

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Устюжаниной Маргариты Александровны «Ожирение у детей: ассоциированные факторы риска, интегральная оценка хронического метаболического воспаления и разработка новых персонализированных технологий прогноза и лечения», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21 Педиатрия

Актуальность работы. Ожирение у детей и подростков является одной из наиболее значимых медико-социальных проблем современной педиатрии, характеризующейся неуклонным ростом распространённости как в мире, так и в Российской Федерации. Сочетание раннего начала заболевания, высокой частоты ассоциированных метаболических нарушений — инсулинорезистентности, дислипидемии, артериальной гипертензии, неалкогольной жировой болезни печени — и выраженной variability клинического течения при сопоставимых антропометрических показателях указывает на гетерогенный и многофакторный характер патогенеза данного заболевания.

Хроническое низкоинтенсивное метаболическое воспаление рассматривается в современной литературе как центральное патогенетическое звено ожирения у детей, во многом определяющее темп формирования метаболических нарушений и variability ответа на терапевтические вмешательства. Вместе с тем систематизированные данные о механизмах формирования и модуляции данного воспаления — в частности, о роли кишечной микробиоты, её метаболитов и инкретиновой системы в регуляции воспалительного ответа — в педиатрической популяции в отечественной медицинской науке до настоящего времени оставались фрагментарными. Не менее существенным пробелом являлось отсутствие патогенетически обоснованных инструментов стратификации пациентов и персонализации терапии с учётом индивидуального воспалительного профиля. Диссертационная работа М.А. Устюжаниной восполняет указанные пробелы и представляет существенный вклад в изучение патогенеза детского ожирения и разработку персонализированных подходов к его лечению.

Теоретическая значимость и новизна. Принципиально новым для отечественной педиатрии является количественное описание патогенетической оси «кишечная микробиота — короткоцепочечные жирные кислоты — ГПП-1 — системное воспаление» и установление двух независимых механизмов её дисрегуляции. Первый реализуется через снижение *Faecalibacterium prausnitzii*, ассоциированное с дефицитом масляной кислоты (C4), подавлением секреции ГПП-1 ($p < 0,001$) и ростом вчСРБ ($p = 0,015$). Второй — через нарастание *Enterobacterales* и эндотоксинемию с последующей провоспалительной активацией и вторичным снижением ГПП-1. Описание этих параллельных путей объясняет

гетерогенность воспалительного ответа у детей с ожирением и создаёт патогенетическое обоснование для дифференцированного выбора терапевтической тактики.

Существенной научной новизной обладает и установление количественной взаимосвязи клинических проявлений заболевания с объективными биологическими показателями: утомляемость достоверно сопряжена с интегральным индексом воспаления ($r=0,593$; $p<0,001$), уровнем вЧСРБ ($r=0,427$; $p<0,01$) и концентрацией масляной кислоты С4 ($r=-0,284$; $p=0,017$). Диагностическая значимость интегрального индекса воспаления (AUC=0,854) и уровня С4 (AUC=0,823) в предсказании выраженной утомляемости свидетельствует о возможности их использования в качестве клиничко-лабораторных индикаторов функциональной дезадаптации.

Практическая значимость работы Практическая значимость диссертационного исследования определяется возможностью непосредственного применения полученных результатов на нескольких уровнях организации педиатрической помощи.

Данные популяционного анализа распространённости ожирения и ассоциированных факторов риска могут быть использованы при разработке региональных и федеральных профилактических программ, планировании мероприятий в рамках школьной и семейной медицины, а также при формировании системы эпидемиологического надзора за нутритивным статусом детской популяции.

В клинической практике разработанный интегральный индекс хронического метаболического воспаления обеспечивает количественную оценку воспалительного профиля и служит основой для фенотипической стратификации пациентов. Сформированная панель биомаркеров, включающая интегральный индекс воспаления (AUC=0,854) и уровень масляной кислоты С4 (AUC=0,823), позволяет прогнозировать выраженность клинических проявлений заболевания. Показатели цифрового поведенческого профиля — среднесуточное число шагов, пройденная дистанция и межсуточная вариабельность двигательной активности — могут применяться в качестве дополнительного объективного параметра при динамической оценке состояния пациента. Установленная зависимость терапевтического ответа на нутритивную коррекцию от исходного микробиомного и воспалительного профиля пациента создаёт основу для дифференцированного выбора диетологического вмешательства с учётом фенотипа заболевания.

Полученные данные применимы в практике педиатров, детских эндокринологов, гастроэнтерологов, кардиологов и специалистов по лечебной физкультуре для раннего выявления групп риска, стратификации фенотипов заболевания и выбора индивидуализированной тактики терапии. Практическая применимость результатов подтверждается их внедрением в деятельность Центра детского ожирения ГАУЗ СО «ДГКБ № 11» г. Екатеринбурга, регистрацией программы ЭВМ «Будь здоров» (свидетельство

№ 202468677 от 11.11.2024), двух баз данных клинико-лабораторных и микробиомных показателей, а также двух патентов РФ.

Вместе с тем закономерно возникает **вопрос**: в диссертации убедительно обоснована роль масляной кислоты (С4) как ключевого медиатора в оси «микробиота – ГПП-1 – воспаление». Рассматривалась ли в рамках исследования возможность нутритивной коррекции, направленной непосредственно на восстановление продукции короткоцепочечных жирных кислот посредством включения пребиотических субстратов, и каковы, по мнению автора, ожидаемые эффекты подобного вмешательства на воспалительный статус у детей с микробиом-ассоциированным фенотипом ожирения?

Апробация результатов исследования проведена в полном объёме. По теме диссертации опубликовано 25 работ, из них 12 — в изданиях, индексируемых в Scopus и/или Web of Science, 18 — в журналах перечня ВАК. Зарегистрированы объекты интеллектуальной собственности: два патента РФ, программа для ЭВМ и две базы данных. Материалы исследования представлены на всероссийских и международных конгрессах, в том числе с международным участием.

Автореферат диссертации свидетельствует о самостоятельном и завершённом научном исследовании, диссертационная работа Устюжаниной М.А. «Ожирение у детей: ассоциированные факторы риска, интегральная оценка хронического метаболического воспаления и разработка новых персонализированных технологий прогноза и лечения», соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней, утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Заведующий кафедрой факультетской педиатрии
с курсом детских болезней лечебного факультета
ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России,

д.м.н., профессор (3.1.21 Педиатрия) Федорова Ольга Сергеевна

«29» 04 2026г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
634050, г.Томск, Московский тракт, 2; +7 (3822) 909-823; office@ssmu.ru; https://ssmu.ru/



ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Устюжаниной Маргариты Александровны «Ожирение у детей: ассоциированные факторы риска, интегральная оценка хронического метаболического воспаления и разработка новых персонализированных технологий прогноза и лечения», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Актуальность работы. Ожирение у детей и подростков является одной из наиболее распространённых неинфекционных патологий детского возраста. По данным ВОЗ, общемировое число детей с ожирением с 1970-х годов возросло в 8–9 раз. Раннее формирование инсулинорезистентности, артериальной гипертензии, неалкогольной жировой болезни печени и нарушений психоэмоционального статуса у детей с ожирением обуславливает необходимость разработки патогенетически обоснованных подходов к прогнозированию и лечению данного заболевания. Диссертационная работа М.А. Устюжаниной посвящена комплексному изучению факторов риска, патогенетических механизмов хронического метаболического воспаления и разработке персонализированных технологий ведения детей с ожирением, что полностью отвечает приоритетам современной педиатрии.

Теоретическая значимость и новизна. Существенным методологическим достижением диссертационной работы является разработка интегрального индекса хронического метаболического воспаления, рассчитанного на основе z-оценок системных, цитокиновых и сосудисто-эндотелиальных маркеров. Применение данного индекса обеспечило переход от дискретной оценки отдельных биомаркеров к количественной характеристике воспалительного профиля в целом, что позволило объективизировать патогенетическую гетерогенность ожирения у детей. Показательно, что три выделенных фенотипа достоверно различаются по выраженности воспаления ($\chi^2=12,676$; $p=0,002$) при полном отсутствии межгрупповых различий по SDS ИМТ ($p=0,281$), что свидетельствует о патогенетической, а не антропометрической природе клинической вариабельности заболевания и указывает на недостаточность степени ожирения как единственного критерия при выборе терапевтической тактики.

Самостоятельную научную значимость представляет установленная независимая ассоциация снижения максимального потребления кислорода (МПК(VO_2)), определённого при нагрузочном тестировании по протоколу

Брюса, с уровнем системного воспаления ($\beta = -0,332$; $p = 0,023$), сохраняющаяся при контроле показателя мышечно-жирового соотношения. Данный результат позволяет рассматривать аэробную производительность не только как характеристику физической подготовленности, но и как объективный маркер воспалительно-обусловленной функциональной дезадаптации, обеспечивающий биологическую верификацию клинических жалоб на утомляемость и сниженную переносимость физических нагрузок. Также показано, что показатели цифрового мониторинга двигательной активности — среднесуточное число шагов и пройденная дистанция — являются независимыми предикторами уровня системного воспаления ($\beta = -0,369$; $p = 0,007$ при контроле SDS ИМТ), что расширяет их клиническое значение за пределы оценки двигательного режима и обосновывает их применение в качестве инструмента мониторинга воспалительного статуса пациента.

Практическая значимость работы Данные популяционного анализа распространённости ожирения и ассоциированных факторов риска могут быть использованы при разработке региональных и федеральных профилактических программ, планировании мероприятий в рамках школьной и семейной медицины, а также при формировании системы эпидемиологического надзора за нутритивным статусом в детской популяции. Разработанный интегральный индекс воспаления обеспечивает количественную оценку воспалительного профиля. Доказана фенотип-зависимая эффективность нутритивной коррекции и фармакотерапии агонистами рецепторов ГПП-1, что создаёт научное обоснование для перехода от унифицированных к персонализированным терапевтическим стратегиям. Практическая применимость результатов подтверждается их внедрением в деятельность Центра детского ожирения ГАУЗ СО «ДГКБ № 11» г. Екатеринбурга, регистрацией программы ЭВМ «Будь здоров» (свидетельство № 2024686877 от 11.11.2024), двух баз данных и двух патентов РФ (№ 2845236, № 2851604). Полученные данные применимы в практике педиатров, детских эндокринологов, гастроэнтерологов и детских кардиологов.

Результаты диссертационного исследования получили широкую апробацию. По теме диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук опубликовано 25 научных работ, из них 18 — в рецензируемых журналах перечня ВАК, включая 12 публикаций в изданиях, индексируемых в Scopus и/или Web of Science. Зарегистрированы два патента РФ, программа для ЭВМ и две базы данных. Материалы работы

представлены на ведущих всероссийских и международных конгрессах и конференциях.

Ознакомление с авторефератом диссертационной работы на тему «Ожирение у детей: ассоциированные факторы риска, интегральная оценка хронического метаболического воспаления и разработка новых персонализированных технологий прогноза и лечения» позволяет составить обоснованное суждение о её научной и практической ценности. Диссертационная работа Устюжаниной М.А. соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней, утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21 – Педиатрия.

Заведующий кафедрой детских болезней
и поликлинической педиатрии
ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессор
3.1.21. Педиатрия

Храмова Елена Борисовна

«13» 04 2016 г.

Подпись д.м.н., профессора Храмовой Е.Б. удостоверяю:



С.В. Платицына

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Тюменский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации
625023, Российская Федерация, Тюменская область, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54;
+7(3452) 69-07-00; tgmu@tyumsmu.ru; <https://www.tyumsmu.ru/>

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Устюжаниной Маргариты Александровны «Ожирение у детей: ассоциированные факторы риска, интегральная оценка хронического метаболического воспаления и разработка новых персонализированных технологий прогноза и лечения», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия

Ожирение у детей в настоящее время относится к числу наиболее значимых медико-социальных проблем педиатрии в связи с неуклонным ростом распространенности, ранним формированием метаболических нарушений, неблагоприятным влиянием на качество жизни и высоким риском развития хронической соматической патологии уже в детском и подростковом возрасте. Современные представления об ожирении выходят далеко за рамки исключительно алиментарного дисбаланса и указывают на сложный многофакторный характер заболевания, включающий семейные и перинатальные предпосылки, нарушения постнатального роста, изменения кишечной микробиоты, особенности энергетического обмена, поведенческие расстройства и хроническое низкоинтенсивное метаболическое воспаление. В этой связи диссертационная работа М.А. Устюжаниной, посвященная комплексному изучению факторов риска, патогенетических механизмов хронического метаболического воспаления и разработке персонализированных подходов к прогнозу и лечению ожирения у детей, является своевременной, актуальной и имеет важное значение для современной педиатрии.

Научная новизна исследования определяется комплексным междисциплинарным подходом к изучению ожирения у детей как гетерогенного заболевания. Проведено масштабное популяционное исследование с использованием унифицированных международных критериев SDS индекса массы тела, позволившее уточнить эпидемиологические характеристики и продемонстрировать раннюю манифестацию ожирения, формирующуюся преимущественно в дошкольном возрасте под влиянием семейных, перинатальных и ранних постнатальных факторов.

Существенной научной новизной является разработка интегрального индекса хронического метаболического воспаления, обеспечившего переход от оценки отдельных биомаркеров к количественной характеристике целостного воспалительного профиля и позволившего объективизировать гетерогенность воспалительных паттернов.

Получены новые данные о роли кишечной микробиоты и её метаболитов в формировании хронического воспаления, подтверждена патогенетическая ось «микробиота – короткоцепочечные жирные кислоты – глюкагоноподобный пептид-1 – воспаление» и описаны микробиота-опосредованные механизмы его развития. Принципиально новым является выделение трёх патогенетических фенотипов ожирения у детей, различающихся по механизмам формирования хронического метаболического воспаления.

Практическая ценность исследования заключается в разработке инструментов персонализации ведения детей с ожирением. Предложен интегральный индекс воспаления для количественной оценки его выраженности и стратификации пациентов, сформирована панель биомаркеров, позволяющих прогнозировать функциональную дезадаптацию.

Показано, что эффективность терапевтических вмешательств носит фенотип-зависимый характер: нутритивная коррекция наиболее эффективна при микробиом-ассоциированном варианте, а терапия агонистом рецепторов ГПП-1 у подростков обеспечивает снижение SDS ИМТ, уменьшение жировой массы и метаболического воспаления при сохранении мышечной ткани. Установлено, что исходный уровень высокочувствительного С-реактивного белка является независимым предиктором терапевтического ответа.

Результаты исследования внедрены в деятельность Центра детского ожирения на базе ГАУЗ СО «ДГКБ № 11» г. Екатеринбурга, используются в образовательном процессе ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, что свидетельствует о высокой степени практической реализации полученных данных.

Основные результаты диссертационной работы представлены в достаточном объеме и получили широкую апробацию. По теме диссертации опубликовано 25 научных работ, в том числе 18 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, включая

