

ВІДГУК

офіційного опонента

**доктора медичних наук, професора Шешукової Ольги Вікторівни
на дисертаційну роботу Іванова Віталія Степановича
за темою «Патогенетичне обґрунтування концепції профілактики
карієсу зубів у дітей молодшого віку, що мешкають в умовах нестачі
фтору, йоду в питній воді та підвищеного антропогенного
навантаження» подану до захисту в спеціалізовану вчену раду
Д.44.601.01 при Полтавському державному медичному університеті на
здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю
14.01.22 – стоматологія.**

1. Актуальність теми дисертації.

Не викликає сумніву актуальність вибраної для дослідження теми – саме в дитячому віці закладаються основи подальшого здоров'я дитини в цілому, і тканин зубощелепної системи зокрема. У дітей молодшого віку особливо яскраво виражена взаємодія причин формування патології та умов для їх реалізації. Місцеві та загальні чинники навіть малої сили спроможні значно впливати на тканини органів порожнини рота, які у дітей перебувають в стані дозрівання та перебудови. Проблемою впливу на організм людини особливостей біогеохімічних умов проживання, а саме низького вмісту мікро- та макроелементів, впливу антропогенного забруднення опікуються не один десяток років провідні вчені. Відомо, що найбільш чутливі до вмісту мікроелементів в питній воді саме діти. Це пов'язано з тим, що у дітей існують періоди напруження процесів моделювання кісткової тканини, в які фтор та інші макро- і мікроелементи і беруть активну участь у метаболізмі кісткової тканини. Ось чому пошук відповіді на питання, як впливають карієсогенні фактори у дітей, що проживають в несприятливих біогеохімічних умовах на динаміку гомеостазу порожнини рота та

мінералізацію зубів в дітей має високу актуальність. Особливої уваги заслуговує пошук нових патогенетично обґрунтованих методів та засобів підвищення резистентності твердих тканин зубів, залежно від дії негативних факторів довкілля, а саме складу питної води. Саме цьому важливому напрямку стоматології присвячена дисертаційна робота здобувача.

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

Дисертація виконана відповідно до планів 4 науково-дослідних робіт Державної установи «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІСЦЛХ НАМН»), а саме: «Удосконалити профілактику та лікування основних стоматологічних захворювань у пацієнтів на тлі зниженої неспецифічної резистентності, обумовленої антропогенними та біогеохімічними макро- та мікроелементами» (ДР № 0113U000532); «Вплив гіпоксії на процеси колагеноутворення та мінералізації на моделях стоматологічної патології та корекція виявлених порушень» (ДР № 0118U006963); «Експериментальне дослідження змін тканин ротової порожнини у щурів під впливом ксенобіотиків та гіпоксії» (ДР № 0120U105477); «Удосконалення прогнозування виникнення та перебігу карієсу зубів і захворювань пародонту, схем їх профілактики і лікування» (ДР № 0121U114672).

Дисертант зазначений як відповідальний виконавець однієї теми та співвиконавець окремих фрагментів зазначених тем.

3. Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових положень, висновків та практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації.

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

– автор ретельно вивчив останні дані літератури щодо сучасних уявлень про карієс зубів у дітей, а саме, показники захворюваності карієсом у дітей в різних частинах світу, механізм впливу факторів навколишнього

середовища на стоматологічну захворюваність у дітей, а також роль складу води у формуванні карієсрезистентності, провів моніторинг сучасних методів профілактики карієсу у дітей молодшого віку;

- загальний дизайн дослідження автором логічно продуманий та передбачав досягнення мети і реалізацію 8 поставлених завдань у декілька етапів, що відрізнялись кількістю об'єктів клінічних спостережень та експериментальних досліджень;

- використання обраного автором комплексу сучасних методів дослідження є адекватним заявленій меті та визначеним завданням роботи.

4. Наукова новизна положень і висновків, сформульованих у дисертації.

Автором обґрунтована концепція профілактики карієсу зубів у дітей молодшого віку, яка враховує як екологічні фактори (зокрема, якість питної води), так і індивідуальну генетичну схильність до карієсу зубів. Вперше проведене автором в українській популяції молекулярно-генетичне дослідження поліморфізму генів амелогеніну (AMELX) та дентинного фосфопротеїну (DSPP) показало протективний ефект функціонально повноцінних генотипів цих генів відносно гетерозиготних генотипів у розвитку карієсу в умовах дефіциту фтору. В свою чергу, виявлене значне підвищення частки нефункціонального алеля гена глутатіон S-трансферази M1 у дітей із множинним карієсом, відповідно, функціональний алель гену глутатіон S-трансферази M1 чинить істотний протекторний вплив на розвиток карієсу в умовах гіпоксії, дефіциту фтору та інших макро- та мікроелементів. У дисертаційній роботі доведена генетична запрограмованість карієсрезистентності емалі за умов впливу негативних факторів довкілля, акцентована доречність використання генетичних досліджень для визначення контингенту, що має ризик розвитку карієсу.

В експериментальній частині роботи вперше встановлено, що при моделюванні у щурів спільної дії декількох патологій - внутрішньоутробної

гіпоксії, експериментального гіпофторозу та гіпотиреозу - резорбція альвеолярного відростку зростає на 34,2 %, кількість каріозних порожнин збільшується на 41,5 %, їх глибина зростає на 36,1 % завдяки підвищенню активності кислої фосфатази та зниження активності лужної фосфатази в пульпі зубів. Визначено, що застосування безспиртових зубних еліксирів, які містять біологічно-активні речовини, призводить до стимуляції мінералізуючої функції за рахунок підвищення активності лужної фосфатази та зниження активності кислої фосфатази, зниження процесів вільно-радикального окислення ліпідів, підвищення ферментів антиоксидантного захисту та ферментів, що підвищують неспецифічну резистентність як в пульпі зубів, так і в ротовій рідині.

Експериментально встановлено, що в кістці альвеолярного відростку і в слизовій оболонці порожнини рота при гемічній гіпоксії відмічалася посилення процесів перекисного окислення ліпідів, зниження активності лужної фосфатази – маркерного ферменту одонтобластів та концентрації кальцію та фосфору. Автором вперше встановлено, що відтворення в експерименті дії патологічних факторів негативно впливало на показники міжклітинного матриксу, а застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу призводило до стимуляції синтезу оксипроліну та гікозаміногліканів як в ротовій рідині, так і в слизовій оболонці порожнини рота та кістці альвеолярного відростку. Автором вперше доведено, що профілактичне застосування запропонованого комплексу засобів в умовах експерименту забезпечує максимальну карієспрофілактичну та пародонтопротекторну дію, що обґрунтовує можливість та доцільність застосування лікувально-профілактичного комплексу в профілактиці карієсу зубів у дітей молодшого віку, які проживають в несприятливих біогеохімічних регіонах України.

Автором доведено, що застосування запропонованого ним лікувально-профілактичного комплексу у дітей молодшого віку, що проживають в

несприятливих біогеохімічних умовах має високий карієспрофілактичний ефект - у дітей 6 років м. Калуш за 2 роки проведених досліджень 57,3 %, а в дітей м. Ужгород – 52,0 %. Дія розробленого лікувально-профілактичного комплексу у дітей з дисбалансом макро- та мікроелементів призводила до показників зниження вільно-радикального окислення ліпідів, активності еластази, уреази та збільшення активності антимікробного ферменту лізоциму, превалювання I-II типів кристалоутворення, посилення процесів мінералізації емалі. Автором показано, що застосування лікувально-профілактичного комплексу посилює бар'єрний захист ясен у дітей, які зазнавали дефіцит фтору та підвищених концентрації нітратів у питній воді, що має позитивний вплив на стан пародонту у цій популяції.

5. Практичне значення дослідження.

В дисертаційній роботі автором патогенетично обґрунтовано, розроблено, а також впроваджено в практичну стоматологію комплекс профілактики карієсу зубів у дітей молодшого віку, які зазнавали вплив дефіциту фтору, йоду та підвищених концентрацій нітратів у питній воді, що має мінералізуючий, адаптогенний, імуномодельючий вплив та доведено його високий карієспрофілактичний ефект та позитивний вплив на тканини пародонту і стан гігієни порожнини рота. Отримані автором результати генетичних, біохімічних та біофізичних досліджень можуть бути використані в якості біомаркерів для прогнозу перебігу карієсу зубів у дітей, показань до призначення індивідуальзованих профілактичних заходів. Результати дослідження широко впроваджені в клінічну практику як кафедр ЗВО, так і профільних лікувальних закладів, а також дошкільних навчальних закладів та шкіл.

6. Повнота викладення результатів дослідження в опублікованих роботах.

Основні положення дисертаційної роботи викладені у 31 науковій роботі, з них 19 статей у наукових фахових виданнях України (15 статей у

журналах категорії Б, 4 статті – категорії А), 4 статті у наукових періодичних виданнях інших країн, 8 тез доповідей у матеріалах міжнародних конференцій.

7. Оцінка вмісту дисертації.

Дисертаційна робота викладена на 418 сторінках друкованого тексту. Її структура побудована за традиційним принципом. Дисертаційна робота складається із анотацій, списку публікацій здобувача, вступу, огляду літератури, розділу Об'єкти, матеріали і методи дослідження, 4-х розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 430 джерел, з них 303 – латиницею та додатку. Робота містить 93 таблиці, ілюстрована 18 рисунками.

В анотаціях українською та англійською мовами наведені найбільш вагомні результати дослідження, отримані автором з акцентом на наукову новизну та наведений список публікацій за темою дисертаційної роботи. *Автором наведений дуже обмежений перелік ключових слів, що може в подальшому обтяжувати пошук роботи.*

У **вступі** на 9 сторінках представлена характеристика стану проблеми, що досліджується автором та актуальність теми дисертаційної роботи, її мета, завдання, наукова новизна, практична значимість, а також інформація щодо зв'язку роботи із науковими програмами, наведений комплекс застосованих методів дослідження, впровадження отриманих результатів, описаний особистий внесок здобувача, перелік наукових конференцій, на яких були представлені основні положення дисертаційного дослідження, кількість публікацій за матеріалами роботи та структура й обсяг дисертаційного дослідження. Вступ аргументований, представляє сутність проведеного автором дослідження.

Зауважень до вступу не виникло.

Розділ 1, що має назву «Сучасні уявлення про карієс зубів у дітей» містить огляд літератури, складається з 4 підрозділів, викладений на 61 сторінці.

У **підрозділі 1.1** «Показники захворюваності карієсом зубів у дітей різних країн світу» автором аналізується ураженість карієсом зубів дітей України, а також країн Європи, країн Південної та Північної Америки і островів, а також країн Африки та Азії. Підрозділ завершується висновком щодо провідної ролі профілактики у збереженні стоматологічного здоров'я.

У **підрозділі 1.2** представлено обговорення даних літературних джерел щодо впливу факторів зовнішнього середовища на стоматологічну захворюваність у дітей. Докладно аналізуються дані щодо впливу як екзогенних факторів, так і ендогенних, підкреслена роль генетичних чинників та впливу гіпоксії на розвиток карієсу. *Не зовсім доречним є опис методики проведення молекулярно-генетичних досліджень, а саме виділення ДНК з клітин букального епітелію та генотипування в цьому підрозділі.*

В **підрозділі 1.3** описана роль макро- і мікроелементів води в захворюваності на карієс зубів. У **підрозділі 1.4** автор аналізує сучасні методи профілактики карієсу у дітей молодшого віку.

Матеріал розділу поданий за визначеною автором схемою, закінчується рядом висновків, які ще раз підкреслюють актуальність обраного напрямку наукового дослідження. Загалом розділ побудований логічно, написаний аналітично, правильною академічною мовою.

Зауважень до розділу не виникло, у огляді літератури є деякі редакційні неточності, подекуди стилістичні помилки, що не зменшує його цінності.

В **розділі 2 «Об'єкти, матеріали та методи дослідження»**, який викладений на 28 сторінках, автор обґрунтував мету дослідження, окреслив загальний дизайн роботи та детально охарактеризувала застосовані методи.

Автором представлений контингент обстежених дітей (1560 оглядів дітей України, віку 2-7 років) та 201 пацієнт – діти віку 4-5 і 6 років, які зазнавали впливу дефіциту фтору та підвищених концентрації нітратів у питній воді і брали участь у поглиблених дослідженнях, а також 25 дітей, які брали участь у молекулярно-генетичних дослідженнях. Для спрощення сприйняття матеріалу автором наводиться блок-схема проведених початкових та поглиблених досліджень. **Підрозділ 2.3.** складається з шести частин, в яких дисертантом описані використані методи: клінічні – для оцінки стоматологічного статусу у дітей з дисбалансом макро- та мікроелементів та для вивчення ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу; експериментальні на тваринах – для вивчення механізмів дії розробленого лікувально-профілактичного комплексу; клінічні; лабораторні, а саме біохімічні, молекулярно-генетичні, біофізичні та оптичні; статистичні – для обробки отриманих результатів.

Використання такого комплексу сучасних методів є адекватним заявленій меті та визначеним завданням роботи, обсяг досліджень, проведений автором, дозволяє об'єктивно оцінити отримані результати.

При аналізі розділу зауважень не виникло, бажано б було ширше навести інформацію у підрозділі 2.3.3 про біохімічні методи дослідження.

Розділ 3 «Стоматологічний статус дітей в окремих біогеохімічних регіонах України» викладений на 24 сторінках, складається з чотирьох підрозділів. В **першому підрозділі** наведені дані щодо інтенсивності карієсу та показників запалення пародонту у дітей південних регіонів України, м.Київ та західних регіонів, отримані з 1987 по 2014 роки. Автором показано, що в у західних регіонах, а саме у містах Долина, Калуш та Ужгород діти мають вищий рівень інтенсивності карієсу зубів.

У **другому підрозділі** здобувачем проаналізовані роль поліморфізму генів детоксикації, амело і дентиногенезу в розвитку карієсу у дітей за умов проживання в регіоні високогір'я при нестачі йоду і фтору. Проведений

дисертантом аналіз отриманих даних свідчить, що істотний протективний вплив на розвиток карієсу в умовах гіпоксії, дефіциту йоду і фтору чинить функціональний алель гена глутатіон-S-трансферази M1.

Підрозділ 3.3 присвячений вивченню поліморфізму генів супероксиддисмутази 2 і каталази у дітей із множинним карієсом в умовах гіпоксії. Автором показано, що 13,3 % дітей із множинним карієсом і 10 % дітей із низькою інтенсивністю карієсу є носіями CC-генотипу, який зумовлює низьку активність супероксиддисмутази 2, що призводить до недостатнього захисту антиоксидантними ферментами і визначає необхідність застосування антиоксидантної терапії.

У **підрозділі 3.4** «Електрофоретична рухливість ядер і плазмолем клітин букального епітелію у дітей» автор визначає, що мінімум електрофоретичної рухливості ядер у дітей 4-5 років відповідає клінічним даним про збільшення в цьому віці захворюваності на карієс зубів і зниження неспецифічної резистентності організму лікування.

Розділ завершується низкою висновків, один з яких підкреслює актуальність вивчення генів детоксикації, амело- і дентиногенезу для визначення груп ризику на доклінічному етапі для забезпечення профілактики карієсу зубів у ранньому дитинстві в умовах гіпоксії, дефіциту йоду і фтору.

Загалом розділ докладно описаний, автор викладає свою думку щодо отриманих результатів, проводить їх співставлення з літературними даними, цифровий матеріал представлений у 6-ти таблицях, статистично оброблений.

Зауважень до розділу не виникло, подекуди зустрічаються описки. Зважаючи на наповненість підрозділів 2-4, можливо, сам розділ мав би мати іншу назву.

В **розділі 4** «Експериментальне обґрунтування застосування зубних еліксирів для профілактики основних стоматологічних захворювань», який складається з 4 підрозділів, автор представив результати експериментального

застосування різних за складом еліксирів, а саме Біотріт-вмісних лікувально-профілактичних зубних еліксирів (4.1), зубних еліксирів, що містять соєвий екстракт (4.2), лізоцим-вмісних зубних еліксирів на тлі експериментальної патології (4.3), зубного еліксиру «Екстрівін-Дента» на органи порожнини рота (4.4). Аналіз отриманих в результаті проведення експерименту даних дозволяє автору стверджувати високу ефективність використання різноманітних зубних еліксирів як засобів для профілактики та лікування карієсу.

На початку цього підрозділу автор докладно (7 сторінок) розглядає склад та властивості еліксирів, що було б доцільно представити в Розділі Огляд літератури. Зустрічаються пунктуаційні помилки, описки, повтори.

Розділ насичений інформацією, цифрові данні представлені в 12 таблицях, коректно статистично оброблені. Суттєвих зауважень до розділу 4 немає.

Розділ 5 «Експериментальне обґрунтування профілактики карієсу зубів на тлі гіпоксії» представляє результати експериментальних досліджень щодо впливу карієсогенного раціону, гіпоксії, гіпертиреозу, гіпофтирозу на біохімічні показники ротової рідини, крові, слизової оболонки порожнини рота, печінки та кісткової тканини щурів. Застосування запропонованого автором комплексу в умовах відтворення сукупної дії декількох негативних факторів проявило максимальну ефективність щодо попередження порушень у зубо-щелепної системі тварин, надаючи карієспрофілактичну та пародонтопротекторну дію, нормалізуючи мінералізуючу функцію пульпи та мінеральний обмін у кістковій тканині щелеп, стан колагену і вміст ГАГ у слизовій оболонці порожнини рота та у кістковій тканині пародонту, нормалізую процеси ПОЛ та АОЗ тканин порожнини рота, сироватці крові і печені, а також виявляючи виражену протизапальну ефективність.

Розділ викладений на 37 сторінках, об'єктивна інформація представлена в 31 таблиці, повністю базується на фактичних даних, піддана статистичному аналізу, що забезпечує вірогідність отриманих результатів.

Суттєвих зауважень за розділом немає. Фактичний цифровий матеріал можна було б навести частково у вигляді діаграм для кращого візуального сприйняття.

Розділ 6 «Клінічна та лабораторна оцінка ефективності розроблених лікувально-профілактичних заходів для дитячого населення на тлі дисбалансу макро- та мікроелементів, що проживає в гірському регіоні України» викладений на 63 сторінках, насичений цифровою інформацією, що представлена в 32 таблицях. Автор переконливо доводить на прикладі спостереження протягом двох років двох груп дітей геонесприятливої зони західу України у м. Калуш та м. Ужгород високий карієспрофілактичний ефект запропонованого комплексу та його пародонтопротекторні властивості **(6.1).**

За результатами проведеної оцінки біохімічних показників ротової рідини у дітей в динаміці проведення профілактичних заходів автором доведений позитивний вплив запропонованого комплексу на зниження мікробного обсіменіння порожнини рота, неспецифічний антимікробний захист в ротовій порожнині, баланс процесів ПОЛ та АОЗ **(6.2)**.

Регулярне застосування запропонованого комплексу приводить до зменшення колірної насиченості зубів у дітей основної групи та збільшення показнику білизни зуба, що доводить проведена автором спектроколориметрична оцінка колірних і оптичних параметрів зубів дітей **(6.3)**. Вплив розроблених автором лікувально-профілактичних заходів призводить до стійкого підвищення мінералізуючого потенціалу ротової рідини дітей **(6.4)** та стабілізації показника рН ротової рідини дітей **(6.5)**.

Розроблений автором лікувально-профілактичний комплекс призвів у дітей основних груп до певної нормалізації функціонального стану мікрокапілярного русла ясен (6.6, 6.7).

Розділ подає значний масив інформації логічно, автор обґрунтовує отримані результати, які піддані статистичному аналізу, що забезпечує вірогідність отриманих результатів. Розділ, як і попередні, закінчується головними висновками з отриманих результатів та посиланням на їх публікацію в наукових працях.

Зауважень до розділу немає.

Розділ «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» є квінтесенцією напрацювань, висвітлених у попередніх розділах, автор аналітично розглядає отримані дані, висловлює особисті погляди на питання, що вивчається. В цьому розділі автором представлений цікавий матеріал щодо патогенетичних механізмів гіпотиреозу, гіпофторозу, порушень при ураженні нітритами та нітратами з урахуванням соматичних і стоматологічних проявів та Схема патогенетичних механізмів дії гіпофторозу, гіпотиреозу, гіпоксії та нітратного навантаження на тканини ротової порожнини в дітей.

Дисертанту поряд з проведенням ретельним та переконливим аналізом доцільно було б зіставити власні результати з напрацюваннями інших дослідників. Принципових зауважень до розділу немає.

Висновки дисертації є логічним підсумком розділів результатів власних досліджень та слугують теоретичним підґрунтям для змістовних практичних рекомендацій.

Практичні рекомендації в кількості 3 мають чітку практичну спрямованість, що дозволяє їх впровадити в клінічну практику.

Наукова робота Іванова В.С. має **додаток**, в якому представлені Список публікацій здобувача за темою дисертації та апробація матеріалів дисертації. Результати дослідження повністю висвітлені в друкованих працях і

доповідях. Зміст автореферату здобувача Іванова В.С. повністю відображає основні положення дисертаційного дослідження.

8. Відсутність (наявність) порушення академічної доброчесності.

Дисертаційна робота є самостійним дослідженням автора. За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертаційної роботи Іванова Віталія Степановича не було виявлено ознак академічного плагіату, фальсифікації чи інших порушень, що могли б поставити під сумнів самостійний характер виконання дисертантом представленого наукового дослідження.

9. Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення.

Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням, у якому чітко зазначені мета і завдання, логічно і послідовно застосовані сучасні методологічні і методичні підходи, отримані наукові дані та проведений їх аналіз, що дозволяє вважати науково обґрунтованими сформульовані в дисертації положення, висновки і практичні рекомендації. Матеріали дисертації мають беззаперечну наукову новизну і значне практичне значення для дитячої стоматології.

В плані дискусії хотілося б отримати відповіді на **запитання:**

1. Якою є економічна рентабельність методу профілактики карієсу зубів шляхом фторування питної води?
2. Чи вважаєте Ви доцільним продовжувати фторувати питну воду на Прикарпатті та Закарпатті або з Вашої точки зору краще було б обрати альтернативні методи?
3. Якою є перспектива, на Ваш погляд, широкого впровадження в стоматологічну практику визначення генетичних маркерів?
4. Чи не спостерігали Ви в подальшому пацієнтів груп порівняння і чи не потребують вони регулярного призначення лікувально-профілактичних заходів, якщо так, то з якою періодичністю?

10. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Іванова Віталія Степановича за темою «Патогенетичне обґрунтування концепції профілактики карієсу зубів у дітей молодшого віку, що мешкають в умовах нестачі фтору, йоду в питній воді та підвищеного антропогенного навантаження» представлена на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – Стоматологія є завершеним, кваліфікованим, виконаним на сучасному методологічному рівні науковим дослідженням, присвяченим вирішенню актуальної наукової проблеми профілактики карієсу зубів у дітей молодшого віку з дисбалансом макро- та мікроелементів. За своєю актуальністю, науковим та практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю та об'єктивністю висновків і практичному значенню дисертація повністю відповідає пп. 7 та 9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №1197 від 17 листопада 2021 року, а її автор Іванов Віталій Степанович заслуговує присвоєння ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – Стоматологія.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри дитячої стоматології
Полтавського державного
медичного університету МОЗ України
доктор медичних наук, професор



Ольга ШЕШУКОВА

