

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора КОВАЧ Ілони Василівни на дисертаційну роботу ІВАНОВА Віталія Степановича на тему «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 на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія до спеціалізованої вченої ради Д 44.601.01 при Полтавському державному медичному університеті

Актуальність теми дослідження. Сучасна дитяча стоматологія стикається з численними викликами, пов'язаними з несприятливими чинниками довкілля. Серед них особливе місце займають біогеохімічні аномалії, зокрема дефіцит життєво важливих мікро- та макроелементів у питній воді (насамперед фтору та йоду) та надлишок токсичних компонентів – нітратів, сполук стронцію тощо. У західних регіонах України, де спостерігається нестача фтору в питній воді на тлі підвищеного антропогенного навантаження, відзначено зростання інтенсивності карієсу зубів та ризику уражень тканин пародонту серед дитячого населення. Рання маніфестація каріозного процесу в дітей формує стійкі дефекти зубів та негативно впливає на подальше стоматологічне і загальне здоров'я, детермінуючи довготривалі наслідки для організму. Таким чином, профілактика карієсу у дітей молодшого віку є надзвичайно актуальним завданням, особливо в умовах екологічно неблагополучних регіонів.

Попри значну кількість існуючих профілактичних стратегій проти карієсу та запальних захворювань пародонта, більшість з них мають локальний характер і не враховують специфічних особливостей середовища або генетичної резистентності емалі. Нині наукові пошуки спрямовані на персоніфікований мультифакторний підхід, що базується на комплексній

оцінці якості питної води, мікроелементного забезпечення та генетичних детермінант карієсогенезу. Такий підхід дозволяє глибше зрозуміти патогенетичні механізми розвитку карієсу і пародонтопатій та розробляти ефективні лікувально-профілактичні алгоритми для дітей з урахуванням умов проживання. Запропоновані у дисертаційній роботі заходи профілактики, спрямовані на корекцію мінерального дисбалансу, підвищення адаптаційних можливостей організму та місцевого імунітету, здатні суттєво знизити поширеність стоматологічної патології і покращити якість життя дітей, що мешкають в біогеохімічно несприятливих регіонах. Актуальність теми дослідження, таким чином, не викликає сумнівів – робота присвячена своєчасному та суспільно значущому завданню збереження стоматологічного здоров'я дитячого населення України.

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

Дисертаційна робота Іванова В.С. є самостійним фрагментом теми НДР Державної установи «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України»:

1. «Удосконалення прогнозування виникнення та перебігу карієсу зубів і захворювань пародонту, схем їх профілактики і лікування» (Шифр НАМН 109.22, ДР № 0121U114672). Дисертант був виконавцем окремих фрагментів трьох НДР.

Автором поставлена *мета* – експериментально-клінічне обґрунтування концепції профілактики карієсу зубів у дітей 4-5 і 6 років, які страждають від наслідків некоректного споживання фтору, макро- та мікроелементів, нітратів, шляхом розробки лікувально-профілактичного комплексу, який включає ремінералізуючі, антиоксидантні, адаптогенні, коригуючі мікрофлору, детоксикаційні та імуномоделюючі засоби.

Для реалізації зазначеної мети були визначені 8 завдань, для їх рішення були використані наступні методи дослідження:

Епідеміологічні дослідження передбачали оцінку стоматологічного статусу у дітей з дисбалансом макро- та мікроелементів.

Експериментальні методи дослідження на білих щурах використовували для вивчення механізмів дії розробленого лікувально-профілактичного комплексу.

Клінічні дослідження проведено з метою оцінки ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу.

Лабораторні дослідження проведені для кількісної оцінки безпосередніх та віддалених результатів дії запропонованих лікувально-профілактичних заходів.

Всі результати досліджень оброблялися статистично для оцінки похибок та їх достовірності.

Наукова новизна полягає у тому, що дисертантом вперше обґрунтовано інтегральну концепцію профілактики карієсу у дітей раннього віку, яка поєднує у собі врахування біогеохімічних особливостей довкілля та індивідуальної генетичної схильності дитини до карієсу. Зокрема, вперше встановлено, що специфічна комбінація екологічних факторів у певних західних регіонах України – низький вміст фтору та йоду, низька загальна жорсткість питної води, підвищений вміст нітратів та стронцію – зумовлює максимальний ризик формування раннього множинного карієсу зубів у дітей. Вперше для української популяції проведено молекулярно-генетичну оцінку поліморфізмів генів амелогеніну (AMELX) та дентинного фосфопротейну (DSPP) і показано, що наявність у дітей функціонально повноцінних алелів цих генів має протекторний ефект, зменшуючи імовірність розвитку карієсу (відносний захист 1,5–1,8 рази порівняно з гетерозиготними варіантами). Натомість вперше виявлено, що делеція гена глутатіон-S-трансферази M1 (ген GSTM1) значуще частіше трапляється у дітей із множинним карієсом, ніж у здорових (46,7 % проти 20 %), а відсутність функціонального алеля GSTM1 підвищує ризик розвитку множинного карієсу на тлі дефіциту фтору та гіпоксичних станів (відносний ризик ~4,6).

Таким чином, доведено генетичну детермінованість резистентності емалі в умовах екологічного неблагополуччя та необхідність врахування генетичних маркерів при стратифікації груп ризику. В експериментальній частині вперше змодельовано поєднану дію провідних патогенних чинників – внутрішньоутробної гіпоксії, аліментарного гіпофторозу та тиреоїдної недостатності на стан тканин порожнини рота. Показано, що така комбінація негативних впливів призводить до різкого погіршення показників стоматологічного здоров'я: у щурів реєструється достовірна резорбція альвеолярного відростка (на 34 % більше, ніж у інтактних тварин), зростання кількості каріозних уражень (на 41,5 %) та збільшення глибини каріозних порожнин (на 36 %). В тканинах пульпи зубів експериментальних тварин зафіксовано зниження активності лужної фосфатази та концентрації кальцію і фосфору на тлі зростання активності кислої фосфатази – що свідчить про дезорганізацію процесів мінералізації зубів при гіпоксично-мікроелементному дисбалансі. Отримано нові дані щодо стану пародонту за несприятливих умов: вперше показано, що хронічна гемічна гіпоксія (внаслідок впливу надлишкових нітратів) спричиняє активацію перекисного окислення ліпідів та виснаження антиоксидантної системи у слизовій оболонці порожнини рота, а також порушує колагеноутворення – про що свідчить достовірне зниження вмісту оксипроліну (як загального, так і пов'язаного та вільного) і глікозаміногліканів у сполучнотканинному матриксі ясен. Таким чином, автором експериментально підтверджено, що ураження пародонту при дефіциті фтору та гіпоксії зумовлені не лише порушеннями мінералізації, але й глибокими змінами у позаклітинному матриксі та мікроциркуляції. Вперше розроблено і впроваджено патогенетично обґрунтований лікувально-профілактичний комплекс (ЛПК) для дітей із біогеохімічно несприятливих регіонів, до складу якого увійшли: ремінералізуючі засоби, антиоксидантні й адаптогенні препарати системної дії, засоби для корекції дисбіозу й детоксикації та імуномодуючі компоненти. Вперше доведено високу ефективність такого комплексу як у

експерименті, так і в клініці: на тваринних моделях ЛПК запобігав розвитку карієсу і атрофії альвеолярного відростка в умовах гіпоксії та дефіциту фтору, гальмував деструкцію колагенових структур та нормалізував показники обміну речовин у тканинах порожнини рота. Отримані автором клінічні результати також мають елементи новизни. Встановлено, що застосування розробленого ЛПК протягом 2 років у дітей 6-річного віку з екологічно несприятливих зон забезпечує достовірне зниження приросту карієсу – карієспрофілактична ефективність склала 57,3 % в м. Калуш та 52,0 % в м. Ужгород. Це свідчить про значний превентивний потенціал запропонованих заходів. Одночасно вперше показано, що комплексна профілактика сприятливо впливає на стан пародонту та гігієнічні показники. Клінічно підтверджено, що запропонований профілактичний комплекс забезпечує не лише захист від карієсу, а й пародонтопротекторний ефект, покращуючи бар'єрні властивості ясен та мікроциркуляцію в тканинах пародонта.

Практичне значення роботи полягає в розробці нового науково обґрунтованого підходу до профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей, які проживають в умовах дисбалансу макро- та мікроелементів. Запропонований комплекс профілактичних заходів завдяки поєднанню мінералізувальних, адаптогенних, пробіотичних та імуномодуючих компонентів забезпечує високий клінічний ефект: достовірно знижує інтенсивність карієсу (карієспрофілактичний ефект понад 50 % протягом 2 років), покращує показники здоров'я пародонту (зменшує індекс РМА та кровоточивість ясен у 2–3 рази), нормалізує гігієнічний стан порожнини рота у дітей груп ризику. Результати генетичних, біохімічних і біофізичних досліджень, отримані дисертантом, можуть бути впроваджені у практику як інформативні біомаркери для ранньої діагностики та прогнозування перебігу карієсу, а також для вибору диференційованої програми профілактики в залежності від індивідуальних особливостей дитини та умов середовища. Впровадження результатів роботи в практику

підтверджено актами впровадження в низці закладів охорони здоров'я (стоматологічні клініки, кафедри дитячої стоматології тощо), що свідчить про затребуваність розробленого підходу.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому та ідентичності змісту автореферату.

Дисертація оформлена згідно останніх вимог МОН України (Наказ № 40 від 12.01.17 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації»).

Дисертаційна робота Іванова В.С. виконана на сучасному рівні, побудована по традиційному плану, складається із анотацій, вступу, аналітичного огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаної літератури (430 джерел, із них 303 написано латиницею) та додатку. Дисертація викладена на 418 сторінках принтерного тексту, ілюстрована 18 рисунками, містить 93 таблиці.

Таким чином, запланований Івановим В.С. обсяг наукових завдань повністю виконано у відповідності до мети і вичерпно реалізовано.

ОЦІНКА ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЇ

В **анотаціях** державною та англійською мовами, які викладені на 23 сторінках, представлені основні результати дослідження із зазначенням наукової новизни та практичного значення роботи. Наприкінці анотацій наведено список публікацій здобувача за темою дисертації.

Вступ дисертації написаний чітко і переконливо. У ньому обґрунтовано актуальність обраного напрямку досліджень, сформульовано мету та завдання, викладено наукову новизну і практичну значимість отриманих результатів, зазначено особистий внесок здобувача, наведено дані про апробацію роботи і публікації. Всі компоненти вступу достатньо аргументовані та відображають сутність дослідження. Матеріали дисертації

мають безперечну наукову новизну і значне практичне значення для дитячої стоматології.

Матеріали дисертаційної роботи всебічно висвітлені на наукових конференціях та з'їздах. Всі підрозділи вступу сформульовані ґрунтовно і зрозуміло.

Зауважень до розділу не виникло.

Огляд літератури має назву «Сучасні уявлення про карієс зубів у дітей (огляд літератури)» і викладений на 60 сторінках. Автор здійснив ґрунтовний аналіз вітчизняних та зарубіжних джерел, присвячених проблемі карієсу та захворювань пародонту в умовах негативних біогеохімічних чинників довкілля. У першому підрозділі автором представлено сучасні дані про показники захворюваності карієсом зубів у дітей різних країн світу; у другому підрозділі – вплив факторів зовнішнього середовища на стоматологічну захворюваність у дітей, у третьому – про роль макро- і мікроелементів води в захворюваності на карієс зубів. Окремим четвертим підрозділом наведені дані про сучасні методи профілактики карієсу у дітей молодшого віку.

Особливих зауважень до розділу не виникло. Подекуди в тексті трапляються надмірно громіздкі, складносурядні речення, які утруднюють сприйняття матеріалу. Бажано було б їх стилістично спростити та скоротити без втрати змісту.

Другий розділ роботи присвячений викладенню матеріалів та методів дослідження, що використовувалися в роботі.

В першому підрозділі представлено обґрунтування мети дослідження.

Підрозділ 2.2 сформовано логічно та послідовно – наведено достатні відомості щодо обсягу вибірки (1560 осіб на етапі скринінгу та 201 у поглибленому спостереженні) і їх стратифікації за віком, територіальною приналежністю та клінічними підгрупами, що гарантує репрезентативність матеріалу.

Експериментальний блок охоплює дві масштабні серії. Перша – оцінювання карієспрофілактичної ефективності низки зубних еліксирів на моделях карієсу та пародонтиту. Друга – вивчення впливу патогенних факторів (гіпоксія, гіпофтороз, гіпотиреоз) і коригувальних добавок (бурштинова кислота, гліцин, мінерально-рослинні композиції). Для кожної серії подано чисельність тварин, принципи групування, тривалість протоколів, режим дозування препаратів і перелік досліджуваних біомаркерів, що свідчить про належний рівень методичної деталізації та відтворюваність отриманих результатів.

Клінічний протокол включає всебічну оцінку стоматологічного статусу (каріозні індекси, РМА %, проба Шиллера-Писарева, індекси гігієни), розширені біохімічні та молекулярно-генетичні дослідження, а також оптичні й спектроколориметричні тести мінералізації емалі й мікроциркуляції ясен.

У підрозділі 2.3 наведено всі методи і методики використаних експериментальних, клінічних, лабораторних й статистичних досліджень.

Одержані цифрові дані оброблені загальноприйнятими варіаційно-статистичними методами. В сукупності у всіх підрозділах даного розділу детально описані застосовані методи дослідження, підкреслена їх адекватність поставленим завданням, практичне значення, вказана інформаційна база та обсяг досліджень, які дозволяють об'єктивно оцінювати отриманні клінічні результати.

Особливих зауважень до розділу не виникло. Слід було б в методах дослідження більш детально описати проведені лабораторні дослідження.

У третьому розділі під назвою «Стоматологічний статус дітей в окремих біогеохімічних регіонах України» автор робить висновок, що діти, які постійно проживають в умовах нестачі фтору та йоду, за наявності у питній воді високих концентрацій нітратів, мають значно гірший стоматологічний статус порівняно з однолітками з відносно благополучних областей.

Особливих зауважень до розділу не виникло. Розділ написаний змістовно і аргументовано, статистична обробка даних виконана коректно.

Четвертий розділ роботи «Експериментальне обґрунтування застосування зубних еліксирів для профілактики основних стоматологічних захворювань» присвячений експериментальним дослідженням на тваринах. Автор докладно описує результати першої серії експериментів, де оцінювали ефективність різних профілактичних зубних еліксирів. Дослідження включало оцінку їх впливу на розвиток та прогресування карієсу, а також аналіз біохімічних показників в ротовій рідині та тканинах порожнини рота.

Розділ змістовний та логічний, добре ілюстрований численними таблицями з кількісними результатами. Зауважень немає.

П'ятий розділ роботи «Експериментальне обґрунтування профілактики карієсу зубів на тлі гіпоксії» присвячено дослідженню впливу відтворених патогенних чинників на біохімічні показники ротової рідини, крові, слизової оболонки порожнини рота, печінки та кісткової тканини щурів. Окремий акцент зроблено на вивченні впливу внутрішньоутробної гіпоксії, тиреоїдної недостатності та суміжних чинників на формування стоматологічної патології. Надані результати переконливо демонструють, що застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу, апробованого за умов експериментального моделювання патологічних факторів, забезпечує максимальний ефект щодо запобігання деструктивним змінам у зубо-щелепній системі лабораторних тварин, реалізуючи потужну карієспрофілактичну та пародонтопротекторну дію.

Розділ добре структурований, всі твердження підтверджені статистично. Зауважень немає. Можливо, варто було б децю скоротити текстовий опис очевидних результатів, залишивши їх ілюстрування таблицями і рисунками, але це стилістичне побажання.

Шостий розділ під назвою «Клінічна та лабораторна оцінка ефективності розроблених лікувально-профілактичних заходів для дитячого населення на тлі дисбалансу макро- та мікроелементів, що проживає в гірському регіоні України» викладено на 63 сторінках, містить 32 таблиці.

У розділі подано результати клінічної оцінки ефективності розробленого лікувально-профілактичного комплексу у дітей з дисбалансом макро- та мікроелементів, що проживають у різних біогеохімічних зонах (м. Калуш та м. Ужгород). Окремо висвітлено динаміку інтенсивності карієсу, стану тканин пародонта, показників перекисного окислення ліпідів, неспецифічного імунітету та мінералізуючого потенціалу ротової рідини під впливом дво-річного курсу профілактики. Автором встановлено, що застосування комплексу забезпечило виражений карієспрофілактичний ефект, одночасно виявлено достовірне покращення пародонтальних показників, показано, що до початку втручання у ротовій рідині дітей реєструвалися підвищені концентрації малонового діальдегіду, еластази та уреази на тлі знижених активностей лізоциму й каталази. Через два роки їхні значення наближалися до вікової норми, що підтверджує антиоксидантну й протизапальну дію комплексу. Встановлено достовірне зростання ремінералізаційного потенціалу слини. Таким чином, дисертантом доведено, що комплекс, спрямований на корекцію мікроелементного дисбалансу, нормалізує біохімічні та біофізичні параметри ротової порожнини, значною мірою попереджаючи розвиток карієсу і запальних змін пародонта у дітей екологічно неблагополучних регіонів.

Розділ, як і попередні, завершується висновками та посиланнями на публікації здобувача, підготовлені за матеріалами проведених досліджень.

Зауваження до розділу. Іноді в розділі використовуються російськомовні терміни.

Далі дисертант зупиняється на аналізі та узагальненні отриманих результатів. В цьому розділі приведено обґрунтоване обговорення

результатів проведених епідеміологічних, експериментальних, морфометричних, клінічних, біохімічних, біофізичних досліджень.

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

Висновки відповідають змісту дисертації та не викликають сумнівів, отримані кінцеві результати вказують на необхідність широкого впровадження даних наукових розробок в клінічну практику дитячої стоматології.

Практичні рекомендації написані стисло, але є конкретними і зрозумілими для практичних лікарів і пропонуються автором для впровадження в клінічну практику. Зауважень не викликають.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 31 наукова робота, з них 23 статті (19 статей – у наукових фахових виданнях України, 4 статей – у наукових виданнях інших країн), 8 тез в матеріалах науково-практичних конференцій.

Загалом, отримані результати мають наукову цінність, добре статистично опрацьовані, відносяться до інноваційних технологій і можуть бути використані в практичній стоматології.

Джерела використаної літератури достатньо повні, нові та відповідають темі проведених досліджень.

В додатку до дисертації подано список публікацій здобувача за темою дисертації та відомості про апробацію результатів дисертації – назви конференцій, місце і дата їх проведення з наведенням форми участі здобувача.

Варто відмітити, що всі зауваження до роботи носять більш дискусійний, ніж принциповий характер і не знижують загального позитивного враження від наукової праці, як за змістом, так і за оформленням.

У порядку дискусії пропоную дисертантці надати пояснення з наступних питань:

1. Якими чинниками зумовлено вибір саме таких міст, як Калуш, Долина та Ужгород, як основних локацій у Вашій роботі?
2. На Вашу думку, чи необхідно при розробленні регіональних програм профілактики враховувати молекулярно-генетичні маркери?
3. Після масштабних фундаментальних досліджень, що довели ключову роль фтору в запобіганні карієсу, чи були напрацьовані рекомендації для окремих регіонів щодо потреби вирішувати цю проблему на державному рівні?
4. Наскільки, на Вашу думку, виправданим є подальше фторування питної води у Прикарпатті та Закарпатті порівняно з упровадженням альтернативних стратегій, наприклад збагачення фтором солі чи молока?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота ІВАНОВА Віталія Степановича «Патогенетичне обґрунтування концепції профілактики карієсу зубів у дітей молодшого віку, що мешкають в умовах нестачі фтору, йоду в питній воді та підвищеного антропогенного навантаження» є завершеним, кваліфікованим, виконаним на сучасному методологічному рівні науковим дослідженням, присвяченим вирішенню актуальної наукової проблеми стоматології – профілактика карієсу зубів у дітей молодшого віку з дисбалансом макро- та мікроелементів (фтору, йоду) шляхом розробки лікувально-профілактичного комплексу, який включає в себе мінералізуючі, адаптогенні, мікрофлору коригуючі та імуномодельуючі

компоненти, спрямовані на попередження карієсу, нормалізацію пародонтальних та гігієнічних індексів та покращення стоматологічного статусу дітей.

Рекомендується впровадження результатів дисертаційної роботи в практичну діяльність лікарів-стоматологів.

Матеріали дисертації пропонується використовувати в навчальному процесі студентам стоматологічних та медичних факультетів закладів вищої медичної освіти, лікарям-інтернам та лікарям-слухачам факультетів післядипломної освіти.

Дисертаційна робота за своєю актуальністю, науковим та практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю та об'єктивністю висновків цілком відповідає пп. 7 та 9 Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №1197 від 17.11.2021р. та вимогам до оформлення дисертацій, затверджених наказом Міністерства освіти і науки України №40 від 12.01.2017 р., а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри дитячої стоматології

Дніпровського державного медичного

університету, доктор медичних наук, професор

И. Ковач Ілона КОВАЧ



С. Егорова
Засвідчую
секретар,
к.б.о.н., доцент
С.ЕГОРОВА