

## **ВІДГУК**

офіційного опонента доктора медичних наук, професора  
**Остапко Олени Іванівни** на дисертаційну роботу  
**ЛЕПСЬКОГО Владлена В'ячеславовича**  
“ПРОФІЛАКТИКА КАРІЄСУ ЗУБІВ У ДІТЕЙ МОЛОДШОГО ШКІЛЬНОГО  
ВІКУ ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ “ОНІЄВИХ” ГЕКСАФТОРСИЛКАТІВ”,  
подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за  
спеціальністю 14.01.22 – Стоматологія  
до спеціалізованої вченої ради Д 41.563.01 в ДУ “ Інститут стоматології та  
щелепно-лицевої хірургії НАМН України” (м. Одеса)

### **Актуальність теми дослідження**

Карієс зубів у дітей є найбільш поширеним стоматологічним захворюванням. Розвиток його відбувається в умовах складної взаємодії місцевих і загальних карієсогенних чинників, серед яких важливе місце належить резистентності емалі. Індивідуальний рівень карієсрезистентності емалі визначається генетичними чинниками та повноцінністю її мінералізації. На ступінь мінералізації емалі значною мірою впливає вміст фтору в навколишньому середовищі та в організмі дитини. На сьогодні доведеним є той факт, що оптимальний вміст фтору в емалі зубів забезпечує її стійкість до каріозного ураження і зменшує показники карієсу.

Тому для профілактики карієсу зубів широко використовуються такі сполуки фтору як фторид натрію, амінофторид, натрію монофторфосфат натрію, фторид олова. У деяких країнах (Японія, Китай, Австралія та ін.) для профілактики карієсу використовується фториддіамін срібла, який володіє ефективною ремінералізуючою та бактерицидною дією, але викликає зміну кольору твердих тканин зуба внаслідок дії срібла. В якості альтернативи фториддіаміну срібла групою дослідників з Японії та США був запропонований гексафторсилікат амонію в якості карієспрофілактичного агента нового покоління. Механізм його протикаріозної дії полягає в тому, що потрапляючи в ротову рідину іони фторсилікату піддаються гідролізу з утворенням фторид-іонів і розчинної форми діоксиду кремнію, який є каталізатором осідання фосфату кальцію та фторапатиту на поверхню емалі.

Було показано, що гексафторсилікат амонію має низку переваг перед традиційними фторвмісними засобами, зокрема достовірно нижчу токсичність, однак має слабку бактерицидну активність. З метою розширення можливостей використання “онієвих” гексафторсилікатів як карієспротекторних агентів було здійснено синтез, виконано дослідження по вивченню будови та властивостей гексафторсилікатів із біологічно активними катіонами хлоргексидину, полігексаметиленгуанідію та цетилпіридину. Найвищі показники продемонстрував гексафторсилікат цетилпіридинію (Гельмбольдт В.О., Продан О.В., 2016), що стало підставою для поглибленого вивчення його властивостей в клініці.

В зв'язку з цим, тема дисертаційного дослідження Лепського В.В., присвячена експериментальному і клінічному вивченню ефективності нової хімічної сполуки – гексафторсилікату цетилпіридинію у складі мукозального гелю для профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей молодшого шкільного віку є актуальною.

### **Наукова новизна, значення одержаних результатів для науки і практики**

Дисертаційна робота Лепського В.В. “Профілактика карієсу зубів у дітей молодшого шкільного віку із використанням “онієвих” гексафторсилікатів” є завершеним науковим кваліфікаційним дослідженням, виконаним на сучасному науково-методичному рівні під керівництвом доктора медичних наук, професора Денги О.В., завідувача відділу епідеміології та профілактики основних стоматологічних захворювань, дитячої стоматології та ортодонції ДУ “Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України” (м. Одеса).

Дисертація є фрагментом науково-дослідних робіт ДУ “Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України” (м. Одеса) “Удосконалити профілактику та лікування основних стоматологічних захворювань у пацієнтів тлі зниженої неспецифічної резистентності, обумовленої антропогенними та біогеохімічними макро- та

мікроелементозами” (шифр НДР: НАМН 089.13; № ДР 0113 U 000532) та “Дослідити порушення процесів мінералізації та колагеноутворення при стоматологічній патології та удосконалити методи ранньої діагностики та корекції цих порушень” (шифр НАМН 098.16; № ДР № 0116 U 004077). Дисертант був співвиконавцем окремих фрагментів зазначених тем.

Наукова новизна дослідження полягає в тому, що автором в експерименті доведено, що розроблені гелі на основі гексафторсилікатів дозволяють отримати карієспрофілактичний ефект у 77-79% експериментальних тварин, які знаходились на карієсогенному раціоні, що майже у 1,5 рази перевищує ефективність гелів на основі фтористого натрію.

Вперше в експерименті показано, що гель гексафторсилікату цетилпіридинію з найнижчим вмістом фтору ( 0,1517) серед досліджуваних зразків має низьку системну токсичність та викликає максимальне збільшення мінералізуючого індексу в пульпі зуба.

Вперше показано, що у дітей молодшого шкільного віку в результаті використання лікувально-профілактичного комплексу, до складу якого входить мукозальний гель з гексафторсилікатом цетилпіридинію, редукція приросту карієсу за 2 роки спостереження склала 47,1%, а поширеність запалення в тканинах пародонта зменшилася на 59,5%. Індекс кровоточивості зменшився в 3,3 рази, показники індексів гігієни порожнини рота знизилися у 1,5 рази.

В результаті клініко-лабораторних досліджень автором вперше доведено, що у дітей молодшого шкільного віку з карієсом зубів середньої інтенсивності під дією лікувально-профілактичного комплексу, до складу якого входить мукозальний гель з гексафторсилікатом цетилпіридинію покращилися біохімічні показники ротової рідини: збільшилась більше, ніж вдвічі активність лізоциму, каталази, в 7,4 рази зменшився ступінь дисбіозу в порожнині рота. Кислотостійкість емалі постійних зубів у дітей 6-7 років підвищилася у 2,4 рази відносно групи порівняння, а електропровідність зменшилася у 2 рази, що свідчить про підвищення ступеню її мінералізації.

Вперше показано, що у дітей молодшого шкільного віку в результаті застосування впродовж двох років лікувально-профілактичного комплексу, до складу якого входить мукозальний гель з гексафторсилікатом цетилпіридинію, функціональна карієспротекторна реакція пульпи зуба підвищилася вдвічі порівняно з початковими значеннями.

### **Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації; достовірність одержаних результатів**

Представлені у дисертаційному дослідженні результати отримано шляхом аналізу достатньої кількості фактичного матеріалу. В роботі використано експериментальні, клінічні, біохімічні, біофізичні та статистичні методи дослідження.

В клінічних та клініко-лабораторних дослідженнях брали участь 73 дитини 6-7 років, які мешкають в м. Одеса (38 дітей – основна група, 35 – група порівняння). Профілактичний комплекс для дітей основної групи передбачав: аплікацію гелю, що містив в 1 мл 2 мг гексафторсилікату цетилпіридинію, на 15 хв. за допомогою капи; 1 таблетку препарату “Біотит Плюс” впродовж місяця двічі на рік; для чищення зубів було рекомендовано зубну пасту “Лакалут 4-8” Оцінка стоматологічного статусу та біохімічних показників ротової рідини проводилися на початку дослідження, через 6, 12 та 24 місяці. Стоматологічне обстеження дітей полягало у визначенні стану твердих тканин зубів за індексами КПВ+кп зубів та каріозних поверхонь, тканин пародонту - за індексами РМА (%), СРІ (ВООЗ, 1998). Стан гігієни порожнини рота вивчався за допомогою індексів Stallard (1969) та Silness-Loe (1971).

Лабораторний етап дослідження передбачав низку експериментальних, біохімічних і біофізичних досліджень. Для дослідження розроблених фторовмісних гелів було використано 56 білих щурів обох статей у віці 1,5 місяці, середня жива маса 150 г. Із цього числа 49 щурів отримували

карієсогенний раціон Стефана, а 7 шурів - стандартний раціон віварію. В експериментальних дослідженнях у тварин в тканинах ясен, сироватки крові, ротової рідини і кістковій тканині оцінювалась активність еластази, каталази, вміст МДА (А.П.Левицький і співав., 2003), показники, що характеризують антиоксидантно-прооксидантну систему (індекс АПІ), активність лізоциму (А.П.Левицький і співав., 2005), уреазі, кислої та лужної фосфатази.

Біохімічні дослідження ротової рідини дітей полягали у визначенні вмісту малонового діальдегіду (Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г., 1977), активності еластази (Visser L., Blout E.R., 1972), каталази (Гирич С.В., 1999), уреазі (Гаврикова Л.М., Сегень И.Т., 1996), лізоциму (Левицький А.П., 2005). Розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ (Левицький А.П. і співав., 2006), ступінь дисбіозу оцінювали за співвідношенням активностей уреазі і лізоциму за методикою А.П.Левицького і співав. (2007).

Біофізичні та оптичні методи дослідження передбачали оцінку рівня функціональних реакцій в порожнині рота за коливаннями величини рН ротової рідини в її пробах; оцінку зарядового стану клітин букального епітелію за методом Деньги О.В. (1977); спектроколориметричну оцінку кислоторезистентності твердих тканин зубів за допомогою спектроколориметра "Пульсар"; електрометричну оцінку електропровідності твердих тканин зубів за допомогою апарату ЕД-01 "Дент-Ест" (Леонтьев В.К., 1988); оцінку функціональної карієспротекторної активності пульпи при кислотному навантаженні (ФКПАП) шляхом вимірювання електричного імпедансу зуба на частоті 1000 Гц за допомогою вимірювального мосту RLC 5030 (Деньга О.В., 1995).

Статистичне опрацювання результатів дослідження здійснено за допомогою комп'ютерної програми Statistica 6,1.

Отже, методи, використані автором для виконання дисертаційного дослідження, інформативні, цілком адекватні до поставлених в роботі завдань.

## **Практична значимість роботи**

Для практичної охорони здоров'я з метою профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей молодшого шкільного віку запропоновано лікувально-профілактичний комплекс, який передбачає застосування мукозального гелю, що містить у своєму складі “онієвий” гексафторсилікат. Його застосування дозволяє знизити показники інтенсивності карієсу зубів, захворювань тканин пародонта та нормалізувати гомеостаз порожнини рота.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в клінічну практику ДУ “Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії” НАМН України (м. Одеса); КУ “Обласна стоматологічна поліклініка” м. Одеси; стоматологічної клініки № 1 Одеського національного медичного університету.

Матеріали дисертаційного дослідження використовуються у навчальному і лікувальному процесі Одеського національного медичного університету.

### **Повнота викладення змісту дисертації в опублікованих працях**

Основні положення дисертації доповідались і обговорювались на науково-практичних конференціях, в тому числі з міжнародною участю: “Інноваційні технології в сучасній стоматології” (м. Івано-Франківськ, 2016); “Роль сучасної медицини у житті людини та її місце у формуванні здорового способу життя” (м. Львів, 2017); “Современные научные исследования представителей медицинской науки – прогресс медицины будущего” ( м. Київ, 2017); “Приоритеты развития медицинских наук в XXI веке” (м. Одеса, 2017).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових праць, з яких – 4 у фахових наукових виданнях України, 1 стаття у науковому виданні Польщі, 4 тези у матеріалах науково-практичних конференцій.

## Оцінка змісту дисертації та автореферату, зауваження щодо оформлення

Дисертація побудована за традиційною схемою і складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків і практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Робота викладена українською мовою на 124 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстрована 26 таблицями і 4 рисунками. Список літератури містить 236 джерел, з яких 85 - латиницею.

*У вступі* автор аргументовано доводить актуальність дослідження, що базується на необхідності підвищення ефективності первинної профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей молодшого шкільного віку шляхом розробки та клінічної апробації нових карієспрофілактичних засобів. Чітко сформульовано мету і завдання дослідження, зв'язок обраної теми з науково-дослідними роботами кафедри загальної стоматології Одеського національного медичного університету та ДУ "Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України" (м. Одеса), висвітлено особистий внесок здобувача.

Зауваження: на нашу думку, кількість завдань дослідження (яких сформульовано 8) могла бути зменшена, оскільки завдання 6, 7 та 8 присвячені клініко-лабораторній оцінці запропонованого лікувально-профілактичного комплексу.

*Огляд літератури* "Карієс зубів та його профілактика" присвячено характеристиці сучасних поглядів на етіологію і патогенез карієсу зубів, ролі сполук фтору у підвищенні карієсрезистентності емалі та аналізу різних методів фторпрофілактики карієсу зубів.

Огляд літератури складається з трьох підрозділів: перший присвячено питанням етіології карієсу зубів, другий – патогенетичній ролі фторидів у підвищенні карієсрезистентності твердих тканин зубів. Третій підрозділ

містить аналіз даних літератури щодо методів фторпрофілактики карієсу зубів у дітей, які застосовуються в наш час.

Зауваження до розділу. На нашу думку, більше уваги слід було приділити літературним джерелам, в яких аналізується і порівнюється карієспрофілактична ефективність *різних* сполук фтору саме при *місцевому* їх застосуванні, адже надалі у роботі досліджується ефективність місцевого застосування мукозального гелю з новою сполукою фтору. Недостатньо також інформації про гексафторсилікати та досвід їх застосування у стоматології, У списку літературних джерел немає посилань на роботи В.Ю. Анисимова, О.В. Продан, які присвячені вивченню та обґрунтуванню застосування гексафторсилікатів, в тому числі у стоматологічній практиці.

*У розділі 2 “Матеріали та методи дослідження”* охарактеризовано дизайн дослідження, наведено перелік методів біохімічних, біофізичних і експериментальних досліджень. Надано характеристику фторпрепаратів у складі використаних мукозо-адгезивних гелів (фторид натрію, гексафторсилікат амонію, гексафторсилікат хлогексидину, гексафторсилікат полігексаметиленгуанідію, гексафторсилікат цетилпіридинію, гексафторсилікат піридоксину). Описано методику експерименту.

Загалом розділ дає повне уявлення про комплекс клінічних і лабораторних методів, що були застосовані при проведенні дослідження.

Зауваження до розділу: недоцільно застосовувати індекс СРІ для оцінки стану тканин пародонту у дітей 6-7 річного віку. За рекомендаціями ВООЗ цей індекс використовується у дітей від 15 років і старше, оскільки у період змінного прикусу може виникати так званий “гінгівіт прорізування” в ділянці індексних зубів.

З якою метою досліджували ступінь атрофії альвеолярного відростку в експериментальних тварин ( стор.49), адже надалі у клінічних дослідженнях ці показники не вивчалися?

Слід більш детально описати методи статистичної обробки результатів, зокрема методи кореляційного та інших видів статистичного аналізу.



**Розділ 3** “Експериментальне обґрунтування карієспрофілактичної ефективності “онієвих” гексафторсилікатів” присвячено аналізу результатів експериментальних досліджень по вивченню токсичності, біохімічних механізмів та карієспрофілактичної ефективності “онієвих” гексафторсилікатів на лабораторних тваринах. Розділ складається з трьох підрозділів.

Проведені на тваринах дослідження свідчать про практичну нешкідливість використаних гексафторсилікатних сполук в зазначеному дозуванні при аплікаційному способі застосування. Вміст в крові щурів загального білка, активність лізоциму, рівень еритроцитів, вміст МДА достовірно не відрізнявся від норми.

Гексафторсилікати істотно покращували у тварин, що знаходилися на карієсогенному раціоні, біохімічні показники пульпи зубів (зокрема вміст лужної фосфатази і лізоциму), підвищували її мінералізуючу здатність, забезпечуючи карієспрофілактичну ефективність до 80%. Використання гексафторсилікатів достовірно знижувало кількість каріозних уражень на одного щура та їх глибину. Вони виявилися більш ефективними, ніж фторид натрію при однаковій дозі фтору (1,36 мг/кг на день)

В цілому розділ викладено послідовно, цифрові дані порівнюються у 8-ми таблицях та 4-х рисунках.

Зауважень до розділу немає.

**Розділ 4** “Ефективність комплексної профілактики карієсу зубів з використанням “онієвих” гексафторсилікатів у дітей молодшого шкільного віку” присвячено клінічній і лабораторній оцінці ефективності розробленого профілактичного комплексу, до складу якого входить мукозальний гель з гексафторсилікатом цетилпіридинію, препарат “Біотит-Дента” та зубна паста “Лакалут 4-8”.

Редукція приросту карієсу зубів у дітей в основній групі через 2 роки спостережень склала 47,1%. Індекс РМА% через 1 рік спостережень в основній групі дітей зменшився на 59,5%, в той час як у дітей контрольної

групи він збільшився на 8,3%. Показники індексів гігієни порожнини рота у дітей основної групи зменшилися у 1,5 рази, натомість у дітей контрольної групи аналогічні показники підвищилися майже на 50%

Лабораторними дослідженнями підтверджено результати стоматологічного обстеження. Показано, що застосування розробленого комплексу дозволило підвищити майже вдвічі активність лізоциму в ротовій рідині ( з  $62 \pm 7$  до  $113 \pm 7$  12 од/л), активність каталази – в 3 рази ( з  $0,07 \pm 0,01$  до  $0,21 \pm 0,02$  мкат/л), індекс АПІ – в 4 рази ( з  $2,93 \pm 0,26$  до  $12,35 \pm 1,41$ ) вміст кальцію – на 57%, фосфору – на 36 %, знизити в 2 рази активність уреаз (з  $0,173 \pm 0,026$  до  $0,082 \pm 0,010$  мк-кат/л), в 4 рази – ступінь дисбіозу ( з  $4,82 \pm 0,57$  до  $1,18 \pm 0,17$ ), вміст МДА – на 37% ( з  $0,24 \pm 0,02$  до  $0,15 \pm 0,02$  ммоль/л).

Розділ викладено послідовно, переконливо, цифрові дані узагальнено в 16 таблицях.

Зауважень до розділу немає.

**В розділі** *“Аналіз і узагальнення результатів дослідження”* представлено обґрунтований підсумок дисертаційної роботи, що висвітлює теоретичну і практичну значимість отриманих результатів для наукової і практичної стоматології. У стислому вигляді автор характеризує і узагальнює основні результати власного дослідження.

Доцільним, на нашу думку, було б проведення аналізу і порівняння результатів власних досліджень з результатами інших авторів, які займалися подібними питаннями.

**Висновки** відображають найбільш значимі результати дисертаційного дослідження, відповідають його завданням. В узагальнюючому висновку, що відповідає меті роботи, доцільно вилучити слова “... лікування” та “...із карієсом зубів”.

Загалом дисертаційна робота написана логічно і послідовно, чільне місце в ній посідають розділи, присвячені експериментальному обґрунтуванню лікувально-профілактичного комплексу, до складу якого

входить мукозальний гель з гексафторсилікатом цетилпіридинію, для первинної профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей молодшого шкільного віку та клініко-лабораторній оцінці його ефективності. Проте, по тексту зустрічаються стилістично недосконалі вирази, русизми, невдалі переклади слів.

Викладені в даному відгуку зауваження не є принциповими і не впливають на значимість виконаної дисертантом роботи.

Автореферат і опубліковані праці в повній мірі відображають основний зміст та результати дисертаційного дослідження.

**Разом з тим, а аспекти проведення наукової дискусії виникло  
кілька запитань до автора:**

1. В чому полягає перевага застосування мукозального гелю з гексафторсилікатом для профілактики карієсу зубів порівняно з іншими фторвмісними засобами ?

2. Який механізм впливу мукозального гелю з гексафторсилікатом при місцевому його застосуванні на функціональну активність пульпи та вміст ферментів у ротовій рідині?

3. Чому для вивчення карієспрофілактичної ефективності мукозального гелю з гексафторсилікатом обрано вікову групу саме 6-7 років, а не 12 років, як це рекомендує ВООЗ?

4. Чи був сенс вивчати вплив даного гелю на тканин пародонта у дітей молодшого шкільного віку? Який механізм пародонтопротекторного впливу?

5. Чому в комплекс лікувально-профілактичних заходів для дітей дослідних груп не включено герметизацію зубів, адже в даному віці це необхідно? Чому дітям контрольної групи не призначались ніякі профілактичні заходи, окрім санації порожнини рота і професійної гігієни?

**Загальний висновок**

Представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук дисертаційна робота **Лепського В.В.** “Профілактика карієсу зубів у дітей молодшого шкільного віку із використанням “онієвих” гексафторсилікатів” є

закінченою науковою кваліфікаційною працею, що присвячена підвищенню ефективності первинної профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей молодшого шкільного віку шляхом експериментального та клінічного обґрунтування лікувально-профілактичного комплексу, до складу якого входить мукозальний гель з гексафторсилікатом цетилпіридинія, та оцінки його ефективності.

За своєю актуальністю, обсягом досліджень, новизною отриманих результатів і їх практичному значенню дисертаційна робота **Лепського В.В.** “Профілактика карієсу зубів у дітей молодшого шкільного віку із використанням “онієвих” гексафторсилікатів” відповідає *п.11* “Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника”, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р., № 567, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія.

***Офіційний опонент,***

професор кафедри дитячої терапевтичної стоматології  
та профілактики стоматологічних захворювань  
Національного медичного університету  
імені О.О. Богомольця,

д. мед. н., професор

