. Omega-3 for nonalcoholic fatty liver disease in children. *Can Fam Physician*. 2019;65(1):34-38.
120. Climax J, Newsome PN, Hamza M, et al. Effects of Epeleuton, a Novel Synthetic Second-Generation n-3 Fatty Acid, on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Triglycerides, Glycemic Control, and Cardiometabolic and Inflammatory Markers. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(16):e016334. doi:10.1161/JAHA.119.016334
121. Cojic M, Kocic R, Klisic A, et al. The Effects of Vitamin D Supplementation on Metabolic and Oxidative Stress Markers in Patients With Type 2 Diabetes: A 6-Month Follow Up Randomized Controlled Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:610893. doi:10.3389/fendo.2021.610893
122. Coltell O, Sorlí JV, Asensio EM et al. Association between taste perception and adiposity in overweight or obese older subjects with metabolic syndrome and identification of novel taste-related genes. *Am J Clin Nutr*. 2019 Jun 1;109(6):1709-1723. doi: 10.1093/ajcn/nqz038.
123. Coltell O, Sorlí JV, Asensio EM, Fernández-Carrión R, Barragán R, Ortega-Azorín C, et al. Association between taste perception and adiposity in overweight or obese older subjects with metabolic syndrome and identification of novel taste-related genes. *Am J Clin Nutr*. 2019 Jun 1;109(6):1709-1723. doi: 10.1093/ajcn/nqz038.
124. Cong L, Wang WB, Liu Q, Du JJ. FokI Polymorphism of Vitamin D Receptor Gene Is Associated with Susceptibility to Gastric Cancer: A Case-Control Study. *Tohoku J Exp Med*. 2015 Jul;236(3):219-24. doi: 10.1620/tjem.236.219

125. Corcoran C, Jacobs TF. Metformin. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 17, 2023.
126. Corte CD, Iasevoli S, Strologo AD, Sanseviero M, Nobili V. Omega-3 Fatty Acids and Fatty Liver Disease in Children. *Adv Food Nutr Res.* 2018;85:59-77. doi:10.1016/bs.afnr.2018.03.001
127. Coughlin GH, Antush MT, Vella CA. Associations of sedentary behavior and screen time with biomarkers of inflammation and insulin resistance. *J Behav Med.* 2024 May 25. doi: 10.1007/s10865-024-00498-y.
128. Cristancho A.G., Lazar M.A. Forming functional fat: a growing understanding of adipocyte differentiation. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2011;12(11):722-734. doi:10.1038/nrm3198.;
129. Crovesy L., Rosado E.L. Interaction between genes involved in energy intake regulation and diet in obesity. *Nutrition.* 2019;67-68:110547. doi:10.1016/j.nut.2019.06.027
130. Crudele A, Panera N, Braghini MR, Balsano C, Alisi A. The pharmacological treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020 Nov;13(11):1219-1227. doi: 10.1080/17512433.2020.1829468.
131. Cui X., Pertile R., Eyles D.W. The vitamin D receptor (VDR) binds to the nuclear matrix via its hinge domain: A potential mechanism for the reduction in VDR mediated transcription in mitotic cells. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2018;472:18–25. doi: 10.1016/j.mce.2017.11.015.
132. Czech MP. Mechanisms of insulin resistance related to white, beige, and brown adipocytes. *Mol Metab.* 2020 Apr;34:27-42. doi: 10.1016/j.molmet.2019.12.014.
133. Czepiel KS, Perez NP, Campoverde Reyes KJ, Sabharwal S, Stanford FC. Pharmacotherapy for the Treatment of Overweight and Obesity in Children, Adolescents, and Young Adults in a Large Health System in the US. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 May 13;11:290. doi: 10.3389/fendo.2020.00290
134. da Fonseca A.C.P., Abreu G.M., Zembrzuski V.M., et al. The association of the fat mass and obesity-associated gene (FTO) rs9939609 polymorphism and the



severe obesity in a Brazilian population. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019;12:667-684. doi:10.2147/DMSO.S199542.

135. da Fonseca ACP, Mastronardi C, Johar A, Arcos-Burgos M, Paz-Filho G. Genetics of non-syndromic childhood obesity and the use of high-throughput DNA sequencing technologies. *J Diabetes Complications.* 2017;31(10):1549-1561. doi:10.1016/j.jdiacomp.2017.04.026.

136. Daiber A, Chlopicki S. Revisiting pharmacology of oxidative stress and endothelial dysfunction in cardiovascular disease: Evidence for redox-based therapies. *Free Radic Biol Med.* 2020 Sep;157:15-37. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.026.

137. Damanhoury S, Morrison KM, Mian R, McPhee PG, Kozyrskyj AL, Newton AS, et al. Metabolically healthy obesity in children enrolled in the CANadian Pediatric Weight management Registry (CANPWR): An exploratory secondary analysis of baseline data. *Clin Obes.* 2021 Oct 7:e12490. doi: 10.1111/cob.12490

138. Damanhoury S, Newton AS, Rashid M, Hartling L, Byrne JLS, Ball GDC. Defining metabolically healthy obesity in children: a scoping review. *Obes Rev.* 2018;19(11):1476-1491. doi:10.1111/obr.12721

139. Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care.* 2017;40(12):1631-1640. doi:10.2337/dc17-1600

140. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2022. doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2.

141. Davis C, Bryan J, Hodgson J, Murphy K. Definition of the Mediterranean Diet; a Literature Review. *Nutrients.* 2015 Nov 5;7(11):9139-53. doi: 10.3390/nu7115459

142. de Bock M, Codner E, Craig ME, Huynh T, Maahs DM, Mahmud FH, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Glycemic targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young people with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2022 Dec;23(8):1270-1276. doi: 10.1111/pedi.13455.;

143. De Chiara F, Thomsen KL, Habtesion A, Jones H, Davies N, Gracia-Sancho J, et al. Ammonia Scavenging Prevents Progression of Fibrosis in Experimental Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*. 2020 Mar;71(3):874-892. doi: 10.1002/hep.30890
144. De Chiara F, Ureta Checcllo C, Ramón Azcón J. High Protein Diet and Metabolic Plasticity in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Myths and Truths. *Nutrients*. 2019 Dec 6;11(12):2985. doi: 10.3390/nu11122985.
145. De Geest B, Mishra M. New Perspectives on Cholesterol and Lipoprotein Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2023;11;24(14):11298. doi: 10.3390/ijms241411298.
146. De Lorenzo A, Gratteri S, Gualtieri P, Cammarano A, Bertucci P, Di Renzo L. Why primary obesity is a disease? *J Transl Med*. 2019;17(1):169. Published 2019 May 22. doi:10.1186/s12967-019-1919-y
147. de Luis DA, Aller R, Izaola O, et al. Role of rs6923761 gene variant in glucagon-like peptide 1 receptor in basal GLP-1 levels, cardiovascular risk factor and serum adipokine levels in naïve type 2 diabetic patients. *J Endocrinol Invest*. 2015 Feb;38(2):143-7. doi: 10.1007/s40618-014-0161-y.
148. de Luis DA, Ballesteros M, Lopez Guzman A, et al. rs6923761 gene variant in glucagon-like peptide 1 receptor: Allelic frequencies and influence on cardiovascular risk factors in a multicenter study of Castilla-Leon. *Clin Nutr*. 2018 Dec;37(6 Pt A):2144-2148. doi: 10.1016/j.clnu.2017.10.013.
149. de Luis DA, Pacheco D, Aller R, et al. Papel del polimorfismo rs 6923761 del receptor glucagon-like peptide 1 receptor sobre el peso, riesgo cardiovascular y niveles de adipocitoquinas en pacientes con obesidad mórbida [Roles of rs 6923761 gene variant in glucagon-like peptide 1 receptor on weight, cardiovascular risk factor and serum adipokine levels in morbid obese patients]. *Nutr Hosp*. 2014 Apr 1;29(4):889-93. Spanish. doi: 10.3305/nh.2014.29.4.7218.
150. DeFronzo RA. The EMPA-REG study: What has it told us? A diabetologist's perspective. *J Diabetes Complications*. 2016;30(1):1-2. doi:10.1016/j.jdiacom.2015.10.013

151. Deja S, Kucejova B, Fu X, Browning JD, Young JD, Burgess S. In Vivo Estimation of Ketogenesis Using Metabolic Flux Analysis-Technical Aspects and Model Interpretation. *Metabolites*. 2021 Apr 28;11(5):279. doi: 10.3390/metabo11050279
152. DeLalio LJ, Sved AF, Stocker SD. Sympathetic Nervous System Contributions to Hypertension: Updates and Therapeutic Relevance. *Can J Cardiol*. 2020 May;36(5):712-720. doi: 10.1016/j.cjca.2020.03.003.
153. Della Corte C, Mosca A, Vania A, Alterio A, Iasevoli S, Nobili V. Good adherence to the Mediterranean diet reduces the risk for NASH and diabetes in pediatric patients with obesity: The results of an Italian Study. *Nutrition*. 2017 Jul-Aug;39-40:8-14. doi: 10.1016/j.nut.2017.02.008
154. Della Corte CM, Morgillo F. Early use of steroids affects immune cells and impairs immunotherapy efficacy. *ESMO Open*. 2019 Feb 27;4(1):e000477. doi: 10.1136/esmoopen-2018-000477.
155. Demenis C, McLaughlin J, Smith CP. Sulfated Cholecystokinin-8 Promotes CD36-Mediated Fatty Acid Uptake into Primary Mouse Duodenal Enterocytes. *Front Physiol*. 2017 Sep 1;8:660. doi: 10.3389/fphys.2017.00660.
156. Dempfle A, Hinney A, Heinzl-Gutenbrunner M, Raab M, Geller F, Gudermann T, Schäfer H, Hebebrand J. Large quantitative effect of melanocortin-4 receptor gene mutations on body mass index. *J Med Genet*. 2004;41:795–800.
157. Dempfle A, Wudy SA, Saar K, Hagemann S, Friedel S, Scherag A, Berthold LD, Alzen G, Gortner L, Blum WF, Hinney A, Nürnberg P, Schäfer H, Hebebrand J. Evidence for involvement of vitamin D receptor gene in idiopathic short stature via genome-wide linkage study in subsequent association studies. *Hum Mol Genet*. 2006 Sep 15;15(18):2772-83. doi: 10.1093/hmg/ddl218
158. den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott DR, et al. HGVS Recommendations for the Description of Sequence Variants: 2016 Update. *Hum Mutat*. 2016;37(6):564-569. doi:10.1002/humu.22981

159. Desai AJ, Dong M, Langlais BT, Dueck AC, Miller LJ. Cholecystokinin responsiveness varies across the population dependent on metabolic phenotype. *Am J Clin Nutr*. 2017 Aug;106(2):447-456. doi: 10.3945/ajcn.117.156943.
160. Després JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation*. 2012;126(10):1301-1313. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067264.
161. Dhanya R, Arya AD, Nisha P, Jayamurthy P. Quercetin, a Lead Compound against Type 2 Diabetes Ameliorates Glucose Uptake via AMPK/PRKAA1 Pathway in Skeletal Muscle Cell Line. *Front Pharmacol*. 2017 Jun 8;8:336. doi: 10.3389/fphar.2017.00336.
162. DiStefano JK, Kingsley C, Craig Wood G, Chu X, Argyropoulos G, Still CD, et al. Genome-wide analysis of hepatic lipid content in extreme obesity. *Acta Diabetol* 2014;52(2):373-382. doi: 10.1007/s00592-014-0654-3
163. Divella R, Daniele A, Savino E, Paradiso A. Anticancer Effects of Nutraceuticals in the Mediterranean Diet: An Epigenetic Diet Model. *Cancer Genomics Proteomics*. 2020 Jul-Aug;17(4):335-350. doi: 10.21873/cgp.20193.
164. Doaei S., Mosavi Jarrahi S.A., Sanjari Moghadam A., et al. The effect of rs9930506 FTO gene polymorphism on obesity risk: a meta-analysis. *Biomol Concepts*. 2019;10(1):237-242. doi:10.1515/bmc-2019-0025.
165. Dobon B, Rossell C, Walsh S, Bertranpetit J. Is there adaptation in the human genome for taste perception and phase I biotransformation? *BMC Evol Biol*. 2019 Jan 31;19(1):39. doi: 10.1186/s12862-019-1366-7.
166. Draznin B. et al. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022. 45(Suppl. 1): 83–96. doi: 10.2337/dc22-S006
167. Drozd D, Alvarez-Pitti J, Wójcik M, et al. Obesity and Cardiometabolic Risk Factors: From Childhood to Adulthood. *Nutrients*. 2021 Nov 22;13(11):4176. doi: 10.3390/nu13114176.
168. Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab*. 2018;27(4):740-756. doi:10.1016/j.cmet.2018.03.001.

169. Duan JY, Lin X, Xu F, et al. Ferroptosis and Its Potential Role in Metabolic Diseases: A Curse or Revitalization?. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:701788. Published 2021 Jul 9. doi:10.3389/fcell.2021.701788
170. Duque AP, Rodrigues Junior LF, Mediano MFF, Tibiriça E, De Lorenzo A. Emerging concepts in metabolically healthy obesity. *Am J Cardiovasc Dis.* 2020;10(2):48-61.
171. Ebert T, Gebhardt C, Scholz M, et al. Relationship Between 12 Adipocytokines and Distinct Components of the Metabolic Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(3):1015-1023. doi:10.1210/jc.2017-02085;
172. Echouffo-Tcheugui JB, Short MI, Xanthakis V, Field P, Sponholtz TR, Larson MG, Vasan RS. Natural History of Obesity Subphenotypes: Dynamic Changes Over Two Decades and Prognosis in the Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Mar 1;104(3):738-752. doi: 10.1210/jc.2018-01321.
173. Eid HM, Martineau LC, Saleem A, Muhammad A, Vallerand D, Benhaddou-Andaloussi A, Nistor L, Afshar A, Arnason JT, Haddad PS. Stimulation of AMP-activated protein kinase and enhancement of basal glucose uptake in muscle cells by quercetin and quercetin glycosides, active principles of the antidiabetic medicinal plant *Vaccinium vitis-idaea*. *Mol Nutr Food Res.* 2010 Jul;54(7):991-1003. doi: 10.1002/mnfr.200900218
174. El-Alameey IR, Fadl NN, Abdel Hameed ER et al. Clinical Relevance of Transforming Growth Factor- $\beta$ 1, Interleukin-6 and Haptoglobin for Prediction of Obesity Complications in Prepubertal Egyptian Children. *Open Access Maced J Med Sci.* 2015 Mar 15; 3(1): 105–110. doi: 10.3889/oamjms.2015.017.
175. Elkins C. et al. Clinical Practice Recommendations for Pediatric Dyslipidemia / *Journal of Pediatric Health Care.* 2019; Vol. 33, N 4. P. 494-504. doi.org/10.1016/j.pedhc.2019.02.009
176. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al., on behalf of the American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S19-S40. doi: 10.2337/dc23-S002.

177. Erasmus R, Maepa S, Machingura I, Davids S, Raghubeer S, Matsha T. Vitamin D-Binding Proteins, i VDR Polymorphisms в Individuals with Hyperglycaemia. *Nutrients*. 2022; 14 (15): 3147. doi:10.3390/nu14153147
178. Eslam M., Valenti L., Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *Journal of Hepatology*. 2018;68(2); 268-279. doi.org/10.1016/j.jhep.2017.09.003
179. Etemad A., Ramachandran V., Pishva S.R., et al. Analysis of Gln223Agr polymorphism of Leptin Receptor Gene in type II diabetic mellitus subjects among Malaysians. *Int J Mol Sci*. 2013;14(9):19230-19244. doi:10.3390/ijms140919230
180. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the Management of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). *Obes Facts*. Published online June 7, 2024. doi:10.1159/000539371
181. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents. National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128 (Suppl 5):213-256. doi:10.1542/peds.2009-2107C.
182. Fagerberg L, Hallström BM, Oksvold P, et al. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics. *Mol Cell Proteomics*. 2014;13(2):397-406. doi:10.1074/mcp.M113.035600]
183. Farello G, Antenucci A, Stagi S, Mazzocchetti C, Ciocca F, Verrotti A. Metabolically healthy and metabolically unhealthy obese children both have increased carotid intima-media thickness: a case control study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):140. doi:10.1186/s12872-018-0874-5;
184. Faridi KF, Lupton JR, Martin SS, et al. Vitamin D є невід'ємною і небезпечною biomarkers of cardiovascular risk. *Arch Med Sci*. 2017; 13 (4): 732-737. doi: 10.5114/aoms.2017.68237

185. Farooqi IS, O'Rahilly S. 20 years of leptin: human disorders of leptin action. *J Endocrinol*. 2014;223(1): 63-70. doi:10.1530/JOE-14-0480.
186. Farooqi IS, Wangensteen T, Collins S, et al. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *N Engl J Med*. 2007 Jan 18;356(3):237-47. doi: 10.1056/NEJMoa063988: 17229951
187. Fatel ECS, Rosa FT, Simão ANC, Dichi I. Adipokines in rheumatoid arthritis. *Adv Rheumatol*. 2018 Aug 15;58(1):25. doi: 10.1186/s42358-018-0026-8.
188. Feingold KR. Introduction to Lipids and Lipoproteins. 2024 Jan 14. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000—. PMID: 26247089
189. Fenger-Grøn M, Vinter N, Frost L. Body mass and atrial fibrillation risk: Status of the epidemiology concerning the influence of fat versus lean body mass. *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30(4):205-211. doi:10.1016/j.tcm.2019.05.009
190. Fiamenghi VI, Mello ED. Vitamin D відхилення в дітей і adolescentes with obesity: a meta-analysis. *J Pediatr (Rio J)*. 2021; 97 (3): 273-279. doi:10.1016/j.jped.2020.08.006
191. Fiaz H, Khan AR, Abbas S, et al. Association of vitamin D receptor polymorphisms with cardiometabolic conditions in Pakistani population. *Int J Vitam Nutr Res*. 2022; 10.1024/0300-9831/a000772. doi:10.1024/0300-9831/a000772
192. Filgueiras MS, Suhett LG, Silva MA, Rocha NP, de Novaes JF. Lower vitamin D intake is associated with low HDL cholesterol and vitamin D insufficiency/deficiency in Brazilian children. *Public Health Nutr*. 2018;21(11):2004-2012. doi:10.1017/S1368980018000204
193. Fintini D, Cianfarani S, Cofini M, Andreoletti A, Ubertini GM, Cappa M, Manco M. The Bones of Children With Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Apr 24;11:200. doi: 10.3389/fendo.2020.00200
194. Fletcher JA, Deja S, Satapati S, Fu X, Burgess SC, Browning JD. Impaired ketogenesis and increased acetyl-CoA oxidation promote hyperglycemia in human fatty liver. *JCI Insight*. 2019 Apr 23;5(11):e127737. doi: 10.1172/jci.insight.127737

195. Flynn J.T. et al. Subcommittee on Screening and Management of High Blood Pressure in Children. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents; *Pediatrics*. 2017. Vol. 140, N 3):e20171904. *Pediatrics*. 2018. 142, N 3. e20181739. doi:10.1542/peds.2018-1739
196. Franco LP, Morais CC, Cominetti C. Normal-weight obesity syndrome: diagnosis, prevalence, and clinical implications. *Nutr Rev*. 2016 Sep;74(9):558-70. doi: 10.1093/nutrit/nuw019.
197. Frazier-Wood AC, Kabagambe EK, Wojczynski MK, et al. The association between LRP-1 variants and chylomicron uptake after a high fat meal. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013; 23(11):1154-8. doi: 10.1016/j.numecd.2012.12.007.
198. Gabriel-Medina P, Ferrer-Costa R, Rodriguez-Frias F, et al. Influence of Type 2 Diabetes in the Association of PNPLA3 rs738409 and TM6SF2 rs58542926 Polymorphisms in NASH Advanced Liver Fibrosis. *Biomedicines*. 2022;10(5). doi: 10.3390/biomedicines10051015
199. Gadde KM, Apolzan JW, Berthoud HR. Pharmacotherapy for Patients with Obesity. *Clin Chem*. 2018 Jan;64(1):118-129. doi: 10.1373/clinchem.2017.272815.
200. Galina P, Alexopoulou E, Mentessidou A, Mirilas P, Zellos A, Lykopoulou L, Patereli A, Salpasaranis K, Kelekis NL, Zarifi M. Diagnostic accuracy of two-dimensional shear wave elastography in detecting hepatic fibrosis in children with autoimmune hepatitis, biliary atresia and other chronic liver diseases. *Pediatr Radiol*. 2021 Jul;51(8):1358-1368. doi: 10.1007/s00247-020-04959-9
201. Gao C., Langefeld C.D., Ziegler J.T., et al. Genome-Wide Study of Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue Reveals Novel Sex-Specific Adiposity Loci in Mexican Americans. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26(1):202-212. doi:10.1002/oby.22074.
202. Gao L, Wang L, Yang H, Pan H, Gong F, Zhu H. MC4R Single Nucleotide Polymorphisms Were Associated with Metabolically Healthy and Unhealthy Obesity in Chinese Northern Han Populations. *Int J Endocrinol*. 2019;2019:4328909. doi:10.1155/2019/4328909



203. Gardner KR, Sapienza C, Fisher JO. Genetic and epigenetic associations to obesity-related appetite phenotypes among African-American children. *Pediatr Obes.* 2015;10(6):476-482. doi:10.1111/ijpo.12010.
204. Garfield AS, Li C, Madara JC, et al. A neural basis for melanocortin-4 receptor-regulated appetite. *Nat Neurosci.* 2015;18(6):863-871. doi:10.1038/nn.4011.
205. Gasmi A, Mujawdiya PK, Shanaida M, Ongenae A, Lysiuk R, Doşa MD, Tsal O, Piscopo S, Chirumbolo S, Bjørklund G. Calanus oil in the treatment of obesity-related low-grade inflammation, insulin resistance, and atherosclerosis. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2020 Feb;104(3):967-979. doi: 10.1007/s00253-019-10293-4.
206. Gastaldelli A, Stefan N, Häring HU. Liver-targeting drugs and their effect on blood glucose and hepatic lipids. *Diabetologia.* 2021;64(7):1461-1479. doi:10.1007/s00125-021-05442-2
207. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018 Nov 10;392(10159):1923-1994. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32225-6.
208. George ES, Kucianski T, Mayr HL, Moschonis G, Tierney AC, Itsiopoulos C. A Mediterranean Diet Model in Australia: Strategies for Translating the Traditional Mediterranean Diet into a Multicultural Setting. *Nutrients.* 2018 Apr 9;10(4):465. doi: 10.3390/nu10040465
209. Gerhard GS, Chu X, Wood GC, Gerhard GM, Benotti P, Petrick AT, Gabrielsen J, Strodel WE, Still CD, Argyropoulos G. Next-generation sequence analysis of genes associated with obesity and nonalcoholic fatty liver disease-related cirrhosis in extreme obesity. *Hum Hered.* 2013;75(2-4):144-51. doi: 10.1159/000351719
210. Gesta S, Bezy O, Mori MA, Macotela Y, Lee KY, Kahn CR. Mesodermal developmental gene *Tbx15* impairs adipocyte differentiation and mitochondrial respiration. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(7):2771-2776. doi:10.1073/pnas.1019704108.

211. Gesta S., Blüher M., Yamamoto Y., et al. Evidence for a role of developmental genes in the origin of obesity and body fat distribution. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(17):6676-6681. doi:10.1073/pnas.0601752103.
212. Gharooi Ahangar O, Javanrouh N, Daneshpour MS, et al. Genetic markers and continuity of healthy metabolic status: Tehran cardio-metabolic genetic study (TCGS). *Sci Rep*. 2020;10(1):13600. Published 2020 Aug 12. doi:10.1038/s41598-020-70627-5
213. Ghazanfar H, Kandhi SD, Nawaz I, et al. Role of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in the Management of Non-Alcoholic Steatohepatitis: A Clinical Review Article. *Cureus*. 2021;13(5):e15141. Published 2021 May 20. doi:10.7759/cureus.15141
214. Gibbs J, Young RC, Smith GP. Cholecystokinin elicits satiety in rats with open gastric fistulas. *Nature*. 1973 Oct 12; 245 (5424): 323-5. doi: 10.1038/245323a0.
215. Giha HA, AlDehaini DMB, Joatar FE, Ali ME, Al-Harbi EM, Al Qarni AA. Hormonal and metabolic profiles of obesese and nonobese type 2 diabetes пацієнтів: implications plasma insulin, ghrelin, and vitamin D levels. *Cardiovasc Endocrinol Metab*. 2022; 11 (1): e0256. Published 2022 Jan 21. doi: 10.1097/XCE.0000000000000256
216. Gloudemans, M.J., Balliu, B., Nachun, D. et al. Integration of genetic colocalizations with physiological and pharmacological perturbations identifies cardiometabolic disease genes. *Genome Med*. 2022; 14: 31. doi:10.1186/s13073-022-01036-8
217. Goldacre R.R. Associations between birthweight, gestational age at birth and subsequent type 1 diabetes in children under 12: a retrospective cohort study in England, 1998-2012. *Diabetologia*. 2018 Mar;61(3):616-625. doi: 10.1007/s00125-017-4493-y
218. Gong Y, Liu H, Tao L. Cajanonic acid A regulates the ratio of Th17/Treg via inhibition of expression of IL-6 and TGF- $\beta$  in insulin-resistant HepG2 cells [retracted in: *Biosci Rep*. 2022 Jan 28;42(1):BSR-2018-1716\_RET. doi: 10.1042/BSR-2018-1716\_RET

219. Goodarzi MO. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Mar; 6(3):223-236. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30200-0.;
220. Gooley M, Skouteris H, Betts J, Hatzikiriakidis K, Sturgiss E, Bergmeier H, Bragge P. Clinical practice guidelines for the prevention of childhood obesity: A systematic review of quality and content. *Obes Rev.* 2022 Oct;23(10):e13492. doi: 10.1111/obr.13492
221. Goossens GH, Blaak EE. Adipose tissue dysfunction and impaired metabolic health in human obesity: a matter of oxygen? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015;6:55. doi:10.3389/fendo.2015.00055.
222. Goossens GH. The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function. *Obes Facts.* 2017;10(3):207-215. doi: 10.1159/000471488.
223. Gortan Cappellari G., Barazzoni R. Ghrelin forms in the modulation of energy balance and metabolism. *Eat Weight Disord.* 2019;24(6):997-1013. doi:10.1007/s40519-018-0599-6.
224. Grace SL, Bowden J, Walkey HC, Kaur A, Misra S, Shields BM, McKinley TJ, Oliver NS, McDonald TJ, Johnston DG, Jones AG, Patel KA. Islet Autoantibody Level Distribution in Type 1 Diabetes and Their Association With Genetic and Clinical Characteristics. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Nov 25;107(12):e4341-e4349. doi: 10.1210/clinem/dgac507.
225. Grace SL, Kotseva K, Whooley MA. Cardiac Rehabilitation: Under-Utilized Globally. *Curr Cardiol Rep.* 2021 Jul 16;23(9):118. doi: 10.1007/s11886-021-01543-x.
226. Graff M et al. Genome-wide physical activity interactions in adiposity - A meta-analysis of 200,452 adults. *PLoS Genet.* 2017 Apr 27;13(4):e1006528. doi: 10.1371/journal.pgen.1006528.
227. Graham CA, Pilic L, Mcgrigor E et al. The Associations Between Bitter and Fat Taste Sensitivity, and Dietary Fat Intake: Are They Impacted by Genetic Predisposition? *Chem Senses.* 2021 Jan 1;46:bjab029. doi: 10.1093/chemse/bjab029].

228. Green CJ, Hodson L. The influence of dietary fat on liver fat accumulation. *Nutrients*. 2014 Nov 10;6(11):5018-33. doi: 10.3390/nu6115018.
229. Gross, A.M., Ajay, S.S., Rajan, V. et al. Copy-number variants in clinical genome sequencing: deployment and interpretation for rare and undiagnosed disease. *Genet Med* 21, 1121–1130 (2019). doi.org/10.1038/s41436-018-0295-y
230. Gschwandtner M, Derler R, Midwood KS. More Than Just Attractive: How CCL2 Influences Myeloid Cell Behavior Beyond Chemotaxis. *Front Immunol*. 2019 Dec 13;10:2759. doi: 10.3389/fimmu.2019.02759.
231. Gudmundsson S, Singer-Berk M, Watts NA, Phu W, Goodrich JK, Solomonson M; Genome Aggregation Database Consortium; Rehm HL, MacArthur DG, O'Donnell-Luria A. Variant interpretation using population databases: Lessons from gnomAD. *Hum Mutat*. 2022 Aug;43(8):1012-1030. doi: 10.1002/humu.24309.
232. Gueorguiev M, Lecoeur C, Meyre D, Benzinou M, Mein CA, Hinney A, Vatin V, Weill J, Heude B, Hebebrand J, Grossman AB, Korbonsits M, Froguel P. Association studies on ghrelin and ghrelin receptor gene polymorphisms with obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2009 Apr;17(4):745-54. doi: 10.1038/oby.2008.589.
233. Hadaye RS, Manapurath RM, Gadapani BP. Obesity Prevalence and Determinants among Young Adults, with Special Focus on Normal-Weight Obesity; A Cross-Sectional Study in Mumbai. *Indian J Community Med*. 2020 Jul-Sep;45(3):358-362. doi: 10.4103/ijcm.IJCM\_408\_19.
234. Hamer O.W., Forstner D., Ottinger I., et al. The Pro115Gln polymorphism within the PPAR gamma2 gene has no epidemiological impact on morbid obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2002;110(5):230-234. doi:10.1055/s-2002-33072.
235. Han H, Guo Y, Li X, et al. Plant Sterol Ester of  $\alpha$ -Linolenic Acid Attenuates Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Rescuing the Adaption to Endoplasmic Reticulum Stress and Enhancing Mitochondrial Biogenesis. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:8294141. Published 2019 Dec 12. doi:10.1155/2019/8294141
236. Han MS, White A, Perry RJ et al. Regulation of adipose tissue inflammation by interleukin 6. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020 Feb 11;117(6):2751-2760. doi: 10.1073/pnas.1920004117.

237. Hanel A. Time-resolved gene expression analysis monitors the regulation of inflammatory mediators and attenuation of adaptive immune response by vitamin D. *Int. J. Mol. SCI.* 2022; 23:911. doi: 10.3390/ijms23020911
238. Hari Kumar KVS. The good, the bad, and the ugly facets of insulin resistance. *Med J Armed Forces India.* 2020 Jan;76(1):4-7. doi: 10.1016/j.mjafi.2019.07.001.
239. Harnischfeger F, Dando R. Obesity-induced taste dysfunction, and its implications for dietary intake. *Int J Obes (Lond).* 2021 Aug;45(8):1644-1655. doi: 10.1038/s41366-021-00855-w.
240. Harvey CB, Wang Y, Darmoul D, et al. Characterisation of a human homologue of a yeast cell division cycle gene, MCM6, located adjacent to the 5' end of the lactase gene on chromosome 2q21. *FEBS Lett.* 1996 Dec 2;398(2-3):135-40. doi: 10.1016/s0014-5793(96)01189-1.
241. Hasan MM, Fahim SM, Das S, et al. Association of plasma low-density lipoprotein receptor-related protein-1 (LRP1) with undernutrition: a case-control study in Bangladeshi adults. *Biomarkers.* 2021; 26(7):625-631. doi: 10.1080/1354750X.2021.1955974.
242. Hassan MS, Shaalan AA, Dessouky MI, et al. A review study: Computational techniques for expecting the impact of non-synonymous single nucleotide variants in human diseases. *Gene.* 2019 Jan 5;680:20-33. doi: 10.1016/j.gene.2018.09.028.
243. Hassouna R., Zizzari P., Viltart O., et al. A natural variant of obestatin, Q90L, inhibits ghrelin's action on food intake and GH secretion and targets NPY and GHRH neurons in mice. *PLoS One.* 2012;7(12):e51135. doi: 10.1371/journal.pone.0051135
244. Hatio M, Zhang J, Gu B et al. Prognosis for residual islet  $\beta$ -cell secretion function in young patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *J Diabetes.* 2019 Oct; 11(10):818-825. doi: 10.1111/1753-0407.12912.
245. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, et al. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif Tissue Int.* 2013;92(2):77-98. doi:10.1007/s00223-012-9619-0
246. Hawkes CP, Roy SM, Dekelbab B, Frazier B, Grover M, Haidet J, Listman J, Madsen S, Roan M, Rodd C, Sopher A, Tebben P, Levine MA. Hypercalcemia in

- Children Using the Ketogenic Diet: A Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Jan 23;106(2):e485-e495. doi: 10.1210/clinem/dgaa759
247. He L, Wang M. Association of vitamin d receptor-a gene polymorphisms with coronary heart disease in Han Chinese. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(4):6224-6229.
248. He L. Metformin and Systemic Metabolism. *Trends Pharmacol Sci.* 2020;41(11):868-881. doi:10.1016/j.tips.2020.09.001
249. Hebebrand J, Holm JC, Woodward E, et al. A Proposal of the European Association for the Study of Obesity to Improve the ICD-11 Diagnostic Criteria for Obesity Based on the Three Dimensions Etiology, Degree of Adiposity and Health Risk. *Obes Facts.* 2017;10(4):284-307. doi: 10.1159/000479208
250. Heid I.M., Vollmert C., Hinney A., et al. Association of the 103I MC4R allele with decreased body mass in 7937 participants of two population based surveys. *J Med Genet.* 2005;42(4):e21. doi:10.1136/jmg.2004.027011
251. Heitkamp M, Siegrist M, Molnos S, Brandmaier S, Wahl S, Langhof H, Grallert H, Halle M. Obesity Genes and Weight Loss During Lifestyle Intervention in Children With Obesity. *JAMA Pediatr.* 2021 Jan 1;175(1):e205142. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.5142.
252. Heitkamp M, Siegrist M, Molnos S, et al. Obesity Genes and Weight Loss During Lifestyle Intervention in Children With Obesity. *JAMA Pediatr.* 2021;175(1):e205142. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.5142.
253. Hofmann SM, Zhou L, Perez-Tilve D et al. Adipocyte LDL receptor-related protein-1 expression modulates postprandial lipid transport and glucose homeostasis in mice. *J Clin Invest.* 2007; 117(11):3271-82. doi: 10.1172/JCI31929.
254. Horn H, Böhme B, Dietrich L, Koch M. Endocannabinoids in Body Weight Control. *Pharmaceuticals (Basel).* 2018 May 30;11(2):55. doi: 10.3390/ph11020055.
255. Horwich TB, Fonarow GC, Clark AL. Obesity and the Obesity Paradox in Heart Failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018;61(2):151-156. doi:10.1016/j.pcad.2018.05.005;

256. Hosseini-Esfahani F, Koochakpoor G, Daneshpour MS, et al. Mediterranean Dietary Pattern Adherence Modify the Association between FTO Genetic Variations and Obesity Phenotypes. *Nutrients*. 2017;9(10):1064. doi:10.3390/nu9101064.
257. Hosseinpanah F, Tasdighi E, Barzin M, Mahdavi M, Ghanbarian A, Valizadeh M, Azizi F. The association between transition from metabolically healthy obesity to metabolic syndrome, and incidence of cardiovascular disease: Tehran lipid and glucose study. *PLoS One*. 2020 Sep 18;15(9):e0239164. doi:10.1371/journal.pone.0239164.
258. Hotta K, Yoneda M, Hyogo H, et al. Association of the rs738409 polymorphism in PNPLA3 with liver damage and the development of nonalcoholic fatty liver disease. *BMC Med Genet*. 2010;11:172. Published 2010 Dec 22. doi:10.1186/1471-2350-11-172
259. Hu Y, Li J, Yin C, Xu L, Li S, Chen Y, Wang Y, Cheng Z, Bai Y. Mediating effect of metabolic diseases on the relationship between hyperuricemia and coronary heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2023 Feb;33(2):315-322. doi:10.1016/j.numecd.2022.11.005.
260. Huang TD, Behary J, Zekry A. Non-alcoholic fatty liver disease: a review of epidemiology, risk factors, diagnosis and management. *Intern Med J*. 2020 Sep;50(9):1038-1047. doi: 10.1111/imj.14709.
261. Huey SL, Acharya N, Silver A, et al. Ефекти з орієнтованим вітаміном D supplementation on linear growth and other health outcomes after children under five years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 12 (12): CD012875. doi:10.1002/14651858.CD012875.pub2
262. Hulten EA, Bittencourt MS, Preston R, et al. Obesity, metabolic syndrome and cardiovascular prognosis: from the Partners coronary computed tomography angiography registry. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):14. doi:10.1186/s12933-017-0496-8
263. Hurtado B, Colina E, Gonzalez-Correa CH. Concordance between dual indirect methods for assessing fat percentage. *J Electr Bioimpedance*. 2024 Apr 4;15(1):26-32. doi: 10.2478/joeb-2024-0004

264. Hussain I, Garg A. Lipodystrophy Syndromes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016 Dec;45(4):783-797. doi: 10.1016/j.ecl.2016.06.012
265. Iaccarino Idelson P, Scalfi L, Valerio G. Adherence to the Mediterranean Diet in children and adolescents: A systematic review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017 Apr;27(4):283-299. doi: 10.1016/j.numecd.2017.01.002
266. Iacobini C, Pugliese G, Blasetti Fantauzzi C et al. Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity. *Metabolism.* 2019; 92:51-60. doi:10.1016/j.metabol.2018.11.009.
267. Ighbariya A, Weiss R. Insulin Resistance, Prediabetes, Metabolic Syndrome: What Should Every Pediatrician Know? *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2017 Dec 30;9(Suppl 2):49-57. doi: 10.4274/jcrpe.2017.S005.
268. Ikels K, Kuschel S, Fischer J, Kaisers W, Eberhard D, Rütger U. FTO is a relevant factor for the development of the metabolic syndrome in mice. *PLoS One.* 2014 Aug 21;9(8):e105349. doi: 10.1371/journal.pone.0105349.
269. Im DS. Functions of omega-3 fatty acids and FFA4 (GPR120) in macrophages. *Eur J Pharmacol.* 2016 Aug 15;785:36-43. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.03.094.
270. Imaizumi T, Ando M, Nakatochi M, et al. Effect of dietary energy and polymorphisms in BRAP and GHRL on obesity and metabolic traits. *Obes Res Clin Pract.* 2018;12(Suppl 2):39-48. doi:10.1016/j.orcp.2016.05.004
271. Ischander MM, Lloyd RD Jr. Severe paediatric obesity and sleep: A mutual interactive relationship! *J Sleep Res.* 2021 Jun;30(3):e13162. doi: 10.1111/jsr.13162.
272. Ivy AC, Oldberg E. Hormone mechanism for gallbladder contraction and evacuation. *Am J Physiol* 1928; 86: 599-613.
273. Izquierdo AG, Crujeiras AB, Casanueva FF, et al. Leptin, Obesity, and Leptin Resistance: Where Are We 25 Years Later? *Nutrients.* 2019 Nov 8;11(11):2704. doi: 10.3390/nu11112704
274. Jaeschke A, Hui DY. LDL receptor-related protein 1 and its interacting partners in tissue homeostasis. *Curr Opin Lipidol.* 2021; 32(5):301-307. doi: 10.1097/MOL.0000000000000776



275. Janczyk W, Lebensztejn D, Wierzbicka-Rucińska A, et al. Omega-3 Fatty acids therapy in children with nonalcoholic Fatty liver disease: a randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2015;166(6):1358-63.e633. doi:10.1016/j.jpeds.2015.01.056
276. Janjua NZ, Mahmood B, Islam MA, Goldenberg RL. Maternal and Early Childhood Risk Factors for Overweight and Obesity among Low-Income Predominantly Black Children at Age Five Years: A Prospective Cohort Study. *J Obes*. 2012;2012:457173. doi:10.1155/2012/457173.
277. Jensen MT, Sogaard P, Gustafsson I, et al. Echocardiography improves prediction of major adverse cardiovascular events in a population with type 1 diabetes and without known heart disease: the Thousand & 1 Study *iabetologia*. 2019 Dec;62(12):2354-2364. doi: 10.1007/s00125-019-05009-2.
278. Jensterle M, Pirš B, Goričar K, et al. Genetic variability in GLP-1 receptor is associated with inter-individual differences in weight lowering potential of liraglutide in obese women with PCOS: a pilot study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015 Jul;71(7):817-24. doi: 10.1007/s00228-015-1868-1.
279. Jeruzal-Świątecka J, Fendler W, Pietruszewska W. Clinical Role of Extraoral Bitter Taste Receptors. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 21;21(14):5156. doi: 10.3390/ijms21145156
280. Jeznach-Steinhagen A, Ostrowska J, Czerwonogrodzka-Senczyna A, Boniecka I, Shahnazaryan U, Kuryłowicz A. Dietary and Pharmacological Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Medicina (Kaunas)*. 2019 May 20;55(5):166. doi: 10.3390/medicina55050166.
281. Jeznach-Steinhagen A, Ostrowska J, Czerwonogrodzka-Senczyna A, Boniecka I, Gronostajska W. Zalecenia żywieniowe dla chorych z niealkoholową tłuszczycą wątroby [Dietary recommendation for non-alcoholic fatty liver disease]. *Pol Merkur Lekarski*. 2017;43(258):281-286.
282. Jiang S, Zhang H, Li X, et al. Vitamin D/VDR zależy від cisplatin-induced AKI відповідно до down-regulating NLRP3/Caspase-1/GSDMD pyroptosis pathway. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2021; 206: 105789. doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105789

283. Jiang Y, Mei H, Lin Q, et al. Interaction effects of FTO rs9939609 polymorphism and lifestyle factors on obesity indices in early adolescence. *Obes Res Clin Pract.* 2019;13(4):352-357. doi:10.1016/j.orcp.2019.06.004.
284. Jilani HS, Intemann T, Bogl LH et al.; I.Family consortium. Familial aggregation and socio-demographic correlates of taste preferences in European children. *BMC Nutr.* 2017 Dec 6;3:87. doi: 10.1186/s40795-017-0206-7.
285. Joatar F.E., Al Qarni A.A., Ali M.E., et al. Leu72Met and Other Intronic Polymorphisms in the GHRL and GHSR Genes Are Not Associated with Type 2 Diabetes Mellitus, Insulin Resistance, or Serum Ghrelin Levels in a Saudi Population. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2017;32(3):360-369. doi:10.3803/EnM.2017.32.3.360.
286. Johansson LE, Johansson LM, Danielsson P, et al. Genetic variance in the adiponutrin gene family and childhood obesity. *PLoS One.* 2009; 4(4):e5327. doi:10.1371/journal.pone.0005327
287. Jordão Candido C, Silva Figueiredo P, Del Ciampo Silva R, et al. Protective Effect of  $\alpha$ -Linolenic Acid on Non-Alcoholic Hepatic Steatosis and Interleukin-6 and -10 in Wistar Rats. *Nutrients.* 2019;12(1):9. Published 2019 Dec 18. doi:10.3390/nu12010009
288. Joshi T, Singh AK, Haratipour P, et al. Targeting AMPK signaling pathway by natural products for treatment of diabetes mellitus and its complications. *J Cell Physiol.* 2019;234(10):17212-17231. doi:10.1002/jcp.28528
289. Jung JH, Song GG, Ji JD, Lee YH, Kim JH, Seo YH, Choi SJ. Metabolic syndrome: prevalence and risk factors in Korean gout patients. *Korean J Intern Med.* 2018 Jul;33(4):815-822. doi: 10.3904/kjim.2016.062
290. Kahn C.R., Wang G., Lee K.Y. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2019;129(10):3990-4000. doi:10.1172/JCI129187.
291. Kapoor N, Lotfaliany M, Sathish T, Thankappan KR, Thomas N, Furler J, Oldenburg B, Tapp RJ. Prevalence of normal weight obesity and its associated cardio-metabolic risk factors - Results from the baseline data of the Kerala Diabetes

- Prevention Program (KDPP). PLoS One. 2020 Aug 25;15(8):e0237974. doi: 10.1371/journal.pone.0237974.
292. Karampela I, Vallianou N, Magkos F, Apovian CM, Dalamaga M. Obesity, Hypovitaminosis D, and COVID-19: the Bermuda Triangle in Public Health. *Curr Obes Rep.* 2022;11(3):116-125. doi:10.1007/s13679-022-00471-3;
293. Karastergiou K., Fried S.K., Xie H., et al. Distinct developmental signatures of human abdominal and gluteal subcutaneous adipose tissue depots. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(1):362-371. doi:10.1210/jc.2012-2953.
294. Karavia EA, Papachristou NI, Sakellaropoulos GC, et al. Scavenger Receptor Class B Type I Regulates Plasma Apolipoprotein E Levels and Dietary Lipid Deposition to the Liver. *Biochemistry.* 2015;54(36):5605-5616. doi:10.1021/acs.biochem.5b00700
295. Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature.* 2020;581:434–43. doi.org/10.1038/s41586-020-2308-7
296. Karlsson T, Rask-Andersen M, Pan G, et al. Contribution of genetics to visceral adiposity and its relation to cardiovascular and metabolic disease. *Nat Med.* 2019;25(9):1390-1395. doi:10.1038/s41591-019-0563-7
297. Karmous I, Plesník J, Khan AS et al. Orosensory detection of bitter in fat-taster healthy and obese participants: Genetic polymorphism of CD36 and TAS2R38. *Clin Nutr.* 2018 Feb;37(1):313-320. doi: 10.1016/j.clnu.2017.06.004.
298. Karonova T, Grineva E, Belyaeva O, et al. Relationship Between Vitamin D Status and Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms With Markers of Metabolic Syndrome Among Adults. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:448. doi:10.3389/fendo.2018.00448
299. Karpe F., Pinnick K.E. Biology of upper-body and lower-body adipose tissue--link to whole-body phenotypes. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(2):90-100. doi:10.1038/nrendo.2014.185.
300. Katsarou A, Gudbjörnsdóttir S, Rawshani A et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2017; 3:17016. doi: 10.1038/nrdp.2017.16.

301. Kavey RW. Combined Dyslipidemia in Children and Adolescents: a Proposed New Management Approach. *Curr Atheroscler Rep.* 2023 May;25(5):237-245. doi: 10.1007/s11883-023-01099-x.
302. Kawasaki E. Anti-Islet Autoantibodies in Type 1 Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2023 Jun 11;24(12):10012. doi: 10.3390/ijms241210012
303. Kelly AS. Current and future pharmacotherapies for obesity in children and adolescents. *Nat Rev Endocrinol.* 2023;19(9):534-541. doi:10.1038/s41574-023-00858-9
304. Kempf E, Vogel M, Vogel T, Kratzsch J, Landgraf K, Kühnapfel A, Gausche R, Gräfe D, Sergejev E, Pfäffle R, Kiess W, Stanik J, Körner A. Dynamic alterations in linear growth and endocrine parameters in children with obesity and height reference values. *EClinicalMedicine.* 2021 Jun 23;37:100977. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100977.
305. Kessler JJ, Nikizad H, Shea KG, Jacobs JC Jr, Bechuk JD, Weiss JM. The demographics and epidemiology of osteochondritis dissecans of the knee in children and adolescents. *Am J Sports Med.* 2014 Feb;42(2):320-6. doi: 10.1177/0363546513510390
306. Kibirige M, Metcalf B, Renuka R, Wilkin TJ. Testing the accelerator hypothesis: The relationship between body mass and age at diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:2865–2870. doi: 10.2337/diacare.26.10.2865
307. Kilpeläinen TO, Zillikens MC, Stančáková A, et al. Genetic variation near IRS1 associates with reduced adiposity and an impaired metabolic profile. *Nat Genet.* 2011;43(8):753-760. doi:10.1038/ng.866.
308. Kim BY, Kang SM, Kang JH, Kim KK, Kim B, Kim SJ, et al; Committee of Clinical Practice Guidelines, Korean Society for the Study of Obesity (KSSO). Current Long-Term Pharmacotherapies for the Management of Obesity. *J Obes Metab Syndr.* 2020 Jun 30;29(2):99-109. doi: 10.7570/jomes20010.
309. Kim HT, Desouza AH, Umhoefer H, Han J, Anzia L, Sacotte SJ, Williams RA, Blumer JT, Bartosiak JT, Fontaine DA, Baan M, Kibbe CR, Davis DB.

Cholecystokinin attenuates  $\beta$ -cell apoptosis in both mouse and human islets. *Transl Res*. 2022 May;243:1-13. doi: 10.1016/j.trsl.2021.10.005

310. Kim HW, Shi H, Winkler MA, Lee R, Weintraub NL. Perivascular Adipose Tissue and Vascular Perturbation/Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020 Nov;40(11):2569-2576. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.312470.

311. Kimura A, Kishimoto T. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. *Eur J Immunol*. 2010;40(7):1830-1835. doi:10.1002/eji.201040391

312. King A, Yang Q, Huesman S, Rider T, Lo CC. Lipid transport in cholecystokinin knockout mice. *Physiol Behav*. 2015 Nov 1;151:198-206. doi: 10.1016/j.physbeh.2015.07.009

313. Kissebah AH, Vydelingum N, Murray R, Evans DJ, Hartz AJ, Kalkhoff RK, Adams PW. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982 Feb;54(2):254-60. doi: 10.1210/jcem-54-2-254.

314. Kleinendorst L, Abawi O, van der Kamp HJ, Alders M, Meijers-Heijboer HEJ, van Rossum EFC, van den Akker ELT, van Haelst MM. Leptin receptor deficiency: a systematic literature review and prevalence estimation based on population genetics. *Eur J Endocrinol*. 2020 Jan;182(1):47-56. doi: 10.1530/EJE-19-0678.

315. Klen J, Dolžan V. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity: The Impact of Pharmacological Properties and Genetic Factors. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 22;23(7):3451. doi: 10.3390/ijms23073451

316. Kodama N, Tahara N, Tahara A, et al. Effects of pioglitazone on visceral fat metabolic activity in impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):4438-4445. doi:10.1210/jc.2013-2920.

317. Koefoed P, Woldbye DP, Hansen TO, et al. Gene variations in the cholecystokinin system in patients with panic disorder. *Psychiatr Genet*. 2010 Apr;20(2):59-64. doi: 10.1097/YPG.0b013e32833511a8.

318. Kohut T, Panganiban J. Lifestyle Intervention as the Primary Treatment for Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2021 Apr 13;17(3):185-190. doi: 10.1002/cld.1022.

319. Komorniak N, Stachowska E. Chirurgiczne leczenie otyłości z punktu żywieniowca – szanse i zagrożenia [Surgical treatment of obesity from the nutritional point - opportunities and dangers]. *Pol Merkur Lekarski*. 2018;45(269):179-184.
320. Komşu-Ornek Z, Demirel F, Dursun A, et al. Leptin receptor gene Gln223Arg polymorphism is not associated with obesity and metabolic syndrome in Turkish children. *Turk J Pediatr*. 2012;54(1):20-24
321. Kořínková L, Pražienková V, Černá L, et al. Pathophysiology of NAFLD and NASH in Experimental Models: The Role of Food Intake Regulating Peptides. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:597583. Published 2020 Nov 26. doi:10.3389/fendo.2020.597583
322. Kozlitina J. Genetic Risk Factors and Disease Modifiers of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020;49(1):25-44. doi:10.1016/j.gtc.2019.09.001
323. Krasniqi E, Boshnjaku A, Wagner KH, Wessner B. Association між Polymorphisms в Vitamin D Pathway-Related Genes, Vitamin D Status, Muscle Mass and Function: A Systematic Review *Nutrients*. 2021. PMID: 34578986
324. Kratz M, Coats BR, Hisert KB, et al. Metabolic dysfunction drives a mechanistically distinct proinflammatory phenotype in adipose tissue macrophages. *Cell Metab*. 2014;20(4):614-625. doi:10.1016/j.cmet.2014.08.010.
325. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ; AHA Nutrition Committee. American Heart Association. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: new recommendations from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(2):151-152. doi:10.1161/01.atv.0000057393.97337.ae
326. Kuchay MS, Choudhary NS, Mishra SK. Pathophysiological mechanisms underlying MAFLD. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Sep 24;14(6):1875-1887. doi: 10.1016/j.dsx.2020.09.026.
327. Kulkarni AS, Gubbi S, Barzilai N. Benefits of Metformin in Attenuating the Hallmarks of Aging. *Cell Metab*. 2020;32(1):15-30. doi:10.1016/j.cmet.2020.04.001

328. Kuntz E, Pinget M, Damgé P. Cholecystokinin octapeptide: a potential growth factor for pancreatic beta cells in diabetic rats. *JOP*. 2004 Nov 10;5(6):464-75. PMID: 15536283.
329. Kupkina AV, Volosovets OP, Kryvopustov SP, Prokhorova MP, Mozyrska OV. The impact of overweight and obesity on the quality of life in children with bronchial asthma. *Wiad Lek*. 2020;73(6):1140-1144.
330. Kurilshikov A, Medina-Gomez C, Bacigalupe R, et al. Large-scale association analyses identify host factors influencing human gut microbiome composition. *Nat Genet*. 2021;53(2):156-165. doi:10.1038/s41588-020-00763-1.
331. Kuttner CS, Mancina R, Wagenpfeil G, Lammert F, Stokes CS. Four-Week Omega-3 Supplementation in Carriers of the Prostateatotic PNPLA3 p.I148M Genetic Variant: An Open-Label Study. *Lifestyle Genom*. 2019;12(1-6):10-17. doi:10.1159/000502008
332. Kwon YJ, Son DH, Chung TH, Lee YJ. A Review of the Pharmacological Efficacy and Safety of Licorice Root from Corroborative Clinical Trial Findings. *J Med Food*. 2020;23(1):12-20. doi:10.1089/jmf.2019.4459
333. Lacerda de Lucena L, Silva AS, Nascimento RAFD, et al. Відносини між BsmI polymorphism і VDR геном metylation profile, gender, metabolic profile, oxidative stress, і inflammation в adolescents. Relation entre polimorfismo BsmI y perfil de metilación del gen VDR, género, perfil metabólico, estrés oxidativo e inflamación en adolescentes. *Nutr Hosp*. 2021; 38 (5): 911-918. doi: 10.20960/nh.03383
334. Landrum MJ, Lee JM, Benson M, et al. ClinVar: improving access to variant interpretations and supporting evidence. *Nucleic Acids Res*. 2018 Jan 4;46(D1):D1062-D1067. doi: 10.1093/nar/gkx1153
335. Lascar N, Brown J, Pattison H, et al. Type 2 diabetes in adolescents and young adults. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Jan;6(1):69-80. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30186-9.

336. Latic N, Erben RG. Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure. *Int J Mol Sci.* 2020 Sep 4;21(18):6483. doi: 10.3390/ijms21186483.
337. Latorre R, Huynh J, Mazzoni M et al. Expression of the Bitter Taste Receptor, T2R38, in Enteroendocrine Cells of the Colonic Mucosa of Overweight/Obese vs. Lean Subjects. *PLoS One.* 2016 Feb 11;11(2):e0147468. doi: 10.1371/journal.pone.0147468.
338. Lauria F, Siani A, Picó C, et al. A Common Variant and the Transcript Levels of MC4R Gene Are Associated With Adiposity in Children: The IDEFICS Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):4229-4236. doi:10.1210/jc.2016-1992.
339. Lavine JA, Kibbe CR, Baan M, Sirinvaravong S, Umhoefer HM, Engler KA, Meske LM, Sacotte KA, Erhardt DP, Davis DB. Cholecystokinin expression in the  $\beta$ -cell leads to increased  $\beta$ -cell area in aged mice and protects from streptozotocin-induced diabetes and apoptosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015 Nov 15;309(10):E819-28. doi: 10.1152/ajpendo.00159.2015
340. Lee JD, Hsiao KM, Chang PJ, et al. A common polymorphism decreases LRP1 mRNA stability and is associated with increased plasma factor VIII levels. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017; 1863(6):1690-1698. doi: 10.1016/j.bbadis.2017.04.015
341. Lee K.Y, Yamamoto Y, Boucher J, et al. Shox2 is a molecular determinant of depot-specific adipocyte function [published correction appears in *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016 Apr 19;113(16):E2347]. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(28):11409-11414. doi:10.1073/pnas.1310331110.
342. Lee KJ, Moon JS, Kim NY, Ko JS. Effects of PNPLA3, TM6SF2 and SAMM50 on the development and severity of non-alcoholic fatty liver disease in children. *Pediatr Obes.* 2022;17(2):e12852. doi:10.1111/ijpo.12852
343. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, Welt CK. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:4565–4592.



344. Lehrskov LL, Christensen RH. The role of interleukin-6 in glucose homeostasis and lipid metabolism. *Semin Immunopathol.* 2019 Jul;41(4):491-499. doi: 10.1007/s00281-019-00747-2.
345. Li D, Luo ZY, Chen Y, et al. (2020). LRP1 and APOA1 Polymorphisms: Impact on Warfarin International Normalized Ratio-Related Phenotypes. *J Cardiovasc Pharmacol.* 76(1):71-76. doi: 10.1097/FJC.0000000000000834
346. Li D, Zhu H, Luo ZY, et al. LRP1 polymorphisms associated with warfarin stable dose in Chinese patients: a stepwise conditional analysis. *Pharmacogenomics.* 2020; 21(16):1169-1178. doi: 10.2217/pgs-2020-0004.
347. Li J, Niu X, Li J, Wang Q. Association of PPARG Gene Polymorphisms Pro12Ala with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-analysis. *Curr Diabetes Rev.* 2019;15(4):277-283. doi:10.2174/1573399814666180912130401.
348. Li W, Li P, Li R, et al. GLP1R Single-Nucleotide Polymorphisms rs3765467 and rs10305492 Affect  $\beta$  Cell Insulin Secretory Capacity and Apoptosis Through GLP-1. *DNA Cell Biol.* 2020 Sep;39(9):1700-1710. doi: 10.1089/dna.2020.5424
349. Li Y, Zhou D, Liu Q, Zhu W, Ye Z, He C. Gene Polymorphisms of m6A Erasers FTO and ALKBH1 Associated with Susceptibility to Gastric Cancer. *Pharmgenomics Pers Med.* 2022 May 31;15:547-559. doi: 10.2147/PGPM.S360912.
350. Liao X, Li M, Zou Y, et al. An Efficient Trimming Algorithm based on Multi-Feature Fusion Scoring Model for NGS Data. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform.* 2020;17(3):728-738. doi:10.1109/TCBB.2019.2897558
351. Liberali R, Kupek E, Assis MAA. Dietary Patterns and Childhood Obesity Risk: A Systematic Review. *Child Obes.* 2020 Mar;16(2):70-85. doi: 10.1089/chi.2019.0059.
352. Lin H, Zhang L, Zheng R et al. The prevalence, metabolic risk and effects of lifestyle intervention for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis: A PRISMA-compliant article. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(47):e8838. doi:10.1097/MD.00000000000008838.
353. Littleton SH, Trang KB, Volpe CM, Cook K, DeBruyne N, Maguire JA, Weidekamp MA, Hodge KM, Boehm K, Lu S, Chesi A, Bradfield JP, Pippin JA,

- Anderson SA, Wells AD, Pahl MC, Grant SFA. Variant-to-function analysis of the childhood obesity chr12q13 locus implicates rs7132908 as a causal variant within the 3' UTR of FAIM2. *Cell Genom.* 2024 May 8;4(5):100556. doi: 10.1016/j.xgen.2024.100556.
354. Liu J, Ren ZH, Qiang H, et al. Trends in the incidence of diabetes mellitus: results from the Global Burden of Disease Study 2017 and implications for diabetes mellitus prevention. *BMC Public Health.* 2020; 201415.
355. Liu J, Liu J, Tian L, et al. Association of ghrelin Leu72Met polymorphism with type 2 diabetes mellitus in Chinese population. *Gene.* 2012 Aug 10;504(2):309-12. doi: 10.1016/j.gene.2012.03.025.
356. Liu L, Fan Q, Zhang F, et al. A Genomewide Integrative Analysis of GWAS and eQTLs Data Identifies Multiple Genes and Gene Sets Associated with Obesity. *Biomed Res Int.* 2018;2018:3848560. doi:10.1155/2018/3848560.
357. Liu L, Zhang J, Cheng Y, Zhu M, Xiao Z, Ruan G, Wei Y. Gut microbiota: A new target for T2DM prevention and treatment. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Aug 11;13:958218. doi: 10.3389/fendo.2022.958218.
358. Liu P, Shi H, Huang C, et al. Association of LEP A19G polymorphism with cancer risk: a systematic review and pooled analysis. *Tumour Biol.* 2014;35(8):8133-8141. doi:10.1007/s13277-014-2088-5
359. Liu X, Li C, Mou C, et al. dbNSFP v4: a comprehensive database of transcript-specific functional predictions and annotations for human nonsynonymous and splice-site SNVs. *Genome Med.* 2020;12(1):103. Published 2020 Dec 2. doi:10.1186/s13073-020-00803-9
360. LiverTox: Lorcaserin, 2020; Sawong S, Pekthong D, Suknoppakit P, Winitchaikul T, Kaewkong W, Somran J, Intapa C, Parhira S, Srisawang P. *Calotropis gigantea* stem bark extracts inhibit liver cancer induced by diethylnitrosamine. *Sci Rep.* 2022 Jul 15;12(1):12151. doi: 10.1038/s41598-022-16321-0.
361. Lobstein T, Brinsden H, Neveux M. *World Obesity Atlas 2022.* 2022 (3). Ludgate House, London, 107-111 Fleet Street: 289.

362. Loh N.Y., Minchin J.E.N., Pinnick K.E., et al. RSPO3 impacts body fat distribution and regulates adipose cell biology in vitro. *Nat Commun.* 2020;11(1):2797. doi:10.1038/s41467-020-16592-z.
363. Long AE, Wilson IV, Becker DJ, Libman IM, Arena VC, Wong FS, Steck AK, Rewers MJ, Yu L, Achenbach P, Casas R, Ludvigsson J, Williams AJK, Gillespie KM. Characteristics of slow progression to diabetes in multiple islet autoantibody-positive individuals from five longitudinal cohorts: the SNAIL study. *Diabetologia.* 2018 Jun;61(6):1484-1490. doi: 10.1007/s00125-018-4591-5
364. Loos RJF, Yeo GSH. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev Genet.* 2022 Feb;23(2):120-133. doi: 10.1038/s41576-021-00414-z
365. Luat AF, Coyle L, Kamat D. The Ketogenic Diet: A Practical Guide for Pediatricians. *Pediatr Ann.* 2016 Dec 1;45(12):e446-e450. doi: 10.3928/19382359-20161109-01
366. Luo J, Cao H, Yang R, Zhang R, Pan Q. PNPLA3 rs139051 inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Clin Cases* 2018; 6 (10): 355-364. 10.12998/WJCC.V6.I10.355.
367. Luo P, Fan Y, Xiong Y, et al. Genetic variants of the GLP-1R gene affect the susceptibility and glucose metabolism of gestational diabetes mellitus: a two-center nested case-control study. *Diabetol Metab Syndr.* 2022 Dec 17;14(1):190. doi: 10.1186/s13098-022-00963-1
368. Luukkonen PK, Dufour S, Lyu K, et al. Effect of a ketogenic diet on hepatic steatosis and hepatic mitochondrial metabolism in nonalcoholic fatty liver disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(13):7347-7354. doi:10.1073/pnas.1922344117
369. Ma L, Wang S, Chen H, Cui L, Liu X, Yang H, et al. Diminished 25-OH vitamin D(3) levels and vitamin D receptor variants are associated with susceptibility to type 2 diabetes with coronary artery diseases. *J Clin Lab Anal.* 2020;34(4):e23137. Epub 2019/12/04. doi: 10.1002/jcla.23137
370. Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y, et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature.* 2014;510(7506):542-546. doi:10.1038/nature13270

371. Magkos F. Metabolically healthy obesity: what's in a name?. *Am J Clin Nutr.* 2019;110(3):533-539. doi:10.1093/ajcn/nqz133
372. Mahjoubi I, Kallel A, Sbaï MH, Ftouhi B, Ben Halima M, Jemaa Z, Feki M, Slimane H, Jemaa R, Kaabachi N. Lack of association між FokI polymorphism in vitamin D receptor gene (VDR) & type 2 diabetes mellitus в Tunisian population. *Indian J Med Res.* 2016 Jul;144(1):46-51. doi: 10.4103/0971-5916.193282
373. Mahto H, Tripathy R, Das BK, Panda AK. Асоціація між vitamin D receptor polymorphisms and systemic lupus erythematosus in Indian cohort. *Int J Rheum Dis.* 2018 Feb;21(2):468-476. doi: 10.1111/1756-185X.13245
374. Maia J, da Silva AS, do Carmo RF, et al. The association between vitamin D receptor gene polymorphisms (TaqI and FokI), Type 2 diabetes, and micro-/macrovascular complications in postmenopausal women. *Appl Clin Genet.* 2016;9:131-136. Published 2016 Aug 1. doi:10.2147/TACG.S101410
375. Makris M.C., Alexandrou A., Papatsoutsos E.G., et al. Ghrelin and Obesity: Identifying Gaps and Dispelling Myths. A Reappraisal. *In Vivo.* 2017;31(6):1047-1050. doi:10.21873/invivo.11168
376. Malden S, Gillespie J, Hughes A, et al. Забійність в молодих хлопцях і його відносинах з diagnosis of asthma, vitamin D хитрощі, ізоляції нейтральності, специфічні алергії і блискавки: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2021; 22 (3): e13129. doi: 10.1111/obr.13129
377. Malecki MT, Frey J, Moczulski D, Klupa T, Kozek E, Sieradzki J. Vitamin D receptor gen polymorphisms and asociation with typ 2 diabetes mellitus in Polish population. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2003; 111 (8): 505-509. doi: 10.1055/s-2003-44711
378. Mann JP, Pietzner M, Wittemans LB, et al. Insights into genetic variants associated with NASH-fibrosis from metabolite profiling. *Hum Mol Genet.* 2020;29(20):3451-3463. doi:10.1093/hmg/ddaa162
379. March CA, Becker DJ, Libman IM. Nutrition and Obesity in the Pathogenesis of Youth-Onset Type 1 Diabetes and Its Complications. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Mar 22;12:622901. doi: 10.3389/fendo.2021.622901

380. Mardinoglu A, Wu H, Bjornson E, et al. An Integrated Understanding of the Rapid Metabolic Benefits of a Carbohydrate-Restricted Diet on Hepatic Steatosis in Humans. *Cell Metab.* 2018;27(3):559-571.e5. doi:10.1016/j.cmet.2018.01.005
381. Mariqueo TA, Zúñiga-Hernández J. Omega-3 derivatives, specialized pro-resolving mediators: Promising therapeutic tools for the treatment of pain in chronic liver disease. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2020;158:102095. doi:10.1016/j.plefa.2020.102095
382. Markova M, Pivovarova O, Hornemann S, Sucher S, Frahnow T, Wegner K, et al. Isocaloric Diets High in Animal or Plant Protein Reduce Liver Fat and Inflammation in Individuals With Type 2 Diabetes. *Gastroenterology.* 2017 Feb;152(3):571-585.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2016.10.007
383. Martinez-Cordero E, Malacara-Hernandez JM, Martinez-Cordero C. Taste perception in normal and overweight Mexican adults. *Appetite.* 2015 Jun;89:192-5. doi: 10.1016/j.appet.2015.02.015.
384. Martín-Peláez S, Fito M, Castaner O. Mediterranean Diet Effects on Type 2 Diabetes Prevention, Disease Progression, and Related Mechanisms. A Review. *Nutrients.* 2020 Jul 27;12(8):2236. doi: 10.3390/nu12082236
385. Maruthai K, Sankar S. D Статус i VDR Gene Expression в Pediatric Tuberculosis Disease. *Immunol Invest.* 2022; 51 (1): 73-87. doi:10.1080/08820139.2020.1810702
386. Masson O, Chavey C, Dray C, et al. LRP1 receptor controls adipogenesis and is up-regulated in human and mouse obese adipose tissue. *PLoS One.* 2009; 4(10):e7422. doi: 10.1371/journal.pone.0007422.
387. May CE, Dus M. Confection Confusion: Interplay Between Diet, Taste, and Nutrition. *Trends Endocrinol Metab.* 2021 Feb;32(2):95-105. doi: 10.1016/j.tem.2020.11.011.
388. McCarthy HD, Cole TJ, Fry T et al. Body fat reference curves for children//*Int J Obes (Lond).* 2006 Apr.; 30 (4):598-602. doi: 10.1038/sj.ijo.0803232
389. McGuire S. Centers for Disease Control and Prevention. 2013. Strategies to Prevent Obesity and Other Chronic Diseases: The CDC Guide to Strategies to

Support Breastfeeding Mothers and Babies. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, 2013. *Adv Nutr.* 2014 May 14;5(3):291-2. doi: 10.3945/an.114.005900.

390. McLaughlin CM, Harnedy-Rothwell PA, Lafferty RA, et al. Macroalgal protein hydrolysates from *Palmaria palmata* influence the 'incretin effect' in vitro via DPP-4 inhibition and upregulation of insulin, GLP-1 and GIP secretion. *Eur J Nutr.* 2021;60(8):4439-4452. doi:10.1007/s00394-021-02583-3

391. McLaughlin T., Lamendola C., Coghlan N., et al. Subcutaneous adipose cell size and distribution: relationship to insulin resistance and body fat. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(3):673-680. doi:10.1002/oby.20209.

392. Memon MA, Baig S, Siddiqui PQR. Fok1 VDR Gene Polymorphisms як ризик фактор для Diabetes Mellitus. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2022; 32 (5): 581-585. doi:10.29271/jcpsp.2022.05.581

393. Mendoza MF, Kachur SM, Lavie CJ. Hypertension in obesity. *Curr Opin Cardiol.* 2020 Jul;35(4):389-396. doi: 10.1097/HCO.0000000000000749.

394. Menegucci T, Chagas EFB, de Oliveira Zanuso B, Quesada K, Dos Santos Haber JF, Menegucci Zutin TL, et al. The Influence of Body Fat and Lean Mass on HbA1c and Lipid Profile in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Diseases.* 2023 Sep 23;11(4):125. doi: 10.3390/diseases11040125.

395. Mennella JA, Bobowski NK. The sweetness and bitterness of childhood: Insights from basic research on taste preferences. *Physiol Behav.* 2015 Dec 1;152(Pt B):502-7. doi: 10.1016/j.physbeh.2015.05.015.

396. Mesgari-Abbasi M, Abbasalizad Farhangi M. C-Reactive protein in association with metabolic syndrome ingredients in obese individuals. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2020 Jan-Mar;16(1):37-42. doi: 10.4183/aeb.2020.37

397. Michałowska J, Miller-Kasprzak E, Seraszek-Jaros A, et al. Association of GLP1R variants rs2268641 and rs6923761 with obesity and other metabolic parameters in a Polish cohort. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Oct 19;13:1000185. doi: 10.3389/fendo.2022.1000185.

398. Michalska M., Zorena K., Wąż P. et al. Gaseous Pollutants and Particulate Matter (PM) in Ambient Air and the Number of New Cases of Type 1 Diabetes in Children and Adolescents in the Pomeranian Voivodeship, Poland. *Biomed Res Int.* 2020 Feb 11;2020:1648264. doi: 10.1155/2020/1648264.
399. Miethel S, Karsonova A, Karaulov A, Renz H. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Oct;146(4):685-693. doi: 10.1016/j.jaci.2020.08.011
400. Migliaccio S, Di Nisio A, Mele C, et al. Obesity and hypovitaminosis D: causality or casualty? *Int J Obes Suppl.* 2019;9(1):20-31. doi:10.1038/s41367-019-0010-8;
401. Miller AC, Polgreen LA, Segre EM et al. Variations in Marginal Taste Perception by Body Mass Index Classification: A Randomized Controlled Trial. *J Acad Nutr Diet.* 2020 Jan;120(1):45-52. doi: 10.1016/j.jand.2019.05.018.
402. Miller LJ, Harikumar KG, Wooten D, Sexton PM. Roles of Cholecystokinin in the Nutritional Continuum. *Physiology and Potential Therapeutics. Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Jun 2;12:684656. doi: 10.3389/fendo.2021.684656
403. Mirabelli M, Chiefari E, Arcidiacono B, Corigliano DM, Brunetti FS, Maggisano V, Russo D, Foti DP, Brunetti A. Mediterranean Diet Nutrients to Turn the Tide against Insulin Resistance and Related Diseases. *Nutrients.* 2020 Apr 12;12(4):1066. doi: 10.3390/nu12041066.
404. Miraglia del Giudice E., Santoro N., Cirillo G., et al. Molecular screening of the ghrelin gene in Italian obese children: the Leu72Met variant is associated with an earlier onset of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004 Mar;28(3):447-50. doi: 10.1038/sj.ijo.0802572.
405. Mizuno TM, Lew PS. Regulation of Activating Transcription Factor 4 (ATF4) Expression by Fat Mass and Obesity-Associated (FTO) in Mouse Hepatocyte Cells. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2021 Apr-Jun;17(1):26-32. doi: 10.4183/aeb.2021.26.
406. Mizuno TM. Fat Mass and Obesity Associated (FTO) Gene and Hepatic Glucose and Lipid Metabolism. *Nutrients.* 2018 Nov 1;10(11):1600. doi: 10.3390/nu10111600.

407. Mose LE, Perou CM, Parker JS. Improved indel detection in DNA and RNA via realignment with ABRA2. *Bioinformatics*. 2019;35(17):2966-2973. doi:10.1093/bioinformatics/btz033
408. Mota de Sá P., Richard A.J., Hang H., Stephens J.M. Transcriptional Regulation of Adipogenesis. *Compr Physiol*. 2017;7(2):635-674. doi:10.1002/cphy.c160022.
409. Mueller PA, Kojima Y, Huynh KT, et al. Macrophage LRP1 (Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 1) Is Required for the Effect of CD47 Blockade on Efferocytosis and Atherogenesis-Brief Report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022; 42(1):e1-e9. doi: 10.1161/ATVBAHA.121.316854
410. Murag S., Ahmed A., Kim D. Recent epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. *Gut Liver*. 2021; 15:206-216. doi: 10.5009/gnl20127
411. Najafi M, Rafiei A, Ghaemi A, Hosseini V. Association between rs738408, rs738409 and rs139051 polymorphisms in PNPLA3 gene and non-alcoholic fatty liver disease. *Gene Rep* 2022;26. doi: 10.1016/j.genrep.2021.101472
412. Namjou B, Lingren T, Huang Y, et al. GWAS and enrichment analyses of non-alcoholic fatty liver disease identify new trait-associated genes and pathways across eMERGE Network. *BMC Med*. 2019;17(1):135. Published 2019 Jul 17. doi:10.1186/s12916-019-1364-z
413. Nas A, Mirza N, Hägele F, et al. Impact of breakfast skipping compared with dinner skipping on regulation of energy balance and metabolic risk. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(6):1351-1361. doi:10.3945/ajcn.116.151332.
414. Neeland IJ, Ross R, Després JP, Matsuzawa Y, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P, Santos RD, Arsenault B, Cuevas A, Hu FB, Griffin B, Zambon A, Barter P, Fruchart JC, Eckel RH; International Atherosclerosis Society; International Chair on Cardiometabolic Risk Working Group on Visceral Obesity. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Sep;7(9):715-725. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30084-1.



415. Neves JPR, Queiroz DJM, Araújo EPS, et al. Variants rs1544410 and rs2228570 of the vitamin D receptor gene and glycemic levels in adolescents from Northeast Brazil. *Nutr Hosp* 2020;37(1):21-27. doi.org/10.20960/nh.02587
416. Nguyen NNT, Lim YS, Nguyen LP, Tran SC, Luong TTD, Nguyen TTT, Pham HT, Mai HN, Choi JW, Han SS, Hwang SB. Hepatitis C Virus Modulates Solute carrier family 3 member 2 for Viral Propagation. *Sci Rep*. 2018 Oct 19;8(1):15486. doi: 10.1038/s41598-018-33861-6.
417. Nicklas TA, Qu H, Hughes SO, He M, Wagner SE, Foushee HR, Shewchuk RM. Self-perceived lactose intolerance results in lower intakes of calcium and dairy foods and is associated with hypertension and diabetes in adults. *Am J Clin Nutr*. 2011 Jul;94(1):191-8. doi: 10.3945/ajcn.110.009860.
418. Nobili V, Alkhoury N, Alisi A, Della Corte C, Fitzpatrick E, Raponi M, Dhawan A. Nonalcoholic fatty liver disease: a challenge for pediatricians. *JAMA Pediatr*. 2015 Feb;169(2):170-6. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.2702. PMID: 25506780.
419. Nunziata A, Funcke JB, Borck G, et al. Functional and Phenotypic Characteristics of Human Leptin Receptor Mutations. *J Endocr Soc*. 2018 Sep 17;3(1):27-41. doi: 10.1210/js.2018-00123
420. de Oliveira CPMS, Cotrim HP, Arrese M. Factores de riesgo de la enfermedad por hígado graso no alcohólico en poblaciones de Latinoamérica: situación actual y perspectivas. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2019 May 29;13(Suppl 1):S5-S8. Spanish. doi: 10.1002/cld.837.
421. Oliveira MC, Vullings J, van de Loo FAJ. Osteoporosis and osteoarthritis are two sides of the same coin paid for obesity. *Nutrition*. 2020 Feb;70:110486. doi: 10.1016/j.nut.2019.04.001.
422. Oliveros E, Somers VK, Sochor O, Goel K, Lopez-Jimenez F. The concept of normal weight obesity. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014 Jan-Feb;56(4):426-33. doi: 10.1016/j.pcad.2013.10.003
423. O'Neill B, Raggi P. The ketogenic diet: Pros and cons. *Atherosclerosis*. 2020 Jan;292:119-126. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.021

424. Ortega FJ, Agüera Z, Sabater M et al. Genetic variations of the bitter taste receptor *TAS2R38* are associated with obesity and impact on single immune traits. *Mol Nutr Food Res*. 2016 Jul;60(7):1673-83. doi: 10.1002/mnfr.201500804
425. Ortega PEN, Meneses ME, Delgado-Enciso I, Irecta-Nájera CA, Castro-Quezada I, Solís-Hernández R, Flores-Guillén E, García-Miranda R, Valladares-Salgado A, Locia-Morales D, Ochoa-Díaz-López H. Association of rs9939609-FTO with metabolic syndrome components among women from Mayan communities of Chiapas, Mexico. *J Physiol Anthropol*. 2021 Aug 28;40(1):11. doi: 10.1186/s40101-021-00259-9.
426. Overberg J, Hummel T, Krude H et al. Differences in taste sensitivity between obese and non-obese children and adolescents. *Arch Dis Child*. 2012 Dec;97(12):1048-52. doi: 10.1136/archdischild-2011-301189.
427. Paasela M, Kolho KL, Vaarala O, et al. Lactose inhibits regulatory T-cell-mediated suppression of effector T-cell interferon- $\gamma$  and IL-17 production. *Br J Nutr*. 2014 Dec 14;112(11):1819-25. doi: 10.1017/S0007114514001998;
428. Pacifico L, Di Martino M, Anania C, Andreoli GM, Bezzi M, Catalano C, Chiesa C. Pancreatic fat and  $\beta$ -cell function in overweight/obese children with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2015 Apr 21;21(15):4688-95. doi: 10.3748/wjg.v21.i15.4688.
429. Pahuja DN, DeLuca HF. Stimulation intestinal calcium transport and bone calcium mobilization by prolactin in vitamin D-deficient rats. *Science*. 1981; 214 (4524): 1038-1039. doi:10.1126/science.7302575
430. Pan Q, Zhang RN, Wang YQ, et al. Linked PNPLA3 polymorphisms confer susceptibility to nonalcoholic steatohepatitis and decreased viral load in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol*. 2015;21(28):8605-8614. doi:10.3748/wjg.v21.i28.8605
431. Panfoli I, Puddu A, Bertola N, Ravera S, Maggi D. The Hormetic Effect of Metformin: "Less Is More"? *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 11;22(12):6297. doi: 10.3390/ijms22126297. PMID: 34208371; PMCID: PMC8231127.

432. Pappachan JM, Babu S, Krishnan B, Ravindran NC. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Clinical Update. *J Clin Transl Hepatol*. 2017 Dec 28;5(4):384-393. doi: 10.14218/JCTH.2017.00013.
433. Parikh H., Groop L. Candidate genes for type 2 diabetes. *Rev Endocr Metab Disord*. 2004;5(2):151-176. doi:10.1023/B:REMD.0000021437.46773.26.
434. Park JM, Park DH, Song Y, et al. Understanding the genetic architecture of the metabolically unhealthy normal weight and metabolically healthy obese phenotypes in a Korean population. *Sci Rep*. 2021;11(1):2279. doi:10.1038/s41598-021-81940-y
435. Parra-Vargas M, Rodriguez-Echevarria R, Jimenez-Chillaron JC. Nutritional Approaches for the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Evidence-Based Review. *Nutrients*. 2020 Dec 17;12(12):3860. doi: 10.3390/nu12123860;
436. Patel AP, Meghji S, Phillips JS. Accuracy of clinical scoring tools for the diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*. 2020 Apr;130(4):1034-1043. doi: 10.1002/lary.28146.
437. Pathak V, Flatt PR, Irwin N. Cholecystokinin (CCK) and related adjunct peptide therapies for the treatment of obesity and type 2 diabetes. *Peptides*. 2018 Feb;100:229-235. doi: 10.1016/j.peptides.2017.09.007.
438. Patoulias DI, Kalogirou MS. Lean non-alcoholic fatty liver disease: do not forget diabetes. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*. 2019 Dec 2;4:e248-e249. doi: 10.5114/amsad.2019.90146.
439. Perna S, Riva A, Nicosanti G et al. Association of the bitter taste receptor gene TAS2R38 (polymorphism RS713598) with sensory responsiveness, food preferences, biochemical parameters and body-composition markers. A cross-sectional study in Italy. *Int J Food Sci Nutr*. 2018 Mar;69(2):245-252. doi: 10.1080/09637486.2017.1353954.
440. Perrini S., Ficarella R., Picardi E., et al. Differences in gene expression and cytokine release profiles highlight the heterogeneity of distinct subsets of adipose tissue-derived stem cells in the subcutaneous and visceral adipose tissue in humans. *PLoS One*. 2013;8(3):e57892. doi:10.1371/journal.pone.0057892.

441. Petridou A, Siopi A, Mougios V. Exercise in the management of obesity. *Metabolism*. 2019;92:163-169. doi:10.1016/j.metabol.2018.10.009
442. Piché ME, Tchernof A, Després JP. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. *Circ Res*. 2020 May 22;126(11):1477-1500. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316101.
443. Pilz S, Zittermann A, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Lerchbaum E, Keppel MH, Grübler MR, März W, Pandis M. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence// *Endocr Connect*. 2019 Feb 1;8(2):R27-R43. doi: 10.1530/EC-18-0432.
444. Pimentel G, Burton KJ, Rosikiewicz M, et al. Blood lactose after dairy product intake in healthy men. *Br J Nutr*. 2017 Dec;118(12):1070-1077. doi: 10.1017/S0007114517003245.
445. Pingitore P, Romeo S. The role of PNPLA3 in health and disease. *Biochimica Et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2019; 1864(6): 900-906. doi:10.1016/j.bbalip.2018.06.018
446. Pinyopornpanish K, Leerapun A, Pinyopornpanish K, Chattipakorn N. Effects of Metformin on Hepatic Steatosis in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Diabetes: Insights from the Cellular to Patient Levels. *Gut Liver*. 2021 Nov 15;15(6):827-840. doi: 10.5009/gnl20367.
447. Pîrsean C, Neagu C, Stefan-van Staden RI et al. The salivary levels of leptin and interleukin-6 as potential inflammatory markers in children obesity. *PLoS One*. 2019 Jan 3;14(1):e0210288. doi: 10.1371/journal.pone.0210288
448. Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr*. 2019;38(2):485-521. doi:10.1016/j.clnu.2018.12.022
449. Plaza A, Merino B, Cano V, Domínguez G, Pérez-Castells J, Fernández-Alfonso MS, Sengenès C, Chowen JA, Ruiz-Gayo M. Cholecystokinin is involved in triglyceride fatty acid uptake by rat adipose tissue. *J Endocrinol*. 2018 Mar;236(3):137-150. doi: 10.1530/JOE-17-0580.

450. Poeta M, Pierri L, Vajro P. Gut-Liver Axis Derangement in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Children (Basel)*. 2017 Aug 2;4(8):66. doi: 10.3390/children4080066.
451. Polyzos SA, Mantzoros CS. Obesity: seize the day, fight the fat. *Metabolism*. 2019 Mar;92:1-5. doi: 10.1016/j.metabol.2018.12.011.
452. Poorolajal J, Sahraei F, Mohamdadi Y, et al. Behavioral factors influencing childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Res Clin Pract*. 2020 Mar-Apr;14(2):109-118. doi: 10.1016/j.orcp.2020.03.002.
453. Popadowska A, Kempinska-Podhorodecka A. Relation of the C/T-13910 LCT Polymorphism with Body Composition Measures and Their Modulation by Dairy Products in a Caucasian Men. *Am J Mens Health*. 2021;15(2):15579883211007272. doi:10.1177/15579883211007272
454. Pramono A, Jocken JWE, Adriaens ME, et al. The association between vitamin D receptor polymorphisms and tissue-specific insulin resistance in human obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2021;45(4):818-827. doi:10.1038/s41366-021-00744-2
455. Pramono A, Jocken JWE, Essers YPG, Goossens GH, Blaak EE. Vitamin D and Tissue-Specific Insulin Sensitivity in Humans With Overweight/Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104 (1): 49-56. doi: 10.1210/jc.2018-00995
456. Preedy MEJ, Baliga RS, Hobbs AJ. Multiplicity of Nitric Oxide and Natriuretic Peptide Signaling in Heart Failure. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020 May;75(5):370-384. doi: 10.1097/FJC.0000000000000724.
457. Raffin M, Bonnot et al. Hormonal Risk Factors for Osteoporosis: Pízhnı Profile Among Antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2018; 28 (10): 719-726. doi: 10.1089/cap.2017.0158
458. Ragab HM, Attaby FA, El Maksoud NA, Amin MA, Abdelhakim HK, Elaziz WA. Association between rs738409 and rs139051 SNPs of the PNPLA3 gene and the presence of NAFLD. *Egypt J Chem* 2022;65(9):127-137. doi:10.21608/ejchem.2022.110164.5055
459. Ragino YI, Stakhneva EM, Polonskaya YV, Kashtanova EV. The Role of Secretory Activity Molecules of Visceral Adipocytes in Abdominal Obesity in the

Development of Cardiovascular Disease: A Review. *Biomolecules*. 2020 Feb 28;10(3):374. doi: 10.3390/biom10030374.

460. Rakateli L, Huchzermeier R, van der Vorst EPC. AhR, PXR та CAR: від Xenobiotic Receptors до Metabolic Sensors. *Cells*. 2023; 12 (23): 2752. doi: 10.3390/cells12232752.

461. Raljevic D, Peršić V, Markova-Car E, Cindric L, Miškulin R, Žuvic M, et al. Study vitamin D receptor gene polymorphisms in cohort of myocardial infarction patients with coronary artery disease. *BMC cardiovascular disorders*. 2021; 21 (1): 188. doi: 10.1186/s12872-021-01959-x

462. Rana S., Bhatti A.A. Association and interaction of the FTO rs1421085 with overweight/obesity in a sample of Pakistani individuals. *Eat Weight Disord*. 2019;10.1007/s40519-019-00765-x. doi:10.1007/s40519-019-00765-x.

463. Ranasinghe P, Jayawardena R, Gamage N, Pujitha Wickramasinghe V, Hills AP. The range of non-traditional anthropometric parameters to define obesity and obesity-related disease in children: a systematic review. *Eur J Clin Nutr*. 2020 Aug 14. doi: 10.1038/s41430-020-00715-2.

464. Ravera S, Cossu V, Tappino B, Nicchia E, Dufour C, Cavani S, Sciutto A, Bolognesi C, Columbaro M, Degan P, Cappelli E. Concentration-dependent metabolic effects of metformin in healthy and Fanconi anemia lymphoblast cells. *J Cell Physiol*. 2018 Feb;233(2):1736-1751. doi: 10.1002/jcp.26085.

465. Rehfeld JF. Cholecystokinin and Panic Disorder: Reflections on the History and Some Unsolved Questions. *Molecules*. 2021 Sep 17;26(18):5657. doi: 10.3390/molecules26185657.

466. Rehfeld JF. Cholecystokinin and the hormone concept. *Endocr Connect*. 2021 Mar;10(3):R139-R150. doi: 10.1530/EC-21-0025.

467. Rehfeld JF. Cholecystokinin-From Local Gut Hormone to Ubiquitous Messenger. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017 Apr 13;8:47. doi: 10.3389/fendo.2017.00047.

468. Reilly S.M., Saltiel A.R. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(11):633-643. doi:10.1038/nrendo.2017.90.

469. Reinehr T, Roth CL. The gut sensor as regulator of body weight. *Endocrine*. 2015;49(1):35-50. doi:10.1007/s12020-014-0518-1
470. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017 Sep;60(9):1577-1585. doi: 10.1007/s00125-017-4342-z.
471. Rentzsch P, Witten D, Cooper GM, Shendure J, Kircher M. CADD: predicting the deleteriousness of variants throughout the human genome. *Nucleic Acids Res*. 2018 Oct 29. doi: 10.1093/nar/gky101
472. Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet*. 2016 Jun 4;387(10035):2340-2348. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30507-4
473. Richard AJ, White U, Elks CM, Stephens JM. Adipose Tissue: Physiology to Metabolic Dysfunction. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; April 4, 2020.
474. Richards S, Aziz N, Bale S et al.; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015 May;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30
475. Rishor-Olney CR, Hinson MR. Mediterranean Diet. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; March 27, 2023.
476. Risso DS, Mezzavilla M, Pagani L et al. Global diversity in the TAS2R38 bitter taste receptor: revisiting a classic evolutionary PROPosal. *Sci Rep*. 2016 May 3;6:25506. doi: 10.1038/srep25506.
477. Ritter MJ, Amano I, Hollenberg AN. Thyroid Hormone Signaling and the Liver. *Hepatology*. 2020 Aug;72(2):742-752. doi: 10.1002/hep.31296.
478. Rivera-León E.A., Llamas-Covarrubias M.A., Sánchez-Enríquez S., et al. Leu72Met polymorphism of GHRL gene decreases susceptibility to type 2 diabetes mellitus in a Mexican population. *BMC Endocr Disord*. 2020 Jul 22;20(1):109. doi: 10.1186/s12902-020-00596-3.

479. Robino A, Rosso N, Guerra M et al. Taste perception and expression in stomach of bitter taste receptor *tas2r38* in obese and lean subjects. *Appetite*. 2021 Nov 1;166:105595. doi: 10.1016/j.appet.2021.105595.
480. Rohde K, Keller M, la Cour Poulsen L, Blüher M, Kovacs P, Böttcher Y. Genetics and epigenetics in obesity. *Metabolism*. 2019;92:37-50. doi:10.1016/j.metabol.2018.10.007.
481. Rohde K, Schamarek I, Blüher M. Consequences of Obesity on the Sense of Taste: Taste Buds as Treatment Targets? *Diabetes Metab J*. 2020 Aug;44(4):509-528. doi: 10.4093/dmj.2020.0058.
482. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Korenfeld Y, Boarin S, Korinek J, Jensen MD, Parati G, Lopez-Jimenez F. Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality. *Eur Heart J*. 2010 Mar;31(6):737-46. doi: 10.1093/eurheartj/ehp487.
483. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Feb;92(2):405-13. doi: 10.1210/jc.2006-1864.
484. Roumi Z, Salimi Z, Mahmoudi Z, Mobarakeh KA, Ladaninezhad M, Zeinalabedini M, Keshavarz Mohammadian M, Shamsi-Goushki A, Saeedirad Z, Bahar B, Khoshdooz S, Kalantari N, Azizi Tabesh G, Doaei S, Gholamalizadeh M. Efficacy of a Comprehensive Weight Reduction Intervention in Male Adolescents With Different *FTO* Genotypes. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2024 May;7(3):e00483. doi: 10.1002/edm2.483.
485. Ruiz-Ballesteros AI, Meza Parra-Rojas I, de la Cruz-Mosso U. Association of Vitamin D Metabolism Gene Polymorphisms with Autoimmunity: Evidence in Population Genetic Studies. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 17;21(24):9626. doi: 10.3390/ijms21249626
486. Saggese G, Vierucci F, Prodam F et al. Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social



- Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. *Ital J Pediatr.* 2018 May 8;44(1):51. doi: 10.1186/s13052-018-0488-7;
487. Sahoo K, Sahoo B, Choudhury AK, Sofi NY, Kumar R, Bhadoria AS. Childhood obesity: causes and consequences. *J Family Med Prim Care.* 2015;4(2):187-192. doi:10.4103/2249-4863.154628.
488. Sakurai Y, Kubota N, Yamauchi T, Kadowaki T. Role of Insulin Resistance in MAFLD. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 16;22(8):4156. doi: 10.3390/ijms22084156
489. Salamt N, Muhajir M, Aminuddin A, Ugusman A. The effects of exercise on vascular markers and C-reactive protein among obese children and adolescents: An evidence-based review. *Bosn J Basic Med Sci.* 2020;20(2):149-156. Published 2020 May 1. doi:10.17305/bjbms.2019.4345
490. Saliba LF, Reis RS, Brownson RC, et al. Obesity-related gene ADRB2, ADRB3 and GHRL polymorphisms and the response to a weight loss diet intervention in adult women. *Genet Mol Biol.* 2014 Mar;37(1):15-22. doi: 10.1590/s1415-47572014000100005.
491. Sanaullah A, Zhi D, Zhang S. d-PBWT: dynamic positional Burrows-Wheeler transform. *Bioinformatics.* 2021;37(16):2390-2397. doi:10.1093/bioinformatics/btab117
492. Sandvik P., Ek A., Eli K., Somaraki M., Bottai M., Nowicka P. Picky eating in an obesity intervention for preschool-aged children - what role does it play, and does the measurement instrument matter?. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2019;16(1):76. Published 2019 Sep 3. doi:10.1186/s12966-019-0845-y.
493. Santaliestra-Pasías AM, González-Gil EM, Pala V, Intemann T, Hebestreit A, Russo P, et al.; IDEFICS Consortium. Predictive associations between lifestyle behaviours and dairy consumption: The IDEFICS study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020 Mar 9;30(3):514-522. doi: 10.1016/j.numecd.2019.10.006.
494. Santos J.L., Ho-Urriola J.A., González A., et al. Association between eating behavior scores and obesity in Chilean children. *Nutr J.* 2011;10:108. doi:10.1186/1475-2891-10-108.

495. Saponaro F, Saba A, Zucchi R. An Update on Vitamin D Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 8;21(18):6573. doi: 10.3390/ijms21186573.
496. Sathananthan A, Man CD, Micheletto F, et al. Common genetic variation in GLP1R and insulin secretion in response to exogenous GLP-1 in nondiabetic subjects: a pilot study. *Diabetes Care*. 2010 Sep;33(9):2074-6. doi: 10.2337/dc10-0200.
497. Sato S, Mukai Y. Modulation of Chronic Inflammation by Quercetin: The Beneficial Effects on Obesity. *J Inflamm Res*. 2020 Aug 4;13:421-431. doi: 10.2147/JIR.S228361.
498. Sattar NA, Shaheen S, Hussain F, Jamil A. Association Analysis of vitamin D receptor Gene polymorphisms in North England population with Type 2 diabetes mellitus. *Afr Health Sci*. 2021 Mar;21(1):8-14. doi: 10.4314/ahs.v21i1.3
499. Schachter S, Gross LP. Manipulated time and eating behavior. *J Pers Soc Psychol*. 1968;10(2):98-106. doi:10.1037/h0026285
500. Schellong K, Schulz S, Harder T, Plagemann A. Birth weight and long-term overweight risk: systematic review and a meta-analysis including 643,902 persons from 66 studies and 26 countries globally. *PLoS One*. 2012;7(10):e47776. doi:10.1371/journal.pone.0047776.
501. Schleinitz D., Böttcher Y., Blüher M., et al. The genetics of fat distribution. *Diabetologia*. 2014;57(7):1276-1286. doi:10.1007/s00125-014-3214-z.
502. Schlosser M, Mueller PW, Törn C et al. Diabetes Antibody Standardization Program: evaluation of assays for insulin autoantibodies. *Diabetologia*. 2010 Dec;53(12):2611-20. doi: 10.1007/s00125-010-1915-5.
503. Schoch CL, Ciufu S, Domrachev M, et al. NCBI Taxonomy: a comprehensive update on curation, resources and tools. *Database (Oxford)*. 2020;2020:baaa062. doi:10.1093/database/baaa062
504. Schulze MB. Metabolic health in normal-weight and obese individuals. *Diabetologia*. 2019;62(4):558-566. doi:10.1007/s00125-018-4787-8
505. Schwimmer JB, Ugalde-Nicalo P, Welsh JA, Angeles JE, Cordero M, Harlow KE, et al. Effect of a Low Free Sugar Diet vs Usual Diet on Nonalcoholic Fatty Liver

Disease in Adolescent Boys: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Jan 22;321(3):256-265. doi: 10.1001/jama.2018.20579.

506. Scorletti E, Byrne CD. Extrahepatic Diseases and NAFLD: The Triangular Relationship between NAFLD, Type 2-Diabetes and Dysbiosis. *Dig Dis*. 2016;34 Suppl 1:11-8. doi: 10.1159/000447276.

507. Scorletti E, Byrne CD. Omega-3 fatty acids and non-alcoholic fatty liver disease: Evidence of efficacy and mechanism of action. *Mol Aspects Med*. 2018 Dec;64:135-146. doi: 10.1016/j.mam.2018.03.001.

508. Scudiero O, Pero R, Ranieri A, Terracciano D, Fimiani F, Cesaro A, Gentile L, Leggiero E, Laneri S, Moscarella E, Mazzaccara C, Frisso G, D'Alicandro G, Limongelli G, Pastore L, Calabrò P, Lombardo B. Childhood obesity: an overview of laboratory medicine, exercise and microbiome. *Clin Chem Lab Med*. 2019 Dec 10;58(9):1385-1406. doi: 10.1515/cclm-2019-0789.

509. Senese R, Cioffi F, Petito G, Goglia F, Lanni A. Thyroid hormone metabolites and analogues. *Endocrine*. 2019 Oct;66(1):105-114. doi: 10.1007/s12020-019-02025-5.

510. Seo YG. Side Effects Associated with Liraglutide Treatment for Obesity as Well as Diabetes. *J Obes Metab Syndr*. 2021 Mar 30;30(1):12-19. doi: 10.7570/jomes20059.

511. Shadrin OH, Haiduchyk HA, Horianska MH. Vitamin D Status in Young Children with Gastrointestinal Manifestations of Food Allergy. *Modern pediatrics. Ukraine*. 2021; 1(113): 1(113): 74–80. doi 10.15574/SP.2021.113.74

512. Shalof H, Dimitri P, Shuweihdi F, Offiah AC. "Which skeletal imaging modality is best for assessing bone health in children and young adults compared to DXA? A systematic review and meta-analysis". *Bone*. 2021 Sep;150:116013. doi: 10.1016/j.bone.2021.116013

513. Shariq OA, McKenzie TJ. Obesity-related hypertension: a review of pathophysiology, management, and the role of metabolic surgery. *Gland Surg*. 2020 Feb;9(1):80-93. doi: 10.21037/gs.2019.12.03.

514. Sheikh HI, Dougherty LR, Hayden EP, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor gene polymorphism (Leu260Phe) is associated with morning cortisol in preschoolers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010 Aug 16;34(6):980-3. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.05.007.
515. Shi XY, Huang AP, Xie DW, Yu XL. Association of vitamin D receptor gene variants with polycystic ovar syndrome: a meta-analysis. *BMC Med Genet*. 2019;20(1):32. Published 2019 Feb 14. doi:10.1186/s12881-019-0763-5
516. Shiha G, Korenjak M, Eskridge W, Casanovas T, Velez-Moller P, Högström S, et al. Redefining fatty liver disease: an international patient perspective. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jan;6(1):73-79. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30294-6.
517. Shin DM, Hwang MY, Kim BJ, et al. GEN2VCF: a converter for human genome imputation output format to VCF format. *Genes Genomics*. 2020;42(10):1163-1168. doi:10.1007/s13258-020-00982-0
518. Silva MAFS, Dechichi P, Limirio PHJO. Impact of Childhood Obesity on Bone Metabolism. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2020 Aug;17(4):308-316. doi: 10.17458/per.vol17.2020.sdl.childhoodobesitybonemetabolism.
519. Silventoinen K, Konttinen H. Obesity and eating behavior from the perspective of twin and genetic research. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020;109:150-165. doi:10.1016/j.neubiorev.2019.12.012.
520. Šimundić A-M. Measures of Diagnostic Accuracy: Basic Definitions. *EJIFCC*. 2009 Jan;19(4):203–11
521. Smagris E, BasuRay S, Li J, et al. Pnpla3I148M knockin mice accumulate PNPLA3 on lipid droplets and develop hepatic steatosis. *Hepatology*. 2015;61(1):108-118. doi:10.1002/hep.27242
522. Smith CE, Tucker KL, Lee YC, et al. Low-density lipoprotein receptor-related protein 1 variant interacts with saturated fatty acids in Puerto Ricans. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(3):602-8. doi: 10.1002/oby.20001.
523. Smith GI, Mittendorfer B, Klein S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *J Clin Invest*. 2019 Oct 1;129(10):3978-3989. doi: 10.1172/JCI129186. PMID: 31524630; PMCID: PMC6763224.

524. Smith JL, Estus S, Lennie TA et al. TAS2R38 PAV Haplotype Predicts Vegetable Consumption in Community-Dwelling Caucasian Adults at Risk for Cardiovascular Disease. *Biol Res Nurs.* 2020 Jul;22(3):326-333. doi: 10.1177/1099800420913935.
525. Soukas AA, Hao H, Wu L. Metformin as Anti-Aging Therapy: Is It for Everyone? *Trends Endocrinol Metab.* 2019 Oct;30(10):745-755. doi: 10.1016/j.tem.2019.07.015.
526. Speakman J.R. The Fat Mass and Obesity Related' (FTO) gene: Mechanisms of Impact on Obesity and Energy Balance. *Curr Obes Rep.* 2015;4(1):73-91. doi:10.1007/s13679-015-0143-1.
527. Speakman JR, Hall KD. Carbohydrates, insulin, and obesity. *Science.* 2021;372(6542):577-578. doi:10.1126/science.aav0448.
528. Spence C. What is the link between personality and food behavior? *Curr Res Food Sci.* 2021 Dec 8;5:19-27. doi: 10.1016/j.crfs.2021.12.001.
529. Spinelli S, Monteleone E. Food Preferences and Obesity. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2021 Apr;36(2):209-219. doi: 10.3803/EnM.2021.105.
530. Srivastava A., Mittal B., Prakash J., et al. Evaluation of MC4R [rs17782313, rs17700633], AGRP [rs3412352] and POMC [rs1042571] Polymorphisms with Obesity in Northern India. *Oman Med J.* 2014;29(2):114-118. doi:10.5001/omj.2014.28
531. Stafeev I, Podkuychenko N, Michurina S, et al. Low proliferative potential of adipose-derived stromal cells associates with hypertrophy and inflammation in subcutaneous and omental adipose tissue of patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2019;33(2):148-159. doi:10.1016/j.jdiacomp.2018.10.011
532. Stasinou E, Argyraki M, Sotiriadou F, Lambropoulos A, Fotoulaki M. Association between rs738409 and rs2896019 single-nucleotide polymorphisms of phospholipase domain-containing protein 3 and susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease in Greek children and adolescents. *Ann Gastroenterol* 2022;35(3):297-306. 10.20524/aog.2022.070

533. Stefan N, Schulze MB. Trends in Obesity Among Low-Income Young Children. *JAMA*. 2019;322(17):1713-1714. doi:10.1001/jama.2019.14220
534. Stefan N. Causes, consequences, and treatment of metabolically unhealthy fat distribution. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(7):616-627. doi:10.1016/S2213-8587(20)30110-8
535. Steinacher D, Claudel T, Trauner M. Therapeutic Mechanisms of Bile Acids and Nor-Ursodeoxycholic Acid in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis*. 2017;35(3):282-287. doi: 10.1159/000454853.
536. Steinert RE, Feinle-Bisset C, Asarian L, Horowitz M, Beglinger C, Geary N. Ghrelin, CCK, GLP-1, and PYY(3-36): Secretory Controls and Physiological Roles in Eating and Glycemia in Health, Obesity, and After RYGB. *Physiol Rev*. 2017 Jan;97(1):411-463. doi: 10.1152/physrev.00031.2014.
537. Stenson PD, Mort M, Ball EV, et al. The Human Gene Mutation Database (HGMD®): optimizing its use in a clinical diagnostic or research setting. *Hum Genet*. 2020;139(10):1197-1207. doi:10.1007/s00439-020-02199-3
538. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, Yanovski JA. Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Mar 1;102(3):709-757. doi: 10.1210/jc.2016-2573
539. Su M., Qiu L., Wang Q., et al. Associations of Leu72Met Polymorphism of Preproghrelin with Ratios of Plasma Lipids Are Diversified by a High-Carbohydrate Diet in Healthy Chinese Adolescents. *Ann Nutr Metab*. 2015;67(4):236-42. doi: 10.1159/000440777
540. Sugimoto K, Moriyasu F, Oshiro H, Takeuchi H, Abe M, Yoshimasu Y, Kasai Y, Sakamaki K, Hara T, Itoi T. The Role of Multiparametric US of the Liver for the Evaluation of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Radiology*. 2020 Sep;296(3):532-540. doi: 10.1148/radiol.2020192665.
541. Suhre K, Meisinger C, Döring A, et al. Metabolic footprint of diabetes: a multiplatform metabolomics study in an epidemiological setting. *PLoS One*. 2010 Nov 11;5(11):e13953. doi: 10.1371/journal.pone.0013953.

542. Sukhorukov VN, Khotina VA, Chegodaev YS, Ivanova E, Sobenin IA, Orekhov AN. Lipid Metabolism in Macrophages: Focus on Atherosclerosis. *Biomedicines*. 2020 Aug 1;8(8):262. doi: 10.3390/biomedicines8080262.
543. Sumida Y, Yoneda M. Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *J Gastroenterol*. 2018 Mar;53(3):362-376. doi: 10.1007/s00535-017-1415-1.
544. Sun HJ, Wu ZY, Nie XW, Bian JS. Role of Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Link Between Inflammation and Hydrogen Sulfide. *Front Pharmacol*. 2020 Jan 21;10:1568. doi: 10.3389/fphar.2019.01568.
545. Tabaeian S.P., Mahmoudi T., Sabzikarian M., et al. The Leu72Met (rs696217 G>T) Polymorphism of the Ghrelin Gene Might Be a Protective Factor for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Gastrointest Liver Dis*. 2021 Jun 19;30(2):233-239. doi: 10.15403/jgld-2703
546. Tacelli M, Celsa C, Magro B, Giannetti A, Pennisi G, Spatola F, Petta S. Antidiabetic Drugs in NAFLD: The Accomplishment of Two Goals at Once? *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018 Nov 8;11(4):121. doi: 10.3390/ph11040121.
547. Tagi V.M., Samvelyan S., Chiarelli F. An update of the consensus statement on insulin resistance in children 2010. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022. Vol. 16, N 13. P. 1061524. doi: 10.3389/fendo.2022.1061524
548. Tagi VM, Chiarelli F. Obesity and insulin resistance in children. *Curr Opin Pediatr*. 2020 Aug;32(4):582-588. doi: 10.1097/MOP.0000000000000913.
549. Tambalis KD, Panagiotakos DB, Sidossis LS., Dietary habits among 177,091 Greek schoolchildren by age, sex, weight status, region, and living area. A cross-sectional study. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2024 doi.org/10.1016/j.hjc.2024.04.004
550. Tandl V, Haudum C, Eberhard K, et al. AMH in Males: Effects of Body Size and Composition on Serum AMH Levels. *J Clin Med*. 2023;12(13):4478. doi:10.3390/jcm12134478

551. Tang Y., Jin B., Zhou L., et al. MeQTL analysis of childhood obesity links epigenetics with a risk SNP rs17782313 near MC4R from meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(2):2800-2806. doi:10.18632/oncotarget.13742.
552. Tang Z, Sun C, Yan Y, Niu Z, Li Y, Xu X, Zhang J, Wu Y, Li Y, Wang L, Hu C, Li Z, Jiang J, Ying H. Aberrant elevation of FTO levels promotes liver steatosis by decreasing the m6A methylation and increasing the stability of SREBF1 and ChREBP mRNAs. *J Mol Cell Biol*. 2023 Feb 7;14(9):mjac061. doi: 10.1093/jmcb/mjac061.
553. Tatusova T., Ciufu S., Fedorov B., et al. RefSeq microbial genomes database: new representation and annotation strategy. *Nucleic Acids Res*. 2015;43(7):3872. doi:10.1093/nar/gkv278.
554. Tauschmann M, Forlenza G, Hood K, Cardona-Hernandez R, Giani E, Hendrieckx C, DeSalvo DJ, Laffel LM, Saboo B, Wheeler BJ, Laptev DN, Yarhere I, DiMeglio LA. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Diabetes technologies: Glucose monitoring. *Pediatr Diabetes*. 2022 Dec;23(8):1390-1405. doi: 10.1111/pedi.13451.
555. Tchkonina T., Giorgadze N., Pirtskhalava T., et al. Fat depot-specific characteristics are retained in strains derived from single human preadipocytes. *Diabetes*. 2006;55(9):2571-2578. doi:10.2337/db06-0540.;
556. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Sep 18;108(10):2447-2469. doi: 10.1210/clinem/dgad463.
557. Thaker VV. Genetic and epigenetic causes of obesity. *Adolesc Med State Art Rev*. 2017 Fall;28(2):379-405.
558. Tidwell J., Wu G.Y. Unique Genetic Features of Lean NAFLD: A Review of Mechanisms and Clinical Implications. *J Clin Transl Hepatol*. 2024 Jan 28;12(1):70-78. doi: 10.14218/JCTH.2023.00252



559. Tillotson CV, Bowden SA, Shah M, Boktor SW. Pediatric Type 2 Diabetes. 2023 Nov 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 28613700.
560. Tobisch B. Cardiometabolic risk factors and insulin resistance in obese children and adolescents: relation to puberty / B. Tobisch, L. Blatniczky, L. Barkai // *Pediatric Obesity*. 2015. N 10 (1). P. 37-44. doi: 10.1111/j.2047-6310.2013.00202.x
561. Tokubuchi I, Tajiri Y, Iwata S, Hara K, Wada N, Hashinaga T, Nakayama H, Mifune H, Yamada K. Beneficial effects of metformin on energy metabolism and visceral fat volume through a possible mechanism of fatty acid oxidation in human subjects and rats. *PLoS One*. 2017 Feb 3;12(2):e0171293. doi: 10.1371/journal.pone.0171293.
562. Tokuyama Y, Matsui K, Egashira T, et al. Five missense mutations in glucagon-like peptide 1 receptor gene in Japanese population. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004 Oct;66(1):63-9. doi: 10.1016/j.diabres.2004.02.004.
563. Triantos C, Aggeletopoulou I, Kalafateli M, Spantidea PI, Vourli G, Diamantopoulou G, Tapratzi D, Michalaki M, Manolakopoulos S, Gogos C, Kyriazopoulou V, Mouzaki A, Thomopoulos K. in liver cirrhosis. *Sci Rep*. 2018 Sep 14;8(1):14065. doi: 10.1038/s41598-018-32482-3.
564. Troelsen JT. Adult-type hypolactasia and regulation of lactase expression. *Biochim Biophys Acta*. 2005 May 25;1723(1-3):19-32. doi: 10.1016/j.bbagen.2005.02.003.
565. Trollfors B. role in vitamin D deficiency. *Acta Paediatr*. 2022; 111 (8): 1596-1602. doi:10.1111/apa.16372
566. Tsalamandris S, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Papamikroulis GA, Vogiatzi G, Papaioannou S, Deftereos S, Tousoulis D. The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives. *Eur Cardiol*. 2019 Apr;14(1):50-59. doi: 10.15420/ecr.2018.33.1.
567. Tsatsoulis A, Paschou SA. Metabolically Healthy Obesity: Criteria, Epidemiology, Controversies, and Consequences. *Curr Obes Rep*. 2020 Jun;9(2):109-120. doi: 10.1007/s13679-020-00375-0.

568. Tsigalou C, Vallianou N, Dalamaga M. Autoantibody Production in Obesity: Is There Evidence for a Link Between Obesity and Autoimmunity? *Curr Obes Rep.* 2020 Sep;9(3):245-254. doi: 10.1007/s13679-020-00397-8.
569. Tuck KL, Hayball PJ. Major phenolic compounds in olive oil: metabolism and health effects. *J Nutr Biochem.* 2002 Nov;13(11):636-644. doi: 10.1016/s0955-2863(02)00229-2
570. Tudor-Locke C, Craig CL, Thyfault JP, Spence JC. A step-defined sedentary lifestyle index: <5000 steps/day. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2013;38(2):100-114. doi:10.1139/apnm-2012-0235
571. Turcotte M., Abadi A., Peralta-Romero J., et al. Genetic contribution to waist-to-hip ratio in Mexican children and adolescents based on 12 loci validated in European adults. *Int J Obes (Lond).* 2019;43(1):13-22. doi:10.1038/s41366-018-0055-8
572. Tuzim K, Korolczuk A. An update on extra-oral bitter taste receptors. *J Transl Med.* 2021 Oct 21;19(1):440. doi: 10.1186/s12967-021-03067-y.
573. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene.* 2004;338(2):143-156. doi:10.1016/j.gene.2004.05.014
574. Ukkola O., Ravussin E., Jacobson P., et al. Role of ghrelin polymorphisms in obesity based on three different studies. *Obes Res.* 2002 Aug;10(8):782-91. doi: 10.1038/oby.2002.106.
575. Umano GR, Pistone C, Tondina E, Moiraghi A, Lauretta D, Miraglia Del Giudice E, Brambilla I. Pediatric Obesity and the Immune System. *Front Pediatr.* 2019 Nov 22;7:487. doi: 10.3389/fped.2019.00487
576. Uner AA, Hou Z-Sh, Aydogan A, et al. GABAergic LRP1 is a key link between obesity and memory function. *bioRxiv* 2022.09.17.508390; doi: 10.1101/2022.09.17.508390.
577. Uner AA, Yang WM, Kang MC, et al. LRP1 mediates leptin transport by coupling with the short-form leptin receptor in the choroid plexus. Preprint. *bioRxiv.* 2023;2023.07.03.547520. doi:10.1101/2023.07.03.547520

578. Unwin D., Khalid A.A., Unwin J., Crocombe D., Delon C., Martyn K., Golubic R., Ray S. Insights from a general practice service evaluation supporting a lower carbohydrate diet in patients with type 2 diabetes mellitus and prediabetes: A secondary analysis of routine clinic data including HbA1c, weight and prescribing over 6 years. *BMJ Nutr. Prev. Health*. 2020 doi: 10.1136/bmjnph-2020-000072.
579. Vajro P, Franzese A, Valerio G, Iannucci MP, Aragione N. Lack of efficacy of ursodeoxycholic acid for the treatment of liver abnormalities in obese children. *J Pediatr*. 2000 Jun;136(6):739-43..
580. Valenzuela R, Videla LA. Impact of the Co-Administration of N-3 Fatty Acids and Olive Oil Components in Preclinical Nonalcoholic Fatty Liver Disease Models: A Mechanistic View. *Nutrients*. 2020 Feb 15;12(2):499. doi: 10.3390/nu12020499.
581. Valerio G, Maffei C, Saggese G, Ambruzzi MA, Balsamo A, Bellone S, et al. Diagnosis, treatment and prevention of pediatric obesity: consensus position statement of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology and the Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr*. 2018 Jul 31;44(1):88. doi: 10.1186/s13052-018-0525-6.
582. van Strien T., Frijters J. E. R., Bergers et al. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior. *Int. J. Eat. Disord*. 1986; 5: 295-315. doi: 10.1002 / 1098-108X (198602) 5.
583. Vecchié A, Dallegrì F, Carbone F et al. Obesity phenotypes and their paradoxical association with cardiovascular diseases. *Eur J Intern Med*. 2018;48:6-17. doi:10.1016/j.ejim.2017.10.020.
584. Vinciguerra F, Graziano M, Hagnäs M, Frittitta L, Tumminia A. Influence of the Mediterranean and Ketogenic Diets on Cognitive Status and Decline: A Narrative Review. *Nutrients*. 2020 Apr 8;12(4):1019. doi: 10.3390/nu12041019.
585. Vinciguerra F, Tumminia A, Baratta R, Ferro A, Alaimo S, Hagnäs M, Graziano M, Vigneri R, Frittitta L. Prevalence and Clinical Characteristics of Children and Adolescents with Metabolically Healthy Obesity: Role of Insulin Sensitivity. *Life (Basel)*. 2020 Jul 28;10(8):127. doi: 10.3390/life10080127.

586. Vinnakota S, Chen HH. The Importance of Natriuretic Peptides in Cardiometabolic Diseases. *J Endocr Soc.* 2020 May 15;4(6):bvaa052. doi: 10.1210/jendso/bvaa052.
587. Volosovets O.P., Kryuchko T.O., Marushko Yu.V., Shadrin O.H., T.M. Volosovets, T.V. Pochynok, A.V. Churylina Pathomorphosis of diseases of the digestive system allergic and non-allergic genesis in children of Ukraine in the dynamics of 25 years of observation. *Світ медицини та біології.* – 2022;3 (81):40-45 <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2022-3-81-40-45>
588. Volosovets OP, Kryuchko TO, Veselskyi VL, Kryvopustov SP, Volosovets TM, Shatilo VY, Dudnik VM. Congenital anomalies in children of ukraine: 25-year monitoring of morbidity and prevalence. *Wiad Lek.* 2020;73(10):2193-2197. PMID: 33310946.
589. Volosovets OP, Lurin IA, Naumenko OM, Volosovets AO, Kryvopustov SP. Current challenges for the health care system due to the lack of medical staff and the continuous professional development of doctors. *Wiad Lek.* 2022;75(5 pt 1):1136-1139. doi: 10.36740/WLek202205115
590. Volosovets O.P. Kryuchko T.O. Marushko Yu.V., Lezhenko G. A., Volosovets T.M., Kryvopustov S.P., Dikova I.G. Medical and environmental aspects evolution of diseases of the endocrine system in children of Ukraine. *Світ Медицини та Біології.* 2023;1(83):26-31.
591. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(2):319-334. doi: 10.1097/MPG.0000000000001482.
592. Vourdoumpa A, Paltoglou G, Charmandari E. The Genetic Basis of Childhood Obesity: A Systematic Review. *Nutrients.* 2023;15(6):1416. Published 2023 Mar 15. doi:10.3390/nu15061416

593. Vučinić N, Stokić E, Djan I, et al. The LRP1 Gene Polymorphism is associated with Increased Risk of Metabolic Syndrome Prevalence in the Serbian Population. *Balkan J Med Genet*. 2017; 20(1):51-58. doi: 10.1515/bjmg-2017-0004.
594. Vujkovic M, Ramdas S, Lorenz KM, et al. A trans-ancestry genome-wide association study of unexplained chronic ALT elevation as a proxy for nonalcoholic fatty liver disease with histological and radiological validation. *medRxiv*. 2021: 2020–2012. doi:10.1101/2020.12.26.20248491
595. Vukovic R, Dos Santos TJ, Ybarra M et al. Children With Metabolically Healthy Obesity: A Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:865. doi:10.3389/fendo.2019.00865.
596. Vukovic R, Milenkovic T, Soldatovic I, Pekic S, Mitrovic K, Todorovic S. Triptorelin stimulated luteinizing hormone concentrations for diagnosing central precocious puberty: study of diagnostic accuracy. *Endocrine*. 2022 Mar;75(3):934-941. doi: 10.1007/s12020-021-02947-z.
597. Wagner C, Hois V, Pajed L, et al. Lysosomal acid lipase is the major acid retinyl ester hydrolase in cultured human hepatic stellate cells but not essential for retinyl ester degradation. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2020 Aug;1865(8):158730. doi: 10.1016/j.bbalip.2020.158730
598. Wallis N, Raffan E. The Genetic Basis of Obesity and Related Metabolic Diseases in Humans and Companion Animals. *Genes (Basel)*. 2020;11(11):1378. Published 2020 Nov 20. doi:10.3390/genes11111378.
599. Wan R., Ding Z., Xia S., et al. Effects of PPAR $\gamma$ 2 Pro12Ala variant on adipocyte phenotype dependent of DHA. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:2273-2279. doi:10.2147/DMSO.S214526.
600. Wang D, Su K, Ding Z, Zhang Z, Wang C. Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms with Metabolic Syndrome in Chinese Children. *Int J Gen Med*. 2021;14:57-66. Published 2021 Jan 12. doi:10.2147/IJGM.S287205
601. Wang H, Ma Y. The Potential of Vitamin K as a Regulatory Factor of Bone Metabolism-A Review. *Nutrients*. 2023; 15(23):4935. doi: 10.3390/nu15234935.

602. Wang JZ, Cao HX, Chen JN, Pan Q. PNPLA3 rs738409 underlies treatment response in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Clin Cases*. 2018 Aug 16;6(8):167-175. doi: 10.12998/wjcc.v6.i8.167.
603. Wang Q, Liszt KI, Depoortere I. Extra-oral bitter taste receptors: New targets against obesity?. *Peptides*. Published online February 21, 2020. doi:10.1016/j.peptides.2020.170284
604. Wang QA, Tao C, Gupta RK et al. Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration. *Nat Med*. 2013;19(10):1338-1344. doi:10.1038/nm.3324.
605. Wang Z, Budhu AS, Shen Y, Wong LL, Hernandez BY, Tiirikainen M, et al. Genetic susceptibility to hepatocellular carcinoma in chromosome 22q13.31, findings of a genome-wide association study. *JGH Open*. 2021;5(12):1363-1372. 10.1002/jgh3.12682
606. Weghuber D, Zelzer S, Stelzer I, et al. High risk vs. "metabolically healthy" phenotype in juvenile obesity - neck subcutaneous adipose tissue and serum uric acid are clinically relevant. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2013;121(7):384-390. doi:10.1055/s-0033-1341440
607. Weihe P, Weihrauch-Blüher S. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Diagnostic Criteria, Therapeutic Options and Perspectives. *Curr Obes Rep*. 2019 Dec;8(4):472-479. doi: 10.1007/s13679-019-00357-x.
608. Wessel J и соавт. Low-frequency and rare exome chip variants associate with fasting glucose and type 2 diabetes susceptibility. *Nat Commun*. 2015 Jan 29;6:5897. doi: 10.1038/ncomms6897
609. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO child growth standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl*. April 2006; 450:76-85. doi: 10.1111/j.1651-2227.2006.tb02378.x
610. Williamson K, Nimegeer A, Lean M. Rising prevalence of BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>: A high-demand epidemic needing better documentation. *Obes Rev*. 2020;21(4): e12986. doi:10.1111/obr.12986.

611. Wimalawansa SJ. Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;175:177-189. doi:10.1016/j.jsbmb.2016.09.017
612. Winter WE, Pittman DL, Jialal I. Practical Clinical Applications of Islet Autoantibody Testing in Type 1 Diabetes. *J Appl Lab Med.* 2022 Jan 5;7(1):197-205. doi: 10.1093/jalm/jfab113.
613. World Health Organization (WHO); Regional Office for Europe. STEPS prevalence of noncommunicable disease risk factors in Ukraine 2019. Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe; 2020. 88 p.
614. Worm N. Beyond Body Weight-Loss: Dietary Strategies Targeting Intrahepatic Fat in NAFLD. *Nutrients.* 2020 May 6;12(5):1316. doi: 10.3390/nu12051316.
615. Wu H, Ballantyne CM. Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. *Circ Res.* 2020;126(11):1549-1564. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.315896
616. Wueest S, Konrad D. The role of adipocyte-specific IL-6-type cytokine signaling in FFA and leptin release. *Adipocyte.* 2018; 7(3):226-228. doi: 10.1080/21623945.2018.1493901.
617. Xenos K, Papasavva M, Raptis A, Katsarou MS, Drakoulis N. Vitamin D Supplementation and Genetic Polymorphisms Impact on Weight Loss Diet Outcomes in Caucasians: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Study. *Front Med (Lausanne).* 2022; 9: 811326. doi:10.3389/fmed.2022.811326
618. Xi B., Chandak G.R., Shen Y., et al. Association between common polymorphism near the MC4R gene and obesity risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(9):e45731. doi:10.1371/journal.pone.0045731.
619. Xia M, Ma S, Huang Q, Zeng H, Ge J, Xu W, et al. NAFLD-related gene polymorphisms and all-cause and cause-specific mortality in an Asian population: the Shanghai Changfeng Study. *Aliment Pharmacol Ther* 2022;55(6):705-721. doi:10.1111/apt.16772].
620. Xiang S, Qi L, Zhao F, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor gene polymorphism is associated with fat mass in Chinese nuclear families with male

- offspring. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2019 May 23;51(5):545-547. doi: 10.1093/abbs/gmz025
621. Xiang Z, Chen YP, Ma KF, Ye YF, Zheng L, Yang YD, Li YM, Jin X. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2013 Sep 23;13:140. doi: 10.1186/1471-230X-13-140.
622. Yadegari M., Zare-Feyzabadi R., Zakariaeiseraji M., et al. Interaction between the genetic variant of rs696217-ghrelin and food intake and obesity and dyslipidemia. *Ann Hum Genet*. 2022 Jan;86(1):14-23. doi: 10.1111/ahg.12443.
623. Yan J, Yao B, Kuang H, Yang X, Huang Q, Hong T, et al. Liraglutide, Sitagliptin, and Insulin Glargine Added to Metformin: The Effect on Body Weight and Intrahepatic Lipid in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*. 2019 Jun;69(6):2414-2426. doi: 10.1002/hep.30320.
624. Yan J., Wang X., Tao H., et al. Lack of association between leptin G-2548A polymorphisms and obesity risk: Evidence based on a meta-analysis. *Obes Res Clin Pract*. 2015;9(4):389-397. doi:10.1016/j.orcp.2015.01.002
625. Yan X, Wei Y, Wang D, Zhao J, Zhu K, Liu Y, Tao H. Чотири спільні vitamin D receptor polymorphisms and coronary artery disease susceptibility: A trial sequential analysis. *PLoS One*. 2022 Oct 3;17(10):e0275368. doi: 10.1371/journal.pone.0275368
626. Yang C, Ge J, Rosales I, Yuan Q, Szuter E, Acheampong E, Russell PS, Madsen JC, Colvin RB, Alessandrini A. Kidney-induced systemic tolerance of heart allografts in mice. *JCI Insight*. 2020 Sep 17;5(18):e139331. doi: 10.1172/jci.insight.139331.
627. Yang J, Loos RJ, Powell JE, et al. FTO genotype is associated with phenotypic variability of body mass index. *Nature*. 2012;490(7419):267-272. doi:10.1038/nature11401
628. Yang LK, Tao YX. Biased signaling at neural melanocortin receptors in regulation of energy homeostasis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017;1863(10 Pt A):2486-2495. doi:10.1016/j.bbadis.2017.04.010.



629. Yang S, Cao C, Deng T, Zhou Z. Obesity-Related Glomerulopathy: A Latent Change in Obesity Requiring More Attention. *Kidney Blood Press Res.* 2020;45(4):510-522. doi: 10.1159/000507784.
630. Yang X, Smith U. Adipose tissue distribution and risk of metabolic disease: does thiazolidinedione-induced adipose tissue redistribution provide a clue to the answer? *Diabetologia.* 2007;50(6):1127-1139. doi:10.1007/s00125-007-0640-1
631. Yang Y, Dong B, Zou Z, et al. Association between Vegetable Consumption and Blood Pressure, Stratified by BMI, among Chinese Adolescents Aged 13-17 Years: A National Cross-Sectional Study. *Nutrients.* 2018 Apr 5;10(4). pii: E451. doi: 10.3390/nu10040451.
632. Yang Z, Danzeng A, Liu Q, et al. The Role of Nuclear Receptors in the Pathogenesis and Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Biol Sci.* 2024; 20(1):113-126. doi: 10.7150/ijbs.87305
633. Yerevanian A, Soukas AA. Metformin: Mechanisms in Human Obesity and Weight Loss. *Curr Obes Rep.* 2019 Jun;8(2):156-164. doi: 10.1007/s13679-019-00335-3.
634. Yoo ER, Sallam S, Perumpail BJ, Iqbal U, Shah ND, Kwong W, Cholankeril G, Kim D, Ahmed A. When to Initiate Weight Loss Medications in the NAFLD Population. *Diseases.* 2018 Sep 30;6(4):91. doi: 10.3390/diseases6040091
635. You Y., Yu Y., Wu Y., et al. Association Study between Ghrelin Gene Polymorphism and Metabolic Syndrome in a Han Chinese Population. *Clin Lab.* 2017;63(1):175-181. doi:10.7754/Clin.Lab.2016.160715.
636. Youm YH, Nguyen KY, Grant RW, Goldberg EL, Bodogai M, Kim D, et al. The ketone metabolite  $\beta$ -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat Med.* 2015 Mar;21(3):263-9. doi: 10.1038/nm.3804
637. Young KA, Palmer ND, Fingerlin TE, Langefeld CD, Norris JM, Wang N, et al. Genome-Wide Association Study Identifies Loci for Liver Enzyme Concentrations in Mexican Americans: The GUARDIAN Consortium. *Obesity* 2019;27(8):1331-1337. doi: 10.1002/oby.22527

638. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Chander Sharma B, Mostafa I, Bugianesi E, Wai-Sun Wong V, Yilmaz Y, George J, Fan J, Vos MB. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*. 2019 Jun;69(6):2672-2682. doi: 10.1002/hep.30251.
639. Yu K., Li L, Zhang L, Guo L, Wang C. Association between MC4R rs17782313 genotype and obesity: A meta-analysis. *Gene*. 2020;733:144372. doi:10.1016/j.gene.2020.144372.
640. Yuan S, Liu H, Yuan D, et al. PNPLA3 I148M mediates the regulatory effect of NF- $\kappa$ B on inflammation in PA-treated HepG2 cells. *J Cell Mol Med*. 2020;24(2):1541-1552. doi:10.1111/jcmm.14839
641. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015;8(6):402-424. doi:10.1159/000442721.
642. Yuzbashian E, Asghari G, Hedayati M, Zarkesh M, Mirmiran P, Khalaj A. Визначення vitamin D receptor генетичне вираження в вісцеральній і subcutaneous adipose tissue in no-obese, obese, і morbidly obese subjects. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019; 187: 82-87. doi:10.1016/j.jsbmb.2018.11.004
643. Zakharova I, Klimov L, Kuryaninova V, Nikitina I, Malyavskaya S, Dolbnya S, et al. Vitamin D Insufficiency in Overweight and Obese Children and Adolescents. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Mar 1;10:103. doi: 10.3389/fendo.2019.00103.
644. Zanini B, Benini F, Marullo M, Simonetto A, Rossi A, Cavagnoli P, et al. Mediterranean-Oriented Dietary Intervention Is Effective to Reduce Liver Steatosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Results from an Italian Clinical Trial. *Int J Clin Pract*. 2024 Jan 25;2024:8861126. doi: 10.1155/2024/8861126
645. Zatterale F, Longo M, Naderi J, et al. Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Front Physiol*. 2020;10:1607. doi:10.3389/fphys.2019.01607.
646. Zayed EA, AinShoka AA, El Shazly KA, Abd El Latif HA. Improvement of insulin resistance via increase of GLUT4 and PPAR $\gamma$  in metabolic syndrome-induced rats treated with omega-3 fatty acid or l-carnitine. *J Biochem Mol Toxicol*. 2018 Nov;32(11):e22218. doi: 10.1002/jbt.22218.

647. Zeng B, Wu R, Chen Y, Chen W, Liu Y, Liao X, Guo G, Wang X. FTO knockout in adipose tissue effectively alleviates hepatic steatosis partially via increasing the secretion of adipocyte-derived IL-6. *Gene*. 2022 Apr 15;818:146224. doi: 10.1016/j.gene.2022.146224.
648. Zhang AJ, Rimando AM, Mizuno CS, Mathews ST.  $\alpha$ -Glucosidase inhibitory effect of resveratrol and piceatannol. *J Nutr Biochem*. 2017 Sep;47:86-93. doi: 10.1016/j.jnutbio.2017.05.008.
649. Zhang S., Zhai G., Zhang J., et al. Ghrelin and obestatin plasma levels and ghrelin/obestatin prepropeptide gene polymorphisms in small for gestational age infants. *J Int Med Res*. 2014 Dec;42(6):1232-42. doi: 10.1177/0300060514533525
650. Zhang Y, Li B, Liu Y, et al. Association between metabolic phenotype and urinary albumin-creatinine ratio in Chinese community adults: A cross-sectional study. *J Diabetes*. 2022;14(8):541-550. doi:10.1111/1753-0407.13302
651. Zhang Y, Li C, Zhang W et al. Decreased Insulin Resistance by Myo-Inositol Is Associated with Suppressed Interleukin 6/Phospho-STAT3 Signaling in a Rat Polycystic Ovary Syndrome Model. *J Med Food*. 2020 Apr; 23(4):375-387. doi: 10.1089/jmf.2019.4580.
652. Zhao M, Tuo H, Wang S, Zhao L. The Effects of Dietary Nutrition on Sleep and Sleep Disorders. *Mediators Inflamm*. 2020 Jun 25;2020:3142874. doi: 10.1155/2020/3142874.
653. Zhao S, Kusminski CM, Scherer PE. Adiponectin, Leptin and Cardiovascular Disorders. *Circ Res*. 2021 Jan 8;128(1):136-149. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.314458.
654. Zhao X., Yang Y., Sun B.F., et al. FTO and obesity: mechanisms of association. *Curr Diab Rep*. 2014;14(5):486. doi:10.1007/s11892-014-0486-0.
655. Zhou L, Yang H, Lin X, Okoro EU, Guo Z. Cholecystokinin elevates mouse plasma lipids. *PLoS One*. 2012; 7 (12): e51011. doi: 10.1371/journal.pone.0051011.
- 9;

656. Zhou L, Yang H, Okoro EU, Guo Z. Up-regulation of cholesterol absorption is a mechanism for cholecystokinin-induced hypercholesterolemia. *J Biol Chem*. 2014 May 9;289(19):12989-99. doi: 10.1074/jbc.M113.534388
657. Ziegler AG, Rewers M, Simell O et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013; 309:2473–2479.
658. Zorena K, Michalska M, Kurpas M, Jaskulak M, Murawska A, Rostami S. Environmental Factors and the Risk of Developing Type 1 Diabetes-Old Disease and New Data. *Biology (Basel)*. 2022 Apr 16;11(4):608. doi: 10.3390/biology11040608.
659. Zorena K, Jachimowicz-Duda O, Ślęzak D, Robakowska M, Mrugacz M. Adipokines and Obesity. Potential Link to Metabolic Disorders and Chronic Complications. *Int J Mol Sci*. 2020 May 18;21(10):3570. doi: 10.3390/ijms21103570.
660. Zucchi R. Thyroid Hormone Analogues: An Update. *Thyroid*. 2020 Aug;30(8):1099-1105. doi: 10.1089/thy.2020.0071.
661. Zuluaga NA, Osorno A, Lozano A, Villada O. Clinical and metabolic effect of a multidisciplinary intervention through a comprehensive care program for children and adolescents with obesity. *Biomedica*. 2020 Mar 1;40(1):166-184. English, Spanish. doi: 10.7705/biomedica.4593
662. Zusi C, Mantovani A, Olivieri F, Morandi A, Corradi M, Miraglia Del Giudice E, Dauriz M, Valenti L, Byrne CD, Targher G, Maffei C. Contribution of a genetic risk score to clinical prediction of hepatic steatosis in obese children and adolescents. *Dig Liver Dis*. 2019 Nov;51(11):1586–1592. doi: 10.1016/j.dld.2019.05.029

## СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА

*Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації*

1. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Метаболічно асоційована жирова хвороба печінки у дітей: монографія. Дніпро. «Ліра», 2021:780. *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*
2. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О., Кривуша О.Л., Алейнікова Т.Д. Генотип – асоційована персоніфікація діагностичного пошуку при ожирінні у дітей із генотипами гена лактази. Світ медицини та біології. 2018; 4 (66): 9-14. doi: 10.26724/2079-8334-2018-4-66-9-14. (Web of science). *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*
3. Abaturov A., Stepanov Yu., Nikulina A. Treatment of lactase deficiency in children's obesity with genotype C/C 13910 of lactase gene. Wiadomości Lekarskie. 2019; 1 (72): 17-21. (Scopus, Q4). *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*
4. Abaturov A., Nikulina A. Genotype C/C 13910 of the Lactase Gene as a Risk Factor for the Formation of Insulin-Resistant Obesity in Children. Acta Medica (Hradec Králové) 2019; 62(4): 150–155. doi.org/10.14712/18059694.2020.4. (Scopus, Q3). *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*
5. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О., Петренко Л.Л., Єнговатова В.А., Турова С.В., Макогон І.М. Прогнозування неконтрольованого перебігу автоімунного цукрового діабету 1 типу у дітей. Здоров'я дитини. 2020; 2 (15): 6-15. doi: 10.22141/2224-0551.15.2.2020.200268. *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*
6. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Порушення харчової поведінки при різних фенотипах ожиріння у дітей. Здоров'я дитини. 2020; 5 (15); 55-59. doi: 10.22141/2224-0551.15.5.2020.211441. *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*
7. Abaturov A.E., Nikulina A.O. Association of leptin receptor gene polymorphisms and meta-inflammation markers with metabolically unhealthy obesity

in children. Запорізький медичний журнал. 2021; Vol. 23; 5(123):696-702. doi: 10.14739/2310-1210.2021.5.227291. (Web of sciece). *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*

8. Abaturov A., Nikulina A. Obesity in Children with Leptin Receptor Gene Polymorphisms. Acta Medica (Hradec Králové). 2021; 64(3): 158–164. doi: 10.14712/18059694.2021.27. (Scopus, Q3). *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*

9. Abaturov A., Nikulina A. Taste preferences and obesity. *Pediatrics Polska - Polish Journal of Paediatrics*. 2022;97(1):1-6. doi:10.5114/polp.2022.115139. (Scopus, Q4). *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*

10. Abaturov A., Nikulina A. Role of genetic modification of the *PNPLA3* gene in predicting metabolically unhealthy obesity and associated fatty liver disease in children. *Eur J Clin Exp Med*. 2023;21(1):5–13. doi: 10.15584/ejcem.2023.1.1. (Scopus, Q4). *(Збір клінічного матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку).*

11. Abaturov A, Nikulina A. Functional annotation of lactase gene and its distal enhancer *MCM6* for prediction of metabolically unhealthy obesity. *Pediatrics Polska - Polish Journal of Paediatrics*. 2023;98(1):16-22. doi:10.5114/polp.2023.126132. (Scopus, Q4). *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*

12. Abaturov A, Nikulina A. The role of vitamin D in metabolically unhealthy obesity in children. *Здоров'я дитини*. 2023; 18(2):29-35. doi.org/10.22141/2224-0551.18.2.2023.1568. (Scopus, Q4). *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*

13. Abaturov A., Nikulina A. Genetically determined vitamin D reception in metabolically unhealthy obesity in children. *Здоров'я дитини*. 2023;18(3):22-28. doi.org/10.22141/2224-0551.18.4.2023.1596. (Scopus, Q4). *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*

14. Abaturov A., Nikulina A. Associations of *GHRL* gene variants with the development of obesity and metabolic disorders in children. *Здоров'я дитини*.

2023;18(4):13-19. doi.org/10.22141/2224-0551.18.4.2023.1596. (Scopus, Q4). *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*

15. Nikulina A. Significance of the rs754635 variant of the cholecystokinin gene in the development of obesity in children. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 2023; 5(133): 17-23. doi 10.15574/SP.2023.133.17. (Scopus). *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*

16. Nikulina A. Genetic variants of the glucagon-like receptor-1 in obesity. *Eur J Clin Exp Med.* 2023;21(4):682–691. doi: 10.15584/ej cem.2023.4.16. (Scopus, Q4). *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*

17. Abaturov A., Nikulina A. Association of genetic variants of the *FTO* gene and obesity in children. *Port J Pediatr.* 2024;55(2):89-97. doi: 10.24875/PJP.M24000440. (Scopus, Q3). *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*

18. Nikulina A.O. Significance of single-nucleotide variants of anorexigenic hormone genes in childhood obesity. *Medicni perspektivi.* 2024;29(1):108-114. doi.org/10.26641/2307-0404.2024.1.300508. (Scopus). *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*

19. Abaturov O.Ye., Nikulina A.O. Single-nucleotide variant rs1800139 of the *LRP1* gene as a factor in the development of obesity in children. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 2024; 3(139): 10-17. doi: 10.15574/SP.2024.139.10. (Scopus). *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*

20. Abaturov A., Nikulina A. Model for predicting the outcome of the weight management program. *Проблеми клінічної педіатрії.* 2024; 2(64): 22-32. doi. 10.24144/1998-6475.2024.64.22-32. *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*

21. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 112819 від 02.05.2022 р. Ожиріння та розлади харчової поведінки: діагностика, профілактика і терапія / Абатуров О.Є., Юр'єва Л.М., Величко В.І., Кожина Г.М., Крючко Т.О., Леженко Г.О., Агафонова О.О., Бабич В.Л., Зеленська К.О., Кокашинський В.О., Нікуліна А.О., Радченко Т.М., Терьошина І.Ф., Токарева

Н.М., Шорніков А.В., Шустерман Т.Й. *(Розробка ідеї, наукова інтерпретація, аналіз статистичних даних, підготовка матеріалів до експертизи).*

22. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 112818 від 02.05.2022 р. Метаболічно асоційована жирова хвороба печінки / Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. *(Розробка ідеї, наукова інтерпретація, аналіз статистичних даних, підготовка матеріалів до експертизи).*

23. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Коморбідні стани при ожирінні у дітей. Охорона здоров'я дітей та підлітків. Український міжвідомчий збірник 2022; 1: 9-12. doi.org/10.53457/2022.1.2. *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*

24. Nikulina A. Association of single-nucleotide variants of the glucagon-like peptide-1 receptor gene with sweet taste preferences in children with obesity. Охорона здоров'я дітей та підлітків. Український міжвідомчий збірник. 2023; 1-2: 92-95. doi.org/10.53457/2023.2.8. *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*

25. Abaturov A.E., Nikulina A.O., Petrenko L.L., Sova D.Yu. Stratification of controlled course of autoimmune diabetes mellitus as a low-level inflammation in children. Topical issues of the development of modern science. Publishing House "Accent". Sofia, Bulgaria. 2020:15-21. *(Збір клінічного матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку).*

26. Abaturov A., Nikulina A., Nikulin D. Eating disorders associated with SNV TAS2R38 in children with obesity. Педіатрія сьогодні. 2022: 99-104. *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*

27. Abaturov A.E., Nikulina A., Kolbasin P. Genetic predictors of metabolic unhealthy obesity in children. Topical issues of science and practice. Publishing House "Accent". London, Great Britain 2020: 287-292. doi: 10.46299/ISG.2020.II.VII. *(Збір клінічного матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку).*

28. Abaturov A., Nikulina A., Minko I., Pashkevych S. Genetic variants of taste and obesity. Modernization of science and its influence on global processes.



Bern, Swiss Confederation. November 5, 2021; Vol. 2.:69-71. doi 10.36074/scientia-05.11.2021. *(Збір клінічного матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку).*

29. Крючко Т.О., Абатуров О.Є., Пода О.А., Кривуша О.Л., Бубир Л.М., Нікуліна А.О. Ефективність застосування препаратів бетаїн-аргінінового комплексу для профілактики та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки у дітей з ожирінням. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (Випуск 5). Київ, 2019:258-259. Реєстр. № 271/5/18. *(Розробка ідеї, наукова інтерпретація, аналіз статистичних даних, підготовка матеріалів до експертизи).*

30. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Спосіб персоніфікованого прогнозування та лікування метаболічно нездорового ожиріння у дітей з лактазною недостатністю. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (Випуск 9). Київ, 2023:123-124. Реєстр. № 83/9/23. *(Розробка ідеї, наукова інтерпретація, аналіз статистичних даних, підготовка матеріалів до експертизи).*

31. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Варіації смакових уподобань при фенотипах ожиріння у дітей. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2021; Т. XI, 3(41):4-5. doi:10.24061/2413-4260.XI.3.41.2021. *(Збір клінічного матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку).*

32. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Фенотипи харчової поведінки та формування низькорівневого запалення й інсулінорезистентності. Гастроентерологія, 2020; 4 (54): 95. *(Збір клінічного матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку).*

33. Abaturov A., Nikulina A. The role of leptin receptor gene polymorphism in the formation of insulin resistance in children. Metabolism Clinical and Experimental. 2021; Volume 116, Supplement, 154672, March 01: 82.

doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154672. (Scopus, Q1). *(Збір клінічного матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку).*

34. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О., Мінько І.О., Пашкевич С.С. Роль смакових уподобань в регуляції харчової поведінки у дітей. Новини і перспективи медичної науки: зб. мат. XXII конф. студ. та мол. учених: [під ред. Твердохліба І.В., Бондаренко Н.С.]. Дніпро, 2022:51. *(Збір клінічного матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку).*

35. Abaturov A., Nikulina A., Nikulin D. *TAS2R38* taste receptor gene and metabolically unhealthy obesity. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2022; Volume 128, Supplement, March 01: 155003. doi.org/10.1016/j.metabol.2021.155003. (Scopus, Q1). *(Збір клінічного матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку).*

36. Abaturov A., Nikulina A., Nikulin D. Personalized treatment of metabolically unhealthy obesity in children. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2022;1 (129):13. *(Збір клінічного матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку).*

37. Abaturov A., Nikulina A. The role of single nucleotide variants of the lactase gene and the lactase gene enhancer *MCM6* in the development of metabolically unhealthy obesity in children. Collection of materials of the scientific and practical conference with international participation, dedicated to the 100th anniversary of the Tashkent Medical Academy, "100 years of the Tashkent Medical Academy – the era of great achievements and discoveries". "Tibbiyot nashriyoti matbaa uyi" MCHJ Toshkent; 2022: 84. *(Збір клінічного матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку).*

38. Abaturov A., Nikulina A. Risk of metabolically unhealthy obesity in children associated with lactase and *MCM6* genes. *Journal of rehabilitation medicine*. 2022; 54:16. (Scopus, Q1). *(Збір клінічного матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку).*

39. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Однонуклеотидні варіанти гена *PNPLA3* — генетичні модифікатори метаболічно асоційованої жирової хвороби

печінки. Гастроентерологія. 2022; 3(56): 72. doi.org/10.22141/2308-2097.56.3.2022.508. *(Збір клінічного матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку).*

40. Abaturov A., Nikulina A., Nikulin D. Single nucleotide variants of hypoxia-inducible factor-1 associated with Obstructive sleep apnea syndrome in obesity. Ukrainian scientific medical youth journal. 2023. Supplement №1 (137):37-38. *(Збір клінічного матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку).*

41. Abaturov A., Nikulina A., Nikulin D. Single Nucleotide Variants of the MCM6 Gene as a Risk Factor for Metabolically Unhealthy Obesity in Children. American Heart Journal. 2022; 254:249. doi.org/10.1016/j.ahj.2022.10.045 (Scopus, Q1). *(Збір клінічного матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку).*

42. Abaturov A., Nikulina A., Nikulin D. Single nucleotide variants of the VDR gene and cardiometabolic risk in obesity American Heart Journal. 2024; January; Volume 267: 116-117. doi.org/10.1016/j.ahj.2023.08.016 (Scopus, Q1). *(Збір клінічного матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку).*

43. Abaturov A., Nikulina A., Nikulin D. Single Nucleotide Variants of the PNPLA3 Gene Are Important Genetic Modifiers for the Progression of Metabolically Unhealthy Obesity in Children. Metabolism Clinical and Experimental. 2023; Volume 142, Supplement, May 2023: 155450. doi.org/10.1016/j.metabol.2023.155450. (Scopus, Q1). *(Збір клінічного матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку).*

*Праці, в яких опубліковані додаткові наукові результати дисертації*

1. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Смакові уподобання, як предиктори ожиріння у дітей. Міжнародний журнал педіатрії акушерства та гінекології. Липень – Вересень 2021; 14 (1): 5-6. *(Збір клінічного матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку).*

2. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Фенотипи ожиріння у дітей, клінічні прояви та генетичні асоціації (огляд літератури). Здоров'я дитини. 2020; 4 (15): 72-84.

doi: 10.22141/2224-0551.15.4.2020.208476. *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*

3. Abaturov A.E., Nikulina A.O. Expression of galectin 9 mRNA in lactose maldigestion and children's obesity. *International Journal of Integrative Pediatrics and Environmental Medicine*. 2019;5:10-15. *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*

4. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Роль основних ефекторних клітин вродженої імунної системи в розвитку метазапалення жирової тканини при ожирінні (огляд літератури). *Здоров'я дитини*. 2020; 5 (15). 123-137. doi: 10.22141/2224-0551.15.5.2020.211448. *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*

5. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Значення вроджених лімфоїдних клітин у розвитку метазапалення при ожирінні (огляд літератури). *Здоров'я дитини*. 2020; 6 (15): 80-89. doi: 10.22141/2224-0551.15.5.2020.215533. *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*

6. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Значення Т-клітин вродженої імунної системи в розвитку метазапалення жирової тканини при ожирінні (огляд літератури). *Здоров'я дитини*. 2020; 7-8 (15): 83-96. doi: 10.22141/2224-0551.15.5.2020.220352. *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*

7. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Роль дендритних та В-клітин у розвитку метазапалення жирової тканини при ожирінні (огляд літератури). *Здоров'я дитини*. 2021; 1 (16): 60-74. doi: 10.22141/2224-0551.16.1.2021.226459. *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*

8. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Значення  $\alpha\beta$ Т-клітин у розвитку метазапалення жирової тканини при ожирінні (огляд літератури). *Здоров'я дитини*. 2021; 2 (16): 173-192. doi: 10.22141/2224-0551.16.2.2021.229884. *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*

9. Ожиріння та розлади харчової поведінки: діагностика, профілактика і терапія: посібник / за ред. О. Є. Абатурова та Л. М. Юр'євої // Львів:

«Видавець Марченко Т.В.», 2021: 268. (Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку за наступними розділами 3.5. Фенотипи ожиріння, 3.6. Вплив надлишкової маси тіла та ожиріння на органи і системи організму та коморбідність, 4. Генетичні форми ожиріння, 5. Ожиріння, індуковане лікарськими препаратами, 6. Діагностика ожиріння, 7. Діагностичні критерії коморбідних станів ожиріння).

10. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Метаболічно асоційована жирова хвороба/метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки: загальні положення. (огляд літератури). Здоров'я дитини. 2024; 2 (19): 68-77. doi: 10.22141/2224-0551.19.2.2024.1683. (Scopus, Q4). (Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).

11. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Генетична схильність до метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки. (огляд літератури). Здоров'я дитини. 2024; 3(19): 50-59. doi: 10.22141/2224-0551.19.3.2024.1696. (Scopus, Q4) (Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).

## АПРОБАЦІЯ

Результати власних досліджень були апробовані на 35 науково-практичних конференціях, в тому числі 11 – за кордоном:

1). XXII Всеукраїнській науково – практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії», присвяченої пам'яті члена – кореспондента НАН, АМН України, професора В.М. Сідельникова (Сідельниковські читання), м. Київ, 16.09.2020 (Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Генетичні фактори ризику ожиріння).

2). XII щорічній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті», яка присвячена пам'яті академіка Б.Я. Резніка, м. Одеса, 29-30.09.2020 (Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Прогнозування ризику ожиріння в дітей).

3). 18th World Congress Insulin Resistance, Diabetes & Cardiovascular Disease (WCIRDC) Live Interactive Online Conference. Los Angeles, CA. December 3-6, 2020 (Aleksandr Abaturov, Anna Nikulina. The role of leptin receptor gene polymorphism in the formation of insulin resistance in children).

4). Virtual Keystone Symposia. Obesity: From Cell to Patient. Silverthorne, CO February 1-3, 2021 (Aleksandr Abaturov, Anna Nikulina. Association of Single Nucleotide Non-Synonymous Polymorphisms of The Leptin Receptor Gene and Feeding Behavior In Children).

5). Фаховій школі з онлайн-трансляцією «UkrainePediatricGlobal-2021. Session 1», м. Київ, 24.03.2021 (Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Генетичні та імунологічні фактори ризику метаболічно нездорового ожиріння).

6). XXII Всеукраїнській науково-практична конференція «Актуальні питання педіатрії», присвячена пам'яті члена-кореспондента НАН, АМН України, професора В.М. Сідельникова (Сідельниковські читання), м. Київ, 17.09.2021 (Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Роль смакових уподобань в розвитку маси тіла дітей).

7). I Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні мультидисциплінарні питання перинатології, неонатології та педіатрії: клінічні і правові аспекти», м. Львів, НМУ ім. Д.Галицького; 19-20.10.2021 (Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Генетичні основи індивідуального уподобання гірконого смаку при фенотипах ожиріння у дітей).

8). XV Конгресі педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії», м. Київ, 12-13.10.2021 (Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Смакові уподобання, як предиктори ожиріння у дітей).

9). XIII щорічній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті», яка присвячена пам'яті академіка Б.Я. Резніка, м. Одеса, 28-29.10.2021 (Абатуров О.Є. Нікуліна А.О. Роль SNV гену *TAS2R38* у розвитку ожиріння у дітей).

10). 19th WCIRDC Live Interactive Online Conference. Los Angeles, CA. USA.

December 2-4, 2021 (Abaturov A., Nikulina A., Nikulin D. *TAS2R38* taste receptor gene and metabolically unhealthy obesity).

11). IMCIDU 2021. Interactive Online Conference. Izmir Democracy University. Izmir, Turkey. December 10-12, 2021 (Abaturov A., Nikulina A. Genetic Associations, Markers of Meta-Inflammation in Obesity Phenotypes in Children).

12). Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Педіатричні здобутки сьогодення», присвяченої 130-річчю з дня організації першої кафедри педіатрії, м. Харків, 13-14.01.2022 (Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Генетичні варіанти метаболічно нездорового ожиріння у дітей).

13). Науково-практичній конференції з міжнародною участю «ІППІ-2022: Інтернаціональна платформа інтегративної педіатрії», пам'яті видатного вченого педіатра академіка НАМН України В.Г. Майданника, м. Київ, 3-4.03.2022. (Abaturov A., Nikulina A., Nikulin D. Personalized treatment of metabolically unhealthy obesity in children).

14). XXII науково-практичній конференції студентів та молодих учених «Новини і перспективи медичної науки», м. Дніпро, 4.05.2022 (Абатуров О.Є.,

Нікуліна А.О., Мінько І.О., Пашкевич С.С. Генетичні варіанти метаболічно нездорового ожиріння у дітей).

15). 7th Baltic and North Sea Conference on Physical and Rehabilitation Medicine, Tartu, Estonia, 9-11.06.2022 (Abaturov A., Nikulina A. Risk of metabolically unhealthy obesity in children associated with lactase and *MCM6* genes).

16). The 6th Heart in Diabetes, Live in Person Hybrid Conference, Philadelphia, USA, June 24-26, 2022, (Abaturov A., Nikulina A., Nikulin D. Single Nucleotide Variants of the *MCM6* Gene as a Risk Factor for Metabolically Unhealthy Obesity in Children).

17). XXIV Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання), м. Київ, 16.09.2022 (Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Прогнозування ризику метаболічно асоційованих хвороб на основі біоінформаційного аналізу повного геномного секвенування серед осіб з ожирінням).

18). Науково-практичній конференції з міжнародною участю «XIV Український гастроентерологічний тиждень», м. Дніпро, 29.09.2022 (Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Генетичні модифікатори метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки).

19). Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків», м. Харків, 16-17.11.2022 (Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Коморбідні стани при ожирінні у дітей).

20). Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Педіатрія сьогодні» присвяченій Міжнародному дню педіатра та Дню медичного факультету №3, м. Київ, 19.11.2022 (Abaturov A., Nikulina A., Nikulin D. Eating disorders associated with SNV *TAS2R38* In children with obesity).

21). Науково-практичній конференції «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті», присвяченої пам'яті видатного одеського педіатра,



академіка Б.Я. Резніка (Резніковські читання), м. Одеса, 24.11.2022 (Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Вклад генів-кандидатів в розвиток МАЖХП).

22). 20th WCIRDC Live Interactive Online Conference. Los Angeles, CA, USA. December 2-4, 2022 (Abaturov A., Nikulina A., Nikulin D. Single nucleotide variants of the *PNPLA3* gene are important genetic modifiers for the progression of metabolically unhealthy obesity in children).

23). Міждисциплінарній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Респіраторні читання 2023», м. Дніпро, 16.03.2023 (Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Синдром обструктивного апное при ожирінні у дітей).

24). Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті», присвяченої пам'яті видатного одеського педіатра, академіка Б.Я. Резніка (Резніковські читання), м. Одеса, 27-29.04.23 (Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Генетичні фактори дефіциту вітаміну Д при ожирінні у дітей).

25). The 7th Heart in Diabetes, Live in Person Hybrid Conference, Philadelphia, USA, June 9-11, 2023 (Abaturov A., Nikulina A., Nikulin D. Single nucleotide variants of the *VDR* gene and cardiometabolic risk in obesity).

26). The 23rd international conference of genetics "Genetics and genomics". Linking Life and Society. July 16-21, 2023. Melbourne. Australia (Association of single nucleotide variants of the vitamin D receptor gene and obesity in children).

27). XXV Всеукраїнській науково – практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання), м. Київ, 22.09.2023, (Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Дізісом при метаболічно нездоровому ожирінні).

28). Фахова школа з онлайн-трансляцією «UkrainePediatricGlobal-2023. Session 8», м. Київ, 18.10.2023 (Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Дізісом при метаболічно нездоровому ожирінні у дітей).

29). 21th WCIRDC Live Interactive Online Conference. Los Angeles, CA, USA. December 7-9, 2023 (Abaturov A., Nikulina A., Nikulin D. Associations of Single Nucleotide Variants of the *FTO* Gene with Metabolic Disorders in Children with Obesity).

30). 21th WCIRDC Live Interactive Online Conference. Los Angeles, CA, USA. December 7-9, 2023 (Abaturov A., Nikulina A., Nikulin D., Holikova A., Dikhtyarenko D. Contribution of SNV *GLPIR* in Disease of Metabolically Unhealthy Obesity).

31). Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Поліморбідна патологія органів травлення у практиці сімейного лікаря», м. Дніпро, 1-3.11.2023 (Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Коморбідні сателіти метаболічно-нездорового ожиріння).

32). Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків», що присвячена 30-річному ювілею Національної академії медичних наук України, м. Харків, 15-16.11.2023 (Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Генетичні детермінанти харчової поведінки при ожирінні у дітей).

33). Медичному форумі «Коморбідний ендокринологічний пацієнт 2023, сесія 6», м. Київ, 12.12.23. (Нікуліна А.О. Цукровий діабет у дітей).

34). Науково-практичній конференції з міжнародною участю «IPIP-2024: International platform for integrative pediatrics», яка присвячена пам'яті видатного українського вченого-педіатра, академіка НАМН України В.Г. Майданника, м. Київ, 17-18.04.24 (Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Генетичні фактори дії дефіциту вітаміну D при ожирінні у дітей).

35). Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Новітні технології в педіатричній науці, практиці, сімейній медицині та освіті», що присвячена пам'яті академіка НАМН України Б.Я. Резніка, м. Одеса, 18-20.04.24 (Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Лікування ожиріння у дітей).