

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора
Остапко Олени Іванівни на дисертаційну роботу
ТРУБКИ Ірини Олександрівни
“КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ПЕРВИННОЇ
ПРОФІЛАКТИКИ КАРІЄСУ ЗУБІВ І ХРОНІЧНОГО КАТАРАЛЬНОГО
ГІНГІВІТУ У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ”,
подану на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук
за спеціальністю 14.01.22 – Стоматологія
до спеціалізованої вченої ради Д 26.613.09 при Національній медичній
академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України

Актуальність теми дослідження.

Результати численних досліджень свідчать про те, що у більшості дітей шкільного віку та підлітків під час стоматологічного обстеження діагностується як карієс зубів, так і хронічний катаральний гінгівіт, тобто ці два основні стоматологічні захворювання мають поєднаний перебіг. Це свідчить про необхідність запровадження профілактичних заходів, спрямованих одночасно як на профілактику карієсу постійних зубів, так і захворювань тканин пародонта. Розробка таких заходів можлива на основі поглибленого вивчення етіологічних, патогенетичних чинників цих захворювань та механізмів їх поєднаної та взаємообтяжуючої дії, що зумовлюють асоційований перебіг.

Одним з провідних етіопатогенетичних чинників є порушення колонізаційної резистентності ротової порожнини, що призводить до формування дисбіозу та суттєво підвищує ризик виникнення стоматологічних захворювань. До спільних патогенетичних чинників розвитку карієсу зубів і захворювань пародонта належать порушення метаболізму кальцію, що забезпечує мінералізацію твердих тканин зубів та альвеолярної кістки як складової пародонтального комплексу, зміни складу і властивостей ротової рідини.

Вагомим чинником патогенезу карієсу зубів і хронічного катарального гінгівіту є генетичні механізми, що забезпечують формування твердих

тканин зубів і пародонта, імунну відповідь на патогенний вплив мікрофлори порожнини рота, функції слини, дезінтоксикаційну здатність організму.

Дослідження взаємодії мікробних, метаболічних, генетичних механізмів формування асоційованого перебігу карієсу і хронічного катарального гінгівіту у дітей шкільного віку дозволять розробити нові лікувально-профілактичні комплекси, запровадження яких створить можливості для підвищення ефективності первинної профілактики цих захворювань.

В зв'язку з цим тема дисертаційної роботи Трубки І.О., що присвячена клініко-експериментальному обґрунтуванню оптимізації первинної профілактики карієсу зубів та гінгівіту у дітей шкільного віку шляхом вивчення механізмів формування асоційованого перебігу цих захворювань, зменшення впливу найбільш значимих взаємообтяжуючих факторів ризику, відновлення колонізаційної резистентності і корекції порушень метаболізму кальцію з урахуванням спадкових чинників розвитку цих захворювань є актуальною.

Наукова новизна, значення одержаних результатів для науки і практики

Дисертаційна робота Трубки І.О.. “Клініко-експериментальне обґрунтування первинної профілактики карієсу зубів і хронічного катарального гінгівіту у дітей шкільного віку” є завершеною кваліфікаційною науковою працею, виконаною на сучасному науково-методичному рівні при науковому консультуванні доктора медичних наук, професора Савичук Н.О.

Дисертація виконана як самостійна наукова робота на кафедрі стоматології дитячого віку НМАПО імені П. Л. Шупика: «Клініко-експериментальне обґрунтування первинної профілактики карієсу зубів і хронічного катарального гінгівіту у дітей шкільного віку», номер державної реєстрації 0115U002995. Автор є виконавцем вищезазначеної теми.

Автором при проведенні експериментальних досліджень вперше розроблено модель експериментального відтворення карієсу зубів (Патент на винахід (UA) 112012, 11.07.2016 р.) та експериментальна модель поєданого перебігу карієсу зубів і гінгівіту (Патент на винахід (UA) 113574, 10.02.2017 р.), що дозволяють оцінювати вплив чинників ризику формування цих захворювань.

Вперше на розроблених автором експериментальних моделях проведено вивчення основних патогенетичних чинників формування асоційованого перебігу карієсу зубів та гінгівіту і патогенетично значимих факторів ризику, що потребують корекції. На підставі аналізу результатів експериментальних досліджень вперше обґрунтовано використання в лікувально-профілактичних комплексах засобів, що забезпечують відновлення колонізаційної резистентності порожнини рота та корекцію порушень метаболізму кальцію.

Вперше вивчено механізми формування та особливості клінічних проявів асоційованого перебігу карієсу зубів і хронічного катарального гінгівіту у дітей шкільного віку. Вперше встановлено генетичні детермінанти розвитку карієсу зубів і хронічного катарального гінгівіту за моно- та асоційованого перебігу та їх взаємозв'язок з фенотиповими клінічними проявами карієсу та захворювань тканин пародонта.

Вперше розроблено патогенетично обґрунтовано лікувально-профілактичний комплекс, спрямований на усунення основних взаємообтяжуючих чинників ризику, відновлення колонізаційної резистентності порожнини рота і корекцію метаболізму кальцію, доведена його висока клінічна ефективність.

Автором отримано нові дані щодо ролі батьків як джерела інфікування дітей карієсогенною і пародонтопатогенною мікрофлорою у формуванні карієсу зубів і хронічного катарального гінгівіту у дітей з урахуванням поведінкових факторів ризику.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації; достовірність одержаних результатів

Для досягнення мети дослідження та вирішення поставлених завдань послідовно були проведені експериментальні, лабораторні, молекулярно-генетичні та клінічні дослідження.

Експериментальні дослідження склалися з кількох етапів, і були проведені на 149 щурах лінії Вістар аутбредного розведення вагою 50-60 г віком 30 ± 5 днів. На першому етапі автором було розроблено нову експериментальну модель карієсу зубів для поглибленого вивчення основних етіологічних чинників карієсу. На другому етапі експериментального дослідження розроблено нову експериментальну модель поєданого перебігу карієсу зубів і гінгівіту. Відтворення поєданого перебігу карієсу та гінгівіту досягалося перебуванням тварин з 30 дня життя на запропонованому карієсогенному раціоні з додатковим наданням з питною водою впродовж 25, 26, 27, 28, 29 днів експерименту антибіотика лінкоміцину.

На третьому етапі проводилось дослідження щодо обґрунтування використання мінеральних вод з вмістом Ca^{2+} від 50 до 200 мг/л на тлі порушень кальцієвого обміну за експериментального карієсу у щурів.

Четвертий етап був присвячений експериментальному обґрунтуванню використання орального пробіотичного препарату, що містить штами *L. reuteri* (DSM 17938 і ATCC PTA 5289), для попередження карієсу та зменшення запальних явищ в яснах щурів.

У сироватці крові, гомогенатах ясен і кісткової тканини щурів визначали активність кислої і лужної фосфатази за методиками Левицького А. П. (1973), вміст цукру, аланінамінотрансферази, аспартат амінотрансферази, фосфору, кальцію, активність каталази, рівень малонового діальдегіду за методиками, описаними Горячковським А. М. (2005).

За співвідношенням активності каталази і значення МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс. Індекс мінералізації

кісткової тканини визначали за співвідношенням активності кислої та лужної фосфатаз. Біохімічні дослідження вмісту кальцію і фосфору проводили із застосуванням реактивів Human (Німеччина); фосфатаз, цукру, АЛТ, АСТ – реактивів BioSistemas (Іспанія) на аналізаторі біохімічному Microlab 300 (Нідерланди); визначення рівня МДА та активності каталази – реактивів Merck (Німеччина), Fluka (США) на спектрофотометрі UV mini-1240 (Японія). Другу частину блоків верхньої та нижньої щелеп використовували для оцінки інтенсивності ураження зубів карієсом гістохімічним методом за Колесником А. Г. (1974).

З метою з'ясування регіональних особливостей перебігу карієсу зубів і катарального гінгівіту та впливу деяких геохімічних та інших чинників ризику автором обстежено 856 дітей віком 7-15 років, які мешкають у м. Київ, Київській області (м. Біла Церква), Харківській області (Дергачівський район, с. Березовське, смт Пересічне), м. Вінниця, м. Чернігів, та 80 батьків. Проведено анонімне анкетування 1079 респондентів, з яких 615 дітей віком від 7 до 15 років та 464 їх батьків. Дослідження проводилися із дотриманням принципів білетики, експертизу матеріалів проведено комісією з біоетики НМАПО імені П. Л. Шупика (Протокол №11 від 19.11.2018 р.).

Для визначення генетичної детермінанти у розвитку карієсу та ХКГ проводилися молекулярно-генетичні дослідження із залученням 49 сімей, в яких було 49 дітей віком 7-15 років та 80 батьків. У дітей та їх батьків досліджували поліморфізм генів *IL-1 β* , *GSTM1*, *GSTT1*, *MMP13*.

На підставі результатів клінічного та лабораторного обстежень, з урахуванням даних експериментальних досліджень, визначення факторів ризику формування карієсу та ХКГ за їх моно- та асоційованого перебігу автором розроблено диференційовані лікувально-профілактичні комплекси для дітей різного віку та їх батьків і вивчено їх ефективність.

Структурно-функціональну кислотостійкість емалі зубів автор визначала за ТЕР-тестом за Окушко В. Р., Косаревою Л. І. (1983). Гігієну ротової порожнини та стан пародонта вивчались за індексом ОНІ-S (Green-

Vermillion, 1964), індексом ефективності гігієни PHP (Podshadley, Haley, 1968), індексом Plaque Control Record (O'Leary, 1972), індексом РМА в модифікації Parma (1960); комбінованим пародонтальним індексом Basic Periodontal Examination-Simplified (2011).

Біохімічні дослідження РР для визначення вмісту Ca, P, КФ, ЛФ проводили на автоматичному біохімічному та імуноферментному аналізаторі Labline-100, WestMedika (Австрія) з використанням набору готових реагентів Protein total, Calcium-arsenazo, Acid Phosphatase, BioSystems (Іспанія), Phosphorus liquirapid, Alkaline Phosphatase, Human (Німеччина).

Для молекулярно-генетичних досліджень з ясеневої рідини виділяли геномну ДНК п'яти пародонтопатогенних бактерій: *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Treponema denticola*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, методом полімеразно-ланцюгової реакції із застосуванням тест-системи «innu PREP Blood DNA Mini Kit», Analytik Jena (Німеччина) за допомогою прибору Perkin Elmer 2400 GeneAmp PCR Thermal Cycler (США).

Молекулярно-генетичні дослідження генів *IL-1 β* , *GSTT1*, *GSTM1* і *MMP13* базувалися на виділенні геномної ДНК із зразків букального епітелію. Для визначення поліморфних варіантів генів *GSTT1/GSTM1* застосовували метод мультиплексної ПЛР, для генів *IL-1 β* *C3953T* (rs1143634), *MMP A77G* (rs2252070) – ПЛР з аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів.

Статистичні розрахунки проводили в програмному середовищі SPSS 17.0 («IBM SPSS Statistics 17 Free PC Software FullVersion», USA) і MS Excel 2010 (ліцензійний номер K9366093I 2016). Для оцінки вірогідності розбіжностей вибірок було використано t-критерій Стюдента (p). Достовірність відмінностей в частотах ознак при рівні значущості 0,05 визначали за критерієм χ^2 з поправкою Йетса. Для оцінки ризиків у аналізі генетичних досліджень використовували показник OR (Odds Ratio) – «відношення шансів» і його 95 % довірчий інтервал (CI). Для встановлення

кореляційних взаємозв'язків розраховували параметричний критерій кореляції Пірсона r_p та непараметричні коефіцієнти рангової кореляції Спірмена r_s , тау-коефіцієнт Кендала і гамма-коефіцієнт.

Отже, методи дослідження, використані для виконання дисертаційного дослідження, сучасні, інформативні, цілком адекватні до поставлених в роботі завдань та дозволяють отримати вірогідні та обґрунтовані результати.

Практична значимість роботи

На підставі результатів експериментальних та клінічних досліджень автором обґрунтовано та запропоновано диференційовані лікувально-профілактичні комплекси, до складу яких входять лікувально-столові та природно-столові води з вмістом Ca^{2+} від 50 до 200 мг/л (окремо або з одночасним застосуванням вітаміну D_3 для корекції кальцій-фосфорного обміну; оральний пробіотичний препарат на основі *L. reuteri* (DSM 17938 і ATCC PTA 5289) для відновлення колонізаційної резистентності порожнини рота.

Визначено клінічні особливості асоційованого перебігу карієсу зубів та хронічного катарального гінгівіту у дітей шкільного віку. Обґрунтовано необхідність здійснення моніторингу факторів ризику формування та прогресування цих захворювань під час клінічного обстеження дітей та визначено критерії для призначення поглибленого обстеження (ідентифікації пародонтопатогенів методом полімеразно-ланцюгової реакції, біохімічного дослідження ротової рідини).

Обґрунтовано доцільність сімейного підходу до діагностики, профілактики та лікування карієсу зубів та захворювань тканин пародонта, що передбачає додаткове діагностичне обстеження батьків/осіб, які постійно доглядають за дитиною (визначення пародонтопатогенів методом полімеразно-ланцюгової реакції); проведення їм профілактичних заходів щодо карієсу і захворювань тканин пародонта для запобігання інфікування і реінфікування дітей основними карієсогенними і пародонтопатогенними мікроорганізмами.

Результати досліджень впроваджено в лікувальний процес стоматологічного відділення поліклініки №1 дитячої клінічної лікарні №3 Солом'янського району (м. Київ), дитячої стоматологічної поліклініки №1 Шевченківського району (м. Київ), КНП «КДЦ» Деснянського району, філія №6 (м. Київ), КНП «КДЦ» Святошинського району, філія №6 (м. Київ), поліклінічного відділення Центру «Дитяча лікарня» Броварської ЦРЛ (м. Бровари, Київська обл.), обласної дитячої стоматологічної поліклініки (м. Біла Церква, Київська обл.), КНП «Міська дитяча поліклініка» Харківської міської ради (м. Харків), Черкаської міської дитячої стоматологічної поліклініки Черкаської міської ради (м. Черкаси), Полтавської міської дитячої клінічної стоматологічної поліклініки (м. Полтава), КМУ «Міська стоматологічна поліклініка №1» м. Краматорська (м. Краматорськ, Донецька обл.), що підтверджено актами впровадження.

За результатами дослідження внесено зміни до навчальних планів і програм кафедри стоматології дитячого віку НМАПО імені П. Л. Шупика. Матеріали досліджень включено в навчальний процес кафедри стоматології дитячого віку, ортодонтії та імплантології Харківської медичної академії післядипломної освіти; кафедри дитячої стоматології Української медичної стоматологічної академії; кафедри стоматології № 1 Донецького національного медичного університету; кафедри стоматології дитячого віку ВДНЗ України “Буковинський державний медичний університет”; кафедри дитячої терапевтичної стоматології ПВНЗ “Київський медичний університет”, що підтверджується актами впровадження.

Повнота викладення змісту дисертації в опублікованих працях

За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 31 наукову роботу. З них 22 статті (6 одноосібних), з яких 15 – у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України, стаття у виданні, що індексується в міжнародній наукометричній базі «Web of Science», 6 – у

закордонних періодичних виданнях. Опубліковано 2 статті у міжнародному журналі та статтю у збірнику матеріалів закордонної наукової конференції, Отримано 2 патенти України на винахід, 2 патенти України на корисну модель, видано посібник, нововведення.

Основні положення дисертаційної роботи були оприлюднені та обговорені на міжнародних і вітчизняних конгресах і конференціях: 60-ий міжнародний Київський стоматологічний форум АСУ «Сучасні технології лікування і профілактики в практичній стоматології» (Київ, 2013 р.); 5th International Scientific Conference European Applied Sciences: modern approaches in scientific researches (Stuttgart, Germany, 2013); II Національний Український стоматологічний конгрес з міжнародною участю (Київ, 2013 р.); 65-ий міжнародний Київський стоматологічний форум АСУ (Київ); I з'їзд стоматологів України (Київ, 2014); науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення та перспективи розвитку стоматології дитячого віку» (Полтава, 2016 р.); міжнародна науково-практична конференція «Сучасні погляди на діагностику та лікування уражень твердих тканин зубів у дітей» (Львів, 2016 р.); 76-ий міжнародний Київський стоматологічний форум АСУ (Київ); симпозіум з дитячої стоматології «Актуальна практика в дитячій стоматології: європейський вибір, єдиний стоматологічний простір» (Ужгород, 2017 р.); Міжнародний стоматологічний конгрес, науково-практичний симпозіум «Карієс зубів у дітей: сучасні шляхи вирішення проблеми» (Київ, 2017 р.); IV-ий Національний Український стоматологічний конгрес (Київ, 2017 р.); науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання дитячої гастроентерології» (Київ, 2017 р.); конференція Единой Казахстанской ассоциации стоматологов (Казахстан, Алма-Аты, 2017 р.); науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної педіатрії» (Львів, 2018 р.).

Оцінка змісту дисертації та автореферату, зауваження щодо оформлення

Дисертація Трубки І.О. написана українською мовою, складається з анотації, вступу, огляду літератури, 7 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Повний обсяг дисертації становить 379 сторінок, основний текст роботи викладено на 301 сторінці. Робота ілюстрована 57 рисунками та 81 таблицею. Список літератури містить 408 джерел, з них 217 кирилицею, 191 - латиницею.

У *вступі* автор аргументовано доводить доцільність і актуальність дослідження, що базується на необхідності вивчення механізмів поєданого перебігу карієсу зубів і хронічного катарального гінгівіту у дітей з метою вдосконалення заходів первинної профілактики цих захворювань та підвищення її ефективності. Чітко сформульовано мету і завдання дослідження, зв'язок обраної теми з НДР кафедри стоматології дитячого віку Інституту стоматології НМАПО імені П.Л. Шупика, висвітлено особистий внесок здобувача.

Огляд літератури “Аналіз наукових підходів до оптимізації первинної профілактики карієсу зубів і хронічного катарального гінгівіту у дітей шкільного віку” присвячено аналізу провідних патогенетичних чинників факторів ризику розвитку карієсу і хронічного катарального гінгівіту у дітей та можливостей їх корекції.

Огляд літератури складається з трьох підрозділів: перший присвячено характеристиці порушень колонізаційної резистентності порожнини рота, метаболізму кальцію та спадкових чинників у формуванні та прогресуванні карієсу зубів та гінгівіту у дітей; другий – експериментальним дослідженням з відтворення карієсу зубів та гінгівіту; третій – сучасним підходам до розробки лікувально-профілактичних комплексів щодо карієсу зубів і захворювань тканин пародонта.

В цілому розділ огляду літератури містить цікаву інформацію, яку викладено повно, грамотно, аналізуються сучасні вітчизняні і зарубіжні літературні джерела переважно за останні 10 років.

Зауважень до розділу немає.

У розділі 2 *“Матеріали і методи дослідження”* представлено загальну методологію, матеріали і методи експериментальних досліджень; охарактеризовано матеріали і методи клінічного дослідження, наведено методики лабораторних методів дослідження, зокрема визначення пародонтопатогенних бактерій, поліморфних варіантів низки генів.

Детально охарактеризовано послідовність виконання експериментальної частини дослідження, що була проведена на 149 щурах, розподілених на 14 груп. Тривалість експериментальних досліджень – 40 днів. Наведено методи гістологічних досліджень ясен та кісткової тканини щелеп, печінки і нирок, біохімічних досліджень сироватки крові, гомогенатів ясен та кісткової тканини альвеолярного відростка експериментальних тварин.

У таблиці 2.2 представлено розподіл дітей за віком, статтю та регіоном мешкання, які були задіяні в клінічній частині дослідження. Охарактеризовано етапи проведення клінічного дослідження, методику стоматологічного обстеження з визначенням гігієнічних і пародонтальних індексів, методики біохімічних, мікробіологічних та генетичних досліджень, які були використані автором.

Обґрунтовано склад лікувально-профілактичного комплексу для профілактики карієсу зубів і захворювань тканин пародонта у дітей та алгоритм його застосування.

Надано характеристику статистичних методів, що застосовувались для обробки та аналізу результатів дослідження.

Загалом розділ представлено інформативно, чітко і послідовно у відповідності до завдань дослідження, ілюстровано 19 рисунками, цифрова інформація узагальнена в 9 таблицях.

Зауваження до розділу: На стор. 93 зазначено, що обстеження дітей проводилося у “центральных та східних” регіонах, але ж м. Київ, Київська область та м. Чернігів розташовані у північній частині України.

На стор. 102, 103, 106 наведено визначення понять (зокрема, “поширеність”, “інтенсивність карієсу зубів”), методики визначення загальновідомих індексів (РМА, Грін-Вермільона), що на нашу думу є зайвим.

Розділ 3 “Результати експериментальних досліджень” складається з п’яти підрозділів, в яких представлено результати відтворення карієсу зубів та його поєднаного перебігу з гінгівітом на розроблених автором експериментальних моделях, вивчення впливу мінеральних вод на пробіотичного препарату на експериментальний карієс зубів та гінгівіт у щурів.

Модель експериментального карієсу зубів у щурів розроблена автором на основі модифікації моделі Стефана шляхом збалансування карієсогенної дієти та додаткового застосування антибіотика аміноглікозидного ряду гентаміцину в бактеріостатичній концентрації. На цій моделі досліджено механізми розвитку карієсу зубів, що формують гістохімічно визначені ознаки демінералізації емалі і дентину та супроводжуються активізацією процесів резорбції кісткової тканини щелеп, які підтверджуються вірогідним зниженням вмісту Са і зростанням вмісту КФ та ЛФ.

На основі модифікації моделей Стефана та Левицького А. П. автором розроблено експериментальну модель поєднаного перебігу карієсу зубів та гінгівіту у щурів, що відтворює карієсогенну ситуацію шляхом застосування збалансованої карієсогенної дієти та дисбіотичні порушення за рахунок додавання у питну воду антибіотика лінкоміцину в бактеріостатичній концентрації. На даній експериментальній моделі визначено основні патогенетичні механізми асоційованого перебігу карієсу зубів та гінгівіту, якими є порушення кальцій-фосфорного обміну і активізація процесів резорбції кісткової тканини щелеп за рахунок вірогідного зниження вмісту Са, зростання вмісту КФ та ЛФ, порушення балансу про- та

протиоксидантних механізмів в яснах при зростанні рівня МДА та зниженні активності каталази, що формують гістохімічно та гістологічно підтверджені прояви запалення ясен.

Автором доведено, що застосування в експериментальній моделі карієсу зубів мінеральних вод з вмістом Ca^{2+} від 50 до 200 мг/л та вітаміну D_3 в якості лікувально-профілактичних засобів знижує у щурів поширеність карієсу на 20,0-30,0 %, інтенсивність каріозного ураження зубів у 1,5 раза, а також нормалізує кальцій-фосфорний обмін та активізує систему антиоксидантного захисту.

Використання пробіотичного препарату на основі штамів *L. reuteri* (DSM 17938 і ATCC PTA 5289) в експериментальних моделях карієсу і поєданого перебігу карієсу і гінгівіту у щурів знижує імовірність виникнення карієсу зубів на 35,0-40,0 %, зменшує прояви запальних явищ в яснах, підвищує активність антиоксидантного захисту.

В цілому розділ викладено дуже детально, послідовно і повно, цифрові дані представлено у 16 таблицях, результати морфологічних досліджень - на 27 кольорових рисунках. Результати даного розділу висвітлено у 13 наукових публікаціях.

Зауважень до розділу немає.

У розділі 4 “Дослідження факторів ризику формування карієсу зубів та хронічного катарального гінгівіту у дітей шкільного віку в різних регіонах України” дисертантом представлено результати стоматологічного обстеження дітей шкільного віку з різних регіонів України, проаналізовано вплив чинників ризику, в тому числі поведінкових, на виникнення у них карієсу зубів та захворювань тканин пародонта. Розділ складається з трьох підрозділів.

Автором виявлена залежність поширеності та інтенсивності карієсу від вмісту Ca^{2+} у природних джерелах мінеральних вод. У дітей віком 7-15 років, які мешкають в регіонах з вмістом Ca^{2+} від 50 до 200 мг/л у мінеральних водах, поширеність карієсу зубів за його інтенсивності від $2,77 \pm 0,16$ до

2,96±0,16 становить 68,0-81,3 %, поширеність хронічного катарального гінгівіту – 27,3-34,6 %, при більш низькому вмісті Ca^{2+} у мінеральних водах поширеність карієсу за інтенсивності від 4,30±0,28 до 4,36±0,17 зростає до 80,8-94,8 %, поширеність хронічного катарального гінгівіту збільшується до 41,9-42,6 %.

Автором проаналізовано значимість факторів ризику розвитку карієсу зубів та хронічного катарального гінгівіту залежно від регіону проживання дітей. Виявлено суттєвий вплив соматичної патології, зубо-щелепних аномалій та деформацій, в тому числі патологічних форм прикусу і скупченості зубів, незадовільної гігієни порожнини рота та поведінкових факторів.

В цілому розділ 4 викладено повно, інформативно, цифрова інформація узагальнена у 18 таблицях та 11 малюнках.

Зауважень до розділу немає.

Розділ 5 “Основні патогенетичні чинники формування асоційованого перебігу карієсу зубів та хронічного катарального гінгівіту у дітей шкільного віку” є надзвичайно цікавим для розуміння патогенетичних механізмів взаємозв’язку асоційованого перебігу карієсу зубів і хронічного катарального гінгівіту у дітей. Розділ складається з 2 підрозділів, у яких автором досліджено механізми асоційованого формування карієсу зубів та хронічного катарального гінгівіту у дітей шкільного віку. У дітей з субкомпенсованим і декомпенсованим карієсом та хронічним катаральним гінгівітом легкого та середнього ступеня асоційований перебіг виникає за умови сформованої карієсогенної ситуації та порушення колонізаційної резистентності порожнини рота, перенапруження та зриву механізмів антиоксидантного захисту. Порушення колонізаційної резистентності розвивається внаслідок вірогідно високих показників мікробного обсіменіння порожнини рота пародонтопатогенами *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis* та формування їх асоціацій.

Клінічні особливості асоційованого перебігу карієсу зубів та хронічного катарального гінгівіту у дітей шкільного віку полягають у достовірно вищих (порівняно з окремим перебігом) показниках інтенсивності карієсу зубів (у дітей 7-11 років – $5,96 \pm 0,46$, у дітей 12-15 років – $4,83 \pm 0,27$), питомої ваги хронічного катарального гінгівіту середнього і тяжкого ступеня (18,5 % та 31,9 %, відповідно), а також у сформованості ознак карієсогенної ситуації за рахунок значимих змін біохімічних властивостей і мінералізуючої здатності ротової рідини, надмірного росту пародонтопатогенів «червоного» комплексу переважно в формі асоціацій, виснаженні компенсаторних можливостей системи антиоксидантного захисту з активізацією механізмів запалення.

За матеріалами даного розділу опубліковано 4 наукові праці, з яких одна – у зарубіжному виданні.

Зауваження до розділу. Зважаючи на те, що підрозділ 5.1 присвячено клінічній характеристиці асоційованого перебігу карієсу та хронічного катарального гінгівіту доцільно було б ілюструвати його клінічними фото.

Розділ 6 “Спадковість як фактор ризику виникнення карієсу зубів та гінгівіту за моно- та асоційованого перебігу у дітей шкільного віку та їх батьків” засвідчує наукову новизну даного дослідження і надалі може стати підставою для розробки персоніфікованого підходу до профілактики основних стоматологічних захворювань.

Відповідно до результатів молекулярно-генетичних досліджень встановлено, що ризик розвитку карієсу зубів у дітей зростає за наявності комбінації делеційного поліморфізму гена *GSTM1* і поліморфного варіанту 3953CT за геном *IL-1 β* та знижується за наявності у батьків комбінації генотипів *GSTT1* «функціональний поліморфізм»/*IL-1 β* 3953CC і *GSTM1* «функціональний поліморфізм»/*IL-1 β* 3953CC. Підвищують ризик розвитку хронічного катарального гінгівіту встановлені комбінації генотипів за генами *GSTT1*, *GSTM1*, *IL-1 β* (C3953CT), *MMP-13* (A77G), за наявності яких діти частіше інфіковані пародонтопатогенами *Bacteroides forsythus*, *Treponema*

denticola, Porphyromonas gingivalis та мають порушення антиоксидантного захисту і кальцій-фосфорного обміну, що обумовлює вплив на формування фенотипу захворювання з більш тяжким перебігом.

Асоційований перебіг карієсу та хронічного катарального гінгівіту вірогідно частіше виникає у дітей з генотипами 3953СТ±3953ТТ за геном *IL-1β*. Наявність у дітей генотипу 3953СС за геном *IL-1β* [$\chi^2=4,14$, $p=0,042$, $OR=0,23$ 95 % $CI:0,05-0,98$] свідчить про протективний вплив щодо формування поєднаної стоматологічної патології. Комбінації поліморфізму генів глутатіон-S-трансферази *GSTT1*, *GSTM1* і *IL-1β* є предикторами розвитку поєданого перебігу карієсу і хронічного катарального гінгівіту.

Автором підтверджено залежність між інтенсивністю карієсу зубів у дітей і батьків. Наявність захворювань тканин пародонта в обох батьків збільшує ризик виникнення хронічного катарального гінгівіту у дітей. Внутрішньосімейне інфікування/реінфікування батьків та дітей пародонтопатогенами *Bacteroides forsythus* і *Porphyromonas gingivalis* обґрунтовують необхідність проведення сімейних стоматологічних лікувально-профілактичних заходів з залученням батьків.

Розділ 7 “Обґрунтування вибору тактики та оцінка впливу лікувально-профілактичних комплексів та стан стоматологічного здоров'я дітей шкільного віку” складається з трьох підрозділів.

Автором на підставі експериментальних і клінічних досліджень обґрунтовано та розроблено лікувально-профілактичний комплекс, що передбачає визначення і корекцію факторів ризику формування асоційованого перебігу карієсу і хронічного катарального гінгівіту, за необхідності з залученням суміжних спеціалістів; професійну гігієну порожнини рота з подальшим гігієнічним навчанням та індивідуальним підбором засобів догляду за порожниною рота; превентивну малоінвазивну терапію карієсу; відновлення колонізаційної резистентності порожнини рота шляхом застосування місцевого пробіотику, що містить *L. reuteri* (DSM 17938 і ATCC PTA 5289); використання препаратів протизапальної і

протикаріозної дії рослинного походження; корекцію харчової поведінки та питного режиму (вживання природно-столових слабо мінералізованих вод без газу з вмістом Ca^{2+} від 50 до 200 мг/л); призначення при субкомпенсованій формі карієсу препаратів кальцію загальної дії.

Вивчення ефективності розробленого лікувально-профілактичного комплексу впродовж 12 місяців спостереження свідчить про те, що його застосування у дітей віком 7-11 і 12-15 років сприяє зменшенню ризику формування асоційованого перебігу карієсу зубів (зниження приросту, висока редукція,) і хронічного катарального гінгівіту та їх прогресування. Позитивний вплив запропонованого лікувально-профілактичного комплексу відбувається на тлі вірогідної елімінації виявлених пародонтопатогенів, нормалізації кальцій-фосфорного обміну, активізації системи антиоксидантного захисту, зменшення інтенсивності процесів перекисного окислення ліпідів.

Для зменшення ролі батьків як джерела інфікування і реінфікування дітей основними карієсогенними і пародонтопатогенними мікроорганізмами автором розроблено рекомендації щодо проведення батькам профілактичних заходів, а саме лікування карієсу зубів і захворювань пародонта; проведення професійної гігієни порожнини рота; призначення батькам пробіотичного препарату місцевої дії, що містить *L. Reuteri*; щоденне місцеве застосування батьками гелю маслом чайного дерева та ополіскувача з фторидом натрію і маслом чайного дерева або гелю та ополіскувача Curasept.

В розділі “Аналіз та узагальнення результатів дослідження” наведено обґрунтований підсумок дисертаційної роботи, що висвітлює теоретичну і практичну значимість отриманих результатів для наукової і практичної стоматології. У стислому вигляді автор характеризує і узагальнює основні результати власного дослідження.

Доцільно було б порівняти власні результати з результатами інших дослідників, які вивчали дану проблему.

Висновки сформульовані конкретно, відображають найбільш значимі результати дисертаційного дослідження, відповідають його завданням.

Загалом дисертаційна робота написана логічно, послідовно, грамотно, цифрові дані систематизовано у численних таблицях та рисунках, що полегшує їх сприйняття і порівняння.

Автореферат і опубліковані праці повністю відображають основний зміст та результати дисертаційного дослідження.

Разом з тим, а аспекти проведення наукової дискусії виникає декілька питань до автора:

1. Яку з клінічних, мікробіологічних, біохімічних та генетичних ознак Ви вважаєте провідною, що відрізняють асоційований перебіг карієсу зубів і гінгівіту від ізольованого перебігу цих захворювань? Які з них можуть бути використані у повсякденній практиці лікаря-стоматолога для призначення з профілактичною метою запропонованого Вами лікувально-профілактичного комплексу?

2. Слід зазначити, що профілактичні і лікувальні засоби, що входять до розробленого Вами лікувально-профілактичного комплексу, є досить дороговартісними, переважно виробництва Швейцарії. Чи можуть бути використані з цією метою більш доступні за ціною, зокрема для запровадження первинної профілактики карієсу і гінгівіту у дітей на груповому рівні?

3. Чи проводили Ви хімічний аналіз води, яку щодня споживають діти в обстежених Вами регіонах? Адже в містах - це переважно водопровідна вода, а в сільській місцевості – колодязна або зі свердловини, рівень загальної жорсткості і мінералізації, вміст кальцію та інших хімічних елементів в них може суттєво відрізнятись.

Чи не вважали Ви за доцільне брати до уваги й інші еколого-гігієнічні характеристики місцевостей, де Ви проводили стоматологічне обстеження дітей, зокрема вміст фтору у воді, рівень антропогенного забруднення довкілля, які можуть суттєво впливати на показники, які досліджувалися?

4. Чи не вважали Ви за доцільне дослідження мінеральної щільності кісткової тканини у дітей або ж рентгенологічної щільності кісткової тканини альвеолярного відростка, що пов'язані зі станом кальцій-фосфорного обміну, який Ви корегували за допомогою розробленого лікувально-профілактичного комплексу?

5. Що Ви розумієте під “хронічним носійством пародонтопатогенів”? Мається на увазі просто наявність цих мікроорганізмів у порожнині рота чи, можливо, певна їх кількість, яка спроможна викликати розвиток запальних змін у яснах?

Загальний висновок

Представлена на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук дисертаційна робота *Трубки І.О.* “Клініко-експериментальне обґрунтування первинної профілактики карієсу зубів і хронічного катарального гінгівіту у дітей шкільного віку” є самостійною закінченою науковою кваліфікаційною працею, яка присвячена вирішенню актуальної проблеми сучасної стоматології – клініко-експериментальному обґрунтуванню оптимізації первинної профілактики карієсу зубів та гінгівіту у дітей шкільного віку шляхом вивчення механізмів асоційованого перебігу цих захворювань, зменшення впливу найбільш значимих взаємообтяжуючих факторів ризику, відновлення колонізаційної резистентності і корекції порушень метаболізму кальцію з урахуванням спадкових чинників розвитку цих захворювань.

Основні наукові положення, висновки і рекомендації в достатній мірі аргументовані, методи досліджень сучасні, інформативні, їх вибір відповідає завданням дослідження.

Викладені в даному відгуку зауваження не є принциповими і не впливають на значимість виконаної дисертантом роботи.

За своєю актуальністю, обсягом досліджень, новизною отриманих результатів і їх практичному значенню дисертаційна робота Трубки І.О. “Клініко-експериментальне обґрунтування первинної профілактики карієсу зубів і хронічного катарального гінгівіту у дітей шкільного віку” та її автореферат повністю відповідають п.п. 9, 10, 12, 14 “Порядку присудження наукових ступенів”, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р., № 567 (із змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015р.), а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – Стоматологія.

Офіційний опонент,

професор кафедри дитячої терапевтичної стоматології
та профілактики стоматологічних захворювань
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця,

д. мед. н., професор

О.І.Останко

