

ВІДГУК

**офіційного опонента доктора медичних наук, професора КОВАЧ І.В.
на дисертаційну роботу ЛЕПСЬКОГО Владлена В'ячеславовича
на тему: «Профілактика карієсу зубів у дітей молодшого шкільного віку
із використанням «онієвих» гексафторсилікатів», представлену на
здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю
14.01.22-стоматологія**

Актуальність теми дослідження.

Ураження карієсом зубів згідно з даними ВООЗ спостерігається у 15% дітей на першому році життя, в трирічному віці – у 46%, а в шість років — у 96 % дітей. Сучасна стоматологія має вагомі наукові здобутки у вирішенні питань патогенезу, лікування і профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей. При цьому прослідковується певна незадовільність результатів навіть від застосування сучасних профілактичних заходів. На думку більшості авторів, в дитячому віці провідним етіопатогенетичним фактором карієсу як тимчасових, так і постійних зубів в перші роки після їхнього прорізування є низька резистентність емалі в результаті недостатньої концентрації фтору в питній воді. Проте підвищена доза фтору може призводити до зв'язування іону кальцію, перетворюючи його в інертний фторид кальцію, а також здійснювати гепатотоксичну дію. Тому на даний час ведеться інтенсивний пошук різних форм фтористих сполук, які знизили б його здатність зв'язувати іон кальцію, були б малотоксичними, в першу чергу, малогепатотоксичними.

Саме тому, беззаперечно розробка нових методологічних підходів, пошук нових форм фтористих сполук для підвищення ефективності заходів, направлених на ранню профілактику дитячого карієсу зубів являється перспективним напрямком в дитячій терапевтичній стоматології, що і склало актуальність представленого наукового дослідження.

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. Вперше в експерименті дисертантом розроблено гелі на основі гексафторсилікатів, які дозволили отримати високий карієспрофілактичний ефект 77% - 79% у тварин, що знаходились на карієсогенному раціоні і це в 1,4 рази перевищує ефективність гелей на основі фтористого натрію. Крім того автор в експерименті встановив, що розроблений гель гексафторсилікату цетилпіридинію (із найнижчою долею вмісту фтору серед досліджуваних гелей — 0,1517), маючи низьку токсичність при різних дозах, визивав у тварин, що знаходились на карієсогенному раціоні впродовж одного місяця, максимальне із всіх досліджуваних фторпрепаратів збільшення в пульпі зубів мінералізуючого індексу ($96,8 \pm 10,3$), що в 1,3 рази перевищував цей показник в групі щурів з використанням NaF, активність лізоциму (340 ± 33 од/кг), збільшення активності лужної фосфатази ($2,83 \pm 0,14$ мк-кат/кг), забезпечуючи досить високу карієспрофілактичну ефективність в 79%.

Глибокий та всебічний аналіз клінічних та численних лабораторних досліджень дозволив вивчити дані по захворюваності карієсом зубів, рівню гігієни порожнини рота у дітей 6 – 7 років та встановити, що у дітей молодшого шкільного віку в результаті використання лікувально-профілактичного комплексу на основі гексафторсилікату цетилпіридинію редукція карієсу за 2 роки спостереження склала 47,1%, поширеність запалення в тканинах пародонту зменшилось майже на 30%, індекс кровоточивості зменшився в 3,3 рази, а індекси гігієни Sinless-Loe та Stallard зменшились в 1,7 і 1,5 рази відповідно.

Дисертантом доведено, що у дітей молодшого шкільного віку з карієсом зубів середньої інтенсивності під дією розробленого лікувально-профілактичного комплексу на основі гексафторсилікату цетилпіридинію

покращилися біохімічні параметри ротової рідини: збільшилася більш ніж в 2 рази активність лізоциму (113 ± 12 од/л), активність каталази ($0,21 \pm 0,02$ мкат/л), в 3,4 рази збільшився антиоксидантно-прооксидантний індекс ($12,35 \pm 1,41$) та зменшилися в 3,3 активність уреазу, в 7,4 рази – ступінь дисбіозу, в 1,7 рази – вміст малонового діальдегіду.

Вперше, на підставі поглибленого аналізу результатів проведених клінічних досліджень дисертантом представлено обґрунтоване застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу на основі гексафторсилікату цетилпіридинію у дітей 6-7 років з карієсом зубів середньої інтенсивності та встановлено, що під його дією кислоторезистентність емалі зубів збільшилася в 2,4 рази відносно групи порівняння, а електропровідність зменшилася в 2 рази, що свідчить про поліпшення її структури і мінералізації.

Дисертантом доведено вплив гексафторсилікату цетилпіридинію на функціональну карієспротекторну реакцію пульпи зубів, яка перевищувала майже в 2 рази цей показник в початковому стані і в групі порівняння. Автором встановлено високу ефективність застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу за даними коливань рН ротової рідини, зарядового стану клітин букального епітелію з вагомим наочним доказом у вигляді результатів співставлювального аналізу в групах порівняння, що свідчить про підвищення неспецифічної резистентності в організмі і в порожнині рота дітей.

Обґрунтування наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертація виконана у відповідності з планами науково-дослідних робіт 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; № ДР 0113U000532) та

«Дослідити порушення процесів мінералізації та колагеноутворення при стоматологічній патології та удосконалити методи ранньої діагностики та корекції цих порушень» (Шифр НДР: НАМН 098.16; № ДР 0116U004077).

Здобувач був безпосереднім виконавцем окремих фрагментів вищезазначеної теми.

Дисертантом проведено дослідження стоматологічного статусу дітей 6-7 років, учнів шкіл м.Одеси. В експерименті на тваринах Владлен В'ячеславович вивчив токсичність «онієвих» гексафторосилікатів та провів оцінку біохімічних механізмів їх карієспрофілактичної дії. Після аналізу проведених експериментальних досліджень дисертант встановив нешкідливість використаних гексафторосилікатних препаратів при аплікаційному способі застосування за даними вмісту в крові щурів загального білка ($41,5 \pm 0,9$ мг/мл), активності лізоциму ($115,0 \pm 9,2$ ед/кг), рівня еритроцитів ($4,5 \pm 0,20$ Т/л) та МДА ($0,23 \pm 0,08$ ммоль/л), які достовірно не відрізнялися від норми.

Автором розроблено рецептуру фітогелю гексафторосилікату цетилпіридинію ($C_{21}H_{38}N$)₂SiF₆, що містить мінімальну кількість фтору, для клінічного застосування. Аплікації гелів, що містили гексафторосилікати, гальмували системне запалення, достовірно знижуючи в сироватці крові у експериментальних тварин активність еластази ($193,5 \pm 13,1$ нкат/л), рівень аланінтрансферази ($0,50 \pm 0,04$ мк-кат/л) і підвищуючи активність ЛФ ($6,63 \pm 0,69$ мк-кат/л), а також достовірно знижували число каріозних уражень та їх глибину, перевищуючи за показниками фторид натрію, при однаковій дозі фтору ($1,36$ мг/кг на день).

Застосування гексафторосилікату цетилпіридинію в профілактичному комплексі у дітей основної групи молодшого шкільного віку дозволило отримати за 2 роки спостережень редукцію карієсу $47,1\%$, зменшити поширеність запалення в тканинах пародонту на $59,5\%$, індекс кровоточивості в $3,3$ рази, знизити гігієнічні індекси Silness-Loe і Stallard в $1,67$ і в $1,45$ раз відповідно.

Таким чином, вибір об'єктів і методів дослідження в дисертаційній роботі Лепського Владлена В'ячеславовича відповідає поставленій меті та завданням дослідження, що дозволяє зробити висновок про достовірність отриманих результатів, основних положень, висновків і рекомендацій.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.

Отримані дисертантом дані є вагомим вкладом у вирішенні завдання підвищення ефективності профілактики карієсу зубів у дітей 6-7 років. Встановлені та статистично проаналізовані показники інтенсивності карієсу зубів у дітей молодшого шкільного віку. Показана можливість ефективної нормалізації клінічних, біохімічних та біофізичних показників стоматологічного статусу спостережуваних дітей шляхом використання розроблених дисертантом лікувально-профілактичних заходів у вигляді аплікацій гелю, що містить гексафторосилікат цетилпіридинію в дозі 2 мг препарату в 1 мл гелю та використання препарату «Біотрит плюс», що посилює адаптаційні можливості організму та знижує негативний вплив фторпрепаратів, а також зубної пасти «Lacalut, 4-8» для пролонгування дії фторпрепарату.

Розроблений та апробований в клініці лікувально-профілактичний комплекс для дітей молодшого шкільного віку, що містить «онієвий» фторсилікат дозволяє істотно підвищити ефективність профілактики і лікування основних стоматологічних захворювань у них. При цьому нормалізувалися адаптаційно-компенсаторні реакції в організмі, системи його детоксикації, покращилися показники твердих тканин зубів, тканин пародонту.

Розроблений лікувально-профілактичний комплекс для дітей 6-7 років впроваджено в клінічну практику ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», КУ «Обласна клінічна стоматологічна поліклініка» м.Одеси, стоматологічної клініки №1 ОНМедУ. Матеріали дисертації включені в навчальний процес Одеського національного медичного університету.

Характеристика та оцінка змісту дисертаційної роботи.

Дисертація викладена на 124 сторінках принтерного тексту, ілюстрована 4 рисунками та 26 таблицями. Складається зі вступу, огляду літератури, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел (236 джерел літератури, із них 85 – латиницею).

У **“Вступі”** сформульовані актуальність вибраного напрямку досліджень, сформульовані мета і завдання, наведено відомості про наукову новизну, практичну значимість, особистий внесок здобувача, апробацію та публікації.

Особливих зауважень до розділу не виникло. Однак завдання дослідження можна було б об'єднати та скоротити їх кількість з 8 до 6.

Розділ 1 “Огляд літератури” (стор. 20 – 44) складається з трьох підрозділів, які достатньо повно представлені у вигляді аналізу наукової інформації з питання, яке вивчає дисертант, стосовно факторів, що негативно або позитивно впливають на формування твердих тканин зубів у дітей.

Досить об'ємно і конкретно представлені характерні якості лікарських фторвмісних засобів, що застосовуються для профілактики карієсу зубів, 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.

Особливих зауважень не виникло. В розділі є стилістично невдалі фрази.

Розділ 2 “Матеріали та методи дослідження” (стор. 45 – 55) складається із п'яти підрозділів, присвячених висвітленню експериментальних, клінічних, лабораторних та статистичних методів дослідження. В сукупності у всіх підрозділах даного розділу приведені клініко-лабораторні методики, які дозволяють об'єктивно оцінювати отриманні експериментальні та клінічні результати, що дає змогу

контролювати ефективність запропонованої схеми профілактики карієсу зубів у дітей молодшого шкільного віку.

Зауважень до розділу не виникло.

У розділі 3 “Експериментальне обґрунтування карієспрофілактичної ефективності «онієвих» гексафторсилікатів” (стор. 56 – 69) представлені результати експериментальних досліджень, які проводились з метою вивчення розроблених оральних гелів із рядом нових «онієвих» гексафторсилікатів на щурах. Даний розділ присвячено розробці власного лікувально-профілактичного комплексу та вивченню його впливу на експериментальний карієс зубів у щурів.

Дисертантом встановлено, що використані в експерименті гексафторсилікати істотно поліпшують у тварин, які знаходилися на карієсогенному раціоні, біохімічні параметри пульпи зубів і її мінералізуючу здатність, знижують глибину і число каріозних уражень зубів, забезпечуючи більш високий карієспрофілактичний ефект в порівнянні з NaF – практично до 80%. Це свідчить про те, що фтор в складі гексафторсилікатів володіє вищою карієспрофілактичною ефективністю. Автором доведено, що досліджувана схема профілактики карієсу зубів гальмує системне запалення, достовірно знижуючи в більшості випадків в сироватці крові у щурів активність еластази в порівнянні з групою КГР, рівень аланінтрансферази і підвищуючи активність лужної фосфатази.

Владлен В’ячеславович в цьому розділі показав, що найбільш активним «онієвим» гексафторсилікатом є цетілпірідінієвий гексафторсилікат в дозі 15 мг/кг при використанні в складі орального гелю.

Особливих зауважень до розділу не виникло. Цінним та науково обґрунтованим є те, що в цьому розділі автор розробив новий лікувально-профілактичний комплекс на основі цетілпірідінієвого гексафторсилікату та довів його високу ефективність стосовно як твердих тканин, так і тканин пародонту. В кінці розділу дисертантом представлено загальне

заклучення у вигляді висновків, які свідчать про необхідність застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу в умовах клініки.

У розділі 4 “Ефективність комплексної профілактики карієсу зубів з використанням «онієвих» гексафторсилікатів у дітей молодшого шкільного віку” (стор. 70 – 91), який складається з трьох підрозділів, представлено результати досліджень 73 дітей 6-7 років школи № 121 м. Одеси (38 осіб - основна група, 35 осіб - група порівняння), які були ідентичні за статтю, віком та стоматологічним статусом.

Отримані дисертантом позитивні результати дозволили встановити, що застосування розроблених лікувально-профілактичних заходів, які склалися із місцевого використання гелю з «онієвим» гексафторсилікатом цетилпіридинію (висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи №05.03.02-07 / 49087 від 30.10.2015г.) та препарату загальної дії «Біотрит плюс», а також фторвмісної зубної пасти «Lacalut, 4-8» привели до редукції карієсу зубів 47% у дітей основної групи за 2 роки спостережень, що свідчить про виражений карієспрофілактичний ефект проведених заходів.

Дисертантом встановлено, що розроблені заходи дозволили також поліпшити рівень гігієни порожнини рота і пародонтологічні показники в основних групах дітей, які спостерігались протягом усього періоду дослідження, що підтверджується зменшенням поширеності запалення в тканинах пародонту на 59,5%, індексу кровоточивості в 3,3 рази та гігієнічних індексів Silness-Loe і Stallard в 1,7 і в 1,5 разів.

Автором дисертаційної роботи отримано зміни таких біохімічних показників в ротовій рідині, як лізоцим (підвищено практично в 2 рази), каталази – в 3 рази, індексу АПІ – в 4 рази, вміст кальцію – на 57% і фосфору на 36%. Профілактичний комплекс, що включав гексафторсилікат цетилпіридинію, дозволив також в ротовій рідині 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 ($4,82 \pm 0,57$ до $1,18 \pm 0,17$) та вміст МДА – на 37% (з $0,24 \pm 0,02$ до $0,15 \pm 0,02$ ммоль / л).

Пошукувачем Лепським Владленом В'ячеславовичем отримано досить цікаві дані щодо впливу запропонованого комплексу профілактики карієсу зубів на кислотостійкість емалі зубів (колірна насиченість фарбування при ПЕР-тесті зменшилася в 1,8 рази), на її електричну провідність (зменшення на 23%), на стабільність рН ротової рідини (в 2,5 рази зменшити її довірчий інтервал коливань ΔpH), та на КБЕ (збільшення в 2 рази відсотку електрофоретично рухливих ядер і співвідношення амплітуд зміщення їх плазмолемм та ядер в електричному полі).

Все це дає право вважати, що обґрунтовані в експерименті та вивчені в клініці дисертантом лікувально-профілактичні заходи володіють карієсрезистентними та пародонтопротекторними властивостями.

Розділ змістовний та логічний. Особливих зауважень до розділу не виникло. Однак деякі таблиці можна було б замінити на гістограми для покращення сприйняття поданого матеріалу.

У розділі “Аналіз і узагальнення результатів дослідження” (92 – 101) в певній послідовності наводиться узагальнення результатів експериментальних та клініко-лабораторних досліджень, які залишають місце для роздумів. Викладений підсумок стверджує про ефективність розробленої і впровадженої схеми профілактики виникнення карієсу зубів у дітей молодшого шкільного віку. Дисертантом створено доказову базу щодо ефективності розроблених заходів і це дозволило підвищити ступінь мінералізації емалі зубів та зменшити кількість каріозних уражень в них.

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 і рисунками, що є документальним підтвердженням проведених досліджень.

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. Зауважень не викликають.

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

Автореферат та опубліковані роботи повністю відображають основний зміст дисертації.

Основні положення дисертації знайшли повне відображення у опублікованих 9 наукових роботах: 5 статей (4 статті – в науково- фахових виданнях України, 1 стаття у науковому виданні Польщі), 4 тези доповідей на наукових конференціях.

Незважаючи на виявлені незначні недоліки принципів зауважень щодо суті роботи, оформлення, подання матеріалу в дисертації та викладених результатів немає.

В плані дискусії дисертанту слід надати пояснення на такі питання:

1. Можна розроблену Вами схему профілактики карієсу зубів у дітей молодшого шкільного віку застосовувати у дітей дошкільнят та у дітей в промислових регіонах?
2. За рахунок чого, на Вашу думку, відбувається підвищення кислоторезистентності емалі зубів і збільшення її електричного опору у досліджуваних дітей?
3. Яким чином, на Вашу думку, гексафторсилікат цетилпіридинію впливав на стабільність рН ротової рідини у дітей молодшого шкільного віку?
4. З якою метою Ви вивчали стан тканин пародонту у дітей, якщо Ви розробляли схему лікувально-профілактичних заходів щодо карієсу зубів?

5. Яка, на Вашу думку, економічна ефективність запропонованих профілактичних заходів в порівнянні з іншими?

ВИСНОВОК. Дисертаційна робота ЛЕПСЬКОГО Владлена В'ячеславовича на тему: «Профілактика карієсу зубів у дітей молодшого шкільного віку із використанням «онієвих» гексафторсилікатів» являється закінченим науковим дослідженням, присвяченим вирішенню наукової проблеми і направлена на зниження ризиків виникнення карієсу зубів в дитячому віці.

За актуальністю, обраною метою, визначеними завданнями, обґрунтованістю і достовірністю отриманих результатів, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням дисертаційна робота ЛЕПСЬКОГО В.В. відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року (із змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015), а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 - стоматологія.

Офіційний опонент:

**Завідувач кафедри дитячої стоматології
ДЗ "Дніпропетровська медична академія
МОЗ України", доктор медичних наук,
професор**

