

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора КОВАЧ І.В. на дисертаційну роботу САЛЕХА АНУАРА ЮСЕФОВИЧА «Клініко-лабораторне обґрунтування профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою», подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії зі спеціальності 221– стоматологія

Актуальність теми дослідження. Збереження здоров'я дитячого населення, в тому числі і стоматологічного, є основним завданням сучасної медицини. Численними дослідженнями встановлено, що рівень стоматологічного здоров'я дітей тісно пов'язаний із рівнем соматичного здоров'я. Епідеміологічні дослідження останніх років вказують на високу розповсюдженість основних стоматологічних захворювань у дітей, в тому числі на тлі порушень в шлунково-кишковому тракті (ШКТ).

За статистичними даними захворювання органів травлення серед дитячого населення в Україні протягом останнього десятиріччя залишаються широко розповсюдженими та становлять 25,3% - 31,3 %, посідаючи друге місце у структурі загальної захворюваності у дітей. Серед хронічних захворювань ШКТ у дітей перше місце посідають ушкодження верхніх відділів травного каналу, серед яких гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), яка має тенденцію до зростання. Незважаючи на велику кількість публікацій, присвячених цій патології, більшість авторів заявляють про недостатнє вивчення цієї проблеми, яка пов'язана з труднощами у діагностиці даної нозологічної форми у пацієнтів дитячого віку.

Доволі часто, ураження ротової порожнини, які виникають внаслідок ГЕРХ, не помічаються не тільки пацієнтами, але й лікарями, поки вони не

завдають значної шкоди. Тому досить часто з першими проявами системного захворювання зустрічаються лікарі-стоматологи під час огляду ротової порожнини. Вивчення особливостей тканин ротової порожнини при різних соматичних захворюваннях має велике діагностичне значення та сприяє кращому розумінню патогенетичних механізмів їх взаємозв'язку, який свідчить не тільки про топографічні відношення між ротовою порожниною та кишківниковою трубкою, але і про тісний рефлекторний та гуморальний зв'язок слизової оболонки порожнини рота, шлунку та кишківника.

На жаль, прийнятні чинники виникнення основних стоматологічних захворювань у дітей та стандартні методи їх лікування, що застосовуються в практиці дитячої стоматології, не враховують особливості розвитку патологічних процесів в порожнині рота у дітей з ГЕРХ.

Тому існує проблема профілактики та лікування основних стоматологічних захворювань серед дітей з ГЕРХ і виникає необхідність розробки нових лікувально-профілактичних заходів, які будуть враховувати особливості етіологічних чинників та механізмів розвитку, підвищувати мінералізацію твердих тканин зубів та нормалізувати фізіологічні процеси в порожнині рота у даного контингенту дітей, що являється перспективним напрямком в дитячій терапевтичній стоматології і обумовило актуальність представленого наукового дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до планів НДР кафедри загальної стоматології ОНМедУ: «Особливості діагностики і клінічного перебігу захворювань пародонта та слизової оболонки порожнини рота в осіб молодого віку, сучасні методи їх профілактики та лікування» (УДК 616.31-07-08-053.81№ держреєстрації 0114U007010) та ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України»: «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; № держреєстрації 0113U000532). Здобувач є співвиконавцем окремих фрагментів вищевказаних тем.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, достовірність одержаних результатів. В роботі наведено дані, які дисертант отримав в клініці в результаті обстеження 148 дітей віком від 12 до 16 років, а також в експерименті на 30 щурах. Автором розроблено експериментальну модель поєднаної патології, а саме, гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та захворювань тканин ротової порожнини, які виникали на її тлі та визначали всі ураження з використанням біохімічних маркерів.

Методи дослідження, які використані в дисертаційній роботі є сучасними та адекватними щодо поставлених завдань, що дозволило Салеху А.Ю. отримати достовірні результати та зробити обґрунтовані висновки.

Наукова новизна отриманих результатів. Наукові новизна і результати досліджень ґрунтуються на значному числі отриманих пошукувачем наукових здобутків під час виконання дисертаційного дослідження. Для діагностики, верифікації діагнозу, розподілу хворих на групи спостереження та моніторингу ефективності запропонованих методів лікування і профілактики автором використано сучасні експериментальні, клінічні, лабораторні та статистичні методи дослідження.

Глибокий та всебічний аналіз проведених досліджень дозволив доповнити дисертанту науково-епідеміологічні дані про розповсюдженість, структуру та клінічні прояви основних стоматологічних захворювань у дітей з проявами ГЕРХ та встановити, що найбільш розповсюдженою

стоматологічною патологією у дітей з ГЕРХ є гінгівіт (97,78%) та карієс (80%). Крім того, Салехом А.Ю. отримано наукові дані про основні етіологічні фактори розвитку карієсу зубів та хронічних форм гінгівіту у дітей з ГЕРХ, зокрема низький рівень гігієни порожнини рота (57,8% дітей з ГЕРХ мали незадовільний стан гігієни порожнини рота, 28,9 % - поганий і лише 13,3 % - задовільний, про що свідчили індекси Silness-Loe та Stallard, які знаходились у межах «2»), порушення мікробіоценозу ротової порожнини (СД дорівнював 1,93), генетична схильність та зниження мінералізуючої властивості змішаної слини (середній показник ΔpH був $0,33 \pm 0,02$, а вміст неорганічних фосфатів та іонізованого кальцію слини знаходились на нижній межі фізіологічної норми).

Автором вперше проведено генетичне дослідження, під час якого він вивчав поліморфізм генів VEGF(C634G), COL3A1(2209G > A), AMELX (T > C rs946252), DSPP (g.49C > T) у дітей зі стоматологічною патологією на тлі ГЕРХ та виявлено, що серед досліджуваних пацієнтів у 40 % спостерігалась генетична схильність до захворювань пародонту та карієсу високої інтенсивності, а у 50 % було діагностовано недосконалий амелогенез.

Вперше в експерименті на тваринах була відтворена модель ГЕРХ та вивчена лікувально-профілактична ефективність розробленого профілактичного комплексу, до складу якого входили ополіскувач ротової порожнини «Ремодент» 3 %, який сприяв нормалізації кислотно-лужного стану в ротовій порожнині, біологічно активні добавки «Біотрит-Плюс» та «Бактобліс» - пробіотик, які підвищували адаптогенні можливості організму та нормалізували склад мікрофлори ротової порожнини, а також фітогелі «Остеовіт» та «Біотрит-Дента», які сприяли ремінералізації твердих тканин зубів шляхом насичення їх кальцієм і фтором, в результаті чого був зроблений висновок про перспективність даного методу лікування та профілактики основних стоматологічних захворювань на тлі рефлюксної хвороби, що

підтверджено патентом України на корисну модель «Спосіб профілактики карієсу зубів на тлі рефлюксної хвороби» (№ 143144. 2020 Лип 27).

Дисертантом було вивчено та клінічно доведено ефективність застосування запропонованого ЛПК, що підтверджується позитивною динамікою показників стану гігієни порожнини рота, покращенням мінералізуючої властивості змішаної слини, зниженням активності еластази на 82,4% та вмісту МДА і підвищенням активності каталази на 55,5%.

Практичне значення результатів дослідження. Отримані дисертантом дані є вагомим вкладом у вирішенні завдання підвищення ефективності профілактики та лікування основних стоматологічних захворювань у дітей з ГЕРХ шляхом розробки та застосування лікувально-профілактичного комплексу. Результати проведеного дослідження стали основою для внесення пропозицій, висвітлених в «Практичні рекомендації», лікарю-стоматологу з метою покращення надання лікувально-профілактичної допомоги дітям з ГЕРХ.

На підставі вивчених особливостей етіології та патогенезу захворювань порожнини рота на тлі ГЕРХ та результатах клініко-лабораторних досліджень здобувач обґрунтував, розробив та запропонував для впровадження в практику охорони здоров'я ЛПК при основних стоматологічних захворюваннях у дітей з ГЕРХ.

Автором показано, що застосування запропонованого ЛПК курсом терапії призводить до зменшення прогресування основних стоматологічних захворювань у дітей з ГЕРХ. Результати дисертаційної роботи впроваджені у практичну діяльність відділення стоматології дитячого віку та ортодонтії Державної установи «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» та відділення стоматології багатопрофільного медичного центру ОНМедУ.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи та наукові результати були оприлюднені і обговорені на науково-практичній конференції для студентів та молодих вчених з міжнародною участю, присвячена 90-річчю з дня народження Б. Я. Резніка «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (м.Одеса, 2019); VIII Національному конгресі патофізіологів України, присвяченому 120-річчю Одеської патофізіологічної школи «Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України» (м. Одеса, 2020); III Міжнародній науково-практичній конференції «Перспективи розвитку сучасної науки та освіти» (м. Львів, 2021); міжнародній науково-практичній конференції «Перспективні напрямки розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук» (м. Дніпро, 2021).

Оцінка змісту дисертації та її завершеності в цілому. Дисертація викладена українською мовою на 164 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних спостережень, аналізу та узагальненню отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел. Робота ілюстрована 25 таблицями та 5 рисунками. Список використаних літературних джерел включає 245 видань (з них англomовних 76). До 2010 року – 66 (з 169 кірилицею) та 25 (з 76 латиницею); після 2010 року – 103 та 51 відповідно.

Таким чином, запланований Салех А.Ю. обсяг наукових завдань повністю виконано у відповідності до мети і вичерпно реалізовано.

ОЦІНКА ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЇ

У «Вступі», який викладено на 7 сторінках, сформульовані актуальність вибраного напрямку досліджень, сформульовані мета і завдання, наведено відомості про наукову новизну, практичну значимість, особистий внесок здобувача, апробацію та публікації. Розділ написаний чітко, послідовно,

переконливо. Матеріали дисертації мають наукову новизну, пріоритетність, результати досліджень становлять значне клініко-практичне значення. Всі компоненти вступу достатньо аргументовані.

Зауважень до розділу не виникло.

У розділі 1 “Огляд літератури”, який складається з чотирьох підрозділів і викладений на 27 сторінках, достатньо повно представлено аналіз наукової інформації з питання, яке вивчає дисертант, стосовно факторів, що негативно впливають на стан твердих тканин зубів та тканин пародонту у дітей з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ). Здобувачем проведено детальний та повний аналіз літературних джерел із питань, що стосуються епідеміології ГЕРХ в дитячому віці, етіологічним та патогенетичним аспектам даного захворювання у дітей, а також впливу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби на стоматологічний статус. В окремому підрозділі дисертант висвітлив традиційний підхід до лікування стоматологічної патології у дітей з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, а також проаналізовано його ефективність. Кожен із підрозділів завершується коротким підсумком, де автор підкреслює ключові моменти, які в них висвітлені. Коротке резюме, яке наведене в кінці розділу, обґрунтовано наводить на думку про актуальність та необхідність проведення наукових пошуків в даному напрямку.

Особливих зауважень не виникло. В розділі є стилістично невдалі фрази. Вважаю, що в окремому підрозділі доцільно було б проаналізувати існуючий досвід, структуру та ефективність запроваджених в провідних світових країнах методів профілактики та лікування основних стоматологічних захворювань у дітей, перебіг яких відбувається на тлі ГЕРХ.

Розділ 2 “Матеріали та методи дослідження” викладений на 19 сторінках і складається із 4 підрозділів, присвячених висвітленню експериментальних, клінічних, лабораторних та статистичних методів

дослідження. У розділі чітко наведена програма дослідження, наведені основні його етапи, об'єкти і предмет. В сукупності у всіх підрозділах даного розділу детально описані застосовані методи, підкреслена їх адекватність поставленим завданням, практичне значення, вказана інформаційна база та обсяг досліджень, які дозволяють об'єктивно оцінювати отриманні клінічні результати, що дає змогу контролювати ефективність запропонованих схем профілактики та лікування основних стоматологічних захворювань у дітей з ГЕРХ.

Особливих зауважень до розділу не виникло.

Розділ 3 “Розповсюдженість та структура проявів ГЕРХ в порожнині рота у дітей” викладений на 12 сторінках, складається з 4 підрозділів і містить 4 рисунки та 8 таблиць.

В першому підрозділі автор висвітлює рівень поширеності та інтенсивності карієсу зубів, а також захворювань пародонту у соматично здорових дітей в порівнянні з дітьми, які мають ГЕРХ у віці 12 - 16 років та встановлює перевагу за інтенсивністю проявів основних стоматологічних захворювань у дітей з ГЕРХ. У другому та третьому підрозділах дисертант дає характеристику біохімічних, біофізичних показників ротової рідини та стан кісткового метаболізму у соматично здорових дітей та з ГЕРХ. Аналіз вищезазначених показників встановив знижену мінералізуючу активність ротової рідини, низький рівень гігієни порожнини рота на тлі закиду шлункового вмісту з патогенною мікрофлорою у дітей з проявами ГЕРХ. Четвертий підрозділ присвячено вивченню поліморфізму генів VEGF(C634G), COL3A1(2209G > A), AMELX(T > C RS946252), DSPP(G.49C > T) у дітей зі стоматологічною патологією на тлі ГЕРХ, а отримані результати генетичного дослідження встановили схильність цих дітей до каріозного і некаріозного ураження твердих тканин зубів та захворювань пародонту.

Особливих зауважень до розділу не виникло. Є окремі невдало побудовані речення та в розділі не представлено жодної фотографії з клінічними проявами ГЕРХ в порожнині рота.

Розділ 4 «Експериментальне обґрунтування моделі проявів гастроезофагеальної рефлюксної хвороби в порожнині рота у тварин та ефективності розробленого лікувально-профілактичного комплексу» висвітлений на 9 сторінках та ілюстровано 5 таблицями. У розділі наведено моделювання рефлюксної хвороби у щурів на тлі раціону з високим вмістом вуглеводів м'якої консистенції та показано розвиток каріозного процесу, порушення активності фосфатаз пульпи з посиленням процесів демінералізації твердих тканин зубів, розмноження умовно-патогенної флори, інтенсифікація запалення та ПОЛ в тканинах ясен на тлі ГЕРХ.

Особливих зауважень до розділу не виникло. В розділі представлені дані щодо застосування розробленого дисертантом ЛПК на тлі змодельованого ГЕРХ у щурів та доведено, що пероральне введення тваринам Біотрит-Дента та Бактобліс разом з місцевим застосуванням розчину Ремодента та мукозальних гелів «Остеовіт» і «Біотрит-Дента» попереджало порушення активності фосфатаз пульпи зубів, підвищувало ступінь антиоксидантного та антимікробного захисту в тканинах ясен, пригнічувало ріст умовно-патогенної флори в ротовій порожнині. Отримані дані є науково обґрунтованими та перспективними для застосування в клінічних умовах. Однак в розділі, на жаль, не представлено жодного фотоматеріалу проведених досліджень.

Розділ 5 «Дослідження стану ротової порожнини у дітей з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою в динаміці профілактики основних стоматологічних захворювань» викладений на 15 сторінках, розділений на 2 підрозділи та містить 11 таблиць. В цьому розділі дисертант

висвітлює результати клінічних показників стану твердих тканин зубів та тканин пародонту, біохімічних показників ротової рідини у дітей з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою під впливом розробленого лікувально-профілактичного комплексу в динаміці спостереження протягом двох років. В першому підрозділі автор показав зміни клінічних показників в динаміці у дітей з ГЕРХ, які підтвердили позитивний ефект після застосування розробленого ЛПК за даними зниження приросту КПВз, високою КПЕ, яка становила майже 54% та покращенням мінералізуючої властивості змішаної слини. В другому підрозділі висвітлена динаміка змін біохімічних показників ротової рідини у дітей з ГЕРХ під впливом ЛПК та встановлено відновлення стану мікробіоценозу порожнини рота у дітей з ГЕРХ, зниження маркерів запалення та підвищення каталази, як маркера антиоксидантного захисту.

Особливих зауважень до розділу не виникло. Розділ змістовний та логічний. Цінним та науково обґрунтованим є те, що в цьому розділі автор провів аналіз стану ротової порожнини не тільки за клінічними даними, але й за біохімічними показниками у дітей з ГЕРХ. Однак, на жаль, в розділі не представлено жодного фотодокумента клінічних проявів ГЕРХ в порожнині рота в динаміці лікування. На мою думку, цікавим з наукової точки зору було б проведення кореляційного аналізу між тривалістю й тяжкістю перебігу ГЕРХ та відповідних даних стоматологічних захворювань, тому що всі дані для цього в роботі є. Деякі таблиці перевантажені і їх можна було б замінити на гістограми для покращення сприйняття поданого матеріалу.

В розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» в певній послідовності приводиться узагальнення результатів клініко-лабораторних та експериментальних досліджень, які залишають місце для роздумів. Загалом розділ написаний логічно, матеріал викладений послідовно,

з наведенням вагомих аргументів. Наукові дослідження викладені у повному обсязі.

Особливих зауважень до розділу немає. Однак у розділі слід було б зробити порівняльний аналіз отриманих власних результатів дослідження в порівнянні з іншими науковцями, які працювали у даному напрямку.

Загалом усі розділи дисертації вдало ілюстровано таблицями, що є документальним підтвердженням проведених досліджень. Однак немає жодної гістограми та фотографії.

Робота виконана на актуальну тему стоматології із залученням достатнього фактичного матеріалу та використанням сучасних і адекватних методик. Текст дисертації викладено літературною мовою.

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

Практичні рекомендації складено доцільно та логічно не тільки для лікарів-стоматологів, а й для лікарів-гастроентерологів, що свідчить про необхідність впровадження даних наукових розробок в клінічну практику. *Зауважень немає.*

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

Повнота викладу результатів дисертації у наукових фахових виданнях. Матеріали дисертації опубліковані в 12 наукових працях, із них 3 статті в наукових фахових виданнях України, 4 статті – у наукових фахових виданнях інших країн, 4 тези доповідей в матеріалах наукових конференцій. Одержано 1 патент України на корисну модель.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації,

фальсифікації). За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації, не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації.

Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи немає. Варто відмітити, що всі зауваження до роботи носять більш дискусійний, ніж принциповий характер і не знижують загального позитивного враження від проведеної роботи. Опубліковані праці повністю відображають основний зміст та результати дисертаційного дослідження.

В якості дискусії пропоную дисертанту відповісти на такі запитання:

1. Який, на Вашу думку, механізм виникнення карієсу зубів та хронічного катарального гінгівіту у дітей з ГЕРХ?

2. На які патогенетичні механізми, в першу чергу, направлена дія запропонованої Вами схеми лікування? Чи враховували Ви термін основної хвороби та тяжкість проявів в порожнині рота при ГЕРХ?

3. Вами проведено досить цікаве генетичне дослідження. Скажіть з якою метою Ви його проводили і чи рекомендуєте Ви всім дітям, що мають ГЕРХ проводити дане дослідження?

4. З якою метою Вами вивчався стан кісткового метаболізму у дітей і як Ви можете прокоментувати його результати?

5. Чи спостерігали Ви побічні ефекти після призначення розробленого Вами лікувально-профілактичного комплексу та чи має цей комплекс протипоказання для застосування?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота САЛЕХА Ануара Юсефовича на тему «Клініко-лабораторне обґрунтування профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою» є завершеним, кваліфікованим, виконаним на сучасному науково-методичному рівні науковим дослідженням, в якому наведено теоретичне узагальнення результатів проведених експериментальних та клініко-лабораторних досліджень і запропоновано новий підхід у вирішенні науково-практичного завдання, що полягає у підвищенні ефективності профілактики та лікування проявів ГЕРХ в порожнині рота у дітей 12-16 років шляхом розробки і впровадження лікувально-профілактичного комплексу.

За актуальністю теми, обсягом досліджень, викладеним в роботі матеріалом, науковою новизною, обґрунтованістю та об'єктивністю висновків і практичним значенням рекомендацій дисертаційна робота Салеха Ануара Юсефовича повністю відповідає вимогам п.10, 11 «Тимчасового порядку присудження ступеню доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року з правками від 9 червня 2021 року № 608 відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 221 – Стоматологія.

Офіційний опонент:

**Завідувачка кафедри дитячої
стоматології Дніпровського державного
медичного університету,
доктор медичних наук, професор**

М. Ковач

