

## ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора **Лучинського Михайла Антоновича** на дисертаційну роботу **Малех Надії Володимирівни** на тему «**Обґрунтування лікування та профілактики гіпертрофічного гінгівіту у дітей (експериментальне та клініко-лабораторне дослідження)**», подану до захисту у спеціалізовану Вчену раду Державної установи "Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України" для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня **доктора філософії** за спеціальністю **221 «Стоматологія»** галузі знань 22 «Охорона здоров'я»

### Актуальність теми дисертації

Захворювання тканин пародонта і надалі залишається однією зі складних проблем сучасної стоматології та медицини, що обумовлено його високою поширеністю, прогресуючим перебігом та формуванням хронічних вогнищ інфекції, які негативно впливають на стан організму в цілому. В Україні поширеність захворювань тканин пародонта серед дитячого населення становить близько 68%. Зростання поширеності і тяжкості хвороб пародонта у дітей свідчить про недостатню ефективність профілактичних і лікувальних заходів щодо попередження патології пародонта.

Проблема патології пародонта має загальномедичне і соціальне значення. Ознаки патології пародонта можуть бути першими симптомами серйозних захворювань організму дитини. Тому, першочерговим завданням стоматології є реорганізація стоматологічної допомоги з метою активного впровадження державних програм профілактики стоматологічних захворювань. Найефективнішим способом є розробка профілактичних заходів індивідуально для кожного пацієнта, що дозволяє враховувати стан загального здоров'я і стан порожнини рота, зокрема.

З огляду на вище сказане, представлена до захисту дисертаційна робота, що присвячена вирішенню проблем первинної та вторинної

профілактики та лікування запальних захворювань тканин пародонта у дітей, є актуальною та перспективною науково-практичною працею.

### **Зв'язок теми роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота виконана у відповідності із планами науково-дослідної роботи ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» «Корекція патогенетичних механізмів порушень вуглеводного та ліпідного метаболізму в організмі та тканинах ротової порожнини у пацієнтів в залежності від екологічних та аліментарних факторів, що впливають на вуглеводний та ліпідний обмін» (шифр НДР: НАМН 103.19, № ДР 0118U006966). Дисертантка є співвиконавцем окремих фрагментів даної роботи.

### **Ступінь обґрутованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації та їх достовірність**

Обґрутованість та достовірність сформульованих у дисертаційній роботі наукових положень та висновків базується на достатньому обсязі первинних джерел інформації та матеріалів власних досліджень й добре спланованому дослідженні. Реалізацію мети та завдань здійснено за сучасними методологічними підходами, що включали використання клінічних – для оцінки стоматологічного статусу дітей з гіпертрофічним гінгівітом; експериментальних – для вивчення механізму дії препаратів лікувально-профілактичного комплексу; молекулярно-генетичних – для прогнозу і розробки адекватної лікувально-профілактичної терапії для дітей з гіпертрофічним гінгівітом; лабораторних – для кількісної оцінки безпосередніх та віддалених результатів дії запропонованих лікувально-профілактичних заходів; статистичні – для аналізу отриманих результатів із використанням параметричних та непараметричних методів статистики.

Загалом у дослідження було включено 101 дитину з різними формами гінгівіту віком 13-16 років із закладу загальної середньої освіти 1-3 ступеня ліцею с. Стрілки Стрілківської сільської ради Львівської області. Для удосконалення традиційних схем лікування було відібрано 61 дитину 13-16

років з гіпертрофічним гінгівітом (основна група – 32 особи, група порівняння – 29 осіб). Усім пацієнтам проводилась професійна гігієнічна обробка рота та санація ротової порожнини. Діти основної групи додатково отримували 2 рази на рік (весени та весною) розроблений лікувально-профілактичний комплекс.

Експериментальні дослідження були проведені на 31 самках щурів віком 1 місяць лінії Вістар стадного розведення з середньою масою 70 г на початок експерименту та середньою масою 190 - 215 г в кінці даного експерименту. Тварин утримували в стандартних умовах світлового режиму і харчовому раціоні віварію. Тварини були розподілені на 4 групи.

Проведена детальна статистична обробка матеріалу, отримані вірогідні дані, що свідчить про адекватність методик та можливість оцінити результати проведеного дослідження.

Усі дослідження проводились відповідно до прийнятих правил біоетичних положень Європейської конвенції із прав людини та біомедицини від 04.04.1997 та Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації із етичних принципів наукових медичних досліджень із застосуванням людей (1964-2088), схвалених комісією з питань етики Державної установи "Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України" (протокол № 114 від 20.01.2023).

При роботі з тваринами керувалися Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 1759-VI від 15.12.2009 р.) з урахуванням правил Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях.

Основні положення дисертації та сформульовані висновки повністю відповідають поставленим меті та завданням дослідження. Отримані результати проведених досліджень обґрунтовані та співставлені із науковими даними, представленими у сучасних літературних джерелах, що дає можливість стверджувати про їх достовірність.

## **Наукова новизна дослідження та одержаних результатів**

У дисертаційній роботі представлено сучасні дані щодо поширеності, карієсу у зубів у дітей Львівської області, яка була суцільною за градацією ВООЗ і складала 96 %, а захворювання пародонта досягали 86 %.

Цікавим елементом наукової новизни є проведені молекулярно-генетичні дослідження, які показали, що у дітей з гіпертрофічним гінгівітом мали місце уповільнення апоптозу (частота T-алеля гену TNFRSF1B склада 67%), ремоделювання білків позаклітинного матриксу (частота 2G-алелю гену MMP1 склада 75%) та розвиток фіброзу (ген TGFB1).

Досить актуальним аспектом наукової новизни є експериментальні дослідження, що включали моделювання гіпертрофічного гінгівіту за допомогою тривалого введення фенігідину. Автором доведено, що у слизовій оболонці порожнини рота щурів, при моделюванні гінгівіту, зареєстровані запалення, збільшення проникності мем bran клітин, високий рівень контамінації умовно-патогенними бактеріями, виснаження першої лінії ферментативного антиоксидантного захисту – активності СОД (в 1,38 рази менше відносно інтактної групи), активація процесів резорбції кісткової тканини (активність кислої фосфатази в 1,32 рази більше відносно інтактної групи), та інтенсифікація перекисного окиснення ліпідів в ній (вміст малонового діальдегіду в 1,77 рази більше відносно інтактної групи)

Заслуговує на увагу вперше розроблений та апробований лікувально-профілактичний комплекс для дітей з гіпертрофічним гінгівітом, який включав препарати «Фітор», «Мікроциркулін з лецитином», гелі «Виноградний» та «Дубовий» і фізіотерапевтичні процедури з використанням електрофорезу лідази та Vitc, а також магніто-лазеротерапію та дарсонвалізацію,

Доказано, що у дітей основної групи з гіпертрофічним гінгівітом під дією запропонованого лікувально-профілактичного комплексу суттєво поліпшив стоматологічний стан твердих тканин зубів, пародонту та рівень гігієни порожнини рота (редукція карієсу склада 39,44 %, зменшилися індекс

РМА в 1,22 рази, кровоточивість – в 1,4 рази), спостерігалася нормалізація зарядового стану клітин bukalного епітелію (відсоток рухомості ядер збільшився в 1,89 рази), що свідчить про поліпшення в цьому випадку стійкості ядерно-цитоплазматичних відношень у клітинах, зменшилась концентрація глікогену в яснах, тобто ступінь запального процесу в них (коєфіцієнт відбиття світла збільшився на 17 % в області довжин хвиль 460 нм та на 26 % в області довжин хвиль 660 нм), нормалізувалась реакція капілярів пародонта на регламентоване нефізіологічне жувальне навантаження.

### **Практичне значення одержаних результатів**

На основі узагальнення та аналізу отриманих результатів автором доповнено теоретичні знання щодо поширеності та структури каріесу зубів та захворювань пародонта у дітей Львівської області, особливостей їх клінічного перебігу.

Запропонований патогенетично обґрунтований та апробований в експерименті та в клініці лікувально-профілактичний комплекс дозволяє підвищити ефективність профілактики і лікування основних захворювань пародонта у дітей.

Запропонований для дітей з гіпертрофічним гінгівітом лікувально-профілактичний комплекс супроводу їх стоматологічного лікування упроваджено в лікувальний процес відділу епідеміології та профілактики основних стоматологічних захворювань, дитячої стоматології та ортодонтії ДУ «ІСЩЛХ НАМН» м. Одеса, стоматологічного відділення №2 багатопрофільного медичного центру ОНМедУ м. Одеса, КНП «Стоматологічна поліклініка №1» м. Львів, КНП «Стоматологічна поліклініка №4» м. Львів. Матеріали дисертації включені в навчальний процес кафедри стоматології дитячого віку Одеського національного медичного університету (м. Одеса), кафедри дитячої стоматології ТзОВ «Львівський медичний інститут» (м. Львів).

## **Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій**

Основні положення дисертаційної роботи та результати досліджень опубліковані у 6 наукових статтях, з яких 3 статті у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, у тому числі 2 – в іноземному виданні, 2 публікацій представлено у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій та конгресів. Також отримано 1 авторське право.

### **Оцінка структури, змісту та форми дисертації**

Дисертація представлена на 159 сторінках та написана державною мовою. Складається із анотації, вступу, переліку умовних позначень, огляду літератури, розділу, в якому описано та обґрунтовано застосування методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних 331 джерела, з яких 200 кирилицею та 131 латиницею, а також додатку. Робота ілюстрована 33 таблицями та 2 рисунками.

**АНОТАЦІЯ** викладена на 15 сторінках та містить стислий опис дисертаційної роботи. Анотація оформлена послідовно та логічно, її зміст і дані відповідають результатам, що наведені у розділах досліджень.

У **ВСТУПІ** на підставі аналізу літературних джерел визначено актуальність проведення наукового дослідження з даної проблеми. Чітко сформульована мета та завдання роботи, наведено характеристики об'єкту, предмету та методів дослідження, обґрунтована наукова новизна, теоретичне і практичне значення отриманих результатів. Вступ викладено на 5 сторінках.

**У РОЗДІЛІ 1 «ГІНГІВІТ ТА ІНШІ ЗАХВОРЮВАННЯ ПАРОДОНТУ У ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)»** автор описує проблематику захворювань пародонта, зупиняється на етіологічних чинниках розвитку гінгівіту, впливі системних захворювань на тканини пародонта. Детально описано методи діагностики захворювань пародонта, особливо на білкових біомаркерах імунної реакції на дію бактеріального нальоту, позаклітинних РНК слизи як маркери гінгівіту та маркерах генетичної склонності до захворювань

пародонта.

Розділ викладено на 24 сторінках друкованого тексту та складається із 6 підрозділів, на основі яких автором зроблено наступні висновки:

- запальні процеси в пародонті є найбільш поширеними запальними процесами в людській популяції і за різними оцінками зустрічаються у понад 80% дорослого населення планети;
- полімофізм IL-1 $\beta$  +3954 C/T сам по собі, або в комбінації з поліморфізмом rs1800587 IL-1 $\alpha$  -889 C/T, може розглядатися як маркер ризику розвитку захворювань пародонту;
- при пародонтиті відзначається знижена концентрація вітаміну С у плазмі порівняно зі здоровими пацієнтами, і ще один поліморфізм у гені SLC23A1 rs33972313 асоціюють зі зниженням рівня вітаміну С;
- крім того, відзначено асоціацію деяких одиничних нуклеотидних поліморфізмів з пародонтитом (rs1537415 в інtronі гена глікозилтрансферази GLT6D1, rs1047031 у 3' нетрансльованому регіоні бета 1 дефенсін DEFB1 гена rs2228570, також відомий як FokI поліморфізм, а також поліморфізми rs731236 і rs1544410 в гені рецептора вітаміну D VDR, rs1333048 в ділянці хромосоми 9p21.3, поліморфізми rs4073 і rs2227 в гені прозапального цитокіну інтерлейкіну-8 (IL-8).

Більшість літературних джерел, використаних у дисертаційній роботі, опубліковані за останні 5-10 років та демонструють результати новітніх наукових досліджень.

**РОЗДІЛ 2 «Матеріали та методи дослідження»** демонструє основний дизайн дисертаційної роботи із детальним описом етапів виконання наукової роботи, розподілу учасників дослідження по групах, методик проведення клінічних, експериментальних, лабораторних та молекулярно-генетичних досліджень. Окремі підрозділи представляють розпрацьовану схему профілактичних заходів супроводу стоматологічного лікування підлітків з діагнозом «гіпертрофічний гінгівіт набряклої форми».

Статистичні методи обробки та аналізу результатів досліджень є

обґрутованими та відповідають стандартам сучасної доказової медицини.

Розділ представлено на 12 сторінках.

Результати дослідження стану твердих тканин зубів, пародонта та гігієни порожнини рота у дітей Львівської області викладені у **РОЗДІЛ 3** даної роботи. Автором встановлено, що поширеність каріесу зубів у дітей с. Стрілки Львівської області була суцільною (за градацією ВООЗ) та становила 96 % при середній інтенсивності ураження. Поширеність захворювань пародонта становила 86% і при цьому гінгівіт легкого ступеня тяжкості становить 39,6 %, а середнього ступеня тяжкості – 60,4 %.

Розділ 3 висвітлено на 6 сторінках, проілюстровано 5 таблицями.

**РОЗДІЛ 4 «ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОФІЛАКТИКИ ГІПЕРТРОФІЧНОГО ГІНГІВІТУ»** присвячений експериментальному моделюванню гінгівіту за допомогою тривалого введення фенігідину. Результати дослідження показали, що в експерименті спостерігалося підвищення ступеня атрофії альвеолярного відростку нижньої щелепи тварин, що індукувало розвиток системного запалення, пригнічення ферментативної активності СОД і компенсаторне збільшення активності каталази у сироватці крові щурів із гінгівітом. У слизовій оболонці порожнини рота щурів з гінгівітом зареєстровано наявність запалення, збільшення проникності мембрани, високий рівень контамінації умовно-патогенними бактеріями, виснаження першої лінії ферментативного антиоксидантного захисту – активності СОД, компенсаторне збільшення активності каталази та гальмування глутатіонової ланки антиоксидантного захисту – активності глутатіонредуктази.

Порівняльне дослідження ефективності профілактичного впливу двох схем в 3-ій та 4-ій групах за показниками запалення та антиоксидантного захисту в сироватці крові, слизовій оболонці порожнини рота та маркерами ремоделювання кісткової тканини щелеп у досліджуваних щурів виявило більш виражену ефективність в 4-ій групі. Отримані результати свідчать про добре виражені остеотропні та пародонтопротекторні властивості

профілактичного комплексу, його мембранопротекторну, протизапальну та антиоксидантну дію.

Розділ 4 викладено на 12 сторінках та проілюстровано 7 таблицями.

У **РОЗДІЛІ 5** автор описує генетичні фактори, які обумовлюють гіпертрофічний гінгівіт у дітей. У розділі показано, що поліморфізм генів TNFRSF1B -3609C>T та rs1799750 MMP1 -1607 ins G можуть бути фактором схильності до гіпертрофічного гінгівіту у дітей та кандидатами у генетичні детермінанти цього захворювання. Крім того, група дітей з гіпертрофічним гінгівітом складалася за генотипом лише з гетерозигот GC (rs1800471 TGFB1 915 G>C (Arg25Pro)), в той час, як у групі з хронічним катаральним гінгівітом частота гетерозигот склала лише 13%.

Автор робить висновок, що ідентифікація і верифікація генетичних маркерів захворювань пародонта і впровадження біомаркерів в клінічну практику має сприяти ранньому виявленню і поліпшенню діагностики захворювань пародонта, моніторингу їх прогресії і відповіді на лікування, а також становленню персоналізованої медицини в області пародонтології.

Розділ 5 викладений на 9 сторінках, проілюстрований 3 таблицями.

Профілактиці та лікуванню гіпертрофічного гінгівіту у дітей присвячений **6 розділ** даної роботи. Розділ складається з трьох підрозділів, викладений на 24 сторінках комп'ютерного тексту, проілюстрований 16 таблицями та 2 рисунками.

Дисертантом доказано, що запропонований лікувально-профілактичний комплекс для дітей основної групи з гіпертрофічним гінгівітом дозволив суттєво поліпшити стоматологічний стан твердих тканин зубів, пародонта та стан гігієни порожнини рота в порівнянні з аналогічною групою дітей, які отримували тільки базову терапію та професійну гігієну порожнини рота, що підтверджувалося результатами клінічних та лабораторних досліджень. Так біохімічні дослідження ротової рідини у дітей з набряклою формою гіпертрофічного гінгівіту в процесі комплексного стоматологічного лікування засвідчили про зростання в ротовій рідині активності лізоциму в

2,8 рази, активності каталази в 1,82 рази, та зменшення вмісту малонового діальдегіду в 7,8 рази, активності еластази – в 3,38 рази, уреази – в 1,63 рази. Відбулася нормалізація зарядового стану клітин bucalного епітелію у дітей основної групи, яка свідчить про поліпшення в цьому випадку стійкості ядерно-цитоплазматичних відношень у клітинах, структурно-функціональних зв'язків між різними органелами в них та стану біологічних мембрани клітин bucalного епітелію.

**АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТИВ** викладено на 11 сторінках друкованого тексту. У даному розділі у стислій формі представлено узагальнення основних положень дисертаційної роботи.

На підставі узагальнення результатів проведених досліджень сформульовано **8 ВИСНОВКІВ** та **3 ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**, які відповідають поставленим меті, завданням та змісту дисертації, є науково обґрунтованими та із високою статистичною достовірністю.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ** оформленний згідно вимог у алфавітному порядку. Більшість наукових праць опубліковані за останні 5-10 років.

У **ДОДАТКАХ** представлено список опублікованих праць за темою дисертації.

**Дані про відсутність текстових запозичень та порушень  
академічної добросесності**

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації, згідно експертного висновку про перевірку на наявність академічного plagiatu Державної установи "Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України", затвердженого головою комісії Ганною Бабеня, не було виявлено ознак академічного plagiatu, самопlagiatu, фабрикації та фальсифікації. Текст представлених матеріалів дисертації Малех Н.В. на тему «Обґрунтування лікування та профілактики гіпертрофічного гінгівіту у дітей (експериментальне та клініко-лабораторне дослідження)» є оригінальним. Унікальність даної роботи становить 88 %.

## **Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації**

Зміст та обсяг дисертаційної роботи відповідають заявленій спеціальності. До змісту дисертації зауважень немає. Проте під час рецензування роботи виникли зауваження щодо оформлення:

1. У РОЗДІЛІ 1 табл. 1.1 (стр. 33-40) занадто велика, займає 7 сторінок принтерного тексту і важко сприймається. На наш погляд, її доцільно було перенести у додатки.

2. У РОЗДІЛІ 2 «МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ» описаний лікувально-профілактичний комплекс для дітей 13-16 років основної групи з гіпертрофічним гінгівітом (стр. 51-53). Даний комплекс запропонований автором на основі проведених досліджень і доцільніше було його дати в розділах власних досліджень.

3. У 5 розділі роботи таблиці, а саме 7.1 (стор. 86) та 7.2 (стор. 87) необхідно було пронумерувати, як 5.2 та 5.3.

4. Бажано б було опубліковати матеріали всіх розділів роботи.

5. Текст дисертації дещо перевантажений статистичними показниками, які представлені у вигляді таблиць. З метою покращення сприйняття матеріалу доцільно деякі результати представити у вигляді рисунків.

6. Дисертація містить деякі граматичні помилки та невдалі вирази

Вище вказані зауваження не є принциповими та не впливають на наукову та практичну цінність дисертаційної роботи.

При ознайомлення із дисертаційною роботою виникли декілька запитань:

1. З огляду на сучасний стан надання стоматологічної допомоги, яка можлива співпраця лікаря стоматолога та педіатра для профілактики та лікування захворювань пародонта у дітей?

2. У чому полягає остеотропна дія запропонованих Вами препаратів та чи була вона реалізована у Вашому дослідженні?

3. На чому обґрутувався вибір вікової групи для проведення

дослідження?

## ВИСНОВОК ПРО ВІДПОВІДНІСТЬ ДИСЕРТАЦІЇ ВСТАНОВЛЕНИМ ВИМОГАМ

Дисертаційна робота Малех Надії Володимирівни на тему «Обґрунтування лікування та профілактики гіпертрофічного гінгівіту у дітей (експериментальне та клініко-лабораторне дослідження)» є самостійною завершеною працею, містить нові науково обґрунтовані положення та присвячена актуальній проблемі сучасної стоматології – підвищенню ефективності комплексного стоматологічного лікування дітей з гіпертрофічним гінгівітом на основі експериментального та молекулярно-генетичного з'ясування патогенезу захворювання та розробки обґрунтованого лікувально-профілактичного комплексу.

Дисертація за актуальністю теми, методичним рівнем виконаних досліджень, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням, повнотою опублікування результатів та відсутністю порушень академічної добросесності повністю відповідає «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 р. та Наказу Міністерства освіти і науки України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій», а її автор, **МАЛЕХ НАДІЯ ВОЛОДИМИРІВНА**, заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 221 «Стоматологія» галузі знань 22 «Охорона здоров’я».

**Офіційний опонент:**

завідувач кафедри терапевтичної стоматології  
Тернопільського національного медичного  
університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України,  
доктор медичних наук, професор

Ісабесит підпис

Заступник ректора з кадрових питань  
Тернопільського національного медичного  
університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України

**МИХАЙЛО ЛУЧИНСЬКИЙ**

