

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри терапевтичної стоматології Дніпровського державного медичного університета Самойленка Андрія Валерійовича на дисертаційну роботу Гармаш Ольги Володимирівни за темою: «Патогенез, діагностика та прогнозування стоматологічних порушень в осіб, які народилися з макросомією», представленої на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.22 - стоматологія

Актуальність теми дисертації.

На сьогодні доведено, що внутрішньоутробно закладені зміни програмують схильність до певних хвороб в онтогенезі. Зокрема, відома гіпотеза внутрішньоутробного надмірного харчування пов'язує надмірне живлення плода у період вагітності із стійкими патофізіологічними змінами, які призводять до порушень в гормональному, нейрональному та метаболічному статусі в онтогенезі. Також вже відомо, що особи, народжені з макросомією, мають високий ризик виникнення ожиріння, підвищення рівня цукру в крові, підвищеного тиску, та, як наслідок, діабету та хвороб серцево-судинної системи в подальшому житті. Глибокі метаболічні й функціональні порушення в усіх органах і системах організму, які спостерігаються при макросомії, не можуть не відбиватися й на стані зубощелепного апарату. На жаль, систематизовані комплексні дослідження стану органів порожнини рота, стану твердих тканин зубів, тканин пародонта та слизової оболонки ротової порожнини в осіб, народжених із макросомією, на сьогодні відсутні. Тому тема даного дисертаційного дослідження є надзвичайно актуальною, відповідає проблемам сучасної стоматології.

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

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану НДР ХНМУ і пов'язана із двома науковими темами. Дисертація є частиною планової

науково-дослідної роботи Харківського національного медичного університету МОЗ України «Діагностика та лікування захворювань органів та тканин щелепно-лицевої ділянки» (номер державної реєстрації 0113U002274), строк виконання 2013–2015 рр., і «Характер, структура та лікування основних стоматологічних захворювань» (номер державної реєстрації 0116U004975), строк виконання 2016–2018 рр.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій сформульованих у дисертації, їх достовірність.

Для вирішення поставлених у роботі завдань авторкою проведено низку досліджень, таких як анкетно-опитувальні, клінічні стоматологічні, експериментальні, морфологічні, морфометричні, лабораторні, молекулярно-генетичні у шістьох напрямках, до яких було залучено 313 осіб, які народилися макросомами, та 209 осіб, параметри яких при народженні відповідали нормі. Слід зазначити, що в дисертації Гармаш О.В. також застосовано сучасні комп'ютерні програми для створення баз даних, обробки й аналізу матеріалів дослідження. Отже, враховуючи те, що проведене О.В.Гармаш дослідження ґрунтуються на великому фактичному матеріалі й комплексному аналізі проведених методів, достовірність викладених в даній дисертаційній роботі наукових положень та висновків є незаперечною.

Новизна основних положень і висновків дисертації, її наукове і практичне значення

Наукова новизна отриманих результатів вагома й викладена у 9-х положеннях, 8 з яких мають формулювання «уперше».

Новизна, наукова цінність та практична значимість дисертаційної роботи Гармаш Ольги Володимирівни полягає у тому, що авторкою 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 (ЗЩС), 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 зубо-щелепного 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

Практичне значення отриманих результатів безсумнівне й базується на стратегії діагностики та прогнозування стоматологічних захворювань в осіб, які народилися великими до гестаційного віку.

Отримані результати впроваджені в діагностичний та лікувальний процес 8-х закладів охорони здоров'я та 1-го університетського центру. Також результати досліджень упроваджені та використовуються в учбовому процесі 8-х кафедр вищих медичних закладів України.

Апробація результатів дисертаційного дослідження

Апробація результатів дисертації та публікації відповідають вимогам ДАК щодо докторських дисертацій. Основні положення дисертаційної роботи викладено та обговорено на 5 закордонних наукових форумах, двох конгресах та з'їзді стоматологів України, 20 науково-практичних конференціях різних напрямків та рівнів.

За темою дисертації опубліковано 56 наукових праць, серед яких 30 статей (9 статей – в іноземних виданнях, 21 стаття – у фахових наукових виданнях України) у тому числі 21 стаття – одноосібна, 12 статей – у журналах, які включено до міжнародних наукометричних баз, а також 20 публікацій у матеріалах з'їздів, конференцій тощо. Отримано 1 патент на корисну модель, 5 свідоцтв на авторський текст у співавторстві.

Загальні відомості про роботу

Дисертаційна робота Гармаш Ольги Володимирівни написана українською мовою, складається з двох томів. Перший том викладений на 466 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, вступу, аналітичного огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури (595 джерел, з яких 218 кирилицею, 377 латиницею). Робота ілюстрована 99 рисунками та 88 таблицями. Другий том містить Додатки та викладений на 109 сторінках друкованого тексту. У ньому наведені відомості з апробації результатів дисертаційного дослідження, зведені таблиці об'єктивних даних про групи та підгрупи, задіяні у дослідженнях, а також результати деяких розрахунків.

Вступ (займає 12 сторінок) має традиційну схему, розкриває актуальність роботи, мету і завдання, наукову новизну, практичну значущість і основні положення, що виносяться на захист.

Мета і завдання, відповідають темі дисертаційної роботи і є науково обґрунтованими. Обрані методи досліджень є адекватними до поставлених завдань і не викликають заперечень.

Зауважень до вступу немає.

Огляд літератури (розділ 1) має назву «Сучасні уявлення про патогенетичні механізми формування, діагностики та прогнозування стоматологічних порушень в осіб, які народилися макросомами (Огляд літератури)» викладено на 25 сторінках і складається із 3-х підрозділів, два з яких ще й мають пункти. В цілому розділ викладений повно, у ньому висвітлені сучасні погляди на обрану проблему дослідження в Україні та світі.

Підрозділ 1.1 присвячено сучасним уявленням про етіологію, патогенез та клініку макросомії плода, її безпосереднім та віддаленим наслідкам. Три пункти цього підрозділу стосуються причин виникнення макросомії, діагностичних критеріїв та класифікацій крупних плодів, а також відомостей про безпосередні та віддалені наслідки макросомії.

Підрозділ 1.2 висвітлює сучасні погляди на проблему стоматологічних порушень у осіб, які народились макросомами, а підрозділ 1.3 – відомості щодо сучасних методів діагностики та прогнозування стоматологічних захворювань, які висвітлено у 6-х пунктах.

Зауважень до розділу немає.

Розділ 2 «Об'єкти та методи дослідження» викладено на 48 сторінках, структуровано на 11 підрозділів, більшість з яких ще й має пункти та підпункти. Розділ ілюстровано 4 рисунками та 6 таблицями. На початку розділу охарактеризовано програму та дизайн дослідження (підрозділ 2.1), надано загальну характеристику об'єктів дослідження (підрозділ 2.2), характеристику груп обстежених осіб (підрозділ 2.3). Де детально охарактеризовані групи учасників клініко-ретроспективного дослідження,

надана характеристика груп осіб, які були залучені до опитування, до клінічних, біохімічних та молекулярно-генетичних досліджень.

Інформацію щодо клініко-анамнестичних (опитувальних) методів дослідження викладено у підрозділі 2.4, методів клінічного та клініко-інструментального дослідження – у підрозділі 2.5, клініко-ретроспективного дослідження – у підрозділі 2.6, біохімічних та біофізичних методів дослідження ротової рідини – у підрозділі 2.7, методів молекулярно-генетичного дослідження – у підрозділі 2.8, характеристику експериментальних груп (підрозділ 2.9) та характеристика гістологічних, гістохімічних та морфометричних методів дослідження (підрозділ 2.10). Підрозділ 2.11 присвячений деонтологічним та етичним аспектам проведеного дослідження.

Зауваження: Принципових зауважень до розділу немає, але зважаючи на завеликий розмір дисертації доцільно було б характеристику анамнестичних (опитувальних) методів дослідження, а також відомості стосовно деонтологічних та етичних аспектів дослідження викласти у додатках.

Розділ 3 «Результати морфологічних досліджень» займає 62 сторінки. Матеріал представлено у 5 підрозділах, 3 з яких ще мають пункти. Розділ ілюстровано 37 рисунками та 22 таблицями. Безумовно, використання можливостей конфокальної лазерної сканувальної мікроскопії максимально підвищує ступінь діагностики та візуалізацію препаратів. Морфологічне дослідження виявило, що стан тканин щелепно-лицевої ділянки у щурів, які народились макросомами, суттєво відрізняється від такого у контрольних тварин. Це стосується як тканин малих та великих слинних залоз так і тканин зубів, а також тканин пародонта. Крім того різні варіанти макросомії у новонароджених особин мають відмінні один від одного особливості морфо-функціонального стану зубів та тканин пародонта.

Зауваження: 1. тут і далі по тексту дисертації при розташуванні таблиць у альбомній орієнтації номер сторінки знаходиться зверху зліва а не справа.

Розділ 4. Результати клініко-анамнестичних досліджень проведених серед мешканців Харківської області та прилеглих (Донецької, Луганської) областей, які народилися з макросомією розміщено на 28 сторінках, ілюстровано 20 таблицями. У чотирьох підрозділах викладено результати вивчення причин, що можуть привести до народження дитини-макросома, з використанням анкетно-опитувального та клініко-ретроспективного методів (підрозділ 4.1), прогнозування ризику розвитку стоматологічних порушень у новонароджених та дітей грудного віку, які народились макросомами, з урахуванням їх індексу маси тіла при народженні (підрозділ 4.2), вивчення залежності ризику виникнення стоматологічних порушень від індексу маси тіла при народженні у дітей та підлітків, народжених із макросомією (підрозділ 4.3) та у осіб, народжених із макросомією, дорослого віку (підрозділ 4.4).

Авторка дійшла висновку, що макросоми мають вірогідно вищий на одну градацію шкали опитувальника ризик розвитку стоматологічних захворювань. Але, швидше за все, стоматологічні порушення, які виникають в онтогенезі у макросомів-при-народженні, більш тісно пов'язані з тими ж метаболічними та імунологічними процесами, які й призводять до макросомії плода. Передумовами до формування специфічного для кожної підгрупи стоматологічного статусу є перебіг перенатального періоду та різний стан соматичного здоров'я, який сформувався.

Зауважень до розділу немає.

Розділ 5 «Особливості діагностики та прогнозування порушень стоматогнатичної системи в осіб різного віку популяції Харківської області та прилеглих (Донецької, Луганської) областей, які народилися з макросомією» займає 64 сторінки, ілюстрований 19 таблицями та 29 рисунками, розділений на 9 підрозділів, які по чергово висвітлюють результати

визначення впливу перинатального гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи на поширеність стоматологічних порушень у дітей-макросомів першого року життя (підрозділ 5.1), результати вивчення стану стоматогнатичної системи у новонароджених макросом та дітей першого року життя (підрозділ 5.2), результати клініко-ретроспективного вивчення залежності термінів прорізування та швидкості росту зубів протягом першого року життя у обстеженої вибірки дітей (підрозділ 5.3), результати вивчення особливостей розвитку стоматогнатичної системи дітей, які народилися з макросомією, у період тимчасового прикусу (підрозділ 5.4), цього ж контингенту осіб у період змінного прикусу (підрозділ 5.5), постійного прикусу, (підрозділ 5.6), результати вивчення біохімічних показників ротової рідини як маркерів особливостей структурно-функціонального стану стоматогнатичної системи у осіб, які народилися макросомами (підрозділ 5.7), результати вивчення асоціації між поліморфізмами CYP19A1, ESR1, IL1 β , IL6, IL10 та RANKL генів та термінами прорізування тимчасових зубів у осіб, які народились макросомами (підрозділ 5.8), результати виявлення асоціації між поліморфізмом генів CYP19A1, ESR1, RANKL, IL6, IL1 β і IL10 та ризиком розвитку зубощелепних аномалій в осіб, які народилися макросомами (підрозділ 5.9).

Зауваження:

1) матеріал розділу обширний, що дещо утруднює його сприйняття.

Розділ 6 «Особливості діагностики та прогнозування карієсогенної ситуації в осіб різного віку популяції Харківської області та прилеглих (Донецької, Луганської) областей, які народилися з макросомією» займає 29 сторінок, ілюстрований 12 таблицями та 14 рисунками, розділений на 8 підрозділів, у яких надано матеріали щодо результатів клініко-ретроспективного дослідження показників карієсу зубів у дітей харківської популяції, які народилися із макросомією загалом та у періоди тимчасового, змінного прикусів, результатів оцінювання карієсогенної ситуації в період тимчасового прикусу змінного й постійного прикусів, в осіб, які народилися з

макросомією, а також результатів дослідження біохімічних показників ротової рідини й поліморфізму генів у осіб різного віку, які народились макросомами.

Зауважень до розділу немає.

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, у яких наведено результати вивчення частоти захворюваності на хронічний катаральний гінгівіт в осіб, які народились макросомами, у період тимчасового прикусу, в період змінного прикусу та в період постійного прикусу. Також у розділі 7 надано результати дослідження у віковому аспекті біохімічних показників ротової рідини та поліморфізму генів, як маркерів різних варіантів перебігу хвороб тканин пародонта в осіб різного віку, які народились макросомами.

Зауважень до розділу немає.

Розділ «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» розміщено на 68 сторінках, у ньому наведено обґрунтований підсумок дисертаційної роботи, що висвітлює теоретичну і практичну значимість отриманих результатів для наукової і практичної стоматології.

Зауваження:

1) принципів зауважень немає, але обсяг розділу зavelикий.

Висновки, (їх 19), ґрунтуються на даних детального аналізу сутності результатів проведених досліджень, відповідають меті та поставленим завданням.

Зауважень немає

Викладені дисертантом **практичні рекомендації** (їх 10) чітко сформульовані, відображають прикладний зміст дисертації.

Список літератури. Список використаних джерел, відображає основний зміст дисертаційної роботи. Джерел, старших за 10 років менше 20% і вони, здебільшого, відносяться до фундаментальних.

Додатки, (їх 3). У Додатку А висвітлена публікація та апробація результатів дисертаційного дослідження. У додатку Б наведені зведені таблиці об'єктивних даних про групи та підгрупи, задіяні у дослідженнях, а також результати допоміжних розрахунків. У Додатку В представлено методичне та документальне забезпечення дисертаційного дослідження. Зокрема детально викладені методи варіаційно-статистичного та клініко-інформаційного аналізу.

Отримані Ольгою Володимирівною Гармаш результати мають значне теоретичне й практичне значення не лише для наукової і практичної стоматології, а також і для неонатології, педіатрії, сімейної медицини, ендокринології й патоморфології.

Відповідність вмісту автореферату основним положенням дисертації.

Автореферат відповідає по суті основним положенням викладеним у дисертації, відображає виконані авторкою дослідження.

Слід вказати, що дисертаційна робота написана логічно та послідовно і відмічені недоліки не носять принципового характеру і суттєво не впливають на загальне позитивне враження від всієї дисертації. У плані дискусії дисертантці слід надати пояснення на такі питання:

1. Наскільки важливими для лікарів практичної охорони здоров'я є відомості стосовно поширеності стоматологічних порушень серед осіб, які народилися макросомами. Та чи можуть враховувати масо-ростові параметри своїх пацієнтів при народженні лікарі-стоматологи в межах свого прийому?
2. Чи є доцільним використання терміну «стоматогнатична система» через те, що це поняття є комплексом взаємодій структур і функцій голови і шиї та містить окрім безпосередньо тканин порожнини рота й зубів ще такі компоненти як кістки черепа, ключиці і грудину, м'язи і зв'язки, суглоби, судинну, лімфатичну і нервову системи ?

3. Чи можна застосовувати розроблені Вами прогностично-діагностичні заходи при діагностиці стоматологічних порушень у осіб, чії масо-ростові параметри при народженні відповідали нормі?
4. Чи доцільно вживати термін «внутрішньоутробне ожиріння» для описування новонароджених макросомів, чий індекс маси тіла був достовірно вищим за такий у нормосомів?
5. У Розділі 3 (морфологічному розділі роботи), за допомогою іммуногістохімічного метода з використанням антитіл до Caspase-3, Ви встановили посилення апоптотичних процесів в гландулоцитах слинних залоз. Ці процеси є особливо вираженими саме у тварин, що народилися не скільки з великою масою тіла, а саме з великим індексом маси тіла (групи 3 та 4). Як, на Ваш погляд, це відобразиться в подальшому постнатальному онтогенезі на стані органів зубощелепного апарату?

Слід зазначити, що питання стосуються складних дискусійних проблем, не впливають на загальний високий науковий рівень дисертації й не піддають сумніву результати, отримані авторкою.

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Дисертаційна робота Гармаш Ольги Володимирівни «Патогенез, діагностика та прогнозування стоматологічних порушень в осіб, які народилися з макросомією», на здобуття наукового ступеня за спеціальністю 14.01.22-стоматологія, виконана при науковому консультуванні д.мед.н., професора Рябокonia Е.М. є завершеною на науковою працею. Отримані авторкою результати вирішують актуальну проблему сучасної стоматологічної науки і практики.

За актуальністю теми, методичним рівнем її розробки, науково-практичним значенням отриманих результатів дисертаційна робота Гармаш Ольги Володимирівни цілком 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 терапевтичної стоматології

Дніпровського державного

медичного університету,

доктор медичних наук, професор

