

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук професора КОВАЧ І.В. на дисертаційну роботу ГОРОХІВСЬКОГО Володимира Несторовича на тему «Патогенетичне обґрунтування корекції процесів ремоделювання у кістковій тканині при ортодонтичному лікуванні дітей з флюорозом зубів», представлену на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22-стоматологія

1. Актуальність теми дослідження. За даними фахівців Пітсбургського університету ендемічний флюороз зустрічається у 22 країнах світу. Патогенез флюорозу багатогранний і повністю ще не вивчений. Відомо, що фтор є поліферментною отрутою. Утворюючи комплексні сполуки з кальцієм, магнієм, залізом і іншими металами, які є активаторами ферментативних процесів, він порушує їх обмін і позбавляє ферменти біологічної активності. Науковий розвиток про хронічну фтористу інтоксикацію пов'язано з іменем К. Рохольма (1937), який описав остеосклеротичний ефект фторидів і запропонував першу класифікацію професійного кісткового флюорозу. Наступні вивчення кісткової тканини з вираженими стадіями флюорозу виявило зниження механічної міцності і статичну неповноцінність кістки, що пояснюється якісними змінами кісткової тканини: порушеною структурою кістки; нерівномірним і недостатнім ступенем мінералізації кісткового матриксу, що рентгенологічно проявлялося остеопорозом.

У дітей із флюорозом зубів також було констатовано якісне порушення остеогенезу: зміни форми кісткових балок; зменшення клітин кісткової тканини; огрубіння клітинно-волокнистої кістки. З'ясувалося, що фториди, впливаючи на остеобласти, порушують синтез кісткового матриксу, в першу чергу, в якісному відношенні, а при надмірно великих дозах - і в кількісному.

Наявність зубо-щелепних аномалій і необхідність ортодонтичного переміщення зубів у дітей в зонах ендемічного флюорозу створюють додаткові обмеження процесів кісткового метаболізму (Isci D. et al., 2011), так як при цьому ускладнюються процеси ремоделювання, фіксація незнімної ортодонтичної апаратури. Тому при флюорозі необхідна розробка спеціальних патогенетично обґрунтованих комплексних методів супроводження ортодонтичного лікування і профілактики ускладнень при цьому.

Таким чином, розробка нових методологічних підходів для підвищення ефективності комплексного лікування зубо-щелепних аномалій (ЗЩА) у дітей з флюорозом зубів за рахунок оптимізації обмінних процесів, процесів ремоделювання в кісткових тканинах та функціональних реакцій в порожнині рота беззаперечно являється перспективним напрямком в ортодонтії, що і склало актуальність представленого наукового дослідження.

2. Наукова новизна дослідження і достовірність отриманих результатів. Наукові новизна і результати досліджень ґрунтуються на значному числі отриманих пошукувачем наукових здобутків під час виконання дисертаційного дослідження. Глибокий та всебічний аналіз експериментальних, клінічних, численних лабораторних досліджень дозволив розробити лікувально-профілактичний комплекс супроводження лікування зубощелепних аномалій у дітей з флюорозом зубів.

В експерименті на моделі флюорозу радіоізотопними і морфологічними методами вивчено зміни в синтезі глікозаміногліканів і структурі альвеолярного відростка, розроблено комбіновану модель флюорозу і ортодонтичного переміщення зубів на щурах.

Дисертантом вперше проведений порівняльний багатofакторний аналіз стоматологічного статусу у дітей регіонів з підвищеним вмістом фтору в питній воді (5-15 мг/л) показав, що ступінь ураження зубів флюорозом корелює з величиною концентрації фтору і зменшується з віком, а вперше проведені молекулярно-генетичні дослідження на клітинах букального

епітелію дітей в зоні ендемічного флюорозу показали схильність до порушення у них колагеноутворення, супроводжуємого порушенням кісткового матриксу та кісткової резорбції.

Проведені автором 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. Висунута та підтверджена гіпотеза про те, що порушення адаптаційно-компенсаторних і функціональних реакцій, що мають місце при флюорозі, перешкоджають процесам нормального ремоделювання в кісткових тканинах при ортодонтичному переміщенні зубів і вимагають відповідної корекції.

Вперше, на підставі всебічного і поглибленого аналізу результатів експериментальних досліджень доведено, що застосування при моделюванні флюорозу на певних етапах кальцикора, намацита, лецитину-2, біотрита-С, терафлекса і йод-актива покращувало процеси в кісткових тканинах тварин, обмінні процеси і функціональні реакції в організмі.

Крім того, автором вперше запропоновано диференційовано проводити профілактику ускладнень при ортодонтичному лікуванні з різним ступенем ураження зубів.

Дисертантом розроблено і впроваджено в практику методи підготовки і супроводу ортодонтичного лікування дітей при флюорозі різного ступеня, що включають освітлення та відбілювання зубів, інфільтраційну терапію, особливості фіксації брекетів реставраційним матеріалом та ін.

Доведена висока ефективність науково-обґрунтованих схем комплексної профілактики ускладнень при ортодонтичному лікуванні дітей з флюорозом зубів з вагомим наочним доказом у вигляді результатів співставлювального аналізу в групах порівняння. Профілактичний ефект флюорозу в зубах з I-III ступенем ураження становив 100%.

3. Обґрунтованість і достовірність наукових положень та заключення, що сформульовані в дисертації. Дисертаційна робота ГОРОХІВСЬКОГО В.Н. складає значний обсяг фактичного матеріалу, за яким визначено відповідні висновки. Він вміщує дані за результатами експериментальних, клінічних, лабораторних та статистичних досліджень. Клінічні дослідження в значній мірі обґрунтовані проведеними експериментальними спостереженнями. Методи клінічного та лабораторного характеру, що використані в дисертаційній роботі, з доцільним і сучасним аналізом цифрових даних в динаміці спостереження дітей з флюорозом зубів, що визнано і рекомендовано ВООЗ в подібних випадках, виконаних в умовах клініки, слід визнати як адекватні до запланованих наукових завдань з відповідним рівнем інформативності. Достовірність отриманих результатів ґрунтується на спостереженнях достатнього обсягу клінічного і експериментального матеріалу.

Використані автором методи експериментальних досліджень дозволили об'єктивно підтвердити і матеріалізувати позитивність клінічного ефекту від застосування запропонованого лікувально-профілактичного комплексу супроводження ортодонтичного лікування дітей з флюорозом зубів і успішно досягти мети, справившись з вирішенням поставлених завдань.

Таким чином, розроблені та власно апробовані лікувально-профілактичні заходи, які мають патогенетичне спрямування, володіють не тільки виразним лікувальним, але й профілактичним ефектом. Тому слід врахувати те, що пошукувач Горохівський В.Н. провів ґрунтоване дослідження, забезпечив правомірність і достовірність отриманих результатів, що було досягнуто сучасним методичним забезпеченням наукового пошуку.

За матеріалами дисертації опубліковано 25 статей у наукових фахових журналах, рекомендованих для публікації результатів дисертаційних робіт, з них 5 статей за кордоном, 10 патентів України, 12 тез доповідей на наукових конференціях.

4. Цінність для науки і практики. Проведені автором експериментальні дослідження дали змогу створити вагому наукову доказову базу стосовно порушення процесів ремоделювання кісткових тканин альвеолярного відростка, змін в пульпі, твердих тканинах зубів, в тканинах пародонту і в слинних залозах.

На ґрунті аналізу отриманих результатів досліджень пошукувач прийшов до висновку, що при флюорозі порушення процесів ремоделювання в кісткових тканинах обумовлені в першу чергу зниженням синтезу глікозаміногліканів, а найвищі показники поширеності ЗЩА спостерігаються в районах, як з низьким, так і з надмірним вмістом фтору в питній воді - 79,30% і 78,54% відповідно (при нормі фтору поширеність складала 66,5 %).

При цьому 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 дисертантом мікроскопічні дослідження твердих тканин і пульпи зубів у тварин при моделюванні флюорозу виявили порушення структури емалі зубів, а місцями навіть її відсутність (зміна архітектоніки розташування одонтобластів, ділянки деструкції, вакуольна їх дегенерація), а в пульпі зубів відзначена фібротизація і ознаки її кісткової метаплазії. В кістковій тканині альвеолярного відростка спостерігалися процеси остеопорозу, що супроводжувались остеосклерозом.

Здобувач достатньо аргументовано сформулював мету дослідження, яка передбачає підвищення ефективності комплексного лікування зубо-щелепних аномалій (ЗЩА) у дітей з флюорозом зубів за рахунок оптимізації обмінних процесів, процесів ремоделювання в кісткових тканинах та функціональних реакцій в порожнині рота.

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

Практичні рекомендації складено за результатами власних досліджень і вони лягли в основу вказівок по удосконаленню лікувально-профілактичних

заходів у дітей, що проживають в регіонах з підвищеним вмістом фтору в питній воді. Тому необхідно визнати науково-практичне значення власних наукових розробок пошукувача, що дають підґрунтя в сучасній важливій проблемі лікування ЗЩА у дітей з флюорозом.

5. Оцінка змісту дисертації.

Дисертаційна робота Горохівського В.Н. викладена на 310 сторінках комп'ютерного тексту, проілюстрованого 15 рисунками, 41 таблицею, діаграмами. Побудована за традиційною схемою і складається із вступу, аналітичного огляду джерел літератури, 5 розділів за матеріалом власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку джерел літератури. Список джерел вміщує 495 найменувань, з яких 345 кирилицею та 150 латиницею.

Вступ дисертації повністю розкриває актуальність теми дослідження, мету і наукові завдання, новизну та практичну доцільність. Всі компоненти вступу достатньо аргументовані, наведено відомості про особистий внесок здобувача, апробацію та публікації. *Зауважень до вступу немає.*

Перший розділ під назвою *“Надмірна концентрація фтору в організмі та його стоматологічний статус”* складається із двох підрозділів, які достатньо повно представлені у вигляді аналізу наукової інформації з питання, яке вивчає дисертант, стосовно факторів, що негативно впливають на формування твердих тканин зубів. Значна увага відведена питанням впливу фтору та інших макро- і мікроелементів на стоматологічний статус дітей. Досить об'ємно і конкретно представлені характерні якості лікарських засобів, що застосовуються для профілактики карієсу зубів, захворювань пародонту у дітей з флюорозом, а також проаналізована їх ефективність. Коротке резюме, яке наведене в кінці розділу, обґрунтовано наводить на думку про актуальність та необхідність проведення наукових пошуків в даному напрямку. *Зауважень немає.*

Другий розділ “Об'єкти та методи дослідження” складається з декількох підрозділів, що характеризують методичний підхід до вирішення

дисертаційної роботи. Пошукувач наводить думки до обґрунтування напрямку досліджень, надає зміст тексту з характеристики об'єктів експериментальних та клінічних досліджень, приводить особливості застосованих методик. У розділі досить обґрунтовано подано розроблені лікувально-профілактичні заходи супроводження ортодонтичного лікування дітей з флюорозом зубів.

Слід підкреслити, що пошукувачем використані сучасні та адекватні методики дослідження, що забезпечує об'єктивність оцінки патологічного стану в дитячому віці.

Зауважень до розділу не виникло.

В третьому розділі “Вплив екологічних факторів на стоматологічний статус дітей України” є 5 підрозділів, в яких автор показав, що реалізація генотипічних порушень багато в чому залежить від фенотипічних умов життя людини. При цьому одним з факторів ризику виникнення стоматологічних захворювань є як знижена, так і підвищена концентрація споживаємого фтору.

В розділі дисертант наводить результати оцінки інтегрального стоматологічного здоров'я дитячого населення України за уніфікованою методологією визначення токсико-мутагенного фону (мікроядерний тест), які свідчать про те, що найбільш чутливим до нього є поширеність карієсу зубів (міська місцевість – в 6 років 0,229; в 12 років 0,844 і в 15 років 0,881 у.о.). Однак автором доведено також, що інтенсивність ураження залежить від токсико-мутагенного фону менше (0,034; 0,348 і 0,520 у.о. відповідно). При цьому найменші значення порушення стоматологічного здоров'я спостерігалися у 6-річних дітей і найбільші у 15-річних. У структурі ЗЩА у дітей дисертант встановив тенденцію до зниження з віком дистального прикусу (в змінному прикусі – 23%, а у 15-річних – 17%) і збільшення скупченості зубів (в змінному прикусі 35% і в 15 років – 43%).

При вивченні стоматологічного статусу дітей у регіонах зі зниженою концентрацією фтору в питній воді (м. Київ, м. Дніпропетровск, м. Одеса) і

порівняння з результатами обстеження 1993 року дисертант встановив зростання стоматологічної патології з часом, в першу чергу, у дітей молодшого шкільного віку, і пов'язав це з погіршенням фенотипічних умов життя.

Аналіз результатів обстеження дітей 6-15 років в зонах проживання з підвищеним вмістом фтору в питній воді (5-15 мг/л), який провів Горохівський В.Н., свідчить про високу поширеність та інтенсивність ураження зубів флюорозом.

Цінним та науково обґрунтованим є те, що в цьому розділі автор встановив, що поширеність ураження зубів флюорозом повністю корелює з підвищеною концентрацією фтору в питній воді, а ймовірність виникнення ЗЩА залежить від ступеня ураження флюорозом.

Особливих зауважень до тексту дисертації немає. Однак не дуже вдала назва до табл.3.8 (краще рівень гігієни) і можна було б розробити власну класифікацію ступеня важкості ЗЩА та їх залежності від глибини ураження твердих тканин при флюорозі зубів у дітей і це прикрасило б роботу. Всі дані для цього є в дисертації.

В четвертому розділі “Експериментальне обґрунтування застосування комплексної профілактики ускладнень і корекції процесів ремоделювання на поєднаній моделі переміщення зубів і флюорозу” в певній послідовності дисертантом приводиться узагальнення результатів експериментальних досліджень.

В експерименті на тваринах на розробленій поєднаній моделі флюорозу і ортодонтичного переміщення зубів були проведені мікроскопічні дослідження різних тканинних структур, які показали порушення структури емалі зубів у щурів, місцями її повну відсутність і зміни в дентині, а також в шарі одонтобластів та в пульпі зубів. Крім того в сироватці крові щурів при тривалому надходженні фтору з питною водою встановлено достовірне підвищення активності АЛТ і АСТ, що свідчить про функціональне порушення роботи печінки. Крім того, спостерігалось підвищення ЗПА.

Дисертантом проведено вивчення, з використанням радіонуклідних досліджень, корекції синтезу глікозаміногліканів у тварин, порушеного при флюорозі, за рахунок інгібування активності багатьох ферментів при застосуванні лікувально-профілактичного комплексу, що включав карбоксилін, біотрит-С, вітамін К, вітамін D₃, глютамінову кислоту і йод і доведено його висока ефективність. Отримані результати свідчать про те, що під дією профілактичного комплексу при одночасному моделюванні флюорозу і ортодонтичного переміщення зубів відбувається гальмування резорбційних процесів в альвеолярній кістці, розвитку запальних реакцій в тканинах ясен, підтримка антиоксидантного захисту і неспецифічної резистентності організму на високому рівні.

Особливих зауважень до розділу не виникло. Цінним в розділі є моделювання флюорозу та переміщення зубів при цій патології у щурів, а також обґрунтування проведеної корекції на експериментальних тваринах.

В п'ятому розділі “Клінічна та клініко-лабораторна оцінка ефективності патогенетичної корекції метаболічних процесів при ортодонтичному лікуванні дітей з флюорозом зубів” пошукувач вивчає основні показники, що характеризують стан кісткових тканин після застосування власних лікувально-профілактичних заходів у дітей з флюорозом зубів при лікуванні ЗЩА в різних вікових групах.

Горохівський В.Н. провів аналіз результатів біометричних досліджень діагностичних моделей щелеп дітей з флюорозом зубів, які поступили на ортодонтичне лікування і встановив, що I ступінь тяжкості деформації зубних рядів мали 28 % дітей, II ступінь – 60,2 % і III ступінь – 12% пацієнтів.

Дисертантом встановлено, що підвищений вміст фтору негативно впливав на формування піку кісткової маси і структурно-функціональний стан кістки дітей, який оцінювався за допомогою денситометричного методу. Показник інтенсивності флюорозу у відібраних для комплексного лікування ЗЩА дітей був на 38,5 % вище середнього. Однак висвітлення, відбілювання

і обробка фотополімером ICON флюорозних зубів перед фіксацією брекетів та застосування гіомеру Beautifull досягнуто профілактичний ефект флюорозу в зубах з I-III ступенем ураження у 100% дітей, а також відзначено зменшення відривів брекетів.

Сучасними засобами клінічних та лабораторних досліджень дисертантом доведено, що запропонований комплекс препаратів супроводження ортодонтичного лікування, який призначався поетапно, дозволив мінімізувати негативні наслідки як флюорозу, так і самого лікування, а також значно зменшити проникність ясен для барвника розчину Шиллера-Писарева і, отже, мікробного фактору.

Пріоритетність наукових здобутків автора підтвердив порівняльний аналіз результатів, отриманих в групах спостереження.

Особливих зауважень до розділу не виникло. Однак в кінці розділу відсутній загальний підсумок, який логічно підкреслив би наукові здобутки отриманих в клініці результатів пошукувача.

Заключний розділ “Аналіз і узагальнення результатів дослідження” присвячено детальному аналізу отриманих власних досліджень. Автором дисертаційної роботи в певній послідовності приводиться узагальнення результатів експериментальних та клініко-лабораторних досліджень, які залишають місце для роздумів.

Дисертантом створено доказову базу і наводиться підсумок щодо ефективності запропонованої схеми лікувально-профілактичних заходів, що дозволило рекомендувати застосування профілактичного комплексу супроводу лікування, який включає адаптогенні, колагенотропні, остеотропні, антиоксидантні і детоксикаційні препарати для нормалізації процесів ремоделювання кісткової тканини при ортодонтичному лікуванні ЗЩА у дітей з флюорозом зубів.

Зауважень щодо змісту та оформлення розділу не виникло.

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

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

Практичні рекомендації складено доцільно та логічно. Зауважень не викликають.

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

Основні напрацювання опубліковані в багаточисельних наукових роботах у фахових виданнях, збірниках наукових праць та оприлюднені на науково-практичних конференціях.

В якості побажання хотілось би порекомендувати видати інформаційний лист та нововведення щодо отриманих результатів дослідження.

Автореферат та опубліковані роботи повністю відображають основний зміст дисертації.

Відмічені недоліки не носять принципового характеру і суттєво не впливають на загальне позитивне враження від всієї дисертації.

В якості дискусії хотілось би задати наступні питання:

1. Чим Ви підтверджуєте нормалізацію процесів ремоделювання в кісткових тканинах в результаті застосування розробленої комплексної терапії?
2. Чи використовували Ви при ортодонтичному лікуванні дітей з флюорозом зубів порцелянові брекети?
3. Не спостерігали Ви при моделюванні флюорозу у щурів інші патології і якщо так, які?
4. Чому для поглиблених досліджень були взяті діти смт. Арциз (3-5 мг / л фтору), а не, наприклад, з смт. Машівка (15 мг / л фтору)?
5. Як Ви думаєте, які мікро- і макроелементози особливо впливають на тяжкість ураження зубів флюорозом?

ВИСНОВОК. Дисертаційна робота ГОРОХІВСЬКОГО Володимира Несторовича на тему «Патогенетичне обґрунтування корекції процесів ремоделювання у кістковій тканині при ортодонтичному лікуванні дітей з флюорозом зубів» являється закінченим науковим дослідженням, присвяченим вирішенню конкретної наукової проблеми і направлена на зниження ризиків виникнення ускладнень при лікуванні зубо-щелепних аномалій у дітей з флюорозом зубів.

За актуальністю, обраною метою, визначеними завданнями, обґрунтованістю і достовірністю отриманих результатів, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням дисертаційна робота ГОРОХІВСЬКОГО Володимира Несторовича відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора наук, а її автор заслуговує пошукуваного наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія.

Офіційний опонент:
Завідувач кафедри дитячої стоматології
ДЗ «Дніпропетровська медична академія
МОЗ України» доктор медичних наук,
професор

