

УДК 616.314-003.663.4-053.5/.7-08:615.24[470.345](021)

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ФЛЮОРОЗА ЗУБОВ

Гажва С.И., Гадаева М.В.

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, Нижний Новгород, e-mail: stomfpkv@mail.ru

Обобщены данные специализированной отечественной и зарубежной литературы, свидетельствующие об отсутствии единой концепции патогенеза флюороза зубов. Изложены результаты исследований, представляющие различные механизмы патогенеза флюороза, влияние фторидов на эмаль во время фазы её созревания и формирования твердых тканей зубов. Подтверждена корреляционная зависимость между изменениями в структуре твердых тканей зубов и формой флюороза. Представлены этиопатогенетические классификации и их интерпретация. Определена роль дисбаланса антиокислительной системы защиты в развитии данной патологии и изменении метаболического состояния ротовой жидкости. Выявлена взаимосвязь тяжести флюороза зубов и нарушений функций щитовидной железы и почек. Обозначены «опасные» периоды развития флюороза для определенных групп зубов. Полученные результаты подтверждены морфологически и клинически доказаны.

Ключевые слова: флюороз зубов, механизм развития, фториды, пигментация эмали

ETIOPATHOGENIC MECHANISMS OF DENTAL FLUOROSIS

Gazhva S.I., Gadaeva M.V.

GBOU VPO «Nizhny Novgorod State Medical Academy, Ministry of Public Health», Nizhny Novgorod, e-mail: stomfpkv@mail.ru

The data of specialized domestic and foreign literature, indicating a lack of a unified concept of the pathogenesis of dental fluorosis. The results of research from various mechanisms of pathogenesis of dental fluorosis, the effect of fluoride on the enamel during its maturation phase and the formation of hard tissues of teeth. Validated correlation between changes in the structure of hard dental tissues and form of dental fluorosis. Presented etiopathogenic classification and interpretation. The role of antioxidant protection system imbalance in the development of this disease and change the metabolic state of the oral fluid. The correlation between the severity of dental fluorosis and disorders of the thyroid gland and kidney. The obtained results confirmed morphologically and clinically proven.

Keywords: dental fluorosis, development mechanism, fluorides, pigmentation enamel

При анализе специальной зарубежной и отечественной литературы становится известным, что патогенез флюороза зубов до настоящего времени остается не до конца изученным. Однако точно доказано, что фториды оказывают свое токсическое воздействие на эмаль зубов во время фазы ее созревания [6, 25].

Кроме того, известно, что действие фтора на формирующуюся эмаль многопланово, и в основе его лежат нарушения белковой матрицы эмали, ферментативных процессов и связи белкового и минеральных компонентов [10]. Г.Д. Овруцкий (1998) считает, что токсическое действие фторидов на амелобласты приводит к дегенерации данных клеток, приостанавливая развитие призм и нарушая формирование нормальной эмали.

По предположениям Fejerskov O. влияние фторидов на амелобласты заключается в нарушении их способности к удалению белка и воды из созревающей эмали, а также их способности продуцировать протеолитические ферменты, необходимые для распада амелогенина. Fejerskov O. (1981) предложил следующую схему патогенеза флюороза зубов:

1. Секреторная фаза:
 - цитотоксическое влияние на амелобласты, на количество и (или) состав синтезируемых белков эмали;
 - прямое воздействие на рост кристаллов.
2. Фаза созревания:
 - прямое воздействие на рост кристаллов;
 - цитотоксический эффект на амелобласты с влиянием на ферментативную систему и эмалевый орган.
3. Прямое воздействие на минеральный обмен веществ.

Некоторые отечественные и зарубежные ученые относят флюороз зубов к одному из видов гипоплазии специфического происхождения, поясняя это сходством некоторых звеньев их патогенеза [1, 14, 31, 38]. По мнению этих авторов, при флюорозе, как и при гипоплазии наблюдается поражение энамелобластов и нарушение процесса минерализации твердых тканей зубов в период их развития. Кроме того, в некоторых работах флюороз зубов описывается как вид гипоминерализации с пористостью, которая увеличивается относительно степени тяжести заболевания [30].

В своих исследованиях Николишин А.К. (1995) определяет три стадии развития флюороза зубов:

1. Начальная стадия развития флюороза зубов – поступление избытка фторидов в энамелобласты через кровеносные сосуды зубного мешочка в период энамелогенеза. Фтор соединяется с кальций-связывающимся белком формирующейся эмали, образуя гидроксифторапатит.

2. Период внутричелюстного развития флюороза зубов – оседание избытка фтора на поверхности эмали в виде фторида кальция, который, в свою очередь, наслаивается на гидроксиапатит эмали. Наиболее интенсивно эти процессы протекают в возрасте 2–4 лет жизни ребенка сразу же после обызвествления эмали.

3. Период внечелюстного развития флюороза зубов – продолжение образования фторида кальция после прорезывания зуба. В силу непрочной связи фторида кальция, находящегося в поверхностном слое эмали, с подлежащим фторапатитом на поверхности эмали зуба образуются дефекты поверхностного слоя под воздействием механических факторов – деструкция эмали (в первые три года после прорезывания зуба). Нужно отметить, что чем толще слой фторида кальция на поверхности эмали, тем тяжелее клинические проявления флюороза зубов [15].

В отдельных источниках встречаются данные о том, что в патогенезе флюороза зубов играет важную роль дисбаланс антиокислительной системы (АОС) защиты, который активизирует процесс липидпероксидации и перекисного окисления внутриклеточных белков [22]. Кроме того, данный ученый подчеркивает, что слюна пациентов с флюорозом зубов как биологическая жидкость организма отражает метаболическое состояние, меняется концентрация кальция (Ca^{2+}), фосфата ($(\text{PO}_4)^{3-}$), ионов хлорида (Cl^-) и активность щелочной фосфатазы [21].

Также существует мнение, что фтор является ферментативным ядом, который при длительном поступлении в организм снижает активность фосфатазы, тем самым нарушая минерализацию эмали [4, 14].

Зарубежные ученые в своих исследованиях установили, что под влиянием высоких концентраций соединений фтора происходит подавление нормальной экспрессии гена, отвечающего за синтез матричного белка, тем самым нарушается белковый синтез [7]. При изучении механизмов действия фторидов на амелобласты ряд авторов в своих работах подтвердили факт влияния повышенных концентраций фторидов на цитоплазматическую сеть амелобластов, вызывая «стресс» формирующихся клеток [32]. Имеются предположения о том, что под действием высоких концентраций фторидов протеины G нарушают внутрикле-

точный транспорт во время фазы секреции при формировании амелобластов [34].

В работах ряда других иностранных авторов описывается другой механизм действия фторидов [26, 27]:

1. Воздействие на амелобласты. Под влиянием высоких концентраций фторидов в секреторную фазу наблюдается снижение производства матрицы, изменение ее состава, нарушение механизма транспорта ионов. Во время фазы созревания избыток соединений фтора ингибирует протеиназу путем задержки распада выведения протеина матрицы амелогенина, а также одномоментно снижает скорость выведения протеинов и воды.

2. Воздействие на нуклеацию (образование ядра) и рост кристаллов во время всего периода образования эмали.

3. Воздействие на весь кальциевый обмен с проявлением флюороза зубов как не прямое следствие.

По данным Быкова Л.В. (1998), при действии повышенных концентраций фторидов в период созревания эмали нарушается процесс ее минерализации, вызывая тем самым «аномальное обызвествление» эмали. Также этот исследователь доказывает наличие множественных участков гипоминерализации в эмали флюорозных зубов [5].

В отдельных иностранных литературных источниках утверждается, что риск развития флюороза возможен как в стадии созревания эмали, так и в стадии секреции формирования эмали [33]. Рассчитывая сроки созревания групп зубов, рассматриваются «опасные» периоды развития флюороза зубов:

- 0–4 года, когда происходит формирование эмали резцов и премоляров;
- 4–6 лет, в период созревания первых и вторых моляров;
- 6 лет и старше, когда формируются третьи моляры [18].

Кроме того, замечено, что вследствие того, что формирование коронки начинается с области режущего края и жевательной поверхности зуба, то указанные участки коронки зуба наиболее подвержены флюорозу, что подтверждается клинически [13].

Исследование Потопиной С.Я. (2002) свидетельствует о том, что дефицит йода у детей вызывает нарушения функции щитовидной железы, которые в 53% случаев сочетаются с флюорозом зубов. Как считает автор, основную роль в развитии флюороза зубов у детей в условиях йод-дефицитного состояния играют изменение кальций-фосфорного баланса в сыворотке крови, смещение pH ротовой жидкости в щелочную сторону и снижение концентрации ионов Ca^{2+} и $(\text{PO}_4)^{3-}$. Комплекс данных изменений

обуславливает нарушение минерализации твердых тканей зуба. Выраженность этих изменений находится в прямой корреляционной связи с тяжестью клинических проявлений флюороза зубов [20].

Также имеются литературные данные о том, что одним из базовых патогенетических факторов фтористой интоксикации является нарушение минерального обмена, которое затрагивает, в первую очередь, высокоминерализованные ткани [24].

В своей работе Н.В. Еремина (2002) проводила остеоденситометрию у детей, проживающих в очаге эндемического флюороза, среди которых одна группа детей имела флюороз зубов и кариес зубов, а другая группа – только флюороз зубов. Данный автор установила, что среди детей первой группы нормальное состояние костной ткани встречалось в 49% случаев, а гипоминерализация в 9,5% случаев. При этом во второй группе доминировала норма 64%, гипоминерализация лишь в 6,5% случаев [9].

И.В. Кузина (2004) сравнивала механизм действия избытка фторидов и кремния. При длительном воздействии высоких концентраций фторидов у животных происходило развитие остеопороза трубчатых костей, в то время как при интоксикации кремнием не наблюдалось серьезных повреждений в этих тканях. Исходя из полученных результатов, было предположено, что развитие признаков флюороза зубов замедляется в присутствии кремния, что требует дальнейших исследований [12].

Исследования, проведенные А.С. Анохиной (2006), показали, что при длительном воздействии избыточного количества соединений фтора наблюдается дисбаланс фосфорно-кальциевого обмена, что проявляется метаболическими сдвигами в костной ткани и перестройкой гормональной системы: паратгормон – кальцитонин. В дальнейшем метаболические изменения приводят к цитохимическим нарушениям, которые на системном уровне влекут за собой изменения функции почек и водно-солевого обмена [2].

По данным специальной литературы патогистологические изменения при флюорозе зубов зависят от формы клинических проявлений. Поверхностный слой эмали хорошо минерализован, тогда как в подповерхностной зоне отмечается гипоминерализация. В меловидной перерожденной эмали происходит увеличение межпризмных пространств, выраженное снижение плотности эмали, повышение её проницаемости в области флюорозных пятен. Это обуславливает пигментацию эмали в результате проникновения в неё красящих пищевых

продуктов (чай, кофе, табак и др.). При лёгкой степени поражения отмечается подчёркнутость структуры кристаллов гидроксиапатита, в то время как при тяжёлых формах чёткость структур нарушается, появляются очаги полного распада эмали. Дентиноэмалевое соединение имеет зубчатую форму. Структура основного вещества дентина уплотнена, вокруг дентинных трубочек выражена зона гиперкальцинации, повышена микротвёрдость дентина [14].

Анализ зарубежной литературы свидетельствует о том, что в зубах с тяжелой формой флюороза зубов отмечается значительное снижение концентрации кальция в эмали и дентине по сравнению со здоровыми зубами [23]. Эмаль зубов с флюорозом, по сравнению с нормальной эмалью, содержит больше фторидов во внутренних слоях, тем самым более расположена к переломам и истиранию [13].

В исследованиях канадских ученых было доказано, что степень тяжести флюороза зубов влияет на количество фторидов в дентине, а не в эмали [37]. Кроме того, эти же ученые установили прямую связь между содержанием фторидов в дентине и длиной, и шириной кристаллов эмали [36]. В более поздних работах эти авторы выявляли корреляционную связь между содержанием фторидов в дентине и степенью тяжести флюороза, а также установили, что содержание фторидов в эмали коррелирует с микротвёрдостью дентина и его минерализацией. Кроме того, в этой работе указывается на прямую связь между степенью тяжести флюороза зубов и микротвёрдостью дентина [35].

По данным Боровского Е.В. (2004), изменения строения твердых тканей зубов при флюорозе напрямую зависят от его формы. Так, при начальной форме заболевания в подповерхностном слое обнаруживаются измененные участки различных размеров и очертаний. Резко выражены полосы Гунтера – Шрегера, которые дугообразно изгибаются и доходят до эмали, четко различимы линии Ретциуса. На поверхности эмали наряду с ровными очертаниями можно определить отдельные выпуклости и впадины. Дентиноэмалевое соединение зубчатой формы. Поверхностный слой эмали имеет муаровый рисунок, что связано с увеличением межпризмных пространств за счет частичной резорбции эмалевых призм, а также с появлением зон гипоминерализации [3].

При помощи микрорентгенографии установлено, что пятна флюороза на эмали имеют сниженную плотность, которая способствует уменьшению минерализации твердых тканей зуба. Это объясняет причину пигментации эмали, которая происходит

за счет проникновения красящих веществ в участки эмали с повышенной проницаемостью. Электронная микроскопия эмали зубов позволила установить, что при легких формах флюороза зубов структура кристаллов гидроксиапатитов четкая, тогда как при тяжелых формах четкость нарушается. А поляризационная микроскопия указывает на выраженные изменения в наружных слоях эмали, в участках же флюорозного пятна поражены в основном межпризмные пространства [1, 3].

В отдельных отечественных источниках литературы есть данные о том, что уровень экскреции фторидов с мочой отражает баланс данного элемента в организме. Кроме того, группой ученых был доказан факт уменьшения количества фторидов в моче у детей в период их роста, что обуславливается кумуляцией соединений фтора в тканях-мишенях и интенсивным развитием скелета ребенка [11].

Ю.Н. Новиков в своих наблюдениях определил, что у детей усваивается и кумулируется большее количество фторидов за сутки, чем у взрослых, что объясняется особенностями физиологии детского организма. Это устанавливает причинно-следственные связи развития заболевания [16].

Доказано существование различных видов метаболизма фторидов в организме детей. Дети с повышенным содержанием соединений фтора в сыворотке крови, низким клиренсом и низкой экскрецией ионного фтора с мочой относятся к группе риска по флюорозу зубов [8]. Таким образом, следует отметить, что избыток фторидов оказывает влияние на формирующиеся постоянные зубы у детей [19].

Ю.Н. Новиков (2001) считает, что существует тесная корреляционная связь между избыточным содержанием фторидов в питьевой воде и развитием флюороза зубов, а также между комплексным воздействием бора, лития, фтора и заболеваниями органов пищеварения и мочеполовой системы у детей. Кроме того, избыточное поступление высоких концентраций фторидов в формирующийся организм ребенка способно вызывать флюороз костей вплоть до развития рака костной ткани [28].

Таким образом, обзор и анализ специальной отечественной и зарубежной литературы свидетельствует о том, что до настоящего времени не существует единого мнения о механизмах развития флюороза зубов, и данная проблема является актуальной и нуждается в дальнейшем исследовании.

Список литературы

1. Алимский А.В., Алиева А.К. Показатели поражаемости кариесом и флюорозом зубов школьников, родившихся

и постоянно проживающих в различных по уровню содержания фтора в питьевой воде регионах Азербайджана // *Стоматология*. – 2000. – Т.79, № 2. – С. 40–42.

2. Анохина А.С. Функционально-метаболические нарушения и компенсаторные механизмы при хронической интоксикации (экспериментальное исследование): дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2006. – 138 с.

3. Боровский Е.В., Леонтьев В.К. Биология полости рта. – М.: Медицинская книга, Н.Новгород: Изд-во НГМА. 2001. – 304 с.

4. Булкина Н.В., Масумова В.В., Белугина Л.Б. Некариозные поражения зубов: учебное пособие. – Саратов, 2001. – 65 с.

5. Быков В.Л. Гистология и эмбриология органов полости рта человека. – СПб.: Специальная литература, 1998. – 248 с.

6. Гороховский В.Н., Подорожная Р.П., Сукманский О.И. Нарушение синтеза гликозаминогликанов при экспериментальном флюорозе и пути их коррекции // *Российский стомат. журнал*. – 2008. – № 1. – С. 11–13.

7. Гроссер А.В., Матело С.К., Купец Т.В. Микроэлементы и микроэлементозы: кремний, фтор, йод. // *Профилактика сегодня*. – 2009. – № 10. – С. 6–14.

8. Давыдов Б.Н., Борисинский Ю.Н., Беляев В.А. Содержание в сыворотке крови, экскреция и почечный клиренс фторидов у детей в возрасте 3–5 лет после однократного их приема per os как критерии риска развития кариеса и флюороза зубов // *Стоматология детского возраста и профилактика*. – 2006. – № 2. – С. 90–93.

9. Еремина Н.В., Романовская Л.Д. Денситометрические особенности флюороза // *Российский стоматологический журнал*. – 2002. – № 2. – С. 8–9.

10. Иванова Е.Н. Флюороз зубов у детей, проживающих в регионах с неоднозначным содержанием фторидов в питьевой воде // *Новое в стоматологии*. – 1998. – № 10. – С. 46–52.

11. Карчевский А.Н., Маторова Н.И., Прусакова А.В. Взаимосвязь этиологических факторов и йоддефицита у детей промышленных центров Байкальского региона // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. – 2004. – № 2. – т.1. – С. 148–152.

12. Кузина И.В. Гигиеническая оценка юго-восточного Забайкалья с позиции эндемического флюороза: дис. ... канд. биол. наук. – Чита, 2004. – 151 с.

13. Кузьмина Э.М., Смирнова Т.А. Фториды в клинической стоматологии: учебно-метод. пособие. – М., 2001. – 32 с.

14. Михальченко В.Ф., Алешина Н.Ф., Радышевская Т.Н. Болезни зубов некариозного происхождения: учебное пособие. – Волгоград, 2005. – 89 с.

15. Николишин А.К. Флюороз зубов. – Полтава, 1995. – Ч. 1. – 69 с.

16. Новиков Ю.Н., Сайфутдинов М.М., Денисов Л.А. Гигиеническая оценка Московского артезианского бассейна и влияние водного фактора на здоровье населения // *Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова*. – № 1(2). – С. 61–65.

17. Овруцкий Г.Д. Флюороз зубов. – Казань, 1962. – 110 с.

18. Оулис К., Раадал И., Мартенс Л. Руководящие указания по применению фторидов у детей: документ, отражающий политику Европейской академии детской стоматологии // *Стоматология детского возраста и профилактика*. – 2008. – № 2. – С. 8–12.

19. Переслешна И.Г., Кузьмина Э.М., Колесник Е.Г. Мониторинг поступления фторида в организм детей, длительное время получающих фторированное молоко, и динамика кариеса их постоянных зубов. // *Стоматология*. – 2002. – т.81. – № 2. – С. 55–58.

20. Потопина С.Я. Патогенетические аспекты флюороза зубов в условиях дефицита йода: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Читинская гос. мед. академия. – И., 2002. – 12 с.

21. Степко Е.А. Влияние курса корригирующей терапии на содержание компонентов слюны у больных флюорозом // *Стоматология*. – 2007. – № 5. – С. 89–92.
22. Степко Е.А. Применение комплексных терапевтических методов коррекции метаболизма больных флюорозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – ГУМиФ им. М. Тестемитяну. – Кишинев, 2009. – 25с.
23. Столеру С., Панку Ж., Иован Ж. Исследование влияния минерализации эмали и дентина зубов в зависимости от степени тяжести проявления флюороза // *Бюллетень междуна. науч. хир. Ассоциации*. – 2009. – Т. 4, № 1. – С. 122.
24. Уланова Е.В., Анохина А.С., Горбунова И.В., Кизиченко Н.В. Экспериментальные исследования профилактики хронической фтористой интоксикации // *Бюллетень СО РАМН*. – 2006. – № 3 (121). – С. 86–89.
25. Andersen L., Richards A., Care A.D. Parathyroid glands, calcium, and vitamin D in experimental fluorosis in pigs // *Calcif. Tissue Int.* – 1986. – № 38. – P. 222–226.
26. Aoba T., Fejerskov O. Dental fluorosis: Chemistry and Biology // *Crit Rev Oral Biol Med.* – 2002. – № 13 (2). – P. 155–170.
27. Brown D., Whelton H., Mullane D.O. Fluoride metabolism and fluorosis // *Journal of Dentistry*. – 2005. – № 33. – P. 177–186.
28. Colquhoun J. Why I changed my mind about water fluoridation // *Fluoride Dental of the Inter Society for fluoride Reserch*. – 1998. – № 31 (2). – P. 103–118.
29. Fejerskov O., Manji F., Baelum V. The nature and mechanisms of dental fluorosis in man // *J. Dent Res.* – 1990. – Vol. 69. – P. 692–700.
30. Glambro N.J., Prostack K., Den Bestern P.K. Characterization of fluorosed enamel by color reflectance, ultrastructure, and elemental composition // *Caries Res.* – 1995. – № 29 (4). – P. 251–257.
31. Jalevik B., Noren J.G., Klingberg G., Barregard L. Etiologic factors influencing the prevalence of demarcated opacities in permanent first molars in group of Swedish children // *Eur J Oral Sci.* – 2001. – № 109. – P. 230–234.
32. Kaori Kubota, Daniel H. Lee, Masahiro Tsuchiya, Conan S. Young Fluoride Induces Endoplasmic Reticulum Stress in Ameloblasts Responsible for Dental Enamel Formation // *The journal of biological chemistry*. – 2005. – № 34. – P. 231–236.
33. Levy S.M., Kiritsy M.C., Warren J.J. Sources of fluoride intake in children // *Public Health Dent.* – 1995. – № 55. – P. 39–52.
34. Matsuo S., Kiyomiya K., Kurebe M. Mechanism of toxic action of fluoride on dental fluorosis: Whether trimeric G proteins participate in the disturbance of intracellular transport of secretory ameloblast exposed to fluoride // *Archives of toxicology*. – 1998. – Vol. 72, № 12. – P. 798–806.
35. Viera A., Hancock R., Dumitriu M. How does fluoride affect dentin microhardness and mineralization? // *J Dent Res.* – 2005. – № 84 (10). – P. 951–957.
36. Viera A., Hancock R., Limeback. How does fluoride concentration in the tooth affect apatite crystal size? // *J Dent Res.* – 2003. – № 82 (11). – P. 909–913.
37. Viera A., Hancock R., Limeback. Is fluoride concentration in dentine and enamel a good indicator of dental? // *J Dent Res.* – 2004. – № 83 (1). – P. 76–80.
38. Whitford G.M., Angmar-Mansson B. Fluorosis – like effects of acidosis, but not NH₄⁺, on rat incisor enamel // *Caries Res.* – 1995. – № 29. – P. 20–25.
3. Borovsky E.V., Leont'ev V.K. Oral biology. M.: Medical Book, Nizhni Novgorod Univ NGMA. 2001. 304 p.
4. Bulkina N.V., Masumova V.V., Belugina L.B. Non-cariou lesions of teeth: Textbook. Saratov. 2001. 65 p.
5. Bykov V.L. Histology and embryology of the oral cavity of man. Saint-Petersburg.: Special literatura.1998. 248 p.
6. Gorohivsky V.N. Podorozhnaya R.P., Sukmansky O.I. Disruption of the synthesis of glycosaminoglycans in experimental fluorosis and ways of their correction // *Russian stomat. magazine*. 2008. no. 1. pp. 11–13.
7. Grosser A.V., Matel S.K., Merchant T.V. Micronutrients and microelementoses: krumny, fluorine, iodine. // *Prevention today*. 2009. no. 10. pp. 6–14.
8. Davidov B.N., Borisinsky Y.N., Belyaev V.A. Serum levels, excretion and renal clearance of fluoride in children aged 3-5 years after a single per os their admission criteria as the risk of caries and dental fluorosis // *pediatric dentistry and prevention*. 2006. no. 2. pp. 90–93.
9. Eremina N.V., Romanov L.D. Densitometric features fluorosis // *Russian Journal of Dentistry*. 2002. no. 2. pp. 8–9.
10. Ivanova E.N. Dental fluorosis in children living in areas with mixed content of fluoride in drinking water // *New in dentistry*. 1998. no. 10. pp. 46–52.
11. Karchevskii A.N., Matorova N.I., Prusakov A.V. Etiological factors and the relationship of iodine deficiency in children industrial centers of the Baikal region // *Bulletin Centre of Medical Ecology*. 2004. no. 2. Vol. 1. pp. 148–152.
12. Cousin I.V. Hygienic evaluation of southeastern Transbaikalia position with endemic fluorosis: Dis... PhD / Chita. 2004. 151 p.
13. Kuzmina E.M., Smirnova T.A. Fluorides in clinical dentistry: Teaching method. allowance. Moscow, 2001. 32 p.
14. Mikhalkhanka V.F., Aleshin N.F., Radishevsky T.N. Non-cariou dental disease origin: Textbook. Volgograd. 2005. 89 p.
15. Nikolishin A.K. Dental fluorosis. Poltava: 1995. Part I. 69 p.
16. Novikov Yu.N., Saifutdinov M.M. Denisov L.A. Hygienic evaluation of the Moscow artesian basin and the impact of the water factor on health // *Herald SPGMA IImechnikov*. no. 1 (2). pp. 61–65.
17. Ovrutsky GD Dental fluorosis. Kazan. 1962. 110 p.
18. Oulis K. Raadal I., Martens L. Guidelines for the application of fluoride in children: a document reflecting the policy of the European Academy of Paediatric Dentistry // *pediatric dentistry and prevention*. 2008. no. 2. pp. 8–12.
19. Peresleshna I.G., Kuzmina E.M., Kolesnik E.G. Monitoring Incoming fluoride by children, for a long time receiving fluorinated milk, and the dynamics of their permanent teeth caries // *Dentistry*. 2002. Vol. 81. no. 2. pp. 55–58.
20. Potopina S.Y. Pathogenetic aspects of dental fluorosis in the conditions of iodine deficiency: Author. Ph.D. dis... / Chita gos.med.akademiya. I., 2002. 12 p.
21. Stepko E.A. Influence the course of corrective therapy for the maintenance of components of saliva in patients with fluorosis // *Dentistry*. 2007. no. 5. pp. 89–92.
22. Stepko E.A. Application of complex therapeutic methods for correcting metabolic patients with fluorosis: Author. Dis... MD / GUMiF them. M.Testemitsianu. Chisinau. 2009. 25 p.
23. Stoler S., Punk J., Jovan J. Study of the effect of mineralization of enamel and dentin of the teeth depending on the severity of the manifestations of fluorosis // *Bulletin IU. scientific. hir. Association*. 2009. Vol. 4 no. 1. pp. 122.
24. Ulanova E.V., Anokhin A., Gorbuнова I.V., Kizichenko N.V. Experimental studies of the prevention of chronic fluoride intoxication // *Bulletin SB RAMS*. 2006. no. 3 (121). pp. 86–89.
25. Andersen L., Richards A., Care A.D. Parathyroid glands, calcium, and vitamin D in experimental fluorosis in pigs // *Calcif. Tissue Int.* 1986. no. 38. pp. 222–226.
26. Aoba T., Fejerskov O. Dental fluorosis: Chemistry and Biology // *Crit Rev Oral Biol Med*. 2002. no. 13 (2). pp. 155–170.

References

1. Alimsky A.V., Aliyev A.K. Indicators of caries and dental fluorosis schoolchildren born and residing in different levels of fluoride in drinking water regions of Azerbaijan // *Dentistry* 2000. T. 79 no. 2. P.40–42.
2. Anokhin A. Functional-metabolic disorders and compensatory mechanisms in chronic intoxication (experimental study): Dis. ... cms / Novosibirsk. 2006. 138 p.

27. Brown D., Whelton H., Mullane D.O. Fluoride metabolism and fluorosis // *Journal of Dentistry*. 2005. no. 33. pp. 177–186.
28. Coloquhoun J. Why I changed my mind about water fluoridation // *Fluoride Dental of the Inter Society for fluoride Reserch*. 1998. no. 31 (2). pp. 103–118.
29. Fejerskov O., Manji F., Baelum V. The nature and mechanisms of dental fluorosis in man. // *J. Dent Res*. 1990. Vol. 69. pp. 692–700.
30. Glambro N.J., Probst K., Den Besten P.K. Characterization of fluorosed enamel by color reflectance, ultrastructure, and elemental composition // *Caries Res*. 1995. no. 29 (4). pp. 251–257.
31. Jalevik B., Noren J.G., Klingberg G., Barregard L. Etiologic factors influencing the prevalence of demarcated opacities in permanent first molars in group of Swedish children // *Eur J Oral Sci*. 2001. no. 109. pp. 230–234.
32. Kaori Kubota, Daniel H. Lee, Masahiro Tsuchiya, Conan S. Young Fluoride Induces Endoplasmic Reticulum Stress in Ameloblasts Responsible for Dental Enamel Formation // *The journal of biological chemistry*. 2005. no. 34. pp. 231–236.
33. Levy S.M., Kiritsy M.C., Warren J.J. Sources of fluoride intake in children // *Public Health Dent*. 1995. no. 55. pp. 39–52.
34. Matsuo S., Kiyomiya K., Kurebe M. Mechanism of toxic action of fluoride on dental fluorosis: Whether trimeric G proteins participate in the disturbance of intracellular transport of secretory ameloblast exposed to fluoride // *Archives of toxicology*. 1998. Vol. 72, no. 12. pp. 798–806.
35. Viera A., Hancock R., Dumitriu M. How does fluoride affect dentin microhardness and mineralization? // *J Dent Res*. 2005. no. 84 (10). pp. 951–957.
36. Viera A., Hancock R., Limeback. How does fluoride concentration in the tooth affect apatite crystal size? // *J Dent Res*. 2003. no. 82 (11). pp. 909–913.
37. Viera A., Hancock R., Limeback. Is fluoride concentration in dentine and enamel a good indicator of dental? // *J Dent Res*. 2004. no. 83 (1). pp. 76–80.
38. Whitford G.M., Angmar-Mansson B. Fluorosis like effects of acidosis, but not NH₄⁺, on rat incisor enamel // *Caries Res*. 1995. no. 29. pp. 20–25.

Рецензенты:

Иванов С.Ю., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии и имплантологии, ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, г. Нижний Новгород;

Косюга С.Ю., д.м.н., доцент, заведующий кафедрой стоматологии детского возраста, ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, г. Нижний Новгород.

Работа поступила в редакцию 18.04.2014.