

## Відгук

**офіційного опонента доктора медичних наук, професора Ткаченко П.І. на дисертаційну роботу Гармаш Ольги Володимирівни «Патогенез, діагностика та прогнозування стоматологічних порушень в осіб, які народилися з макросомією», представлену на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 14.01.22-стоматологія.**

Джерелом багатьох захворювань різного походження досить часто являються ті обставини, за яких знаходиться дитина протягом свого життєвого шляху. В силу особливостей перебігу вагітності, характеру пологів у матерів, індивідуального розвитку в постнатальному періоді у них формуються певні адаптаційно-захисні і компенсаторні механізми, які безпосередньо чи опосередковано впливають на формування та перебіг всіх видів нозологічних форм захворювань, а інколи і на їх наслідки. Вікові анатомо-фізіологічні особливості дитини загалом, і в грудному періоді тим паче, обумовлюють легке залучення в патологічний процес різних тканин з його генералізацією, що супроводжується метаболічними, імунологічними та нейро-ендокринними порушеннями з витікаючи ми небажаними наслідками.

Істотні зміни в клінічному перебігу стоматологічних захворювань у дітей обумовлюють необхідність узагальнення епідеміологічних, експериментальних, клінічних спостережень та врахування сучасних наукових напрацювань стосовно впливу несприятливих екзогенних та ендогенних факторів на їх організм на всіх етапах становлення. Значна роль в цьому аспекті відводиться також медико-соціальним негараздам та економічним труднощам: пізні звертання хворих, зниження життєвого рівня населення, погіршення побутових умов і надання якості спеціалізованої допомоги, неякісне харчування, висока ціна фармакологічних препаратів.

Необхідно враховувати і характерологічні особливості перебігу вагітності та пологів у їх матерів, адже порушення умов розвитку дітей в анте-і постнатальному періодах в значній мірі може відобразитися на

формуванні у них рівня фізіологічної резистентності, що і обумовлює актуальність представленої дисертаційної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація являлась частиною планових 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 2013–2015 рр., і «Характер, структура та лікування основних стоматологічних захворювань» (номер державної реєстрації 0116U004975), строк виконання 2016–2018 рр.

**Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, сформульованих в дисертації**

Проведено досить значний обсяг експериментальних досліджень, для чого було залучено 202 щури із яких було сформовано 4 групи для моделювання феномену макросомії. Для порівняння результатів, в залежності від ситуаційного стану, було проведено чотирьохетапне моделювання за різних умов, вікових категорій і різновиду харчового раціону з подальшим дослідженням морфологічної структури задіяних тканин, їх імуногістохімічних і морфометричних параметрів.

Для реалізації поставлених завдань по проведенню експерименту використано досить широкий спектр спеціальних методів дослідження по вивченню особливостей морфогенезу зубо-щелепної системи, а глибокий системний аналіз і інтерпретація отриманих результатів дозволили авторці довести можливість виникнення макросомії за певних умов дії пошкоджуючих чинників.

З метою оцінки клінічної результативності і реалізації основних положень розробленої експериментальної моделі було сформовано 4 групи дітей, в залежності віку, наявності у них соматичних порушень і фізіологічних параметрів. Досить детально представлено характеристику клінічних груп на підставі узагальнення ретроспективних даних, що стосуються 3236 історій розвитку дітей із яких 248 мали ознаки макросомії.

Для вивчення особливостей характеру прорізування у них зубів та термінів було проаналізовано 9177 архівних першоджерел, що в подальшому лягло в основу осмислення показників поширеності карієсу та оцінки результатів опитування на етапах спостереження.

З метою визначення інформативності запропонованого методологічного підходу застосовувалися загально-клінічні, молекулярно-генетичні, морфологічні, імуногістохімічні, фізико-хімічні, біохімічні та рентгенологічні методи дослідження для встановлення ролі кожної складової у формуванні стоматологічної патології. Значну кількість наукових напрацювань в цьому напрямку належить особисто дисертанту.

Робота виконана на високому технологічному рівні, наглядно проілюстрована таблицями, рисунками, діаграмами та рентгенограмами. Ступінь обґрунтованості та правомірності винесених на розгляд наукових положень, висновків, практичних рекомендацій в закономірній послідовності витікають із результатів досліджень, а їх достовірність підтверджена статистичною обробкою цифрового матеріалу із застосуванням сучасних комп'ютерних програм.

### **Наукова новизна**

Отримало подальший розвиток питання стосовно узагальнення даних про стан стоматологічного статусу у осіб Харківської області і окремих прилеглих регіонів, які народилися з макросомією. Встановлена залежність її виникнення від вікового цензу, що дозволило визначити клінічні маркери, які впливають на перебіг перинатального періоду розвитку дитини, структуру і поширеність у них основних стоматологічних захворювань.

Вперше, на підставі поглибленого і всебічного аналізу результатів експериментальних досліджень отриманих при моделюванні макросомії та встановлених при цьому складових механізмів патогенезу, дисертанту вдалося встановити взаємообумовлюючі зміни морфологічної структури і морфометричних показників в біоптатах різних тканин, безпосередньо

пов'язаних з ротовою порожниною, в залежності від ситуаційного стану наявності функціональних та органічних змін.

Вперше за допомогою вивчення тривимірної структурної організації за допомогою конфокальної мікроскопії встановлено, що пошкодження ендотеліального шару стінок судинного русла обумовлює виникнення явищ ішемізації тканин, гемодинамічних та ультраструктурних порушень в тканинах, особливо в великих і малих слинних залозах, функціональна активність яких в значній мірі впливає на патогенетичні аспекти стоматологічних захворювань.

Вперше розроблено скринінг-опитувальники для респондентів різних вікових періодів і завдяки проведеному узагальненню інформації, що несуть його складові, вдалося встановити ступінь вірогідності формування основних стоматологічних захворювань пов'язаних з перинатальною патологією, спадковістю, рівнем гігієнічного стану порожнини рота, фізичним розвитком, сімейним і соціальним статусом, наявністю загально соматичних захворювань та шкідливих звичок у дітей, котрі народилися з макросомією.

Вперше доведено, за допомогою вивчення результатів клініко-лабораторних досліджень, що у макросомів прослідковується дисбаланс і різноспрямованість змін показників неспецифічної резистентності на рівні порожнини рота, складових мінералізуючого потенціалу ротової рідини її фізико-хімічних та біохімічних властивостей. Акцентована увага на можливості ендокринної регуляції метаболічних процесів, особливо за рахунок кортизолу та засвідчено наявність тісних кореляційних взаємозв'язків між їх рівнем і стоматологічним статусом.

Вперше для осіб з макросомією запропоновано застосовувати в якості діагностичних маркерів відмінності визначення розподілу частот генотипів і алелей поліморфних варіантів генів-кандидатів для встановлення ролі генетичної детермінації у закладці, строків прорізування молочних та постійних зубів, появи в них каріозних уражень, виникнення захворювань тканин пародонта.

Вперше на підставі узагальнення відомостей про патологічні порушення, які супроводжують вагітну жінку, характер пологів, вид вигодування дитини, фізичний розвиток на всіх етапах життєвого шляху, наявність супутніх соматичних захворювань запропоновано використовувати ці складові в якості сумарних прогностичних тестів, що впливають на формування основних стоматологічних терапевтичних нозологічних форм захворювань в різні періоди розвитку організму людини.

### **Практичне значення**

На підставі всебічного аналізу експериментальних напрацювань із співставленням результатів клініко-лабораторних, інструментальних і спеціальних методів досліджень встановлено роль провідних патогенетичних механізмів задіяних у реалізації клінічних проявів ураження твердих тканин зуба, аномалій розвитку зубо-щелепної системи та хвороб пародонта за умов змодельованої внутрішньоутробної макросомії. На підставі цього дисертанткою розроблено і апробовано ряд методик для об'єктивної оцінки ступеню порушень захисних властивостей ротової рідини та тканин, пов'язаних з ротовою порожниною. Зокрема рекомендується використовувати запропоновану багатоетапну стратегію діагностики та прогнозування основних стоматологічних захворювань у осіб, які народилися великими до гестаційного віку.

Отримані дані являються підґрунтям для формування рекомендацій практичним закладам охорони здоров'я із визначенням можливостей своєчасного усунення порушень, які можуть впливати на них та планувати раціональну стратегію лікувальних заходів спрямованих на покращення стану тканин порожнини рота. Проведена індивідуалізація ДНК на підставі встановлення варіантів поліморфних генів для визначення провідних причинних факторів, які впливають на формування основних стоматологічних захворювань. Розроблений алгоритм їх ранньої діагностики та прогнозування перебігу дозволяє проводити оцінку вираженості клінічних

проявів даних захворювань за допомогою інформативних діагностичних критеріїв.

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 на кафедрах: терапевтичної, ортопедичної та дитячої стоматології Запорізького державного медичного університету, терапевтичної стоматології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», стоматології Медичного інституту Сумського державного університету, біологічної хімії Національного фармацевтичного університету, терапевтичної стоматології Харківського національного медичного університету, загальної та клінічної патології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, стоматології дитячого віку, ортодонції і імплантології Харківської академії післядипломної освіти та терапевтичної стоматології Київського медичного університету.

## Оцінка змісту дисертації

Дисертаційна робота викладена на 466 сторінках принтерного тексту і частково матеріали винесені в додаток. Вона проілюстрована таблицями, графіками, рисунками, діаграмами, рентгенограмами та побудована по традиційному плану, складається із «Анотації», «Змісту», «Переліку умовних скорочень», «Вступу», розділів «Огляд літератури», «Об'єкти та методи досліджень», п'яти розділів власних досліджень, «Висновків», «Практичних рекомендацій», «Списку літератури», «Додатків», які вміщують 109 сторінок. Бібліографія вміщує 595 джерел. Приємне враження визиває досить значний перелік науко-практичних конференцій і з'їздів різного тематичного спрямування в яких приймала участь дисертантка.

У «Вступі» визначено актуальність вибраного напрямку наукової роботи, чітко сформульовані мета і завдання, представлено відомості про наукову новизну, практичну значимість, особистий внесок здобувача, апробацію результатів дослідження, публікації, структуру та обсяг дисертації.

«Огляд літератури» складається із 3 підрозділів, у яких в логічній послідовності викладено дані про сучасні уявлення стосовно етіології, патогенезу та клінічних проявів макросомії. Звертається увага на частоту та розповсюдженість її, особливо серед пацієнтів із супутніми соматичними захворюваннями. Вагоме значення відводиться висвітленню причинних факторів, що обумовлюють чи сприяють її виникненню, детально представлені складові ланцюги патогенезу, які приймають участь у формуванні феномену макросомії плода. Охарактеризовано діагностичні критерії, наведено класифікації, представлено відомості про безпосередні та віддалені наслідки стосовно сприйняття стоматологічних порушень у макросомів. Приділено значення уявленням щодо ролі провідних пошкоджуючих патогенетичних чинників в реалізації їх негативного ефекту на рівні тканин порожнини рота.

Зокрема, в другому підрозділі представлено результати аналізу про значення порушень, які можуть впливати на терміни прорізування тимчасових і постійних зубів, становлення зубо-щелепного апарату, виникнення запальних процесів пародонта з врахуванням їх індексу маси тіла при народженні. По завершенню підрозділу дисертант відмічає, що їх взаємовідносини при макросомії залишаються практично не вивченими.

В підрозділі 1.3 виокремлене місце відведено способам відтворення шляхом експериментального моделювання стоматологічних захворювань, адже за клінічних умов досить часто прослідковується наявність карієсу, його ускладнених форм, гострих і хронічних запальних процесів в тканинах пародонта, порушуються процеси ремоделювання кісткової тканини. Механізм такого поєданого ураження обумовлений як функціональними так і морфологічними змінами, які виникають в ротовій рідині та органах порожнини рота під впливом багаточисельних несприятливих пошкоджуючих зовнішніх і внутрішніх факторів, що потребує розробки новітніх технологічних заходів діагностики та визначення шляхів стратегічного планування профілактичної роботи. За оцінкою дисертанта відомі експериментальні моделі макросомії не відповідають сучасним вимогам стосовно змін функціональної активності та особливостей морфологічних порушень в тканинах щелепно-лицевої ділянки.

Нажаль, в повсякденній клінічній практиці не завжди в повній мірі враховується роль складових патогенетичних механізмів, що приймають участь у виникненні і прогресуванні процесів ремінералізації твердих тканин зуба та запальних явищ в тканинах пародонта. Звідси акумулюється відсутність можливостей зменшення їх впливу на кількісні і якісні властивості ротової рідини, які детермінуються на генетичному молекулярному рівні. Це обумовлює необхідність розробки і впровадження в клінічну практику діагностичних тестів у вигляді скринінг-опитувальників та ретроспективної оцінки стоматологічної ситуації, у тому числі і у



макросомів. На цьому і акцентує увагу авторка роботи в заключному розширеному резюме до даного розділу.

**Розділ 2 «Об'єкти та методи дослідження»** присвячено висвітленню методик які застосовувалися при проведенні експериментальних, клінічних та спеціальних досліджень. Всі вони виконані у відповідності до існуючих Протоколів і етичних норм, задекларованих Хельсінкською Всесвітньою медичною асоціацією з доповненнями, які були розроблені на 59-й Генеральній асамблеї цієї організації в 2008 році.

Представлено програму та дизайн дослідження, що стосуються різноспрямованих пошуків, враховано роль складових у формуванні фенотипу дітей, дана характеристика об'єктів дослідження. Для встановлення чинників, які сприяють формуванню макросомії плода було проаналізовано зміст 3236 історій розвитку дітей із яких 7,7% припадало на макросомів. Із них було сформовано дві групи порівняння. Для виявлення дольової частки питань, що стосуються строків прорізування зубів та поширеності карієсу проведено ретроспективний аналіз 9177 історій розвитку пацієнтів та представлено результати опитування батьків і дітей різних вікових груп.

Крім того, для об'єктивної оцінки ситуації застосовувалися загальноприйняті методи обстеження стоматологічного статусу в різні вікові періоди з занесенням даних в «Карти реєстрації». Додатково визначалися наявність ортодонтичної патології, гігієнічний стан порожнини рота, швидкість салівації та оптична щільність щелепних кісток. Проводили вивчення рівнів фізико-хімічних, біохімічних, імунологічних показників в ротовій рідині, визначали функціональну активність великих і малих слинних залоз. Всі методики описані досить конкретно і мають вагоме діагностично-прогностичне значення за умов наявності патологічних порушень на рівні порожнини рота.

Детально висвітлено молекулярно-генетичні методи дослідження для чого було визначено послідовність етапів, що передбачали забір букального

епітелію і виділення ДНК. Після цього проводилося генотипування однонуклеотидних поліморфізмів (S N P) за допомогою спеціальних наборів різних виробників. Це стосувалося маркерів остеопорозу, складових цитокінового профілю, визначення яких супроводжувалося залученням високотехнологічного забезпечення для проведення узагальнюючого аналізу і інтерпретації отриманих результатів.

З метою встановлення особливостей морфогенезу зубощелепної системи відтворено експериментальний варіант по моделюванню макросомії за 4 моделями, які обумовлювалися складом харчового раціону і віковим цензом. Для виявлення патологічних змін в структурі тканин порожнини рота використані імуногістохімічні, морфологічні і морфометричні методи з послідуною статистичною обробкою абсолютних статистичних величин.

При цьому, до співробітництва були залучені профільні кафедри Харківського національного медичного університету, клінічні підрозділи та лабораторія «Біоматематика», інституту фізіології Чеської академії наук, що дозволило автору відслідкувати та проаналізувати порушення, які мали місце в різних групах і в різних вікових періодах. Виділено тотожні групи та підгрупи у яких було проведено двоетапне динамічне дослідження.

Представлено характеристику обстежених осіб, яким проводилися біохімічні, молекулярно-генетичні дослідження з розподілом їх на групи і підгрупи в залежності від їх фізичного розвитку, наявності зубо-щелепних аномалій, виключенням пацієнтів із супутніми соматичними захворюваннями та аномаліями розвитку.

З метою визначення взаємозв'язків між поліформізмом окремих генів з визначенням їх ролі в термінах порушення прорізування тимчасових і постійних зубів, виникнення раннього карієсу, захворювань тканин пародонта та більш об'єктивної оцінки результатів обстежених було розділено на окремі рівнозначні адаптовані групи за рядом провідних ознак, що завершувалося визначенням сумарної бальної оцінки валідності тестів та коефіцієнтами кореляції.

**Розділ 3 «Результати морфологічних досліджень»** включає п'ять підрозділів в яких достатньо вагомо доводиться взаємозв'язок структурних змін в зачатках зубів та тканинах, що прилягають до них, у 30% новонароджених щурів з модельованою внутрішньоутробною макросомією та представлені особливості морфологічних змін структури слизової оболонки порожнини рота, зачатків зубів на стадії гістогенезу, пульпи зубного сосочка. Характер їх архітектоніки різнився у всіх 4 групах, але для них були притаманні прояви, які вказували на порушення морфогенезу зубів, пульпи і комплексу оточуючих тканин. Специфіка та вираженість гістологічних порушень обумовлювалися масово-ростовим коефіцієнтом тварин при народженні та способом експериментального моделювання макросомії.

Прослідковувалися певні вікові особливості морфогенезу зубів у експериментальних тварин після 12 та 40 днів від їх народження. Зокрема, в групі контролю на 12 добу прорізувалися всі різці на обох щелепах, як і в групах 1, 3, 4, на відміну від 2 у яких на цей час тільки почалося прорізування різців, що відображалося на медіанних значеннях їх довжини. На період 40 днів вірогідної різниці даних показників між групами не встановлено, але в основній були ознаки вогнищевої демінерізації і наявність каріозних порожнин в молярах щурів 3 групи.

При вивченні морфологічної структури привушних слинних залоз встановлено, що медіанне значення лише в 2 групі більше за контрольних величин, але відносна маса в основних групах перевищувала їх значення. Чітко прослідковувалися явища фізіологічного апоптозу епітеліальної вистилки, а ядра сероцитів знаходилися на різних стадіях диференціювання, як і розміри, форма та характер забарвлення тканин, що вказувало на різну їх функціональну активність та участь в синтезі білкових компонентів секрету. За рахунок зменшення в ньому вмісту глікопротеїдів у тварин 2 групи його консистенція була рідкою, а в 3 і 4 в'язкою.

Будова пульпи у 3х місячних щурів в групах порівняння значно не різнилася, проте в 3, 4 групах все ж таки спостерігалось зменшення кількості одонтобластів навіть до їх повної відсутності. Високий рівень РНК в їх цитоплазмі, на думку дисертанта, свідчить про факт атрофізації шару одонтобластів. У них також було виявлено вдвічі більше каріозних уражень, а для встановлення вірогідності взаємозв'язку індексу маси тіла при народженні і кількістю зубів з карієсом розраховувалися коефіцієнти кореляції Пірсона. При цьому встановлено помірну позитивну кореляцію, що свідчить про ендогенне походження карієсу на тлі незавершеної мінералізації твердих тканин зуба.

В тканинах пародонта 3-х місячних щурів контрольної групи морфологічних змін не встановлено, про те в основних групах кількість ендотеліоцитів в судинах менше, а венозному мікроциркуляторному руслі виявлені паріетальні тромби та осередки макрофагально-лімфоцитарної інфільтрації в судинній оболонці з виразкуванням і підвищеною витратою VIII фактора, який приймає участь у підтримці гомеостазу. Структурні компоненти періодонтальної зв'язки в контрольній, 3 і 4 групах не мали відмінностей, зате в 2 прослідковувалося їх розрідження, а в апікальній частині коренів напластування вторинного цементу. У щурів різних груп мали місце різноспрямовані зміни в кістковій тканині альвеолярного паростка за рахунок зменшення кількості остеобластів та підвищення їх оптичної густини в 1 групі за відсутності будь яких проявів у другій. В третій групі оптична густина була найвищою, а в 4 найнижчою і на думку авторки це являється ознакою зменшення стійкості тканин кістки до пошкоджуючих чинників.

**В підрозділі 3.4** наведено дані про морфофункціональний стан тканин і органів зубо-щелепної системи контрольної групи у 6 місячних щурів, коли медіанні значення маси тіла та індексу довжини були тотожні у всіх групах, але у групі 4 вони були найменшими. Будова привушних слинних залоз відповідала класичним ознакам.

У тварин 1 групи морфологічна структура її паренхіми, інтерстиції, сероцитів та розміри їхніх ядер, оптична густина цитоплазми не відрізнялися від контрольної групи і це вказувало на їх рівнозначну функціональну активність.

У тварин 2 групи встановлено зменшення маси привушних залоз з візуалізацією при мікроскопії ділянок з нефункціонуючими сероцитами, кількість яких зменшувалася, як і розміри ядер та оптична густина цитоплазми, що свідчить про їх високу активність та значні компенсаторні можливості.

У щурів 3 групи маса залоз була меншою. Чітко визначались ознаки склерозу, набряку і макрофагально-лейкоцитарної інфільтрації в інтерстиціальній тканині. Збільшувалась кількість сероцитів, підвищувалась оптична густина цитоплазми, що засвідчує виражену інтенсивність продукції сероцитами всього компонента білків.

Тварини 4 групи мали знижену масу привушних залоз, що супроводжувалося більш вираженими склеротичними ознаками, інфільтрацією, фібротизацією та еозінофілією при змінах в самих сероцитах і ядрах, але при збільшенні їх кількості, середньої площі і підвищеній оптичній густині клітинних структур. Встановлено наявність деструйованих сероцитів і активізація гландулоцитів.

Імуногістохімічне дослідження з використанням антитіл з маркерами апоптозу дозволило встановити, що у тварин з ожирінням і гіпокінезією вагітних самиць мічені гландулоцити зустрічалися в ацинусах в значній кількості. Конфокальна лазерна сканувальна мікроскопія виявила, що у всіх основних групах поперечний переріз ацинусів, периметр, кількість сероцитів та їх площа були більшими в порівнянні з контрольною групою. Це вказувало на зниження функціональної активності сероцитів з віком, при збільшенні можливостей депонації секрету, в різній мірі, в групах порівняння.

В малих слинних залозах щурів 2 і 3 груп встановлено превалювання стромальних елементів над паренхімою, відносно великий поперечний переріз просвіту в основних групах, окрім 4, вказував на гіпопластичність паренхіми, а морфометрія засвідчила зменшення загальної площі мукозних ацинарних клітин, за винятком 3 групи. Це вказує на зменшення можливості накопичення секрету в цитоплазмі ацинарних клітин. Зменшення розмірів ацинусів супроводжується зниженням висоти мукоцитів та загальної площі в 3 і 4 групах, що свідчить про наявність взаємозв'язку між віковими ознаками атрофізації їх та гіпопластичністю у всіх тварин. При вивченні структурних елементів пульпи в контрольній групі встановлено, що у 6 місячних щурів зменшується кількість одонтобластів, їх відростки більш інтенсивно забарвлюються галоціаніном (накопичення РНК) при незмінності пульпи як і в 1 групі спостереження. Окрім оптичної густини цитоплазми відростків одонтобластів на цей час у тварин 2 групи спостерігалось чередування в пульпі ділянок без одонтобластів, або вони були крупніші із компенсаторним збільшенням РНК цитоплазми, що вказувало на пришвидшення атрофізації пульпи.

В 3 групі пульпа була гіпопластичною з явищами переваскулярного склерозування і найбільшим вмістом РНК в цитоплазмі одонтобластів. До 6 місячного віку у щурів 4 групи встановлена прогресуюча атрофія пульпи за відсутності одонтобластів, превалювання фіброцитів і високого рівня РНК.

Медіанні значення кількості каріозних уражень в 1 та 2 групах були тотожні контрольним величинам, проте в групах 3 і 4 вони перевищували контрольні показники. Встановлена наявність кореляційних зв'язків між індексом маси тіла: контрольна група – сильна кореляція, а для всіх груп разом – сильна позитивна. Прослідковувалися також елементи некаріозного ураження зубів та оголення пульпи молярів, що слід розцінювати як предосторогу для макросомів з ожирінням.

На відміну від контрольної групи у щурів 1 і 2 груп на слизовій оболонці ясенного краю були наявні виразки за умов її потовщення та

визначалися пародонтальні кишені нижче емалево-цементної межі. Морфометричні дослідження встановили гіперпроліферацію у тварин всіх основних груп - спостерігалось потоншення періодонтальної зв'язки, яка місцями була відсутня та фіксувався гіперцементоз. Оптична густина кісткової тканини при такій ситуації стандартна.

У щурів 2 групи виявлені двоядерні епітеліоцити у яких була відсутня базальна мембрана, а власна пластинка мала інфільтративні зміни і ознаки акантозу. Індокси Н/Л і L1/L2 нижчі ніж в 4 групі, що свідчило про відсутність гіперпроліферації. Мало місце «розрідження» волокон періодонта і відкладання вторинного цементу. В кістці виявлено стоншені лакуни кісткового мозку з атрофією його клітинних елементів.

В 3 групі епітелій ясенного краю прикріплений по емалево-цементній межі, але в його структурі визначалися численні вузькі та глибокі акантотичні вирости, які сягали базального шару, що був місцями частково відсутній. Періодонтальна зв'язка в цих групах мала правильну будову, поверхня кореня була нерівною з напластуванням цементу. Оптична щільність кістки в цій групі найвища серед усіх тварин, які народилися макросомами.

В 4 групі тварин гістологічна структура ясенного краю та періодонтальної зв'язки не відрізнялися від третьої групи, проте, в кістковій тканині у них зменшувався вміст глікопротеїдів.

**Підрозділ 3.5 « Морфофункціональний стан тканин і органів зубо-щелепної ділянки у 12-ти та 18-ти місячних щурів при експериментально змодельованій внутрішньоутробній макросомії».** В ці вікові періоди у піддослідних тварин, які народилися макросомами, прослідковувалася чітка тенденція до перевищення маси тіла, а у тих осіб, що народилися за умов гіпокінезії самки вони були дрібнішими.

У щурів 3 і 4 групи мало місце підвищення показників інтенсивності карієсу з ознаками пульпіту, в деяких випадках з перифокальною інфільтрацією, зменшення розмірів одонтобластів і виражена атрофія їх

відростків, вмісту в них РНК, що знаходилося в прямій залежності від індексу маси тіла щурів з макросомією при народженні. По мірі старіння у них все більше проявлялося прогресування дистрофічних та гіпопластичних проявів, навіть до відсутності одонтобластів, вираженою фібротизацією і склерозуванням пульпи. Збільшується кількість випадків виявлення некаріозних уражень зубів, особливо емалі.

Звертає на себе увагу той факт, що у 1 і 2 групах відслідковувалися ознаки наявності в тканинах пародонта осередків розрихлення волокон циркулярної зв'язки та пародонтальних кишень. Однак у тварин 3 і 4 груп пародонтальна зв'язка міцно прикріплювалась до дентину, волокна були густо розташовані, мав місце гіперцементоз та прояви патологічних змін безпосередньо у зв'язці, а в альвеолярній кістці визначався фокальний остеопороз.

Як резюмує дисертантка, ці порушення слід вважати несприятливим преморбідним фоном, що може впливати на формування стоматологічних захворювань і який з успіхом може реалізуватися за умов зниження адаптаційно-компенсаторних можливостей організму.

**Розділ 4 «Результати клініко-анамнестичних досліджень проведених серед мешканців Харківської області та прилеглих (Донецької, Луганської) областей, які народилися з макросомією»** присвячено вивченню чинників, які можуть призводити до формування макросомії плода. Встановлено, що не дивлячись на домінування материнської складової, ця перевага не є вирішальною у виникненні макросомії і різних видів стоматологічної патології.

Встановлений причинно-наслідковий зв'язок між індивідуальними особливостями розвитку плода в антенатальному періоді, порушенням стоматологічного здоров'я і наявністю ознак макросомії в постнатальному періоді розвитку. Отримані дані вказують на те, що вони гірше адаптуються до оточуючого середовища після народження. Соціальний статус, характер сімейних взаємовідносин, наявність шкідливих звичок та супутніх



захворювань не являються вирішальними у розвитку стоматологічних захворювань, як і індекс маси тіла новородженої дитини, але макросоми мають удвічі більше скарг на стоматологічне здоров'я, в порівнянні з нормосомами.

Проте спадковості все таки надаються вагомі переваги, адже як засвідчують результати анамнестичного опитування рідних цих дітей у них також мала місце макросомія, а групу ризику склали особи, що народилися гіпертрофіками. Статева приналежність партнерів не відіграє суттєвої ролі.

**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»** складається із 9 підрозділів. Вивчення впливу гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС у макросомів в період внутрішньоутробного розвитку встановило, що така ситуація не впливала на появу у них стоматологічних порушень. Проте у випадках домінування внутрішньоутробного ожиріння і збільшення довжини тіла у них прослідковувалася чітка тенденція до порушення строків прорізування та сповільнення темпів росту молочних зубів за рахунок чого частота відхилення у термінах їх появи вища в 2 - 4 рази від загально регіональних показників.

У малюків, що народилися макросомами, в 3,3 рази частіше виявляли патологію краніо-фаціального комплексу і в 3 – щелепно-лицеву дизформію. Крім того у 3,9% дітей 1 підгрупи вуздечка верхньої губи розташована несиметрично, як і був відсутній паралелізм альвеолярних відростків до горизонтальної площини в підгрупах 1 і 2. Відповідно до класифікації мало місце аномалійне прикріплення вуздечок верхньої губи всіх видів, але в різних співвідношеннях та в залежності від груп спостереження, які і кількість випадків анкілоглосії. Значна частка випадків (11,5%) припадала і на «готичне» піднебіння. Це все вказувало на

переважання патологічних порушень на рівні порожнини рота у дітей з макросомією, в порівнянні з контрольною групою.

У новонароджених та на річний період життя превалював дистальний прикус, у дітей основної групи переважало плоске піднебіння і високе його сплетіння. Встановлено збільшення кількості дітей у яких діагностували аномалії форми та розмірів тимчасових зубів, поворот їх по осі, змінювався і характер самих вуздечок. На цьому фоні визначалися випадки як передчасного прорізування зубів, так і їх затримки за варіабельності послідовності та парності.

Будь якої закономірності між строками прорізування зубів у них і впливом батьківського фактора виявити не вдалося. Найбільш збалансованим цей процес виглядав у дітей 1 підгрупи, а відчутні розбіжності спостерігалися в 2 та 3 підгрупах основної групи.

На грудному вигодуванні до 6 місяців було тільки 67% малюків, а розподіл записів помісяцево не перевищував фактора 3 для всіх вікових груп. Результати оцінки обчислених коефіцієнтів регресивної моделі засвідчили, що лінійна форма адекватно описує взаємозв'язок між кількістю зубів та віком і у хлопчиків зуби прорізаються раніше, особливо в підгрупі 4.

Проте швидкість росту зубів у макросомів є нижчою, ніж у нормосомів як у дівчат, так і у хлопчиків. Якщо це оцінювати в межах підгруп, то у хлопчиків темпи росту вищі, ніж у дівчат за винятком 3 підгрупи, що також різниться з дітьми, які народилися нормосомами.

Узагальнення результатів клініко-ретроспективних досліджень встановлено, що в основній групі затримка прорізування зубів у 4 рази вища від групи контролю, тому саме індекс маси тіла новонародженого і слід враховувати при оцінюванні термінів прорізування тимчасових зубів. Крім того, авторка вважає, що строки формування і резорбції коренів молочних зубів являється онтогенетичними критеріями соматичного і стоматологічного здоров'я.

На період тимчасового прикусу (підрозділ 5.4) при зовнішньому огляді встановлено ознаки непропорційності обличчя у 66,3% осіб основної групи переважно за рахунок зниження його нижньої третини, що поєднувалося з глибокою підпідборідною складкою. Із всіх обстежених 59% дітей мали випуклий лицевий профіль і у 7,2%- він був увігнутий, прослідковувалися випадки анкілогласії, що впливало на логопедичні здібності дітей. Прослідковувалося збільшення виразності змін стосовно кількості та характеристик аномалійного прикріплення вуздечок, глибини прикусу, з'являються ознаки пошкодження емалі зубів.

Дослідженням контрольно-діагностичних моделей в сагітальній, трансверзальній і вертикальній площинах вдалося зафіксувати горбиковий контакт других тимчасових молярів, змикання ікл, характер змикання центральних різців та фізіологічність співвідношення зубів в бічних ділянках.

Встановлено наявність і аномалій розвитку щелеп та формування при цьому патологічних видів прикусу зі зміщенням середньої лінії в ділянці різців, вкорочення зубних рядів у фронтальному відділі нижньої щелепи та бокових ділянках у вестибуло-оральному напрямку, що в значній мірі відрізнялося від контрольної групи, однак зі збереженням ознак індивідуальності в кожній окремо взятій підгрупі.

В період змінного прикусу ознаки непропорційного розвитку обличчя мали 89% дітей. В порівнянні з попереднім терміном обстеження підвищилась кількість осіб зі зменшенням нижньої третини обличчя (68%) випуклим профілем (68%), вузьким і широким обличчям, але в кожній підгрупі ці показники варіювали. Збільшилась кількість дітей і з мовними порушеннями, які були пов'язані переважно з анкілоглосією. Різниця глибина прикусу і відсоток аномалійного прикріплення вуздечок верхньої губи, язика, особливо це стосувалося 4 підгрупи. Вищою була і висота піднебіння.

Дослідження контрольно-діагностичних моделей у вестибуло-оральному, букально-лінгвальному напрямках та по вертикалі дозволили виявити певні відмінності щодо змикання малярів, ікл, розташування різців, що відображалось на формуванні виду прикусу, співвідношенні зубів нижньої та верхньої щелеп, зміні їх анатомічних розмірів і форм. У осіб основної групи встановлена наявність аномалії форми і розмірів окремих молочних зубів, а деякі із них мали ознаки гіпоплазії. Звертає на себе увагу факт більш раннього прорізування у них зубів у фронтальному відділі нижньої щелепи. Як зауважує дисертантка, поєднання вузького обличчя та дистального прикусу притаманне саме дітям, які народилися макросомами.

В період постійного прикусу прослідковувалося поглиблення ознак вираженості порушень зовнішнього вигляду зафіксованих як у фас, так і профіль. Змінювалося співвідношення зубних рядів, висота піднебіння, характер змикання молярів, ікл за класифікацією Енгля. Мав місце перехрестний, глибокий і відкритий прикус. По характеру змін у вертикальній площині глибокий прикус діагностовано у 68 (48,6%) осіб основної групи, відкритий у 13 (9,3%). Виявлено зміни форми та розмірів щелеп як у фронтальній так і в бічній ділянках, аномалії зубних рядів та окремих зубів, що вказувало на превалювання вертикального типу щелепного росту на цей час обстеження.

Порівняння активності лужної фосфатази ротової рідини в віковому аспекті від 4 до 55 років, у осіб з макросомією дозволило встановити її незначне підвищення в молодших вікових періодах розвитку, проте у тих, що відносилися до VI та VII вікових періодів вона мала вірогідні відмінності в порівнянні з контрольною групою. Однак у осіб 3 і 4 підгруп виявлено значне зниження її рівня у всіх вікових періодах. Після 18 років у них також знижувалася концентрація фосфору при одночасному підвищенні кількості кальцію в нестимульованій фракції змішаної ротової рідини. Взагалі їх показники змінювалися в залежності від групової приналежності,

віку та конституціональних особливостей тіла на час народження, що вказувало і на різний рівень її мінералізуючого потенціалу.

**Підрозділи 5,8 і 5,9** присвячено результатам виявлення асоціації між поліморфізмом генів *CYP19A1* [rs2414096, rs936306], *ESR1* [rs2234693, rs9340799], *RANKL* [rs9594738, rs9594759], *IL6* [rs1800796], *IL1 $\beta$*  [rs1143627], *IL10* [rs1800896], термінами прорізування тимчасових зубів та ризиком розвитку зубощелепних аномалій в осіб, які народилися макросомами.

Серед осіб всіх груп порівняння була значуще підвищена частота розповсюдження генотипів AG та GG за геном *CYP19A1* [rs2414096] на відміну від осіб самої другої, а при розрахунку моделей ризику значущими були адитивна, домінантна та мультиплікативна моделі успадкування.

Також були виявлені значущі відмінності для поліморфного варіанта гена *ESR1* (-351 G>A) [rs9340799] – мультиплікативна та рецесивна моделі, з яких більшою прогностичною значимістю відрізнялася мультиплікативна. Наявність алеля G за геном *CYP19A1* та алеля A за геном *ESR1* являється факторами ризику розвитку макросомії при збережених термінах прорізування зубів.

Співставлення між групами дозволило виявити, що поширеність генотипу TT була нижчою в осіб основної групи з передчасним прорізуванням зубів та значно вищою ніж у осіб з затримкою. Тобто рецесивна модель успадкування була значущою. Тому в макросомів терміни прорізування тимчасових зубів залежали переважно від варіанта гена *RANKL* [rs9594759].

Модифікуючий ефект було виявлено також для гена *CYP19A1* (A>G) [rs2414096]. Частота гетерозиготних варіантів для них була 75,0% і 37,5%, відповідно. В такому випадку ризик передчасного прорізування зубів збільшувався в 5 разів і наддомінантна модель успадкування була значущою.

У осіб основної групи з передчасним прорізуванням, на відміну від групи порівняння, не було встановлено суттєвих відмінностей у розповсюдженості генотипів, зате виявлена тенденція до зниження частоти генотипу AA (домінантна модель успадкування) та підвищення

частоти гетерозиготного варіанта AG (наддомінантна модель успадкування) за геном *CYP19A1*. Також спостерігалось підвищення частоти гетерозиготного варіанта гена *RANKL* (наддомінантна модель успадкування) в основній групі.

В осіб із затримкою прорізування встановлено зменшення частоти гетерозиготного варіанта гена *IL10* [rs1800896]. Тобто макросоми мають значно нижчий шанс розвитку затримки прорізування, а в разі наявності гетерозиготного варіанта гена *IL10* – шанс зменшується майже в 6 разів.

Отже отримані результати вказують на те, що поліморфні варіанти генів *IL10* [rs1800896] та *RANKL* [rs9594759], починаючи з внутрішньоутробного періоду, модулюють ризик затримки або передчасного прорізування зубів за умови формування макросомії, яка пов'язана з особливостями поліморфізму за генами *CYP19A1* та *ESR1*.

Серед осіб I групи порівняння була підвищена частота розповсюдження генотипів GG та AG за геном *CYP19A1* [rs2414096] на відміну від таких в другій, а при розрахунку моделей ризику найбільш значущими були домінантна та мультиплікативна моделі успадкування.

Наявність гетерозиготного варіанта гена *ESR1*: -397 T>C [PvuII] [rs2234693] (наддомінантна модель успадкування) зменшує ризик розвитку помірних порушень ЗЩС у осіб макросомів у 2,7 раза.

При порівнянні результатів групи з помірним порушенням прикусу, які народилися нормосомами, виявилось, що генотип AA гена *CYP19A1*: A>G [rs2414096] (адитивна і домінантна моделі успадкування) забезпечує зменшення ризику виникнення зубощелепних аномалій майже у 8 разів. Протекторні властивості має й алель A гена *CYP19A1*: A>G [rs2414096] (мультиплікативна модель успадкування). Наявність цього алеля зменшує ризик виникнення цих порушень у 5,2 раза, порівняно з наявним алелем G.

У носіїв гетерозиготного варіанта цього гена (наддомінантна модель успадкування) серед макросомів нижчий ризик виникнення ЗЩА в 4,6 раза, порівняно з нормосомами.

При порівнянні групи зі значним порушенням прикусу з II групою встановлено, що гетерозиготний варіант гена *IL10*: -1082 G>A [rs1800896] (наддомінантна модель успадкування) зменшує ризик виникнення виражених порушень прикусу в 6,7 раза.

Отже, встановлено що помірні порушення прикусу (значення DAI 26 – 30 балів) були асоційовані з варіантами генів *ESR1* [rs 2234693] (наддомінантна модель успадкування), *CYP19A1* [rs2414096] (адитивна, доміантна і мультиплікативна моделі успадкування) та *IL10* [rs1800896] (наддомінантна модель успадкування). Поліморфізм гена *IL10* [rs1800896] був значуще пов'язаний як з розвитком помірних, так і значних аномалій прикусу (наддомінантна модель успадкування). Протекція від значних порушень прикусу (значення DAI 31 – 35 балів) була асоційована з варіантом гена *IL10* [rs1800896] (наддомінантна модель успадкування), за наявності гетерозиготного генотипу GA, а ризик розвитку аномалій зменшувався в 6,7 раза.

Аналіз результатів порушень, викладених в 5 розділі, вказує на те, що домінування внутрішньоутробного ожиріння супроводжується збільшенням довжини тіла чи прискоренням гармонійного набору маси у дітей, які народилися макросомами. Вони мають особливості проявів стоматологічного статусу новонароджених та в період грудного віку, зокрема, у термінах прорізування та швидкості росту тимчасових зубів. Перш за все це стосується сповільнення темпів росту тимчасових зубів, а також збільшення у 4 рази частоти відхилень у термінах їх прорізування від регіональних норм.

Аномалії розвитку м'яких тканин ротової порожнини асоційовані з макросомією плода, в переважній кількості випадків, можуть свідчити про наявність у дітей певних проявів дисплазії сполучної тканини, яка в подальшому з високим ступенем вірогідності може сприяти формуванню клінічної ситуації та погіршення умов, які впливають на стоматологічні патологічні стани.

Особи, які народилися макросомами, мають більшу процентну кількість зубощелепних аномалій, порівняно з нормосомами і у їх переважній кількості спостерігаються ознаки вертикального типу щелепного росту та порушення росту щелеп у вестибуло-оральному напрямку.

Зміни показників мінералізуючого потенціалу ротової рідини та активності лужної фосфатази в ній можуть бути з успіхом використані в якості маркерів прогнозування стосовно розвитку зубощелепних аномалій в осіб, які народилися макросомами, безумовно з обов'язковим врахуванням відмінностей їх антропометричних даних при народженні.

Наявність алелю G за геном *CYP19A1* [rs2414096] (мультиплікативна модель успадкування, ВШ=2,826) та наявність алелю A за геном *ESR1* [rs9340799] (мультиплікативна модель успадкування, ВШ=2,107) є факторами ризику розвитку макросомії плода. Варіанти генів *RANKL* [rs9594759] та *IL10* [rs1800896], а також гена *CYP19A1* [rs2414096] мають різнонаправлений модифікуючий вплив на терміни прорізування тимчасових зубів. Підвищений ризик затримки прорізування тимчасових зубів спостерігається в осіб, які народилися макросомами, асоційований з варіантами гена *RANKL* [rs9594759] (алель T, мультиплікативна модель успадкування, ВШ=2,290) та гена *IL10* [rs1800896] (генотипи GG+AA, наддомінантна модель успадкування, ВШ=5,833).

Помірні порушення прикусу (DAI 26 – 30 балів) в осіб, народжених макросомами, асоційовані з поліморфізмом генів *ESR1* [rs2234693], *CYP19A1* rs2414096 і *IL10* [rs1800896]. Протекторний ефект мали гетерозиготні варіанти генотипів за генами *ESR1* [rs2234693] (наддомінантна модель успадкування, ВШ=0,375) та *IL10* [rs1800896] (наддомінантна модель успадкування, ВШ=0,218), а також генотип AA і алель A гена *CYP19A1* [rs2414096] – адитивна, домінантна (ВШ=0,126) та мультиплікативна (ВШ=0,192) моделі успадкування. Поліморфізм за геном *IL10* [rs1800896] тісно пов'язаний як з розвитком помірних, так і значних порушень прикусу



(DAI 31 – 35 балів). Протекція від значних порушень прикусу асоційована з гетерозиготним варіантом GA гена *IL10* [rs1800896] (наддомінантна модель успадкування,  $VH=0,150$ ), що слід враховувати при плануванні обсягу та часу проведення запобіжних заходів у даної категорії пацієнтів.

**Розділ 6 «Особливості діагностики та прогнозування карієсогенної ситуації в осіб різного віку популяції Харківської області та прилеглих (Донецької, Луганської) областей, які народилися з макросомією»** включає 8 підрозділів

Результати узагальнення ретроспективного дослідження встановили, що у осіб які народилися з макросомією показник КПВ був високим в основній групі, при порівнянні з контрольною. В період тимчасового прикусу зафіксовано вірогідно вищий показник інтенсивності карієсу молочних зубів. Його найнижчі показники було виявлено у осіб, які народилися з внутрішньоутробним ожирінням на фоні акселерації.

В період змінного прикусу достовірно вищі значення показників карієсу встановлено у дітей із ожирінням і середньою масою тіла, а в період постійного в підгрупі дітей з гармонійним внутрішньоутробним розвитком - вони знаходилися на рівні контрольних величин.

Тому дисертантка робить висновок, що більш сприятливий і оптимістичний прогноз стосовно меншого ураження твердих тканин зуба мають діти 1 та 2 підгрупи, тобто ті що не мали ознак внутрішньоутробного ожиріння.

Секреція малих слинних залоз у осіб основної групи, у яких їх кількість зменшена на 1-4 одиниці в розрахунку на встановлену площу, впала на 11,4%-22% і залежала від їх соматичного статусу.

Встановлена і наявність різноспрямованих зв'язків між рівнем гуморальних факторів, імунітету, активності  $\alpha$ -амілази, показників перикисного окислення ліпідів, факторами антиоксидантного захисту, складовими цитокінового профілю ротової рідини макросомів та інтенсивністю каріозного процесу в тимчасових і постійних зубах.

Існує також і взаємозв'язок між динамікою окремих складових гуморальних факторів (лептину, адипонектину, кортизолу), секреторною активністю слинних залоз (активність  $\alpha$ -амілази), показниками антиоксидантно-прооксидантного статусу (активність каталази, СОД та вмістом ТБК-АП), рівнем прозапального цитокіну (ІЛ-6) у осіб різного віку, які народилися з макросомією, та інтенсивністю каріозного процесу в їх тимчасових і постійних зубах. Зокрема однонуклеотидний поліморфізм у гені ароматази (CYP19A1:A> G [rs2414096]) може використовуватися як один із маркерів виявлення схильності до розвитку у них раннього дитячого карієсу, а пов'язаний він із гомозиготним варіантом GG генотипу (рецесивна модель успадкування, ВШ=2,577). У таких осіб виявлена також залежність інтенсивності карієсу постійних зубів від варіантів генів RANKL: C>T [rs9594738], VDR: 283A>G (BsmI) [rs1544410] та IL6: -174 G>C [rs1800795].

Поліморфізм за геном VDR [rs1544410] – гетерозиготний AG варіант генотипу (ВШ=10,421), адитивна і наддомінантна моделі успадкування вказують на зростання ризику розвитку карієсу постійних зубів осіб, що народилися макросомами. Проте протективний вплив поліморфізму за геном IL6 [rs1800795] за рецесивною і мультиплікативною моделями успадкування спрямовано на зниження розвитку високої інтенсивності карієсу постійних зубів.

Що стосується генотипів поліморфного варіанта гена BMP7, то не вдалося встановити жодного носія А алеля як в основній групі, так і групі порівняння, що вказує на обмежені можливості його впливу на виникнення карієсу у макросомів.

**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»** складається із 5 підрозділів. Результати вивчення частоти захворюваності на хронічний катаральний гінгівіт в період тимчасового

прикусу у дітей, які народилися макросомами виявили, що на цей період 65% дітей основної групи мали хронічний катаральний гінгівіт легкого чи середнього ступеня. За відсутності вірогідних відмінностей у значеннях суто стоматологічних індексів, звертають на себе увагу різноспрямовані тенденції показників саме РМА у дітей у всіх підгрупах.

Для вивчення частоти захворюваності на хронічний катаральний гінгівіт в період змінного прикусу (ВП-IV) у дітей, які народилися макросомами, були проаналізовані відповідні показники для об'єднаних підгруп і в підгрупах 1+2 та 3+4 вони мали переважно хронічний катаральний гінгівіт легкого чи середнього ступеня.

Результати вивчення стану тканин пародонта в період постійного прикусу (ВП-V, ВП-VI, ВП-VII, ВП-VIII) в осіб, які народилися макросомами дозволили встановити, що стан гігієни порожнини рота в осіб ОГ і ГП практично не відрізнявся. На рівні підгруп спостерігалася чітка тенденція до більш «кращого» гігієнічного стану порожнини рота в підгрупах 3 та 4. Нозологічні форми в ОГ були у 30% представлені гінгівітом, у 35% генералізованим пародонтитом початкового ступеня тяжкості та у 35% осіб мала місце рецесія ясен з атрофією альвеолярного відростка. Деструкція в кістці альвеолярного паростка зустрічалася тільки в осіб, які мали ВУ ожиріння.

В основній групі ВП-VIII пацієнти мали захворювання тканин пародонта в 100% випадків. В 1 та 2 підгрупах превалювали переважно запальні явища, які супроводжувалися кровоточивістю, набряком ясенного краю, наявністю пародонтальних кишень. У підгрупах 3 та 4 превалювали ознаки деструкції кісткової складової пародонта з атрофією альвеолярного відростка та рецесією ясен 1-2 класу.

Візуальна оцінка ортопантомограм дозволила встановити у осіб 1 та 2 підгруп рентгенологічні прояви запальної реакції, а в осіб 3 і 4 підгруп превалювали ознаки, деструктивних процесів в кістковій тканині про що свідчить товщина кортикального шару нижньої щелепи, адже він товще в

осіб, які народилися із ВУ ожирінням. Враховуючи той факт, що під час візуального аналізу ОПТГ встановлена непропорційно велика товщина кортикального шару нижньої щелепи було застосовано рентгенморфометричний метод. Аналіз відношення показників оптичної щільності кортикальної частини до трабекулярної засвідчив, що у макросомів процеси ремодулювання кісткової тканини щелеп відбувається переважно за рахунок остеосклеротичних змін та компенсаторним потовщенням «пухкого» кортикального шару.

Результати вивчення динаміки змін біохімічних показників ротової рідини, як маркерів варіантів перебігу хвороб тканин пародонта в осіб різного віку, які народилися макросомами виявили, що у РР осіб підгруп 1 та 2 у молодших ВП спостерігалася тенденція до зростання активності АлаТ та АсАт. Вірогідне збільшення активності трансаміназ в осіб цих підгруп було виявлено також і для старших вікових періодів (18 – 54 роки), що є свідченням вираженого ураження тканин пародонта. В осіб 3 та 4 підгруп практично у всіх вікових періодах не спостерігалось вірогідних змін активності трансаміназ. Проте у молодших групах та у віці починаючи приблизно від 35 років активність ферментів зростала і більш виражено в підгрупі 4.

Встановлено, що в підгрупах 1 та 2 порівняно з ГП, спостерігалася тенденція до зростання рівня ІЛ-1 $\beta$  в ротовій рідині в осіб, які народилися макросомами. З віком його рівень збільшувався 2 рази, а вміст ІЛ 10 знижувався, але це може розглядатися як предиктор високого ризику формування пародонтиту у дорослому віці.

На тлі зростання рівня прозапального ІЛ-1 $\beta$  спостерігалось суттєве підвищення і рівня sIgA в ротовій рідині яке було зафіксовано в 1 та 2 підгрупах, починаючи з 12 років, що свідчить про напруженість імунітету та повинно розглядатися, за заключенням автора, як «передпародонтит».

В осіб 3 і 4 підгруп навпаки, прослідковувалася тенденція до зниження рівня sIgA та IgM буквально в усіх вікових періодах, а

підвищений вміст IgG в осіб 1 і 2 підгруп було зафіксовано навіть у молодому віці.

У віці 4 – 6 років у дітей із підгрупи 4 рівень оксипроліну хоч і залишався на рівні фізіологічної норми, проте був найвищим серед всіх підгруп. Починаючи з 6 років він підвищувався, досягаючи високих значень після 18. Враховуючи вищезазначене дисертантка наголошує на тому, що у макросомів для оцінювання стану тканин пародонта можуть з успіхом використовуватися також і біохімічні показники ротової рідини, зміни яких можуть засвідчити про початок захворювання, за відсутності клінічних проявів.

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 ушкодження тканин пародонта у макросомів, були отримані завдяки розподілу генотипів обраних генів для різних груп. Встановлено, що у макросомів шанс формування пародонтиту за наявності генотипу CC в гені ESR1 [rs2234693] у 8,8 разів менший, ніж у випадку наявності генотипу TT або TC (рецесивна модель успадкування). Наявність алеля C є протективною ознакою розвитку саме запального варіанта перебігу патологічного процесу і ризик його виникнення при цьому в 2,8 рази менший. За умов присутності генотипу TT в гені IL-1 $\beta$ : -31 T>C [rs1143627] частота розвитку запальної реакції в пародонті зменшується в 7,0 разів.

В даному випадку протективні властивості має алель T (мультиплікативна модель успадкування), наявність якої зменшує частоту присутності ознак запалення в яснах в 2,8 раза, а превалювання гетерозиготного варіанта TC гена IL1 $\beta$ : [rs1143627] (наддомінантна модель успадкування) може вказувати на запальний варіант перебігу пародонтиту і з збільшенням шансу в 13 разів. Ризик розвитку хронічних дистрофічних процесів при наявності генотипу TC в 10 разів вищий, ніж при наявності

гомозиготних варіантів цього гена (наддомінантна модель успадкування). Отже, гомозиготний варіант ТТ гена IL-1 $\beta$  [rs1143627] являється протективним до розвитку захворювань тканин пародонта різної спрямованості.

При наявності гомозиготного варіанта СС гена RANKL [rs9594738] (домінантна модель успадкування) у осіб, які народилися макросомами, на перспективу превалюватимуть дистрофічні процеси, як і при наявності алеля С (мультиплікативна модель успадкування). Шанс того, що в пародонті будуть переважати дистрофічні процеси більший у 2,1 рази у тих, хто є його носієм. При наявності гомозиготного варіанта СС гена RANKL [rs9594759] (домінантна модель успадкування) також у 3,5 рази збільшуються шанси для розвитку дистрофічних процесів, порівняно з наявністю мутантного гомозиготного чи гетерозиготного варіантів цього гена. Ризиковим щодо розвитку хвороб пародонта з переважанням дистрофічних процесів являється алель С, а у носіїв алеля Т збільшується ризик розвитку запального варіанта.

Встановлено взаємозв'язок активності ферментів трансамінування, біохімічних, імунологічних показників, вмісту оксипроліну, а також рівнем складових цитокінового профілю у ротовій рідині осіб різного віку, які народилися макросомами та особливостями перебігу в них захворювань тканин пародонта.

Визначення варіантів генів ESR1: -397 T>C (PvuII) [rs2234693], IL-1 $\beta$ : -31 T>C [rs1143627] і RANKL: C>T [rs9594738] та [rs9594759] авторкою пропонується використовувати при ДНК-діагностиці на доклінічному етапі захворювання для виділення групи ризику серед осіб, які народилися макросомами. Це дозволить підвищити ефективність персоналізованих лікувально-профілактичних заходів та їх своєчасного проведення за умов виникнення у них початкових ознак дистрофічно-запальних захворювань тканин пародонта.

**«Аналіз та узагальнення отриманих результатів»** підводить підсумок наукових напрацювань наведених в основному змісті роботи. Авторка переконливо та аргументовано проводить порівняння результатів експериментальних досліджень стосовно впливу порушень у макросомів на вірогідність формування у них основних нозологічних форм стоматологічних захворювань терапевтичного спрямування в окремо взятих вікових періодах.

Значна увага приділена оцінці результатів клініко-анамнестичних досліджень проведених серед мешканців Харківської області та прилеглих територій. Які народилися з макросомією. Наводяться внутрішні і зовнішні фактори, що виявлені методом опитування та за допомогою ретроспективного аналізу архівного матеріалу. Наведено відомості про залежність ризику виникнення стоматологічних порушень у дітей та підлітків в залежності від індексу маси тіла при їх народженні.

Значний обсяг досліджень присвячено вивченню динаміки змін фізико-хімічних, біохімічних, імунологічних властивостей ротової рідини, яка являється важливим субстратом і відіграє суттєву роль у виникненні переважної більшості стоматологічних захворювань.

Підтвердженням тому являється інформативна результативність діагностично-прогностичних тестів, які дозволяють об'єктивно оцінити морфологічні зміни в твердих тканинах зуба, пульпі, тканинах пародонту, слизовій ясенного краю та стан стоматогнатичної системи в різні терміни розвитку прикусу. Крім того, вони дозволяють визначити якісні властивості ротової рідини і її складові компоненти, які засвідчують різноспрямовану вираженість змін в ній та характер функціональної відповіді і органічних порушень на рівні порожнини рота і адаптаційно-компенсаторний потенціал організму.

Проведення співставлення результатів отриманих в різних клінічних групах та зроблені висновки дозволили констатувати факт впливу макросомії на ступінь вираженості порушень в тканинах порожнини рота, що

в значній мірі обумовлює агресивність патологічного симптомокомплексу, який має місце при такій ситуації. Тому значна увага була приділена особливостям строків прорізування зубів, структурі твердих тканин зуба, діагностиці та прогнозуванню стану патологічних змін пародонта, наявних зубощелепних аномалій у осіб різного віку, які народилися з мікросомією. Представлені дані які стосуються також проявів хронічного катарального гінгівіту в періоди тимчасового, змінного і постійного прикусів. Наводяться відомості стосовно виявлення асоціацій між поліморфізмом генів та ризиком розвитку основних стоматологічних захворювань.

Це являються підґрунтям для планування і створення стратегічної програми спрямованої на розробку довгострокових профілактичних заходів для кожної вікової групи пацієнтів, що народилися із макросомією, з врахуванням впливу окремих патогенетичних факторів.

**Висновки і практичні рекомендації** логічно витікають із основного змісту дисертації, відповідають отриманим результатам, меті і поставленим завданням.

**Автореферат** відображає суть роботи, а основні наукові напрацювання висвітлені в 56 публікаціях із яких 30 у фахових виданнях, 12 із них включені до міжнародних наукометричних баз і 20 тез у збірниках наукових праць. Отримано 1 патент України на корисну модель та 5 свідоцтв на авторське право, які засвідчують пріоритетність наукової новизни.

Дослідження являються перспективними для подальшого впровадження в дитячих стоматологічних поліклінічних закладах і жіночих консультаціях, а матеріали дисертаційної роботи можуть бути використані для написання монографій, учбових посібників, методичних рекомендацій, інформаційних листів та оформлення нововведень. Крім того, вони оприлюднені на наукових зібраннях як державного рівня, так і за кордоном, а також впроваджені в роботу практичних закладів охорони здоров'я і



навчальний процес на провідних профільних кафедрах закладів вищої освіти МОЗ України.

### Зауваження

1. Занадто деталізовано представлено у «Змісті», а відповідно і в розділі «Огляд літератури», пункти та підпункти.

2. У тексті «Апробація результатів дисертації» (стр.42-43) є зайвими, однотипні повторення перед назвою деяких науково практичних конференцій в яких авторка приймала участь.

3. Слід було вказати в пункті 1, 3, 5 (стор.62) «Біохімічні методи дослідження», де мова йде про забір ротової рідини, обставини та умови за яких він проводився і особливо це стосується дітей.

4. Необхідно було більш вдало сформулювати зміст підписів під рисунками (3.1, 3.2 і т.д. по тексту- стор. 119,120 в підрозділі 3), які присвячені морфологічним аспектам. Зокрема, для всіх без винятку, спийнятним він виглядав би наступним чином «Мікрофотограма фрагмента...», а не «Фрагмент чи ділянка...» певної тканинної структури, як це представлено у Вас.

5. Вважаємо за недоцільне ділення підрозділів 3 розділу на пункти.

6. Не досить вдало вибрано позицію для проведення фотографування зубного ряду на верхній щелепі ( рис. 6.1-стор. 275), адже на представленому рисунку більш наочно виглядають зуби нижньої щелепи.

7. Не досить вдалим виглядає підпис під рисунком 6.3-сторінка 277, адже на ньому фігурує не порожнина рота, а зубні ряди.

8. Мають місце поодинокі орфографічні помилки, які носять технічний характер.

### Запитання

1. Чи зустрічалися Вам відомості при проведенні ретроспективного аналізу змісту первинної документації тематичних пацієнтів стосовно ступеня вираженості проявів гіпоксії при народженні дитини і як це корелювало з наявністю макросомії?

2. Як Ви вважаєте, за яких обставин може найбільш відчутно проявлятися сумарна дія зовнішніх і внутрішніх пошкоджуючих факторів, які приймають участь у формуванні окремих нозологічних форм основних стоматологічних захворювань у індивідуумів, що народилися з макросомією?

3. Наскільки продуктивною була співпраця з акушер-гінекологами і суміжними спеціалістами в плані реалізації Ваших наукових напрацювань в повсякденну клінічну практику?

### **Висновок**

Дисертаційна робота Гармаш Ольги Володимирівни «Патогенез, діагностика та прогнозування стоматологічних порушень в осіб, які народилися з макросомією» являється завершеною науковою працею, виконаною за консультативної участі доктора медичних наук, професора Рябокonia Євгена Миколайовича в якій на підставі всебічного аналізу та узагальнення проведених експериментальних, клінічних, лабораторних, спеціальних методів дослідження здобувач вирішив важливу наукову проблему, яка стосується можливостей ефективного і раціонального обґрунтування щодо застосування необхідного обсягу діагностичних заходів та визначення стратегії прогнозування вірогідності формування основних стоматологічних захворювань у осіб різних вікових груп, які народилися макросомами.

Робота виконана на сучасному методологічному рівні з високим ступенем технічного забезпечення, що надає вагомості її науковій новизні, теоретичному і практичному значенням. Значний обсяг експериментальних досліджень, клінічних спостережень за тематичними пацієнтами, залучення достатньої кількості високоінформативних методів дослідження, використання сучасних комп'ютерних технологій, прикладних програм для статистичної обробки отриманих цифрових результатів забезпечують об'єктивність та достовірність висновків і практичних рекомендацій, що

надають вичерпні рекомендації стосовно визначення шляхів тактичного підходу щодо ведення пацієнтів цієї категорії.

Основні наукові напрацювання висвітлені в авторефераті, 56 публікаціях із яких 30 у фахових виданнях, 12 із них в журналах які входять до міжнародних наукометричних баз, 20 праць у збірниках наукових форумів. Отримано 1 патент України на корисну модель та 5 свідоцтв на авторське право, які засвідчують пріоритетність наукової новизни дослідження. Оприлюднення окремих розділів та положень дисертаційної роботи на багаточисельних наукових зібраннях різного рівня як на теренах України так за кордоном, впровадження їх в клінічну практику вказують на вагомість досягнень.

Вище викладене дозволяє констатувати, що дисертаційна робота Гармаш Ольги Володимирівни «Патогенез, діагностика та прогнозування стоматологічних порушень в осіб, які народилися з макросомією», за своєю актуальністю, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням відповідає вимогам пункту 10 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. за № 567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 р. і №1159 від 30.12.15 р.) стосовно дисертацій представлених на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, а її автор заслуговує на присудження даного наукового ступеня за спеціальністю 14.01.22. – стоматологія.

Офіційний опонент. д. мед. н, професор,  
завідувач кафедри дитячої хірургічної  
стоматології Української медичної  
стоматологічної академії, м. Полтава

Підпис професора Ткаченко П.І. засвідчує  
Вчений секретар доцент



П.І.Ткаченко

В.Л. Філатова