

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ТЕОРЕТИЧНИЙ РОЗДІЛ



ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ТЕОРЕТИЧНИЙ РОЗДІЛ

УДК 616.314-003.663.4

К ПАТОГЕНЕЗУ СИСТЕМНОГО И
ЗУБНОГО ФЛЮОРОЗА

Українська
медичинська
стоматологічна
академія,
г. Полтава

А.К.Николишин,
О.И.Цебржинский

Норма поступления фтора в организм человека - 0,05 мг/кг массы тела человека [18]. В Украине повышенное содержание фтора в питьевой воде отмечено в ряде районов Полтавской, Донецкой областей и Карпат [автор]. Фтора (по нисходящей) много в таких продуктах: морская рыба, салат, шпинат, свекла, чай, а также редис, капуста, морковь, картофель, томаты [19]. Кроме того, в Украине ежегодно рассеивается 123 тыс. тонн фтора [2], в том числе по 5 кг в каждой тонне фосфорных удобрений; утечка фторидов возможна в ряде химических производств удобрений, эмалей, очистки и разделения изотопов урана, выбросах теплоэлектростанций, кроме того имеет значение фторирование питьевой воды [20]. Вследствие этого имеет место флюороз (зубов, скелета, всего организма), то есть гиперфтороз. Наиболее выражен флюороз зубов у детей, потребляющих воду Бучакского горизонта [8, 9].

Ранее нами предложены следующие биохимические механизмы действия фтора [15] и выделены специфические пусковые первичные и вторичные опосредованные биохимические механизмы токсического действия избытка фторидов. Первичные изменения связаны с химическими свойствами фторид-иона. Во-первых, это образование нерастворимого фторида кальция в сыворотке крови и твердых тканях, что приводит к начальной гипокальциемии и отложению фтора в костях и зубах в виде фторопатита. Возможно связывание фтора белкового кальция, диссоциация комплекса белок-кальций-фторид может дать ион CaF^+ , подобно природным гидросистемам. Это гипотетическая для живых систем частица обосновывается оптимальным для развития дыхательного взрыва пейтрофилов соотношением $[Ca] : [F] = 2:1$. Поступая в клетку, она диссоциирует: $2CaF^+ = CaF_2 + Ca(2+)$. Стимуляция поступления иона кальция в клетки под влиянием фторида показана для клеток слизистой тонкого кишечника, других клеток и для искусственной мембраны, при этом максимальный поток кальция отмечался при соотношении их концентрации 2:1. В результате ион фтора имитирует действие ряда гормонов и нейромедиаторов, осуществляющих свои эффекты по механизму $R2^+$, что запускает кальциевую мессенджерную систему (например, для стимуляции дыхательного взрыва фагоцитов).

Во-вторых, фторид-ион в клетке может связывать магний, блокируя этим синтез белка и активность ряда магний-содержащих ферментов, функциониру-

щих по типу энзим-магний-субстрат (АТФ-азы, пиррофосфатаза, зиаолаза в большей степени, чем креатинфосфокиназа, аденилатциклаза, функционирующих по типу магний-фермент-субстрат). По-видимому, происходит образование комплексов фтор-магний-субстрат или фтор-магний-фермент, что тормозит активность фермента. Ион AlF_2^- тормозит отход ГДФ от Gs-белка, ингибирование Gs-белка, снимает репрессию с каталитической единицы аденилатциклазы. Поэтому возрастает содержание цАМФ при фтористой интоксикации в тканях мозга и печени. ЦАМФ способствует гликогенолизу и липолизу, приводящим к гипергликемии и гиперлипидемии. Таким образом, фторид-ион стимулирует действие биорегуляторов по механизму $R1^+$, что запускает аденилатциклазную мессенджерную систему, способствуя гипергликемии и гиперлипидемии.

В-третьих, некоторое компенсирование блокирования магния может быть при замене его на марганец, что показано для пируваткиназы, но не для всех магний-зависимых ферментов, так как магний и марганец имеют разные лиганды. Однако пируваткиназа способна за счет АТФ фосфорилировать фторид с образованием фторфосфата, поступающего в твердые ткани.

В-четвертых, ион фторида является лигандом для иона Cu^{+2} второго типа, что соответствует данным об ингибировании фторидом церулоплазмينا сыворотки крови и лактазы растений, содержащих все три типа иона меди по лигандному окружению. Ферменты, не имеющие иона меди 2 типа (цитохромоксидаза, супероксиддисмутаза), не ингибируются фторидом. По-видимому, фторид-ион занимает лигандное свободное место у Cu^{+2} второго типа, предназначенного для кислорода.

В-пятых, ион Fe^{+3} образует более прочные комплексы, нежели ион Fe^{+2} , предпочитающий более мягкие лиганды. У иона Fe^{+3} , как и у иона Si^{+2} второго типа, 6 лигандных мест, из которых 4 заняты азотом гема, 1 - азотом гистидина глобина, шестое место у каталазы, нироксидазы, цитохромоксидазы предназначено для субстрата - кислорода, а у других цитохромов (и P-450) - для органической серы, легко замещаемой на субстрат. Именно это лигандное место субстрата фторид-ион способен занимать и прочно связываться с железом каталазы, цитохромоксидазы, пироксидазы, цитохрома P-450, что подтверждается ингибированием в опытах *in vitro* и *in vivo* активности этих ферментов и снижением интенсивности сигнала электронного парамагнитного резонанса от ионов железа цитохрома P-450. Расположение гема в гидрофобной области может затруднять доступ к нему фторида.

В-шестых, ион фтора может образовывать водород-

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ТЕОРЕТИЧНИЙ РОЗДІЛ

ные связи со щелочными участками остатков аминокислот в белках и азотистых оснований в нуклеиновых кислотах, что искажает пространственную структуру этих биополимеров. Однако, этот эффект мало достижим в клетке, так как требует больших концентраций фтора, но в сыворотке он возможен.

Первичные нарушения запускают цепь аномального метаболизма. В ответ на гипокальциемию стимулируется секреция паратгормона, приводящая к гиперкальциемии, которая вызывает выброс кальцитонина и стойкую гипокальциемию [1]. Усиление гликогенолиза и блокада гликолиза приводят к гипергликемии и переводу глюкозы на пентозофосфатный путь, что еще больше усиливает окислительную активность фагоцитов. Адаптацией к повышенному поступлению фтора в организм является его депонирование в твердых тканях и усиленная экскреция с мочой. Методом ядерного магнитного резонанса нами показано, что в организме морских свинок фторид не образует органических соединений типа монофторацетата [16].

Фторид-ион действует на иммунную систему - большие дозы его раздражают красный росток костного мозга и угнетают желтый. Фторид-ион в больших дозах способствует появлению некрозов, в меньших - многоядерности [17] или апоптозу гепатоцитов (нейронов), предполагается его антимутагенный эффект. Действие фторидов может способствовать гастритам из-за дисфункции коры надпочечников, нейроэндокринным сдвигам, нарушению двигательной, секреторной и кислотообразующей функций желудка [12].

Важным оказалось открытие генетической предрасположенности к флюорозу: ген ACP1*A способствует предрасположенности к флюорозу, Segumen W, ACP1BB, аллели PYM1*1 + способствуют устойчивости к нему [24].

Имеется громадное число литературных источников по флюорозу зубов (5,7,11,20,21) и использованию фторидов для профилактики и лечения кариеса (3,6) и другие.

Сам фторид-ион усиливает соосаждение из пересыщенных растворов в щелочной среде. Реминерализация как возникновение верхнего слоя на поверхности эмали резко возрастает под влиянием физиологических доз фтора, в том числе при слабо кислой среде - под зубным налетом. В фазе деминерализации поверхность зоны разрыхления эмали представляет систему воронкообразных пор диаметром около 1000 ангстрем и 10 мкм глубиной, в центре находится кератиновое волокно, к которому эпителически прикреплены кристаллы гидроксиапатита толщиной 50 ангстрем и длиной 100-300 ангстрем. При глубоком фторировании поры заполняются кристаллами CaF₂, что создает большую локальную концентрацию фтора - около 100 мг/л. Это обеспечивает реминерализацию твердых тканей зубов с участием слюны. Фтор в суточной дозе 2-10 мг активирует образование гидроксифторапатита, но тормозит кальцификацию тканей [4,7].

На основании наших и литературных данных можно предложить следующий механизм развития флюороза зубов у детей. Гексагональные кристаллы апатита довольно прочны, но способны обменивать анион гидроксила на фторид-анион, подобный ему по размерам, заряду, гидратации; Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂F⁻ = Ca₁₀(PO₄)₆(OH)F + OH⁻; монофторанатит является

центром кристаллизации апатита на эмали, чему способствует щелочная среда (OH⁻). Но избыток фторида дает гидроксифторапатит или дифторапатит: Ca₁₀(PO₄)₆F⁻ = Ca₁₀(PO₄)₆F₂ + OH⁻. Дифторапатит под влиянием определенных физико-химических факторов распадается на два аморфных плохо растворимых соединения (фосфат кальция и фторид кальция), которые во внутричелюстном периоде развития постоянных зубов могут оседать на поверхности неполностью минерализованной эмали зубного зачатка в виде новой структуры. Фторид кальция на поверхности эмали представляет собой рыхлую, содержащую значительное количество воды и белка, более проницаемую структуру (7,10), которая в полости рта, подвергаясь механическому воздействию нищи, может окрашиваться, деформироваться, откалываться, создавая характерную для флюороза зубов картину. Процесс химически, но-видимому, протекает следующим образом: Ca₁₀(PO₄)₆F₂ = 3Ca₃(PO₄)₂ + CaF₂.

Возможно, этими свойствами пораженной флюорозом эмали можно объяснить характерную клиническую картину заболевания - появление коричневого окрашивания, деструкции эмали. Для объяснения коричневой пигментации при флюорозе нами (7) были проведены исследования с помощью микрорентген-спектрального анализа пигментированных участков эмали при флюорозе. Оказалось, что они содержат на 50% больше железа и марганца, на 40% больше цинка, на 8% больше магния по сравнению с неокрашенными участками эмали. Этот факт свидетельствует о возможном проникновении пигментов в эмаль из ротовой жидкости. Данные литературы свидетельствуют, что карбонаты и фосфаты, содержащиеся в своем составе ионы магния, кальция, натрия, калия бесцветны, а соли, содержащие двух- и трехвалентное железо окрашиваются вплоть до темно-коричневого цвета. Окрашивание минералов объясняется наличием в них титана, ванадия, хрома, марганца, железа, кобальта, никеля, меди [12].

Поэтому можно предположить, что пигментация эмали зависит от проникновения в измененную структуру эмали при флюорозе хромотропных ионов (железо, марганец и др.), которые содержатся в пище или могут проникнуть в эмаль из ротовой жидкости при кровоточивости десен.

Появление деструкции эмали при тяжелых проявлениях флюороза, по-видимому, связано с более хрупкой структурой фторида кальция, которая образуется при тяжелых формах флюороза на поверхности эмали [7,9]. Образование гидроксифторапатита и фторида кальция при флюорозе в эмали связано в первую очередь с разной концентрацией фтора в минерализованных тканях (кости челюстей, зубы) и времени его поступления в организм. При незначительном содержании фтора (гидроксифторапатит) диагностируют легкие проявления заболевания, при образовании па поверхности сформировавшейся (обызвествленной) структуры эмали фторида кальция диагностируют тяжелые проявления флюороза (меловая эмаль) зубов. После прорезывания таких зубов в процессе их функционирования возможно появление коричневого окрашивания либо деструкции эмали.

Можно предположить, что образование фторида кальция на поверхности зачатков постоянных зубов

при тяжелых проявлениях флюороза происходит особенно активно во время физиологической или патологической резорбции корней молочных зубов в результате его освобождения при резорбции кости челюсти. А это возможно только при обогащении минерализованных тканей фтором у детей эндемического очага флюороза.

Понимание механизма развития фтористой интоксикации и флюороза зубов, в частности, важны для научно обоснованного патогенетического лечения больных флюорозом и его профилактики в эндемических очагах.

Литература

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А. Патология флюороза. - Новосибирск: Наука, 1981. - 338с.
2. Антипкин Ю.Г. Особенности нарушения кальций-фосфорного гомеостаза, костной системы, их коррекция в анти- и постнатальном периоде развития ребенка // Перинатология та педіатрія. - 1999. - №1. - С.31-34.
3. Борисенко А.В. Кариез зубов,- К: Книга плюс,2000.-344с.
4. Кнаппвост А. Влияние ионов фтора на физиологический и патологический обмен кальция: кариез, остеопороз, атеросклероз // Маєстро. - 2000. - №1,- С.57-59.
5. Костиренко О.П. Розробка та впровадження в практику способу вибілювання емалі при флюорозі зубів: Дис. ... канд.мед.наук. - Полтава, 2002. - 151с.
6. Леус П.А. Коммунальная стоматология. - Брест: ОАО «Брестская типография», 2000. - 284 с.
7. Николишин А.К. Флюороз зубов (клиническое и патогенетическое исследование): Дис. ... д-ра мед.наук. - Полтава - Москва, 1989. - 373 с.
8. Николишин А.К. Флюороз зубов. Часть 1. Биология тканей при фтористой интоксикации. - Полтава, 1995. - 70 с.
9. Ніколішин А.К. Флюороз зубів. - Полтава, 1999.- 136 с.
10. Николишин А.К., Кисловский Л.Д. Инфракрасная спектроскопия эмали при флюорозе зубов // Стоматология. - 1991. - № 2. - С.24-26.
11. Іленко Н.М. Застосування монохроматичного когерентного червоного світла гелій-неонового лазера для відбілювання емалі зубів, уражених флюорозом.: Автореф. дис. ... канд.мед.наук. - Полтава, 1994. - 17с.
12. Платонов А.Н., Таран И.Н., Балицкий В.С. Природа окраски минералов. - М.: Недра, 1984. - 200с.
13. Токарь В.И., Жаворонков А.А., Щербаков С.В. Фтор и эндокринная система. - Новосибирск: Наука, 1991. - 192 с.
14. Фтор и лечение кариеза. - М., 2002.
15. Цебржинский О.И. Биохимические механизмы токсичности фторид-иона // Фтор. Проблемы екології, біології, медицини, гігієни. Матеріали науково-практичної конференції. - Полтава, 1993. - С.95-98.
16. Цебржинский О.И. Биофизическая оценка возможности синтеза фтор-органических соединений // Проблемы екології та медицини. - 1997. - Т.1, №1-2. - С.10-12.
17. Цебржинский О.И., Іленко Н.Н., Марченко А.В. Патоморфологические особенности эмали зуба и клеток печени при гиперфторозе // Український стоматологічний альманах. - 2001. - №5. - С.27-28.

18. Циприян В.И., Бурьян Г.М., Музырчук Н.Т. и др. Гигиеническое обоснование нормирования фтора в почве как основа профилактики антропогенных очагов флюороза // Гигиена населенных мест. - 1990. - №29. - С.97-101.

19. Циприян В.И., Музырчук Н.Т. Научное обоснование допустимого содержания фтора в пищевом рационе // Довкілля та здоров'я. - 1998. - №3 (6). - С.46-47.

20. Burt B.A., Keels M.A., Heller K.E. The effects of a breac in water fluoridation on the development of dental caries and fluorosis //Fluoride. - 2000. - Vol.133, №1. - P.41.

21. Croll T.P. Enamel microabrasion; the technique // Quintessence Int. - 1989. - Vol.20, №6. - P.395-400.

22. Den Besten P., Giambro N. Treatment of fluorosed and white - spot human enamel with calcium sucrose phosphate in vitro // Pediatr. Dent. - 1995. - Vol.15, №5. - P.340-345.

23. Jing L., Shao Z., Ren L. et al. Hepathocyte apoptosis in fluorosis rat // Fluoride - 1999. - V.34, №1. - P.82.

24. Spitsyn V.A., Titenko N.V., Gokhman I.I., Bogdanova V.I., Chistov Yu. K., Makarov S.V. Serum Protein Polymorphism in the population of South Yemen // Human Heredity. - 1998. - №41. - P.43-46.

25. Susheela A.K. Treatise of fluorosis // Fluoride. - 2001. - V.34., №3. - P.181-183.

Статья надійшла
13.03.2003 р.

Резюме

В статті обговорюється вплив фтористої інтоксикації на механізм розвитку флюорозу. Показані можливі варіанти впливу надлишку фтору на організм у цілому та на тверді тканини зубів зокрема. З позицій можливого шкідливого впливу надлишку фтору на організм і тверді мінералізовані тканини автори пояснюють особливості клінічних проявів флюорозу зубів.

Summary

In the article is diseussed the inluena of fluoride nitoxi- cation on the mechanism of flucrosis development. There were shown the possible variant of its mfluence the surplus of fluoride on the organism and hord tissues of the tooth. The authors explaine the peculiarities of clinical display of fluorosis from position of surplus of fluoride on organnism and hard mineralised tissnes.