

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри дитячої терапевтичної стоматології та профілактики стоматологічних захворювань Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктора медичних наук, професора Савичука Олександра Васильовича на дисертаційну роботу Кузь Ірини Олексіївни «Профілактика та лікування хронічного катарального гінгівіту у дітей молодшого шкільного віку з цукровим діабетом I типу», подану на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 221 Стоматологія

Актуальність.

В Україні, як і в усьому світі, в останні роки спостерігається зростання кількості людей, що хворіють на цукровий діабет I типу. Резолюцією ООН в 2006 році цукровий діабет визначений як нова всесвітня загроза, що погіршує економіку країн, спричиняючи інвалідизацію хворих.

Особливу занепокоєність викликає захворюваність на цукровий діабет (ЦД) дітей та підлітків, що хвилеподібно зростає з віком. Запальні процеси пародонту у хворих дітей є прямим наслідком та ускладненням цукрового діабету.

Інсулінзалежний цукровий діабет призводить до значної дисфункції секреторної здатності слинних залоз, що викликає підвищену сприйнятливність до пародонтопатогенів, надає значний вплив на гомеостаз порожнини рота. Підвищений рівень глюкози в крові посилює продукцію медіаторів запалення, а руйнування пародонту напряму пов'язане з біологічною активністю прозапальних цитокінів. Перспективним напрямком досліджень у діагностиці та лікуванні хронічних захворювань пародонта є вивчення рівня експресії рівня IL-18 у слині дітей, хворих на ЦД. Тому особливого значення набуває подальше дослідження етіології і патогенезу хронічного катарального гінгівіту (ХКГ) у дітей з ЦД I типу, виявлення індивідуальних значущих чинників з метою підбору ефективної персоніфікованої схеми лікування і профілактики.

Дисертаційна робота Кузь І.О. присвячена підвищенню ефективності лікування хронічного катарального гінгівіту у дітей молодшого шкільного віку,

хворих на цукровий діабет I типу, шляхом розробки патогенетично обумовленого лікувально-профілактичного комплексу, а вибраний напрямок науково-дослідної роботи є актуальним для сучасної стоматології

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконувалась в рамках науково-дослідної роботи НДІ Генетичних та імунних основ розвитку патології та фармакогенетики Української медичної стоматологічної академії (нині Полтавський державний медичний університет) (№ держреєстрації 0117U005251) та спільної з кафедрою педіатрії №2 УМСА планової науково – дослідної роботи «Вивчення патогенетичних механізмів реалізації найбільш поширених захворювань дитячого віку, оптимізації діагностики та лікування» 2017-2021 рр. (№ держреєстрації 0117U004683), а також в рамках науково-дослідної роботи кафедри дитячої стоматології ПДМУ «Удосконалення прогнозування, діагностики, лікування та профілактики захворювань зубів та пародонту у дітей з урахуванням екзогенних та ендогенних факторів ризику» 2022-2026 рр. (№ держреєстрації 0122U000204). Дисертантка була безпосереднім виконавцем фрагментів зазначених науково-дослідних тем.

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

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації сформульовані у дисертації є обґрунтованими, вагомими, базуються на достатній кількості об'єктів та матеріалів досліджень. Використані автором методи дослідження є адекватними меті та завданням дослідження, сучасними, інформативними. Представлений у роботі ілюстративний матеріал повністю відповідає результатам досліджень.

Загальний обсяг проведених досліджень, застосовані методи, результати статистичної обробки даних, представлені дисертанткою, дозволяють судити про достатню міру обґрунтованості та достовірності основних положень дисертації.

Наукова новизна досліджень полягає у наступному:

Авторкою доповнені дані про ступінь важкості та перебіг хронічного катарального гінгівіту у дітей молодшого шкільного віку з цукровим діабетом I типу. Дисертантка досягла подальшого розвитку концепція етіології та патогенезу хронічного катарального гінгівіту у дітей з цукровим діабетом I типу.

Встановлено, що вміст ІЛ-18 в ротовій рідині соматично здорових дітей молодшого шкільного віку без ознак хронічного катарального гінгівіту складає $3,41 \pm 0,25$ пг/мл, у соматично здорових дітей з ХКГ - $5,74 \pm 0,27$ пг/мл, у дітей з ЦД I типу без ознак запалення ясен - $14,87 \pm 1,11$ пг/мл, у дітей з ЦД I типу та ХКГ - $70,91 \pm 7,48$ пг/мл, а саме в 20,79 разів більше, ніж в групі здорових дітей без ознак запалення пародонту. Вміст ІЛ-18 в ротовій рідині дітей, хворих на цукровий діабет I типу зі здоровими яснами в 4,74 рази більший відповідного показника в групі соматично здорових дітей зі здоровими яснами.

Запропоновано вважати потенційним біомаркером запалення пародонту підвищений рівень ІЛ-18 в ротовій рідині у дітей молодшого шкільного віку з цукровим діабетом I типу за відсутності клінічних проявів запалення ясен.

Авторкою було проведено дослідження стану балансу в циклі NO (критерію поляризації макрофагів) ротової рідини дітей з цукровим діабетом I типу. Визначено активність індукцибельної NO-синтази, що дозволяє оцінити поляризацію макрофагів у бік «класично» активованих в групі дітей, хворих на хронічний катаральний гінгівіт на фоні цукрового діабету I типу в 1,35 разів більше, ніж в групі соматично здорових дітей без ознак запалення ясен.

Внаслідок виконання даної роботи на підставі отриманих даних обґрунтований та розроблений метод лікування хронічного катарального гінгівіту у дітей з цукровим діабетом I типу.

Практичне значення одержаних результатів.

Отримані в ході дослідження результати мають теоретичне і практичне значення для сучасної стоматології та можуть бути використані з метою

покращення проведення профілактичної роботи та якості надання стоматологічної допомоги дітям з ЦД I типу.

Отримані результати поширеності хронічного катарального гінгівіту у дітей з цукровим діабетом I типу можуть використовуватись для планування та надання стоматологічної допомоги.

За результатами дослідження отримане авторське право на твір «Спосіб лікування хронічного катарального гінгівіту у дітей молодшого шкільного віку хворих на цукровий діабет I типу» / О.В. Шешукова, І.О. Кузь // Свід. UA 102574, опубл. 16.02.2021 (Додаток Е).

Отримане авторське право на твір «Опитувальник стоматологічний для дітей і батьків» / О.В. Шешукова, І.О. Кузь // Свід. UA 95621, опубл. 24.01.2020 (Додаток А).

Отримане авторське право на твір «Спосіб прогнозування рівня інтерлейкіну-18 в ротовій рідині дітей, хворих на цукровий діабет I типу» / О.В. Шешукова, І.О. Кузь // Свід. UA 107822, опубл. 06.09.2021 (Додаток В).

Отримано технологію «Технологія прогнозування рівня інтерлейкіну-18 в ротовій рідині дітей, хворих на цукровий діабет I типу» / О.В. Шешукова, І.О. Кузь // Державний реєстраційний номер: 0621U000100 (Додаток Г).

Отримані автором в ході виконання дослідження результати були впроваджені в клінічну практику КП «Міська дитяча клінічна стоматологічна поліклініка Полтавської міської ради», КП «Полтавський обласний центр стоматології – стоматологічна поліклініка Полтавської обласної ради». Наукові розробки також використовуються в навчальному процесі на кафедрах дитячої стоматології ПДМУ, дитячої стоматології з профілактикою стоматологічних захворювань ПДМУ.

Обґрунтованість та достовірність наукових положень, висновків, заключень, сформульованих у дисертації.

Достовірність отриманих результатів основних наукових положень та висновків базується на достатньому обсязі виконаних клінічно-лабораторних досліджень. Використані автором методи дослідження є адекватними меті та

завданням дослідження, сучасними, інформативними. Представлений у роботі ілюстративний матеріал повністю відповідає результатам досліджень.

Проведена автором статистична обробка фактичного матеріалу підтверджує достовірність отриманих результатів; їх обговорення, висновки та практичні рекомендації дозволяють констатувати достатній рівень обґрунтованості сформульованих дисертанткою наукових положень, що доповідались на 11 науково-практичних конференціях.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За матеріалами дисертації авторкою опубліковано 43 наукові роботи, з них 9 – у провідних фахових журналах, включених до переліку наукових фахових видань України і затверджених МОН України; 3 – у періодичних наукових виданнях, що входять до науково-метричної бази Scopus, 1 – у періодичних наукових виданнях, що входять до науково-метричної бази Web of Science, отримано 3 свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір, 1 технологія, 24 тез доповідей та 1 стаття у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій, 1 стаття у колективній монографії.

Оцінка змісту дисертації.

Дисертаційна робота Кузь І.О.. написана згідно до вимог, що висувають до написання дисертацій на здобуття наукового ступеню доктора філософії, має відповідну структуру та обсяг.

Дисертація викладена державною мовою складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Об'єкти та методи дослідження», 2-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків.

Матеріал дисертації викладений на 217 сторінках друкованого тексту, ілюстрований 19 таблицями та 27 рисунками, містить 7 додатків, у списку літератури 213 використаних джерел, з них латиницею – 135.

В **анотації** українською та англійською мовами стисло надані результати дослідження із зазначенням їхньої актуальності та практичного значення, а також представлений список публікацій дисертантки за темою даної роботи.

Вступ дисертації має традиційну будову і включає розкриття актуальності теми, мету і завдання дослідження, у ньому представлені об'єкт та предмет дослідження, наведена наукова новизна та практична значимість роботи, структура та кількість публікацій.

Зауважень до вступу не має.

Розділ «**Огляд літератури**» викладений на 25 сторінках та має чотири підрозділи, в яких розглядаються сучасні дані про вплив ЦД I типу на стан органів порожнини рота у дітей, наведений огляд методик дослідження ротової рідини у дітей із ЦД I типу та вплив показників цитокінового профілю на розвиток захворювань пародонту у таких дітей, а також представлений огляд сучасних методів профілактики та лікування гінгівіту у дітей, хворих на цукровий діабет I типу. Матеріал викладений з аналітичної точки зору, поданий логічно. Авторкою використані сучасні літературні джерела, більша з яких англійською мовою, що дає можливість на високому рівні проаналізувати стан проблеми, що вивчається. Кожний із підрозділів закінчується висновком.

Зауваження до розділу. У огляді літератури виявлені деякі стилістичні та орфографічні помилки.

Другий розділ «**Об'єкти і методи дослідження**» (18 стор.) складається з 2-х підрозділів. У першому підрозділі описаний дизайн дослідження, представлений контингент дітей, наведені критерії включення та виключення, описані профілактичні комплекси, як запропонований дисертанткою, так і стандартний.

Матеріали, методи та обсяг досліджень представлені в таблиці 2.1 «Характеристика контингенту дітей та проведених досліджень», що ілюструє весь обсяг проведених досліджень.

У другому підрозділі авторка наводить перелік використаних в дисертаційній роботі методів дослідження, серед них опитування за особисто запропонованою автором анкетною, а також клінічні методи дослідження, методика визначення рівня ІЛ-18 в ротовій рідині, методика визначення стану балансу про- та протизапальних ферментів циклу NO у ротовій рідині дітей,

також представлена методика лікування хронічного катарального гінгівіту у дітей, хворих на цукровий діабет I типу та методи статистичної обробки отриманих результатів досліджень.

Зауваження до розділу. Підрозділ 2.2.1 містить розгорнутий опис загальновідомих діагностичних методів індексного оцінювання, доцільно наводити виключно інформацію щодо критеріїв такого оцінювання.

Розділ 3 «Клінічна та імунологічна характеристика хронічного катарального гінгівіту у дітей, хворих на цукровий діабет I типу» (19 стор.) має 3 підрозділи. В ньому представлені отримані авторкою дані щодо стоматологічного статусу дітей з цукровим діабетом I типу, наведені результати аналізу даних особистого та сімейного анамнезу, що були отримані в ході використання запропонованого дисертанткою опитувальника якості життя, представлені дані щодо рівня ІЛ-18 та стану балансу про- та протизапальних ферментів циклу NO в ротовій рідині дітей з хронічним запаленням ясен на тлі цукрового діабету I типу та дітей груп порівняння.

Дисертанткою показано, що соматично здорові діти з хронічним катаральним гінгівітом мали легкий ступінь гінгівіту, про що свідчили показники індексів РМА ($22,82 \pm 0,78\%$), гінгівального індексу (GI) за Loe, Silness ($0,88 \pm 0,04$ балів) та ІК ($0,72 \pm 0,05$ балів). Запальний процес в яснах у дітей хворих на хронічний катаральний гінгівіт на фоні цукрового діабету I типу відповідав середньому ступені тяжкості (РМА – $42,77 \pm 1,31\%$, гінгівальний індекс (GI) $1,81 \pm 0,05$ балів, ІК $1,08 \pm 0,07$ балів).

Проведене авторкою анкетування за допомогою особисто розробленого опитувальника свідчить про низьку обізнаність батьків обстежених дітей щодо стоматологічної профілактики та догляду за порожниною рота, причини та наслідки розвитку запалення в тканинах пародонту. Батьки не приділяють увагу проведенню адекватної гігієни порожнини рота особисто, не користуються додатковими засобами гігієни та не контролюють проведення гігієнічних заходів дітьми. Менш ніж 5% батьків звертаються до лікаря-стоматолога з

профілактичною та лікувальною метою з приводу стану пародонту у дітей, що потребує посилення санітарно-освітньої роботи.

У дітей з цукровим діабетом I типу та хронічним катаральним гінгівітом дисертанткою визначений найвищий рівень ІЛ-18 - $70,91 \pm 7,48$ пг/мл у порівнянні з дітьми з ЦД1 типу зі здоровими яснами - $14,87 \pm 1,11$ пг/мл ($p < 0,05$), соматично здоровими дітьми з ХКГ - $5,74 \pm 0,27$ пг/мл та здоровими дітьми без запалення ясен - $3,41 \pm 0,25$ пг/мл.

За допомогою регресійного аналізу дисертантка встановила зв'язок між вмістом ІЛ-18 та станом пародонту, який оцінювали за пародонтальним індексом Sillness, Loe та довела, що підвищення рівня ІЛ-18 є біомаркером запальних процесів в тканинах ясен у дітей, хворих на цукровий діабет I типу.

В результаті проведеного дисертанткою визначення активності ізоформ NO-синтаз, NO₂ та аргінази в ротовій рідині соматично здорових дітей та дітей з цукровим діабетом I типу показано, що цукровий діабет I типу призводить до збільшеної продукції NO шляхом впливу на активність iNOS.

Розділ написаний логічно, із аналітичним викладенням матеріалу, ілюстрований 10 таблицями, наведені етапи проведеного авторкою регресійного аналізу, кожний підрозділ має узагальнення отриманих даних.

Зауважень до розділу не має.

В четвертому розділі **«Вплив лікувально-профілактичного комплексу на клінічні та біохімічні показники ротової рідини у обстежених дітей в динаміці спостереження»** (25 стор.) містить 2 підрозділи докладно представлені обґрунтування і реалізація лікувально-профілактичного комплексу, описані складові комплексу, висвітлені механізми дії. У підрозділі 4.2 представлені дані щодо динаміки стану пародонту, гігієни порожнини рота, балансу ферментів циклу NO (критерію поляризації макрофагів) в ротовій рідині дітей, хворих на цукровий діабет I типу під дією лікувально-профілактичного комплексу.

Авторкою за даними клінічних та лабораторних показників доведений позитивний вплив запропонованого комплексу у всіх групах дослідження. В

кінці підрозділу представлена виписка із історії хвороби дитини, ілюстрована 3 фотографіями в динаміці спостереження, що свідчить про позитивну дію запропонованого дисертанткою лікування.

Розділ написаний логічно, аргументовано, всі опрацьовані дисертантом дані представлені у 7 таблицях.

Зауваження до розділу. Підрозділ 4.1 доцільно було б назвати «Обґрунтування і реалізація лікувально-профілактичного комплексу»

У розділі **«Аналіз та узагальнення результатів дослідження»** дисертантка докладно (на 25 сторінках) аналізує отримані в попередніх розділах результати. Авторка аналітично розглядає дані дослідження, висловлює особисті погляди, що свідчить про ґрунтовну обізнаність здобувача з питань дисертаційної роботи. Розділ ілюстрований 27 малюнками, які представляють дані щодо кожного показника, що вивчався. Це дає змогу оцінити логічність обраних методів дослідження, їх інформативність, впевнює у позитивному результаті проведеного лікування. Авторка показує, що запропонований лікувально-профілактичний комплекс покращив стан гігієни порожнини рота та знизив ступінь запалення ясен у дітей з ЦД I типу та ХКГ, а саме індекс РМА зменшився на 52,98% ($p < 0,05$), гінгівальний індекс (GI) за Sillness, Loe зменшився на 24,04% ($p < 0,05$), індекс кровоточивості за Mühlemann H.R. зменшився на 41,12%. Позитивний ефект зберігався протягом 6 місяців

Висновки (їх 7) ґрунтуються на даних детального аналізу результатів проведених досліджень, відповідають меті й встановленим завданням, переконливі, аргументовані, логічно витікають з результатів та їх узагальнення, сформульовані чітко, містять вичерпну та суттєву інформацію, отриману в ході дослідження.

Практичні рекомендації чіткі, побудовані логічно, що робить їх актуальними для застосування практичним лікарем-стоматологом.

Бажано їх видати у вигляді інформаційного листа чи іншого наочного матеріалу для практичного лікаря-стоматолога.

Список використаних джерел містить 213 бібліографічних джерел, з них 78 – кирилицею та 135 – латиницею, є інформативними та відповідають основному змісту дисертації.

В додатках (7) представлені копії свідоцтв про реєстрацію права на твір, анкета-опитувальник, реєстраційна карта технологій, список публікацій за темою дисертації, акти впроваджень.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації).

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації.

У дисертації є деяка кількість стилістичних та пунктуаційних помилок, описок, невдало побудованих речень.

Зауваження не знижують наукової цінності матеріалу і мають переважно рекомендаційний характер. Принципових зауважень щодо оформлення дисертації, представлення результатів дослідження та їх аналізу немає.

В плані дискусії хотілось би почути відповіді на питання:

1. Ви вказуєте, що як основу для опитувальника використані проект EGONID II, 2008, та стоматологічний опитувальник ВООЗ, 2013, чим запропонована Вами анкета відрізняється?

2. Чому досліджували тільки один інтерлейкін, а не у парі з протизапальним?

3. В які періоди основного захворювання ви проводили стоматологічне обстеження пацієнтів та чи було враховано тривалість основного захворювання?

Висновок

Представлена для присудження ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я», 221 - «Стоматологія» дисертаційна робота Кузь Ірини Олексіївни «Профілактика та лікування хронічного катарального гінгівіту у дітей молодшого шкільного віку з цукровим діабетом I типу» є завершеною

самостійною науковою працею, виконаною під керівництвом доктора медичних наук, професорки Шешукової Ольги Вікторівни, в якій наведено теоретичне узагальнення та новий підхід до вирішення актуальної задачі - підвищення ефективності лікування хронічного катарального гінгівіту у дітей молодшого шкільного віку, хворих на цукровий діабет I типу шляхом розробки патогенетично обумовлених лікувально-профілактичних схем.

За актуальністю, методичним рівнем виконання, новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю наукових положень і висновків, їх достовірністю та повнотою викладу в опублікованих працях, дисертаційна робота Кузь Ірини Олексіївни відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44. та сучасним вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом Міністерства освіти і науки України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертації», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 221 Стоматологія.

Офіційний опонент

завідувач кафедри

дитячої терапевтичної стоматології

та профілактики стоматологічних захворювань

Національного медичного університету

імені О.О.Богомольця

доктор медичних наук, професор



Олександр Савичук