

Відгук

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора **АКОПЯН ГАЯНЕ РУБЕНІВНИ** на дисертацію доцента кафедри педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського державного медичного університету Нікуліної Анни Олексіївни на тему: «Диференційований підхід до ведення дітей з різними фенотипами ожиріння, асоційованих з хронічним низькорівневим запаленням», подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при Державній установі «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної Академії медичних наук України» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 228 «Педіатрія» (наукова спеціальність 14.01.10 – педіатрія)

Актуальність теми дисертації

Медицина майбутнього – це значною мірою не медицина, орієнтована на допомогу у випадку хвороби, а медицина превентивна – попереджувальна. Її мета – цілковите запобігання розвитку хвороби або суттєве обмеження її проявів та ризику ускладнень в умовах розгорнутої клінічної маніфестації. Досягти такого ефекту можливо за умов своєчасного визначення персональної генетичної схильності до хвороби та впровадження плану усунення зовнішніх ризиків, які провокують її розвиток. Превентивна або попереджувальна медицина значною мірою базується на результатах генетичного тестування, і як вдало доводить досвід медицини спадкових захворювань, діагностика на доклінічному етапі або початкових стадіях хвороби дозволяє суттєво покращити прогноз і досягти значної медико-соціальної реабілітації особи.

Коли ж йдеться про хвороби поширені, питання профілактики на засадах врахування генетичної схильності досі недостатньо сприймається медичною громадськістю та населенням як єдиний адекватний та успішний шлях до здоров'я. У цьому контексті дисертаційна робота Нікуліної Анни Олексіївни є важливим кроком для інтеграції сучасного предиктивного підходу в українську педіатричну науку та практику.

Обраний напрямок досліджень в свою чергу підкреслює їх актуальність, оскільки значна поширеність та суттєва коморбідність полігенного дитячого ожиріння за вагомістю соціально-медичних наслідків є безперечно однією з провідних цивілізаційних проблем. Зупинити розвиток хвороби та попередити

її ускладнення неможливо без персоналізованого підходу, а він ґрунтується на визначенні молекулярно-генетичних предикторів ожиріння, що мають служити дороговказом до вибору адекватної тактики ведення пацієнтів.

Вище наведене підкреслює актуальність дослідження А.О. Нікуліної в визначенні наукової та прикладної значущості певних генотипів однонуклеотидних варіантів чисельних генів, відповідальних за формування фенотипу ожиріння, ініціацію хронічного низькорівневого запалення та застосування персоналізованого підходу щодо прогнозування та терапії ожиріння в дітей.

Зв'язок роботи із науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота Нікуліної А.О. виконана на клінічній базі кафедри педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського державного медичного університету (ректор – д.мед.н., академік НАМН України Перцева Т.О.) – в умовах дитячого ендокринологічного відділення КНП «Дніпровська міська клінічна лікарня №6» ДМР». Дисертація Нікуліної Анни Олексіївни є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського державного медичного університету: «Генотип-асоційована персоналізація діагностичного та лікувального процесу у дітей з хворобами респіраторної, ендокринної та травної систем», № держреєстрації 0118U006629, термін виконання 2020-2023 рр., «Прогнозування розвитку дитячих захворювань, асоційованих з цивілізацією», № держреєстрації 0120U101324, термін виконання 2020-2022 рр. та «Прецизійні підходи до діагностики та лікування соматичних та ендокринних захворювань у дітей», № держреєстрації 0123U105100, термін виконання 2024-2027 рр.

Новизна дослідження та отриманих результатів

Дисертаційна робота Нікуліної А.О. має беззаперечну новизну, тому що в ній представлені нові дані щодо генетичних предикторів ожиріння у дітей та їх асоціації з фенотипами метаболічного ожиріння та ожиріння на тлі

фізіологічної маси з врахуванням інсулярної недостатності та розвитку ЦД 1 типу.

Для дітей з ожирінням в Україні вперше визначено структуру та поширеність однонуклеотидних варіантів 11 генів: лептинового рецептора *LEPR*, греліну *GHRL*, рецептора глюкагонподібного пептида 1 *GLP1R*; холецистокініну *CCK*; жирової маси тіла та ожиріння *FTO*; протеїну, що містить пататинподібний домен фосфоліпази 3 *PNPLA3*; протеїну, спорідненого з рецептором ліпопротеїнів низької щільності 1 типу *LRP1*; рецептора вітаміну D *VDR*; лактази *LCT*; мініхромосомного комплексу підтримки компоненту 6 *MCM6*; члену 38 смакового рецептора 2 *TAS2R38*. Ідентифіковано 45 нових однонуклеотидних варіантів генів метаболічно нездорового ожиріння, з невизначеним раніше клінічним значенням. При цьому встановлено, що зміна числа копій варіанту rs3790435 гена *LEPR* асоціюється з посиленням активності метазапалення.

Для диференційної діагностики різних фенотипів ожиріння в дітей та селекції хворих з фенотипом метаболічно нездорового ожиріння (MUO) здобувачкою вперше розроблено діагностичний алгоритм, який поєднує генотипування SNV 11 генів-кандидатів (*LEPR*, *GHRL*, *GLP1R*, *CCK*, *FTO*, *PNPLA3*, *LRP1*, *VDR*, *LCT*, *MCM6*, *TAS2R38*), визначення рівнів маркерів низькорівневого запалення (IL-1 β , IL-6, С-реактивного білку), а також адипокінів. Вперше доведено доцільність генотипування однонуклеотидних поліморфізмів згаданих полігенів з прогностичною та лікувальною метою.

Вперше продемонстровано внесок SNV rs713598 гена *TAS2R38* у зниження смакових переваг до гіркоти у контексті підвищення ризику розвитку MUO у дітей з ожирінням.

Уперше запропоновано та етіопатогенетично обґрунтовано **концепцію розвитку метаболічно нездорового ожиріння та його ускладнень**, яка наголошує на визначній ролі однонуклеотидних варіантів генів, що детермінують метаболічні порушення з залученням шляхів інсулінорезистентності, атерогенності, остеопенії та цитокін-індукованої адипозопатії з розвитком персистуючого метазапалення.

Теоретичне значення результатів дослідження

Результати дослідження Нікуліної А.О. суттєво поглиблюють наші знання про патогенез різних фенотипів ожиріння в дітей української популяції в асоціації з генотипами однонуклеотидних варіантами полігенів-кандидатів та маркерами клініко-інструментальних і клініко-лабораторних ознак, що загалом збагачує методичний підхід до персоналізованого прогнозування та ефективної терапії ожиріння в дітей.

В розвиток розуміння генетичної структури української популяції отримано дані про поширеність однонуклеотидних варіантів 11 генів (*LEPR*, *GHRL*, *GLP1R*; *CCK*; *FTO*; *PNPLA3*; *LRP1*; *VDR*; *LCT*; *MCM6* та *TAS2R38*), у тому числі визначено 45 вперше описаних варіантів, клінічне значення яких в європейських популяціях вважається невизначеним.

Надано теоретичне обґрунтування прогностичних моделей для оцінки ризику метаболічно нездорового ожиріння, своєчасної підозри неконтрольованого перебігу цукрового діабету 1 типу та ефективності застосування немедикаментозної терапії ожиріння на ранньому діагностичному етапі.

Практичне значення результатів дослідження

Отримані А.О. Нікуліною результати дозволили запропонувати у практику охорони здоров'я науково обґрунтований комплекс заходів ранньої діагностики, ефективного прогнозування та адекватного лікування ожиріння в дітей, що здатний суттєво знижувати ризик виникнення незворотних ускладнень, покращувати прогноз та підвищувати якість життя пацієнтів.

У дітей з групи ризику розвитку ожиріння запропоновано проводити генетичне тестування однонуклеотидних варіантів 11 генів (*LEPR*, *GHRL*, *GLP1R*, *CCK*, *FTO*, *PNPLA3*, *LRP1*, *VDR*, *LCT/MCM6*, *TAS2R38*) для прогнозування фенотипів ожиріння на ранньому діагностичному етапі, персоналізації терапії та попередження загрозливих для життя ускладнень.

Запропоновано алгоритм прогнозування метаболічно нездорового ожиріння в залежності від носійство генотипів, які пов'язані із апетитом та смаковими уподобаннями (у т.ч. відчуттям гіркоти), впливом на адипогенез та

ліпідний статус, а також асоціацією із хронічним низькорівневим запаленням. З використанням результатів власних досліджень та «Опитувальника уподобань до їжі та напоїв (Food and Beverage Preferences Questionnaire – FBPRQ)» створено алгоритм персоналізованої дієтотерапії у дітей з порушеннями смакових уподобань для профілактики розвитку метаболічно нездорового ожиріння.

Для дітей з ожирінням розроблено алгоритм прогнозування метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки на основі виокремленням носіїв генотипів високого ризику чотирьох однонуклеотидних варіантів гена *PNPLA3*.

Запропоновано алгоритм персоналізованого ведення пацієнтів з різними фенотипами ожиріння та непереносимістю лактози за рахунок визначення генотипів трьох однонуклеотидних варіантів гена *LCT* та одного – гена *MCM6*.

Розроблено модель прогнозу ефективного результату немедикаментозної терапії ожиріння на ранньому діагностичному етапі, ґрунтуючись на носійстві визначених генотипів за однонуклеотидними варіантами генів *LPP*, *GALNT2*, *LEPR*, *FTO*, *POC5* та *LRP1*. При цьому, найбільш ефективний результат фармакотерапії вперше доведений в асоціації з певними генотипами за однонуклеотидними варіантами генів *APOB*, *PNPLA3* та *LEPR*.

Результати дослідження впроваджено у клінічну практику 3-х інститутів системи НАМН України, 4-х визнаних комунальних закладів охорони здоров'я (Полтавської, Запорізької, Закарпатської областей), та у навчальний процес університетських кафедр: кафедри педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського ДМУ та кафедри педіатрії №2 Полтавського ДМУ.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дисертація Нікуліної А.О. є результатом самостійної наукової праці здобувачки і відображає її власні спостереження. Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні із застосуванням принципів доказової медицини, актуальних та адекватних методів досліджень, використанням репрезентативного обсягу експериментального матеріалу (500 обстежених

дітей; 350 пролікованих) та якісного, системного аналізу результатів з застосуванням адекватної статистичної обробки даних.

Роботу виконано з дотриманням діючих вітчизняних та зарубіжних положень з питань етики при проведенні біомедичних спостережень. Слід наголосити на високому рівні генетичних досліджень, виконаних в сертифікованій лабораторії CeGat (Німеччина), які включали діагностику моногенних форм цукрового діабету, генотипування *LCT/MCM6*, а головне – повне геномне секвенування з ґрунтовним біоінформаційним аналізом результатів.

Підсумовуючи, дисертанткою досягнуто поставленої мети. Сформульовані в дослідженні завдання поступово виконані та успішно розв'язані в повному обсязі, що створило аргументовану підставу для теоретичних положень і практичних результатів дослідження. Все разом дозволяє визнати наукові положення, висновки і практичні рекомендації дисертації Нікуліної А.О. достовірними та науково обґрунтованими.

Оцінка структури, змісту, оформлення та обсягу дисертації, зауваження щодо оформлення.

Дисертація Нікуліної Анни Олексіївни викладена грамотною українською мовою на 426 сторінках комп'ютерного тексту. Дисертація побудована за загальноприйнятою схемою і містить анотацію українською та англійською мовами, зміст, перелік умовних позначень і скорочень, вступ, огляд літератури, матеріали та методи досліджень, 7 розділів власних досліджень, розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження», висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел (662 найменування, 13 кирилицею та 649 латиною) та два додатки: список опублікованих праць за темою дисертації і апробації. Текст дисертації ілюстровано 64 таблицями та 70 рисунками. Всі розділи дисертації написані літературною українською мовою з дотриманням наукового стилю.

В анотації, згідно сучасних вимог, надано узагальнений виклад українською та англійською мовами основних результатів дослідження із

зазначенням наукової новизни та практичного значення, а також список публікацій здобувача.

Зауважень немає.

У вступі обґрунтовано актуальність обраної теми дисертації, презентовано мету, завдання дослідження, наукову новизну та концепцію дослідження, практичну значущість роботи, а також впровадження результатів дослідження й особистий внесок здобувача.

Зауважень немає.

Розділ 1 «Етіопатогенез, діагностика та лікування ожиріння у дітей, як предиктора метаболічно-асоційованих хвороб» дає суцільне уявлення про сучасний стан проблеми дитячого ожиріння. Проаналізовані дані літературних джерел за останні 3-5 років свідчать про досконале опрацювання проблеми.

Зауважень немає.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження» поєднує клінічну характеристику обстежених хворих з якісним переліком методів інструментального та лабораторного обстеження дітей з ожирінням, включно із методами генетичного аналізу. Для обробки матеріалів дослідження використані сучасні статистичні програми: параметричні методи, однофакторний дисперсійний аналіз, регресійний та кореляційний аналіз. Для оцінки впливу факторів на результат підраховували відношення шансів. Для побудови прогностичної моделі застосовували алгоритми, засновані на математичному аналізі Вальда. Для визначення прогностичної здатності моделі проводили ROC-аналіз.

Зауважень немає.

Розділ 3 «Порушення харчової поведінки, що обумовлені смаковими варіаціями при різних фенотипах ожиріння у дітей» присвячений вивченню клінічних та генетичних особливостей дітей із ожирінням на тлі порушень харчової поведінки, що обумовлені смаковими варіаціями. Аналізуючи смакові уподобання, як предиктори метаболічно нездорового ожиріння у дітей, дисертантка прицільно проаналізувала роль однонуклеотидних варіантів гена *TAS2R38*, асоційованих зі зниженням смакових переваг до гіркої їжі.

Зауважень немає.

Розділ 4 «Асоціація однонуклеотидних варіантів генів, що контролюють апетит з фенотипами ожиріння у дітей» присвячений вивченню клінічних та генетичних особливостей дітей із ожирінням, асоційованим з однонуклеотидними варіантами генів, що контролюють апетит (*LEPR, GHRL, GLPIR, CCK*).

Зауважень немає.

Розділ 5 «Асоціація однонуклеотидних варіантів генів, що впливають на ліпідний статус та адипогенез дітей з фенотипами ожиріння» присвячений вивченню клінічних та генетичних особливостей дітей із ожирінням, асоційованим з однонуклеотидними варіантами генів, що впливають на ліпідний статус та адипогенез (*FTO, LRP1, PNPLA3*).

Зауважень немає.

Розділ 6 «Асоціація однонуклеотидних варіантів генів, асоційованих з розвитком метазапалення з фенотипами ожиріння у дітей» присвячений вивченню клінічних та генетичних особливостей дітей із ожирінням, асоційованим з однонуклеотидними варіантами генів, що впливають на розвиток метазапалення (*VDR, LCT/MCM6*).

Суттєвих зауважень немає.

Розділ 7 «Прогнозування неконтрольованого перебігу автоімунного цукрового діабету 1 типу у дітей» присвячений вивченню маркерів автоімунного інсуліту: продукції антитіл до глутатматдекарбоксілази, протеїну-2 тирозинфосфатази / антигену-2 інсуліноми тирозинфосфатази, транспортерів цинку та С-кінця транспортерів цинку, що підвищують ризик неконтрольованого ЦД 1 типу з маніфестацією захворювання протягом наступних 10 років.

Зауважень немає.

Розділ 8 «Прогнозування метаболічно нездорового ожиріння у дітей» послідовно відображає результати дослідження впливу маркерів низькорівневого запалення та адипокінів у дітей з різними метаболічними фенотипами ожиріння, а поряд з цим – підвалини *розробки математичної

моделі прогнозування ймовірності формування метаболічно нездорового ожиріння на ранньому діагностичному етапі для ефективної профілактики ЦД 2 типу.

Зауважень немає.

Розділ 9 «Аналіз ефективності лікування та диференційований алгоритм ведення дітей з ожирінням» містить узагальнюючі дані стосовно оцінки ефективності різних методів лікування. Прогнозування достовірного ефективного наслідку ведення дітей без фармакотерапії на амбулаторному етапі високо значущо пов'язано з застосуванням немедикаментозних методів лікування, що покладене в створений дисертанткою алгоритм ведення дітей з різними фенотипами ожиріння.

Зауважень немає.

Розділ «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» містить порівняльний аналіз отриманих результатів власних досліджень та даних літературних джерел.

Зауважень немає.

Висновки та практичні рекомендації відповідають меті та завданням роботи, обґрунтовані отриманим результатами і мають вагоме практичне значення.

Зауважень немає.

Відповідність реферату змісту дисертації. Реферат написаний згідно змісту дисертації, відтворює результати дисертаційного дослідження та відповідає вимогам ДАК МОН України.

Зауважень немає.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та рефераті

Матеріали дисертації в достатньому обсязі відображені у 54 наукових працях, у т. ч. 1 монографії, 21 статті у наукових фахових виданнях України, 16 проіндексованих у міжнародних наукометричних базах Scopus Web of Science Core Collection Q3-Q4; 4 статтях та 14 тезах у матеріалах наукових конференцій

міжнародного та загальнодержавного рівня (6 тез у наукових виданнях, що індексуються у міжнародних наукометричних базах Scopus Q1); 2 свідоцтвах про реєстрацію авторського права на твір, 2 нововведеннях, 9 літературних оглядах та 1 навчально-методичному посібнику.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Під час аналізу дисертації Нікуліної А.О. не виявлено ознак академічної недоброчесності, плагіату, самоплагіату, фабрикації або фальсифікації. У дисертації представлена інформація на першоджерела цитованої інформації та надано повну інформацію щодо використаних методик дослідження з посиланнями на відповідні першоджерела. Наявні співпадиння відповідають власним публікаціям, загальноживаним термінам і фразам.

Отже, дисертаційна праця Нікуліної А.О. не містить ознак порушення академічної доброчесності.

Недоліки дисертації та реферату

Оцінюючи роботу загалом позитивно, прошу в порядку дискусії та уточнення окремих положень одержати відповідь на наступні запитання:

1. Чи зустрічались під час формування груп спостереження діти з синдромальним ожирінням?
2. Що служило критерієм для визначення вагомості внеску визначених однонуклеотидних варіантів генів у розвиток патологічних процесів?
3. Як Ви можете пояснити роль зміни числа копій гена *LEPR* rs3790435 у посилення активності метазапалення?
4. Чому в дітей з ожирінням та генетично детермінованим порушенням сприйняття гіркоти підвищується ризик метаболічних порушень?

Висновок

Дисертаційна робота Нікуліної Анни Олексіївни на тему: «Диференційований підхід до ведення дітей з різними фенотипами ожиріння, асоційованих з хронічним низькорівневим запаленням», що виконана в Дніпровському державному медичному університеті, є самостійною

завершеною науковою працею, в якій наведено нове вирішення наукової проблеми сучасної педіатрії, направлене на підвищення ефективності лікування ожиріння та профілактики асоційованих з ним ускладнень в дітей шляхом розробки персоніфікованого підходу до терапії метаболічно нездорового ожиріння з урахуванням генотипів одонуклеотидних варіантів причинно значущих генів, відповідальних за ініціацію хронічного низькорівневого запалення та створенням моделей прогнозу індивідуальної траєкторії ризику формування метаболічних порушень.

За актуальністю, об'ємом використаних методів дослідження, новизною отриманих даних і практичною значимістю дисертація Нікуліної Анни Олексіївни має важливе науково – практичне значення та відповідає вимогам п. 7, 8, 9 «Положення Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук» (Постанова КМ України від 17.11.2021 р. № 1197) і вимогам до оформлення дисертацій, затвердженого МОН України від 12.01. 2017 р. № 40, які висуваються до дисертацій, поданих на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, а її автор, Нікуліна Анна Олексіївна заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за науковою спеціальністю 14.01.10 – «педіатрія».

Офіційний опонент:

**Директорка ДУ «Інститут
спадкової патології НАМН України»,
д.мед.н., професор**



Гаяне АКОПЯН

Підпис професора Г.Р. Акоюн засвідчую

**Вчений секретар ДУ «Інститут
спадкової патології НАМН України»**



Ірина Ковалів