

Відгук

офіційного опонента на дисертацію Горохівського Володимира Нестеровича „Патогенетичне обґрунтування оптимізації процесів ремоделювання в кістковій тканині щелеп та профілактика ускладнень при ортодонтичному лікуванні дітей з флюорозом зубів”, подану на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія до Спеціалізованої Вченої Ради Д. 41.563.01 в Державній установі „Інститут стоматології НАМН України“

Актуальність теми. В стоматології проблема фтору має велике значення в зв'язку з тим, що його сполуки широко використовуються для профілактики карієсу у вигляді розчинів, гелів, зубних паст. Надмірне надходження сполук фтору в організм, особливо дітей і підлітків в природніх умовах (з питною водою, стравами, повітрям), або в результаті виробництва алюмінію, добрив, полімерів призводить до розвитку фтористої інтоксикації організму. Неконтрольований надмірний прийом фторвмісних речовин для профілактики карієсу у дітей також може привести до гострого чи хронічного захворювання організму, першими ознаками якого є розвиток тяжкого захворювання – флюорозу зубів. До цього часу патогенез фтористої інтоксикації до кінця не з'ясований. За даними більшості авторів, фтор вступає в організмі в сполуки з кальцієм, магнієм, марганцем, залізом та іншими металами, які є активаторами ферментативних процесів, порушуючи їх обмін і біологічну активність. Це приводить до порушення тканинного дихання, окисного фосфорилування, внутріклітинних порушень в мітохондріях, апоптозу, розвиваються також процеси пероксидації, порушується фосфоліпідний шар мембран клітин, виникають системні порушення в першу чергу в кістковій і зубній тканинах. Ураження зубів є першою ознакою фтористої інтоксикації організму, що проявляється утворенням фторапатиту і фториду кальція в твердих тканинах зубів. В кісткових тканинах, зокрема верхньої і нижньої щелепи розвиваються остеосклероз, остеопороз, губчате переродження компактної пластинки та інші грубі структурні порушення.

В останні роки значно збільшилась частота деформацій прикусу, аномалійного розміщення окремих груп зубів, при яких застосовують для лікування сучасні брекет-системи, проте питання ремоделювання кісткової тканини при ортодонтичному лікуванні хворих з різними проявами флюорозу зубів до цього часу залишаються не вивченими.

У зв'язку з цим, дисертаційна робота Горохівського В.Н., метою якої є клініко-експериментальне обґрунтування комплексного лікування зубощелепних аномалій (ЗЩА) у дітей із проявами флюорозу зубів за рахунок оптимізації обмінних процесів, процесів ремоделювання в

кісткових тканинах та функціональних реакцій в порожнині рота на основі запровадження в клінічну практику новітніх технологій лікування і вторинної профілактики основних стоматологічних захворювань є надзвичайно актуальною і не викликає ніяких заперечень.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень і висновків, рекомендацій, сформульованих в дисертації.

Мета і задачі (їх 9), відповідають темі дисертаційної роботи і є науково обґрунтованими.

Вибрані автором методи експериментальних і клінічних досліджень адекватні поставленим задачам, сучасні, інформативні і не викликають ніяких заперечень.

Дисертаційна робота Горохівського В.Н. виконана на сучасному науково-методичному рівні, достатній кількості експериментального та клінічного матеріалу. Вона присвячена виробі науково обґрунтованих способів лікування ЗЩА у хворих з проявами флюорозу зубів на основі застосування вітчизняних препаратів з метою корекції виявлених порушень метаболізму кісткової тканини в щелепах, які можна з успіхом застосовувати в клінічній практиці для лікування ЗЩА, вторинної профілактики флюорозу зубів, карієсу і захворювань пародонта у дітей і підлітків, що проживають в місцевості, ендемічній по флюорозу і профілактики ускладнень при лікуванні ЗЩА.

Новизна наукових положень та висновків, сформульованих в дисертації.

Епідеміологічні обстеження, в якому приймав участь дисертант, підтвердили відомі свідчення, що із збільшенням фтору в питній воді збільшується процент розповсюдженості флюорозу зубів, так, при концентрації фтору в питній воді більше 5 мг/л у 100% відмічався флюороз зубів. Поширеність ЗЩА зустрічалась досить часто як у регіоні з високим вмістом фтору (79,3%) так в регіоні з низьким вмістом фтору (78,5%), що потребує обов'язкового ортодонтичного лікування хворих.

В експерименті на щурах в другому і третьому поколінні автором відтворена модель флюороза зубів. На поєднаній моделі флюорозу і переміщення молярів вперше вивчені порушення процесів ремоделювання кісткових тканин альвеолярного відростка, зміни у пульпі і твердих тканинах зубів, у тканинах пародонту і у слинних залозах. Висунута гіпотеза про те, що порушення адаптаційно-компенсаторних і функціональних реакцій при фтористій інтоксикації перешкоджають процесам нормального ремоделювання у кістковій тканині при ортодонтичному лікуванні і вимагають відповідної корекції. Ізотопними дослідженнями показано, що при флюорозі порушення процесів ремоделювання у кісткових тканинах обумовлені в першу чергу

із зниженням синтезу ГАГ (включення міченого сульфату ^{35}S в кістковій тканині було на 25-30 % нижче, ніж у групі контролю).

Вперше на моделі флюорозу показано, що тривале надлишкове надходження фтору в організм тварин призводить: до збільшення активності АЛТ у 1,32 рази і АСТ у 1,48 рази у сироватці крові, що свідчить про порушення дезінтоксикаційної функції печінки; до зниження неспецифічної резистентності (відношення інгібітора трипсину до загальної протеолітичної активності зменшилось у 2 рази); порушення мінерального обміну (активність термостабільної кислоти і лужної фосфатази збільшилась у 1,65 рази); порушення процесів остеогенезу зубів (у пульпі знизилась активність лужної фосфатази і збільшилась активність кислоти фосфатази). У кістковій тканині альвеолярного відростка в ділянці молярів на гістологічних препаратах автором виявлені процеси остеопорозу, що супроводжувались в деяких ділянках остеосклерозом.

Експериментальними дослідженнями автор встановив, що застосування на певних етапах вітчизняних препаратів (НПО „Одеська біотехнологія“) кальцикор, намацита, лецитин-2, біотрит-С і терафлекс і йод-актива (Росія) при моделюванні флюорозу покращувались процеси в кісткових тканинах, обмінні процеси і функціональні реакції в організмі тварин.

На основі експериментальних даних автором розроблені нові наукові підходи до лікування хворих з ЗЩА на фоні флюорозу зубів, які не тільки покращували процеси ремоделювання в кістковій тканині альвеолярного відростка щелепи при переміщенні зубів, а також сприяли зменшенню клінічних проявів супутніх основних стоматологічних захворювань карієсу, захворювань пародонта та флюорозу (карієс профілактичний ефект був отриманий у 66,67% випадків, профілактичний ефект флюорозу з I-III ступенем тяжкості становив 100%), що було підтверджено клінічними (зменшення індексу РМА у 2,8 разів, зменшення насиченості забарвлення емалі зубів метиленовим синім у 2,6 рази та ін.) і біохімічними показниками (у ротовій рідині підвищилась активність каталази у 2,7 рази, лізоциму – у 3,1 рази, еластази у 2,3 рази та ін.). Отримані результати дозволили автору рекомендувати науково обгрунтований спосіб лікування ЗЩА із застосуванням брекет-системи, нового реставраційного матеріалу ICON, нових препаратів вітчизняного виробництва (кальцикор, намацит, лецитин-2, біотит-С, терафлекс і йод-актив), які в цілому поліпшують метаболізм в кістковій і зубній тканині, підвищують неспецифічний захист організму, сприяють виведенню фтору з організму, нормалізують рН ротової рідини і тому сприяють не лише попередженню розвитку ускладнень, як зазначив автор, а й сприяють вторинній профілактиці основних стоматологічних захворювань (карієс, захворювання

пародонту) в ендемічних вогнищах флюорозу. Розроблену автором методику лікування необхідно широко застосовувати в практичній стоматології.

Повнота викладених наукових положень в опублікованих працях.

Результати дисертаційної роботи відображені в достатній кількості надрукованих наукових праць (48 робіт), з них 25 статей (16 надруковані у виданнях, ліцензованих ВАК України, 5 статей у наукових виданнях інших країн, 5 статей в журналах), отримано 10 патентів України, надрукована 1 монографія, 12 тез доповідей на наукових конференціях і з'їздах.

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 ортодонтчному лікуванні дітей з флюорозом зубів” написана російською мовою за традиційною схемою і складається з Вступу (11 с.), Огляду літератури (35 с.), “Матеріалів та методів досліджень” (26 с.), розділу 3 “Вплив екологічних факторів на стоматологічний статус дітей України” (72 с.), розділу 4 “Експериментальне обґрунтування застосування комплексної профілактики ускладнень і корекції процесів ремоделювання на спільній моделі зміщенні зубів і флюорозу” (35 с.), розділу 5 „Клінічна і клініко-лабораторна оцінка ефективності патогенетичної корекції метаболічних процесів при ортодонтчному лікуванні дітей з флюорозом зубів (45 с), Аналізу та узагальнення отриманих результатів (21 с.), висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який містить 278 посилань вітчизняних і 264 – іноземних авторів. Дисертаційна робота написана російською мовою на 310 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 75 таблицями та 40 рисунками.

У Вступі автор розкриває актуальність теми дослідження, чітко формулює мету і завдання, наукову новизну та практичну значимість отриманих результатів, особистий внесок автора у виконання даного дослідження, впровадження та апробацію матеріалів дисертації, повноту їх викладення у виступах на з'їздах і конференціях.

Зауважень до Вступу немає.

Огляд літератури включає 2 підрозділи, в яких розкриті сучасні уявлення про вплив фтору, макро- та мікроелементозів на організм і стоматологічний статус. В 2 розділі Огляду відображені методи профілактики і лікування основних стоматологічних захворювань при флюорозі.

В цілому огляд літератури написаний чітко, грамотно і свідчить про широку ерудицію автора роботи. Матеріал поданий послідовно, грамотно, з глибоким розумінням проблеми.

Зауваження стосується лише цитування великої кількості авторів (див. с 23,46,47) без детального аналізу їх робіт. Можливо, в огляді літератури доцільно було більш детально зупинитись на ЗЩА, про особливості лікування яких при фтористій інтоксикації йде мова в дисертаційній роботі.

В 2 розділі дисертації наведений матеріал і методи епідеміологічних, експериментальних і клінічних досліджень.

Епідеміологічне дослідження проводилось за рекомендаціями ВООЗ в різних регіонах України з різною кількістю фтору в питній воді. Оцінювалась розповсюдженість і структура карієсу, флюорозу, хвороб пародонта, зубо-щелепних аномалій (ЗЩА).

Експериментальні дослідження проведені на одно-, двохмісячних та дорослих щурах, які були розподілені на 3 групи (контроль, фториста інтоксикація, фториста інтоксикація плюс призначення лікарських засобів, які сприяють виведення фтору з організму, підвищують неспецифічну резистентність, нормалізують обмін ГАГ в сполучній тканині тощо. В окремій групі щурів досліджувались зміни при ортодонтичному переміщенні верхнього моляра на фоні фтористої інтоксикації (процеси резорбції і аппозиції в альвеолярному відростку щелепи) та після призначення лікувально-профілактичного комплексу – біологічно активних добавок виробництва НПО „Одеська біотехнологія“, на які отримано дозвіл Міністерства Охорони здоров'я (біотит С, кальцикор, лецитин 2, намацит, лізодент, а також полівітамінів алфавіт, йод-актив (Росія), препарату терафлекс (США/Швейцарія).

В гомогенатах тканин вивчали загальну протеолітичну активність, активність еластази, кислоти і лужної фосфатази. В сировотці крові визначали активність АЛТ і АСТ, загальну ЗПА, активність ЛФ, склад інгібіторів трипсину. В твердих тканинах (зуби, щелепи), стегнові кістки, методом радіоактивної індикації визначали включення ³⁵S та ін. В гомогенатах печінки визначали концентрацію МДА, ЗПА, активність ЛФ, КФ, каталази. По відношенню активності каталази і вмісту МДА визначали антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ). Крім того, проведені гістологічні дослідження твердих тканин і пульпи молярів, а також альвеолярної кістки.

Постановка експериментальних досліджень глибоко продумана, методи дослідження сучасні, інформативні, матеріалу цілком достатньо для аргументованих висновків.

В клінічних дослідженнях на 48 хворих з ЗЩА і проявами флюорозу зубів проведено лікування хворих із застосуванням розробленого лікувально-профілактичного комплексу, брекет-систем та

нового, добре проникного в структури твердих тканин зубів реставраційного матеріалу ICON фірми DMG. Результати оцінювали за загальноприйнятими клініко-лабораторними тестами [РМА, проба Шиллера-Писарева, гігієнічні та пародонтальні індекси, визначення профілактичного ефекту флюорозу (ПЕФ)] та ін. Діагностику ЗЩА проводили за клініко-лабораторними даними, на діагностичних моделях визначали індекси Пона, Корхгауза, проводили ортопантомографічне і телегентенографічне дослідження. Результати оцінювались також за біохімічними, електрометричними і лабораторними показниками у порівнянні з контрольною групою хворих.

В 3 розділі „Вплив екологічних факторів на стоматологічний статус дітей України“, який складається з п'яти підрозділів наведені результати молекулярно-генетичних досліджень на клітинах епітелію в зоні ендемічного флюорозу. Вперше показано у хворих флюорозом зубів порушення колагеноутворення, що супроводжується порушенням кісткового матриксу і кісткової резорбції [в гені CTR(CALCR) 69,2% порушень, в гені CollA1 - 92,3%, в гені VDR - 77% порушень].

В наступному підрозділі представлені дані про частоту і структуру стоматологічних захворювань у дітей 6-12-15 років в регіонах із різним вмістом фтору в питній воді (Київ, Дніпропетровськ, Одеса, Карлівка, Машівка, Соснівка, Арциз). Глибоко проаналізована розповсюдженість і інтенсивність уражень зубів карієсом, флюорозом, захворювань пародонта і ЗЩА в регіонах з низьким, високим та нормальним вмістом фтору в питній воді. Відмічений ріст частоти ЗЩА в регіонах з низьким, так і високим вмістом F в питній воді (79.3% та 78,5%).

За даними автора, частота і інтенсивність карієсу і флюорозу в різних регіонах також має прямий зв'язок з вмістом фтору та інших макро- і мікроелементів в питній воді. Автор вперше встановив, що ступінь тяжкості флюорозу в місцевості з вмістом фтору в питній воді (від 5 до 15 мг/л) корелює з його концентрацією і зменшується з віком (у дітей 6-7-річного віку IV-V ступінь флюорозу становила 64,5%, а в 15 років – 40,0%).

Наведені дані епідеміологічних досліджень автора мають важливе науково-практичне значення для організаторів охорони здоров'я, лікарів-терапевтів, дитячих стоматологів, ортодонтів, гігієністів тощо.

Зауважень по 3 розділу немає.

В 4 розділі на розробленій автором експериментальній моделі флюорозу і переміщення зубів у щурів апробована нова методика комплексної профілактики ускладнень і корекції процесів ремоделювання в кістковій тканині щелеп з використанням препаратів, що нормалізують процеси регуляції фосфорно-кальцієвого обміну, процесів резорбції і аппозиції в кістковій тканині при ортодонтичному лікуванні ЗЩА, підвищують неспецифічну резистентність організму,

мають детоксикаційну дію по відношенню до фтору, відновлюють функцію печінки, регулюють порушений обмін речовин при фтористій інтоксикації.

Зауваження по 4 розділу. Рис 4.10 на с.163 неякісний, його потрібно замінити.

В 5 розділі наведені результати лікування ЗЩА у хворих з проявами флюорозу зубів на основі розробленого і апробованого в експерименті лікувально-профілактичного комплексу. На групі хворих із ЗЩА, яких лікували за традиційною методикою і групі хворих із ЗЩА і проявами флюорозу зубів, яким застосовували розроблений автором лікувально-профілактичний комплекс переконливо показано перевагу останнього, який підтверджено об'єктивними клінічними і лабораторними показниками. Отримані автором дані дуже важливі для стоматології мають практичну направленість і знайдуть широке застосування в терапевтичній стоматології для вторинної профілактики стоматологічних захворювань в ендемічній по флюорозу місцевості.

Зауваження по цьому розділу стосуються лише відсутністю виписок з історії хвороби з ілюстрацією фотографій до лікування хворих і після застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу. Можливо не зовсім коректний метод оцінки проникнення метиленового синього в емаль зубів у хворих з косметичними вадами (коричнева пігментація зубів при флюорозі). Проте, ці зауваження несуттєві і не знижують загального позитивного враження про дисертаційну роботу.

В розділі “Аналіз і узагальнення результатів дослідження” наведений аналіз отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації. Автор переконливо показав переваги запропонованого способу лікування у порівнянні з відомими раніше, визначене значення отриманих результатів для теорії і практики терапевтичної стоматології.

Позитивно оцінюючи роботу в цілому, хотілось отримати відповідь дисертанта на такі запитання:

1. Вами проведена велика кількість епідеміологічних досліджень дітей шкільного віку, в окремих регіонах виявлені ендемічні вогнища флюорозу. Ви маєте великий досвід у вивченні питань патогенезу фтористої інтоксикації, діагностиці, лікуванні і профілактиці флюорозу зубів. При обстеженні Ви, мабуть, звертали увагу на прояви флюорозу зубів у дорослого населення. Скажіть, будь ласка, чи може розвиватись флюороз зубів після закінчення процесу мінералізації емалі у дорослого населення? Якщо ні, то з чим це пов'язано?

2. Який патогенез розвитку деструкції твердих тканин в зубах з проявами флюорозу зубів IV-V ступеню тяжкості? Це деструкція поверхневого, зміненого шару емалі за рахунок утворення в ньому нестійкої, крихкої сполуки – фториду кальція? Чи карієс зубів, який практично не виникає у дітей і підлітків при I-III ступені тяжкості

флюорозу за рахунок утворення в емалі стійкої, нерозчинної в кислотах речовини – гідроксифторапатиту? Якщо це карієс зубів, то яка роль в патогенезі каріозних уражень при тяжких проявах флюорозу зубів належить сколам, відломам, шорській поверхні зубів, тобто деструкції емалі?

3. Мене зацікавили також особливості клінічних проявів флюорозу зубів на різцях і молярах у експериментальних тварин. Чи були особливості прояву флюорозу на постійно ростучих зубах і молярах в групах досліджень?

4. При застосуванні Вами добре проникного в структури емалі нового реставраційного матеріалу ICON фірми DMG ви отримали позитивний ефект лікування майже при всіх проявах флюорозу (від легкого – до важкого прояву флюорозу зубів, з вираженою деструкцією емалі). Скажіть, будь ласка, за рахунок яких властивостей цього матеріалу Ви змогли досягнути таких результатів? Нам, наприклад, не вдавалось, змінити променепереломлення емалі при крейдяноподібних плямах (I ступінь тяжкості флюорозу). Процес ліквідації плям при флюорозі ви назвали новим терміном – „висвітленням зубів“, усунення пігментації – відбілюванням, як і інші автори. Чи застосовувались для відбілювання зубів у ваших дослідженнях пероксид водню, перекись карбаміду, чи впливали на проникність емалі шляхом попередньої демінералізації твердих тканин перед відбілюванням, чи лише обмежились покриттям зруйнованих ділянок коронок зубів реставраційним матеріалом? Зупиніться, будь ласка, детальніше на методиці застосування нового реставраційного матеріалу ICON в лікуванні різних проявів флюороз зубів, яка, на мій погляд, заслуговує на увагу.

5. Розроблений вами лікувально-профілактичний комплекс може слугувати альтернативою первинній профілактиці флюорозу в ендемічній по фтору зоні – заміні джерела водопостачання з високим вмістом фтору на воду з нормальним складом? Скажіть, будь ласка, чи може застосовуватись розроблений Вами лікувально-профілактичний комплекс для вторинної профілактики флюорозу зубів в зоні ендемії фтору, коли замінити питну воду на воду з нормальним вмістом фтору практично не можливо і який можна прогнозувати результат?

Всесторонній аналіз отриманих результатів дозволив автору зробити 13 ґрунтовних висновків, які відповідають меті і поставленим задачам.

Зміст дисертації, як уже було зазначено, повністю відображений в авторефераті і 48 опублікованих наукових роботах, 16 статей з яких в журналах, що рекомендовані ВАК України, 5 статей у наукових виданнях інших країн.

Отримані результати мають велику наукову цінність, відносяться до іноваційних технологій і знайдуть широке використання в практичній стоматології.

Заключення

Дисертаційна робота Гірохівського Володимира Нестеровича „Патогенетичне обґрунтування оптимізації процесів ремоделювання в кістковій тканині щелеп та профілактика ускладнень при ортодонтичному лікуванні дітей з флюорозом зубів”, що представлена на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія, являється самостійно виконаним науковим дослідженням, в ній представлено науково обґрунтовані результати, які в сукупності направлені на розв’язання важливої наукової проблеми терапевтичної стоматології – патогенетичному обґрунтуванні оптимізації процесів ремоделювання в кісткових тканинах щелеп і профілактиці ускладнень при ортодонтичному лікуванні дітей з флюорозом зубів.

Всебічний аналіз дисертації, автореферату, друкованих наукових праць, дозволяє зробити висновок, що дисертаційна робота виконана на високому сучасному науковому рівні і повністю відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року “Порядок присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника”, а її автор заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія.

Офіційний опонент
Професор кафедри терапевтичної стоматології
Вищого державного навчального
закладу України „Українська медична
стоматологічна академія”,
доктор медичних наук, професор

А.К. Ніколішин

