

ФТОРИДЫ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В ПОЛОСТИ РТА

УДК 612.31

Е. В. Брусницына, Л. А. Каминская, Е. С. Иощенко, Т. В. Закиров

Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Российская Федерация

В статье на основании данных литературы описаны механизмы профилактического действия фторидов в полости рта, а также их токсическое действие при избыточном поступлении

Ключевые слова: фторид, фторопатит, профилактика кариеса, реминерализация

FLUORIDES AND THEIR EFFECT ON METABOLISM IN THE MOUTH

E. V. Brusnitsyna, L. A. Kaminskaia, E. S. Ioshenko, T. V. Zakirov

Urals State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

The article describes the mechanisms of the preventive action of fluorides in the oral cavity, as well as their toxic effect in case of excessive intake, according to the literature.

Keywords: fluoride, fluorapatite, caries prevention, remineralization

Введение

Фториды – наиболее широко применяемые соединения для профилактики кариеса, имеет обширная доказательная база. Изучение профилактического действия ионов фтора продолжается уже в течение многих лет. За последние 50 лет база данных Pubmed выдает около 62 000 результатов проведенных исследований. Накоплен огромный научный и практический опыт, изучены отдаленные результаты на популяционном уровне. Наиболее известный механизм действия фторидов – это взаимодействие с основным минеральным компонентом твердых тканей зуба гидроксиапатитом, в результате чего образуется более устойчивый к воздействию кислот и снижающий проницаемость эмали зубов фторопатит [5, 7, 8, 13, 22, 23, 26]. Однако на этом противокариозное действие фторидов далеко не исчерпывается.

Цель работы

Описание механизмов профилактического действия фторидов в полости рта, а также токсического действия при избыточном поступлении по данным литературы для оптимизации использования фторидов в стоматологии.

Механизмы действия фторидов на твердые ткани до и после прорезывания зубов имеют некоторые различия.

Поступление оптимальных доз фторида в организм ребенка до прорезывания зубов способствует повышению резистентности эмали к действию кислот вследствие увеличения размера кристаллов гидроксиапатита; замещению гидроксильных групп гидроксиапатита на ионы фтора с образованием кристаллов фторопатита; снижению содержания карбонатов в эмали; формированию менее глубоких и более широких фиссур [3, 15, 18, 22].

Распределение иона фторида в зубах неравномерно. В эмали наибольшее количество содер-

жится в поверхностных слоях, в зубах – в околопульпарном дентине [13, 21]. Для недавно прорезавшихся зубов концентрация фторида в области режущего края, жевательной поверхности значительно больше, чем в области шейки. С возрастом в области шейки концентрация фторида становится выше, что может объяснить стирание эмали в области режущего края [26].

В течение многих лет полагали, что основной кариеспрофилактический эффект фторидов проявляется именно до прорезывания зубов. Однако сейчас стало ясно, что даже при приеме воды с оптимальным количеством фторида очень важно его местное влияние на окружение зуба. Основной эффект фторидов более выражен при их местном применении после прорезывания зубов [1, 3, 8, 9, 10, 12, 19, 21].

Постоянное присутствие фторида в слюне запускает и ускоряет реминерализацию эмали. Реминерализующее влияние фтора проявляется при концентрации 0,1 мг/л F(-1) в ротовой жидкости. В условиях дефицита фторидов в питьевой воде – 0,2–0,3 мг/л F(-1) содержание ионов фтора в ротовой жидкости составляет 0,01–0,05 мг/л и не обеспечивает восстановления постоянно образующихся участков деминерализации эмали. Ежедневное поступление профилактических концентраций фторида в полость рта способствует поддержанию его в слюне на постоянном уровне, что позволяет контролировать процессы де- и реминерализации. При содержании фторида в воде 0,8 – 1,5 мг/л пораженность кариесом наименьшая [23].

Слюнные железы концентрируют фторид в два раза больше в сравнении с кровью. В слюне околоушной железы содержание фторида (мкмоль/л): дети – 0,37, взрослые – 0,95. В стимулированной слюне содержание фторида гораздо выше, чем в нестимулированной, – от 0,5 до 5 мкмоль /л [19].

Механизмы местного действия фторидов в полости рта на твердые ткани зубов:

1. Замещение гидроксильной группы в кристаллах гидроксиапатита с образованием фториапатита, гидроксифториапатита. Эти соединения менее подвержены воздействию кислот, чем гидроксиапатит [5, 12, 13].

2. Образование на поверхности эмали фторида кальция, который медленно диссоциирует и является источником фторида для апатитов эмали. Ионы фтора связываются с ионами кальция, находящимися в слюне, с образованием кристаллов фторида кальция (CaF_2), на поверхности которых адсорбируются анионы гидрофосфата $(\text{HPO}_4)_2^-$, увеличивая их стабильность. Снижение значения pH приводит к уменьшению концентрации гидрофосфат-анионов и ионы фтора освобождаются в окружающую среду – зубной налет, слюну или апатит эмали. Таким образом, фторид кальция рассматривается как депо фторида в нейтральном диапазоне pH среды и основной поставщик свободных фторид-ионов при его снижении.

Важно, что низкая концентрация ионов фтора (0,1 мг/л) способствует преципитации апатитов, а высокая концентрация определяет образование нерастворимого фторида кальция. Из-за его очень малой растворимости концентрация насыщения ионов фтора на поверхности эмали составляет 10-3 моль/л. Ее достаточно для компенсации дефицита ионов гидроксида OH^- при pH=4. Однако, поскольку эти кристаллы свободно располагаются на поверхности эмали, они быстро удаляются при абразии или полоскании ротовой полости. Внутри воронок зоны размягчения кристаллы не проникают, так как намного превышают диаметр входа воронки. Действие этих фторидов поэтому слишком слабое и кратковременное, чтобы достаточно эффективно стимулировать процесс реминерализации [9, 10, 11, 12, 21, 26].

Влияние фторида на микробиоту полости рта не имеет видовых принципиальных отличий и носит положительный характер (снижает активность ферментов гликолитического пути, блокирует главное направление анаэробного энергетического обмена, снижает риски накопления лактата).

Механизмы местного действия фторидов в полости рта на микробиоту полости рта:

1. Подавление активности (+) заряженных гликолитических ферментов, сокращение активности бактериального гликолиза. Бактерии ротовой полости значительно различаются по своей чувствительности к фториду. Индуцируемое фторидами снижение продукции кислоты частично связано с ингибированием гликолитического фермента енолазы, который превращает 2-Р-глицерат в Р-енолпируват. Снижение выхода еноилпирувата в присутствии F^- , в свою очередь, приводит к ингибированию обмена Гл-6Ф.

Бактериальное накопление фторида включает транспорт HF – процесс, требующий трансмембранной разницы pH или градиента pH, который генерируется только метаболически активными клетками. Поглощение HF более щелочной цитоплазмой приводит к диссоциации HF на H^+ и F^- и накопление протонов подкисляет цитоплазму, вызывая снижение как градиента протонов, так и активности фермента. Таким образом, блокирование выработки енолазы бактерий прерывает образование молочной кислоты.

2. Подавление утилизации глюкозы вследствие связывания H^+ и снижения мембранного градиента для H^+ , который определяет активность осмотического канала внутриклеточного поступления глюкозы. В дополнение к енолазе F^- также ингибирует связанную с мембраной перекачивающую протоны H^+/ATP азу, которая участвует в создании протонных градиентов из-за оттока протонов из клетки за счет АТФ, подавляя, таким образом, активность бактериального гликолиза.

3. Уменьшение фиксации зубной бляшки за счет блокирования реакций синтеза микроорганизмами внеклеточных полисахаридов декстранов и глюканов, фиксирующих зубную бляшку к поверхности зуба.

4. Подавление адгезии за счет конкурирующего эффекта с отрицательно заряженными бактериальными клеточными мембранами за положительно заряженные лиганды (белковые структуры на поверхности эмали, гидроксиапатит).

5. Снижение деминерализующего потенциала зубной бляшки за счет накопления в ней фторид-ионов и удержания кальция и фосфата в непосредственной близости от поверхности зуба. Концентрация фторида в налете колеблется, по различным данным, от 4 до 50 – 60 ppm [2, 21, 22].

Различная растворимость используемых фтористых соединений (фторида натрия, натрия монофторфосфата, аминофторида) определяет образование различного количества CaF_2 и различную биодоступность ионов фтора [9, 10, 13].

Таким образом, профилактическая роль фторидов признана во всем мире, но, кроме этого, низкие концентрации фтора необходимы для нормального роста и развития организма.

Ионы фтора участвуют в регуляции метаболизма клеток костной ткани, эндотелия, печени, почек, миокарда и нервной системы [11, 14, 18]. Врач-стоматолог должен быть информирован не только о профилактическом действии фторидов, но и о токсических свойствах действия избытка фторидов на организм человека. Ионы фторида одновременно вызывают комплекс патологических изменений, которые наблюдаются во всех направлениях метаболических процессов, захватывая полость рта как место первого контакта.

Таблица

Возможное ингибирование магний-, кальций-, железозависимых ферментов ионом фторида

Катион	Вид обмена	Ферменты
Магний	Углеводный	Гексокиназа, гл-6-фосфатаза
	Энергетический	Фосфоенолпируваткиназа, пируват- и α -кетоглутат-ДГ комплексы
	Белковый	Ферменты синтеза белка, в том числе переносчиков кальция, мочевины- аргининсукцинатсинтетаза, глутаминсинтетаза
	Нуклеопротеидный	ДНК-, РНК- Синтетазы, аминоксил-тРНКсинтетазы (репликация, транскрипция, трансляция)
	Остеогенез	Транспортные каналы витамина Д, щелочная фосфатаза,
Кальций	Энергетический пластический, рецепторы	Аденозинтрифосфатазы, действие гормонов инсулина, АДГ и др.
Железо	АОЗ	Каталаза, пероксидаза
	Энергетический обмен аэробный	Гем, гемоглобин, миоглобин, цитохромы
Медь	АОЗ	Церулоплазмин, СОД
Цинк	Энергетический электролитный	Лактатдегидрогеназа, карбоангидраза

Молекулярные механизмы токсического действия фторидов.

Происходит снижение активности многочисленных ферментов, содержащих в активном центре катионы металлов, которые могут с ионом фторида образовывать нерастворимые соли (таблица) [19].

Энергетический обмен в тканях полости рта при токсическом действии фторидов.

Соединения фтора нарушают функции митохондрий, вызывая падение мембранного потенциала и образование гигантской поры в их наружной мембране. Выход цитохрома С из межмембранного пространства приводит к торможению дыхательной цепи, подавлению синтеза АТФ и усилению образования активных форм кислорода. Кроме того, нарушение барьерных свойств мембран митохондрий под действием ионов фтора приводит к развитию апоптоза. Одновременно соединения фтора ингибируют активность антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и глутатионпероксидазы. Воздействие фтора в эксперименте оказывало влияние на биохимический гомеостаз околоушной железы, приводя к повышению уровня активных – тиобарбитурат соединений (альдегиды, малоновый диальдегид) и снижению уровня глутатиона и глутатионредуктазы [6, 16, 18, 19].

В слюне больных флюорозом низкий уровень фермента глутатионредуктазы: между содержанием глутатиона и степенью развития флюороза существует обратная зависимость [16]. В эксперименте интоксикация солью NaF вызывала окислительный стресс в слюнных железах через несколько часов после введения, причем в подчелюстной железе сильнее, чем в околоушной [14].

Минеральный обмен, метаболические нарушения при токсическом действии фторидов.

При избыточном поступлении фторидов в организм развивается флюороз. Безопасным считается прием в день от 1,5 до 4 мг фторидов. Регулярный прием 12 – 14 мг фторидов в

день способствует развитию флюороза зубов и костей. По сравнению со здоровыми людьми у больных флюорозом снижены содержание кальция, фосфата, активность щелочной фосфатазы в слюне, что указывает на уменьшение процессов остеогенеза в костной и зубной тканях.

Изучено влияние концентрации фтора на экспрессию матриксной металлопротеиназы-20 (ММР-20) и тканевых ингибиторов металлопротеиназы-2 (TIMP-2) в амелобласте резца крысы. Избыток фтора может подавлять секрецию ММР-20 и нарушать баланс между ММР-20 и TIMP-2, что приводит к задержке удаления амелогенина и деминерализации эмали [15]. Фторид, ингибируя экспрессию TGF- β 1 (белок, который контролирует пролиферацию, клеточную дифференцировку и другие функции) в амелобласте, препятствует нормальной передаче сигналов между эпителием и мезенхимой и влияет на дифференцировку и развитие эмали. Под воздействием избыточного количества фторидов остеогенез уклоняется в сторону развития менее дифференцированной костной ткани [4, 25].

Флюороз вызывает заметные изменения в функционировании щитовидной железы: снижение йодопоглощающей функции, низкий уровень Т3 при нормальном уровне Т4 и небольшое повышение концентрации ТТГ. Уровни гормонов тиреоидной оси в крови и слюне изменяются симбатно [17, 20].

Фторид-ион ингибирует ферменты, регулирующие фосфорно-кальциевый обмен. Снижает концентрацию кальция в биологических жидкостях, связывая ион кальция, ингибирует активность 1α -гидроксилазы в проксимальных канальцах, в результате чего снижается продукция и содержание в сыворотке крови $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -кальцитриола, регулятора минерального обмена, тканевых процессов. Одновременно в почке фторид вызывает ингибирование сукцинатдегидрогеназы тубулярного эпителия почек, что может служить причиной нарушения их функционального состояния, увеличивая выделение кальция, фосфата с мочой [18, 27].

В цитозоле остеобластов, фибробластов, эндотелиальных клеток фторид увеличивает концентрацию Ca^{2+} , это действие сопровождается увеличением концентрации цАМФ и усилением при участии цАМФ катаболических процессов.

Фторид вызывает снижение активности участвующих в формировании белков соединительной ткани ферментов, содержащих ионы железа (лизил- и пролингидроксилаз) и меди (лизилок-

сидазы). Этим можно объяснить токсичность высоких доз фторида для соединительной ткани [18, 19, 24].

Многолетний опыт внедрения фторидов свидетельствует о неоспоримых профилактических свойствах F-, однако каждому врачу необходимо понимать патогенетические механизмы воздействия ионов фтора, знать побочные эффекты и применять фториды по назначению и в оптимальных дозировках.

Список литературы

1. Effectiveness of fluoride in preventing caries in adults / S. O. Grifn, E. Regnier, P. M. Grifn, V. Huntley // *Dent Res.* – 2007. – №86. – P.410–5.
2. Hamilton, I. R. Biochemical effects of fluoride on oral bacteria // *J. Dent. Res.* – 1990. – V.69, Spec.Issue. – P. 660 – 667.
3. Water fluoridation for the prevention of dental caries / Z. Iheozor-Ejiofor, H. V.Worthington, T. Walsh et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015 –. doi.org/10.1002/14651858.CD010856.pub2.
4. Ji, M. et al. Exogenous transforming growth factor- β 1 prevents the inflow of fluoride to ameloblasts through regulation of voltage-gated chloride channels 5 and 7 // *Experimental and Therapeutic Medicine.* – 2021. – Т. 21. – №. 6. – С. 1 – 9.
4. Kanduti, D., Sterbenk, P., Artnik, B. Fluoride : a review of use and effects on health // *Materia socio-medica.* – 2016. – Т. 28. – №. 2. – P. 133, –137
5. Effects of Fluoride on Submandibular Glands of Mice : Changes in Oxidative Biochemistry, Proteomic Profile, and Genotoxicity / L. A. O. Lima, G. H. N. Miranda, W. A. B. Aragão [et al.] // *Front. Pharmacol.* – 2021. – № 12. – P. 315 – 394. – doi:10.3389/fphar.2021.715394
6. Mejäre, I. Current guidance for fluoride intake: is it appropriate? // *Adv Dent Res.* – 2018. – № 29. – P. 167–76.
7. Fluoride and oral health / D. M. O'Mullane, R. J. Baez, S. Jones [et al.] // *Commun Dental Health.* – 2016. – № 33. – P. 69–99.
8. Ogaard, B. CaF_2 formation : cariostatic properties and factors of enhancing the effect // *Caries Res.* – 2001. – № 35 Suppl 1. –P. 40-44.
9. Petzold, M. The influence of different fluoride compounds and treatment conditions on dental enamel: a descriptive in vitro study of the CaF_2 precipitation and microstructure // *Caries Res.* – 2001. – № 35 Suppl 1. – P. 45–51.
10. Pretty, I. A. High fluoride concentration toothpastes for children and adolescents // *Caries Res.* – 2016. – № 50 (Suppl 1). – P. 9–14.
11. Rolla, G., Ogaard, B., Cruz Rde, A. Topical application of fluorides on teeth. New concepts of mechanisms of interaction // *J. Clin. Periodontol.* – 1993. – V.20, N 2. – P. 105 –108.
12. Guidelines on the use of fluoride for caries prevention in children : an updated EAPD policy document / K. J. Toumba, S. Twetman, C. Splieth [et al.] // *Eur Arch Paediatr Dent.* – 2019. – № 20. – P. 507–516. – doi.org/10.1007/s40368-019-00464-2.
13. Yamaguti P. M. [et al.] Effects of single exposure of sodium fluoride on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in salivary glands of rats // *Oxidative medicine and cellular longevity.* – 2013. – Т. 2013.
14. Zhang, X. L. [et al.] Effect of fluoride on the expression of MMP-20/TIMP-2 in ameloblast of rat incisor and the antagonistic effect of melatonin against fluorosis // *Shanghai kou Qiang yi xue= Shanghai Journal of Stomatology.* – 2011. – Т. 20. – №. 1. – С. 10 – 15.
15. Вартичан, А. И., Лысый, Л. Т. Влияние антиоксидантной терапии на активность глутатионзависимых энзимов слюны пациентов с флюорозом // *Клиническая лабораторная диагностика.* – 2007. – № 1. – С. 22–37
16. Городецкая, И. В., Масюк, Н. Ю. Влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов на ткани челюстно - лицевой области // *Вестник ВГМУ.* – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 20–29.
17. Современные представления о молекулярных механизмах физиологического и токсического действия соединений фтора на организм / А. Г. Жукова, Н. Н. Михайлова, А. С. Казицкая, Д. С. Алехина // *Медицина в Кузбассе.* – 2017. – Том 16. – № 3. – С. 4 –11
18. Каминская, Л. А. Биохимические исследования слюны в клинической стоматологии – Екатеринбург, 2021. – 259 с.
19. Патогенетические изменения в состоянии полости рта у детей в связи с нарушением механизмов действия гормонов тиреоидной оси при гипотиреозе / Л. А. Каминская, Е. В. Брусницына, Е. А. Омелькова, А. Э. Оджакова // *Тенденции развития науки и образования* – 2021. – №. 80 -7.- С.23–27.
20. Кисельникова, Л. П. Перспективы местного применения фторидов в клинической стоматологии // *Стоматология для всех.* 2007. – № 3– С.18–21
22. Роль фторидов в профилактике кариеса зубов : механизм действия, эффективность и безопасность (обзор литературы) / Э. М. Кузьмина [и др.] // *Dental Forum.* – «Форум стоматологии», 2013. – № 5. – С. 65 – 76.
23. Леонтьев, В. К. Экологические и медико-социальные аспекты основных стоматологических заболеваний // *Биосфера* – 2009. – № 2. – С. 230–237.
24. Функциональное состояние щитовидной железы при длительном воздействии фторидов / Н. Д. Михайлец, М. И. Балаболкин, В. А. Ракитин, И. П. Данилов // *Проблемы эндокринологии.* – 1996. – № 42 (1). – С.6–9.
25. Разумов, В. В. Фтористая остеопатия как рекапитулирующая ранних этапов филогенетического развития костной ткани // *Фундаментальные исследования.* – 2008. – № 8. – С. 123–126
26. Русских, И. С. Роль фторидов в профилактике кариеса зубов // *Актуальные исследования.* – 2020. – № 23 (26). – Ч. I. – С. 55–57.
27. Витамин Д и его роль в развитии стоматологических заболеваний (обзорная статья) / И. В. Фирсова, Е. А. Мокрова, Б. В. Заводовский, Ю. А. Македонова // *Современные проблемы науки и образования.* – 2014. – № 6. – с. 1047–1047

Сведения об авторах

Брусницына Е. В. — кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

Каминская Л.А. — кандидат медицинских наук, доцент кафедры биохимии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

Иощенко Е.С. — кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

Закиров Т. В. — кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Электронный адрес: lb1@mail.ru, ugma@yandex.ru