

## **В І Д Г У К**

офіційного опонента доктора медичних наук, професора  
Назарян Розани Степанівни на дисертацію Вальди О.В. на тему:  
«Клініко-експериментальне обґрунтування профілактики основних  
стоматологічних захворювань у дітей з бронхіальною астмою (клініко-  
експериментальне дослідження)», подану на здобуття ступеня доктора філософії  
в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 221-Стоматологія у створену  
для разового захисту спеціалізовану вчену раду ДФ 41.563.002 при  
Державній установі «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії  
Національної академії медичних наук України»

### **Актуальність теми дослідження.**

Аналіз епідеміології стоматологічних захворювань серед дитячого контингенту, вказує на те, що спостерігається чітка тенденція до зростання їх поширеності з віком, а також зростання їх розповсюдженості у дітей на тлі загальносоматичної патології. Отже, і частота та тяжкість ураження при захворюваннях порожнини рота значно вищі у дітей, обтяжених загальносоматичною патологією. При цьому, як свідчать наукові дослідження, приблизно у 36,4% дітей визначається спадкова схильність до алергічних захворювань. Як відомо, розвиток алергічних, а саме atopічних, захворювань визначається особливостями генетично запрограмованої імунної відповіді на антиген під дією різних провокуючих факторів, які призводять до реалізації захворювання. Однак, незважаючи на значну увагу вітчизняних та іноземних науковців, залишається недостатньо вивченою проблема патогенезу захворювань ротової порожнини у дітей та фактори ризику їх формування та прогресування у дітей на тлі atopічних захворювань. Визначення профілю ризиків, що сприяють розвитку та прогресуванню стоматологічних захворювань у дітей, визначення їх залежності від стану макроорганізму дозволять розробити індивідуалізовані програми лікування, що базуються на управлінні факторами та визначенні маркерів ризику.

Серед алергічної соматичної патології, яка безумовно негативно впливає на стан твердих тканин зубів і тканин пародонта, особливо у дитячому віці, особливе місце займає бронхіальна астма, яка є багатофакторною патологією. Бронхіальна астма призводить до багатьох життєвих проблем. За даними ВООЗ, близько 300 млн людей у світі страждають на бронхіальну астму. При цьому в Україні рівень смертності від бронхіальної астми становить 0,7 на 100 тис. населення віком від 5 до 34 років. На збільшення кількості хворих на бронхіальну астму може впливати погіршення екологічних умов життя, стреси, спадковість, тобто генетична схильність до бронхіальної астми та ін. Причому генетичні фактори можуть впливати і на тяжкість перебігу захворювання.

Тому на сьогоднішній день при лікуванні основних стоматологічних захворювань у дітей розробка лікувально-профілактичних заходів нівелювання побічних ефектів в порожнині рота і в організмі в цілому, викликаних бронхіальною астмою та застосуванням стероїдної терапії при її лікуванні, є важливою і своєчасною.

### **Обґрунтування наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Дисертаційна робота Вальди О.В. виконана у відповідності із планом науково-дослідної роботи ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» «Клініко-експериментальне обґрунтування профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей з бронхіальною астмою (клініко-експериментальне дослідження» (Шифр НДР: НАМН 103.19; № ДР 0113U000532). Здобувач є співвиконавцем окремих фрагментів вказаної теми.

Питання поєднаних уражень порожнини рота та органів дихання займають важливе місце в дитячій стоматології. Алергічні захворювання сприяють розвитку і стоматологічної патології, створюють несприятливі умови для твердих тканин зубів і тканин пародонта. Стероїдна терапія лікування бронхіальної астми створює додаткові негативні ризики для твердих тканин

зубів і тканин пародонту.

Для обґрунтування наукових положень, висновків і рекомендацій дисертаційної роботи були проведені експериментальні дослідження на щурах, молекулярно-генетичні дослідження поліморфізму генів детоксикації, матриксної металопротеїнази і рецептора вітаміну D у дітей з бронхіальною астмою та їх вплив на захворювання порожнини рота, оцінка клінічних, біохімічних та біофізичних показників ротової рідини, стану твердих тканин зубів та тканин пародонту.

Розроблена схема профілактичних заходів при стоматологічному лікуванні дітей з бронхіальною астмою, яка включає в себе препарати антиоксидантної, імуностимулюючої, ангіопротекторної та гепатопротекторної дії, дозволяє покращити стан твердих тканин зуба, тканин пародонту, нормалізувати біохімічні показники ротової рідини, покращити денситометричні показники кісткових тканин, нормалізувати функціональні адаптаційно-компенсаторні реакції в організмі та стан мікрокапілярного русла ясен.

**Наукова новизна досліджень, отриманих результатів** у даній роботі свідчить про сприйняття та розуміння дисертантом складності проблеми, не викликає сумнівів та базується на отриманих нових даних, які є результатом досліджень дисертанта та зазначають пріоритетність досліджень у даній галузі науки. Так, вперше показано в експерименті, що поєднання місцево фітогеля «Квертулідон» та per os препарату «Леквін», введених системно, дозволило отримати стабільний позитивний профілактичний результат у щурів, яким моделювали імонодефіцит за допомогою препарату «Преднізолон» (в крові підвищити в 2,6 рази лімфоцитарний індекс, в 1,17 рази активність лізоциму, в 1,3 рази антиоксидантно-прооксидантний індекс та знизити активність уреазу в 1,6 рази, еластази в 1,18 рази, аланінамінотрансферази в 1,29 рази, лужної фосфатази – в 1,1 рази).

Вперше показано, що у дітей з бронхіальною астмою в порівнянні з групою контролю переважає делеційний поліморфізм генів детоксикації (58 %),

мінорний алель гена MMP9 (37,5 %), наявність генетичних поліморфізмів генів GSTM1 MMP9 (-8202 A>G), VDR (T352C), VEGFA, що свідчить про зниження резистентності організму та схильність до алергічного запалення пародонту.

Вперше показано, що розроблена лікувально-профілактична терапія при комплексному стоматологічному лікуванні дітей з бронхіальною астмою дозволила підвищити в ротовій рідині показники антимікробного та антиоксидантного захисту (активність лізоциму та каталази в 2,25 рази та в 1,6 рази відповідно) та знизити показники, що відображають запальні процеси в порожнині рота (активність уреази в 1,64 рази, еластази в 1,7 рази, перекисного окислення ліпідів в 1,6 рази) та знизити довірчий інтервал коливань рН ротової рідини в 1,8 рази.

Вперше показано, що під дією лікувально-профілактичних заходів покращились спектроколориметричні показники фарбування ясен розчином Шиллера-Писарева (Ш-П) в області 460 нм (в 1,29 рази) та 660 нм (в 1,4 рази), що свідчить про відповідне зменшення ступеня запалення в яснах у дітей з бронхіальною астмою.

Вперше спектроколориметрично показано, що у дітей з бронхіальною астмою під дією профілактичного комплексу при жувальному навантаженні мало місце зниження спазмування капілярів та збільшення кровотоку в них, в той час, як в групі порівняння поліпшення функціонального стану мікрокапілярного русла не спостерігалось.

Вперше показано, що проведення у дітей основної групи лікувально-профілактичних заходів 2 рази на рік призвело до збільшення за рік спостережень у дітей денситометричних показників швидкості поширення ультразвукової хвилі (SOS – з 1520,2 м/с до 1558 м/с) та загасання ультразвукової хвилі (BUA – з 41,5 дБ/МГц до 46,8 дБ/МГц), що свідчить про покращення мінералізації кісткових тканин при цьому та поліпшення структури кісткових тканин.

Вперше показано, що під дією запропонованого лікувально-профілактичного комплексу у дітей з бронхіальною астмою підвищились

кислоторезистентність емалі зубів при ТЕР-тесті (в 1,5 рази) та її електрична резистентність (в 1,4 рази).

Як зауваження, хотілося б визначити, що абсолютна пріоритетність у положеннях наукової новизни, більш доцільна щодо глобального відкриття наукового напрямку, або до глобального та остаточного вирішення наукової проблеми. Однак, слід відзначити, що, незважаючи на дане зауваження, постулати наукової новизни свідчать про високий науковий досвід та зрілість сприйняття автором такої складної та малодослідженої у доказовому аспекті проблеми сучасної дитячої стоматології.

### **Оцінка змісту роботи, її значення в цілому, зауваження щодо оформлення дисертації.**

Дисертаційна робота оформлена згідно останніх вимог МОН України (Наказ № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації»).

Основні наукові та прикладні результати дисертації Вальди О.В. опубліковано у 7 наукових роботах, з них 4 статей (2 статті – за кордоном та 2 – в наукових спеціалізованих журналах України), 3 тези в матеріалах науково-практичних конференцій.

Дисертаційна робота викладена на 159 сторінках друкованого тексту, має 26 таблиць, 1 рисунок та включає в себе вступ, огляд літератури, 3 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, додаток, де наведені опубліковані праці за темою дисертації, та список використаних джерел (281 джерел літератури, із них 78 – латиницею). Робота написана українською мовою та легко читається.

У вступі, що викладений на 6 сторінках, переконливо обґрунтовано актуальність теми, визначений зв'язок з науковими програмами, планами, темами, чітко сформульована мета, визначені об'єкт та предмет дослідження, обґрунтована наукова новизна дослідження. Завдання поставлені у відповідності до назви та мети дослідження. У цілому розділ викладений змістовно,

структурно побудований згідно вимогам, у достатньому обсязі. Як зауваження, можна розглядати те, що, на наш погляд, краще об'єктом дослідження назвати карієс зубів та захворювання тканин пародонту у дітей з бронхіальною астмою.

**Огляд літератури** складається з чотирьох підрозділів, викладених на 20 сторінках, які логічно пов'язані між собою. Автор використав сучасну літературу, яка висвітлює стан проблеми, щодо обраного дослідження. У висновках вказано на необхідність проведення експериментальних і клініко-лабораторних досліджень і розробки ефективних лікувально-профілактичних заходів супроводу стоматологічного лікування дітей з бронхіальною астмою. Літературні джерела, використані дисертантом, інформативні, сучасні, дають можливість достатньо повно розкрити питання, які потребують висвітлення. Стиль викладання, послідовність і глибина вивчення кожного питання свідчить про наукову грамотність здобувача. На наш погляд, як зауваження до розділу можливо розглядати те, що було б доцільно поєднати підрозділи 1.1 і 1.2.

**Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження»** складається з трьох підрозділів, в яких наведено характеристика об'єктів дослідження, схема комплексного стоматологічного лікування дітей з бронхіальною астмою, а також наведена характеристика методів дослідження, що використані у роботі, тобто описані клінічні, лабораторні та математичні методи досліджень. Розділ відрізняється інформативністю, методики відповідають завданням дослідження. Однак, треба відзначити значне переобтяження підрозділу 2.2. ретельним описом методик дослідження. Підрозділ 2.3. також перевантажений дуже ретельною інформацією, яку можна було б обмежити посиланнями на джерело інформації. При цьому підрозділ про статистичну обробку даних було б доцільно розширити. У цілому розділ побудовано вдало, інших суттєвих зауважень до розділу немає.

**Третій розділ** являє собою експериментальне обґрунтування на тваринах лікувально-профілактичних заходів супроводу комплексного стоматологічного лікування дітей з бронхіальною астмою. Автором було проведено порівняльне визначення пародонтопротекторної дії комплексних мукозoadгезивних гелів

«Квертулін» і «Квертулідон» у щурів, які отримували «Преднізолон». Результати дослідження показали, що фітогель «Квертулідон» має більш високу імунокоригуючу, протизапальну, антидисбіотичну і антирезорбційну дію та має позитивний вплив на біохімічні показники сироватки крові, ясен та кісткових тканин у щурів. Це дозволяє рекомендувати фітогель «Квертулідон» в поєднанні з «Леквіном» до використання в клінічній стоматології для запобігання порушення імунного статусу і запально-дистрофічних змін в пародонті у пацієнтів, що приймають кортикостероїдні препарати. В якості зауваження щодо викладеного матеріалу, можна розглядати зауваження до представлення ілюстративного матеріалу, тобто, на наш погляд, в розділі з великі таблиці. Можна було б деякі з них розбити на дві для кращого сприйняття інформації.

У **четвертому розділі** наведені результати дослідження стану генів у дітей з бронхіальною астмою. Показано, що 66% дітей з бронхіальною астмою в досліджуваній групі мають алель G поліморфізму C634G гена VEGFA і відповідно потенційно підвищений рівень VEGF, що виявляється в посиленому ангиогенезі і схильності до алергічного запалення, а також до запалення пародонту. Також було виявлено, що наявність мінорного G алелі гена MMP9 (-8202 A> G) практично в 2 рази вище у дітей з астмою (37,5%) в порівнянні з дітьми здорової групи (20%) і підвищує ймовірність виникнення бронхіальної астми приблизно в півтора рази по порівняно з групою контролю. Таким чином, отримані результати вказують на необхідність та перспективність проведення досліджень на молекулярно-генетичному рівні з метою розробки адекватної терапії при бронхіальній астмі і запальних захворюваннях пародонту. В якості зауваження треба відзначити складність та наукову специфічність матеріалу даного розділу для лікаря практичної охорони здоров'я, що потребує чіткого роз'яснення у практичних рекомендаціях, щодо прийому даного контингенту хворих.

В **п'ятому розділі**, який складається з трьох підрозділів, наведені дані щодо стоматологічного статусу дітей з бронхіальною астмою в процесі комплексного стоматологічного лікування, біохімічних показників ротової

рідини, біофізичних показників тканин пародонта. Показано, що карієспрофілактична ефективність у дітей 6-10 років за 2 роки лікування склала 56,5 %, при цьому суттєво покращилися стан тканин пародонту та гігієнічний стан ротової порожнини, показники антимікробного та антиоксидантного захисту в ротовій рідині, показники якості кісток, а також поліпшення функціонального стану мікроциркуляторного русла. Як зауваження до розділу, необхідно відзначити складність сприйняття викладеного матеріалу, за рахунок не дуже вдалої побудови таблиць. На наш погляд, доцільно було б поєднати деякі таблиці– 5.4 з 5.6 та 5.5. з 5.7.

В розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» автор достатньо повно аналізує фактичний матеріал, співставляє його з даними літератури і підходить до основних теоретичних і практичних узагальнень, як того потребує рівень дослідження на здобуття наукового доктора філософії. Висновки чітко відповідають поставленим завданням та направлені на виконання мети даної роботи, конкретні та аргументовані. Кожен висновок, згідно до принципів доказової медицини вміщує обсяг цифрових показників, що дозволяють вважати завдання виконаним. Практичні рекомендації є конкретними та дають послідовність дій лікарю при застосуванні розробленого методу лікування. Робота має належний та вражаючий обсяг апробацій, впроваджень і публікацій, що повністю відображають основні результати дисертаційної роботи. Принципових зауважень до змісту, оформлення і стилю представленого у дисертації матеріалу немає. Автореферат оформлений згідно з вимогами та повністю відображає зміст дисертації.

В плані дискусії прошу надати відповіді на такі запитання:

1. Чи є за літературними даними відмінності в стоматологічному статусі дітей з бронхіальною астмою та соматично здорових, та які відмінності простежуються у Вашому дослідженні?)



2. Для чого Ви проводили молекулярно-генетичні дослідження?
3. Що було підставою для розробки запропонованого лікувально-профілактичного комплексу?
4. Як запропоновані Вами лікувально-профілактичні заходи вплинули на стоматологічний статус пацієнтів, на біохімічні та біофізичні показники їх ротової рідини та тканин пародонта?

### ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Вальди Олексія Володимировича на тему «Клініко-експериментальне обґрунтування профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей з бронхіальною астмою (клініко-експериментальне дослідження)» – закінчена наукова праця, яка присвячена вирішенню актуальної наукової проблеми стоматологічного лікування дітей з бронхіальною астмою.

За своєю актуальністю, науковим та практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю та об'єктивністю висновків дисертація повністю відповідає вимогам п. 10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою КМУ № 167 від 06.03.2019 р. (із змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 979 від 21.10.2020 р. та № 608 від 09.06.2021 р.), вимогам до оформлення дисертації, затвердженим Наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р., а її автор заслуговує присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 221 Стоматологія.

*Офіційний опонент:*

Завідувачка кафедрою стоматології  
дитячого віку та імплантології  
Харківського національного медичного  
університету, д-р мед. наук, професорка



Розана НАЗАРЯН