

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Удода О. А. на дисертаційну роботу Трубки Ірини Олександрівни «Клініко-експериментальне обґрунтування первинної профілактики карієсу зубів і хронічного катарального гінгівіту у дітей шкільного віку», представлену 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

I. Актуальність теми

Розповсюдженість карієсу зубів серед дитячого населення нашої країни є достатньо високою, у деяких вікових категоріях вона сягає 90% та більше, з віком збільшується також інтенсивність каріозного ураження зубів дітей. До зазначених високих рівнів наближаються і відповідні показники розповсюдженості захворювань пародонта, серед яких переважає хронічний катаральний гінгівіт. Дослідженню етіології та патогенезу карієсу зубів присвячені численні наукові роботи, у механізмах його розвитку прийнято вважати доведеною провідну роль чинників місцевого та загального рівня, до яких відносять, перш за все, вплив мікроорганізмів зубного нальоту, незадовільну гігієну порожнини рота разом з дією вуглеводів, які легко ферментуються та засвоюються, порушення структури твердих тканин зубів, яка має забезпечувати поряд з функціональною складовою їх карієсрезистентність, зміни властивостей ротової рідини, порушення стану соматичного здоров'я, генетичні та імунологічні фактори, макро- і мікроелементози тощо. Слід зазначити, що більшість з наведених чинників відіграють певну роль і у розвитку захворювань пародонта, тому цілком логічно було припустити їх взаємообтяжуючий вплив у разі поєднаного перебігу карієсу зубів та захворювань пародонта, тим більш, що достатньо висока розповсюдженість обох захворювань є свідченням неодмінно одночасної їх наявності у певної та значної частини дитячого населення.

Однак механізми розвитку поєднаного перебігу карієсу зубів та гінгівіту у дітей можуть виявитися значно складнішими, ніж за безпосереднього сумарного впливу зазначених чинників, тому дослідження і згаданих механізмів, і впливу односпрямованої дії взаємообтяжуючих чинників щодо такої поєднаної патології у дітей різного віку є, безумовно, необхідним. Зокрема, певну увагу слід приділити, перш за все, найбільш вагомому фактору, який неодмінно впливає на будь-які патологічні процеси у порожнині рота, а саме, мікробному чиннику та його ролі у формуванні дисбіозу. Доцільним виглядає дослідження біохімічного складу та властивостей ротової рідини у дітей з поєднаним перебігом карієсу зубів і хронічного катарального гінгівіту. Щодо загальних чинників, то, безперечно, цікавість викликають можливі порушення метаболізму кальцію у дітей з такою поєднаною патологією, що вимагає поглибленого вивчення з метою корекції за рахунок раціонального

харчування та використання певних медикаментозних засобів. Є також необхідність у проведенні молекулярно-генетичних досліджень, які дозволили б встановити генетично детерміновану схильність та ступені ризику розвитку у дітей карієсу зубів та гінгівіту у разі їх поєднаного перебігу, вивчити у комплексних дослідженнях стан їх імунної системи тощо.

Такий всебічний та комплексний підхід у дослідженні поєднаного перебігу карієсу зубів та хронічного катарального гінгівіту дозволить обґрунтувати, розробити та впровадити лікувально-профілактичні заходи, які мають бути високоефективними у застосуванні не тільки щодо цих захворювань окремо, а й у разі їх одночасної наявності та поєднаного перебігу. З урахуванням високої розповсюдженості карієсу зубів і хронічного катарального гінгівіту у дітей шкільного віку ефективна первинна профілактика цих захворювань та широке впровадження науково обґрунтованих та індивідуально спрямованих лікувально-профілактичних комплексів мають, поряд з медичним, безперечне соціальне значення.

У зв'язку з викладеним, дисертаційна робота Трубки І. О., яка пропонує вирішення важливої наукової проблеми сучасної стоматології відносно клініко-експериментального обґрунтування первинної профілактики карієсу зубів і хронічного катарального гінгівіту у дітей шкільного віку, є актуальною, необхідною та своєчасною. Актуальність виконаного дисертаційного дослідження підкреслює мета, яка полягає у клініко-експериментальному обґрунтуванні 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.

Таким чином, тему дисертаційного дослідження Трубки І. О. необхідно визнати актуальною для сучасного стану стоматології.

Зв'язок роботи з науковими програмами та темами. 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 вищевказаної теми.

II. Обґрунтованість, достовірність і новизна наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Для вирішення наукової проблеми, якій присвячено дисертаційну роботу, було чітко та конкретно сформульовано мету дослідження, для досягнення якої необхідно розв'язати наступні завдання:

1. Розробити експериментальні моделі карієсу зубів та поєднаного перебігу карієсу зубів і гінгівіту, що дозволяють оцінювати вплив факторів ризику формування цих захворювань та визначати ефективність лікувально-профілактичних комплексів.

2. Вивчити на експериментальних моделях основні патогенетичні чинники асоційованого формування карієсу зубів та гінгівіту та визначити фактори ризику, що потребують корекції.

3. Визначити на експериментальних моделях ефективність лікувально-профілактичного комплексу, що забезпечує відновлення колонізаційної резистентності та метаболізму кальцію з використанням пробіотику *L. reuteri* та мікро- і макроелементів з питних джерел мінеральних вод.

4. Вивчити поширеність карієсу зубів та гінгівіту у дітей України шкільного віку залежно від регіону проживання з урахуванням вмісту кальцію у природних джерелах мінеральних вод та впливу регіональних факторів ризику.

5. На основі системного клінічного, біохімічного та молекулярно-генетичного аналізу визначити механізми асоційованого формування карієсу зубів та хронічного катарального гінгівіту у дітей шкільного віку залежно від віку, карієсрезистентності емалі, властивостей ротової рідини, стану мікробіоценозу порожнини рота, спадкових чинників.

6. Вивчити клінічні особливості асоційованого перебігу карієсу зубів та хронічного катарального гінгівіту у дітей шкільного віку.

7. Визначити вплив спадковості у формуванні карієсу зубів та хронічного катарального гінгівіту за їх моно- та асоційованого перебігу у дітей і виявити взаємозв'язки досліджуваних генів з фенотиповими клінічними проявами карієсу та захворювань тканин пародонта.

8. Вивчити значимість взаємообтяжуючого впливу факторів ризику формування карієсу та захворювань пародонта у дітей та їх батьків.

9. Обґрунтувати та розробити лікувально-профілактичний комплекс для оптимізації первинної профілактики карієсу зубів і хронічного катарального гінгівіту у дітей шкільного віку шляхом зменшення впливу найбільш значимих факторів ризику формування асоційованого перебігу цих захворювань.

10. Визначити вплив запропонованого лікувально-профілактичного комплексу на формування та прогресування асоційованого перебігу карієсу зубів і хронічного катарального гінгівіту у дітей шкільного віку в найближчі та віддалені терміни спостереження.

Наведені завдання можна розглядати, певним чином, як етапи дослідження, вони були послідовно та вичерпно вирішені шляхом застосування цілком адекватних та інформативних методів дослідження, зокрема, були використані такі методи: клінічні (дані загального та стоматологічного анамнезу, обстеження порожнини рота з використанням параклінічних індексів, дослідження властивостей ротової рідини), рентгенологічні (ортопантомографія), імунохімічні (визначення пародонтопатогенів з застосуванням полімеразно-ланцюгової реакції у дітей та батьків), молекулярно-генетичні (визначення поліморфізму генів IL-1 β , GSTM1, GSTT1, MMP13 у дітей та батьків), анкетні (опитування дітей і батьків), біохімічні (визначення вмісту кальцію, фосфору, кислоти та лужної

фосфатаз, малонового діальдегіду і каталази у сироватці крові, гомогенатах ясен та кісткової тканини альвеолярного відростку щурів, ротовій рідині дітей та батьків), гістохімічні (визначення активності каріозного процесу на полушліфах зубо-щелепних блоків), гістологічні (визначення гістологічних змін у нирках, печінці, яснах та кістковій тканині альвеолярного відростку щурів). Статистичну обробку результатів проводили в програмному середовищі SPSS 17.0 («IBM SPSS Statistics 17 Free PC Software Full Version», USA) і MS Excel 2010 (ліцензійний номер K9366093I 2016).

Об'єктом дослідження визначено первинну профілактику карієсу зубів та гінгівіту за їх асоціативного перебігу у дітей шкільного віку. **Предметом дослідження** були взаємообтяжуючі фактори ризику формування карієсу зубів та гінгівіту за їх моно- та асоційованого перебігу, колонізаційна резистентність порожнини рота, властивості ротової рідини, біохімічні показники ротової рідини, кальцій-фосфорний обмін, спадкові чинники, лікувально-профілактичний комплекс.

Під час виконання дисертаційної роботи проведені значні за обсягом експериментальні дослідження, у них була задіяна велика кількість лабораторних тварин, зокрема, 149 щурів лінії Вістар, були розроблені експериментальні моделі захворювань та вивчені механізми розвитку асоційованого перебігу карієсу зубів та гінгівіту з обґрунтуванням лікувально-профілактичних засобів для відновлення колонізаційної резистентності порожнини рота та корекції порушень метаболізму кальцію.

У клінічних дослідженнях було обстежено 856 дітей віком від 7 до 15 років, проведено анонімне анкетування 1079 респондентів, з них 615 дітей віком від 7 до 15 років та 464 їх батьків. Відповідно до результатів клінічного та лабораторного обстеження, з урахуванням даних експериментальних досліджень, визначення факторів ризику формування карієсу зубів та хронічного катарального гінгівіту за їх моно- та асоційованого перебігу розроблено лікувально-профілактичний комплекс, ефективність якого була доведена за даними клінічного обстеження, біохімічного дослідження ротової рідини та визначення пародонтопатогенів протягом 12 місяців у 298 дітей двох вікових груп. Розроблений лікувально-профілактичний комплекс оцінювали також у 23 сім'ях (23 дитини та 38 батьків), що підтвердило його ефективність.

Статистичний аналіз отриманих в експериментальних та клінічних дослідженнях результатів, що був проведений у сучасному програмному середовищі, дозволив встановити цілком вірогідні закономірності та стійкі тенденції. Отримані вірогідні результати обґрунтували послідовні та логічні висновки, які були повною мірою адекватними поставленим завданням та підтверджували досягнення анонсованої мети дисертаційного дослідження.

Виконана дисертаційна робота містить безперечну **наукову новизну**. При проведенні експериментальних досліджень вперше розроблена модель експериментального відтворення карієсу зубів (Патент на винахід (UA) 112012, 11.07.2016 Бюл. №13) та експериментальна модель поєданого перебігу карієсу зубів і гінгівіту (Патент на винахід (UA) 113574, 10.02.2017 Бюл. №3), що дозволяє оцінювати вплив факторів ризику формування цих захворювань.

На розроблених експериментальних моделях вперше 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 основні механізми формування та особливості клінічних проявів асоційованого перебігу карієсу зубів і хронічного катарального гінгівіту у дітей шкільного віку. Вперше встановлені 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 обґрунтований лікувально-профілактичний комплекс, що заснований на механізмах формування асоційованого перебігу карієсу зубів та хронічного катарального гінгівіту і спрямований на усунення основних взаємообтяжуючих факторів ризику, відновлення колонізаційної резистентності порожнини рота і корекцію метаболізму кальцію, доведена його висока клінічна ефективність.

Розширені наукові дані щодо регіональних відмінностей поширеності карієсу зубів та гінгівіту у дітей шкільного віку з урахуванням вмісту кальцію у природних джерелах мінеральних вод в різних регіонах України та впливу найбільш значимих факторів ризику.

Отримані 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.

Наукова новизна та пріоритетність розробок захищена 2 патентами України на винахід та 2 патентами України на корисну модель.

III. Практичне значення отриманих результатів

Впровадження в практику результатів досліджень спрямовано на оптимізацію первинної профілактики карієсу зубів та гінгівіту у дітей шкільного віку шляхом корекції найбільш значимих факторів ризику за рахунок відновлення колонізаційної резистентності порожнини рота та метаболізму кальцію з урахуванням спадкових чинників розвитку цих захворювань. На підставі аналізу результатів експериментальних та клінічних досліджень обґрунтовано та запропоновано включати до лікувально-профілактичних комплексів: лікувально-столові та природно-столові води з вмістом Ca^{2+} від 50 до 200 мг/л окремо або з одночасним застосуванням вітаміну Д3 для корекції кальцій-фосфорного обміну; оральний пробіотичний препарат на основі *L. reuteri* (DSM 17938 і ATCC PTA 5289) для відновлення колонізаційної резистентності порожнини рота. Визначені клінічні особливості асоційованого перебігу карієсу зубів та хронічного катарального гінгівіту у дітей шкільного віку. Обґрунтована необхідність здійснення моніторингу

факторів ризику формування та прогресування цих захворювань під час клінічного обстеження дітей та визначені критерії для призначення поглибленого обстеження (ідентифікації пародонтопатогенів методом полімеразно-ланцюгової реакції, біохімічного дослідження ротової рідини). Розроблені алгоритми диференційованого застосування лікувально-профілактичних заходів залежно від профілю діагностованих факторів ризику. За результатами оцінки ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу за асоційованого перебігу карієсу зубів і хронічного катарального гінгівіту рекомендовано корекцію факторів ризику формування асоційованого перебігу цих захворювань; призначення орального пробіотичного препарату для відновлення колонізаційної резистентності порожнини рота; застосування рослинних препаратів протизапальної дії; підвищення резистентності емалі зубів за рахунок корекції кальцій-фосфорного обміну на місцевому і загальному рівнях. За результатами досліджень обґрунтована 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. Для наукових досліджень в експериментальній стоматології розроблені модель експериментального карієсу зубів і модель експериментального відтворення карієсу зубів і гінгівіту у шурів, що можуть бути використані для поглибленого вивчення етіопатогенетичних чинників формування та прогресування карієсу зубів та гінгівіту, а також для визначення ефективності нових засобів, методів профілактики і лікування, лікувально-профілактичних комплексів.

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.).

За результатами дослідження внесені зміни до навчальних планів і програм кафедри стоматології дитячого віку НМАПО імені П. Л. Шупика. Матеріали досліджень включені 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 Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», кафедри дитячої терапевтичної стоматології Приватного вищого навчального закладу «Київський медичний університет».

Отже, практичне застосування результатів, що були отримані у дисертаційному дослідженні, буде сприяти вирішенню актуальної проблеми сучасної стоматології – оптимізації первинної профілактики карієсу зубів та гінгівіту у дітей шкільного віку за їх асоційованого перебігу.

IV. Оцінка змісту роботи. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення

Дисертація побудована за традиційною схемою, написана українською мовою на 378 сторінках, з яких 301 сторінка основного тексту. Дисертаційна робота містить анотації двома мовами, зміст, перелік умовних скорочень, вступ, огляд літератури, опис матеріалів та методів дослідження, п'ять розділів результатів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел, яких було, загалом 408, а також 6 додатків. Дисертація ілюстрована 57 рисунками, містить 81 таблицю. Дисертаційна робота має цілком логічну структуру, за послідовністю відповідає наведеним у вступі завданням, що дозволяє об'єктивно, цілісно та узагальнено сприймати великий обсяг проведеного дослідження.

Вступ викладений на 12 сторінках, він містить детальне та переконливе обґрунтування вибору теми дослідження, зв'язок роботи з науковими програмами та темами, у ньому наведено мету та завдання дослідження у кількості десяти, об'єкт та предмет дослідження, перераховані методи дослідження, вказана наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, а також їх впровадження. Окремо визначено особистий внесок здобувача та апробацію результатів дисертації, наведено відомості про публікації за матеріалами дослідження, а також про структуру та обсяг дисертації. Слід зазначити, що мету дослідження сформульовано чітко, розгорнуто та конкретно, завдання відповідають меті, логічно впливають з неї та охоплюють усі етапи дослідження.

Зауважень до вступу немає.

Розділ 1 «Аналіз наукових підходів до оптимізації первинної профілактики карієсу зубів і хронічного катарального гінгівіту у дітей шкільного віку (Огляд літератури)» містить 39 сторінок та три підрозділи. У підрозділі 1.1 наведені та детально описані головні патогенетичні чинники та основні фактори ризику формування карієсу зубів та хронічного катарального гінгівіту у дітей, наведені епідеміологічні відомості про поширеність та інтенсивність каріозного ураження зубів, поширеність захворювань пародонта у дітей шкільного віку, які мешкають у різних містах України, а також у різних країнах. Серед зазначених чинників певну роль відведено колонізаційній резистентності порожнини рота, яка сприяє формуванню карієсу зубів і гінгівіту у дітей, та шляхам її корекції. Щодо інших факторів, зокрема, загального рівня, які впливають на розвиток карієсу зубів, гінгівіту та деяких

захворювань пародонта, більш детально розглядаються порушення метаболізму кальцію та спадкові чинники. У підрозділі 1.2 йде мова про експериментальне моделювання у лабораторних тварин таких захворювань, як карієс зубів та гінгівіт, описані карієсогенні дієти, які застосовують для відтворення карієсу, та моделі відтворення гінгівіту. Завершує огляд літератури підрозділ 1.3, який присвячений сучасним підходам щодо профілактики карієсу зубів та захворювань пародонта у дітей, зокрема, наведений аналіз певних профілактичних напрямків, засобів для їх реалізації з точки зору сучасних міжнародних настанов та стандартів, а також пропонуються перспективні спрямування та обґрунтовується можливість застосування принципово нових лікувально-профілактичних комплексів щодо карієсу зубів і гінгівіту за їх асоційованого перебігу. Загалом, огляд літератури написаний літературною українською мовою, інформативно насичений, викладений послідовно, логічно, продумано, сприймається з цікавістю, для його складання було використано 408 літературних джерел, з яких 217 таких, що написані кирилицею, 191 – латиницею. Переважна більшість джерел наукової літератури відноситься до останніх п'яти-семи років видання, значна кількість інформації отримана з електронних ресурсів, однак слід **зауважити**, що 22 джерела видані ще у минулому столітті, зрозуміло, що вони містять фундаментальні відомості, на яких базуються ґрунтовні уявлення про патогенез тих чи інших захворювань або експериментальні моделі їх відтворення, тому, безумовно, використання цих джерел є доцільним та обґрунтованим. Це не знижує значної інформаційної цінності огляду літератури, який охоплює широкий спектр важливих питань етіопатогенезу, лікування та профілактики цих захворювань, що обговорюються, у дітей. Інших зауважень немає.

У розділі 2 на 46 сторінках у шести підрозділах наведено описання матеріалів та методів дослідження, він містить 19 рисунків та 9 таблиць. Перш за все, викладена загальна методологія експериментальних досліджень (підрозділ 2.1), описана логічна поетапна структура таких досліджень, обґрунтована їх необхідність для вивчення патогенетичних ланок розвитку асоційованого перебігу карієсу зубів та гінгівіту у лабораторних тварин. У цьому підрозділі наведено розподілення лабораторних щурів за групами, загалом, 149 щурів лінії Вістар були розподілені на 14 груп. Наступний підрозділ 2.2 присвячений, головним чином, описанню методів, які були використані в експериментальних дослідженнях, зокрема, методів гістологічних та біохімічних досліджень, а також гістохімічного методу оцінки каріозного ураження зубів лабораторних тварин. Важливо, що при проведенні експериментальних досліджень на тваринах дотримувались «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальними та іншими науковими цілями» (Страсбург, 1986), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), Directive 2010/63/EU of European Parliament and Council on the protection of animals used for scientific purposes, Закону України № 3447-IV від 21.02.2006 р., наказу Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України № 249 від 01.03.2012 р.

Експериментальні дослідження проведені в лабораторії фізіології з віварієм і клініко-діагностичній лабораторії відділу фундаментальних досліджень та Українського державного центру стандартизації і контролю якості природних і преформованих засобів ДУ «Український НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України», м. Одеса. Частина експериментальних досліджень була проведена у ЦНДЛ НМАПО імені П. Л. Шупика. Експертизу матеріалів проведено комісією з біоетики НМАПО імені П. Л. Шупика (Протокол засідання комісії № 11 від 19.11.2018 р.).

У підрозділі 2.3 викладена методологія та матеріали клінічних досліджень, у яких брали участь, загалом, 856 дітей віком 7-15 років та 80 батьків, що мешкають у різних регіонах України. На першому етапі для вивчення поширеності карієсу зубів та захворювань пародонта було обстежено 763 дитини, на другому етапі з метою аналізу формування ризику розвитку цих захворювань за їх моно- та асоційованого перебігу обстежено 298 дітей, на третьому етапі для оцінки лікувально-профілактичних заходів за клінічними та лабораторними показниками проводили обстеження 28 сімей (28 дітей та 47 батьків), на четвертому етапі до молекулярно-генетичних досліджень було залучено 49 сімей (49 дітей та 80 батьків). У подальшому дослідженні для визначення ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу щодо карієсу зубів та хронічного катарального гінгівіту за їх асоційованого перебігу було обстежено 138 дітей віком 7-11 років та 169 дітей віком 12-15 років. Клінічні дослідження проведені на кафедрі стоматології дитячого віку ІС НМАПО імені П. Л. Шупика, яка розташована на клінічній базі КП «КМСП»; у стоматологічному відділенні поліклініки №1 дитячої клінічної лікарні №3 Солом'янського району, м. Київ; у дитячій стоматологічній поліклініці №1 Шевченківського району, м. Київ; у стоматологічному відділенні дитячої поліклініки №2 Дарницького району, м. Київ; у стоматологічному відділенні філії №6 КНП «ЦПМСД №1» Святошинського району, м. Київ; у стоматологічному відділенні дитячої поліклініки №1 Дніпровського району, м. Київ; в обласній дитячій стоматологічній поліклініці, м. Біла Церква; в АТ «Обласна стоматологічна поліклініка», м. Вінниця; у дитячій стоматологічній поліклініці Чернігівської міської ради, м. Чернігів; у Харківській обласній стоматологічній поліклініці, м. Харків. Лабораторні дослідження були виконані у ЦНДЛ НМАПО імені П. Л. Шупика. Молекулярно-генетичне дослідження проводили в молекулярно-генетичній лабораторії ДУ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України». Дослідження проведені з дотриманням принципів біоетики й прав пацієнта у відповідності до Гельсінської Декларації (2000 р.) і Основ законодавства України про охорону здоров'я (1992 р.). Експертизу матеріалів було проведено комісією з біоетики НМАПО імені П. Л. Шупика (Протокол засідання комісії № 11 від 19.11.2018 р.).

Підрозділ 2.4 містить описання численних методів, які були застосовані у клінічних дослідженнях, це найбільш значний за обсягом підрозділ, який займає більш 20 сторінок, він містить також таблиці, формули та рисунки. Навпаки, підрозділ 2.5, в якому наведено обґрунтування застосування

лікувально-профілактичного комплексу у первинній профілактиці карієсу зубів і хронічного катарального гінгівіту, займає трохи менше 2 сторінок. І, нарешті, у підрозділі 2.6 викладені статистичні методи, які були застосовані для обробки та аналізу отриманих результатів. Слід зазначити, що методи статистичного аналізу сучасні, різноманітні, інформативні, адекватні.

Розділ, що присвячений матеріалам і методам дослідження, найбільш значний за кількістю сторінок, і це зрозуміло, тому що проведений великий обсяг досліджень, але інформацію у цьому розділі, можливо, слід було б викласти у деталях більш систематизовано, це можна вважати **зауваженням**. Наприклад, розподілення лабораторних тварин за групами та експериментальними моделями наведено у підрозділі, присвяченому загальній методології експериментальних досліджень, хоча доцільніше було б викласти ці відомості у наступному підрозділі з матеріалів і методів експериментальних досліджень. Не зовсім зрозуміло, чому у підрозділ 2.4 «Методи проведення клінічних досліджень» включено анкетування дітей та їх батьків, а також біохімічні методи дослідження ротової рідини, молекулярно-генетичні методи. Можливо, у підрозділі 2.5 слід було б більш детально описати запропонований лікувально-профілактичний комплекс та його застосування. Однак ці зауваження не мають принципового характеру, не ведуть до методологічних погіршень. Загалом, розділ дуже інформативний, містить яскраві ілюстрації, насичений відомостями, що свідчать про великий обсяг роботи, проведений протягом дисертаційного дослідження.

Розділ 3 «Результати експериментальних досліджень» викладений у п'яти підрозділах на 41 сторінці, містить 27 рисунків та 16 таблиць. У підрозділі 3.1 наведені результати відтворення карієсу зубів у лабораторних тварин за розробленою моделлю, які цілком доводять її ефективність, що підтверджується гістохімічним методом оцінки каріозного ураження зубів, біохімічними та гістологічними дослідженнями. Підрозділ 3.2 присвячений результатам відтворення карієсу зубів та гінгівіту за їх поєднаного перебігу також за розробленим способом, за яким була змодельована, з одного боку, карієсогенна ситуація шляхом застосування карієсогенної дієти, з іншого боку, - дисбіотичні порушення за рахунок додавання у питну воду гентаміцину в бактеріостатичній концентрації. Ефективність запропонованої експериментальної моделі підтверджено результатами гістохімічних, біохімічних та гістологічних досліджень. Далі у підрозділі 3.3 викладені відомості щодо впливу мінеральних вод та вітаміну Д3 на розвиток у лабораторних тварин карієсу зубів, який моделювали за розробленим способом. Отриманий позитивний результат щодо карієсу був визначений за гістохімічним методом, встановлена також нормалізація кальцій-фосфорного обміну та активізація системи антиоксидантного захисту. У підрозділі 3.4 досліджували вплив пробіотичного препарату, що містить *L. reuteri*, на експериментальний карієс, який моделювали за розробленою моделлю, та на карієс і гінгівіт за їх поєднаного перебігу у лабораторних тварин. Доведено, що використання пробіотичного препарату знижує імовірність розвитку карієсу зубів, зменшує запальні явища в яснах, при цьому активізується

антиоксидантний захист. В обох підрозділах наводяться результати численних біохімічних досліджень. У підрозділі 3.5, що завершує експериментальні дослідження, наведено результати морфологічного вивчення слизової оболонки ясен та кісткової тканини альвеолярного відростку лабораторних тварин, які підлягали впливу експериментальних чинників, зазначених у попередніх підрозділах.

Наведені у цьому розділі відомості є дуже важливими, тому що вони всебічно обґрунтовують можливість використання певних лікувально-профілактичних засобів у клінічних умовах з урахуванням встановлених патогенетичних ланок у розвитку карієсу зубів та хронічного катарального гінгівіту. Інформація викладена логічно, послідовно, з наведенням результатів численних різноманітних досліджень у таблицях з зазначенням ступеня достовірності. Розділ дуже добре ілюстрований.

Однак слід **зауважити**, що велика кількість груп лабораторних тварин та наскрізна їх нумерація дещо утруднює сприйняття інформації щодо відмінностей результатів, отриманих у дослідженнях щурів різних груп на різних етапах експерименту. Ще одне зауваження стосується не зовсім коректного порівняння показників вмісту кальцію у крові щурів 1 (контрольної), 2, 4 та 5 груп, які наведені у таблиці 3.8 та у тексті на стор. 135, зокрема, щодо достовірності різниці між деякими з них.

У **розділі 4** на 35 сторінках у трьох підрозділах викладені результати дослідження факторів ризику формування карієсу зубів та хронічного катарального гінгівіту, розділ містить 11 рисунків та 18 таблиць. Перший з підрозділів присвячений результатам масштабного дослідження поширеності та інтенсивності карієсу зубів, а також поширеності та інших показників хронічного катарального гінгівіту у 763 дітей 7-15 років, які мешкають у різних регіонах країни, при цьому встановлено наявність регіональних відмінностей, які можуть бути пов'язаними з вмістом кальцію у питній воді, що, у свою чергу, обґрунтовує включення мінеральних вод у лікувально-профілактичні комплекси. У підрозділі 4.2 аналізуються фактори ризику формування найбільш поширених стоматологічних захворювань у дітей, які мешкають у різних регіонах. Наступний підрозділ 4.3 стосується поведінкових факторів ризику та їх впливу на поширеність карієсу зубів та хронічного катарального гінгівіту у дітей шкільного віку з різних регіонів країни. У цьому підрозділі наведені дуже цікаві та показові результати анкетування 1079 дітей та їх батьків, а проведений кореляційний аналіз встановив суттєвий вплив певних факторів. Дуже важливим підсумком результатів, які наведені у даному розділі, є встановлена відсутність кореляційних зв'язків між поширеністю карієсу зубів та хронічного катарального гінгівіту у дітей 7-8 років, їх поява та подальше зростання у дітей 12-13 років та 15 років, що свідчить про формування асоційованого перебігу цих захворювань та обґрунтовує необхідність проведення лікувально-профілактичних заходів у дітей, починаючи з молодшого шкільного віку. Загалом, розділ викликає цікавість, він змістовний, інформативний, від чого складається позитивне враження.

До **зауважень** слід віднести деякі стилістичні огріхи, як, наприклад, не зовсім коректна назва рис. 4.6 та 4.7 (стор. 179). Водночас, необхідно зазначити вдале та раціональне розміщення текстом розділу рисунків та таблиць.

Розділ 5 присвячений вивченню основних патогенетичних чинників формування асоційованого перебігу карієсу зубів та хронічного катарального гінгівіту у дітей шкільного віку, він викладений на 21 сторінці, містить 13 таблиць. Клінічна характеристика перебігу цих захворювань за їх моно- та асоційованого перебігу в обстежених 298 дітей наведена у підрозділі 5.1. Він містить також дані щодо властивостей та біохімічних показників їх ротової рідини, а також відомості про виявлення пародонтопатогенів. У підрозділі 5.2 розміщена інформація про результати дослідження механізмів формування карієсу зубів і хронічного катарального гінгівіту з урахуванням основних патогенетичних факторів ризику за їх асоційованого перебігу. Встановлено, що ці механізми залежать від віку дітей, карієсрезистентності емалі, властивостей ротової рідини, мікробіоценозу порожнини рота, спадкових чинників. Наявність таких механізмів вимагає проведення додаткових діагностичних досліджень для диференційованого призначення лікувально-профілактичних заходів. Розділ насичений показниками численних досліджень, проведений кропіткий кореляційний аналіз, наукова інформація, яка наведена у цьому розділі, має значну цінність та повною мірою відповідає спрямованості дослідження та його логічній структурі.

Щодо **зауважень**, які стосуються розділу 5, то слід зазначити, що не завжди результати були представлені коректно, наприклад, у дослідженні властивостей ротової рідини дітей у тексті на стор. 201-202 результати наведені лише у відсотках без абсолютних значень, у той час, як у попередньому тексті щодо розповсюдженості хронічного катарального гінгівіту різного ступеня тяжкості на тій самій стор. 201 наведені і абсолютні показники, і відсотки. На стор. 206 міститься помилкове посилання на табл. 5.9, хоча числові дані, а саме, коефіцієнти кореляції за Спірменом, наведені у табл. 5.7, яка розміщена безпосередньо за зазначеним текстом на стор. 207. Виявлені помилки технічного характеру не впливають на загальну позитивну оцінку цього розділу, який визначає основні чинники формування поєднаної патології, залежно від ступеня компенсованості карієсу та ступеня тяжкості гінгівіту.

Розділ 6 містить цікаву інформацію, яка стосується дослідження спадковості, як фактора ризику виникнення карієсу зубів та гінгівіту за моно- та асоційованого перебігу у дітей шкільного віку та їх батьків. Розділ займає 15 сторінок, містить 10 таблиць. Перший з двох підрозділів, які включає даний розділ, присвячений вивченню взаємообтяжуючого впливу факторів ризику формування карієсу зубів та захворювань пародонта у дітей та їх батьків за результатами обстеження 28 сімей. Запропонований та реалізований оригінальний методологічний підхід, який полягав у порівнянні низки стоматологічних та біохімічних показників ротової рідини у дітей та батьків з наступним кореляційним аналізом, що обґрунтовує необхідність сімейних лікувально-профілактичних заходів. У наступному підрозділі 6.2 були досліджені спадкові ризики розвитку карієсу зубів та хронічного катарального

гінгівіту за їх моно- та асоційованого перебігу у 49 дітей шкільного віку, у ході генетичних досліджень встановлені предиктори розвитку у дітей карієсу зубів та хронічного катарального гінгівіту, а також формування поєднаної патології. Отримані результати відкривають певні перспективи подальших досліджень у цьому напрямку, тим більш, вони цікаві не тільки з теоретичної точки зору, ці дані націлені на можливості клінічного впровадження.

В якості **зауваження** можна навести виявлені у розділі поодинокі невдалі вирази, певні повтори стійких словосполучень та деякі технічні огріхи, які стосуються, наприклад, оформлення табл. 6.9 на стор. 231.

У **розділі 7** наведено обґрунтування вибору тактики та результати оцінки впливу лікувально-профілактичного комплексу на стан стоматологічного здоров'я дітей шкільного віку. Розділ розміщений на 29 сторінках, у ньому три підрозділи, 6 рисунків, 15 таблиць. У дослідженні щодо впливу запропонованого лікувально-профілактичного комплексу було обстежено 138 дітей 7-11 років та 160 дітей 12-15 років, у зв'язку з цим, у підрозділі 7.1 викладено результати клінічного обстеження дітей молодшої вікової групи, біохімічного дослідження їх ротової рідини та визначення у них пародонтопатогенів, у підрозділі 7.2 – результати таких самих досліджень у дітей старшого віку. Вплив лікувально-профілактичних заходів у батьків оцінювали в якості складової лікувально-профілактичного комплексу щодо карієсу та гінгівіту у дітей, ця інформація викладена у підрозділі 7.3. Матеріали, наведені у даному розділі, є дуже важливими, тому що вони свідчать про досягнення кінцевого позитивного результату дисертаційної роботи щодо обґрунтування, розробки та визначення впливу лікувально-профілактичного комплексу на формування та прогресування асоційованого перебігу карієсу зубів та хронічного катарального гінгівіту у дітей шкільного віку. Інформація викладена послідовно, переконливо, з підтвердженням даними статистичної обробки показників та їх порівняння.

Але є деякі **зауваження**, одне з яких стосується наведення результатів дослідження пародонтопатогенів у дітей та батьків до та після застосування лікувально-профілактичного комплексу, зокрема, на стор. 259, 260, 264 показники представлені у відсотках, без абсолютних значень, але з посиланням на табл.7.15, де наведені обидва показники. Ще одне зауваження відноситься до розподілення обстежених дітей на групи та підгрупи, запропоноване їх маркування дещо утруднює сприйняття інформації та порівняння отриманих у дослідженні результатів між собою.

В **«Аналізі та узагальненні результатів»** на 34 сторінках підсумовуються та обговорюються отримані у дослідженні результати. Перш за все, ґрунтовно та глибоко аналізується актуальність наукової проблеми, якій присвячена дисертаційна робота. Частина інформації стосується експериментальних результатів, які стали підґрунтям для подальших клінічних та лабораторних досліджень. Далі послідовно та поетапно, під критичним кутом, з посиланням на інші думки аналізуються найважливіші з отриманих численних показників, підкреслюються встановлені закономірності, обговорюються виявлені фактори ризику формування карієсу зубів та

хронічного катарального гінгівіту, а також основні патогенетичні чинники асоційованого перебігу цих захворювань у дітей шкільного віку, при цьому механізми формування асоційованого перебігу карієсу і хронічного катарального гінгівіту наведені у вигляді схеми. Завершують викладення матеріалу підсумки клінічних досліджень з оцінки ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу, залежно від низки чинників. Певний наголос зроблений на клінічних аспектах застосування даного комплексу, підкреслюється важливе наукове значення отриманих у дослідженні результатів.

До **зауважень** слід віднести не зовсім коректне оформлення згаданої схеми на стор. 285 та деякі стилістичні огріхи, які, загалом, не знижують теоретичної та практичної цінності узагальнення.

Висновки, яких у роботі 13, містяться на 6 сторінках, логічно випливають з результатів дослідження, цілком обґрунтовані та повною мірою відповідають поставленим завданням. **Практичні рекомендації** викладені на 3 сторінках мають чітку практичну спрямованість, детально, розгорнуто та відночас, конкретно сформульовані, містять певні алгоритми застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу.

Список використаних джерел наведений на 42 сторінках та містить 408 літературних джерел, з яких 217 кирилицею та 191 латиницею. Список оформлений, відповідно до чинних вимог.

Автореферат дисертації Трубки І. О. за структурою відповідає вимогам. Положення, викладені в авторефераті, є ідентичними таким, що наведені у дисертації, зміст автореферату повною мірою відбиває основний зміст роботи.

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.

Матеріали дисертації широко оприлюднені у доповідях на численних наукових конференціях, форумах, з'їздах та конгресах.

У докторській дисертації результати своєї кандидатської дисертації Трубка І. О. не використовувала.

Під час аналізу дисертації виникли **запитання**:

1. Яким чином в експериментальних дослідженнях обґрунтований вибір мінеральних вод для додавання у них вітаміну Д3?
2. Які, з Вашої точки зору, організаційні та клінічні перспективи сімейних підходів до застосування лікувально-профілактичних заходів у дітей та батьків щодо асоційованого перебігу карієсу зубів та хронічного катарального гінгівіту?

3. Яке місце у розробленому лікувально-профілактичному комплексі Ви відводите підвищенню карієсрезистентності емалі зубів? Яким чином можливо здійснювати таку корекцію?

4. Чому у молекулярно-генетичному дослідженні дітей та батьків Ви обрали саме гени IL-1 β , GSTM1, GSTT1, MMP13? Яке клінічне значення мають отримані в цьому дослідженні результати?

Отримані у дисертаційному дослідженні результати мають суттєве значення для теоретичної та практичної стоматології. Зроблені зауваження не є принциповими та не знижують наукової цінності дослідження.

Висновок.

Дисертаційна робота **Трубки І. О. «Клініко-експериментальне обґрунтування первинної профілактики карієсу зубів і хронічного катарального гінгівіту у дітей шкільного віку»**, що представлена на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, є завершеним самостійним комплексним науковим дослідженням, яке виконане на високому науково-методичному рівні та має безперечне наукове та практичне значення. Робота містить нове вирішення актуальної наукової проблеми щодо клініко-експериментального обґрунтування 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. За своєю актуальністю, обсягом проведеного дослідження, науковою новизною, достовірністю та обґрунтованістю отриманих результатів та висновків дисертація **Трубки І. О. «Клініко-експериментальне обґрунтування первинної профілактики карієсу зубів і хронічного катарального гінгівіту у дітей шкільного віку»** відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24.07.2013 року (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів №656 від 10.08.2015 року та №1159 від 30.12.2015 року) щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія.

Офіційний опонент,
професор кафедри стоматології №1
Донецького національного медичного
університету МОЗ України,
доктор медичних наук, професор



О. А. Удод

