

ВІДГУК

офіційного опонента

доктора медичних наук, професора Гасюк Наталії Володимирівни
на дисертаційну роботу Бауман Софії Сергіївни на тему:
«Патогенетичне обґрунтування первинної та вторинної профілактики
хронічного катарального гінгівіту у дітей з хронічними гастродуоденітами»,
представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 44.601.019
наказ МОН №765 від 02.07.2021)

Полтавського державного медичного університету з правом прийняття до
розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня
доктора філософії з галузі знань
22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 221 – «Стоматологія»

Актуальність теми дисертації.

Актуальність проблеми, обраної авторкою не викликає сумніву, оскільки у повсякденній клінічній практиці пацієнти, які звертаються за стоматологічною допомогою з приводу захворювань тканин пародонта, представляють одну з найскладніших проблем через труднощі у своєчасній діагностиці та лікуванні. Саме тому, питання цитокінових і генетичних маркерів-показників індивідуального стану організму є перспективним науковим напрямком не тільки для підвищення якості персоніфікованої діагностики та лікування захворювань тканин пародонта, а й для визначення загальносоматичного здоров'я пацієнтів.

Особливої актуальності дане дослідження набуває в світлі напрацювань останніх років, стосовно того, що більшість запальних захворювань тканин пародонта є багатофакторними із генетичним компонентом. У патогенезі генетичного фактора лежить варіативність генів чи їх поліморфізм. Вищенаведені спадкові фактори можуть бути пов'язані із цілими локусами хромосоми – мультигенні захворювання.

У зв'язку з цим, у терапії захворювань тканин пародонта важливого значення набуває включення в комплекс діагностично-профілактичних заходів, які характеризуються малоінвазивністю та доступністю на стоматологічному прийомі, надають можливості прогнозування розвитку патологічних процесів даної анатомічної локалізації та сприяють прискоренню відновлення бар'єрної функції слизової оболонки порожнини рота, здійснюючи при цьому

мінімальний побічний вплив на організм в цілому і забезпечуючи можливість динамічного спостереження.

Механізми порушення гомеостазу епітелію ясен тісно пов'язані із процесами регенерації, диференціації та десквамації і відіграють одну із провідних ролей у патогенезі захворювань тканин пародонта і особливої гостроти це питання набуває в світлі поєднаності нозологічних одиниць із патологією травної системи, беручи до уваги аспекти ембріогенезу.

В останні роки з'явилося безліч діагностичних критеріїв захворювань тканин пародонта, вивчено можливість їх клінічного застосування, проте ефективність лікування даних захворювань поки недостатня.

Існують лише поодинокі роботи, щодо рівня прозапальної та протизапальної цитокінової активності при патології тканин пародонта, але в них оминули увагу питання локалізованості чи генералізованості запальних та запально-дистрофічних змін тканин пародонта, віковий аспекти та супутня соматична патологія.

В більшості клітин NF- κ B зв'язаний з інгібуючим білком I κ B- α та існує в неактивній формі в цитоплазмі. Стан балансу про- та протизапальних цитокінів IL-1 β та IL-10 може залежати від рівня експресії I κ B- α .

Вивчення цих взаємозв'язків сприятиме визначенню предикторів розвитку запальних захворювань тканин пародонта. Рівень експресії інгібіторної субодиниці NF- κ B – I κ B- α при хронічному катаральному гінгівіті у дітей до теперішнього часу не визначений.

Тому представлений на рецензування рукопис, є актуальним та перспективним напрямком досліджень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконувалась в рамках науково-дослідної роботи НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Української медичної стоматологічної академії (№держреєстрації 0117U005251), спільної з кафедрою педіатрії №2 Української медичної

стоматологічної академії, НДР «Вивчення патогенетичних механізмів реалізації найбільш поширених захворювань дитячого віку, оптимізації діагностики та лікування» 2017-2021 рр. (№держреєстрації 0117U004683). Авторка є співвиконавцем даних наукових робіт.

Ступінь обґрунтованості положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації.

Обґрунтованість положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна, повнота викладення в опублікованих працях базуються на наступному:

– авторка ретельно вивчила останні дані літератури щодо сучасних поглядів на вплив соматичної патології на стан органів порожнини рота у дітей, окреслила регуляційну роль транскрипційного ядерного фактора NFκB в патогенезі хронічних запальних процесів із акцентом на значення дисфункції цитокінової регуляції імунобіологічних процесів в патогенезі захворювань пародонту у дітей та навела інформацію стосовно сучасних підходів до профілактики запальних процесів у пародонті у дітей з патологією травної системи;

– мета та завдання дослідження, що чітко сформульовані, логічно відображають суть роботи;

– загальний план дослідження грамотно висвітлений та передбачав досягнення мети та реалізацію поставлених завдань у декілька етапів. В результаті обстеження 326 дітей віком від 6 до 12 років: соматично здорових, хворих на катаральний гінгівіт без супутньої соматичної патології та хворих на катаральний гінгівіт з хронічним гастродуоденітом, які проживають на території Полтавської області, було сформовано групу із 50 дітей, яка включала 20 дітей – хворих на катаральний гінгівіт без соматичної патології, 20 дітей – хворих на катаральний гінгівіт і хронічний гастродуоденіт та 10 здорових дітей, які і склали контрольну групу. Даний розподіл на групи динамічного спостереження та застосований авторкою комплексний підхід дав можливість

візуалізувати зміни кількісних параметрів клінічних методів обстеження (індексної оцінки) та цитокінового профілю (IL-1 β , IL-10) та оцінити рівень експресії мРНК гену ІкВ- α , із подальшою оцінкою ефективності запропонованих методів профілактики.

– наукові положення базуються на отриманих дисертантом власних результатах, які коректно оброблені та інтерпретовані з використанням сучасних статистичних методів оцінки;

– висновки обґрунтовані, відповідають поставленим завданням;

– практичні рекомендації підтверджені актами впровадження отриманням авторського права на твір та патенту на корисну модель.

Наукова новизна одержаних результатів.

У результаті проведеного дослідження Бауман С.С., вперше встановлено, що рівень експресії м-РНК інгібіторної субодиниць ядерного фактору транскрипції кВ - ІкВ α в епітелії ясен залежить від ступеню тяжкості запалення тканин ясен у дітей з хронічним гастродуоденітом.

Результатами роботи Бауман С.С., доведено, що соматично здорові діти і діти з хронічним гастродуоденітом при наявності хронічного катарального гінгівіту мали нижчий рівень експресії ІкВ α , ніж діти контрольної групи.

Авторкою вперше оцінений баланс про- та протизапальних цитокінів IL-1 β , IL-10 в ротовій рідині у дітей молодшого шкільного віку у з хронічним гастродуоденітом.

Дисертанткою обґрунтований та розроблений метод лікування хронічного катарального гінгівіту у дітей з хронічними гастродуоденітами. На підставі визначених особливостей перебігу хронічного катарального гінгівіту та прогностичних критеріїв його розвитку обґрунтований та розроблений індивідуалізований підхід до його профілактики.

У представлений роботі отримала подальшого розвитку проблема концепції етіології та патогенезу хронічного катарального гінгівіту у дітей з патологією травного каналу.

Практичне значення отриманих результатів.

Результати проведених клініко-лабораторних досліджень отримані Бауман С.С., мають теоретичне і практичне значення для клініки дитячої терапевтичної стоматології, педіатрії та гастроентерології. Дані стосовно поширеності хронічного катарального гінгівіту в дітей з хронічним гастродуоденітом можуть використовуватись для планування систем профілактики та надання стоматологічної допомоги дитячому населенню. Визначені величини лабораторних показників ротової рідини та індексні параметри оцінки стану тканин пародонта рекомендовано використовувати для вибору схеми індивідуалізованої профілактики та оцінки ефективності профілактичних заходів у дітей з хронічним гастродуоденітом.

За результатами дослідження отриманий патент на корисну модель та авторське право на твір.

Результати, отримані в ході виконання даної роботи, 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, стоматології дитячого віку Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, дитячої стоматології Івано-Франківського національного медичного університету, стоматології дитячого віку Буковинського державного медичного університету.

Повнота викладення основних результатів дисертації в наукових і фахових виданнях.

Анотація та публікації ідентичні головним положенням дисертації. Результати дисертаційного дослідження, проведеного Бауман С.С., висвітлені в 17 наукових працях, з них 5 – у провідних фахових журналах, включених до

переліку наукових фахових видань України і затверджених МОН України; 1 – у періодичних наукових виданнях інших держав, що входять до науково-метричної бази Scopus. Отримано 1 патенти України на корисну модель, 1 свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір. Опубліковано 9 тез доповідей у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій.

Результати дослідження оприлюднено та обговорено на 3 обласних науково-практичних конференціях, на 5 науково-практичних конференціях з міжнародною участю та на всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених.

Оцінка структури, змісту та форми дисертації.

Дисертація Бауман С.С., має стандартну для наукових досліджень подібного роду структуру, Робота побудована в традиційному стилі, викладена українською мовою на 179 сторінках машинопису. Рукопис складається із анотації, вступу, огляду літератури, розділу «Об'єкти та методи дослідження», 2-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаної літератури та додатків. Дисертація ілюстрована 14 таблицями та 19 рисунками. Список використаних джерел включає 206 найменувань, із яких 151 кирилицею та 55 латиницею.

Характеристика розділів, оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому.

У **анотації** українською та англійською мовами репрезентовані найбільш вагомні результати дослідження із увагою на наукову новизну та наведений список публікацій за темою дисертаційної роботи.

У **вступі**, на 8 сторінках міститься повна характеристика стану досліджуваної проблеми на сьогодні з позиції теоретичного та клінічного значення, актуальність теми дисертаційної роботи, її мета, завдання, наукова новизна, практична значимість, а також інформацію щодо взаємозв'язку

роботи із науковими програмами, детально наведений комплекс застосованих методів дослідження; впровадження отриманих результатів; особистий внесок дисертантки; перелік наукових конференцій, на яких були анонсовані основні положення дисертаційного дослідження, перелік публікацій за матеріалами роботи та структура й обсяг дисертації.

У розділі 1 «Огляд літератури», який викладений на 38 сторінках комп'ютерного тексту та містить 4 підрозділи, залежно від проблематики, наведено дані стосовно впливу соматичної патології на стан органів порожнини рота у дітей, ролі транскрипційного NF-κB в патогенезі хронічних запальних процесів та значення дисфункції цитокінової регуляції імунобіологічних процесів в патогенезі захворювань пародонту у дітей, і інформація яка відображає сучасні підходи до профілактики запальних процесів у пародонті у дітей з патологією травної системи;

Аналіз літературних джерел проведений авторкою роботи, дозволив чітко сформулювати шляхи досягнення поставленої мети в дисертаційному дослідженні. Слід відмітити стиль викладення матеріалу, що полегшує сприйняття змісту роботи та в черговий раз підкреслює, що дане дослідження має актуальність та глибоке теоретичне і клінічне значення.

У розділі 2 «Об'єкти та методи дослідження», який викладений на 15 сторінках, і містить два підрозділи авторка вдало окреслила дизайн роботи та сформулювала групи клінічних спостережень. Для досягнення мети та вирішення поставлених завдань у процесі виконання дослідження здобувачка застосувала інтегрований підхід із доповненням основних клінічних методів лабораторними, а саме визначення рівня експресії м-РНК гену ІκВ-α в епітеліоцитах ясен та кількісних параметрів прозапального ІЛ-1β та протизапального ІЛ-10 в ротовій рідині) та статистичним в динаміці.

Слід відзначити, стиль описання даного розділу та наявність посилань на нормативні документи (стор. 70, 72, 91) при проведенні комплексу запланованих досліджень. Розділ проілюстрований 2 таблицями, що значно покращує уявлення про загальну структуру роботи.

Розділ 3 під назвою «Клінічна та імунологічна характеристика хронічного катарального гінгівіту у дітей з хронічним гастродуоденітом» має два підрозділи та викладений на 12 сторінках, містить 6 таблиць та 1 рисунок.

Даний розділ висвітлює результати оцінки стоматологічного статусу дітей з хронічним гастродуоденітом, аналіз кількісних параметрів ІЛ-1 β , ІЛ-10 та рівень експресії ІкВ- α у дітей з хронічним катаральним гінгівітом на тлі хронічного гастродуоденіту.

Авторкою констатовано, що діти із хронічним катаральним гінгівітом, які хворіють на гастродуоденіт, мають найвищий рівень ураженості карієсом постійних зубів у порівнянні із дітьми групи контролю та дітьми з хронічним катаральним гінгівітом, а також вищий ступінь запалення ясен. У дітей, що мали одночасно хронічний гастродуоденіт та хронічний катаральний гінгівіт показник рівня ІЛ-1 β був у 1,5 рази вищим, а ІЛ-10 – майже в 2 рази нижчим ніж у соматично здорових дітей з хронічним катаральним гінгівітом.

Отримані результати дослідження створили теоретичне підґрунтя для розробки лікувально-профілактичного комплексу для корекції рівня про- та протизапальних цитокінів у даного контингенту осіб.

Розділ 4 «Оцінка результатів впливу лікувально-профілактичного комплексу на стан гігієни порожнини рота, тканин пародонту, баланс інтерлейкінів ІЛ-1 β , ІЛ-10 та експресію ІкВ- α у дітей з хронічним катаральним гінгівітом на тлі хронічного гастродуоденіту» містить 2 підрозділи, викладений на 20 сторінках, проілюстрований, 6 таблицями та 3 рисунками.

У наведеному розділі репрезентовані питання обґрунтування і реалізації лікувально-профілактичного заходів у обраного контингенту дітей, та результати динамічних спостережень клінічних показників та рівня про-та протизапальних інтерлейкінів ІЛ-1 β , ІЛ-10 та експресії ІкВ- α під впливом запропонованого лікувально-профілактичного комплексу.

У розділі наведений випадок, що дає можливість констатувати клінічну ефективність даного комплексу.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» (викладений на 19 сторінках та проілюстрований, 16 рисунками) в стислому вигляді висвітлює результати проведеного дослідження. Дисертантка обґрунтовано і доказово пояснює найбільш важливі факти і положення. Наглядності матеріалу надають рисунки, що оптимізує сприйняття викладених положень та підтверджує достовірність отриманих даних.

Висновки, у кількості 6, відповідають поставленим завданням, є логічним підсумком розділу результатів власних досліджень та слугують теоретичним підґрунтям для змістовних практичних рекомендацій.

Практичні рекомендації, у кількості 3, дають керівництво для практичної діяльності дитячих стоматологів, лікарів-стоматологів загального прийому та поглиблюють клінічне мислення педіатрів та гастроентерологів.

Список використаних джерел літератури представлений 206 джерелами (з яких 55 англomовних і 151 кирилицею) які відображають загальний зміст роботи.

У **додатках** наведений список опублікованих праць за темою дисертаційної роботи, дані стосовно апробації основних положень, документація яка підтверджує пріоритетність результатів дослідження та акти впровадження.

Виходячи із зазначеного, слід констатувати, наявність всіх необхідних розділів, що характеризує дане дослідження, як завершену науково-кваліфікаційну працю, що викладена й оформлена у повній відповідності з основними вимогами Департаменту Атестації Кадрів МОН України.

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

Результати аналізу матеріалів дисертації Бауман С.С. на тему «Патогенетичне обґрунтування первинної та вторинної профілактики

хронічного катарального гінгівіту у дітей з хронічними гастроуденітами», дають можливість констатувати відсутність ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації.

Недоліки дисертації щодо її змісту й оформлення.

Разом із загальною позитивною оцінкою дисертаційної роботи необхідно вказати на редакційні та, механічні помилки, які наявні у рукописі. Деякі із них мають дискусійний характер.

1. Доцільно, щоб розділ 1 «Огляд літератури» мав назву, яка б лаконічно відображала сучасні погляди на задачу, яка вирішується в роботі. Даний розділ є доволі об'ємним, беручи до уваги загальну кількість сторінок у рукописі.

2. У розділі 2, не доцільним є акцентування уваги на загальновідомих спеціальних методах обстеження (зокрема індексна оцінка стану тканин пародонта), які є традиційним.

3. При описанні методів дослідження, характеризуючи клінічні (підрозділ 2.2.1) наведено «індекс РМА з використанням проби Шиллера-Писарева». Це є два різні гінгівальні індекси і методика їх проведення також різна (стор. 72).

4. Деякі скорочення, зокрема цитокінів доцільно подавати однотипно по всій роботі, дотримуючись англійської (IL-1 β , IL-10) або української (ІЛ-1 β , ІЛ-10) аббревіатури.

4. По ходу роботи авторка часто вживає поняття «пародонт», до прикладу стор. 92, коли характеризує зниження показника ІЛ-10 з наростанням ступеня важкості запалення пародонта, що є не зовсім коректним адже клінічно оцінювалася лише одна із складових поняття «пародонт» це ясна.

5. Деякі складові розділу 4, зокрема інформацію яку викладено на 95 та 96 сторінках, доцільно винести в аналіз та узагальнення результатів дослідження. Назва розділу дещо відрізняється від зазначеної у змісті.

6. У наданому рукописі зустрічаються деякі застарілі, не номенклатурні терміни, зокрема «шлунково-кишковий тракт» доцільно анонсувати як «травна система» стилістичні огріхи при описанні аналізу морфологічних змін в яснах

при хронічному катаральному гінгівіті, до прикладу стор. 45, морфологічно-функціональна властивість ясен», більш доцільним є термін «організація», «без'ядерні мертві клітини» це «рогові лусочки» та русизми.

Вказуючи на існуючі недоліки, слід визнати загальний високий рівень поданої до захисту дисертаційної роботи. Зазначені неточності та редакційні огріхи в оформленні рукопису не знижують наукової цінності та висновків дисертації.

Під час опрацювання представленого на рецензування рукопису до дисертантки, в якості дискусії виникли наступні запитання:

1. У Вашій роботі наведені зміни кількісних параметрів цитокінового профілю ротової рідини в динаміці клінічних спостережень. При даному дисбалансі органом мішенню є «ясна» ну відповідні клінічні зміни зафіксовані Вами при обстеженні внаслідок порушення диференціації епітеліоцитів. Тому чи зустрічали Ви роботи, які демонструють взаємозв'язок патології травної системи чи окремих її складових, зокрема слинних залоз із розвитком гінгівіту і відповідно із впливом на дозрівання епітеліоцитів ясен?

2. Беручи до уваги наукові дані, стосовно того що NF-κB активується цілим рядом стимулів, у тому числі й цитокінами, Т- і В-клітинними мітогенами, бактеріальними і вірусними продуктами (всі ліганди TLR, наприклад ліпополісахарид або дволанцюгова вірусна РНК) і факторами стресу. За результатами проведеного дослідження, які можна визначити найбільш ймовірні параметри, що відображають і впливають на зміни рівня експресії ІκВ-α в динаміці клінічних спостережень, у осіб даного контингенту?

Відповідність дисертації встановленим вимогам .

Дисертаційна робота Бауман Софії Сергіївни на тему «Патогенетичне обґрунтування первинної та вторинної профілактики хронічного катарального гінгівіту у дітей з хронічними гастродуоденітами» є завершеною науковою працею, яка присвячена вирішенню актуального питання сучасної стоматології – підвищення ефективності індивідуалізованих профілактичних заходів при

хронічному катаральному гінгівіті у дітей з хронічним гастродуоденітом шляхом застосування патогенетично-обґрунтованих підходів. За основними змістовними ознаками, рівнем актуальності, ґрунтовністю наукових положень, висновків та рекомендацій, науковою новизною, практичним значенням, реалізацією принципів публічності, дисертація цілком відповідає вимогам «Тимчасового порядку присудження ступеню доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року з правками від 9 червня 2021 року № 608 відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – Охорона здоров'я, за спеціальністю 221 – Стоматологія, а її авторка Бауман Софія Сергіївна заслуговує на присвоєння ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент:
доктор медичних наук, професор,
професор кафедри терапевтичної стоматології
Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,
доктор медичних наук, професор

Н.В. Гасюк

Особистий підпис _____

завіряю
 Заступник ректора з кадрових питань
 Тернопільського національного
 медичного університету



Handwritten signature in blue ink, likely belonging to the official reviewer or the author, overlapping the stamp.