

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор Дніпровського державного
медичного університету
академік НАМН України

професор Тетяна ПЕРЦЕВА



Тетяна Перцева
_____ 2024 р.

**ВИСНОВОК ПРО НАУКОВУ НОВИЗНУ, ТЕОРЕТИЧНЕ ТА
ПРАКТИЧНЕ ЗАНЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОКТОРСЬКОЇ
ДИСЕРТАЦІЇ
ВИТЯГ**

з протоколу №3 засідання розширеного міжкафедрального засідання співробітників кафедр педіатрії 1 та медичної генетики; пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2, педіатрії 3 та неонатології ДДМУ з апробації дисертаційної роботи доцента кафедри педіатрії 1 та медичної генетики Нікуліної Анни Олексіївни на тему: «Диференційований підхід до ведення дітей з різними фенотипами ожиріння, асоційованих з хронічним низькорівневим запаленням», що подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія

від 22 травня 2024 року

ГОЛОВА ЗАСІДАННЯ: завідувача кафедрою сімейної медицини ФПО та пропедевтики внутрішньої медицини, д.мед.н., професор І.Л. Височина.

СЕКРЕТАР: доцент кафедри педіатрії 1 та медичної генетики, к.мед.н. О.Л. Кривуша.

ПРИСУТНІ ЧЛЕНИ РАДИ:

кафедра педіатрії 1 та медичної генетики: завідувач кафедри, д.мед.н., професор О.Є. Абатуров; доцент, к.мед.н. А.О. Нікуліна, к.мед.н., доцент

О.О. Русакова; доцент, к.мед.н. В.О. Дитятковський; асистент, к.мед.н. Н.М. Токарева

кафедра пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2: завідувача кафедрою пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2, д.мед.н., професор Л.І. Вакуленко, д.мед.н., професор С.І. Ільченко;

завідувача кафедрою педіатрії 3 та неонатології, д.мед.н., професор Т.К. Мавропуло;

кафедра сімейної медицини ФПО та пропедевтики внутрішньої медицини: доцент, к.мед.н. Н.С. Башкірова;

медичний директор з педіатрії підрозділу №3 Д.Л. Шульженко; завідувача дитячого ендокринологічного відділення підрозділу №3 КМП «Дніпровська МКЛ №6» ДМР» В.А. Єнговатова.

Всього були присутні 13 чоловік, серед них 5 докторів медичних наук, 6 кандидатів медичних наук.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

Апробація дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук доцента кафедри педіатрії 1 та медичної генетики Нікуліної Анни Олексіївни на тему: «Диференційований підхід до ведення дітей з різними фенотипами ожиріння, асоційованих з хронічним низькорівневим запаленням» (14.01.10 – педіатрія).

Тема дисертації затверджена на засіданні вченої ради Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» (протокол № 4 від 26.11.2020 р.) та призначено наукового консультанта завідувача кафедри педіатрії 1 та медичної генетики ДЗ «ДМА МОЗ України», заслуженого діяча науки і техніки України, д.мед.н., професора О.Є. Абатурова. 16 березня 2021 року відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України №473 Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я

України» змінив тип та перейменовано на Дніпровський державний медичний університет – ДДМУ.

РЕЦЕНЗЕНТИ:

1. Завідуюча кафедрою педіатрії 3 та неонатології, д.мед.н., професор Мавропуло Тетяна Карлівна;
2. Завідуюча кафедрою пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2, д.мед.н., професор Вакуленко Людмила Іванівна;
3. Професор кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2, д.мед.н. Ільченко Світлана Іванівна.

Робоча мова засідання – українська.

СЛУХАЛИ: про рекомендацію до захисту дисертаційної роботи Нікуліної Анни Олексіївни на тему «Диференційований підхід до ведення дітей з різними фенотипами ожиріння, асоційованих з хронічним низькорівневим запаленням» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія. У своїй доповіді А.О. Нікуліна представила основні положення дисертаційної роботи. На всі поставлені запитання здобувачем були дані повні відповіді та пояснення.

Доповідач вклався у відведений регламент, доповідь тривала 15 хвилин.

В ОБГОВОРЕННІ ВЗЯЛИ УЧАСТЬ: завідувач кафедри, д.мед.н., професор О.Є. Абатуров; завідувача кафедрою сімейної медицини ФПО та пропедевтики внутрішньої медицини, д.мед.н., професор І.Л. Височина; завідувача кафедрою пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2, д.мед.н., професор Вакуленко Л.І.; професор кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2, д.мед.н. Ільченко С.І.; завідувача кафедрою педіатрії 3 та неонатології, д.мед.н., професор Мавропуло Т.К.; доцент кафедри сімейної медицини ФПО та пропедевтики внутрішньої медицини, к.мед.н. Башкірова

Н.С.; доцент кафедри педіатрії 1 та медичної генетики, к.мед.н. Дитятковський В.О.; к.мед.н., доцент кафедри педіатрії 1 та медичної генетики Русакова О.О.; доцент кафедри педіатрії 1 та медичної генетики, к.мед.н. Кривуша О.Л.; завідувач дитячого ендокринологічного відділення підрозділу №3 КМП «Дніпровська МКЛ №6» ДМР» В.А. Єнговатова

ПИТАННЯ ТА ВІДПОВІДІ

ПИТАННЯ: завідувач кафедри, д.мед.н., професор О.Є. Абатуров:

Шановна Анно Олексіївно!

1. Які типи генетичних змін відносяться до однонуклеотидних варіантів генів? В чому різниця між синонімічними та несинонімічними однонуклеотидними варіантами?

2. В запропонованій Вами концепції дисертаційної роботи виокремлено окремий фенотип ожиріння з надлишковим вмістом жирової тканини на тлі фізіологічної маси тіла. Поясніть, яким чином даний фенотип пов'язаний з формуванням інсулярної недостатності.

3. Яким чином проводилось демультіплексування зчитувань секвенування?

ВІДПОВІДІ: Вельмишановний Олександрє Євгенійовичу!

1. Однонуклеотидні варіанти генів характеризуються низьким рівнем пенетрантності, варіабельністю клінічних проявів. Варіабельність нуклеотидних послідовностей геному різних індивідуумів людства становить близько 0,1 % (приблизно 3 мільйони нуклеотидних пар). Одним із типів нуклеотидної варіабельності є поліморфізм одиничних нуклеотидів або однонуклеотидний варіант (single nucleotide variant - SNV), який характеризується відмінністю послідовності ДНК індивідуума розміром в один нуклеотид по відношенню до гомологічних ділянок гомологічних хромосом інших індивідуумів. Більшість SNV не відбиваються на функції клітини, так як не призводять до заміни амінокислотного залишку в

синтезованій молекулі - це синонімічні SNV. Наприклад, нуклеотидні поєднання CGC, CGT, CGA та CGG кодують аргінін. Але, якщо заміна нуклеотиду (несинонімічні SNP) призводить до включення в поліпептидний ланцюг іншої амінокислоти, відбувається зміна структури молекули білка та його функціональних особливостей.

2. Ожиріння з належною масою тіла (normal weight obese - NWO), при якому спостерігається надлишок жирової тканини (> 30%) без ознак збільшення загальної маси тіла достовірно частіше виявлялось у дітей з вперше встановленим діагнозом ЦД 1 типу, у яких в майбутньому це захворювання мало неконтрольований перебіг. Фенотип ожиріння з належною масою тіла супроводжувався підвищенням продукції адипоцитами лептину, який володіє прозапальними властивостями і здатний індукувати автоімунні реакції. Так, лептин стимулює проліферацію моноцитів та продукцію IL-6, IL-12 та TNF- α , сприяє збільшенню представництва наївних T-, Th₁-клітин, зменшенню кількості Treg-клітин та пригнічує диференціацію наївних T-клітин у Th₂-лімфоцити, що призводить до зменшення рівнів IL-4 та IL-10. Крім того, жирова тканина бере участь в периферичній ароматизації андрогенів в естрогени, і це може являти собою спосіб, шляхом якого надмірне ожиріння може сприяти розвитку автоімунітету. Ожиріння, не асоційоване з SNV центральних генів (SNV *FTO*, *ССК*), переважно проявляється надлишковим вмістом жирової тканини на тлі фізіологічної маси тіла, яке часто пов'язане з інсулярною недостатністю.

3. Біоінформаційний аналіз – 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 версія 0.7.17-cegat. ABRA, версія 2.18 і Genotype Harmonizer v.1.4.20 використовувалися для локальної реструктуризації показань у цільових регіонах.

Дякую за запитання!

ПИТАННЯ: завідувача кафедрою сімейної медицини ФПО та пропедевтики внутрішньої медицини, д.мед.н., професор І.Л. Височина:

1. Які психологічні методи Ви використовували для дослідження типів порушень харчової поведінки та смакових уподобань?
2. Чи дозволені ці методики в педіатрії?

ВІДПОВІДЬ:

Вельмишановна Ірино Леонідівно!

1. Для психологічного опитування ми використовували адаптовану версію «Голландського опитувальника харчової поведінки» (*The Dutch Eating Behaviour Questionnaire – DEBQ*) та «Опитувальника уподобань до їжі та напоїв» (*Food and Beverage Preferences Questionnaire – FBPQ*).
2. Так, ці методики перекладені українською, у вільному доступі та дозволені до використання в педіатрії.

Дякую за запитання!

ПИТАННЯ: доцент кафедри педіатрії 1 та медичної генетики, к.мед.н. Дитятковський В.О.

Шановна Анно Олексіївно!

1. В чому полягає розвиток низькорівневого запалення при ожирінні у дітей?
2. Які статистичні методи Ви використовували для складання прогностичної таблиці ризику розвитку метаболічно нездорового ожиріння у дітей?
3. Яким чином ви довели чутливість та специфічність цієї моделі прогнозування.

ВІДПОВІДІ: Вельмишановний Володимире Олександровичу!

1. Позитивний енергетичний баланс призводить до збільшення маси білої жирової тканини і викликає ремодулювання жирової тканини, змінюючи кількість і розмір зрілих адипоцитів. Збільшення кількості адипоцитів - гіперплазія жирової тканини носить протективний характер, захищаючи органи і системи від метаболічних ускладнень. Збільшення розмірів адипоцитів - гіпертрофія клітин сприяє виникненню метаболічних ускладнень, асоційованих з ожирінням. Гіпертрофія адипоцитів призводить до виникнення низькорівневого запалення (метазапалення) і дисфункції жирової тканини.

2. Для побудови прогностичної моделі застосовувалися ROC-аналіз, метод перевірки статистичних гіпотез (у програмному пакеті Python версії 3.8.10 в інтегрованому середовищі розробки Visual Studio Code версії 1.81.1), секвенціальний аналіз Вальда методом обробки 805 клініко-анамнестичних, метаболічних, молекулярно-генетичних параметрів з обчисленням вагових прогностичних коефіцієнтів.

3. Для визначення прогностичної здатності моделі (показників чутливості та специфічності) проводився ROC-аналіз, що включав побудову та аналіз кривих операційних характеристик, визначення площі під ROC-кривою (AUC) з 95% довірчим інтервалом (95% ДІ). Розроблена прогностична модель розвитку метаболічно нездорового ожиріння, асоційованого з хронічним низькорівневим запаленням у дітей має дуже добрі операційні характеристики: чутливість 90,62%, специфічність 75%, індекс Юдена 0,66 та їх узагальнюючий показник – площу під ROC кривою $AUC=0,8523$ ($p<0,001$) з 95% ДІ 0,738-0,967.

Дякую за запитання!

ПИТАННЯ: доцент, к.мед.н., кафедри педіатрії 1 та медичної генетики
Русакова О.О.

Шановна Анно Олексіївно, скажіть будь ласка, які маркери неконтрольованого перебігу аутоімунного інсуліту набули найбільшого

значення за результатами Вашого дослідження? Чи існували критерії виключення з дослідження серед обстежених Вами дітей?

ВІДПОВІДЬ: Вельмишановна Олено Олексіївно!

1. За результатами нашого дослідження, найбільшого значення, у якості маркерів неконтрольованого перебігу автоімунного інсуліту, набули антитіла до GAD (BP=1,35; ДК=1,29), що підтвердило дані А.Е. Long та співавторів, які продемонстрували, що у перших доступних зразках з виявленими множинними антитілами найбільш частими автоантитілами були GAD (92%), за ними слідували ZnT8A (62%), IAA (59%) і IA-2A (41%).

2. Критерії виключення: з дослідження: наявність моногенних форм цукрового діабету та ожиріння, спадкових синдромів, що супроводжуються ожирінням та гіперглікемією, вагітність.

Дякую за запитання!

ПИТАННЯ: доцент кафедри педіатрії 1 та медичної генетики, к.мед.н.
Кривуша О.Л.

Шановна Анно Олексіївно!

1. Чи існували якісь клінічні особливості при призначенні медикаментозної терапії?

2. В чому полягає різниця між фенотипами ожиріння в дітей? На чому вона ґрунтується?

ВІДПОВІДЬ:

Вельмишановна Олено Леонідівно!

1. Критерієм призначення медикаментозної терапії була відсутність зниження ІМТ понад 4% протягом 3 місяців спостереження та ознаки метаболічних порушень.

2. Для включення в групу спостереження з метаболічно нездоровим ожирінням враховувалась наявність абдомінального ожиріння та два з

представлених критеріїв: 1). Глікемія натще $\geq 5,6$ ммоль/л та/або відповідно до рекомендацій дослідження Identification and prevention of Dietary - and lifestyle-induced health EFfects In Children and infantS 2014, рівень базальної інсулінемії, що перевищував 90-й перцентиль; 2). Рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) $\leq 1,03$ ммоль/л або менше 10-го перцентилля від вікової норми; 3). Тригліцериди (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л або більше 90-го перцентилля від вікової норми; 4) Систолічний артеріальний тиск (САТ) і діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) вище 90-го перцентилля для даного віку, статі та зросту. Під метаболічно здоровим ожирінням ми розуміли фенотип ожиріння з надлишковою масою тіла без метаболічних порушень. Ожиріння з належною масою тіла (normal weight obese - NWO) – фенотип, при якому спостерігається надлишок жирової тканини ($> 30\%$) без ознак збільшення загальної маси тіла.

Дякую за запитання!

РЕЦЕНЗЕНТ: завідувача кафедрою пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2, д.мед.н., професор Вакуленко Л.І.

Шановна Анно Олексіївно!

1. Який відсоток дітей з обстежених мали діагноз дисфункція гіпоталамуса, не класифікована в інших рубриках, що супроводжувався ожирінням?

2. Чи могла ця група пацієнтів сприяти збільшенню показників інсулінорезистентності?

ВІДПОВІДЬ: Вельмишановна Людмила Іванівно!

1. Ми досліджували можливість формування MUO, що протікає з метаболічними порушеннями при різних формах ожиріння, враховуючи і дітей з дисфункція гіпоталамуса, не класифікованою в інших рубриках, частка яких склала 55%.

2. Для градації фізіологічної та патологічної інсулінорезистентності ми використовували параметричний критерій - індекс НОМА, який вважався патологічним при збільшенні понад 95-тий перцентиль для відповідного віку та статі згідно європейських рекомендацій IDEFICS.

Дякую за запитання!

Завідувача кафедрою пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2, д.мед.н., професор Вакуленко Л.І. зазначила, що в роботі існують поодинокі недоліки, а саме необхідно звернути увагу на скорочення часу відповідей на питання.

РЕЦЕНЗЕНТ: професор кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2, д.мед.н. С.І. Ільченко.

Шановна, Анно Олексіївно!

1. Ви виявили у дітей з ускладненим перебігом ожиріння асоціацію з SNV гену *VDR*, що поєднувалась з порушеннями метаболізму. Яким чином порушення в структурі гену може впливати на особливості клінічного перебігу ожиріння?

2. Який зв'язок відмічається між порушенням смакових уподобань до гіркоти та ризиком ожиріння?

ВІДПОВІДЬ:

Вельмишановна, Світлано Іванівно!

1. Дефіцит вітаміну D характеризується епідемічною поширеністю у всіх країнах світу і є обесогенним фактором, який зумовлює посилення ліпогенезу. Перевагою нашого дослідження є той факт, що ми вивчали SNV *VDR* та враховували статус вітаміну D у пацієнтів із різними фенотипами ожиріння. Ми продемонстрували, аналогічно попереднім даним, наявність недостатності вітаміну D у всіх пацієнтів з ожирінням та, що дуже важливо, дефіциту вітаміну D серед пацієнтів з MUO, що ймовірно пояснюється

зворотною кореляційною залежністю між експресією *VDR* та чутливістю жирової тканини до інсуліну. В результаті повногеномного секвенування, нами вперше продемонстровано позитивну кореляцію між дефіцитом вітаміну D і генотипом AA SNV rs12721365 і генотипом AA SNV rs2228572 гена *VDR* при ожирінні у дітей. У той же час ми виявили негативну асоціацію між наявністю мутантного алелю G SNV rs2228570 та ризиком дефіциту вітаміну D у пацієнтів з MUO порівняно з гомозиготним алелем A, а враховуючи дані наукового дослідження K. Xenos et al. ми маємо на увазі більш високу ефективність у відповідь на дотаційну терапію вітаміном D у побандів з генотипом GG SNV rs2228570 (*FokI*).

2. Зниження активності рецепції гіркоти зумовлює зменшення кількості неприпустимих харчових продуктів. Обмеження гіркота-асоційованої рестрикції дієти сприяє збільшенню спектра і кількості спожитої їжі. Враховуючи різноманіття системних впливів рецепторів гіркомого смаку TAS2R, зниження їх активності призводить до розвитку ожиріння.

Рецензент, завідувача кафедрою пропедевтики дитячих хвороб, д.мед.н., професор Ільченко Світлана Іванівна серед недоліків відмітила певні зауваження, щодо зменшення інформаційного матеріалу стосовно актуальності дисертаційної роботи, з більшим висвітленням практичного значення запропонованої програми.

Дякую за запитання!

РЕЦЕНЗЕНТ: завідувача кафедрою педіатрії 3 та неонатології, д.мед.н., професор Мавропуло Т.К.

Шановна Анно Олексіївно!

1. Як Ви вважаєте, з якого віку необхідно починати профілактику патологічного ожиріння?

2. Який показник індексу маси тіла у дітей Ви використовували для включення дітей з ожирінням в групу спостереження.

ВІДПОВІДЬ:

Вельмишановна Тетяно Карлівно!

1. Профілактику ожиріння потрібно починати на антенатальному етапі внутрішньоутробного розвитку дитини з профілактики гестаційного діабету у майбутньої матері.
2. Критерії включення в дослідження, щодо впливу маркерів низькорівневого запалення, прогнозування ймовірності MUO розробки диференційованого алгоритму ведення дітей з різними генетично детермінованими фенотипами ожиріння: діти з полігенним ожирінням (Індекс маси тіла (ІМТ) ≥ 95 -го перцентиля) 6-18 років, що ґрунтується на принципах доказової медицини з урахуванням сучасних міжнародних рекомендацій, відображених в клінічній настанові, а саме: Pediatric Obesity — Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline (2017) для стратифікації дітей за класами екстремального ожиріння, що характеризується збільшенням індексу маси тіла більше 95-го перцентиля на 120% для дітей відповідного віку, статі й може перебігати, як з формуванням інсулінорезистентності, так і без неї.

Дякую за запитання!

Завідуюча кафедрою педіатрії 3 та неонатології, д.мед.н., професор Мавропуло Т.К. акцентувала необхідність висвітлення в актуальності теми такого важливого фактору ризику ожиріння як недоношеність.

Всі рецензенти відзначили, що виявлені недоліки не є суттєвими та не впливають в цілому на позитивну оцінку дисертаційної роботи та позитивно оцінили представлену дисертаційну роботу, відзначили високу актуальність її теми, наукову новизну, високу практичну значимість, достатній обсяг проведених досліджень, достовірність отриманих даних, обґрунтованість висновків та практичних рекомендацій, а також відмітили достатню висвітленість результатів дослідження у надрукованих працях. Рецензенти відзначили, що дисертаційна робота відповідає вимогам, передбаченим п.п. 7, 9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук»,

затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 17.11.2021р. № 1197 і рекомендували роботу до захисту в спеціалізованій вченій раді на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія. Рецензії надаються.

ВИСТУПИЛИ:

В заключенні обговорення дисертаційної роботи виступили завідувач кафедри, д.мед.н., професор О.Є. Абатуров; завідувача кафедрою пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2, д.мед.н., професор Вакуленко Л.І.; завідувача кафедрою сімейної медицини ФПО та пропедевтики внутрішньої медицини, д.мед.н., професор І.Л. Височина; професор кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2, д.мед.н. Ільченко С.І.; завідувача кафедрою педіатрії 3 та неонатології, д.мед.н., професор Мавропуло Т.К.; доцент кафедри сімейної медицини ФПО та пропедевтики внутрішньої медицини, к.мед.н. Башкірова Н.С.; доцент кафедри педіатрії 1 та медичної генетики, к.мед.н. Дитятковський В.О.; к.мед.н., доцент кафедри педіатрії 1 та медичної генетики Русакова О.О.; доцент кафедри педіатрії 1 та медичної генетики Кривуша О.Л.

У виступах була висвітлена актуальність, наукова новизна, теоретичне та практичне значення результатів дисертаційного дослідження, а також висловлені рекомендації щодо подальшого їх використання у практичній діяльності. Зазначено, що представлена дисертація відповідає чинним вимогам, з передбаченим п.п. 7, 9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 17.11.2021р. № 1197 до докторських дисертацій і може бути рекомендована до захисту.

ГОЛОВА ЗАСІДАННЯ: завідувача кафедрою сімейної медицини ФПО та пропедевтики внутрішньої медицини, д.мед.н., професор І.Л. Височина:

Надійшла пропозиція: «Рекомендувати до офіційного захисту дисертаційну роботу доцента кафедри педіатрії 1 та медичної генетики, к.мед.н. Нікуліної Анни Олексіївни на тему: «Диференційований підхід до ведення дітей з різними фенотипами ожиріння, асоційованих з хронічним низькорівневим запаленням».

Є інші пропозиції ?»

РЕЗУЛЬТАТИ ГОЛОСУВАННЯ:

«За» – 13, «проти» – немає, «утримався» – немає.

Прийнято одноголосно.

УХВАЛИЛИ:

1. Рекомендувати до захисту в спеціалізованій вченій раді Д 26.553.01 при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» докторську дисертаційну роботу Нікуліної Анни Олексіївни на тему «Диференційований підхід до ведення дітей з різними фенотипами ожиріння, асоційованих з хронічним низькорівневим запаленням» зі спеціальності 14.01.10 – педіатрія.

2. Затвердити висновок про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів докторської дисертації Нікуліної Анни Олексіївни на тему «Диференційований підхід до ведення дітей з різними фенотипами ожиріння, асоційованих з хронічним низькорівневим запаленням».

ВИСНОВОК

розширеного міжкафедрального засідання співробітників кафедр педіатрії 1 та медичної генетики; пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2, педіатрії 3 та неонатології ДДМУ з апробації дисертаційної роботи доцента кафедри педіатрії 1 та медичної генетики про науково-практичну цінність дисертації доцента кафедри педіатрії 1 та медичної генетики, к.мед.н. Нікуліної Анни Олексіївни на тему: «Диференційований підхід до ведення дітей з різними фенотипами ожиріння, асоційованих з хронічним

низькорівневим запаленням», що подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія

Актуальність теми. Ожиріння визначається Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) в якості глобальної епідемії XXI століття. В даний час поширеність надлишкової маси тіла і ожиріння становить 52% (39% - для надлишкової маси тіла і 13% - для ожиріння) і, як очікується, досягне 57% до 2030 року [World Health Organization]. Щорічно в світі від неінфекційних хвороб гине близько 15 млн осіб. Рівень смертності, спричинений хворобами цивілізації підвищений у певної категорії осіб, яких об'єднують до групи «високого ризику» стосовно розладів метаболізму.

Несприятлива демографічна ситуація в Україні зумовлена розповсюдженням хвороб цивілізації (серцево-судинних захворювань, ожиріння, цукрового діабету (ЦД) 1 та 2 типу), що асоціюються з низькорівневим запаленням та потребують ранньої діагностики, персоналізованого лікування та удосконалення шляхів профілактики саме в дитячому віці. Протягом 2002–2021 років найшвидшими темпами зростає показник первинної інвалідності внаслідок ЦД серед групи підлітків — у 4,1 раза, а серед дітей 0–6 років — у 3,6 раза [Мітюряєва-Корнійко І.О., Волосовець О.П., Кривоустов С.П.; 2023]. Надлишкова маса тіла та ожиріння асоційовані з передчасним летальним наслідком у 4 мільйонів людей щорічно [Антипкін Ю.Г., Волосовець О. П.; 2020].

Низькорівневе запалення є глобальною проблемою завдяки не тільки поширеності ожиріння та порушення толерантності до вуглеводів серед дітей, але й високої частоти супроводжуючої його інсулінорезистентності, що в подальшому впливають на ризик виникнення цукрового діабету. Скринінг маркерів низькорівневого запалення надає інформацію стосовно предикторів – кандидатів, відповідальних за формування метаболізмів з характерними патофізіологічними шляхами цукрового діабету, що зумовлюють ризик формування абсолютної або відносної інсулінової недостатності (інсулінорезистентності), так і допомогти в управлінні його

загрозливими кардіометаболічними наслідками. В даний час серед випадків полігенного ожиріння розрізняють два фенотипи: один з яких, що характеризується відсутністю метаболічних порушень, отримав назву «метаболічно здорове ожиріння» (metabolically healthy obese - МНО), а другий, за рахунок наявності метаболічних ускладнень ожиріння - «метаболічно нездорове ожиріння» (metabolically unhealthy obese - MUO). Основними геномними представниками, які беруть участь в регуляції споживання енергії, є гени греліну, лептину, гена рецептора лептину, гена, асоційованого з масою та ожирінням, гена рецептора меланокортину 4, глюкагоноподібного пептиду - 1, холецистокініну. На відміну від фенотипу МНО, яке переважно зумовлено зміною активності генів, що експресуються в головному мозку, фенотип MUO асоційований з генами, більшість з яких, переважно експресуються в периферичних тканинах. Генетичні особливості експресії периферичних тканин, які беруть участь в адипогенезі, зумовлюють розподіл надлишкової жирової тканини: переважне збільшення маси підшкірної жирової тканини призводить до розвитку фенотипу МНО, а надлишок маси вісцеральної і ектопічної жирової тканини - до виникнення фенотипу MUO. Надлишкова маса підшкірного жиру не призводить до системних метаболічних порушень, але являє собою перехідне явище при МНО, в той час як вісцеральне ожиріння і накопичення ектопічного жиру в печінці, підшлунковій залозі, в тканинах серця і скелетних м'язах причинно пов'язано з низькорівневим запаленням, інсулінорезистентністю, порушенням обміну глюкози і розвитком серцево-судинних захворювань притаманно для фенотипу MUO. Відсутність загальноприйнятих критеріїв, призначених для верифікації фенотипу ожиріння, вимагає пошуку нових маркерів ідентифікації порушень різних метаболічних шляхів, які дозволили б достовірно розрізняти МНО і MUO.

ЦД 1 типу – це імуноопосередковане ушкодження підшлункової залози і пошук новітніх маркерів хронічного низькорівневого запалення є важливим моментом персоніфікованого ведення хворих та попередження стійкої

гіперглікемії, пов'язаної з довгостроковими мікросудинними та макросудинними ускладненнями, когнітивною дисфункцією та незадовільним прогнозом. Поширеність цукрового діабету серед дітей віком до 18 років збільшилася за останні 5 років на 21,1%.

Дисертаційна робота є надзвичайно актуальною, так як ґрунтується на оптимізації діагностики, прогнозуванні розвитку метаболічно нездорового фенотипу ожиріння та персоніфікації в лікуванні ожиріння в дітей. 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 цукрового діабету, що зумовлюють ризик формування прогресуючої втрати адекватної секреції інсуліну β -клітинами, часто на тлі інсулінорезистентності, а також розроблено математичну модель прогнозування неконтрольованого перебігу автоімунного цукрового діабету 1 типу (абсолютної інсулінової недостатності).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках НДР кафедри педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського державного медичного університету: «Генотип-асоційована персоналізація діагностичного та лікувального процесу у дітей з хворобами респіраторної, ендокринної та травної систем», № держреєстрації 0118U006629, термін виконання 2020-2023 рр., «Прогнозування розвитку дитячих захворювань, асоційованих з цивілізацією», № держреєстрації 0120U101324, термін виконання 2020 - 2022 рр. (автор є відповідальним виконавцем) та «Прецизійні підходи до діагностики та лікування соматичних та ендокринних захворювань у дітей», № держреєстрації 0123U105100, термін виконання 2024-2027 рр.

Формулювання наукової проблеми, нове розв'язання якої отримано в дисертації. Дисертація Нікуліної А.О. містить розробку та теоретичне обґрунтування підвищення ефективності діагностики та прогнозування ризику несприятливого перебігу метаболічно нездорового

ожиріння та неконтрольованого перебігу ЦД 1 типу у дітей за рахунок зменшення ризику формування метаболічних порушень, зумовлених контрінсулярним імуногенезом та інсулінорезистентністю, шляхом виявлення клініко-генетичних факторів, відповідальних за ініціацію хронічного низькорівневого запалення.

Конкретна особиста участь автора в одержанні результатів.

Дисертація є завершеним самостійним науковим дослідженням Нікуліної А.О. Автором особисто виконано інформаційно-патентний пошук, проаналізовано вітчизняну та закордонну наукову літературу за темою, що вивчається. Дисертантом самостійно проводилося анкетування пацієнтів, сформовано групи спостереження, виконано весь обсяг клінічного обстеження (база даних 450 дітей, які пройшли лікування в умовах дитячого ендокринологічного відділення та 50 здорових дітей амбулаторного консультування КНП «Дніпровська міська клінічна лікарня №6» ДМР»), організовано забір матеріалу для молекулярно-генетичних досліджень

Дисертантом визначений дизайн дослідження та запропоновані алгоритми ранньої діагностики та система прогнозування несприятливого перебігу захворювання. Автором особисто впродовж 2020-2024 рр. проведено відбір та координація обстеження хворих. Проведено науковий аналіз отриманих результатів досліджень, математико-статистична обробка матеріалів, їх інтерпретація, узагальнення, обґрунтування висновків та практичних рекомендацій виконані безпосередньо здобувачем. Дисертантом не використовувались ідеї співавторів публікацій. Самостійно оформлені всі розділи дисертаційної роботи. Дисертантом забезпечено впровадження розробок наукових досліджень у клінічну практику.

Наукова новизна одержаних результатів. Визначені імуногенетичні предиктори, що впливають на ризик виникнення ожиріння та асоційованих з ним захворювань у дітей, як хвороб цивілізації, на основі вивчення низькорівневого запалення та секвенування геному. Наведені дані, що дозволяють уточнити патогенетичні механізми персистенції хронічного

запального процесу, контрінсулярного імуногенезу, формування інсулінорезистентності та методи прогнозування ЦД у дітей на ранньому діагностичному етапі. Представлені нові аспекти ролі спадкового фактору в формуванні та прогресуванні полігенного ожиріння у дітей. Вперше показана поширеність однонуклеотидних варіантів генів *лептинового рецептора* (leptin receptor gene – *LEPR*), *греліну* (*ghrelin* – *GHRL*), *рецептора глюкагоноподібного пептида 1* (*glucagon-like peptide 1 receptor* – *GLP1R*), гена *холецистокініна* (*cholecystokinin* – *ССК*), *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 туну* (*low-density lipoprotein receptor-related protein 1* – *LRP1*), *рецептора вітаміна D* (*vitamin D receptor* – *VDR*), *лактази* (*lactase* – *LCT*) та *мініхромосомного комплексу підтримки компоненту 6* (*minichromosome maintenance complex component 6* - *МСМ6*) серед дітей з ожирінням в Україні.

Здобувачем вперше показані нові однонуклеотидні 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* та встановлено, що сорту номер гена *LEPR* rs3790435 пов'язані з посиленням активності метазапалення.

Вперше проаналізований вклад SNV rs713598 гена члена 38 смакового рецептора 2 (*taste 2 receptor member 38 – TAS2R38*) у зниження смакових переваг до гіркої їжі, що підвищує ризик утворення MUO у бодіпозитивних дітей.

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*.

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

Визначений вклад механізмів запалення, лептинорезистентності та інсулінорезистентності у розвиток різних фенотипів ожиріння у дітей. Вперше встановлено діагностичну цінність маркеру адипонектину, як фактора, що знижує кардіоваскулярний ризик, лептину та базального інсуліну, як факторів лептино- та інсулінорезистентності, маркеру ліпопротеїдів високої щільності та тригліцеридів, як факторів, що знижують та підвищують атерогенність, маркерів IL-6, IL-1 β у розвитку метазапалення для виділення хворих з MUO з високим кардіоваскулярним ризиком. Вперше створено діагностичний алгоритм, який поєднує визначення маркеру сироваткового рівня 25-гідроксिवітаміну D з денситометрією, біоімпедансометрією з визначенням рівня жирової маси тіла та генотипуванням за SNV генів *VDR* для диференційної діагностики різних фенотипів ожиріння та підкреслено внесок дефіциту вітаміну D у

формування остеопенії при МУО. Вперше створено діагностичний алгоритм, який поєднує генотипування за SNV *LEPR*, *GHRL*, *GLP1R*, *CCK*, *FTO*, *PNPLA3*, *LRP1*, *VDR* та *LCT/MCM6*, *TAS2R38* та визначення ІЛ-6, ІЛ-1β, адипонектину, лептину, інсуліну з транз'єнтною еластографією, денситометрією, біоімпедансометрією для диференційної діагностики різних фенотипів ожиріння та селекції хворих з фенотипом МУО.

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 фізіологічними показниками, що надало можливість віднести дану групу дітей до фенотипу ожиріння без надлишкової маси тіла.

Практична значимість роботи. 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 ускладнення. 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 C/G SNV rs713598 гена *TAS2R38*; що впливають на апетит: генотип T/T SNV rs3790435 гена *LEPR*, генотип A/T SNV rs4684677 гена *GHRL*; генотип G/A SNV rs3765468 гена *GLP1R*, генотип G/G SNV rs754635 гена *CCK*; що впливають на адипогенез та ліпідний статус: генотип A/G rs2287142 гена *FTO*, генотип C/T SNV rs1800139 гена *LRP1*, генотипи C/G SNV rs738409, C/T SNV rs738408, G/A SNV rs4823173 та A/G SNV rs2072906 гена *PNPLA3*; що асоційовані із хронічним низькорівневим запаленням: генотипи A/G SNV rs12721365, rs2228572 гена *VDR*, генотипи A/G rs3213891, G/A rs3213890, C/T rs3754689 гена *LCT* та генотип G/A 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 C/G SNV rs738409, C/T SNV rs738408, G/A SNV rs4823173 та A/G SNV rs2072906 гена *PNPLA3*.

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

Запропоновано алгоритм персоналізованого ведення пацієнтів з різними фенотипами ожиріння та мальдигестією лактози за рахунок виокремлення таргетної групи пацієнтів з генотипами A/G SNV rs3213891; G/A SNV rs3213890; C/T SNV rs3754689 гена *LCT* та генотипом G/A SNV rs1057031 гена *MCM6*.

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

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

Теоретичне значення результатів дисертації. У дисертаційному дослідженні отримані нові наукові дані, які розширюють теоретичні уявлення стосовно фенотипів ожиріння, асоційованих з хронічним низькорівневим запаленням. Обґрунтована необхідність комплексної оцінки клініко-генетичних факторів ризику формування та розвитку МУО та своєчасної корекції виявлених метаболічних порушень. Визначені маркери ранньої діагностики захворювання та створена система прогнозування несприятливого перебігу МУО у дітей, неконтрольованого перебігу ЦД 1 типу

у дітей з фенотипом ожиріння з належною масою тіла, при якому спостерігається надлишок жирової тканини (>30%). Це є науковим підґрунтям для розробки подальших наукових підходів щодо лікування даної категорії хворих.

Повнота викладення матеріалів дисертації в публікаціях та особистий внесок у них автора. За результатами дисертації опубліковано 54 наукові праці, у т. ч. 21 науково-дослідна стаття та 9 літературних оглядів 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, 1 монографія, 1 навчально-методичний посібник, 2 свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір та 2 нововведення. 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.

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. Abaturon 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. Abaturon A.E., Nikulina A.O. Association of leptin receptor gene polymorphisms and meta-inflammation markers with metabolically unhealthy obesity in children. Запорізький медичний журнал. 2021; Vol. 23; 5(123):696-702. doi: 10.14739/2310-1210.2021.5.227291. (Web of science). *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*

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

10. Abaturon A., Nikulina A. Role of genetic modification of the *PNPLA3* gene in predicting metabolically unhealthy obesity and associated fatty liver disease in

hildren. 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. Abaturon 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. Abaturon 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., Нікуліна А.О., та ін. *(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. Abaturon 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).*

24. 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).*
25. 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).*
26. Abaturon 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. Abaturon 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. Abaturon 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. Abaturon 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. Abaturon A.E., Nikulina A.O. Expression of galectin 9 mRNA in lactose maldigestion and children's obesity. *International Journal of Integrative Pediatrics and Environmental Medicine*. 2019;5:10-15. *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*

4. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Роль основних ефекторних клітин вродженої імунної системи в розвитку метазапалення жирової тканини при ожирінні (огляд літератури). *Здоров'я дитини*. 2020; 5 (15). 123-137. doi: 10.22141/2224-0551.15.5.2020.211448. *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*

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

6. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Значення Т-клітин вродженої імунної системи в розвитку метазапалення жирової тканини при ожирінні (огляд літератури). *Здоров'я дитини*. 2020; 7-8 (15): 83-96. doi: 10.22141/2224-0551.15.5.2020.220352. *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку)*.
7. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Роль дендритних та В-клітин у розвитку метазапалення жирової тканини при ожирінні (огляд літератури). *Здоров'я дитини*. 2021; 1 (16): 60-74. doi: 10.22141/2224-0551.16.1.2021.226459. *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку)*.
8. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Значення $\alpha\beta$ Т-клітин у розвитку метазапалення жирової тканини при ожирінні (огляд літератури). *Здоров'я дитини*. 2021; 2 (16): 173-192. doi: 10.22141/2224-0551.16.2.2021.229884. *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку)*.
9. Ожиріння та розлади харчової поведінки: діагностика, профілактика і терапія: посібник / за ред. О. Є. Абатурова та Л. М. Юр'євої // Львів: «Видавець Марченко Т.В.», 2021: 268. *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку за наступними розділами 3.5. Фенотипи ожиріння, 3.6. Вплив надлишкової маси тіла та ожиріння на органи і системи організму та коморбідність, 4. Генетичні форми ожиріння, 5. Ожиріння, індуковане лікарськими препаратами, 6. Діагностика ожиріння, 7. Діагностичні критерії коморбідних станів ожиріння)*.
10. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Метаболічно асоційована жирова хвороба/метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки: загальні положення. (огляд літератури). *Здоров'я дитини*. 2024; 2 (19): 68-77. doi: 10.22141/2224-0551.19.2.2024.1683. (Scopus, Q4). *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку)*.
11. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Генетична схильність до метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки. (огляд літератури). *Здоров'я дитини*. 2024; 3(19): 50-59. doi: 10.22141/2224-0551.19.3.2024.1696. (Scopus, Q4) *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку)*.

Апробація результатів роботи. 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); «ІППП-2022, 2024: Інтернаціональна платформа інтегративної педіатрії», м. Київ (4.03.22, 18.04.24); «Новини і перспективи медичної науки», м. Дніпро (4.05.22); 7th Baltic and North Sea Conference on Physical and Rehabilitation Medicine, Tartu, Estonia (9.06.22); The 6th, 7 th Heart in Diabetes, Philadelphia, USA (26.06.22, 9.06.23); «XIV Український гастроентерологічний тиждень», м. Дніпро (29.09.22); «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків», м. Харків (17.11.2022, 16.11.23); «Респіраторні читання 2023», м. Дніпро (16.03.23); The 23rd International conference of genetics "Genetics and genomics", Melbourne, Australia (21.07.23); «Поліморбідна патологія органів травлення у практиці сімейного лікаря», м. Дніпро, (01.11.23); «Коморбідний ендокринологічний пацієнт 2023», м. Київ (12.12.23).

Дотримання академічної доброчесності. При перевірці дисертації Нікуліної А.О. ліцензованою програмою StrikePlagiarism.com ознак академічного плагіату не виявлено, знайдено збіг з власними публікаціями,

термінологією, посиланнями на літературу та нормативними документами, а також загальноновживаними фразами. Робота має належне цитування, наявні посилання на відповідні наукові джерела.

Рецензенти дійшли висновку, що дисертаційна робота Нікуліної А.О. є результатом самостійних досліджень здобувача і відповідає принципам академічної доброчесності

Відомості щодо проведення біоетичної експертизи дисертаційного дослідження. Представлені матеріали дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук Нікуліної А.О. розглянуті комісією з питань етики Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» (протокол засідання № 2 від 10 лютого 2020 р. та протокол засідання № 5 від 17 квітня 2024 року).

Відповідність змісту дисертації спеціальності, за якою вона подається до захисту. Дисертаційна робота Нікуліної А.О. присвячена актуальній проблемі педіатрії та за характером поставленої мети, проведених досліджень обстеженого контингенту хворих та згідно кваліфікаційних вимог повністю відповідає спеціальності 14.01.10 – педіатрія.

Ступінь обґрунтованості запропонованих здобувачем положень, висновків та рекомендацій. Дисертантом проведено комплексне обстеження 500 дітей. Кількість пацієнтів залучених у дослідження є достатньою для отримання об'єктивних даних. Статистична обробка отриманих результатів проведена на достатньо високому рівні із застосуванням сучасних статистичних методів. Отримані результати детально проаналізовані та обговоренні в тексті дисертаційної роботи. Висновки та практичні рекомендації ґрунтуються на отриманих результатах та в повній мірі їх відображають. Наукові положення представленої дисертаційної роботи є достовірними та обґрунтованими.


Відповідність дисертації вимогам, передбаченим п.п. 7,9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук». Дисертація Нікуліної А.О. на тему: «Диференційований підхід до ведення

дітей з різними фенотипами ожиріння, асоційованих з хронічним низькорівневим запаленням» є завершеним самостійним науковим дослідженням, що має нові науково обґрунтовані результати та вирішує актуальну проблему щодо підвищенню ефективності профілактики ожиріння та асоційованих з ним ускладнень в дітей шляхом виявлення генів – кандидатів, відповідальних за ініціацію хронічного низькорівневого запалення за рахунок зменшення ризику формування метаболічних порушень, зумовлених контрінсулярним імуногенезом та інсулінорезистентністю. Дисертація містить обґрунтовані висновки на основі одержаних особисто здобувачем достовірних результатів, характеризується єдністю змісту, свідчить про особистий внесок здобувача в науку щодо розв'язання важливої проблеми сучасної педіатрії. Робота відповідає принципам академічної доброчесності.


Таким чином, враховуючи вищенаведене, міжкафедральне засідання співробітників кафедр педіатрії 1 та медичної генетики; пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2, педіатрії 3 та неонатології ДДМУ від 22 травня 2024 року, одноголосно дійшов висновку, що за актуальністю, рівнем досліджень, теоретичною і практичною цінністю, науковою новизною отриманих результатів, обґрунтованістю висновків, практичних рекомендацій дисертаційна робота відповідає вимогам п.п. 7,9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук» (Постанова КМ України від 17.11.2021 р. №1197), які висуваються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора наук і рекомендує докторську дисертаційну роботу Нікуліної Анни Олексіївни: «Диференційований підхід до ведення дітей з різними фенотипами ожиріння, асоційованих з хронічним низькорівневим запаленням» за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія до захисту у спеціалізованій вченій раді Д 26.553.01 при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України».

За вказану постанову голосували: «ЗА» – 13, «ПРОТИ» - немає,
«УТРИМАЛИСЬ» - немає.

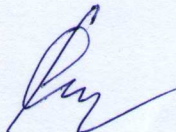
Завідуюча кафедрою педіатрії 3 та
неонатології ДДМУ, д.мед.н.,
професор

 Тетяна МАВРОПУЛО

Завідуюча кафедрою пропедевтики
дитячих хвороб та педіатрії 2
ДДМУ, д.мед.н., професор

 Людмила ВАКУЛЕНКО

Професор кафедри пропедевтики
дитячих хвороб та педіатрії 2
ДДМУ, д.мед.н., професор

 Світлана ІЛЬЧЕНКО