

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА  
«ВСЕУКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР МАТЕРИНСТВА ТА ДИТИНСТВА  
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**



**НИКУЛІНА 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

Реферат дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук

**Київ-2024**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Дніпровському державному медичному університеті  
МОЗ України

**Офіційні опоненти:**

**Волосовець Олександр Петрович**, доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри педіатрії №2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця МОЗ України (м. Київ);

**Омельченко Людмила Іванівна**, доктор медичних наук, професор, головний науковий співробітник відділення ревматичних хвороб у дітей ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» (м. Київ);

**Акопян Гаяне Рубенівна**, доктор медичних наук, професор, директорка ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України» (м. Львів).

Захист дисертації відбудеться « 10 » грудня 2024 р. о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» (04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» (м. Київ, вул. П. Майбороди, 8).

Реферат оприлюднено « 8 » листопада 2024 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01



Л.В. Квашніна

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** За визначенням експертів ВООЗ, ожиріння є глобальною епідемією XXI століття (X. Zhang та співавт., 2024). Поширеність ожиріння та його ускладнений перебіг, за останні 20 років, збільшилась вдвічі і серед дітей становить від 12 до 20% в різних країнах світу (Ю.Г. Антипкін, О.П. Волосовець, 2020). Ожиріння також залучено в різні механізми, які потенціюють ризик розвитку цукрового діабету (ЦД), довготривалі метаболічні ускладнення, що посилюють особливо серцево-судинні захворювання та призводять до потенційного зниження очікуваної тривалості життя в популяції (С.А. March та співавт., 2021). ЦД, як хвороба цивілізації і часте його ускладнення ожиріння, виступають однією з головних причин смертності в більшості розвинених країн. Існують 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% (Н.Б. Зелінська та співавт., 2020).

Захворювання на ожиріння високо асоційоване з розвитком низькорівневого запалення та метаболічних порушень, таких як інсулінорезистентність, ЦД, дисліпідемія, атеросклероз, артеріальна гіпертензія, дефіцит вітаміну D (Ю.Г. Антипкін, Л.В. Квашніна, Л.І. Омельченко, 2017). В даний час серед випадків полігенного ожиріння зі збільшенням загальної маси тіла розрізняють два фенотипи: перший – характеризується відсутністю метаболічних порушень і отримав назву «метаболічно здорове ожиріння» (metabolically healthy obesity – МНО), а другий, асоційований з метаболічними ускладненнями ожиріння, відомий як «метаболічно нездорове ожиріння» (metabolically unhealthy obesity – МУО). На відміну від фенотипу МНО, який переважно зумовлений зміною активності генів, що експресуються в головному мозку («центральні» гени), фенотип МУО викликаний змінами в генах, більшість з яких експресується в периферичних тканинах («периферичні» гени).

Аналіз повного геному дозволив ідентифікувати раніше невідомі захворювання та синдроми (М. Madej, P. Karpiński, H. Akopyan, 2023). Встановлено, що з розвитком ожиріння асоційовано понад 500 генів-кандидатів (GWAS, 2019). Однак залишаються мало вивченими: ступінь впливу одноступінцевих варіантів (single nucleotide variants – SNV) різних генів на розвиток ожиріння; асоціації генотипів численних SNV з фенотипом ожиріння та спектром коморбідних станів; ранговий розподіл SNV різних генів за рівнем внеску у перехід фенотипу МНО у фенотип МУО та практично не розроблені: спосіб визначення індивідуального прогнозу обесогенних наслідків з урахуванням індивідуальних особливостей генотипу та персоналізований підхід до лікування МУО.

В основу дисертаційного дослідження покладено гіпотезу, згідно з якою, трансформація МНО в МУО обумовлена впливом адипогенних екзофакторів на організм дитини при наявності генетичної схильності до ожиріння.

Для підтвердження цієї гіпотези заплановано проведення комплексу досліджень, з необхідністю доведення: генетична схильність до ожиріння

пов'язана з SNV «центральных» та «периферичних» генів; SNV «центральных» генів призводять до надлишку надходження енергії, а SNV «периферичних» генів – до розвитку метазапалення та адипозопатії, що зумовлює виникнення метаболічних порушень.

Таким чином, проблема ожиріння є актуальною, потребує подальшого вивчення і вирішення питань щодо оптимізації ведення дітей з різними фенотипами ожиріння шляхом диференційованого підходу з урахуванням генотипів однонуклеотидних варіантів причинно значущих генів, відповідальних за ініціацію хронічного низькорівневого запалення.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського державного медичного університету: «Генотип-асоційована персоналізація діагностичного та лікувального процесу в 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).

**Об'єкт дослідження:** ожиріння та метаболічні порушення в 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.

**Мета дослідження:** 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 (IL-1 $\beta$ , IL-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 диференційованої 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 – AOM) на ефективність лікування ожиріння у дітей.
  9. Розробити диференційований алгоритм ведення дітей з різними генетично детермінованими фенотипами ожиріння.

**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 (Homeostasis Model Assesment), рівня антитіл до глутаматдекарбоксилази, острівцевих клітин, тирозинфосфатази, транспортерів цинку, гормонів крові, С-пептиду)), молекулярно-імунологічні (дослідження рівнів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, С-реактивного білку), молекулярно-генетичні (полімеразна ланцюгова реакція, повне геномне секвенування), інструментальні (сонографія, 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 в дітей. Вперше показана поширеність SNV генів лептинового рецептора (leptin receptor gene – *LEPR*), греліна (ghrelin – *GHRL*), рецептора глюкагонподібного пептида 1 (glucagon-like peptide 1 receptor – *GLP1R*), 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 МУО.

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

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

**Впровадження результатів дослідження** в практичні заклади охорони здоров'я: ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМНУ», ДУ «Інститут гастроентерології НАМНУ», ДУ «Інститут спадкової патології НАМНУ», 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. Дисертантка організувала забір матеріалу для молекулярно-генетичних досліджень. Авторкою забезпечено впровадження розробок наукових досліджень у клінічну практику. Здобувачкою 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, 7th 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. Робота представлена 64 таблицями та 70 рисунками, які займають 100 сторінок, 2 додатками, які займають 14 сторінок.

**Список використаних джерел** включає 662 найменування, що займають 74 сторінки.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

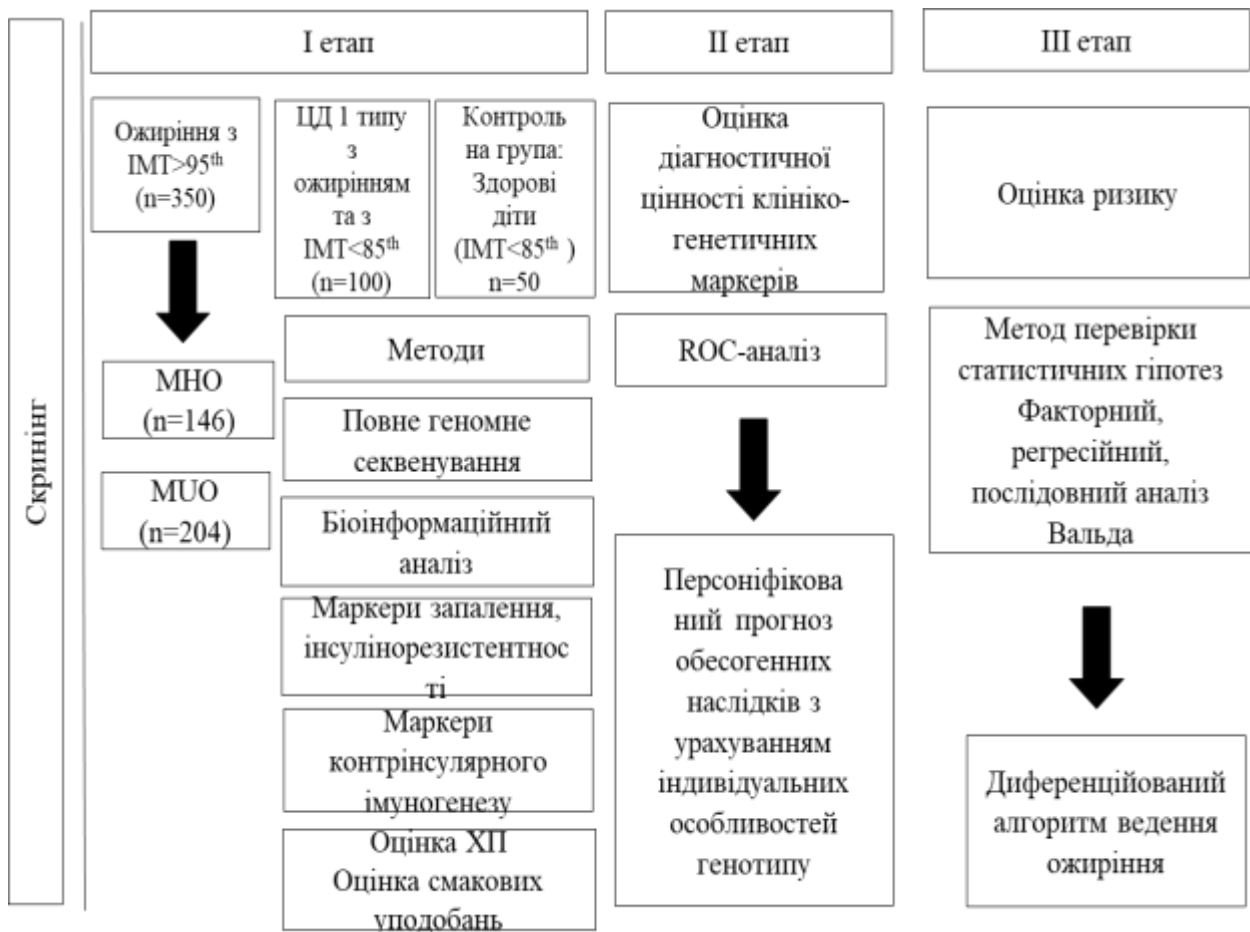
### Етапи організації і характеристика дослідження

Робота виконана на клінічній базі кафедри педіатрії 1 та медичної генетики в Дніпровському державному медичному університеті, в дитячому ендокринологічному відділенні підрозділу №3 КНП «Дніпровської МКЛ №6» ДМР.

Для досягнення поставленої мети і вирішення завдань дослідження нами обстежено 500 дітей віком 6-18 років, з яких проліковано 350 дітей з ожирінням та 100 дітей з ЦД 1 типу. Контрольну групу представили 50 дітей без ожиріння. Серед дітей з ожирінням, чий індекс маси тіла перевищував 95-й перцентиль за рекомендаціями консорціуму Identification and prevention of Dietary and lifestyle-induced health Effects In Children and infantS Study (IDEFICS) (J. Peplies та співавт., 2016; В. Draznin та співавт., 2022) з гендерним розподілом у вигляді 47,7% (167) хлопчиків та 52,3% (183) дівчаток, були відокремлені дві групи спостереження з МУО (n=204) та МНО (n=146), які підлягали однорічному катамнестичному спостереженню для визначення персоніфікованого прогнозу обесогенних наслідків з урахуванням індивідуальних особливостей генотипу та диференційованого алгоритму ведення дітей з ожирінням на основі оцінки діагностичної цінності клініко-генетичних маркерів та аналізу ефективності впливу комплексної міждисциплінарної програми управління масою тіла (weight management program - WMP) та фармакотерапії (anti-obesity medications – AOM) на результат лікування ожиріння в дітей.

Діти з вперше виявленим ЦД 1 типу (n=100) з ожирінням та ІМТ, що не перевищував 85-й перцентиль підлягали однорічному катамнестичному спостереженню для побудови математичної моделі прогнозування неконтрольованого перебігу ЦД 1 типу.

*Дизайн дослідження:* обсерваційне, аналітичне, лонгітудинальне, когортне дослідження у паралельних групах, рис. 1.



**Рис. 1. Дизайн дослідження.**

**Критерії включення:** діти з полігенним ожирінням (індекс маси тіла (ІМТ)  $\geq 95$ -го перцентиля) 6-18 років; діти з вперше виявленим ЦД 1 типу.

**Критерії виключення:** діти з моногенним та/або синдромальним ожирінням, з моногенним ЦД, вагітні.

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 університету).

В групі з МУО середній вік дітей становив  $12,06 \pm 0,24$  років та гендерний розподіл складав 50,9% хлопчиків та 49,1% дівчаток ( $p \geq 0,05$ ). В групі з МНО представлені діти, середній вік яких становив  $10,71 \pm 0,28$  років та гендерний розподіл складав 45% хлопчиків та 55% дівчаток ( $p \leq 0,05$ ).

Контрольну групу (n=50) сформували зі здорових дітей із фізіологічною масою тіла, середній вік яких становив  $11,51 \pm 0,32$  років, гендерний розподіл складав 50% хлопчиків та 50% дівчаток ( $p \geq 0,05$ ). Віковий розподіл пацієнтів із полігенним ожирінням, які взяли участь в обстеженні, характеризувався такими особливостями: питома вага дітей 6-10 років (препубертатний період) склала 5,6%, 11-14 років (ранній пубертатний період) – 50%, 15-18 років (пізній пубертатний період) – 44,4%. У контрольній групі питома вага дітей 6-10 років склала 5,8%, 11-14 років – 47,1%, 15-18 років – 47,1%,  $p > 0,05$ .

**Методи дослідження.** Визначення антропометричних параметрів: зріст (м) вимірювали за допомогою Heightronic Digital Stadiometer® з точністю до 0,01 м; масу тіла (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. Відповідно до рекомендацій Робочої групи з профілактичних послуг США (USPSTF), ми використовували ІМТ (рівень доказовості В) як показник ожиріння. Розрахунок ІМТ у дітей в перцентильних значеннях та рівень ожиріння, що становив понад 95% визначали за калькулятором на веб-сайті Центру з контролю та профілактики захворювань (CDC): <https://www.cdc.gov/healthyweight/bmi/calculator.html>. Під абдомінальним ожирінням ми розуміли збільшення  $OT \geq 90$ -го перцентилі відповідно до критеріїв Міжнародної діабетичної федерації (IDF) і Національної освітньої програми з холестерину (NCEP-АТР).

Лабораторне дослідження включало: загальноклінічні обстеження, вивчення ліпідного профілю за ліпідограною та розрахунком індексу вісцерального ожиріння (Visceral Adiposity Index – VAI), визначення імунореактивного базального інсуліну та глікемії з підрахунком індексу інсулінорезистентності (ІНОМА); гормональне обстеження було виконано в лабораторії «Сінево-Україна» з визначенням у сироватці венозної 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), антимюллерівого гормону (АМГ), кортизолу (К), С - пептиду.

#### *Імунохімічне обстеження*

У дітей 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 непрямым розрахунковим методом за стандартною методикою Фрідевальда. Якісна оцінка показників ліпідного профілю у дітей і підлітків була проведена відповідно до адаптованих критеріїв NCEP/АТР III і IDF.

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.

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).

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). Розрахунковим методом обчислювали рівень чутливості периферичних тканин до інсуліну, індекс інсулінорезистентності HOMA. Підвищення інсулінорезистентності відмічалось при I HOMA > 95-го перцентиля відповідно перцентильним кривим, рекомендованих Консорціумом IDEFICS для європейської популяції згідно віку та статі дитини. Дослідження стійкого фрагменту ендогенно продукуємого проінсуліну С-пептиду проводилось CLIA - методом з використанням аналізатору та тест-системи Immulite (Siemens AG), Німеччина.

Дослідження рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ) проводили кінетичним методом та оцінювали згідно з рекомендаціями NASPGHAN.

#### *Молекулярно - імунологічне обстеження*

Для дослідження ролі прозапальних маркерів у розвитку хронічного низькорівневого запалення при ожирінні у дітей визначали рівні IL-1 $\beta$ , IL-6, С-реактивного білку, лептину та адипонектину у сироватці крові у сертифікованій лабораторії «Сінево Україна». Інтерлейкін-1 $\beta$  досліджувався імунохімічним методом із хемілюмінісцентною детекцією (CLIA). Аналізатор та тест - система: Immulite (Siemens AG), Німеччина. Інтерлейкін-6 визначали за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) за допомогою набору Cobas 6000/Cobas 8000, наданого Roche Diagnostics (Швейцарія). Рівень С-реактивного білку визначали за допомогою латекс-турбидиметричного методу. Аналізатор та тест-система: Cobas 6000 (з 501 модуль); Roche Diagnostics (Швейцарія). Лептин визначали за допомогою ELISA. Аналізатор та тест-система: Tecan Sunrise, LDN (Німеччина). Адипонектин досліджували за допомогою радіоімунного аналізу (RIA). Аналізатор та тест-система: IMD (Німеччина).

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 Tz8 імуноферментним методом за допомогою набору «Euroimmun» в сертифікованій лабораторії «Сінево Україна».

#### *Молекулярно – генетичні дослідження*

##### *Полімеразна ланцюгова реакція*

Для діагностики моногенних форм цукрового діабета у 53 дітей з вперше виявленим ЦД, була використана полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) з ампліфікацією в лабораторії «CeGat» (Німеччина). Діти з моногенними формами ЦД були виключені з подальшого дослідження.

Усім обстеженим дітям проводили генотипування LCT/MCM6 - 13910 (ПЛР, «Сінево 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).

#### *Повногеномне секвенування та біоінформаційний аналіз*

Вибіркова популяція, досліджена методом повногеномного секвенування (NGS, Illumina CSeqPro®, 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. Демультіплексування зчитувань секвенування проводили за допомогою Illumina bcl2fastq (версія 2.20). Обрізання перехідників виконано за допомогою Skewer версії 0.2.2. DNA-Seq: скорочені необроблені зчитування були вирівняні з еталонним геномом людини (hg19-cegat) за допомогою Burrows-Wheeler Aligner, BWA – mem версії 0.7.17-cegat. ABRA, версія 2.18 і GenotypeHarmonizer v.1.4.20 використовувались для локальної реструктуризації показань у цільових регіонах, щоб покращити більш точне виявлення інделів у геномі після мутагенезу. Для анотації використовували клініко-функціональні варіанти ClinVar Version 20200316, InterVar gnomeAd Version 3.0 та dbNSFP Version v4 та анотації бази даних каталогу GWAS. Еталонна послідовність отримана з бази даних RefSeq Національного центру біотехнологічної інформації (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/RefSeq/>).

#### *Інструментальні методи*

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. 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) конвекційним датчиком на апараті «Toshiba Aplio 500» (Японія).

Для оцінки мінеральної щільності кісткової тканини проводилось кількісне ультразвукове дослідження кісткової тканини за допомогою ультразвукового кісткового денситометра SONOST-2000 (Південна Корея).

Вивчення порушень жирового обміну проводили методом біоімпедансометрії на електронних підлогових вагах «Tefal Bodysignal» (Франція). Розрахунок відсоткового вмісту жиру або жирової маси тіла (ЖМТ або FMI – Fat Mass Index) в організмі проводився автоматично з дискретністю 0,1%, згідно вимог «Tefal Bodysignal», з оцінюванням результатів відповідно уніфікованим центильним шкалам для дітей відповідного віку.

#### *Психологічні методи дослідження*

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

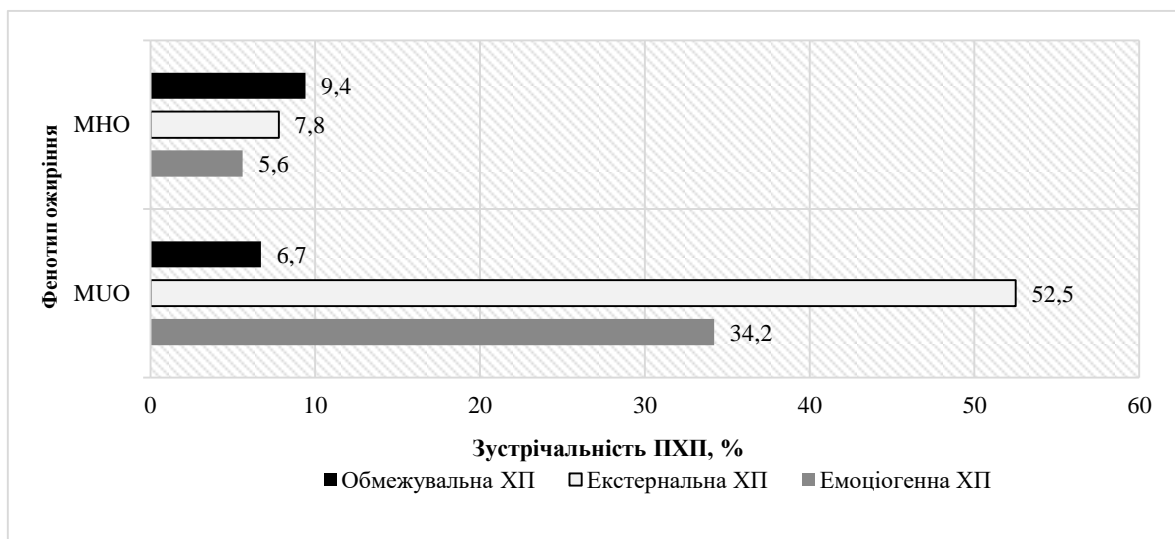
питання, що має зворотне значення і оцінювалось від 5 до 1 бала. Ступінь порушення харчової поведінки (ПХП) виражалась в такий спосіб: «дуже низька» (0% - 19%); «низька» (20% - 39%); «середня» (40% - 59%); «висока» (60% - 79%); «дуже висока» (80% - 100%).

Щоб висвітлити переважаючі модальності смакових уподобань для п'яти найважливіших категорій (солодкого, кислого, уамі, солоного та гіркого) було проведено анкетування з використанням адаптованої версії IDEFICS опитувальника FBRQ за 5-бальною шкалою з розрахунком середнього значення рівня смакових переваг та аналізом харчових щоденників. Анкета складалася з 63 фотографій окремих харчових продуктів. Кожен випробовуваний оцінював власні смакові уподобання до відповідної їжі чи напоїв за 5-бальною шкалою Лайкерта.

*Статистичний аналіз:* секвенціальний аналіз Вальда методом обробки 908 клініко-анамнестичних, метаболічних, молекулярно-генетичних параметрів з обчисленням вагових прогностичних коефіцієнтів (ПК) та відносного ризику (ВР), кореляційний аналіз, дисперсійний аналіз ANOVA, метод оцінки розкиду даних (оцінка дисперсності), ROC - аналіз, метод перевірки статистичних гіпотез із застосуванням Python версії 3.8.10 в інтегрованому середовищі розробки Visual Studio Code версії 1.81.1.

### Результати дослідження та їх обговорення

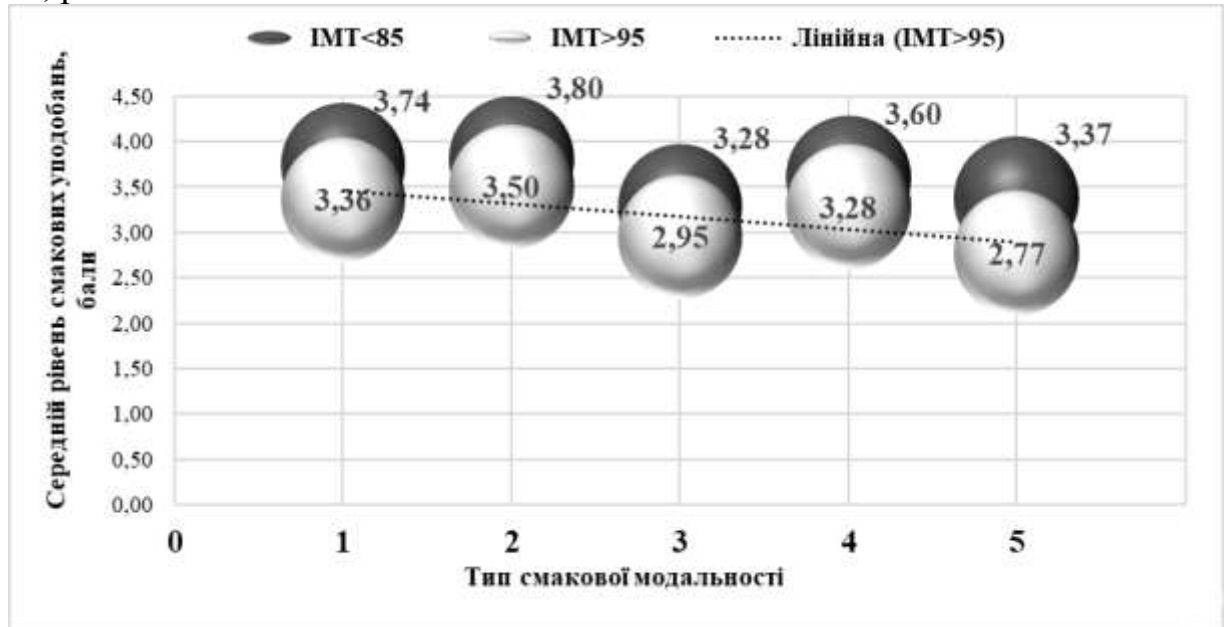
Ожиріння, що перебігає з метаболічними ускладненнями, супроводжується порушеннями харчової поведінки у переважній більшості хворих дітей. Ризик розвитку ПХП і характер порушень залежить від фенотипу ожиріння. Максимальна частота зустрічальності (93,4%) ПХП спостерігається у хворих дітей з фенотипом MUO, а мінімальна частота – характерна для фенотипу MHO (22,8%). Фенотип MUO асоційований з екстернальною (52,5%) та емоціогенною харчовою поведінкою (34,2%); фенотип MHO – з обмежувальною ХП (9,4%), рис. 2.



**Рис. 2. Зустрічальність порушень харчової поведінки при різних фенотипах ожиріння в дітей.**

При дослідженні рівнів смакових уподобань у групах порівняння за опитувальником FBRQ, середній рівень ( $M \pm m$ ) смакових уподобань до солодкого

в дітей з ожирінням становив  $3,36 \pm 0,08$  бала, тоді як у групі контролю –  $3,74 \pm 0,07$  бала,  $p < 0,002$ . Середній рівень смакових уподобань до гіркокого у дітей з ожирінням складав  $2,77 \pm 0,15$  бала, тоді як у контрольній групі –  $3,37 \pm 0,15$  бала,  $p < 0,00013$ . Середній рівень смакових уподобань до солоного в основній групі спостереження становив  $2,95 \pm 0,03$  бала, а в контрольній групі –  $3,28 \pm 0,04$  бала,  $p < 0,029$ , рис. 3.



**Рис. 3.** Середній рівень смакових уподобань у дітей із ожирінням і фізіологічною масою тіла.

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

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  $t=2,023$ ).

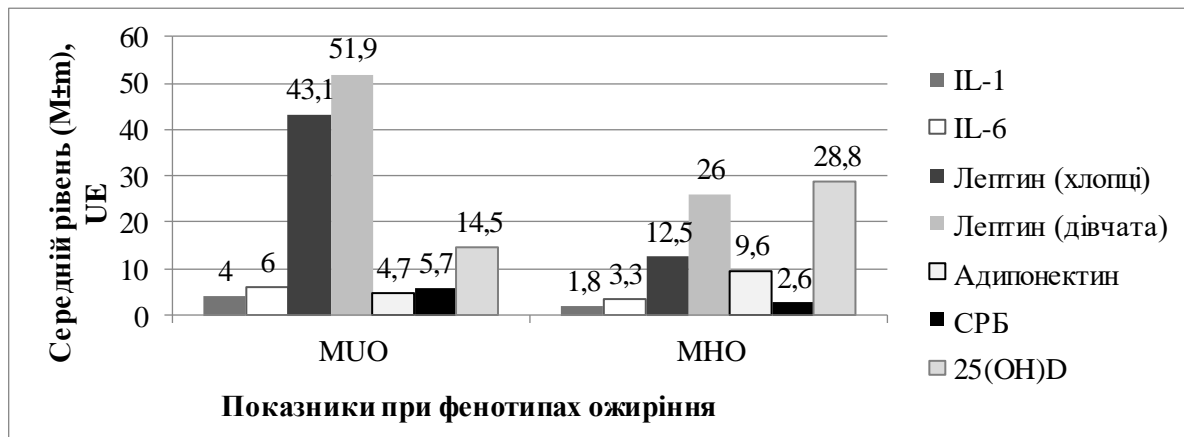
У дітей з ожирінням, незалежно від статі та фенотипу ожиріння, відзначалось достовірне підвищення рівня лептину у сироватці крові ( $p < 0,05$ ). У той же час зміна концентрації лептину набувала гендерної залежності при розвитку метаболічних порушень.

В осіб чоловічої статі обох досліджуваних груп рівень вмісту лептину не відрізнявся, а в осіб жіночої статі з МУО концентрація лептину в півтора рази була вищою, ніж у представниць з МНО і становила  $51,9 \pm 6,4$  нг/мл.

Діти з МУО відрізнялись від дітей з МНО достовірно нижчим рівнем концентрації адипонектину в сироватці крові, який становив  $3,9 \pm 0,8$  мкг/мл проти  $7,7 \pm 2,4$  мкг/мл ( $p < 0,05$ ). Однією з найважливіших відмінностей цитокінового статусу при фенотипах ожиріння був рівень вмісту ІЛ-6, ІЛ-1 $\beta$ , рис. 4.

При фенотипі МУО спостерігалася більш висока концентрація ІЛ-6 у сироватці крові, яка досягала  $7,4 \pm 0,5$  пг/мл, ніж при фенотипі МНО ( $4,3 \pm 0,3$  пг/мл;  $p < 0,05$ ). Також рівні концентрації ІЛ-1 $\beta$  та С-реактивного білка в сироватці крові в основній та контрольній групах мали достовірні відмінності.





**Рис. 4. Цитокіновий статус та сироватковий рівень 25-гідроксихолекальциферолу при фенотипах ожиріння у дітей.**

В цілому, у дітей з ожирінням середній рівень 25-гідроксихолекальциферолу склав 21,7 нг/мл і розцінювався як ризик недостатнього споживання вітаміну D. Середній рівень 25-гідроксихолекальциферолу у сироватці крові у дітей з MUO був достовірно нижчим, ніж у дітей з MHO ( $14,57 \pm 1,63$  нг/мл порівняно з  $28,82$  нг/мл,  $t=5,64$ ,  $p=0,00061$ ) та класифікувався як дефіцит вітаміну D.

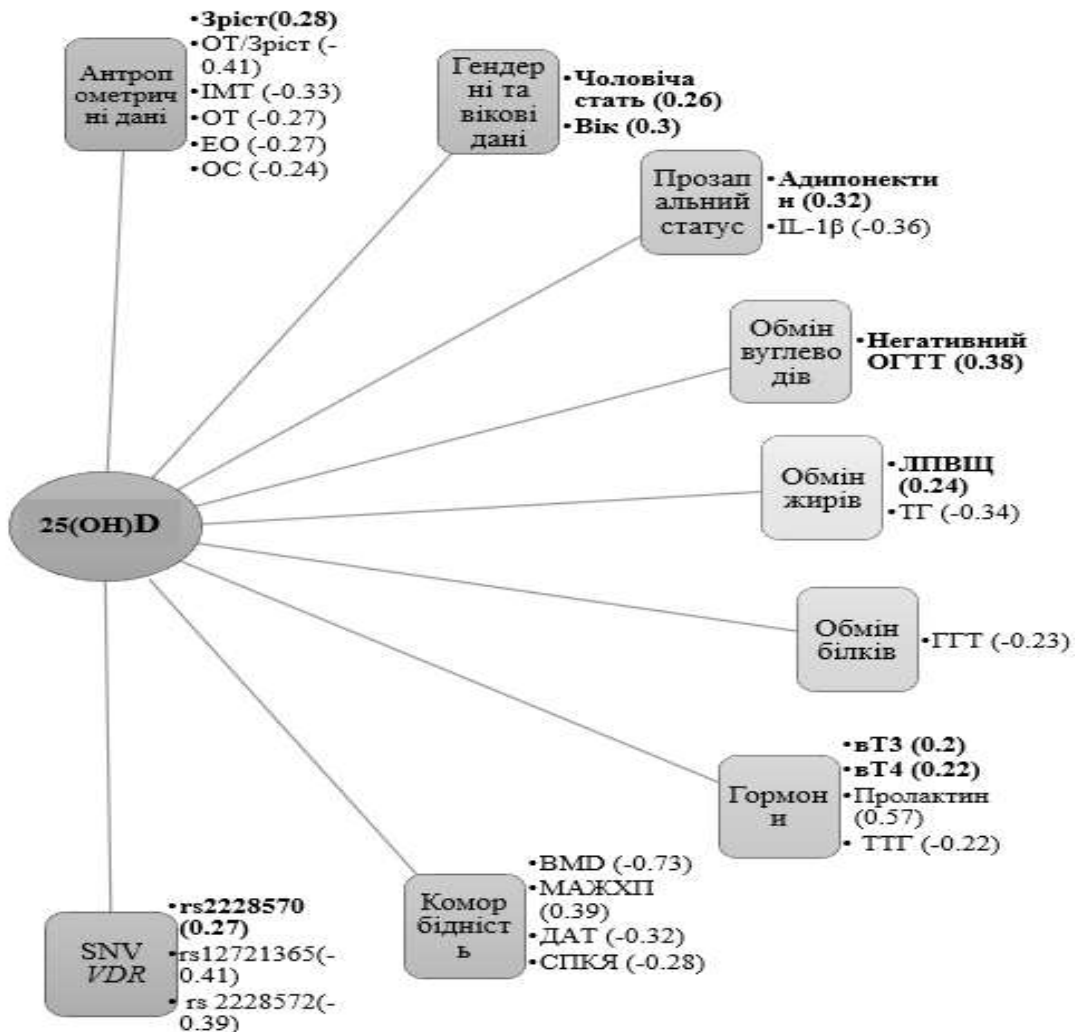
Кореляційна плеяда асоціації між сироватковим рівнем 25-гідроксихолекальциферолу та метаболічними, молекулярно-генетичними параметрами при MUO у дітей представлена на рис. 5.

Як показали результати повногеномного секвенування, діти з ожирінням відрізнялись від дітей з фізіологічною масою тіла за структурою та частотою варіантів 86 генів або 743 SNV. Застосування багатофакторного аналізу довело асоціацію 138 SNV 11 генів-кандидатів з розвитком MUO.

Виокремлено таргетні групи ризику за метаболічними порушеннями 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 лактази та генотип GG rs1057031 гена *MCM6*).

Найбільш інформативними клініко-генетичними показниками для прогнозування ризику метаболічно нездорового ожиріння виявилися: зниження адипонектину сироватки крові  $\leq 7$  мкг/мл (ПК=+10,1); підвищення IL-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-гідроксихолекальциферолу  $\leq 21,9$  нг/мл (ПК=+4,6); підвищення індексу жирової

маси тіла (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 ХС 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 ХС ЛПНЩ  $\geq 84$ -й перцентиль (ПК=+1); підвищення ТГ  $\geq 87$ -й перцентиль (ПК=+0,7).



**Рис. 5. Кореляційна плейда асоціації між сироватковим рівнем 25-гидроксихолекальциферолу та метаболічними, молекулярно-генетичними параметрами при МУО у дітей.**

При цьому, фенотип МНО виявився асоційований з наступними генотипами: АА rs1057031 гена *MCM6*, СС rs1800139 гена *LRP1*, СС rs738409 гена *PNPLA3*, АА rs4684677 гена *GHRL*, ТТ rs3790435 гена *LEPR*, АА rs12721365 гена

VDR, AA rs1042044 гена *GLP1R*, CC rs754635 гена *CCK*, CC rs713598 гена *TAS2R38*, TT rs17823223 гена *FTO*.

Для аналізу ефективності немедикаментозного лікування ми проаналізували 803 клініко-генетичних параметра в двох групах та побудували модель прогнозування результату WMP при лікуванні ожиріння у дітей. Перша група (n=123) була представлена дітьми з ефективним результатом WMP. Друга група (n=227) сформована дітьми у яких ми отримали неефективний результат WMP. Виявлено, що як в групі з ефективним наслідком WMP, так і в групі з відсутністю ефекту від WMP не відмічалось статистично значущого покращення метаболічних параметрів (І НОМА, ЛПВЩ, ТГ) в сироватці крові. В другій групі відмічалось достовірне погіршення цих параметрів, що корелювало з наявністю серед обстежених превалюючої частки осіб з МУО (67%), проти 15% дітей, що мали фенотип МУО в першій групі, менеджмент якого потребує медикаментозного втручання.

Прогностичними клінічними маркерами ефективного результату WPM з дуже доброю діагностичною точністю ( $AUC \geq 0,8$ ) є: щоденна фізична аеробна активність високої, середньої, низької інтенсивності, відповідно 70, 120, 240 хв/добу, рівень лептину сироватки крові  $< 24,69$  нг/мл незалежно від статі, рівень адипонектину сироватки крові  $\geq 7$  мкг/мл та І НОМА  $< 3,87$ .

З усіх проаналізованих параметрів прогностичними генетичними маркерами ефективного результату WPM з доброю діагностичною точністю ( $AUC \geq 0,7$ ) виявились: наявність біалельної заміни нуклеотидів A>G та формування гомозиготного генотипу GG SNV rs1136644 гена *LPP* ліпомопревалюючого партнера (lipoma preferred partner), за наявності якого шанс прогнозування ефективного результату WPM 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 *GALNT2* поліпептиду N-ацетил-галактозамініл-трансферази 2 (polypeptide N-acetyl-galactosaminyl-transferase 2), за наявності якого шанс прогнозування ефективного результату WPM підвищується в 7,05 разів (95% ДІ 1,67 - 29,82;  $p=0,008$ ), табл. 1.

Середня діагностична точність ( $AUC \geq 0,6$ ) при прогнозуванні ефективного результату WPM визначалась за наявності біалельної заміни нуклеотидів A>G та формування гомозиготного генотипу GG SNV rs1137101 гена *LEPR* (шанс прогнозування ефективного результату WPM підвищується в 6,38 разів (95% ДІ 1,45 - 28,04;  $p=0,014$ )); наявності будь-якої мутації в SNV rs17823223 гена *FTO* (шанс прогнозування ефективного результату WPM підвищується в 4,72 разів (95% ДІ 1,05 - 21,29;  $p=0,043$ )); наявності будь-якої моно- чи біалельної заміни T>C в SNV rs2307111 гена *POC5* (шанс прогнозування ефективного результату WPM підвищується в 4,36 разів (95% ДІ 1,80 - 4,49;  $p<0,001$ )); відсутності моноалельної заміни нуклеотида C>T та наявності «дикого» CC генотипу SNV rs1800139 гена *LRPI* (шанс прогнозування ефективного результату WPM підвищується в 3,9 разів (95% ДІ 1,07 - 14,16;  $p=0,039$ )).

Для медикаментозного лікування ожиріння у дітей призначались: ліраглутид (7%); орлістат (16%); препарати, що містять екстракт кори стебла *Calotropis gigantea* (33%); метформін (44%).

**Діагностична точність за чутливістю, специфічністю, значенням площі під ROC-кривою генетичних прогностичних маркерів при ефективному результаті WPM 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 (AUC ≥ 0,7)</i>								
1.	<i>LPP rs1136644 MUT:HOM</i>	≥1,0	64,29	84,21	0,49	0,74	0,60-0,89	0,007
2.	<i>GALNT2 rs6698963 MUT:HET</i>	≥1,0	78,57	65,79	0,44	0,72	0,59-0,86	0,005
<i>Середня діагностична точність (AUC ≥ 0,6)</i>								
3.	<i>LRP1 rs1800139 MUT:HET</i>	<1,0	64,29	68,42	0,33	0,66	0,51-0,81	0,035
4.	<i>LEPR rs1137101 MUT:HOM</i>	≥1,0	42,86	89,47	0,32	0,66	0,52-0,81	0,009
6.	<i>POC5 rs2307111 MUT:ANY</i>	<1,0	85,71	42,11	0,28	0,63	0,52-0,76	0,05
7.	<i>FTO rs17823223 MUT:ANY</i>	≥1,0	35,71	89,47	0,25	0,63	0,49-0,77	0,03

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 з дуже доброю діагностичною точністю (AUC≥0,8) є: вихідний рівень АМГ в сироватці крові ≥14,4 нг/мл; зниження ІМТ понад 4% через 3 місяці спостереження в порівнянні з вихідним показником; фізична аеробна активність середньої інтенсивності ≥30 хв/добу або 3,5 МЕТ годин/тиждень, табл. 2.

Прогностичними генетичними маркерами ефективного результату АОМ з доброю діагностичною точністю (AUC≥0,7) з усіх проаналізованих нами параметрів є: 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 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; 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. 3.

Кореляційна плеяда зв'язків показників нормалізації рівня ІМТ серед обстежених дітей з ефективним результатом фармакотерапії ожиріння через 3 місяці спостереження представлена на рис. 6.

Таблиця 2

**Діагностична точність за чутливістю, специфічністю, значенням площі під  
ROC-кривою клінічних прогностичних маркерів при ефективному  
результаті АОМ у дітей з ожирінням дітей**

Прогностичні маркери	Оптимальна точка відсікання	Se, %	Sp, %	Індекс Юдена	AUC	AUC 95 % ДІ	Рівень значущості p AUC
<i>Дуже добра діагностична точність (AUC ≥ 0,8)</i>							
АМГ, нг/мл	≥14,4	100	75	0,09	0,93	0,76-1,000	0,015
Зниження ІМТ, % через 3 місяці спостереження	≥4	92,81	84,13	0,03	0,89	0,84-0,95	<0,001
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>							
Відсутність вживання HFSS F&B, ступінь	3	54,0	84,12	0,04	0,74	0,67-0,81	<0,001
Підвищення ЛПВЩ, ммоль/л через 3 місяці спостереження	≥1,24	58,91	80,0	0,04	0,74	0,66-0,81	<0,001
Екранний час, год/добу	<5	71,22	68,25	0,04	0,73	0,66-0,81	<0,001
Ходьба, год/добу	≥3	69,78	69,84	0,04	0,73	0,66-0,8	<0,001
Зниження ТГ, ммоль/л через 3 місяці спостереження	<1,63	87,69	47,06	0,04	0,71	0,62-0,8	<0,001
Позитивна дієта за вживанням HFSS F&B, ступінь	<2	46,76	84,13	0,04	0,71	0,64-0,78	<0,001
Е2, пг/мл	<13,5	58,82	100,0	0,11	0,71	0,5-0,92	0,01
Адипонектин, мкг/мл	≥4,1	76,39	53,57	0,06	0,7	0,56-0,79	0,004
Нормалізація лептину через 3 місяці спостереження	Так	90,15	37,74	0,04	0,7	0,59-0,76	<0,001
Індекс НОМА через 3 місяці спостереження	<3,7	55,73	71,7		0,67	0,56-0,73	<0,001

**Примітка:** HFSS F&B - вживання висококалорійних продуктів харчування (чіпси, фастфуд, солодоші, солодкі напої).

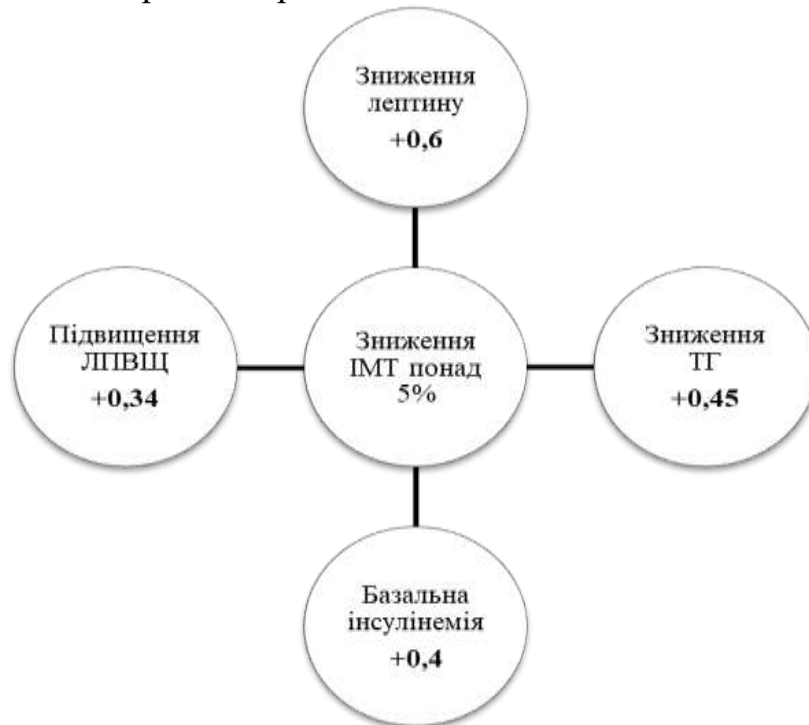
Таблиця 3

**Діагностична точність за чутливістю, специфічністю, значенням площі під  
ROC-кривою генетичних прогностичних маркерів при ефективному  
результаті АОМ у дітей з ожирінням**

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>							
APOBR rs149271 MUT:НЕТ	1	65,62	76,47	0,07	0,71	0,58-0,84	0,006
APOBR rs40831 MUT:НЕТ	1	65,62	76,47	0,07	0,71	0,58-0,84	0,006
PNPLA3 rs2072906 MUT:НЕТ	0	78,12	58,82	0,07	0,7	0,54-0,81	0,018
LEPR rs3790435 MUT:ANY	1	81,25	52,94	0,07	0,7	0,53-0,81	0,015

Для побудови математичної моделі прогнозування ймовірності неконтрольованого перебігу аутоімунного ЦД 1 типу були сформовані 2 групи

спостереження. Основну 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 1 року катанестичного спостереження мали високий ризик глікемічного контролю та рівень Hb<sub>A1c</sub> понад 9%.



**Рис. 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,  $p < 0,05$ ).**

До контрольної групи (n=31) увійшли пацієнти з контрольованим перебігом аутоімунного ЦД 1 типу, які мали ідеальний, оптимальний чи субоптимальний рівні глікемічного контролю та показник Hb<sub>A1c</sub> менше ніж 9%.

На основі вивчення імунологічних та молекулярно-генетичних предикторів контрінсулярного імуногенезу та метаболічних порушень, 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 аутоімунними 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 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 сироватки крові  $\leq 327,33$  Од/л (ПК=+2,87);

підвищення сечовини сироватки крові  $\geq 4,33$  ммоль/л (ПК=+2,07); маніфестація ЦД у віці понад 6 років життя дитини (ПК=+1,49); гіперглікемія понад 23 ммоль/л (ПК=+1,49); наявність аутоантитіл до глутаматдекарбоксилази (ПК=+1,29); відсутність режиму вигодовування на першому році життя (ПК=+0,73); глюкозурія (ПК=+0,73).

Велике значення на амбулаторному етапі ведення здорової дитини слід приділити визначенню 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, що 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*, ТС/СС rs3790435 гена *LEPR*, АG/GG rs12721365 гена *VDR*, АС/СС rs1042044 гена *GLP1R*, СG/GG rs754635 гена *ССК*, СG/GG rs713598 гена *TAS2R38*, СС rs17823223 гена *FTO*.

Натомість, фенотип МНО, асоційований з нижче перерахованими генотипами: АА rs1057031 гена *MCM6*, СС rs1800139 гена *LRP1*, СС rs738409 гена *PNPLA3*, АА rs4684677 гена *GHRL*, ТТ rs3790435 гена *LEPR*, АА rs12721365 гена *VDR*, АА rs1042044 гена *GLP1R*, СС rs754635 гена *ССК*, СС rs713598 гена *TAS2R38*, ТТ 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 таких показників, як ЖМТ, ІМТ, ОТ, ОС, співвідношень ОТ/ОС, ОТ/Зріст, відображених в перцентильних значеннях згідно віку та статі дитини.

Наступним кроком диференційованого підходу до ведення дітей з ожирінням, що перебігає на тлі збільшення загальної маси тіла є виокремлення когорти 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 у сироватці крові), 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.

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. 4.

Таблиця 4

**Диференційований алгоритм ведення дітей з різними генетично детермінованими фенотипами ожиріння**

ВИЗНАЧЕННЯ ФЕНОТИПУ ОЖИРІННЯ (FMI>N)		
<i>Ожиріння з нормальною масою тіла (BMI&lt;85 th перцентилю)</i>	<i>Ожиріння, яке супроводжується збільшенням загальної маси тіла (BMI&lt;95 th перцентилю)</i>	
ВИЗНАЧЕННЯ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ		
Інсулін базальний ↓ Глюкоза базальна ↑ Глюкоза постпрандіальна ↑ Прозапальний статус ↑ Дисліпідемія ↑ Ризик МАЖХП ↑ Аутоантитіла до ICA, IA2, GADA, ZNT8 ↑	<b>Фенотип МНО</b> Інсулін базальний N Глюкоза базальна N Глюкоза постпрандіальна N Прозапальний статус N Ліпидограма N Ризик МАЖХП ↓ САТ N ДАТ N МЦК N	<b>Фенотип МУО</b> Інсулін базальний ↑ Глюкоза базальна N Глюкоза постпрандіальна ↑ Прозапальний статус (ІЛ-1, ІЛ-6, Лептин) ↑ ХС ЛПВЩ ↓    Адипонектин ↓ Ризик МАЖХП ↑ САТ ↑ ДАТ ↑ МЦК ↓
<i>КОНТИНСУЛЯРНИЙ ІМУНОГЕНЕЗ</i>	<i>ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ</i>	
ГЕНЕТИЧНА СХИЛЬНІСТЬ		
	Генотип AA rs1057031 гена <i>MCM6</i> Генотип CC rs1800139 гена <i>LRP1</i> Генотип CC rs738409 гена <i>PNPLA3</i> Генотип AA rs4684677 гена <i>GHRL</i> Генотип TT rs3790435 гена <i>LEPR</i> Генотип AA rs12721365 гена <i>VDR</i> Генотип AA rs1042044 гена <i>GLP1R</i> Генотип CC rs754635 гена <i>CCK</i> Генотип CC rs713598 гена <i>TAS2R38</i> Генотип TT rs17823223 гена <i>FTO</i>	Генотип GG rs1057031 гена <i>MCM6</i> Генотип CT/ TT rs1800139 гена <i>LRP1</i> Генотип CG /GG rs738409 гена <i>PNPLA3</i> Генотип AT/TT rs4684677 гена <i>GHRL</i> Генотип TC/CC rs3790435 гена <i>LEPR</i> Генотип AG/GG rs12721365 гена <i>VDR</i> Генотип AC/CC rs1042044 гена <i>GLP1R</i> Генотип CG/GG rs754635 гена <i>CCK</i> Генотип CG/GG rs713598 гена <i>TAS2R38</i> Генотип CC rs17823223 гена <i>FTO</i>

Враховуючи той факт, що можливий розвиток ожиріння у дітей з належною масою тіла, особливу увагу серед цієї групи 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-1β, ІЛ-6, С-реактивного білку та аутоімунного враження β-клітин підшлункової залози (скринінгу рівню



глікозильованого гемоглобіну, дослідження аутоантитіл до глутаматдекарбоксилази, острівцевих аутоантитіл, аутоантитіл до тирозинфосфатази та транспортерів цинку). На цьому етапі диференційованого ведення дітей з ожирінням ми рекомендуємо використовувати запропонований нами алгоритм прогнозування неконтрольованого перебігу ЦД 1 типу.

Немедикаментозні методи лікування ожиріння зі збільшенням 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 – саплементації раціону препаратами/дієтичними добавками 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). 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. Медикаментозне лікування призначається при доведеній неефективності немедикаментозного лікування. Ми рекомендуємо здійснювати прогнозування ефективності немедикаментозного лікування згідно запропонованого нами алгоритму.

## 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*, *GLP1R*, *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 *GLP1R*; 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 дев'ятьма 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), СG/GG rs738409 гена *PNPLA3* (ВШ=6,47), АТ/ТТ rs4684677 гена *GHRL* (ВШ=4,38), ТC/СC rs3790435 гена *LEPR* (ВШ=4,38), АG/GG rs12721365 гена *VDR* (ВШ=3,88), АC/СC rs1042044 гена *GLP1R* (ВШ=3,53), СG/GG rs754635 гена *СCK* (ВШ=3,5), СG/GG rs713598 гена *TAS2R38* (ВШ=3), СC 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 глутаматдекарбоксилази. 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 глутаматдекарбоксилази, 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); АG SNV rs6698963 гена *GALNT2* (ВШ=7,05); GG SNV rs1137101 гена *LEPR* (ВШ=6,38); СТ/ТТ SNV rs17823223 гена *FTO* (ВШ=4,72); ТC/СC SNV rs2307111 гена *POC5* (ВШ=4,36); СC 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*, CT/TT rs1800139 гена *LRP1*, CG/GG rs738409 гена *PNPLA3*, AT/TT 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-гідроксихолекальциферолу  $<$ 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 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 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).

## 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 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 досягнення поставленої мети і вирішення завдань дослідження нами обстежено 500 дітей віком 6-18 років, з яких проліковано 350 дітей з ожирінням та 100 дітей з ЦД 1 типу. Контрольну групу представили 50 дітей без ожиріння. Серед дітей з ожирінням, чий індекс маси тіла перевищував 95-й перцентиль за рекомендаціями консорціуму IDEFICS, були відокремлені дві групи спостереження з МНО та MUO, які підлягали однорічному катамнестичному спостереженню для визначення персоналізованого прогнозу обесогенних наслідків з урахуванням індивідуальних особливостей генотипу та диференційованого алгоритму ведення дітей з ожирінням на основі оцінки діагностичної цінності клініко-генетичних маркерів та аналізу ефективності впливу комплексної міждисциплінарної програми управління масою тіла (weight management program - WMP) та фармакотерапії (anti-obesity medications – AOM) на ефективність лікування ожиріння у дітей.

Діти з вперше виявленим ЦД 1 типу (n=100) з ожирінням та ІМТ, що не перевищував 85-й перцентиль підлягали однорічному катамнестичному спостереженню для побудови математичної моделі прогнозування неконтрольованого перебігу ЦД 1 типу.

На основі скринінгу геномів та дослідження однонуклеотидних 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 автоімунного ЦД 1 типу (абсолютної інсулінової недостатності).

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 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 CT SNV rs1800139 гена протеїну, спорідненого з рецептором ліпопротеїнів низької щільності 1 типу (low-density lipoprotein receptor-related protein 1 – *LRP1*), генотипи CG SNV rs738409, CT 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, CT rs3754689 гена лактази (lactase – *LCT*) та генотип GA rs1057031 гена мініхромосомного комплексу підтримки компоненту 6 (minichromosome maintenance complex component 6 – *MCM6*).

Розроблені способи прогнозування неконтрольованого перебігу цукрового діабету 1 типу та метаболічно нездорового ожиріння, ефективності лікування дітей з різними фенотипами ожиріння дозволяють удосконалити тактику ведення таких дітей. 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.

**ABSTRACT****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.

To achieve the set goal and solve the research tasks, we examined 500 children aged 6-18 years, of which 350 children with obesity and 100 children with type 1 diabetes were treated. The control group was represented by 50 non-obese children. Among children with obesity, whose body mass index exceeded the 95th percentile according to the recommendations of the IDEFICS consortium, two observation groups with MHO and MUO were distinguished, which were subject to one-year catamnetic observation to determine a personalized prognosis of obesogenic consequences, taking into account the individual characteristics of the genotype and a differentiated algorithm for the management of children with obesity based on the assessment of the diagnostic value of clinical genetic markers and the analysis of the effectiveness of the comprehensive interdisciplinary weight management program (weight management program - WMP) and pharmacotherapy (anti-obesity medications - AOM) on the effectiveness of the treatment of obesity in children.

Children with newly diagnosed type 1 diabetes (n=100) with obesity and BMI not exceeding the 85th percentile were subject to one-year follow-up to build a mathematical model for predicting the uncontrolled course of type 1 diabetes.

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 determine the risk of the formation of a progressive loss of adequate insulin secretion by  $\beta$ -cells, often against the background of insulin resistance, were identified. , 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: the CG SNV rs713598 genotype of the taste 2 receptor member 38 gene (*TAS2R38*); affecting 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 cholecystikinin gene (*CCK*); affecting adipogenesis and lipid status: genotypes AG rs2287142, CC rs17823223 of the gene associated with fat mass and

obesity-associated (*FTO*), genotype ST SNV rs1800139 of the protein gene related to the low-density lipoprotein receptor type 1 (*LRP1*), genotypes CG SNV rs738409, CT SNV rs738408, GA SNV rs4823173 and AG SNV rs2072906 of the patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 gene (*PNPLA3*); 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 gene (*LCT*) and genotype GA rs1057031 of the minichromosomal maintenance component gene 6 (*MCM6*).

Developed methods of predicting the uncontrolled course of type 1 diabetes and metabolically unhealthy obesity, the effectiveness of treatment of children with various phenotypes of obesity allow to improve the tactics of managing such children. The high efficiency of our proposed algorithms made it possible to implement them in the practice of medical and preventive institutions.

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.

### **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ, ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ І ТЕРМІНІВ**

<b>АЛТ</b>	-	Аланінамінотрансфераза
<b>АСТ</b>	-	Аспартатамінотрансфераза
<b>ВЖТ</b>	-	Вісцеральна жирова тканина
<b>ВООЗ</b>	-	Всесвітня організація охорони здоров'я
<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><math>\alpha</math>-MSH</b>	- $\alpha$ -меланоцит-стимулюючий гормон ( $\alpha$ melanocyte-stimulating hormone)
<b>ABSI</b>	- Індекс форми тіла (a body shape index)
<b>APRI</b>	- Індекс співвідношення аспартатамінотрансферази до тромбоцитів (Aspartate aminotransferase to Platelet Ratio Index)
<b>BIA</b>	- Біоімпедансометрія (bioelectrical impedance analysis)
<b>CA</b>	- Коефіцієнт атерогенності (coefficient of atherogenicity)
<b>ССК</b>	- Холецистокінін (cholecystokinin)
<b>CDC</b>	- Центр з контролю та профілактики захворювань (Centers for Disease Control and Prevention)
<b>FTO</b>	- $\alpha$ -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>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 <sub>A1c</sub> (glycosylated haemoglobin <sub>A1c</sub> )
<b>HDL</b>	- Ліпопротеїди високої щільності (high-density lipoproteins)
<b>HOMA</b>	- Індекс інсулінорезистентності (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance)
<b>IA-2</b>	- Тирозинфосфатаза IA-2 (tyrosine phosphatase IA-2)
<b>IDEFICS</b>	- Дослідження виявлення та запобігання впливу дієти та способу життя на здоров'я у дітей та немовлят Виявлення та запобігання впливу дієти та способу життя на здоров'я у дітей та немовлят (Identification and prevention of Dietary and lifestyle-induced health EEffects In Children and infantS Study)
<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>MCM6</b>	- Компонент 6 мініхромосомного комплексу підтримки (minichromosome maintenance complex component 6)

<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>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)

Підписано до друку 01.11.2024  
Формат 60x84 1/16. Папір офсетний.  
Друк на різнографі. Умовн. друк. арк. 1,7. Тираж 100 прим. Зам. №777

Надруковано у ТОВ «Копір-центр Україна»  
(Свідоцтво №13821020000017825)  
М. Дніпро, вул. Олеся Гончара,7  
Тел. +38(050)695 26 14  
**[www.copyr.in.ua](http://www.copyr.in.ua)**