

## ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора КОВАЧ І.В. на дисертаційну роботу Ткаченко Марини Вікторівни «Обґрунтування комплексної профілактики та лікування хронічного генералізованого катарального гінгівіту у дітей, хворих на муковісцидоз», подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 221 «Стоматологія» у створену для разового захисту спеціалізовану вчену раду при Харківському національному медичному університеті

### 1. Актуальність теми дослідження.

Система заходів, що здійснюється в галузі охорони здоров'я, скерована на збереження та відновлення фізіологічного і психологічного стану людини, особливо в дитячому віці. Ця система має невпинно модернізуватися та адаптуватися до нових умов. Численними дослідженнями встановлено, що рівень стоматологічного здоров'я дітей тісно пов'язаний із рівнем соматичного здоров'я. Епідеміологічні дослідження останніх років вказують на високу розповсюдженість стоматологічних захворювань у дітей, а хронічні хвороби визнано як «ризикасоційовані» щодо патології пародонту.

У цьому сенсі важливе значення має удосконалення заходів, спрямованих на збереження здоров'я і покращення якості життя пацієнтів, що мають рідкісні захворювання – орфанні хвороби, переважна частка яких генетично обумовлена та за оцінками експертів у світі їх налічують близько 5-7 тисяч.

Серед найбільш поширених в Україні орфанних генетичних захворювань являється муковісцидоз (МВ) – захворювання, зумовлене мутацією гена трансмембранного регуляторного білка муковісцидозу (ТРБМ) та характеризується поліорганными порушеннями і важким перебігом. Як і багато інших системних уражень, МВ має неспецифічні клінічні прояви у

порожнині рота. Встановлені порушення функції слинних залоз, хронічна колонізація патогенної мікрофлори, порушення імунорегуляції, погіршений нутритивний статус, гіповітаміноз, остеопороз та зумовлене цією симптоматикою постійне застосування у терапії захворювання антибактеріальних, ферментних та гормональних засобів, безперечно, впливають на показники стоматологічного здоров'я і особливо в дітей.

Хронічний генералізований катаральний гінгівіт (ХГКГ) виявляється у дітей, хворих на МВ, уже у ранньому віці. Обтяжуючими патогенетичними факторами ХГКГ є також вторинна поліорганна патологія, активізація патогенної мікрофлори, низький рівень гігієни та санації порожнини рота, зміни реологічних і захисних властивостей ротової рідини.

На сучасному етапі також набувають актуальності дослідження генетичної складової орфанних захворювань, а внесок певних генів у формування схильності або стійкості до запальних захворювань пародонту є предметом подальшого вивчення, особливо на різному генетичному тлі. Враховуючи наукові дані щодо зворотнього впливу захворювань порожнини рота на перебіг соматичних хвороб, виникає необхідність своєчасної діагностики з урахуванням прогностичних критеріїв, вибору адекватного, патогенетично обґрунтованого лікування, а також пошуку ефективних профілактичних заходів з метою попередження ускладнень.

Поширеність ХГКГ у дітей з МВ потребує комплексного підходу до вирішення проблеми. Незважаючи на численні дослідження у розробці методів лікування та профілактики гінгівіту, цьому напрямку щодо дітей, хворих на МВ, не приділялося уваги. На превеликий жаль, до тепер, в наукових розробках зустрічаються лише поодинокі відомості стосовно виваженої оцінки цих проявів у такої соціально значимої категорії хворих.

Не дивлячись на те, що сучасний розвиток медичної науки і безпосередньо клінічної пародонтології дитячого віку, дозволяють досягти стійкої ремісії у деяких пацієнтів з різними соматичними захворюваннями, однак на даний час не існує комплексного етіотропного підходу та чітких

рекомендацій стосовно застосування у дітей, хворих на МВ, певного обсягу лікувально-профілактичних заходів на рівні порожнини рота. Це і обумовлює актуальність обраного автором напрямку наукового дослідження.

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

Дисертаційна робота виконана згідно з планами двох НДР кафедри стоматології дитячого віку та імплантології Харківського національного медичного університету «Характер, структура та лікування основних стоматологічних захворювань» 2016-2018 р.р. (Державна реєстрація № 0116U004975) та «Оптимізація методів діагностики та лікування основних стоматологічних захворювань» 2019-2021 р.р. (Державна реєстрація № 0119U002899).

Здобувачка є співвиконавцем окремих фрагментів вказаних тем.

## **3. Новизна наукового дослідження та отриманих результатів.**

Дисертаційна робота Ткаченко М.В. виконана на високому науково-методичному рівні, а наукові новизна і результати досліджень ґрунтуються на значному числі отриманих пошукувачем наукових здобутків під час виконання дисертаційного дослідження. Для діагностики, верифікації діагнозу, розподілу хворих на групи спостереження та моніторингу ефективності запропонованих методів лікування автором використано сучасні діагностичні, клінічні, лабораторні та статистичні методи дослідження.

Глибокий та всебічний аналіз клінічних й численних лабораторних досліджень дозволив встановити Ткаченко М.В. особливості перебігу стоматологічних захворювань серед дітей, хворих на МВ та розробити індивідуалізовані заходи профілактики і лікування ХГКГ.

Проведені дослідження дозволили авторці довести, що визначальну роль у патогенезі хронічного гінгівіту у даного контингенту хворих мають такі фактори, як мікрофлора порожнини рота, зубні бляшки з посиленими адгезивними властивостями, зміна біофізичних та біохімічних властивостей

ротової рідини, порушення місцевого імунітету порожнини рота, тип мутації гена трансмембранного регуляторного білка муковісцидозу (ТРБМ).

Авторкою вперше було встановлено особливості перебігу стоматологічних захворювань серед хворих на МВ дітей, в залежності від типу мутації гена трансмембранного регуляторного білка муковісцидозу (ТРБМ), а також доведено, що діти із двома мутаціями, відмінними від мажорної F508del або невідомими – генотипом «інша/інша» мутація – мають найбільшу поширеність (80 %) й інтенсивність ( $3,2 \pm 0,92$ ) карієсу зубів. Тяжчі прояви хронічного гінгівіту спостерігалися у групі дітей – гетерозигот за F508del мутацією гена ТРБМ (КПІ =  $1,52 \pm 0,14$ , РМА =  $52,39 \pm 4,92$  %).

Дисертанткою доведено, що мікробіоценоз зубного нальоту дітей, хворих на МВ, характеризується активною колонізацією поверхні зубів  $\alpha$ -гемолітичними стрептококами, які виділяються в асоціаціях як з грампозитивними чи грамнегативними бактеріями, так і з грибами *S. albicans*. З віком дітей у запальних процесах ротової порожнини на тлі муковісцидозу зростає роль *S. aureus* і *S. albicans*, за рахунок зменшення ролі представників нормальної мікрофлори. У хворих на МВ порівняно з контрольною групою значно переважали *S. aureus* (8,5% і 1,7% відповідно), а також виявлялися грамнегативні палички *E. aerogenes* та *E. coli* (по 4,3 %).

Ткаченко М.В. доповнила наукові дані про характер порушення стану та компонентного складу ротової рідини у дітей, хворих на МВ, що проявляється зниженням швидкості слиновиділення (ШС) ( $0,19 \pm 0,01$  мл/хв), підвищенням тягучості ротової рідини (ТРР) ( $1,07 \pm 0,17$  од.), зниженням рН ротової рідини ( $5,93 \pm 0,13$  од.), зниженням вмісту sIgA в 1,4 раза та вірогідним зростанням концентрації інших імуноглобулінів – IgA (у 2,3 раза), IgM та IgG (у 1,5 раза) порівняно із показниками у контрольній групі.

Звертає на себе увагу той факт, що дисертантка вперше провела дослідження з генотипування дітей з МВ за одонуклеотидними поліморфізмами rs1801270 C>A у гені *P21*, rs1800896 A>G у гені *IL-10* і rs63750399 у гені *APP*, та VNTR поліморфізму гена *MUC5B*, а отримані

результати показали, що діти, гомозиготні за мінорним алелем (AA) та гетерозиготні (CA) за поліморфізмом rs1801270 гена P21, мають менший ступінь ураженості карієсом зубів та ХГКГ. Наявність у генотипі алелю гена MUC5B з різною кількістю повторів 59 п.н. в інtronі 36 показала схильність пацієнта з МВ до різного ступеня тяжкості гінгівіту. Алель гена MUC5B з 9-ма повторами може вказувати на меншу схильність до ускладнення гінгівіту (за більш низькими індексами РМА  $F = 8,68$ ;  $p < 0,01$ ; та КПІ  $U = 9,5$ ;  $p < 0,05$ ). Алель гена MUC5B з 6-ма повторами спостерігався у дітей з гінгівітом тяжчого ступеня, що може бути запропоноване як потенційний маркер схильності до обтяження ступеня гінгівіту.

Крім того, авторка вперше встановила, що серед пацієнтів з МВ відсутні носії алеля з 2-ма повторами 59 п. н. гена MUC5B (на відміну від пацієнтів контрольної групи), що може бути використано у діагностиці захворювання на МВ.

При виконанні дисертаційної роботи вперше розроблено і обґрунтовано комплекс заходів профілактики і лікування ХГКГ у дітей, хворих на МВ, спрямований на зниження впливу етіологічних чинників запалення ясен.

Виконані дисертанткою дослідження дозволили також клінічно довести позитивну динаміку показників місцевого імунітету, складу мікрофлори порожнини рота, реологічних властивостей ротової рідини у результаті застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу.

#### **4. Практичне значення одержаних результатів дослідження.**

Отримані дисертанткою дані є вагомим вкладом у вирішенні завдання підвищення ефективності профілактики та лікування генералізованого хронічного катарального гінгівіту у дітей з МВ. Ткаченко М.В. розробила та запропонувала етіотропно та патогенетично спрямований комплекс для профілактики та лікування ХГКГ у дітей, хворих на МВ.

Запропонований комплекс дозволяє знизити несприятливий вплив патогенетичних факторів МВ на стан тканин пародонту у дітей та покращити клінічні і лабораторні показники, зокрема, стан гігієни порожнини рота, ступінь мікробного обсіменіння і дисбіозу порожнини рота, біофізичні та біохімічні параметри ротової рідини та рівень місцевого імунітету порожнини рота.

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

Дисертаційна робота Ткаченко М.В. виконана на високому науково-методичному рівні, має достатній об'єм фактичного матеріалу, що дозволив авторці обґрунтувати ряд нових теоретичних положень і практичних рекомендацій. Обґрунтованість роботи також підтверджена значною кількістю проаналізованих фахових літературних джерел та їх критичним аналізом. Основні положення і висновки дисертаційної роботи базуються на обґрунтованих, послідовних та сучасних клінічних дослідженнях, що направлені на досягнення поставленої мети та виконання завдань.

При виконанні дисертаційної роботи в клінічних дослідженнях прийняли участь 53 дитини віком від народження до 17 років, серед яких було 30 хлопчиків та 23 дівчинки. Всі діти були розподілені на групи за віком та за типом мутації гена – трансмембранний регуляторний білок муковісцедозу (ТРБМ). Діти основної групи були розподілені наступним чином: I група – гомозиготи з генотипом «F508del/F508del»; II група – гетерозиготи, у яких в одному алелі мутація F508del, а друга відмінна від мажорної – генотип «F508del/інша»; III група – пацієнти із двома мутаціями, відмінними від мажорної або невідомими – генотип «інша/інша» мутація

Розподіл груп пацієнтів, що брали участь у клінічних дослідженнях для вивчення ефективності розробленого лікувально-профілактичного комплексу проводився методом рандомізації. Статистичний аналіз отриманих даних з відповідним рівнем вірогідності підтвердив переваги розроблених авторкою лікувально-профілактичних заходів.

Завдяки проведеним клініко-лабораторним дослідженням авторкою було розроблено лікувально-профілактичні заходи, спрямовані на усунення запалення в тканинах пародонту у дітей з генералізованим хронічним катаральним гінгівітом, перебіг якого відбувався на тлі МВ.

Таким чином, використані методи адекватні поставленій меті та завданням дослідження, об'єм клінічних досліджень достатній, що дозволило дисертантці отримати достовірні результати, вірогідність яких підтверджена статистичним аналізом. Висновки відображають основний зміст дисертації, практичні рекомендації науково обґрунтовані.

#### **6. Оцінка змісту, оформлення й обсягу дисертації та її завершеності в цілому.**

Дисертація викладена українською мовою на 225 сторінках машинописного тексту (основний текст становить 174 сторінки). Робота складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів досліджень, двох розділів з результатами власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 30 рисунками та 45 таблицями. Список джерел літератури включає 362 праці, із них 171 – латиницею, 191 – кирилицею. Робота ілюстрована 23 таблицями та 33 рисунками.

Анотація роботи викладена двома мовами – українською та англійською, містить основні результати дослідження, головні наукові та практичні здобутки.

У «Вступі» об'ємно й повно визначені актуальність теми, зв'язок роботи з науково-дослідними роботами кафедри, мета та завдання дослідження, наукова новизна, практична значимість отриманих результатів, особистий внесок здобувача у виконання дослідження, впровадження та апробація матеріалів дисертації, повнота їх викладення в опублікованих наукових працях.

Розділ написаний чітко, послідовно, переконливо. Матеріали дисертації мають наукову новизну, пріоритетність, результати досліджень становлять значне клініко-практичне значення. Всі компоненти вступу достатньо аргументовані.

*До «Вступу» зауважень немає.*

**Розділ 1 “Огляд літератури”** (стор. 28 – 63) складається з шести підрозділів, які достатньо повно представлені у вигляді аналізу наукової інформації з питання, яке вивчає дисертант, стосовно факторів, що негативно впливають на стан тканин пародонту в дитячому віці. Здобувачем проведено детальний та повний аналіз літературних джерел із питань, що стосуються епідеміології МВ в дитячому віці, етіологічним та патогенетичним аспектам даного захворювання у дітей. Досить об’ємно і конкретно представлені характерні якості лікарських засобів, що застосовуються для профілактики та лікування різних форм гінгівіту, а також проаналізована їх ефективність. Кожен із підрозділів завершується коротким підсумком, де автор підкреслює ключові моменти, які в них висвітлені. Коротке резюме, яке наведене в кінці розділу, обґрунтовано наводить на думку про актуальність та необхідність проведення наукових пошуків в даному напрямку.

*Особливих зауважень до розділу не виникло. В розділі є стилістично невдалі фрази. Вважаю, що інформацію, яка викладена в підрозділах 1.5 та 1.6 і стосується сучасних методів профілактики та лікування захворювань пародонту, можна було б скоротити, об’єднавши ці підрозділи для спрощення сприйняття огляду літератури.*

**Розділ 2 “Матеріали та методи дослідження”** (стор. 64 – 93) складається із двох основних підрозділів, присвячених висвітленню клінічних, лабораторних та статистичних методів дослідження. У розділі чітко наведена програма дослідження, наведені основні його етапи, об’єкти і предмет. В сукупності у всіх підрозділах даного розділу детально описані застосовані методи, підкреслена їх адекватність поставленим завданням, практичне значення, вказана інформаційна база та обсяг досліджень, які



дозволяють об'єктивно оцінювати отриманні клінічні результати, що дає змогу контролювати ефективність запропонованих схем профілактики та лікування генералізованого хронічного катарального гінгівіту у дітей з МВ.

*Зауважень до розділу не виникло.*

У розділі 3 “Результати дослідження” (стор. 94 – 147), який складається з п'яти підрозділів, представлені результати досліджень клінічного та лабораторного обстеження хворих з МВ.

Отримані дисертанткою дані свідчать про наявність тісного зв'язку між ступенем ХГКГ та типом мутації гену ТРБМ і віком дитини. Авторка встановила, що за ступенем тяжкості у 7 (23,3 %) дітей з МВ діагностовано легкий ступінь, у 15 (50 %) дітей – середній і у 8 (26,7 %) дітей – тяжкий ступінь тяжкості ХГКГ.

Аналіз мікробної колонізації зубної бляшки у дітей, хворих на муковісцидоз, показав, що мікробіоценоз зубного нальоту дітей, хворих на МВ, характеризується активною колонізацією поверхні зубів  $\alpha$ -гемолітичними стрептококами, які виділяються в асоціаціях як з грампозитивними чи грамнегативними бактеріями, так і з грибами *S. albicans*. Порівняно із результатами аналізу мікрофлори зубного нальоту дітей, які не хворіли на МВ, дисертантка встановила розширення спектру мікроорганізмів за рахунок витіснення непатогенних нейсерій золотистим стафілококом та умовно-патогенними грамнегативними паличками родини *Enterobacteriaceae*.

Порівняльний аналіз біофізичних властивостей ротової рідини дітей основної та контрольної групи свідчив про зниження нестимульованого слиновиділення, рівня мікрокристалізації, підвищення тягучості та рівня кислотності ротової рідини у дітей з МВ. Отримані дані виявили кореляційні зв'язки між показниками карієсу зубів і властивостями ротової рідини: достовірний від'ємний зв'язок ( $p < 0,05$ ) між швидкістю слиновиділення та тягучістю ротової рідини ( $R = - 0,67$ ), між рН та індивідуальним рівнем інтенсивності карієсу зубів ( $R = - 0,57$ ) та між мінералізуючим потенціалом

ротової рідини та індексом КПВ ( $R = -0,49$ ); показник тягучості ротової рідини прямо впливає на значення індексу КПВ ( $R = 0,49$ ). Дисертантка встановила, що погіршення досліджуваних показників найбільше спостерігається у групі 4-7 років у порівнянні з іншими віковими групами.

Аналіз факторів місцевого імунітету порожнини рота у дітей, хворих на муковісцидоз, встановив зниження концентрації sIgA у 1,4 раза і підвищення концентрації інших Ig, а саме, IgA – у 2,3 раза, IgG і IgM – у 1,5 рази порівняно із контрольною групою.

Для визначення ступеня мікробного обсіменіння та дисбіозу Ткаченко М.В. провела дослідження активності лізоциму та уреаз. Виявлене вірогідне зростання у 2,2 рази активності уреаз у дітей, хворих на МВ, порівняно з контрольною групою дітей, що свідчить про зростання обсіменіння ротової порожнини. Крім того, у дітей основної групи відмічалось вірогідне зниження майже у 1,5 рази активності лізоциму.

Найістотніші відмінності імуноглобулінів були встановлені дисертанткою між показниками у I і II-й групах, а саме, найнижчі значення Ig у I-й групі та найвищі їх значення у II-й групі. При цьому, захисні фактори лізоцим і муцин виявилися вищими у I-й групі. Авторка виявила достовірні кореляційні зв'язки IgG – IgA ( $r=0,56$ ), IgG – швидкість слиновиділення ( $r= -0,58$ ), IgM – індекс КПВ ( $r=0,52$ ), IgM – швидкість слиновиділення ( $r= -0,70$ ), IgM – тягучість ротової рідини ( $r=0,57$ ), IgM – мінералізуючий потенціал ротової рідини ( $r= -0,55$ ), муцин – індекс КПІ ( $r=0,56$ ), MPP – швидкість слиновиділення ( $r=0,52$ ).

Дисертантка провела аналіз генетичних чинників ризику розвитку стоматологічних захворювань у дітей, хворих на муковісцидоз та встановила, що очікуваного мутантного алелю не було виявлено у жодної дитини. Однак генетичне тестування дозволило виявити поширеність «несприятливих» алелей та їх комбінації у досліджуваних генах. Враховуючи отримані дані, дисертантка довела, що можливо виділити групи ризику розвитку хронічного генералізованого катарального гінгівіту різного ступеня

тяжкості у дітей, хворих на МВ, і на цій підставі застосовувати диференційоване призначення профілактичних, лікувальних заходів та проводити динамічне спостереження хворих.

*Особливих зауважень до розділу не виникло. Цінним та науково обґрунтованим є те, що в цьому розділі автор на основі клінічних та лабораторних досліджень зробив висновок про необхідність всебічного аналізу ситуації не тільки в ротовій порожнині у дітей з МВ, а й проведення генетичного тестування з метою визначення генетичних чинників ризику розвитку стоматологічних захворювань у даного контингенту дітей. Встановлені генетичні та біохімічні маркери запальних захворювань в порожнині рота і обумовлюють необхідність проведення у дітей з МВ комплексу стоматологічних заходів з додатковим залученням лікувально-профілактичних засобів, які б в сукупності дозволили знівелювати виявлені порушення на рівні порожнини рота.*

**В розділі 4 “Оцінка клінічної ефективності комплексу лікувально-профілактичних заходів у дітей, хворих на муковісцидоз”** (стор. 148 – 162) представлено результати клінічного та лабораторного обстеження дітей з МВ, яким застосовували розроблені Ткаченко М.В. лікувально-профілактичні заходи.

Лікувально-профілактичний комплекс був застосований у групі дітей, хворих на МВ, персоналізовано, згідно розподілу за ступенем тяжкості ХГКГ. Група легкого ступеню гінгівіту складала 7 (23,3 %) дітей, група середнього ступеню – 15 (50 %) дітей, група тяжкого ступеню ХГКГ – 8 (26,7 %) дітей. Оцінку ефективності застосованих заходів авторка здійснювала після закінчення лікування та через 3 місяці.

Ефективність лікування дисертанткою визначалась за наступними критеріями: клінічні симптоми ХГКГ, індексна оцінка стану гігієни порожнини рота та тканин пародонту, мікробна колонізація зубного нальоту, біофізичні показники ротової рідини (швидкість слиновиділення, тягучість ротової рідини, рН), біохімічні та імунологічні показники ротової рідини

(активність лізоциму, уреазу, вміст муцину, вміст імуноглобулінів А, G, M, sIgA).

Після проведеного курсу лікування дисертантка встановила достовірне зниження вивчаємих індексів ІГ і ОНІ- S, РМА. Так, у групі дітей із середнім ступенем тяжкості ХГКГ значення індексів після лікування достовірно знизилися ( $p < 0,01$ ): ІГ – на 31,7 %, ОНІ-S – на 40,9 %, РМА – на 12,0 %, КПІ – на 31,9 %, а в групі тяжкого ступеня зниження спостерігалось в індексах ОНІ-S – на 43,9 %, РМА – на 26 % та КПІ – на 37,2 %.

Вивчення мікрофлори зубного нальоту у хворих на МВ дітей після застосування лікувально-профілактичного комплексу показало зменшення щільності мікробної колонізації із 6,18 до 5,6 ІгКУО/г, а золотистий стафілокок не виявлявся зовсім, хоча до лікування він складав 8,5 % випадків. Однак дисертантка підкреслила в своїй роботі, що через 3 місяці знову відбувалася колонізація дослідженого біотопу золотистим стафілококом і кількість грибів *C. albicans* зростала до 14,7 %, що вказує на необхідність регулярного моніторингу локальної мікрофлори для корегування терапевтичних заходів з метою зниження обсіменіння ротової порожнини умовно-патогенними бактеріями та грибами і послаблення запальних процесів.

Авторка дисертаційної роботи встановила, що після проведеного комплексу розроблених лікувальних заходів спостерігається позитивна динаміка біохімічних та імунологічних показників ротової рідини у дітей з МВ.

Дисертантка в кінці розділу звертає увагу на те, що у групі дітей з МВ та тяжким перебігом ХГКГ деякі показники (тягучість ротової рідини, Іг, активність лізоциму) погіршуються вже через 3 місяці у порівнянні з такими одразу після лікування. Таку тенденцію необхідно враховувати для планування періодичності спостереження і корекції лікувально-профілактичних заходів щодо ХГКГ у дітей, хворих на МВ.

Завершуючи розділ дисертантка показала, що в групі дітей з МВ, які отримували комплекс лікувально-профілактичних заходів із розробленим авторським доповненням, вдалося покращити стоматологічний статус та зменшити кількість пацієнтів з важкими формами хронічного генералізованого катарального гінгівіту.

*Особливих зауважень до розділу не виникло. Розділ змістовний та логічний. В кінці розділу дисертантом представлено загальне заключення. Цікавим та переконливим у даному розділі є таблиці з результатами досліджень. Однак деякі таблиці можна було б винести в додатки, а в розділ додати гістограми для покращення сприйняття поданого матеріалу.*

**В розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження»** (стор.163 – 171) в певній послідовності приводиться узагальнення результатів клініко-лабораторних досліджень, які залишають місце для роздумів. Розділ підсумовує запропонований алгоритм лікування та пропонує практичне застосування лікувально-профілактичних заходів, спрямованих запобіганню виникнення запальних захворювань тканин пародонту у дітей з муковісцидозом. Дуже цікавим в розділі є проведений дисертанткою порівняльний аналіз отриманих власних результатів дослідження в порівнянні з іншими науковцями, які працювали у даному напрямку.

*Зауважень до розділу немає.*

Загалом усі розділи дисертації вдало ілюстровано фотографіями, таблицями і рисунками, що є документальним підтвердженням проведених досліджень.

Робота виконана на актуальну тему дитячої терапевтичної стоматології із залученням достатнього фактичного матеріалу та використанням сучасних і адекватних методик. Текст дисертації викладено літературною українською мовою.

**Висновки** відповідають змісту дисертації, отримані кінцеві результати вказують на необхідність широкого впровадження даних наукових розробок в клінічну практику.

**Практичні рекомендації** складено доцільно та логічно. Однак хотілось би більш деталізувати конкретно кожен рекомендований алгоритм процедури для пацієнтів з різним ступенем тяжкості МВ та перебігу ХГКГ.

**Джерела** використаної літератури достатньо повні та відповідають темі проведених досліджень.

**Повнота опублікування результатів дисертації.** Результати дисертації Ткаченко Марини Вікторівни на тему «Обґрунтування комплексної профілактики та лікування хронічного генералізованого катарального гінгівіту у дітей, хворих на муковісцидоз» опубліковані у відповідності до вимог Наказу Міністерства освіти і науки України «Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук» від 23.09.2019 № 1220. За матеріалами дисертації опубліковано 22 наукові праці, у тому числі 11 статей, з них: 7 – у наукових виданнях, включених до переліку наукових фахових видань України, 2 – у зарубіжних виданнях та 2 – в інших виданнях; 11 – публікації в інших виданнях і матеріалах вітчизняних і міжнародних конгресів і конференцій, 2 нововведення. Опубліковані праці повністю охоплюють всі розділи дисертації.

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

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації, не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації та фальсифікації. Текст представлених матеріалів дисертації Ткаченко Марини Вікторівни на тему «Обґрунтування комплексної профілактики та лікування хронічного генералізованого катарального гінгівіту у дітей, хворих на муковісцидоз» є оригінальним. Дисертація та наявні за її темою публікації не містять академічного плагіату.

Загалом, дисертаційна робота має важливе наукове і практичне значення для клінічної медицини, і, зокрема, дитячої стоматології.

Принципових зауважень щодо оформлення і викладення матеріалу в дисертації немає. Всі зауваження до роботи носять більш дискусійний, ніж принциповий характер і не знижують загального позитивного враження від проведеної роботи.

*У порядку дискусії пропоную дисертантці надати пояснення з наступних питань:*

1. Чому Ви обрали пацієнтів саме з муковісцидозом, все ж таких пацієнтів не так багато в нашій країні в порівнянні з іншими соматичними захворюваннями, які визивають запалення тканин пародонту?
2. Скажіть будь ласка, Ви рекомендуєте застосовувати ультразвукову терапію та електрофорез міримістину. А в яких випадках ультразвук, а в яких електрофорез? Від чого це залежить?
3. Чи плануєте Ви продовжувати роботу в даному напрямку, адже судячи з кількості Ваших доповідей на науково-практичних конференціях медичний загал проявляє значний інтерес до даного питання?

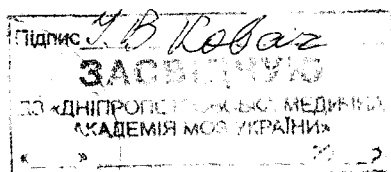
## **ЗАКЛЮЧЕННЯ**

Дисертаційна робота Ткаченко Марини Вікторівни на тему «Обґрунтування комплексної профілактики та лікування хронічного генералізованого катарального гінгівіту у дітей, хворих на муковісцидоз», подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 221 – «Стоматологія» є самостійно завершеною працею, яка містить нові науково обґрунтовані результати, присвячені вирішенню однієї із актуальних задач дитячої терапевтичної стоматології – підвищенню клінічної ефективності профілактики та лікування хронічного генералізованого катарального гінгівіту (ХГКГ) у дітей, хворих на муковісцидоз (МВ), шляхом розробки етіотропного лікувально-профілактичного комплексу, на підставі вивчення впливу патогенетичних факторів соматичного захворювання.

Робота виконана з врахуванням існуючих нормативних вимог. Обсяг клінічних спостережень, застосування сучасних високоінформативних методів дослідження, статистичної обробки отриманих результатів із залученням ліцензійної програми та використання традиційних методів дали змогу автору сформулювати наукові положення, висновки і практичні рекомендації. Фрагменти дисертаційної роботи озвучені на науково-практичних конференціях різного тематичного спрямування. Отримані результати впроваджені в клінічну практику і використовуються в навчальному процесі на профільних кафедрах ЗВО МОЗ України.

За своєю актуальністю, сучасним методичним рівнем виконання, новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю наукових положень і висновків, їх достовірністю та повнотою викладення в опублікованих працях, дисертаційна робота Ткаченко Марини Вікторівни на тему «Обґрунтування комплексної профілактики та лікування хронічного генералізованого катарального гінгівіту у дітей, хворих на муковісцидоз» повністю відповідає Вимогам до оформлення дисертації, затверджених Наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 р. № 40, Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженим Постановою Кабінету Міністрів України від 06.03.2019 р. № 167, а її авторка заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 221 – стоматологія.

**Офіційний опонент,  
завідувачка кафедри дитячої стоматології  
ДЗ "Дніпропетровська медична академія  
МОЗ України", доктор медичних наук,  
професор**



**Ковач І.В.**