

РЕЦЕНЗІЯ

доктора медичних наук **РЕЙЗВІХ Ольги Едуардівни** на дисертаційну роботу **Малех Надії Володимирівни** на тему «Обґрунтування лікування та профілактики гіпертрофічного гінгівіту у дітей (експериментальне та клініко-лабораторне дослідження)», представлену до захисту в разову раду Державної установи «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України», що утворена згідно наказу директора № 52 від 05.06.2023 р. з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 221 Стоматологія

Актуальність дослідження

Гіпертрофічний гінгівіт (ГГ) це захворювання запального характеру, яке супроводжується гіперпластичними процесами, що мають вигляд реактивного розростання волокнистих елементів сполучнотканинної основи і базальних клітин епітелію ясен. Дана патологія може провокуватися такими факторами, як аномалії прикусу, неправильно підібрані ортопедичні конструкції, зубні відкладення, незадовільна гігієна при носінні ортодонтичної апаратури, а також такими, як захворювання ендокринної та нервової систем, крові, прийом медичних препаратів, дефіцит вітамінів, порушення гормонального фону в організмі. Крім того, характер запальної реакції в тканинах ясен може визначатися і генетичними факторами. Тому розробка ефективного лікувально-профілактичного комплексу супроводу стоматологічного лікування дітей з гіпертрофічним гінгівітом є актуальним завданням.

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

Наукові положення, висновки і рекомендації дисертації ґрунтуються

на багатопланових експериментальних, генетичних та клініко-лабораторних дослідженнях, проведених дисертантом.

Проведені дослідження показали, що у дітей 13-16 років з гіпертрофічним гінгівітом мало місце суттєве порушення стоматологічного статусу, біохімічних показників ротової рідини, ядерно-цитоплазматичних відношень у клітинах, реакції мікрокапілярів пародонта на жувальне навантаження.

Показано в експерименті, що моделювання гіпертрофічного гінгівіту за допомогою тривалого введення фенігідину сприяло підвищенню ступеня атрофії альвеолярного відростку нижньої щелепи, призвело до інтенсифікації перекисного окиснення ліпідів в кістковій тканині щелеп, індукувало розвиток системного запалення в слизовій оболонці порожнини рота і гальмування антиоксидантного захисту.

Отримані у дітей з гіпертрофічним гінгівітом дані про генетичний поліморфізм генів, що визначають характер імунологічного реагування, дозволяють своєчасно розробляти нові ефективні методи прогнозування і лікування запально-дистрофічних змін в тканинах пародонта.

Розроблений та апробований в експериментальних дослідженнях на щурах лікувально-профілактичний комплекс, до складу якого входили препарати «Мікроциркулін з лецитином», «Фітор» та гелі «Виноградний» і «Дубовий», мав позитивний вплив на стоматологічний стан дітей з гіпертрофічним гінгівітом, на їхні біохімічні показники ротової рідини та біофізичні показники клітин букального епітелію, функціональний стан мікрокапілярного русла тканин пародонту та бар'єрного захисту слизової порожнини рота. Розроблену комплексну терапію можна рекомендувати для стоматологічного лікування дітей, у яких діагностовано гіпертрофічний гінгівіт.

Зв'язок із науковими програмами, планами, темами.

Дисертація 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).

Здобувач є співвиконавцем окремих фрагментів вказаної теми.

Наукова новизна досліджень, отриманих результатів, висновків.

В роботі зазначено більш високу інтенсивність ураження твердих тканин постійних зубів у дітей 13-16 років Самбірського району Львівської області порівняно з середніми показниками по Україні. Поширеність карієсу складала 96 %; поширеність захворювань пародонту становила 86%. Стан гігієни порожнини рота у досліджуваних дітей з Львівської області був гірший в порівнянні зі середніми показниками по Україні.

В експерименті при моделюванні гінгівіту за допомогою тривалого введення фенігідину показано позитивний вплив розроблених лікувально-профілактичних заходів на біохімічні показники гомогенатів ясен, кісткової тканини щелеп та сироватки крові у щурів.

Проведені молекулярно-генетичні дослідження у дітей з гіпертрофічним гінгівітом виявили, що групи пацієнтів з ГГ та ХКГ достовірно відрізнялися щодо розподілу генотипів поліморфізмів у генах, пов'язаних із уповільненням апоптозу (TNFRSF1B), ремоделюванням білків позаклітинного матриксу (MMP1) та розвитком фіброзу (TGFB1). Це може слугувати визначником схильності до фіброзної форми гіпертрофічного гінгівіту. Також проведені дослідження показали, що у дітей, які мали ГГ фіброзної форми, спостерігалися гетерозиготи і мутації в генах Col2A1, MMP1 та IL-10, 50 % гетерозиготи в генах TGFB1, TNF і IL-6 та мутації в генах IL-6 та TNFR α . У підлітків із ХКГ різних ступенів тяжкості було збільшення кількості гетерозигот і мутацій в залежності від

ступеня ураження пародонта. Отримані результати молекулярно-генетичних досліджень дають змогу прогнозувати вірогідність виникнення гіпертрофічного гінгівіту, його форми та тяжкості перебігу, тобто сприяють покращенню діагностики даного захворювання, контролю його перебігу та реакції на лікування у конкретного пацієнта.

В роботі показано, що розроблений лікувально-профілактичний комплекс для дітей з гіпертрофічним гінгівітом дозволив знизити інтенсивність ураження зубів карієсом і досягти карієспрофілактичну ефективність до 39,44 %, суттєво знизити поширеність та інтенсивність запалення тканин пародонта, покращити гігієнічний стан порожнини рота, біохімічні показники ротової рідини та біофізичні показники клітин букального епітелію, функціональний стан мікрокапілярного русла пародонту та бар'єрний захист слизової порожнини рота.

Отримані результати свідчать про добре виражені остеотропні та пародонтопротекторні властивості профілактичного комплексу, його мембранопротекторну, протизапальну та антиоксидантну дію.

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

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

Основні наукові та прикладні результати дисертаційної роботи опубліковано у 6 наукових роботах, з них 3 статті (2 статті – за кордоном та 1 – в науковому спеціалізованому журналі України, рекомендованому для публікації результатів дисертаційних робіт), 1 авторське право, 2 тези доповідей на наукових конференціях.

Дисертація викладена на 159 сторінках принтерного тексту, ілюстрована 33 таблицями та 2 рисунками. Складається зі вступу, огляду літератури, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення

отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел (331 джерело літератури, із них 132 – латиницею).

У вступі сформульована актуальність проблеми, що вивчається, коло невирішених питань, поставлено мету та задачі дослідження, висвітлено наукову новизну, практичне значення роботи, вказано на особистий внесок автора.

Зауваження:

В англomовній анотації потрібно коректно написати назву ДУ «ІСЦЛХ НАМН» - State Establishment «The Institute of Stomatology and Maxillo-facial Surgery of the National Academy of Medical Science of Ukraine» та замінити «Dentistry» на «Stomatology» стор.10.

В назві роботи заявлено гіпертрофічний гінгівіт. Мета роботи зазначена як підвищення ефективності стоматологічного лікування та профілактики захворювань пародонта у дітей на фоні гіпертрофічного гінгівіту. Більш коректним, на наш погляд, є наступне формулювання мети - підвищення ефективності лікування та профілактики гіпертрофічного гінгівіту у дітей шляхом застосування лікувально-профілактичного комплексу.

Взагалі, протягом всього тексту (мета, об'єкт та предмет дослідження) роботи зустрічаємо словосполучення «захворювання пародонту у дітей на фоні гіпертрофічного гінгівіту». На наш погляд, коректніше вживати вираз – «гіпертрофічний гінгівіт у дітей» або «у дітей з гіпертрофічним гінгівітом».

У науковій новизні Ви пишете: «Вперше показано, що розповсюдженість карієсу зубів у дітей досліджуваного регіону Львівської області була суцільною за градацією ВООЗ і складала 96 %, а захворювання пародонту досягали 86 %» Але є роботи щодо розповсюдженості карієсу зубів та захворювань пародонту у дітей Львівської області (Смоляр Н.І. 2013; Безвужко Е.В., Чухрай Н.Л.,

Крупник Н.М., 2022). Коректніше було написати: поглиблено наукові данні щодо розповсюдженості і далі по тексту.

Розділ 1 Огляд літератури складається з 4-х підрозділів, (25 сторінок – 15% тексту дисертації), які логічно пов'язані між собою. Текст написано грамотно, зрозуміло, читається легко, приведені дуже цікаві дані досліджень різних авторів. Автор використав сучасну літературу, яка висвітлює стан проблеми, щодо обраного напрямку дослідження. Автор звертає увагу на необхідність проведення експериментальних і клініко-лабораторних досліджень і розробки ефективних лікувально-профілактичних заходів супроводу стоматологічного лікування дітей із гіпертрофічним гінгівітом

Зауваження до розділу: випадкові технічні помилки оформлення роботи та знов акцент на «захворювання пародонту у дітей на фоні гіпертрофічного гінгівіту».

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження» складається з трьох підрозділів, в яких на наш погляд обґрунтування мети написано досить грамотно, в достатньому обсязі; характеристика об'єктів дослідження, схеми комплексного стоматологічного лікування дітей з гіпертрофічним гінгівітом, а також наведена характеристика методів дослідження, які використані у роботі. Подробно і чітко прописан дизайн клінічних та експериментальних досліджень.

Зауваження до розділу:

- хотілося б отримати обґрунтування вибраної вікової категорії дітей (13-16 років);
- було б доцільно в таблиці 2.1. надати інформацію щодо виробників запропонованих препаратів;
- підрозділ 2.3.2. потрібно перейменувати. В підрозділі мова йде про застосування різних фізіотерапевтичних методів для профілактики та

лікування гіпертрофічного гінгівіту у дітей, а не фізіотерапевтичні методи дослідження.

В третьому розділі представлені дані щодо стану твердих тканин зубів, пародонту та гігієни порожнини рота у дітей Львівської області. Доведено, що поширеність карієсу зубів у дітей с. Стрілки Львівської області під час епідеміологічних обстежень була становила 96 %; інтенсивність ураження карієсом зубів склала 40,2 %; поширеність захворювань пародонту становила 86%. При цьому гінгівіт легкого ступеня тяжкості становить 39,6 %, а середнього ступеня тяжкості – 60,4%.

Зауваження: необхідно надати посилання щодо відповідних середніх показників по Україні для дітей 15-річного віку (табл. 3.1.-3.4.).

Четвертий розділ являє собою експериментальне обґрунтування на тваринах лікувально-профілактичних заходів супроводу комплексного стоматологічного лікування дітей з гіпертрофічним гінгівітом. Отримані результати вказують на посилення запальних процесів та порушення балансу антиоксидантного захисту в організмі, що спричинено змодельованим гінгівітом. Наведені дані свідчать, що запропонований ЛПК є ефективним та має виражені остеотропні, пародонтопротекторні, мембранопротекторні, протизапальні та антиоксидантні властивості. Запропоновані схеми профілактики сприяли суттєвій активації процесів мінералізації в кістковій тканині тварин.

У п'ятому розділі наведені результати дослідження стану генетичних факторів, які обумовлюють розвиток гіпертрофічного гінгівіту у дітей. В розділі автор обґрунтував необхідність враховування отриманих результатів при розробці лікувально-профілактичних заходів супроводження стоматологічного лікування дітей з гіпертрофічним гінгівітом.

Зауваження: перший висновок розділу, на наш погляд, більш підходить до обґрунтування мети проведення генетично-молекулярних

досліджень.

В шостому розділі, який складається з трьох підрозділів, наведені дані щодо динаміки змін стоматологічного статусу дітей з гіпертрофічним гінгівітом в процесі комплексного стоматологічного лікування, біохімічних показників ротової рідини, біофізичних показників тканин клітин букального епітелію, функціонального стану мікрокапілярного русла тканин пародонту та бар'єрного захисту слизової порожнини рота.

Доведено що, запропонований лікувально-профілактичний комплекс для дітей основної групи з гіпертрофічним гінгівітом за 2 роки спостереження дозволив суттєво поліпшити стоматологічний стан твердих тканин зубів, пародонту та стан гігієни порожнини рота в порівнянні з аналогічною групою дітей, які отримували тільки базову терапію та професійну гігієну порожнини рота. Нормалізація зарядового стану клітин букального епітелію у дітей основної групи з ГГ, яка отримувала ЛПК, свідчить про поліпшення в цьому випадку стійкості ядерно-цитоплазматичних відношень у клітинах, структурно-функціональних зв'язків між різними органелами в них та стану біологічних мембран клітин букального епітелію. Цікавим є висновок, що реакція на ЖН мікрокапілярів в результаті проведення лікувально-профілактичних заходів змінилася – у дітей практично зникло спазмування капілярів і спостерігалось збільшення кровотоку в них, що представляло собою вже нормальну фізіологічну реакцію.

Зауваження: можливо доцільним є об'єднання деяких таблиць. Наприклад, таб 6.11. та 6.12: показників МДА та еластази, для більш наглядного прийняття даних з таблиць.

Аналіз отриманих результатів

В цьому розділі в повному обсязі надано аналіз і узагальнення отриманих результатів. Розділ достатньо систематизовано та логічно представлено. Зауважень немає.

Основні наукові положення роботи і результати відображені у висновках, які відповідають меті і завданням роботи.

Опубліковані роботи відображають основний зміст дисертації.

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації та фальсифікації. Дисертація та наявні за її темою публікації не містять академічного плагіату.

Зауважень до оформлення і подання матеріалів немає.

У процесі рецензування дисертаційної роботи виникло декілька запитання до дисертанта:

1. Чому Вами вибрана саме вікова група дітей 13-16 років?

2. З яких джерел Ви брали данні середніх показників стоматологічного статусу дітей України віком 15 років?

3. Де Ви підбирали дітей-пацієнтів і де проводили дослідження?

В епідеміологічних дослідженнях прийняли участь 101 дитина з різними формами гінгівіту віком 13-16 років із закладу загальної середньої освіти 1-3 ступеня ліцею с. Стрілки Стрілківської сільської ради Самбірського району Львівської області. Це був один навчальний заклад?

В поглиблених клінічних дослідженнях брала участь 61 дитина з гіпертрофічним гінгівітом. Первинне обстеження проводилось за який період?

4. Як Ви вважаєте, чи доступними є генетичні дослідження в різних регіонах країни, особливо в сільській місцевості? Чи достатньо спеціалістів, які зможуть проаналізувати отримані данні молекулярно-генетичних досліджень?

5. Чи можете Ви рекомендувати запропонований Вами ЛПК для лікування інших форм гінгівіту або інших запальних захворювань пародонту не тільки у дітей різних вікових груп, а й у дорослих?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота **МАЛЕХ НАДІЇ ВОЛОДИМИРІВНИ** на тему: **«ОБҐРУНТУВАННЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ГІПЕРТРОФІЧНОГО ГІНГІВІТУ У ДІТЕЙ (експериментальне та клініко-лабораторне дослідження)»** є завершеним науковим дослідженням, яке надає рішення актуального завдання сучасної стоматології, пов'язаного з підвищенням ефективності лікування та профілактики гіпертрофічного гінгівіту у дітей шляхом призначення лікувально-профілактичного комплексу із застосуванням препаратів з антибактеріальною, ремінералізуючою, протизапальною та антиоксидантною дією, гепатопротекторною та анестезуючою дією.

Робота за актуальністю, науковою новизною, практичним значенням, теоретичною новизною, ступенем обґрунтованості і достовірності наукових положень відповідає вимогам до оформлення дисертацій, затверджених наказом Міністерства освіти і науки України № 40 від 12.01.2017 року, та Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 року, а її автор, Малех Надія Володимирівна, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Завідувач науково-координаційного
та патентно-інформаційного відділу
ДУ «ІСЦЛХ НАМН»,
доктор медичних наук, доцент

 Ольга РЕЙЗВІХ

