

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Гаврищук Анастасії Володимирівни на тему: „Обґрунтування комплексної профілактики основних стоматологічних захворювань у робітників металургійної промисловості”,

подано на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук за фахом 14.01. 22-стоматологія

у спеціалізовану Вчену раду Д 41.563.01 в

ДУ „Інститут стоматології НАМН України”

Актуальність теми. На сьогодні вплив виробничих чинників ризику на виникнення, розвиток і прогресування стоматологічної патології оцінюється недостатньо. Це пов'язано з різними причинами: відсутністю необхідного фінансування, вузькою спеціалізацією лікарів-стоматологів, що не дозволяє оцінювати ситуацію інтегрально, тощо. З аналогічними проблемами стикається охорона здоров'я різних країн. Вивченню впливу шкідливих чинників виробництва на виникнення стоматологічних захворювань та розробці лікувально-профілактичних заходів для працівників різних шкідливих підприємств України, у т.ч. і металургійних, не надається достатньої уваги.

При цьому відомо, що шкідливі виробничі чинники провокують виникнення стоматологічних захворювань. Зокрема, у металургійній промисловості це – шуми, пил, вібрації, інфрачервоне (ІЧ) і ультрафіолетове (УФ) випромінювання, підвищення температури та ін. Усі ці несприятливі чинники призводять до зниження неспецифічної резистентності організму, активації процесів дезадаптації, до посиленої втрати солей, білків і вітамінів у працівників металургійного виробництва.

На теперішній час немає детальних програм та схем комплексної профілактики стоматологічних захворювань та їх ускладнень для робітників металургійного виробництва, що враховують генетичну схильність до них, необхідність нормалізації адаптаційно-компенсаторних і функціональних реакцій в організмі.

Отже, вивчення поширеності, структури, клінічних особливостей основних стоматологічних захворювань, генетичної схильності до їх виникнення, а також розробка ефективних заходів профілактики цих захворювань на тлі постійного негативного впливу шкідливих виробничих чинників у робітників металургійного виробництва України є актуальним завданням.

Дисертація виконана відповідно до планів 2-х спільних науково-дослідних робіт Одеського національного медичного університету і ДУ „Інститут стоматології НАМН України”: „Удосконалити профілактику та лікування стоматологічних захворювань у пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту та ендокринною патологією” (Шифр АМН 079.10, №ДР 0110U000271); „Удосконалити профілактику та лікування основних стоматологічних захворювань у пацієнтів на тлі зниженої неспецифічної резистентності, обумовленої антропогенними та біогеохімічними макро- та мікроелементами” (Шифр НДР: НАМН 089.13 № ДР 0113U000532). Здобувач є співвиконавцем окремих фрагментів зазначених тем.

Автор поставила собі за мету підвищення ефективності профілактики захворювань твердих тканин зубів і пародонту у працівників важкої металургії на тлі постійної екотоксикації і стресу шляхом проведення комплексних лікувально-профілактичних заходів, які підвищують неспецифічну резистентність і нормалізують адаптаційно-компенсаторні реакції організму.

Для досягнення поставленої мети були сформульовані шість чітких завдань дослідження, розв’язання яких було забезпечене достатньою кількістю набраного матеріалу і використанням відповідних методів досліджень.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновки і рекомендації, сформульовані в дисертації, їх достовірність і наукова новизна. Матеріали дисертації ґрунтуються на результатах обстеження 95 працівників Дніпропетровського сталеливарного заводу (57 чоловіків і 38 жінок) віком 20-60 років. Для поглиблених досліджень і оцінки впливу лікувально-профілактичних заходів для працівників металургійного

виробництва з них було відібрано 57 робітників (основна група – 29 чоловік, група порівняння – 28 чоловік) віком 30-40 років із початковими ступенями генералізованого пародонтиту. Група порівняння отримувала тільки базову терапію (санація ротової порожнини і професійна гігієна). Пацієнти основної групи, крім базової терапії, отримували кілька разів на рік спеціально розроблений для працівників металургійної промисловості профілактичний комплекс, який включав адаптогенні, антиоксидантні, остеотропні та інші препарати.

У роботі використані різні методи дослідження: епідеміологічні – для оцінки поширеності і структури основних стоматологічних захворювань у працівників металургійної промисловості; експериментальні – на тваринах для вивчення механізмів дії комплексу адаптогенних, протимікробних, протизапальних препаратів при моделюванні негативних факторів металургійного виробництва; клінічні – для вивчення ефективності розроблених лікувально-профілактичних заходів на тлі постійної інтоксикації на виробництві; клініко-лабораторні – для оцінки генетичної схильності до стоматологічної патології, а також безпосередньої і віддаленої дії лікувально-профілактичного комплексу.

Робота виконана на високому методичному рівні, використані сучасні методи дослідження.

Наукові положення, висновки і практичні рекомендації, сформульовані в дисертації, є логічними й обґрунтованими. Достовірність наукових положень і висновків підтверджується верифікацією результатів, отриманих в умовах багатьох перевірок на різних об'єктах досліджень, а також методом порівняння з контрольними групами пацієнтів, що формувалися відповідно до вимог для забезпечення репрезентативності і об'єктивності результатів.

Наукова новизна одержаних результатів полягає у тому, що за допомогою молекулярно-генетичних досліджень на клітинах букального епітелію у робітників сталеливарного заводу з'ясовано, що при нормальному функціонуванні генів CYP1A1 і CYP3A4 першої фази детоксикації клітин

організму у 100% людей мають місце значні порушення генотипу GSTM1 другої фази детоксикації, у 40% яких виявлено нульовий генотип. Через це має місце порушення очищення клітин від токсинів і збереження в організмі активних проміжних метаболітів із мутагенними і канцерогенними властивостями, які порушують захисні системи організму.

Дослідженнями генів, які впливають на формування стоматологічної патології, встановлено, що у робітників металургійного виробництва є гетерозиготні і мутаційні порушення в прозапальному гені IL-10 (100% поліморфізм) та генах метаболізму кісткової і сполучної тканини Col1A1 (30% гетерозиготи), Col2A1 (у 50% – неповноцінний генотип), MMP1 (100% гетерозиготи), CTR (100% мутантних та гетерозиготних форм) і ER-L (70% гетерозиготи), які сприяють виникненню недосконалого остеогенезу, запально-дегенеративним змінам, деструкції тканин апарату підтримки зуба.

Автором виявлено, що у робітників металургійного заводу спостерігається надлінійне зростання індексів КПВз, КПВп (від 9,22 до 16,64) у віці від 20-30 до 40-50 років, що свідчить про прискорюючий вплив виробничих умов (фенотип) на реалізацію наявних у генотипі порушень, що відрізняється від середніх по Україні показників, де ця залежність із віком має сублінійний характер (КПВз, КПВп від 11,96 до 14,90).

Дисертант дослідила особливості денситометричних показників п'яткової кістки у робітників металургійного виробництва, які свідчать про те, що зі збільшенням стажу роботи швидше змінюється архітектоніка кісткової тканини, ніж її загальна мінералізація.

При моделюванні в експерименті шкідливих чинників металургійного виробництва були отримані патологічні зміни в тканинах ясен, кісткових тканинах альвеолярного відростка і сироватці крові щурів. Ці зміни успішно корегувалися застосуванням розробленого лікувально-профілактичного комплексу, що стало підґрунтям для впровадження його в клініці.

У робітників металургійного виробництва розроблений профілактичний комплекс дозволив отримати пародонтопротекторний та карієспрофілактичний

ефекти (57% та 25,6% відповідно). За найвищої інтенсивності карієсу карієспрофілактичний ефект склав 32,1%. При цьому в ротовій рідині стійко знизилася інтенсивність перекисного окиснення ліпідів, нормалізувалася мікрофлора, збільшилася активність антиоксидантного і антимікробного захисту у ротовій порожнині, стабілізувався її рН, нормалізувався метаболізм клітин букального епітелію (зарядовий стан клітин), поліпшилися функціональні реакції мікрокапілярного русла ясен та їх бар'єрний захист.

Матеріали дисертації оприлюднені на трьох міжнародних науково-практичних конференціях та у 8 наукових працях (серед яких 5 – у фахових виданнях), що є достатнім відповідно до наявних на сьогодні вимог.

Загальна характеристика роботи, оцінка її змісту і результатів

Дисертаційна робота Гавришук А.В. на здобуття вченого ступеня кандидата медичних наук викладена на 142 сторінках принтерного тексту і складається із вступу, огляду літератури, опису об'єктів і методів досліджень, 3 розділів власних досліджень, аналізу і обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури. Робота проілюстрована 35 таблицями і 17 рисунками.

У **вступі** сформульовані актуальність роботи, мета і завдання досліджень, об'єкт і предмет досліджень, наводяться методи досліджень, які використовувалися в роботі, наукова новизна і практичне значення отриманих результатів, особистий внесок претендента при виконанні роботи, дані про апробацію результатів дисертації на науково-практичних конференціях і публікації по темі дисертації в науково-практичних виданнях. *Зауважень немає.*

Розділ 1. „Основні стоматологічні захворювання у працівників металургійної промисловості”, який є оглядом літератури, містить 25 сторінок і складається з трьох підрозділів, в яких на основі аналізу літературних даних викладені сучасні уявлення про дію шкідливих чинників виробництва на фізіологічні процеси в організмі людини (підрозділ 1.1), описано роль генетичних чинників у виникненні стоматологічних захворювань (підрозділ

1.2). У підрозділі 1.3 подано методи профілактики цих захворювань, розроблені для робітників різних шкідливих підприємств.

У короткому резюме після розділу зроблені висновки про необхідність розробки комплексної профілактики стоматологічних захворювань для робітників металургійної промисловості, що включають детоксикаційні, адаптогенні, антиоксидантні препарати для пролонгування результатів лікування.

Зауваження:

1) у підрозділі 1.3 описані чужі дослідження і часом надто детально. При цьому не вказано: які медикаменти і засоби гігієни використовувалися, що було би цікавим і стало би підґрунтям для порівняння їх із запропонованими Вами.

2) у підрозділі 1.3. є скорочення, без яких можна обійтись: SIgA (с. 31. – 1 раз), МПК (с. 25, с. 34), ВУТ (с. 34 – двічі), ОШ (с. 30 – 1 раз), вони зустрічаються 1-2 рази і більше ніде не повторюються. При цьому, якщо SIgA – загальноприйняте скорочення, то МПК, ВУТ, ОШ зовсім зайві, оскільки Ви у подальшому їх ніде не використовували.

Розділ 2. „Матеріали і методи досліджень” викладено на 12 сторінках і складається також із трьох підрозділів, в яких перелічуються і описуються експериментальні, клінічні і лабораторні методи досліджень, застосовані автором.

Зауваження:

1) бажано було би вказати, в яких одиницях відображені дані різних індексів і методів досліджень;

2) не описано принципів біохімічних методів дослідження, не вказано, на яких апаратах вони проводилися, чи вони мають сертифікацію. Є лише посилання на джерело без зазначення автора методу. На нашу думку, для молодого науковця ліпше було би все це коротко описати.

У 3 розділі „Стоматологічний статус і клініко-лабораторні параметри ротової рідини, тканин порожнини рота і кісткового метаболізму у працівників металургійного виробництва” у трьох підрозділах на 28 сторінках автором

показано, що у робітників сталеливарного заводу м. Дніпропетровськ спостерігалася 100% поширеність карієсу зубів при високій інтенсивності і переважанні множинного карієсу ($77,2 \pm 6,2\%$), а також 96,5% поширеність захворювань тканин пародонта. На підставі цього зроблено висновок про необхідність розробки ефективних комплексів профілактики, що враховують постійну дію шкідливих чинників виробництва. Статистичним аналізом показників стоматологічного статусу, біохімічних і біофізичних даних ротової рідини і кісткового метаболізму у робітників заводу виявлено їх певний кореляційний зв'язок.

Крім того, за допомогою молекулярно-генетичних досліджень на клітинах букального епітелію робітників металургійного виробництва встановлено високу активність генів ферментів першої фази біотрансформації ксенобіотиків (CYP1A1 і Cyp3A4) і низьку активність генів ферментів другої фази біотрансформації ксенобіотиків (нульовий генотип GSTM1– у 40%), що передбачає низьку міру очищення клітин організму від токсинів, а також численні гетерозиготи в генній мережі метаболізму кісткової тканини.

Розділ ілюстрований великою кількістю інформативних таблиць і рисунків, закінчується гарним висновком.

Зауваження: на рисунках 3.12, 3.13, 3.15, 3.16, 3.17 бракує деяких стовпчиків. У примітках потрібно було вказати причину цього.

Четвертий розділ займає 9 сторінок і має назву „Експериментальне обґрунтування ефективності розробленого комплексу лікування і профілактики основних стоматологічних захворювань у працівників металургійної промисловості”. Тут описано експериментальну оцінку впливу комплексної терапії на біохімічні параметри сироватки крові, ясен і кісткової тканини щурів при моделюванні основних негативних чинників металургійного виробництва. На основі отриманих даних автор робить висновок про доцільність застосування розробленого комплексу препаратів для робітників металургійної промисловості.

Зауважень немає.

Розділ 5 „Клінічна і клініко-лабораторна оцінка ефективності лікувально-профілактичного комплексу для працівників металургійного виробництва” міститься на 18 сторінках. У цьому розділі автором здійснено аналіз стоматологічного статусу робітників під впливом профілактичних заходів та дії застосованого комплексу на біохімічні і біофізичні показники ротової рідини, на клітини букального епітелію, функціональний стан мікрокапілярного русла ясен та їх бар’єрний захист. Розділ закінчується короткими висновками.

Зауважень немає.

Розділ „Аналіз і узагальнення отриманих результатів” ідентичний до змісту автореферату, в якому узагальнені всі основні результати дослідження.

Зауваження: бажано було би дати порівняння Ваших даних по результатах лікувально-профілактичних заходів із даними інших дослідників, тим більше, що дані про такі дослідження у Вас мали би бути (див. підрозділ 1.3).

Вісім висновків і три практичні рекомендації логічно випливають із результатів дисертаційної роботи, відповідають меті і завданням дослідження та підтверджені достатнім об’ємом епідеміологічних, експериментальних і клініко-лабораторних досліджень, проведених на сучасному методичному рівні.

У списку використаної літератури деякі джерела застарілі, де-не-де зустрічаються помилки в пунктуації. Не всюди по тексту використано заявлені умовні скорочення: десь скорочення є, десь ні, по-різному навіть в одному розділі. Часом є стилістичні помилки і помилки комп’ютерного друку.

Наведені вище зауваження не мають принципового значення і суттєво не впливають на загальне враження про роботу.

У плані дискусії дисертантові пропонується відповісти на деякі запитання:

1. За якою класифікацією Ви діагностували генералізований пародонтит, звідки взяли 0-I ступінь (с. 38 і автореферат)?
2. Для чого використовували два індекси гігієни?

3. Чому в експерименті Ви вибрали для моделювання шкідливих чинників металургійного виробництва пил, шуми, вібрацію, інфрачервоне та ультрафіолетове випромінювання (є й інші)?

4. Як Ви вважаєте, отримані в експерименті і клініці позитивні результати профілактики мають кумулятивний (потенційний), сумарний чи якийсь інший характер дії препаратів комплексу?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Гавришук Анастасії Володимирівни на тему: „Обґрунтування комплексної профілактики основних стоматологічних захворювань у робітників металургійної промисловості”, подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.22 – стоматологія, є закінченим дослідженням, в якому отримані нові наукові і практичні результати, що допомагають вирішити конкретні наукові і практичні завдання, а також стали основою для розробки нових лікувально-профілактичних заходів. Дисертація виконана на сучасному рівні, відповідає всім вимогам п. 11 „Порядку присудження наукового ступеня і присвоєння звання старшого наукового співробітника”, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р., а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри дитячої стоматології

ДВНЗ „Івано-Франківський національний медичний університет” МОЗ України,

доктор медичних наук, професор



Г.М. Мельничук