

ВІДГУК

Офіційного опонента доктора медичних наук, професора Дорошенко С.І. на дисертаційну роботу Горохівського Володимира Несторовича на тему: «Патогенетичне обґрунтування оптимізації процесів ремоделювання в кістковій тканині щелеп та профілактика ускладнень при ортодонтичному лікуванні дітей з флюорозом зубів», представленій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія до спеціалізованої Вченої ради Д 41.563.01 при Державній установі «Інститут стоматології НАМН України».

I. Актуальність теми.

Патогенез флюорозу багатогранний і до теперішнього часу повністю ще не вивчений. Відомо, що фтор є поліферментною отрутою, утворюючи комплексні сполуки з кальцієм, магнієм, марганцем, залізом і іншими металами, які є активаторами ферментативних процесів, порушуючи їх обмін і позбавляючи ферменти біологічної активності. Найбільше значення у патогенезі інтоксикації має шкідлива дія фтору на основні оксиредуктази. У результаті чого знижується біоенергетика клітин і у патологічний процес залучаються всі фізіологічні системи.

Розвиток наукового погляду на хронічну фтористу інтоксикацію пов'язують з ім'ям К.Рохольма (1937), який описав остеосклеротичний ефект фторидів і запропонував першу класифікацію професійного кісткового флюорозу. Подальше вивчення кісткової тканини з вираженими стадіями флюорозу виявило зниження їх механічної міцності і статичну неповноцінність кістки, що пояснювалось її якісними змінами.

Прижиттєві гістологічні дослідження кісткової тканини у людини при хронічній інтоксикації фтори дами, виконані зарубіжними дослідниками,

також виявили маніфестні прояви не тільки остеосклерозу, а й остеопорозу у вигляді лінійних дефектів кісткоутворення, пористості коркового шару, губчатого переродження компактної речовини, перебудови компактної кістки в пластинчасту аж до утворення волокнистої кістки, нерівномірності і недостатності мінералізації кісткового матриксу з утворенням «озер» остеїда, мозаїчності візерунка ліній цементації. У дітей із флюорозом зубів також було виявлено якісне порушення остеогенезу: зміни форми кісткових балок; зменшення клітин кісткової тканини; огрубіння клітинно-волокнистої кістки.

Наявність зубо-щелепних аномалій і необхідність ортодонтичного переміщення зубів у дітей в зонах ендемічного флюорозу створюють додаткові обмеження процесів кісткового метаболізму, оскільки при цьому ускладнюються процеси ремоделювання, фіксація незнімної ортодонтичної апаратури, спостерігається дисбаланс процесів резорбції та остеогенезу кісткової тканини, порушення кровообігу в тканинах пародонту і функціональних реакцій в порожнині рота. Тому при флюорозі зубів необхідна розробка спеціальних патогенетично обґрунтованих комплексних методів супроводження ортодонтичного лікування і профілактики ускладнень при цьому.

Все наведене вище підкреслює актуальність обраної автором теми дисертаційної роботи та проведених ним досліджень.

II. Достовірність та новизна наукових положень, висновків і рекомендацій, наукове та практичне значення дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота Горохівського Володимира Несторовича виконана на сучасному науковому рівні, а також достатньому клінічному та лабораторному матеріалі. Вона присвячена вирішенню важливої задачі стоматології, зокрема ортодонтії – підвищення ефективності ортодонтичного

лікування дітей із флюорозом зубів за рахунок корекції обмінних процесів та процесів ремоделювання в кісткових тканинах в порожнині рота та комплексної профілактики ускладнень.

Для досягнення поставленої мети та вирішення наукової задачі автором були поставлені конкретні завдання дослідження. Вивчалася поширеність і структура ЗЩА у дітей у зонах флюорозу з різним вмістом фтору в питній воді та іншими біогеохімічними особливостями. Вивчалася поширеність і структура основних стоматологічних захворювань у дітей в різних зонах флюорозу. Вивчалася у зонах флюорозу стан неспецифічної резистентності, функціональних реакцій у порожнині рота і ступеня мінералізації кісткової тканини у дітей. Проводився багатофакторний аналіз залежності показників стоматологічного статусу дітей від ступеню ураження флюорозом. Розроблялася експериментальна модель флюорозу зубів у щурів. Вивчалася в експерименті на моделі флюорозу радіоізотопними і морфологічними методами зміни у синтезі глікозаміногліканів і структурі альвеолярного відростка. Розроблялася комбінована модель флюорозу і ортодонтичного переміщення зубів на щурах. Апробувався в експериментів на поєднаній моделі флюорозу і ортодонтичного переміщення зубів розроблений лікувально-профілактичний комплекс супроводження лікування зубо-щелепних аномалій. Проводилася клінічна та клініко-лабораторна оцінка ефективності розробленого лікувально-профілактичного комплексу супроводження ортодонтичного лікування дітей з флюорозом зубів.

Для вирішення поставлених у дисертації завдань автором проведені епідеміологічні, експериментальні, клінічні та клініко-лабораторні методи дослідження.

Отримані результати дисертаційної роботи, проведених наукових досліджень, висновки та рекомендації базуються на достатній кількості клінічних спостережень (обстежено 698 дітей) та лабораторних досліджень. Використані методи сучасні, адекватні поставленим завданням дисертаційної

роботи та дозволяють отримати достовірні результати, які оброблені математичними методами за допомогою персональних комп'ютерів.

Наукова новизна досліджень, отриманих результатів, висновків.

Проведені дослідження вперше показали, що при концентрації фтору в питній воді більше 5 мг/л поширеність флюорозу становить 100%. По 26 регіонам Одеської області виявлено, що найвищі показники поширеності ЗЩА спостерігаються у районах, як з низьким, так і з надмірним вмістом фтору у питній воді – 79,3% і 78,54% відповідно (при нормі фтору поширеність складала 66,5%).

Вперше проведений порівняльний багатофакторний аналіз стоматологічного статусу у дітей регіонів з підвищеним вмістом фтору у питній воді (5-15 мг/л) засвідчив, що ступінь ураження зубів флюорозом корелює з величиною концентрації фтору і зменшується з віком (у 6-7 років IV-V ступінь флюорозу становила 64,51%, а в 15 років – 40%).

Проведені дослідження дозволили запропонувати гіпотезу про те, що закінчення формування нейроендокринної системи у дітей в зоні ендемічного флюорозу призводить до зменшення проявів флюорозу зубів за рахунок зменшення ураження паренхіматозних органів.

Проведені молекулярно-генетичні дослідження на клітинах букального епітелію дітей в зоні ендемічного флюорозу вперше показали схильність до порушення у них колагеноутворення, що супроводжується порушенням кісткового матриксу та кісткової резорбції (в гені CTR 69,2% порушень, в гені Col1 A1 – 92,3%, в гені VDR – 77%).

Вперше в експерименті на щурах в другому і третьому їх поколінні реалізована модель флюорозу зубів. У тварин на поєднаній моделі флюорозу і ортодонтичного переміщення зубів вперше вивчені порушення процесів

ремоделювання кісткових тканин альвеолярного відростка, зміни у пульпі та твердих тканинах зубів, у тканинах пародонту і у слинних залозах.

Висунута та підтверджена гіпотеза про те, що порушення адаптаційно-компесаторних і функціональних реакцій, що мають місце при флюорозі, перешкоджають процесам нормального ремоделювання у кісткових тканинах при ортодонтичному переміщенні зубів і вимагають відповідної корекції. Ізотопними дослідженнями на щурах показано, що при флюорозі порушення процесів ремоделювання у кісткових тканинах обумовлені у першу чергу зниженням синтезу глікозаміногліканів.

Вперше показано на моделі флюорозу, що тривале надлишкове надходження фтору в організм тварин призводить: у сироватці крові до збільшення активності аланін-амінотрансферази у 1,32 рази і аспаратамінотрансферази у 1,48 рази, що свідчить про порушення дезінтоксикаційної функції печінки; про зниження неспецифічної резистентності, порушення мінерального обміну; у пульпі зубів – про зниження активності лужної фосфатази і збільшення активності кислої фосфатази та про порушення процесів остеогенезу.

Практичне значення отриманих результатів полягає в тому, що клінічні, клініко-лабораторні та експериментальні дослідження дозволили науково обґрунтувати, розробити і запропонувати для впровадження у практичну охорону здоров'я лікувально-профілактичний комплекс супроводження ортодонтичного лікування дітей із флюорозом зубів.

Результати роботи впроваджені у клінічну практику відділу епідеміології та профілактики основних стоматологічних захворювань дитячої стоматології та ортодонтії ДУ «ІС НАМН», у «Медичному центрі дитячої стоматологічного здоров'я» ОНМедУ, в Одеському обласному центрі стоматології дитячого віку та ортодонтії, у поліклініках м.Одеси, м.Іллічівська, м.Дніпропетровська, м.Полтава та м.Львова.

Матеріали дисертації включені в навчальний процес Одеського національного медичного університету, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, ВНДЗУ «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України.

Отримані результати проведених досліджень відображені в достатній кількості (48) наукових праць в тому числі 16 статей у виданнях, рекомендованих ДАК України, 5 – у іноземних виданнях, що входить у наукову електронну базу, індекс наукового цитування ISSN 2077-4214; 12 тез доповідей у наукових збірниках конференцій. Отримано 10 деклараційних патентів на корисну модель, 1 монографія.

III. Оцінка змісту роботи, її значення в цілому, зауваження щодо оформлення.

Дисертаційна робота Горохівського В.Н. «Патогенетичне обґрунтування оптимізації процесів ремоделювання в кістковій тканині щелеп та профілактика ускладнень при ортодонтичному лікуванні дітей з флюорозом зубів» побудована за традиційною схемою і складається із переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури (1 розділ), матеріалів та методів досліджень (розділ 2), трьох розділів власних досліджень: розділ 3, розділ 4 та розділ 5; аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаної літератури, який містить 542 бібліографічних джерел (з них 264 – іноземних авторів). Фактичні дані наведені в 88 таблицях та ілюстровані 40 рисунками.

У «Вступі» автор на основі вивчення найважливіших джерел літератури останніх років обґрунтовує актуальність теми дисертації, достатньо чітко формулює мету та практичне значення роботи, впровадження її результатів в практику, особистий внесок при її виконанні, апробацію дисертації, ступінь опублікованості у друкованих виданнях. Вступ

викладено на 10 сторінках. Особливих зауважень, окрім деяких помилок, до викладення «Вступу» немає.

Розділ 1. «Надлишкова концентрація фтора в організмі і його стоматологічний статус (огляд літератури)» висвітлює сучасні погляди на проблему надлишкової концентрації фтору в організмі. Великої уваги надається впливу фтору, макро- та мікроелементозів на організм людини та методам профілактики і лікування основних стоматологічних захворювань при флюорозі.

В цілому розділ 1 викладений інформативно. Особливих зауважень не містить, окрім деяких орфографічних помилок.

Розділ 2. «Матеріали та методи дослідження» викладений на 23 сторінках, складається із 4^х підрозділів і містить 4 таблиці. У першому підрозділі представлено обґрунтування мети роботи. У другому підрозділі представлений дизайн дослідження. У третьому підрозділі описані методи дослідження: експериментальні (2.3.1.), клінічні (2.3.2.), клініко-лабораторні (2.3.3.): біохімічні (2.3.3.1), біофізичні та оптичні (2.3.3.2.) та молекулярно-генетичні (2.3.3.3.). У четвертому підрозділі представлена статистична обробка даних.

Весь розділ 2 представлено на високому професійному рівні і зауважень до розділу немає.

Розділ 3. «Результати власний досліджень» складається із 5 підрозділів, викладений на 72 сторінках, містить **49** таблиць та 24 рисунків.

Підрозділ 3.1. присвячений вивченню «Молекулярно-генетичної оцінки вірогідності порушення кісткового метаболізму у зонах флюорозу». В ньому досить детально наведені дослідження на клітинах букального епітелію генетичних маркерів, що відповідають за стан колагену CollA1, VDR та CALCR, у дітей, що проживають в смт.Машівка Полтавської області.

В підрозділі 3.2. представлена оцінка загальної мутагенності навколишнього середовища в різних регіонах України. Проведений мікроядерний тест на клітинах букального епітелію. Здійснена інтегральна оцінка стоматологічного здоров'я міського населення свідчить про «гарний» стан у дітей 6-річного віку, «загрозливий» у 12-річних та «критичний» - у 15 річних підлітків.

Отримані дані дозволяють ранжирувати територію України за рівнем проявів стоматологічних захворювань, скласти нові екологічні карти та співставити їх з вже існуючими картами «інтегрального» здоров'я населення.

Дисертантом наголошується той факт, що дослідження необхідні для оцінки впливу фенотипу на реалізацію генетичних порушень в організмі, в тому числі, впливу надлишку та дефіциту фтору в організмі на стоматологічний статус.

Підрозділ 3.3. присвячений рівню та структурі стоматологічної захворюваності у дітей в регіонах зі зниженою концентрацією фтору у питній воді.

У даному підрозділі наведені результати епідеміологічних обстежень в регіонах України зі зниженою концентрацією фтору у питній воді. Результати проведеного епідеміологічного обстеження свідчать про високу розповсюдженість основних стоматологічних захворювань – карієсу зубів, захворювань пародонту та зубощелепних аномалій в ключових групах дітей м.Києва.

В підрозділі 3.4. висвітлені особливості стоматологічної патології у дітей в регіонах з підвищеною концентрацією фтору у питній воді

Підрозділ 3.5. присвячений статистичному моделюванню та аналізу залежності стоматологічного статусу від концентрації фтору у питній воді в зоні проживання.

Що стосується зауважень до розділу 3, то вони наступні:

- З чим пов'язується висока розповсюдженість карієсу зубів, захворювань пародонту та зубощелепних аномалій в ключових групах дітей саме м.Києва, а не в інших регіонах в яких проводилося обстеження?
- Надто велика кількість таблиць, які доцільніше винести до додатків.

В розділі 4 представлено «Експериментальне обґрунтування застосування комплексної профілактики ускладнень та корекції процесів ремоделювання на поєднаній моделі переміщення зубів і флюорозу». Розділ викладено на 35 сторінках, який містить 13 рисунків, 10 таблиць.

Даний розділ складається із 5 підрозділів, а саме: «Сполучена модель флюорозу та ортодонтичного переміщення зубів» (4.1.), «Морфологічні дослідження тканин тварин при моделюванні флюорозу та ортодонтичного переміщення зубів» (4.2.); «Профілактична ефективність застосування рослинних адаптогенів та цитрату кальція при фтористій інтоксикації» (4.3.); «Порушення синтезу глікозаміногліканів при експериментальному флюорозі та шляхи їх корекції» (4.4.); «Комплексна профілактика ускладнень та корекція процесів ремоделювання при поєднаному моделюванні флюорозу та переміщення зубів» (4.5.).

Особливих зауважень до розділу 4 немає, окрім окремих помилок та некоректних висловів, перелікованих у наведених вище розділах.

В розділі 5 представлена «Клінічна та клініко-лабораторна оцінка ефективності патогенетичної корекції метаболічних процесів при ортодонтичному лікуванні дітей із флюорозом зубів». Розділ викладено на 45 сторінках, який містить 3 рисунки, 25 таблиць.

Даний розділ складається із 6 підрозділів, а саме: «Біометричний аналіз діагностичних моделей» (5.1.); «Аналіз ортопантомограм ортодонтичних пацієнтів» (5.2.); «Клінічна оцінка ефективності комплексної терапії та профілактики ускладнень при ортодонтичному лікуванні дітей в

зонах флюорозу» (5.3.); «Біохімічне дослідження ротової рідини та сечі дітей з флюорозом зубів в процесі комплексного ортодонтичного лікування» (5.4.); «Оцінка рівня функціональних реакцій в порожнині рота у дітей з флюорозом зубів при комплексному ортодонтичному лікуванні» (5.5.); «Спектроколориметрична та електрометрична оцінка твердих тканин зубів та тканин пародонту в процесі комплексного ортодонтичного лікування дітей із флюорозом зубів» (5.6).

В розділі 6 «Аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження» автор достатньо повно аналізує фактичний матеріал, зіставляє його з даними літератури і підходить до основних теоретичних узагальнень та практичних рекомендацій. Висновки витікають із змісту дослідження, відповідають меті та поставленим завданням. Практичні рекомендації є чітко сформульованими та доступними для практичної реалізації в закладах охорони здоров'я.

В авторефераті та опублікованих працях автор достатньо повно відобразив основні положення дисертації.

Вказані у відзиві зауваження не принципові і не знижують великого науково-практичного значення роботи.

В плані дискусії прошу дати відповіді на такі запитання:

1. Чи звертали Ви увагу при епідеміологічному обстеженні дітей окрім карієсу зубів, захворювань тканин пародонт та зубощелепних аномалій на інші порушення, зокрема не каріозні ураження та ін.?
2. Чому не представлені приклади лікування Ваших ортодонтичних пацієнтів, хворих на флюороз зубів? Які особливості такого лікування?
3. Чим зумовлений розподіл досліджених дітей на 6-7, 12 та 15-річних?
4. Наскільки доцільно використовувати брекет систему у пацієнтів з флюорозом зубів?

Заключення

Дисертаційна робота Горохівського Володимира Несторовича «Патогенетичне обґрунтування оптимізації процесів ремоделювання в кістковій тканині щелеп та профілактика ускладнень при ортодонтичному лікуванні дітей з флюорозом зубів», представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія являє собою закінчене наукове дослідження присвячене вирішенню актуальної наукової задачі – підвищення ефективності ортодонтичного лікування дітей із флюорозом зубів за рахунок корекції обмінних процесів та процесів ремоделювання в кісткових тканинах в порожнині рота та комплексної профілактики ускладнень. За своєю актуальністю, метою та завданням дослідження, достовірністю і обґрунтованістю отриманих результатів, висновків та практичному значенню дисертація Горохівського Володимира Несторовича відповідає вимогам пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженою Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013р. стосовно дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, а її автор Горохівський Володимир Несторович заслуговує на присвоєння наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія.

Офіційний опонент:

Завідуюча кафедрою
ортопедичної стоматології та ортодонтії
ПВНЗ «Київський медичний університет»
УАНМ
д. мед. н., професор

ПІДПИС
ЗАСВІДЧУЮ:
В.О НАЧАЛЬНИКА
НЕЧУПІЙ О.В.

