

ВІДГУК

**офіційного опонента, члена-кореспондента НАМН України,
д.м.н., професора, завідувача кафедри педіатрії № 2
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
ВОЛОСОВЦЯ Олександра Петровича
на дисертаційну роботу НІКУЛІНОЇ Анни Олексіївни
«Диференційований підхід до ведення дітей з різними фенотипами
ожиріння, асоційованих з хронічним низькорівневим запаленням»
поданої на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук
за спеціальністю 14.01.10 – Педіатрія**

Актуальність теми дисертаційної роботи.

Ендокринні захворювання в сучасному світі є значною медико-соціальною проблемою людства, особливо у дітей. Паралельно зі зростанням забезпеченості населення, підвищення калорійності харчування та зростанням споживання вуглеводів та жирів у всьому світі, особливо у розвинених країнах, зростає захворюваність населення, у тому числі і дитячого, діабетом 1 типу та ожирінням. Так, за нашими даними ще у 2017 році вперше було виявлено 20610 випадків ожиріння у дітей, що склало 2,71 на 1000 дітей (1994 року – 20378 або 1,84 на 1000 дітей) або на 68% більше. Поширеність ожиріння у дітей України склала 14,53 на 1000 дітей або 101 657 всього зареєстрованих випадків.

Хоча зростання дитячого ожиріння значною мірою відповідає зростанню ЦД2, інсулінорезистентність у підлітків є багатофакторною. До цих факторів належать, зокрема, гіподинамія, ожиріння, гормони, пов'язані зі зростанням та статевим дозріванням, генетичні фактори, сімейний анамнез, стать, раса та етнічна приналежність. Дитяче та підліткове ожиріння пов'язане зі смертністю у дорослому віці та передчасною смертю. Дослідження Kostopoulou E, Güemes M, Shah P. (2020) та інших вчених підтвердили факт особливих ризиків для дітей з ендокринною патологією, насамперед діабетом та ожирінням, при інфікуванні COVID-19. Дослідження Margaret G. Miller, Pauline Terebuh; David C. Kaelber et al (2024) з Університету Клівленду Додатковий метаболічний стрес, викликаний COVID-19, призводить до виникнення діабету 2 типу у дітей після COVID частіше, ніж при інших респіраторних інфекціях.

Безумовно, у цьому значної ролі відіграє і хронічний стрес, у якому останні десятиліття воєн і пандемій перебуває населення, особливо в Україні. Це викликає, особливо у дітей та підлітків, гіпер- або гіпосекрецію медіаторів стресової системи, з чим пов'язуються стійкі нейроендокринні та епігенетичні зміни надалі. На додаток до генетичних та біологічних факторів, негативні зміни навколишнього середовища мають виключно важливе значення для розвитку ендокринної патології у дітей. В Україні ситуація в стані здоров'я дитячої популяції, що постійно зменшується, посилилася внаслідок довготривалих екотоксичних наслідків Чорнобильської катастрофи та триваючої російської агресії.

Серед усіх зареєстрованих захворювань у дітей України хвороби ендокринної системи, розлади харчування, порушення обміну речовин посідають 4 місце, а у структурі захворюваності вони посідають 11 місце з 17, що свідчить про їхній значний вплив на стан здоров'я дітей України в цілому. Так, показник інвалідності дітей України внаслідок хвороб ендокринної системи, включаючи ожиріння, нині більш ніж у 5 разів перевищує аналогічні показники у 1993 році.

Оскільки, відомо, що ожиріння являється гетерогенним захворюванням, результати терапії котрого значно різняться, більшість лікарів вдаються при лікуванні до методу проб та помилок з різною тривалістю та послідовностями. Такий підхід може призвести до неоптимальної відповіді на лікування, розчарування пацієнтів, відмови від лікування або непотрібного прийому ліків. Адаптивні втручання, за яких початкові генетично детерміновані характеристики пацієнта та реакція на втручання обґрунтовують рішення про лікування, можуть підвищити прихильність та покращити результати.

Саме це дозволяє визнати актуальність і своєчасність зазначеного дисертаційного дослідження Нікуліної А.О. Важливо, що у цьому фундаментальному дослідженні саме генетичні аспекти розвитку ожиріння у дітей докладно проаналізовані у контексті його клінічної маніфестації різних фенотипічних типів.

Отже, мета роботи, а саме 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 створення моделей прогнозу індивідуальної траєкторії ризику формування метаболічних порушень, є обґрунтованою.

Головні завдання дослідження логічно випливають із мети роботи, що свідчить про грамотний методичний підхід щодо дизайну дисертаційного дослідження завдяки використанню сучасних методів дослідження та статистичного аналізу, що дозволило Нікуліній А.О. успішно вирішити поставлені задачі.

Робота виконана в Дніпровському державному медичному університеті у відомій педіатричній науковій школі, д.м.н., професора Абатурова О.Є., у рамках науково-дослідної роботи кафедри педіатрії 1 та медичної генетики «Генотип-асоційована персоналізація діагностичного та лікувального процесу у дітей з хворобами респіраторної, ендокринної та травної систем» (номер державної реєстрації - 0118U006629), № 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.

У дисертаційній роботі Нікуліної А.О., безумовно, є наукова новизна та вагома практична значимість отриманих результатів.

Автором вперше визначено і доведено вплив маркерів низькорівневого запалення та адипокінів у дітей на розвиток різних метаболічних фенотипів ожиріння, а також розроблено математичну модель прогнозування ймовірності формування метаболічно нездорового ожиріння на ранньому діагностичному етапі для ефективної профілактики ЦД 2 типу та визначено диференційований алгоритм ведення дітей з різними генетично детермінованими фенотипами ожиріння.

Нікуліною А.О. вперше 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 цікаві аспекти ролі спадкового фактору в формуванні та прогресуванні полігенного ожиріння у дітей. Вперше показана поширеність однонуклеотидних варіантів генів

лептинового рецептора, греліну, рецептора глюкагонподібного пептида 1, гена холецистокініна, жирової маси тіла та ожиріння, протеїну, що містить пататинподібний домен фосфоліпази 3, протеїну, спорідненого з рецептором ліпопротеїнів низької щільності 1 типу, рецептора вітаміна D, лактази, мініхромосомного комплексу підтримки компоненту 6, члена 38 смакового рецептора 2 серед дітей з ожирінням в Україні.

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

Вперше надано модель прогнозу ефективного результату немедикаментозної терапії ожиріння на ранньому діагностичному етапі. Вперше описано, що найбільший вклад в ефективний наслідок фармакотерапії пов'язується з генотипами CC rs1800139 гена LRP1, CC rs738409 гена PNPLA3, AA rs4684677 гена GHRL, TT rs3790435 гена LEPR, AA rs12721365 гена VDR, AA rs1042044 гена GLP1R, CC rs754635 гена CCK, CC rs713598 гена TAS2R38, TT rs17823223 гена FTO, AA rs1057031 гена MCM6.

Ефективність лікування МНО більшою мірою визначалась модифікацією способу життя, тоді як для лікування MUO потрібна фармакотерапія. Фенотип і перебіг метаболічного ожиріння обумовлює диференційований алгоритм лікування та подальший супровід дітей з ожирінням.

Без сумніву, слід визначити як високу наукову новизну отриманих результатів цього дослідження.

Практичне значення результатів дослідження полягає в тому, що: автором розроблено і впроваджено 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 персоніфікованого ведення хворих з ожирінням та асоційованих з ним ускладнень, профілактики інвалідності з дитинства і зумовлюють медичну та соціальну актуальність цієї проблеми.

Клінічна педіатрія отримала нові рекомендації щодо новітніх, прецизійних і персоніфікованих інструментів діагностики та менеджменту ожиріння та цукрового діабету у дітей.

Оцінка змісту дисертації та її завершеності.

Побудова дисертації Нікуліної А.О. є традиційною. Дисертація викладена на 426 сторінках комп'ютерного тексту, складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, розділів аналізу сучасного стану проблеми ожиріння у дітей, матеріалів і методів дослідження, семи розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків та практичних рекомендацій. Список використаних джерел включає 662 найменування, з яких – 13 кирилицею і 649 – латиною (займає 74 сторінок). Робота гарно ілюстрована 64 таблицями та 70 рисунками, які є інформативними та вдало і логічно доповнюють викладений матеріал. Дисертація та автореферат викладені українською мовою, за змістом та формою відповідають діючому Порядку присудження наукового ступеня доктора наук та спеціальності 14.01.10 — Педіатрія. Фактів порушень академічної доброчесності при виконанні цієї роботи не встановлено.

Власні розділи дослідження Нікуліної А.О. за своєю суттю, науково-методичним підходом, об'ємом і методами сучасного і глибокого статистичного аналізу, тлумаченням отриманих даних, висновками та практичними рекомендаціями відображають важливу і повноцінно виражену наукову дисертаційну роботу. Звертає на себе увагу логічно виправдана структура та послідовність викладу змісту дисертаційної роботи Нікуліної А.О., що у повній мірі відповідає меті та завданням проведеного дослідження.

В анотаціях, поданих українською та англійською мовами, наведений узагальнений короткий виклад основного змісту дисертації, стисло представлені основні результати дослідження, зазначена наукова новизна та практичне значення роботи.

У вступі авторка детально обґрунтовує актуальність роботи та її зв'язок з науковими програмами, планами та темами ДДМУ, коректно формулює мету та завдання своєї роботи, визначає об'єкт та предмет дослідження, наукову новизну та практичне значення отриманих результатів. Також відображено особистий внесок дисертантки та представлені дані щодо проведення апробації та впровадження результатів дисертаційної роботи.

Розділ 1 – Етіопатогенез, діагностика та лікування ожиріння у дітей, як предиктора метаболічно-асоційованих хвороб (огляд літератури). Огляд літератури є змістовним, містить вісім підрозділів, в яких висвітлені основні наукові досягнення з досліджуваної проблеми

дитячого ожиріння, як у світі, так і в Україні. Наприкінці розділу зроблено коротке узагальнення, що дозволяє краще зрозуміти нез'ясовані та мало вивчені аспекти визначеної проблеми та необхідність проведення даного дослідження.

Зазначено, що на даний час серед випадків полігенного ожиріння розрізняють два фенотипи: один з яких, що характеризується відсутністю метаболічних порушень, отримав назву «метаболічно здорове ожиріння» (metabolically healthy obesity - МНО) з низьким або середнім ризиком для здоров'я, а другий, за рахунок наявності метаболічних ускладнень ожиріння - «метаболічно нездорове ожиріння» (metabolically unhealthy obesity - МУО) з високим ризиком для здоров'я.

Розділ 2 – Матеріали та методи дослідження

Містить 2 підрозділи, в яких ґрунтовно описані критерії відбору хворих, використані методи дослідження, у тому числі статистичні методи обробки отриманого матеріалу, з дотриманням вимог біоетики. Усі методи дослідження, що використовуються у дисертації, є достатньо інформативними та сучасними, описані повноцінно, з посиланнями на відповідні літературні джерела. Для виконання запланованої мети і поставлених завдань дослідження у визначеному дизайні проводилось протягом 2020 - 2024 років в умовах дитячого ендокринологічного відділення КНП «Дніпровська міська клінічна лікарня №6» ДМР» та в сертифікованій лабораторії «CeGat GmbH».

Для реалізації мети дослідження та вирішення поставленого завдання, щодо дослідження впливу маркерів низькорівневого запалення та адипокінів у дітей з різними метаболічними фенотипами ожиріння, а також розробки математичної моделі прогнозування ймовірності формування метаболічно нездорового ожиріння на ранньому діагностичному етапі для ефективної профілактики ЦД 2 типу та диференційованого алгоритму ведення дітей з різними генетично детермінованими фенотипами ожиріння було обстежено 350 дітей з ожирінням з гендерним розподілом у вигляді 47,7% (167) хлопчиків та 52,3% (183) дівчаток, у рандомно обраних 52 з яких для реалізації мети дослідження та вирішення поставленого завдання, щодо визначення вкладу однонуклеотидних варіантів генів-кандидатів на ймовірність формування метаболічних фенотипів ожиріння було виконане повне геномне секвенування. Для кожного пацієнта з груп дослідження були отримані підписані інформовані добровільні згоди на проведення діагностичного втручання та обробку персональних даних.

Розділ 3 - Порушення харчової поведінки, що обумовлені смаковими варіаціями при різних фенотипах ожиріння у дітей

При аналізі харчових щоденників у обстежених хворих виявлено позитивний кореляційний зв'язок між відсутністю щоденного споживання свіжих овочів та формуванням MUO ($p=0,32$) при ДК=2,7; $p<0,05$. Автором доведено, що несинонімічні SNV (rs10246939, rs1726866, rs713598) гена TAS2R38, які беруть участь у сенсингу смакових модальностей, сприяють формуванню MUO. Фенотип MUO асоційований з екстернальною та емоціогенною харчовою поведінкою; фенотип MHO – з обмежувальною.

Смакові уподобання до солодкої, жирної, кислої та солоної їжі у дітей, на думку авторки, з MHO та MUO не відрізнялися. Зниження смакових переваг до гіркої їжі підвищує ризик утворення MUO у бодіпозитивних дітей і пов'язане з SNV rs713598 гена TAS2R38.

Розділ 4 - Асоціація однонуклеотидних варіантів генів, що контролюють апетит з фенотипами ожиріння у дітей Доведено, що наявність G алелі SNV rs754635 гена CCK у дітей асоційована з розвитком ожиріння та метаболічних порушень, індукованих ожирінням. Наявність C алелі SNV rs754635 гена CCK перешкоджає формуванню метаболічних порушень у дітей. Варіанти rs754635 гена CCK пов'язані з деякими особливостями вуглеводного та ліпідного обміну у дітей з ожирінням. Діти з генотипом CG/GG SNV rs754635 та фенотипом MHO відрізняються вищим рівнем базальної гіперглікемії натще і порушенням толерантності до вуглеводів, а з фенотипом MUO – високим рівнем атерогенності. Визначення генотипу SNV rs754635 гена CCK дозволить прогнозувати ймовірність виникнення ожиріння та персоніфікувати траєкторію розвитку різних метаболічних порушень, асоційованих з ожирінням у дітей.

Розділ 5 - Асоціація однонуклеотидних варіантів генів, що впливають на ліпідний статус та адипогенез дітей з фенотипами ожиріння.

У результаті повного геномного секвенування у дітей з ожирінням ідентифіковано п'ять SNV: rs1080312 (G>A), rs2287142 (G>A), rs17823223 (C>T), rs542356043 (G>A), rs778691805 (G>T) гена FTO. Було доведено, що відносний ризик розвитку МАЖХП за наявності комбінації цих чотирьох генотипів SNV PNPLA3 підвищувався в 1,2 рази серед пацієнтів з MUO. З високою вірогідністю Нікуліною А.О. була виявлена пряма кореляція між асоціацією SNV rs738409 C/G і комбінацією rs738408 C/T, rs4823173 G/A та rs2072906 A/G у пацієнтів із МАЖХП ($p=0,74$; $p<0,05$).

Таким чином, наявність наступних генотипів SNV PNPLA3 зумовлює розвиток MUO: G/G rs139051 (BP=2; ПК=3); A/G rs141106484 (BP=1,3; ПК=1,2); C/G rs738409 (BP=1,2; ПК=1); C/T rs738408 (BP=1,2; ПК=1), $p < 0,05$. Поєднання чотирьох генотипів SNV PNPLA3 (C/G rs738409, C/T rs738408, G/A rs4823173 та A/G rs2072906) у дітей з MUO підвищує ризик розвитку в 1,2 рази. Наявність SNV rs738409 і rs738408 PNPLA3 впливає як на виникнення MUO, так і на МАЖХП у дітей.

Розділ 6 - Асоціація однонуклеотидних варіантів генів, асоційованих з розвитком метазапалення з фенотипами ожиріння у дітей.

В цілому, у дітей з ожирінням встановлено, що середній рівень 25-гідроксिवітаміну D склав 21,7 нг/мл і розцінювався як ризик недостатнього споживання вітаміну D. Середній рівень 25-гідроксिवітаміну D 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. Авторка встановила пряму кореляцію між SNV *LCT* та ризиком MUO при генотипі A/G rs3213891 ($V=0,073$; $C=0,072$; $C'=0,102$) слабкої сили та при генотипах G/A rs3213890 ($V=0,284$; $C=0,273$; $C'=0,386$), C/T rs3754689 ($V=0,278$; $C=0,268$; $C'=0,379$) середньої сили. Була також пряма кореляція між SNV *MCM6* G/A rs1057031 ($V=0,143$; $C=0,142$; $C'=0,201$) і ризиком MUO середньої сили ($p < 0,05$).

Розраховані нею показники CADD для SNV *LCT/MCM6* характеризувались наступним чином: G/A rs3213890 – 0,216 (мутація в інтронній ділянці гена *LCT*); A/G rs3213891-2,787 (мутація в області інтрона гена *LCT*); G/A rs1057031 - 9,898 (мутація в 5'-нетрансльованій ділянці з основною зміною в 13-й проміжній послідовності (IVS13 с. -13910) гена *MCM6*, що розглядається як варіант невизначеної значущості, згідно зданими браузером GnomAD); C/T rs3754689 – 10,09 (місенс-мутація в гені *LCT*). На підставі зазначеного зроблений висновок, що утворення MUO зумовлене наступними негативними чинниками: рівень базальної інсулінемії більше 18,36 мкОд/мл; спадкова обтяженість метаболічним синдромом; щоденне вживання червоного м'яса, ковбас, картоплі, рису, маргарину, солодких напоїв; дикий генотип *LCT/MCM6-13910*.

Серед генетичних біомаркерів три з наступних генотипів забезпечують значний внесок у розвиток MUO у дітей із 20 SNV *LCT*, які ми ідентифікували при ожирінні: A/G rs3213891; G/A rs3213890; C/T rs3754689. Серед 11 діагностованих нами SNV *MCM6* G/A rs1057031 робить найбільший внесок у розвиток MUO у дітей.

Розділ 7 - Прогнозування неконтрольованого перебігу автоімунного цукрового діабету 1 типу у дітей.

У даному дослідженні відносний ризик ускладненого перебігу ЦД 1 типу вірогідно частіше відмічався у осіб зі спадковою обтяженістю за автоімунною патологією взагалі (ЦД 1 типу, автоімунним тиреоїдитом, ревматоїдним артритом, целиакією): ВР=5,64; ПК=0,62. На підставі проведеного аналізу, для побудови моделі прогнозування ймовірності неконтрольованого перебігу автоімунного ЦД у дітей було автором відібрано 18 факторів зі статистично значущим ($p < 0,05$) впливом на розвиток цукрового діабету у дітей. Авторкою використана оригінальна послідовна процедура, шляхом підсумування діагностичних (прогностичних) коефіцієнтів, що відповідають виявленим у пацієнта ознакам до моменту досягнення діагностичного порогу. Вибір діагностичних порогів (суми діагностичних коефіцієнтів), що дозволяють спрогнозувати появу патології проводять з використанням похибок 1-го та 2-го типу і для досягнення 95% вірогідності безпомилкового прогнозу орієнтуються на діапазон $\sum ПК \geq 18,0$ – прогнозується наявність патології, або $\sum ПК \leq -18,0$ – прогнозується відсутність патології.

Показники ефективності запропонованої автором дослідження математичної моделі прогнозування, при використанні із залученням 53 пацієнтів, становили: тест прогнозування негативного результату - 86,1%. Частка вірного передбачення фактичної приналежності пацієнта до тієї чи іншої групи (має несприятливий перебіг автоімунного ЦД 1 типу чи ні) склала 87,9%, що вказує на високу узгодженість реального розподілу спостережень за наявністю неконтрольованого перебігу автоімунного ЦД 1 типу та розподілу на підставі прогностичної моделі.

Розділ 8 - Прогнозування метаболічно нездорового ожиріння у дітей. Було проведене клініко-генетичне обстеження дітей з ожирінням віком 6-18 років характеризувалось залученням повного геномного секвенування та послідовним біоінформаційно-статистичним аналізом 795 прогностичних маркерів. Як показали результати оцінки відношення шансів, розвиток ожиріння, що перебігає з метаболічно нездоровим фенотипом обумовлений вкладом як низки клінічних, так і генетичних факторів ризику. Автором розроблена та науково обґрунтована прогностична модель розвитку метаболічно нездорового ожиріння, асоційованого з хронічним низькорівневим запаленням у дітей має дуже добрі операційні характеристики: чутливість 90,62%, специфічність 75%,

індекс Юдена 0,66 та їх узагальнюючий показник – площу під ROC кривою $AUC=0,8523$ ($p<0,001$) з 95 % ДІ 0.738-0.967. Модель наглядно ілюструється клінічними випадками.

Розділ 9 - Аналіз ефективності лікування та диференційований алгоритм ведення дітей з ожирінням.

Немедикаментозне лікування призначалось всім дітям з ожирінням віком 6-18 років за комплексною міждисциплінарною програмою управління масою тіла (weight management program - WMP) протягом 6 місяців спостереження. Під час динамічного спостереження пацієнтів, що отримували лише WMP з'ясовано, що серед пацієнтів з МУО ефективний результат WMP відмічався у 15% дітей, тоді як в групі з МНО – у 67%, $p<0,05$.

Важливо те, що авторкою визначено, що 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.

У дисертації Нікуліної А.О. також представлений розділ обговорення результатів власних досліджень, висновки, рекомендації для клінічної практики, список літературних джерел, додатки.

Ступінь обґрунтованості основних наукових положень і висновків, сформульованих у дисертації.

Дисертаційна робота Нікуліної А.О. побудована за класичною схемою її зміст викладено у цілому у дев'яти розділах, що розкривають послідовність досягнення встановленої мети та завдань дослідження. Різноманіття проаналізованих джерел дало змогу дисертантці конкретизувати основні вимоги до підвищення ефективності лікування ожиріння та профілактики асоційованих з ним ускладнень в дітей шляхом розробки персоніфікованого підходу до терапії метаболічно нездорового ожиріння з урахуванням генотипів однонуклеотидних варіантів причинно значущих генів, відповідальних за ініціацію хронічного низькорівневого запалення та створення моделей прогнозу індивідуальної траєкторії ризику формування метаболічних порушень.

Отримані висновки дисертації конкретні і повністю відповідають зазначеним завданням дослідження. Матеріал викладено логічно і послідовно. Наукові положення, розроблені дисертантом, базуються на використанні сучасних методів статистичної обробки даних, що підтверджує їх достовірність.

Робота є цікавою з наукової та практичної точки зору. Дисертацію написано якісно та належному науковому рівні, а її автор глибоко володіє теорією проблеми і методами її дослідження. Достовірність висновків і результатів, що отримані автором роботи, ґрунтуються на підставі використання чітких та доведених алгоритмів відносного ризику ускладненого перебігу ЦД 1 типу на тлі макросомії при народженні та наявності надлишку жирової маси тіла при дебюті захворювання, що потребує імплементації програми контролю за жировою масою тіла, ще в антенатальному періоді онтогенезу на родинному рівні та за показами генотип-асоційованої прецизійної терапії ожиріння.

Повнота викладу матеріалу дисертації в опублікованих працях.

Наукові здобутки дисертанта підтверджуються та повною мірою відображаються в його наукових публікаціях. Їх кількість відповідає встановленим МОН України вимогам, за обраною темою опубліковано 54 наукові праці, з них одна монографія; 21 стаття у фахових виданнях України, що індексуються у науко-метричних базах Scopus та Web of Science; 4 статті у наукових журналах; 20 публікацій у збірниках наукових праць і матеріалах конференцій; 1 методичний посібник, 2 нововведення. У наукових працях повною мірою віддзеркалено усі розділи рецензованої нами дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідалися на чисельних вітчизняних та закордонних наукових та освітніх форумах.

Зміст автореферату відповідає основним положенням дисертації. Обсяг статей є достатнім для презентацій результатів дисертаційного дослідження, а повнота опублікування результатів дисертації Нікуліної А.О. 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)..

Найбільш вагомі результати дисертаційної роботи впроваджені в: ДУ «ІПАГ ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», 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.

Зауваження до дисертації

Позитивно оцінюючи дисертаційне дослідження Нікуліної А.О. на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук вважаємо за необхідне висловити певні зауваження. Слід зазначити значний обсяг літературних відомостей з питань, що розглядалася у дослідженні. Деякі речення у роботі занадто об'ємні і перевантажені скороченнями та аббревіатурами, що утруднює їх сприйняття. У дисертаційній роботі наявні нечисленні стилістичні неточності та технічні помилки. Можливо, більшу увагу треба було приділити інформації щодо розвитку коморбідних станів та ускладнень у дітей з ожирінням різних типів, включених до дисертаційного дослідження. На нашу думку, варто було б порівняти отримані результати з групою дітей з цукровим діабету 2 типу, які мають ожиріння. Перелічені зауваження не впливають на цінність роботи та не знижують науково-практичного значення проведених досліджень.

Дискусійні положення та запитання.

У рамках наукової дискусії хочу наголосити на деяких питаннях щодо досліджуваної проблеми:

1. Характеризуючи різні типи ожиріння у дітей чи варто думати про їх послідовний і ступеневий характер, чи це окремі нозологічні одиниці, що можуть і не перехрещуватись?
2. Такий фундаментальний аналіз геному у дітей з цукровим діабетом та ожирінням, чи дає нам підстави думати про генетичне лікування цих хвороб за допомогою CRISPR технології на антенатальному періоді?
3. Як автор оцінює можливість впровадження створеної ним моделі лікування цукрового діабету та ожиріння на первинній ланці? Має бути виданий чіткий алгоритм дій лікарів.
4. Що первинне, на думку автора, дефіцит вітаміну D та як наслідок діабет і ожиріння, чи навпаки?
5. Чому серед 11 діагностованих SNV саме SNV MCM6 G/A rs1057031 робить найбільший внесок у розвиток MUO у дітей?

Загалом, висловлені зауваження мають рекомендаційний і дискусійний характер, тому не ставлять під сумнів отримані наукові результати та не знижують високого науково-практичного значення проведених досліджень.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота к.м.н. Нікуліної Анни Олексіївни на тему: «Диференційований підхід до ведення дітей з різними фенотипами ожиріння, асоційованих з хронічним низькорівневим запаленням» на здобуття наукового ступеню доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 - «Педіатрія» є завершеною науковою працею, виконаною здобувачкою самостійно, в якій на основі комплексного використання сучасних методів дослідження та статистичної обробки результатів одержані ретельно обґрунтовані та доведені наукові положення, щодо яких здобувач є суб'єктом авторського права, та котрі сприяють вирішенню конкретної наукової проблеми сучасної Педіатрії щодо підвищення ефективності діагностики та лікування різних фенотипичних видів ожиріння у дітей та профілактики асоційованих з ним ускладнень, що має суттєве медико-соціальне значення.

За своєю актуальністю, методологічним рівнем, новизною, науково-практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю висновків і практичних рекомендацій, обсягом опублікованих статей і тез, зазначена дисертація повністю відповідає вимогам п. 7-9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 17 листопада 2021 року, № 1197, а її авторка Нікуліна А.О. заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – Педіатрія.

Офіційний опонент:

Член-кореспондент НАМН України,
доктор медичних наук, професор,
Заслужений діяч науки і техніки України,
завідувач кафедри педіатрії № 2 НМУ



О.П. Волосовець

СВІДЧУЮ
СЕКРЕТАР УНІВЕРСИТЕТУ

Олександр С
15 11 2024