

## ВІДГУК

**офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри стоматології Сумського державного університету Лахтіна Юрія Володимировича на дисертаційну роботу Гармаш Ольги Володимирівни за темою: «Патогенез, діагностика та прогнозування стоматологічних порушень в осіб, які народилися з макросомією», представлену на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.22 - стоматологія**

**Актуальність теми дисертації.** Стоматологічна наука та практика швидко змінюється. Розроблюються нові медикаментозні засоби, вдосконалюються технології лікування. Проте методи діагностики та прогнозування захворювань порожнини рота також потребують вдосконалення.

В останні роки досягнуто суттєвого прогресу у вивченні передумов до виникнення багатьох стоматологічних захворювань. Зокрема, популярності набула гіпотеза внутрішньоутробного програмування хвороб, які виникають в онтогенезі.

На особливу увагу спеціалістів різних галузей медицини, зокрема стоматологів, заслуговують особи, внутрішньоутробний період яких проходив з порушеннями. Відомо, що народження з макросомією пов'язане високим ризиком виникнення онкологічних захворювань, ожиріння, підвищення рівня цукру в крові, підвищеного тиску, та подальшого виникнення діабету та хвороб серцево-судинної системи в онтогенезі. У сучасній науковій літературі зустрічаються досить розрізнені повідомлення стосовно стоматологічного статусу осіб, які народилися макросомами.

Проблема не тільки клінічного а й експериментального дослідження впливу перинатального періоду на формування стоматологічної патології є актуальною як з наукової, так і з практичної точок зору. Використання при дослідженні таких нових методів як конфокальна мікроскопія представляється вельми перспективним, так як з'являється можливість дослідження тривимірної структури малих об'єктів.

Актуальність дисертаційної роботи також зумовлена щорічним зростанням кількості новонароджених з макросомією в Україні. Отже, напрямок досліджень Ольги Володимирівни Гармаш за досліджуваною темою є актуальним та своєчасним.

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

Дисертація є фрагментом комплексних науково-дослідних робіт Харківського національного медичного університету МОЗ України «Діагностика та лікування захворювань органів та тканин щелепно-лицевої ділянки» (номер державної реєстрації 0113U002274) строк виконання 2013-2015р. та «Характер, структура та лікування основних стоматологічних захворювань» (номер державної реєстрації 0116U004975) строк виконання 2016-2018, що входять до координаційного плану пріоритетних напрямів, затвердженого Міністерством охорони здоров'я України.

**Наукова новизна дисертаційної роботи.** Наукова новизна досліджень не викликає сумнівів, перекликаючись із задачами дослідження авторкою коректно сформульовані власні інноваційні наробітки.

*Новими результатами дисертації представляються такі:*

Зібрано й узагальнено дані щодо стоматологічного статусу осіб популяції Харківської області та прилеглих (Луганської, Донецької) областей, які народилися з макросомією на різних етапах формування прикусу. Це дало змогу виявити клінічні маркери порушення формування зубощелепної системи, які відбулися перинатально, й обґрунтувати високу поширеність й особливості перебігу стоматологічних порушень у різних вікових періодах.

Уперше встановлено наукові дані щодо структури та поширеності основних стоматологічних захворювань серед осіб, які народилися з макросомією, у віковому аспекті.

Уперше обґрунтовано доцільність використання моделі формування стоматологічних порушень при макросомії на експериментальних тваринах за рахунок залучення до дослідження тварин, у матерів яких вагітність перебігала за одночасного впливу гіподинамії та висококалорійного

харчування.

Уперше за допомогою гістологічних, гістохімічних, імуногістохімічних, морфометричних методів на експериментальних моделях макросомії плода досліджено ультраструктурні зміни м'яких і твердих тканин щелепно-лицевої ділянки, гемодинамічні й ультраструктурні зміни в ендотелії судин. Це дало змогу виявити особливості патогенезу стоматологічних порушень за впливу макросомії.

Уперше за допомогою вивчення тривимірної структури з використанням конфокальної мікроскопії досліджуваних зразків на експериментальних моделях підтверджено та візуалізовано ультраструктурні зміни в тканинах привушних слинних залоз і слизової оболонки ротової порожнини, зокрема малих (молярних) слинних залоз, за впливу макросомії плода.

Уперше розроблено скринінг-опитувальники для респондентів різних вікових категорій та шляхом застосування опитувального методу вперше отримано наукові дані щодо ступеня ризику виникнення патології тканин пародонта та твердих тканин зубів, пов'язаного з перинатальною патологією в анамнезі, спадковістю, рівнем гігієни ротової порожнини, конституцією пацієнта, супутньою патологією, шкідливими звичками, медикаментозною терапією, характером харчування, фізичним навантаженням, а також ступенем впливу материнського або батькового фактора на формування стоматологічних порушень в осіб, які народилися з макросомією.

Уперше проведено комплексне клініко-лабораторне дослідження імунологічного, значного спектра метаболічних показників та фізико-хімічних параметрів, аргументовано інформативність оцінювання організму, зокрема стану зубощелепного апарату, за показниками ротової рідини та проведено аналіз для виявлення залежності між вищезазначеними параметрами в ротовій рідині й стоматологічними порушеннями в осіб, які народилися з макросомією.

Уперше для осіб, які народилися з макросомією, встановлено та

запропоновано як діагностичні маркери відмінності в розподілі частот генотипів й алелей поліморфних варіантів генів-кандидатів, які є генетичними маркерами порушень стоматогнатичної системи та, зокрема, відхилення від регіональних норм термінів прорізування тимчасових зубів, високої інтенсивності карієсу тимчасових і постійних зубів, різних варіантів перебігу захворювань тканин пародонта.

Уперше створено концепцію, що узагальнює використання прогностичних маркерів для осіб різних вікових періодів (на різних етапах розвитку зубощелепної системи), яка встановлює залежність формування стоматологічних порушень від особливостей перебігу внутрішньоутробного періоду в осіб, які народилися макросомами, а саме від гармонійного внутрішньоутробного набору маси тіла, відносної внутрішньоутробної недостатності маси тіла або надмірної маси тіла, поєднаної як з великою, так і з середньою довжиною тіла новонародженої дитини-макросома.

**Практичне значення дисертаційної роботи.** Результати отримані авторкою дозволяють рекомендувати науково обґрунтований підхід до діагностики та прогнозування стоматологічних порушень в осіб різних вікових категорій, які народилися макросомами, популяції Харківської області та прилеглих (Донецької, Луганської) областей, на підставі всебічного розгляду стоматологічного статусу, вивчення ланок патогенезу стоматологічних порушень і виявлення їхніх прогностичних маркерів.

Отримані результати впроваджено в діагностичний і лікувальний процес стоматологічного відділення ОКНП «Чернівецький обласний стоматологічний центр»; КЗ КОР «Обласна стоматологічна поліклініка» (Київська обл., м. Біла Церква); терапевтичного відділення КП «Полтавський обласний центр стоматології – стоматологічна клінічна поліклініка»; стоматологічного відділення №1 для дорослих КНП «Міська стоматологічна поліклініка №2» Харківської міської ради; стоматологічного відділення №1 для дорослих КНП «Міська стоматологічна поліклініка №4» Харківської міської ради; стоматологічного відділення №2 КНП «Міська стоматологічна

поліклініка №7» Харківської міської ради; стоматологічного відділення Республіканського центру стоматологічної імплантації (ТОВ «РЦСІ») м. Харків; стоматологічного центру Харківського національного медичного університету; 2-го стоматологічного відділення КНП «Міська дитяча стоматологічна поліклініка №1» Харківської міської ради та стоматологічного відділення КЗОЗ «23-я міська дитяча поліклініка».

Результати досліджень також упроваджені та використовуються в навчальному процесі кафедри терапевтичної, ортопедичної та дитячої стоматології Запорізького державного медичного університету; кафедри терапевтичної стоматології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»; кафедри стоматології Сумського державного університету; кафедри біологічної хімії Національного фармацевтичного університету; кафедри терапевтичної стоматології Харківського національного медичного університету; кафедри загальної та клінічної патології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна; кафедри стоматології дитячого віку, ортодонції і імплантології Харківської академії післядипломної освіти та кафедри терапевтичної стоматології Київського медичного університету.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій сформульованих у дисертації.** Дисертаційна робота Гармаш О.В. виконана на високому методичному рівні, на достатньому клінічному та лабораторному матеріалі. Для досягнення мети авторкою було сформовано та вирішено низку завдань, для чого були використані нижче перераховані методи дослідження: клінічні, клініко-інструментальні, рентгенологічні, біофізичні, біохімічні, експериментальні, морфологічні, морфометричні, ретроспективні, анамнестичні (опитування), молекулярно-генетичні методи дослідження, методи математичної статистики і теорії ймовірностей.

Матеріали дисертації ґрунтуються на результатах опитування 515 осіб різного віку і статі, які народилися макросомами та нормосомами.

У клініко-ретроспективному напрямі дослідження вивчено відхилення від норми строків прорізування зубів в дітей першого року життя. Для цього проведено аналіз 1454 історій розвитку дітей, які народилися з 1977 по 2013 роки. Проаналізовано можливі передумови народження дитини з макросомією. Для цього проведено аналіз 482 історій розвитку дітей, які народилися з 2001 по 2013 роки. Ретроспективно проаналізовано індекси карієсу в дітей з моменту народження до досягнення ними 14-річного віку. Для цього проведено аналіз 482 історій розвитку дітей, які народилися з 1977 по 1991 роки.

У клінічному напрямі дослідження проаналізовано та вивчено стоматологічний статус 491 особи різного віку. Учасники основної групи також були розподілені на чотири підгрупи відповідно до їхніх масо-ростових параметрів на момент народження. Проводилося розподілення учасників відповідно до віку (8 вікових періодів) та статі. Відповідно до вимог для забезпечення об'єктивності результатів особи, які приймали участь у дослідженні не мали загальних захворювань в стадії декомпенсації та ожиріння на момент обстеження.

У клініко-біохімічному напрямі дослідження в раніше обстежених осіб віком від 4 до 55 років вивчено патогенетичні механізми: порушень стану стоматогнатичної системи у 218 осіб; порушень стану тканин пародонта у 202 осіб; схильності до виникнення каріозних уражень у 210 осіб.

У молекулярно-генетичному напрямі дослідження було проведене оцінювання певного набору генетичних передумов: до передчасного прорізування чи затримки прорізування тимчасових зубів. З раніше обстежених осіб відібрано 159 осіб, у яких збереглася інформація про терміни прорізування тимчасових зубів; до формування порушень ЗЩС. З раніше обстежених осіб довільно відібрано 161 особу віком від 4 до 52 років; до розвитку РДК. З раніше обстежених осіб відібрано 163 особи, у яких збереглася інформація про стоматологічний статус у дитинстві; до різної інтенсивності карієсу постійних зубів. Із раніше обстежених осіб довільно

відібрано 99 осіб віком від 11 до 55 років; до різних варіантів перебігу захворювань тканин пародонта. Із раніше обстежених осіб довільно відібрано 81 особу віком від 18 до 52 років.

Матеріали дисертації також ґрунтуються на результатах обстеження 202 лабораторних тварин (основні групи ( $n=162$ ), контрольна група ( $n=40$ )). Було вивчено ланки патогенезу внутрішньоутробного формування стоматологічних порушень при експериментально змодельованій макросомії плода з урахуванням соматометричних показників тварин на момент народження.

Отже висновки і практичні рекомендації базуються на достатній кількості фактичного матеріалу. Методи, які були використані є сучасними й адекватними поставленим завданням. Достовірність результатів і висновків підтверджується численними перевітками на різних об'єктах дослідження.

Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані в дисертації, цілком обґрунтовані, об'єктивні, впливають зі змісту роботи.

**Апробація результатів дисертаційного дослідження.** Апробація результатів дисертації та публікації відповідають вимогам ДАК щодо докторських дисертацій. Основні положення дисертаційної роботи викладено та обговорено на 28 наукових форумах різних напрямків.

За темою дисертації *опубліковано* 56 наукових праць, серед яких 30 статей (12 статей – у журналах, які включено до міжнародних наукометричних баз) і 20 публікацій у матеріалах з'їздів, конференцій тощо. Отримано 1 патент на корисну модель, 5 свідоцтв на авторський текст у співавторстві. Основні положення роботи викладені в публікаціях в повному обсязі.

Основні положення дисертаційної роботи оприлюднені й обговорені на засіданнях кафедри терапевтичної стоматології Харківського національного медичного університету (2014–2020 рр.); на Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні проблеми стоматології (Львів, 15–16 жовтня 2015 р.); 13-й Щорічній науково-практичній конференції з

міжнародною участю «Ендокринна патологія у віковому аспекті» (м. Харків, 27–28 листопада 2015 р.); Республіканській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальные проблемы медицины» (м. Гомель (Республіка Білорусь), 3–4 листопада 2016 р.); на 42-й Науково-методичній конференції «Актуальні проблеми та перспективи підготовки лікарських кадрів у Харківському національному медичному університеті» (м. Харків, 27 квітня 2016 р.); Національному конгресі з міжнародною участю «Паринские чтения – 2016. Обеспечение демографической безопасности при решении актуальных вопросов хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» (м. Мінськ (Республіка Білорусь), 5–6 травня 2016 р.); 10th Scientific Conference entitled «Environment and oral cavity health», (Nałęczów (Польща) 25–27 April, 2016); Міжнародній науково-практичній конференції «Инновационные технологии охраны здоровья . детей и репродуктивного здоровья» (м. Актобе (Республіка Казахстан), 9 вересня 2016 р.); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Комплексний підхід до реабілітації стоматологічних хворих у сучасних умовах», (м. Полтава, 13 жовтня 2016 р.); Науково-практичній конференції «Функція і естетика щелепно-лицевої ділянки» (м. Запоріжжя, 27–29 квітня 2017 р.); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Стоматологічна наука і практика на Слобожанщині: історія, надбання і перспективи розвитку» (м. Харків, 5–6 жовтня 2017 р.); 44-й Науково-методичній конференції «Сучасний стан та перспективи підготовки лікарів-інтернів у Харківському національному медичному університеті» (м. Харків, 12 квітня 2018 р.); X Конгресі Асоціації патологів України «Перспективи розвитку сучасної патології» (м. Івано-Франківськ – Яремче, 27–28 вересня 2018 р.); Науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (м. Харків, 18 жовтня 2018 р.); IX (XVI) З'їзді стоматологів України «Національна програма профілактики основних стоматологічних захворювань як складова державної системи охорони здоров'я України» (м.



Київ, 18–19 жовтня 2018 р.); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми сучасної стоматології», (м. Полтава, 25–26 жовтня 2018 р.); Науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Актуальна стоматологія, наука, практика, педагогіка» та «Сучасні аспекти в лікуванні та реабілітації пацієнтів з патологією щелепно-лицевої ділянки» (м. Харків, 23 листопада 2018 р.); Науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 40-річчю відновлення стоматологічної освіти на Слобожанщині (м. Харків, 14 грудня 2018 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині» (м. Запоріжжя, 11–12 квітня 2019 р.); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Надбання сучасної епідеміології та біостатистики як запорука покращення громадського здоров'я в Україні» (м. Харків, 18 квітня 2019 р.); VI Міжнародній науково-практичній конференції «Гендер. Екологія. Здоров'я» (Харків, 18–19 квітня 2019 р.); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Взаємоінтеграція теорії та практики в сучасній стоматології» (м. Чернівці, 16–17 травня 2019 р.); 12th International Scientific Conference «Environment and the condition of the oral cavity» (Lublin (Польща), 31.05–01.06.2019 р.); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Наука, технології та практика в стоматології» (м. Харків, 30 жовтня 2019 р.); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми стоматології, щелепно-лицевої хірургії, пластичної та реконструктивної хірургії голови та шиї» (м. Полтава, 14–15 листопада 2019 р.); II Науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (м. Харків, 21 листопада 2019 р.); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасна стоматологія: нові підходи до діагностики, лікування та профілактики» (м. Харків, 26 лютого 2020 р.); XIII Конгресі з міжнародною участю «Людина та ліки» (м. Київ, 21 травня 2020 р.);

Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині – 2020» (м. Запоріжжя, 5–6 березня 2020 р.).

**Оцінка змісту роботи.** Дисертація написана українською мовою, представлена в двох томах. Перший том викладений 466 сторінках комп'ютерного тексту, складається з анотації українською й англійською мовами, переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури, загальної характеристики учасників дослідження та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій і бібліографічного покажчика, що містить 595 джерел з яких 218 кирилицею, 377 латиницею. Отримані результати дослідження наведені в 88 таблицях, роботу проілюстровано 99 рисунками. У Другому томі представлені Додатки, які викладено на 109 сторінках комп'ютерного тексту.

**Вступ** викладено на 12 сторінках. У ньому авторка детально та переконливо обґрунтовує доцільність даної роботи, відображає актуальність обраної теми, зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, сформулювала мету та завдання дослідження. Крім цього, у вступі вказані об'єкт, предмет, методи дослідження, а також висвітлені наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, особистий внесок дисертантки, апробація результатів дисертації та публікації за темою дисертації.

**Розділ 1. Огляд літератури. «Сучасні уявлення про патогенетичні механізми формування, діагностики та прогнозування стоматологічних порушень в осіб, які народилися макросомами».** Розділ містить 3 підрозділи і викладений на 25 сторінках тексту. У підрозділі 1.1 дуже повно викладені сучасні уявлення про етіологію, патогенез та клініку макросомії плода, її безпосередні й віддалені наслідки. Описано причини виникнення макросомії, діагностичні критерії й існуючі класифікації крупних плодів,

наведено наукові відомості стосовно безпосередніх та віддалених наслідків макросомії.

Підрозділ 1.2 присвячений новітнім поглядам на проблему стоматологічних порушень у осіб, які народились макросомами, а підрозділ 1.3 висвітлює сучасні відомості про методи діагностики та прогнозування стоматологічних захворювань.

Розділ охоплює широкий спектр актуальних питань, завершений коротким узагальненням, яке обґрунтовує мету та задачі дисертаційного дослідження. Викладений матеріал слугує підґрунтям до обґрунтування необхідності проведення оригінальних досліджень.

**Розділ 2. «Об'єкти та методи дослідження».** У розділі на 48 сторінках у 10 підрозділах наведено описання об'єктів та методів дослідження, він містить 6 таблиць, проілюстрований 4 рисунками.

На початку розділу представлені програма та дизайн дослідження. У розділі міститься вичерпна інформація про групи пацієнтів для клініко-анамнестичного (опитування), клінічного, клініко-ретроспективного, біохімічного та молекулярно-генетичного дослідження. Також наведені відомості стосовно використаних експериментальних моделей формування макросомії плода та експериментальних груп. Проведене обґрунтування обсягу клінічних та експериментальних груп.

Описані наступні методи дослідження: клінічні та клініко-інструментальні – стоматологічне обстеження; рентгенологічні методи (оцінювання стану кісткової тканини щелеп та тканин пародонта якісними й кількісними (рентгенморфометричними індексами)); біофізичні методи (визначення швидкості салівації за одиницю часу); біохімічні (визначення водневого показника, рівня загального кальцію, неорганічного фосфору, продуктів, що вступають у реакцію з тіобарбітуровою кислотою, імуноглобулінів М, G, секреторного імуноглобуліну А, лептину, адипонектину, кортизолу, сумарного оксипроліну, інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-1 $\beta$  та інтерлейкіну-10, а також активності лужної фосфатази,

супероксиддисмутази, каталази,  $\alpha$ -амілази та ферментів трансамінування в ротовій рідині); експериментальні (морфологічні, морфометричні, гістохімічні, імуногістохімічні); клініко-ретроспективні (визначення маркерів формування макросомії плода, термінів прорізування тимчасових зубів, індексів карієсу); клініко-анамнестичні (анкетування); молекулярно-генетичні (визначення поліморфізму генів-кандидатів *CYP19A1*, *ESR1*, *RANKL*, *IL-1 $\beta$* , *IL-6*, *IL-10*, *VDR* та *BMP7*) та методи математичної статистики та теорії ймовірностей.

**Розділ 3. «Результати морфологічних досліджень».** Розділ складається з 5 підрозділів та викладений на 64 сторінках тексту, проілюстрований 22 таблицями, 37 рисунками.

У розділі представлений ретельний аналіз морфологічних змін в зачатках зубів та в тканинах, що їх оточують, у новонароджених щурів з експериментально змодельованою внутрішньоутробною макросомією (підрозділ 3.1). Викладені особливості морфогенезу зубів щурів у віці 12 та 40 діб при експериментально змодельованій внутрішньоутробній макросомії (підрозділ 3.2). Висвітлено морфофункціональний стан тканин й органів зубо-щелепної ділянки тримісячних, шестимісячних, дванадцяти- та вісімнадцятимісячних щурів при експериментально змодельованій внутрішньоутробній макросомії, а саме: стан привушних слинних залоз, пульпи та твердих тканин жувальних зубів і тканин пародонта в межах жувальних зубів (підрозділи 3.3, 3.4, і 3.5 відповідно).

Розділ викладений логічно, насичений мікрофотографіями високої якості, завершується висновком.

**Розділ 4. Результати клініко-анамнестичних досліджень проведених серед мешканців Харківської області та прилеглих (Донецької, Луганської) областей, які народилися з макросомією (анкетування).** Розділ складається з 4 підрозділів та викладений на 28 сторінках тексту, проілюстрований 20 таблицями.

У підрозділі 4.1 використовуючи результати анкетування висвітлено причини, що можуть привести до народження дитини-макросома.

У підрозділах 4.2, 4.3 та 4.4 наведено відомості щодо прогнозування ризику розвитку стоматологічних порушень у новонароджених та дітей грудного віку, які народились макросомами; у дітей та підлітків, народжених із макросомією і у осіб дорослого віку, народжених із макросомією з урахуванням їх індексу маси тіла при народженні.

Вцілому, розділ викладений послідовно, логічно, завершується висновком. Зафіксовано залежність ризику виникнення стоматологічних порушень від індексу маси тіла особи-макросома при народженні.

**Розділ 5 «Особливості діагностики та прогнозування порушень стоматогнатичної системи у осіб різного віку популяції Харківської області та прилеглих (Донецької, Луганської) областей, які народилися з макросомією».** Розділ викладений на 64 сторінках, має 9 підрозділів, проілюстрований 29 рисунками, та 19 таблицями.

У підрозділі 5.1 наведено результати визначення впливу перинатального гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи на поширеність стоматологічних порушень у дітей-макросомів першого року життя. Підрозділ 5.2 присвячений висвітленню стану стоматогнатичної системи у новонароджених макросомів та дітей першого року життя. У підрозділі 5.3 викладено результати клініко-ретроспективного вивчення залежності термінів прорізування та швидкості росту зубів протягом першого року життя у обстеженої вибірки дітей. Підрозділ 5.4 присвячений результатам вивчення особливостей розвитку стоматогнатичної системи дітей, які народилися з макросомією, у період тимчасового прикусу, підрозділ 5.5 – дітей у період змінного прикусу, підрозділ 5.6 – результатам вивчення особливостей розвитку стоматогнатичної системи осіб, які народилися макросомами, у період постійного прикусу.

Підрозділ 5.7 присвячений результатам вивчення біохімічних показників ротової рідини як маркерів особливостей структурно-

функціонального стану стоматогнатичної системи у осіб, які народилися макросомами. Підрозділ 5.8 присвячений результатам вивчення асоціації між поліморфізмами CYP19A1, ESR1, IL1  $\beta$ , IL6, IL10 та RANKL генів та термінами прорізування тимчасових зубів у осіб, які народились макросомами. Підрозділ 5.9 присвячений результатам виявлення асоціації між поліморфізмом генів CYP19A1, ESR1, RANKL, IL6, IL1 $\beta$  і IL10 та ризиком розвитку зубощелепних аномалій в осіб, які народилися макросомами.

Загалом, розділ надзвичайно інформативний, містить цікавий ілюстративний матеріал, що є віддзеркаленням великого обсягу роботи проведеного дисертанткою.

**Розділ 6. «Особливості діагностики та прогнозування карієсогенної ситуації в осіб різного віку популяції Харківської області та прилеглих (Донецької, Луганської) областей, які народилися з макросомією».** Розділ викладений на 29 сторінках, ілюстрований 12 таблицями та 14 рисунками, має 8 підрозділів. Підрозділ 6.1 присвячений результатам клініко-ретроспективного дослідження показників карієсу в дітей та підлітків, які народилися з макросомією; підрозділ 6.2 – результатам оцінювання карієсогенної ситуації в період тимчасового прикусу у дітей, які народилися з макросомією; підрозділ 6.3 – результатам оцінювання карієсогенної ситуації в період змінного прикусу у дітей, які народилися з макросомією; підрозділ 6.4 – результатам оцінювання карієсогенної ситуації в період постійного прикусу в осіб, які народилися з макросомією; підрозділ 6.5. – результатам вивчення динаміки змін біохімічних показників ротової рідини як маркерів ризику розвитку каріозних уражень в осіб різного віку, які народилися макросомами; підрозділ 6.6 – результатам виявлення асоціації між поліморфізмом генів CYP19A1 [rs2414096, rs936306], ESR1 [rs2234693, rs9340799], RANKL [rs9594738, rs9594759], IL6 [rs1800796], IL1 $\beta$  [rs1143627] і IL10 [rs1800896] та ризиком розвитку раннього дитячого карієсу в осіб, які народилися макросомами; підрозділ 6.7 – результатам виявлення асоціації

між поліморфізмом генів CYP19A1 [rs2414096, rs936306], ESR1 [rs2234693, rs9340799], RANKL [rs9594738, rs9594759], IL6 [rs1800796], IL1 $\beta$  [rs1143627], IL10 [rs1800896] і VDR [rs1544410, rs10735810] та ризиком розвитку карієсу постійних зубів в осіб, які народилися макросомами і підрозділ 6.8 – результатам виявлення асоціації між поліморфізмом гена BMP-7 [rs72626594] та карієсом постійних зубів в осіб, які народилися макросомами.

**Розділ 7 «Особливості діагностики та прогнозування стану тканин пародонта в осіб різного віку популяції Харківської області та прилеглих (Донецької, Луганської) областей, які народилися з макросомією»** займає 26 сторінок, ілюстрований 9 таблицями та 15 рисунками, розділений на 5 підрозділів.

Підрозділ 7.1. присвячений результатам вивчення частоти захворюваності на хронічний катаральний гінгівіт в період тимчасового прикусу у дітей, які народилися макросомами; підрозділ 7.2 – результатам вивчення частоти захворюваності на хронічний катаральний гінгівіт в період змінного прикусу у дітей, які народилися макросомами; підрозділ 7.3 – результатам вивчення стану тканин пародонта в період постійного прикусу в осіб, які народилися макросомами.

Результати вивчення динаміки змін біохімічних показників ротової рідини як маркерів різних варіантів перебігу хвороб тканин пародонта в осіб різного віку, які народилися макросомами викладені у підрозділі 7.4.

А результати виявлення асоціації між поліморфізмом генів CYP19A1 [rs2414096, rs936306], ESR1 [rs2234693, rs9340799], RANKL [rs9594738, rs9594759], IL6 [rs1800796], IL1 $\beta$  [rs1143627], IL10 [rs1800896] і VDR [rs1544410, rs10735810] та ризиком розвитку різних варіантів перебігу хвороб тканин пародонта в осіб, які народилися макросомами наведені у підрозділі 7.5.

**Розділ «Аналіз та узагальнення отриманих результатів»** розміщено на 68 сторінках, де послідовно і за планом обговорюються, підсумовуються, і

з посиланнями на роботи інших науковців, аналізуються отримані результати. Розділ має гарний науковий стиль.

**Висновки та практичні рекомендації** приведені на 9 сторінках друкованого тексту, відповідають завданням дослідження та логічно впливають із змісту дисертації. Усього 19 висновків, які представлені згідно з вимогами, конкретні і несуть новизну, аргументовані достовірними результатами власних наукових досліджень. Десять практичних рекомендацій мають чітку практичну спрямованість.

**Список використаних джерел** представлено в алфавітному порядку, відображає основний зміст дисертаційної роботи та оформлений відповідно до чинних вимог.

**Додатки.** Додаток А присвячений публікації та апробації результатів дисертаційного дослідження. Додаток Б наведені складається з таблиць об'єктивних даних про групи та підгрупи, задіяні у дослідженнях, а також результатів допоміжних розрахунків. Додаток В включає методичне та документальне забезпечення дисертаційного дослідження. Зокрема в ньому наведене детальне викладення статистичних методів дослідження.

**Недоліки, зауваження, запитання щодо змісту та оформлення дисертації та автореферату.**

1. Згідно з етапністю виконання роботи розділ 5 мав би бути шостим.
2. У розділі 5 і далі по тексту дисертації зауваження стосується розділення обстежених осіб на групи для молекулярно-генетичного дослідження. Маркування груп, запропоноване дисертанткою дещо ускладнює сприйняття інформації.
3. Деякі фотографії (рис 5.7 а) на с. 214) потребують підсилення контрастності для кращого візуального сприйняття.

Автореферат написаний послідовно, ясною і зрозумілою мовою. відповідає основному змісту дисертації.

Не зважаючи на зазначені недоліки, не викликає сумніву, що авторкою проведено великий обсяг досліджень, що вона має високу кваліфікацію.



Наукові результати дисертантки добре відомі фахівцям. Відмічені недоліки не носять принципового характеру і суттєво не впливають на загальне позитивне враження від всієї дисертації.

У докторській дисертації результати своєї кандидатської дисертації Гармаш Ольга Володимирівна не використовувала.

При ознайомленні з дослідженням **виник ряд запитань**, які не носять принципового характеру, але потребують додаткового пояснення:

1. На сьогоднішній день у всьому світі найбільші перспективи має медицина прогнозу. Як Ви оцінюєте практичний зиск від проведених досліджень для дитячої та терапевтичної стоматології?
2. Чому порівнюючи терміни прорізування тимчасових зубів у макросомів і нормосомів Ви використовували саме регресійну модель а не інші методи?
3. Які критерії враховувались при виборі генів-кандидатів для дослідження методом ПЛР? Чому не були використані гени, які пов'язані з карієсом чи пародонтитом?
4. Вами була розроблена нова експериментальна модель макросомії плода, поясніть детальніше для чого Ви її розробляли і в чому її відмінність від тих моделей, які були відомі раніше?
5. У патоморфологічному розділі роботи, в привушних слинних залозах у тварин з макросомією Вами встановлено наявність поліплоїдних сероцитів. Про що, на Ваш погляд, свідчить наявність цих клітин та чим такі сероцити відрізняються від клітин, що містять стандартний набір хроматину?

### **ВИСНОВОК**

Дисертаційна робота Гармаш Ольги Володимирівни за темою: «Патогенез, діагностика та прогнозування стоматологічних порушень в осіб, які народилися з макросомією», представлену на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – «Стоматологія» є

завершеною працею в якій отримано нові результати що вирішують одну з актуальних наукових проблем стоматології – вивчення ланок патогенезу стоматологічних порушень, виявлення їхніх прогностичних маркерів і всебічне дослідження стоматологічного статусу в осіб різних вікових категорій, які народилися макросомами, популяції Харківської та прилеглих (Донецької, Луганської) областей. За своєю актуальністю, науковою новизною результатів клінічних та лабораторних досліджень, практичною значимістю дисертаційна робота Гармаш Ольги Володимирівни відповідає вимогам пункту 10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р. (зі змінами, внесеними згідно з постановою Кабінету Міністрів України від 19 серпня 2015 р. № 656 і від 30 грудня 2015 р. № 1159), а її авторка заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 14.01.22 – стоматологія.

### ОФІЦІЙНИЙ ОПОНЕНТ:

завідувач кафедри стоматології  
Сумського державного університету,  
доктор медичних наук, професор

Ю.В. Лахтін



Підпис	<i>Лахтін Ю. В.</i>
засвідчую	<i>про</i>
<i>Лахтін Ю. В.</i>	відділу кадрів