

БИОХИМИЯ / BIOCHEMISTRY

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.145.65>**БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕКАРИОЗНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ, ВОЗНИКАЮЩИХ В ПЕРИОД ОДОНТОГЕНЕЗА**

Обзор

Рубцова О.Г.¹, Ямалетдинова Г.Ф.², Алекберова Г.И.^{3,*}³ORCID : 0000-0001-8986-5040;^{1, 2, 3}Российский университет медицины Минздрава России, Москва, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (oliwka1987[at]mail.ru)

Аннотация

В статье представлен литературный обзор, в котором рассмотрены биохимические аспекты возникновения некариозных поражений зубов, связанных с воздействием экзогенных или эндогенных факторов в период минерализации зубных зачатков и формирования эмали и дентина. Ключевую роль в процессе минерализации твердых тканей зубов играют специфические белки, содержащие остатки фосфосерина, глутамата и аспартата, которые связывают ионы кальция, способствуя образованию кристаллов апатитов. Избыток фтора, поступающий в организм беременной женщины и младенца, приводит к развитию флюороза. При высокой концентрации фтора угнетается пролиферация амелобластов, нарушается образование фосфосерина. Также фтор способен связываться с активным центром сериновых протеиназ, ингибируя ограниченный протеолиз высокомолекулярных белков эмалевого матрикса. Негативное воздействие факторов, вызывающих изменения в минеральном и белковом обмене, приводит к гипоплазии эмали и дентина, обусловленной нарушениями синтеза и функционирования регуляторных белков и ферментов, таких как энамелины, амелогенины, амелобластин, амелотин, тафтелин, дентинсиалофосфопротейн, калликреин-4 и MMP-20. Прием антибиотиков тетрациклинового ряда беременными женщинами и детьми младшего возраста приводит к возникновению «тетрациклиновых зубов», так как тетрациклины ингибируют синтез белка в 70S рибосоме, вызывая патологические изменения в развитии зубных тканей. Таким образом, перед врачами особенно остро стоит вопрос о профилактике возникновения некариозных поражений и выборе безопасной фармакотерапии, принимая во внимание воздействие внешних и внутренних факторов, влияющих на биохимические процессы в период одонтогенеза.

Ключевые слова: некариозные поражения зубов, ингибиторы матричных биосинтезов, амелогенез, дентиногенез.**BIOCHEMICAL ASPECTS OF NON-CARIOUS LESIONS OF DENTAL HARD TISSUES OCCURRING DURING ODONTOGENESIS**

Review article

Rubtsova O.G.¹, Yamaletdinova G.F.², Alekberova G.I.^{3,*}³ORCID : 0000-0001-8986-5040;^{1, 2, 3}Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

* Corresponding author (oliwka1987[at]mail.ru)

Abstract

The article presents a literature review that examines the biochemical aspects of the occurrence of non-cariou lesions of teeth associated with the influence of exogenous or endogenous factors during the mineralization of dental rudiments and the formation of enamel and dentin. A key role in the process of mineralization of dental hard tissues is played by specific proteins containing phosphoserine, glutamate and aspartate residues, which bind calcium ions, contributing to the formation of apatite crystals. Excess fluoride ingested by pregnant women and infants leads to the development of fluorosis. At high concentrations of fluoride inhibits the proliferation of ameloblasts, disrupts the formation of phosphoserine. Fluoride is also able to bind to the active centre of serine proteinases, inhibiting limited proteolysis of high molecular weight proteins of enamel matrix. Negative impact of factors causing changes in mineral and protein metabolism leads to enamel and dentin hypoplasia due to impaired synthesis and functioning of regulatory proteins and enzymes such as enamelines, amelogenins, ameloblastin, amelotin, taftelin, dentinsialophosphoprotein, kallikrein-4 and MMP-20. The intake of tetracycline antibiotics by pregnant women and young children leads to the occurrence of "tetracycline teeth", as tetracyclines inhibit protein synthesis in the 70S ribosome, causing pathological changes in the development of dental tissues. Thus, clinicians face a particularly acute issue of prevention of non-cariou lesions and the choice of safe pharmacotherapy, taking into account the impact of external and internal factors affecting biochemical processes during odontogenesis.

Keywords: non-cariou lesions of teeth, matrix biosynthesis inhibitors, amelogenesis, dentinogenesis.**Введение**

Формирование постоянных зубов – это сложный и многоэтапный процесс, начиная с момента закладки зачатков зубов и заканчивая прорезыванием зубов в ротовой полости на различных стадиях морфогенеза зубных тканей [7]. Воздействие негативных эндогенных и экзогенных приводит к уменьшению толщины эмали, изменению размера и формы кристаллов гидроксиапатита (ГАП), а также к увеличению массы органического матрикса [11]. Многообразными факторы (экзогенные и эндогенные) являются причинами нарушения развития зачатков зубов. К числу эндогенных факторов относят генетические отклонения, сопряженные с наследственным недоразвитием эктодермальных и мезодермальных тканей зародыша, а также эндокринные заболевания [7]. Между тем, выделяют

экзогенные причины, к которым относят: проживание беременных женщин в неблагоприятных экологических условиях, травмы, полученные при родах, осложнения детских инфекций и приём лекарственных препаратов во время развития и минерализации твердых тканей зубов [4], [24]. Множество лекарственных препаратов, таких как гормональные препараты, салицилаты и некоторые витамины при регулярном и длительном применении могут нарушать минеральный обмен и, в конечном итоге, явиться причиной возникновения некариозных поражений зубов [11].

На сегодняшний день, изучение воздействия внешних и внутренних факторов на развитие зачатков зубов и их роли в возникновении некариозных поражений постоянных зубов является актуальной темой стоматологических исследований, в этом вопросе особый интерес представляют биохимические аспекты данного вопроса [11].

Основная часть

К некариозным поражениям, которые возникают на различных этапах формирования зуба, относят системную гипоплазию, флюороз, гиперплазию зубов и «тетрациклиновые зубы» [2], [19]. В России, согласно эпидемиологическому стоматологическому обследованию, 43% некариозных поражений возникают в период развития твердых тканей зубов [14]. Особенно уязвимым периодом для появления некариозной патологии является период минерализации зачатков зубов и амелогенез (процесс формирования эмали), а также период недостаточной минерализации эмали, который длится до трех лет после прорезывания зубов [26], [11].

Белки, являющиеся основой твердых тканей зуба, играют важную роль в построении органической матрицы, регулируя их минерализацию [27]. Все белки минерализованных тканей содержат остатки аспарагиновой и глутаминовой аминокислот, а также фосфосерин, связывающие Ca^{2+} для формирования кристаллов ГАП [7]. В процессе развития эмали энамелобласты вырабатывают высокомолекулярные гликофосфопротеины, подвергающиеся ограниченному протеолизу при помощи ферментов: энамелизинов (ММП-20), калликреинов и матриксных сериновых протеиназ, превращаясь в низкомолекулярные [13]. 75% неорганических компонентов эмали представлено ГАП $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, 12% составляет карбонатный апатит $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{CO}_3)_2(\text{OH})_2$, доля фторапатита $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ -1%, а также встречаются иные формы апатитов, которые связаны с органической матрицей [13]. Фторапатит образуется вследствие равных ионных радиусов фтор-иона и гидроксил-иона, одинакового заряда и равных степеней гидратации, ввиду этого происходит изменение структуры кристалла [5] (см. рис. 1):

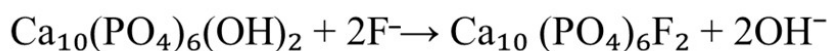


Рисунок 1 - Структура кристалла фторапатита
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.145.65.1>

Фтор обладает высоким сродством к белкам матрицы зубов и встраивается в кристаллическую структуру ГАП либо во время формирования первых кристаллов зубной эмали, либо путем замещения группы OH^- в уже сформированном кристалле [5]. В результате такой реакции изоморфного замещения образуется смешанная форма апатита $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2\text{-XFX}$. Концентрация этого элемента в зрелой эмали обычно составляет 0,05 моль/кг и отражено в отношении OH^- группы к фтору в молекуле ГАП, равном 40:1 [13]. Избыточное поступление фторидов в организм во время формирования зуба приводит к нарушению функции энамелобластов и вызывает изменение ультраструктуры эмали [25]. Это происходит из-за образования фторида кальция, что является причиной развития флюороза [5] (см. рис. 2).

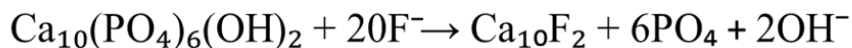


Рисунок 2 - Образование фторида кальция
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.145.65.2>

Избыточная концентрация фтора, поступающая в организм человека и находящаяся в окружающей среде, а также в питьевой воде, является причиной эндемического флюороза зубов [29]. Он проявляется пятнистостью эмали разнообразной выраженности и диагностируется у людей, проживающих в местностях с высокой концентрацией фтора (больше 1 мг/л) в воде и почве [16], [20], [28]. В Российской Федерации выявлен 21 регион с повышенным содержанием фтора в воде. Причины высокого содержания фтора в воде обусловлены составом, структурой и влажностью горных пород, что способствует повышенному содержанию фтора в Московской синеклизе и Уральской котловине [16]. Антропогенными источниками фтора (F) служат заводы, производящие алюминий и криолит, фосфорорганические удобрения, помимо этого, стекольные заводы и ТЭС, использующие уголь [4], [23].

Избыточная концентрация фторидов, поступающая в организм беременной женщины и ребенка, угнетает пролиферацию амелобластов, к тому же, фтор может вступать в реакцию с гидроксильными группами серина, входящего в состав полипептидных цепей белков, блокируя образование фосфосерина, принимающего участие в процессе минерализации твердых тканей зуба [13]. Также необходимо отметить, что в высоких концентрациях F связывается с активным центром сериновых протеиназ, при этом ингибируется частичный протеолиз

высокомолекулярных белков эмалевого матрикса до низкомолекулярных. Поэтому в эмали прорезавшегося зуба пациентов с эндемическим флюорозом отмечается более высокая концентрация воды и белков, сопутствующее снижением содержания кальция, сопровождающегося изменением проницаемости эмали, а также снижением ее микротвердости [21].

Проведение микрорентгеноспектрального анализа у пациентов с флюорозом позволило обнаружить молекулярные изменения в кристаллической решетке гидроксиапатита (ГАП) и нарушения процесса минерализации эмали. При оптическом микроскопическом исследовании заметно, что даже при легкой стадии флюороза, периферические участки эмали выглядят разрывистыми и узкими меловидными полосками [13]. Однако, при очень тяжелых формах флюороза, при использовании электронного микроскопа, можно выявить фокусы полного распада эмали, чередующиеся с участками аморфной структуры, содержащей кристаллы различных размеров и формы ГАП [13]. Интересно отметить, что среди них присутствуют и кристаллы ГАП с нормальным строением. В основном, морфологические изменения эмали, которые можно обнаружить на поверхностном слое, являются необратимыми [13].

К необратимым изменениям, нарушающим формирование эмали, помимо вышеперечисленных патологий, относят гипоплазию зубов [9]. Причиной данной патологии является негативное действия на организм эмбриона или ребенка разнообразных факторов в период закладки зачатков зубов, которые способствуют нарушениям в минеральном обмене и обмене белков [17]. Воздействие внешних или внутренних факторов на метаболизм только энамелобластов приводит к возникновению гипоплазии эмали, при одновременном поражении энамелобластов и одонтобластов, диагностируется гипоплазия эмали и дентина. Нарушения синтеза и деятельности регуляторных белков и ферментов лежат в основе биохимических аспектов гипоплазии. К ним относят: энамелины, амелогенины, амелобластин, калликреин-4, энамелизин, амелотин, тафтелин и дентинсиалофосфопротеин (фосфофорин) [7]. Впоследствии происходит нарушение минерализации и созревания эмали, приводящие к её истончению, изменению цвета и уменьшению размера, а также к появлению в области коронковой части зуба бороздок, ямок и углублений [17].

По данным исследователей, гипоплазия во временном прикусе является следствием сбоя в организме беременной женщины, а причиной гипоплазии постоянных зубов является ряд заболеваний (например, острые инфекционные заболевания, алиментарная дистрофия, болезни желудочно-кишечного тракта, рахит у детей и др.) [3]. Вышеперечисленными патологиями ребенок заболевает в период формирования и минерализации зубов, на которых появились очаги гипоплазии. Гипопластические дефекты зубов остаются на протяжении всей жизни [17].

С середины XX века началось использование препаратов тетрациклиновой группы, что в 1956 года привело к обнаружению нового вида гипоплазии эмали – «тетрациклиновые зубы». Ученые установили, что данное заболевание возникает при приёме беременными женщинами и детьми младшего возраста антибиотиков тетрациклинового ряда в период развития молочных зубов или зубов постоянного прикуса [15]. Тетрациклины, широко используемые в клинической практике, оказались ингибиторами синтеза белка в 70S рибосоме [15]. Тетрациклины свободно проникают через мембраны клеток, замедляют связывание аминоацил-тРНК с аминоацильным центром в 50S субчастице рибосомы. Нарушение синтеза белка приводит к патологическим изменениям на ранних этапах развития тканей зуба и к возникновению дефектов минерализованных тканей. К ним относят: уменьшение толщины эмали, изменение размеров и формы кристаллов ГАП и увеличении массы органического матрикса [15]. Это происходит потому, что тетрациклины блокируют связывание аминоацил-тРНК с А-центр рибосомы, вследствие этого происходит нарушение элонгации полипептидной цепи. Нарушения в синтезе белка негативно сказывается на образовании первичных кристаллов ГАП в эмали и дентине. Применение тетрациклинов в третьем триместре беременности приводит к изменению цвета молочных зубов, в первую очередь затрагивая резцы и жевательную поверхность моляров. При приеме препаратов тетрациклинового ряда на девятом месяце беременности окрашиваются молочные зубы и жевательная поверхность шести зубов постоянного прикуса [8]. При назначении тетрациклиновых препаратов ребенку в первые дни и недели после рождения, окрашивание затрагивает ту часть молочных зубов и первых постоянных моляров, которые в это время активно минерализуются [8]. Окрашивание зубов препаратами тетрациклинового ряда обусловлено его способностью проникать через плацентарный барьер и накапливаться в дентине и в эмали зубов. Предполагается, что критическая доза тетрациклина для окрашивания зубов составляет от 22 до 26 мг/кг и более. Под действием ультрафиолетовых лучей образуется тетрациклин-кальций-ортофосфатный комплекс, который придает зубам более темную окраску. Тетрациклины имеют свойство образовывать нерастворимые комплексы с многовалентными ионами (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} , Fe^{2+} , Fe^{3+}), что позволяет им накапливаться в развивающихся зубах и костной ткани, приводя к возникновению несовершенного амелогенеза и дентиногенеза [12], [18]. После приема тетрациклинов зубы приобретают светло-желтый или темно-желтый цвет, причем коронковая часть зуба окрашивается не полностью, а затрагивает только минерализующаяся область коронки.

Для лечения инфекционных болезней применяются лекарственные средства, являющиеся ингибиторами синтеза ДНК и РНК или других белков [10]. Использование ингибиторов матричных биосинтезов оказывает как положительное, так и отрицательное воздействие. С одной стороны, они оказывают положительный эффект при лечении инфекционных заболеваний, замедляя рост и размножения патогенных микроорганизмов, а с другой стороны, ингибиторы матричных биосинтезов негативно сказываются на нормальных биологических процессах в организме [10].

В список фармакологических препаратов, являющихся ингибиторами матричных биосинтезов относят: ингибиторы транскрипции (рифампицин), ингибиторы репликации и транскрипции (актиномицин D, номермицин, новобиоцин, дауномицин, доксорубицин), ингибиторы трансляции (стрептомицин, эритромицин, левомицетин, тетрациклины) [1].

Тетрациклин-бактериостатический антибиотик, поэтому беременным женщинам и кормящим женщинам рекомендуется принимать препараты с аналогичным действием [10]. В эту группу входят макролиды. Следует также помнить, что помимо тетрациклина ингибиторы матричного синтеза могут оказывать токсическое воздействие на

другие органы или создавать ситуации, опасные для жизни беременной женщины и новорожденного. Например, использование рифамицина в последние недели беременности увеличивает риск кровотечений у новорожденных и матерей в послеродовом периоде, а хлорамфеникол противопоказан во время беременности и лактации, также его не рекомендуется применять у новорожденных, так как это может вызвать развитие «серого синдрома», проявляющийся сердечно-сосудистой недостаточностью, метеоризмом, тошнотой, снижением температуры тела, сизым оттенком кожи, прогрессирующей одышкой. Стрептомицин способен проникать через плацентарный барьер и оказывать нефротоксическое воздействие на эмбрион. У детей грудного возраста, матери которых принимали стрептомицин во время беременности, высокий риск возникновения глухоты. Применение других антибиотиков во время беременности, в частности, аминогликозидов (в том числе неомидина), может привести к повреждению восьмой пары черепно-мозговых нервов у плода [1].

Рацион беременной женщины и ребенка играет первостепенную роль в возникновении патологии твердых тканей зубов. Например, если в рационе превышена суточная норма углеводов, это способствует аккумуляции селена в минерализованных тканях [6]. Избыток селена в организме изменяет активность ферментов в пульпе зуба, приводя к гипоминерализации эмали и дентина и, впоследствии к кариесу зубов [6].

По данным ученых, генетические нарушения могут стать причиной несовершенного амелогенеза, связанный с дефектом гена AMELX в участках хромосом энамелобластов [18]. Изменение первичной структуры амелогенинов влечет за собой нарушение роста кристаллов ГАП на органическом матриксе [18].

При гипоксии плода возникают нарушения метаболизма, происходит недостаточное синтезирование АТФ, что оказывает влияние на фосфорилирование амелогенинов и других белков эмали, вследствие этого затрудняется связывание кальция с белковым матриксом эмали [18]. Несовершенный дентиногенез характеризуется нарушением развития дентина. Между тем, эмаль остается без изменений, и клинически патология не проявляется. На этапе инициации минерализации важная роль отводится ионам, находящимся в телах одонтобластов [22]. Активный транспорт ионов Ca^{2+} , K^+ , Na^+ происходит при функционировании транспортных ионов Ca^{2+} , K^+ , Na^+ -АТФаз, локализованных в комплексе Гольджи и кристах митохондрий по дистальному краю тел одонтобластов. Na^+ накапливаются в цитозоле и в матриксных пузырьках одонтобластов, а ионы Ca^{2+} в митохондриях и цитоплазме [22]. Концентрация Ca^{2+} во внеклеточной жидкости превышает их концентрацию в клетках, по этой причине, Ca^{2+} -АТФаза транспортирует Ca^{2+} путем первично-активного транспорта против градиента концентрации, в то же время происходит пассивный перенос Na^+ и K^+ в клетки пульпы и из неё. Транспортные Na^+ , K^+ -АТФазы препятствуют повышению осмотического давления в клетках пульпы зубов. Поступление ионов происходит во время развития дентина и продолжается после прорезывания зуба, поддерживая минеральный состав зрелого дентина.

В современной стоматологии наиболее часто используют классификацию несовершенного дентиногенеза по Shields, который выделял 3 типа данной патологии. По данным автора, первый тип характеризуется нормальной структурой эмали, но наблюдается гипоминерализация дентина. Преколлагеновые волокна не превращаются в коллагеновые, вследствие чего зубы окрашиваются в серый цвет. Второй тип, названный синдромом Стентона-Капдепона, проявляется нарушением структуры эмали, уменьшением ее толщины, неоднородностью структуры дентина, прогрессирующей кальцификацией пульповой камеры и дегенеративными изменениями в цементе. При данной патологии наблюдается снижение количества дентинных трубочек и минеральных веществ, что приводит к коричневому окрашиванию зубов. Третий тип несовершенного дентиногенеза характеризуется неоднородной структурой околопульпарного дентина, расширением пульповой камеры, и изменением цвета зубов от желто-коричневого до серо-голубого [12], [22].

Заключение

Литературные данные свидетельствуют об увеличении частоты встречаемости некариозных поражений твердых тканей зубов, возникающих в период одонтогенеза, ввиду этого, для эффективной профилактики возникновения некариозных поражений твердых тканей зубов, необходимо более детально изучить их биохимические аспекты. Механизм действия тетрациклинов до сих пор остается недостаточно изученным. Известно, что нарушение или выпадение любого звена, задействованного в синтезе белка, зачастую приводит к развитию заболевания, причем клинические проявления болезни будут определяться природой и функцией белка, синтез которого нарушается. Вследствие этого, перед врачами особенно остро возникает проблема выбора безопасной фармакотерапии во время лечения беременных и кормящих женщин. Все это указывает на необходимость осторожного применения препаратов, влияющих на матричный биосинтез. Новейшие достижения в медицине позволяют заменить тетрациклин безопасными для матери и ребенка антибиотиками из группы макролидов. Врачу следует подробно объяснить пациенту о возможных побочных эффектах лекарственных препаратов, влияющих на разные стадии зубного развития, и назначить соответствующую фармакотерапию.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Кузнецова Н.С., Забайкальский государственный университет, Чита, Российская Федерация
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.145.65.3>

Conflict of Interest

None declared.

Review

Kuznetsova N.S., Transbaikalian State University, Chita, Russian Federation
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.145.65.3>

Список литературы / References

1. Чиркова Н.В. Анализ определения, частоты, этиологии, патогенеза дисколорита зубов / Н.В. Чиркова, Ю.А. Богатырева, Ж.В. Вечеркина [и др.] // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. — 2017. — Т. 16, № 3. — С. 509-512.
2. Карпова Л.С. Анализ причин и факторов риска системной гипоплазии эмали у детей / Л.С. Карпова, Т.Б. Ткаченко, Н.А. Савушкина [и др.] // Стоматология детского возраста и профилактика. — 2023. — Т. 23, № 3 (87). — С. 255-261.
3. Бараховская Е.Е. Системная гипоплазия эмали / Е.Е. Бараховская, А.А. Скиба // Молодой ученый. — 2020. — № 3 (293). — С. 92-95.
4. Венгловский В.В. Интенсивность заболевания кариесом и флюорозом в регионах с высоким содержанием фтора в питьевой воде: обзор литературы / В.В. Венгловский, С.Р. Жакенова // West Kazakhstan Medical Journal. — 2021. — № 2 (63). — С. 50-55.
5. Гажва С.И. Этиопатогенетические механизмы развития флюороза зубов / С.И. Гажва, М.В. Гадаева // Фундаментальные исследования. — 2014. — № 7. — С. 181-186.
6. Громова О.А. Селен – впечатляющие итоги и перспективы применения / О.А. Громова, И.В. Гоголева // Трудный пациент. — 2007. — № 5 (14). — С. 25-30.
7. Гуляева Н.И. Роль белков в минерализации зубной эмали / Н.И. Гуляева, А.С. Сединина // Молодой ученый. — 2020. — № 31 (321). — С. 47-50.
8. Макарова Е.С. Изменение цвета зубов в результате воздействия препаратов миноциклина и тетрациклинов. Методики отбеливания при дисколоритах, вызванных применением данных препаратов / Е.С. Макарова, С.А. Рыжова, А.В. Ефремова [и др.] // Образование и наука в России и за рубежом. — 2018. — № 13 (48). — С. 62-73.
9. Силенко Ю.В. Клинико-морфологические особенности эмали при пигментной гипоплазии тканей зуба / Ю.В. Силенко, Г.А. Ерошенко, И.В. Животовский [и др.] // Морфология. — 2018. — Т. 12, № 4. — С. 78-83.
10. Кудрявцев Н.С. Влияние ингибиторов матричных биосинтезов на развитие зачатков зубов / Н.С. Кудрявцев, О.Г. Рубцова // Наукосфера. — 2023. — № 5-2. — С. 37-40.
11. Купатенко Я.Г. Некариозные поражения зубов. клиновидный дефект как следствие нарушения минерального обмена / Я.Г. Купатенко // Вопросы науки и образования. — 2020. — № 15 (99). — С. 80-89.
12. Назарян Р.С. Несовершенный дентиногенез, как разновидность несовершенного остеогенеза: обзор литературы / Р.С. Назарян, Ю.Н. Микулинская-Рудич, И.С. Серегина [и др.] // Наука и здравоохранение. — 2014. — № 6. — С. 16-19.
13. Папулова А.С. Биохимический механизм формирования флюороза / А.С. Папулова, А.С. Хрыпова, И.В. Наместникова // В сборнике: Молодежь, наука, медицина. Материалы 68-й Всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием. — Тверь: ГБОУ ВПО Тверская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ, 2022. — С. 601-604.
14. Смирнова А.А. Некариозные поражения зубов у детей и подростков / А.А. Смирнова, О.А. Гаврилова, Е.С. Кондрашова // Актуальные вопросы детской стоматологии. сборник всероссийской научно-практической конференции с международным участием. — Киров: Кировский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения РФ, 2021. — С. 137-139.
15. Пириев Р. Современные методы профилактики развития тетрациклиновых зубов у детей / Р. Пириев, Р. Аббасова, Р. Амиралиев, Г. Зейналов // Norwegian Journal of Development of the International Science. — 2022. — № 78-1. — С. 60-62.
16. Султанов Р.Р. Риск развития флюороза зубов в регионах Российской Федерации / Р.Р. Султанов // Бюллетень медицинских интернет-конференций. — 2016. — № 6 (6). — С. 1108-1108.
17. Ткаченко Т.Б. Состояние твердых тканей зубов у детей младшего школьного возраста на фоне системной гипоплазии эмали / Т.Б. Ткаченко, Н.А. Савушкина, Л.С. Карпова // Институт стоматологии. — 2022. — № 4 (97). — С. 32-33.
18. Цветанов М.С. Генетические аспекты и возможности лечения несовершенного амелогенеза / М.С. Цветанов // Генетика в системе медицинских наук. Сборник тезисов III Межвузовской междисциплинарной научно-практической студенческой конференции. — Москва: Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 2021. — С. 95-97.
19. Sevbitov A.V. A study of the prevalence of non-carious dental lesions related to production factors in residents of the city of penza / A.V. Sevbitov, G.V. Emelina, M.Y. Kuznetsova [et al.] // Georgian Medical News. — 2019. — № 295. — P. 42-47.
20. Buzalaf M.A. Review of Fluoride Intake and Appropriateness of Current Guidelines / M.A. Buzalaf // Adv Dent Res. — 2018. — № 29(2). — P. 157-166.
21. Chandrajith R. Dose-dependent Na and Ca in fluoride-rich drinking water-another major cause of chronic renal failure in tropical arid regions / R. Chandrajith, C. B. Dissanayake, T. Ariyaratna // Sci. Total. Environ. — 2011. — № 409. — P. 671-675.
22. Dentinogenesis imperfecta: an update / E. Tsoukala, G. Chochtola, I. Theodorou [et al.] // Journal of Research and Practice on the Musculoskeletal System. — 2022. — Vol. 06, № 1. — P. 9-13.
23. Fluoride in Iranian Drinking Water Resources: a Systematic Review, Meta-analysis and Non-carcinogenic Risk Assessment / H. Keramati, A. Miri, M. Baghaei [et al.] // Biol Trace Elem Res. — 2019. — № 188(2). — P. 261-273.
24. Fluoride toothpaste efficacy and safety in children younger than 6 years: a systematic review / J.T. Wright, N. Hanson, H. Ristic [et al.] // J Am Dent Assoc. — 2014. — № 145(2). — P. 182- 189.

25. Gu L. S. Etiology, diagnosis, prevention and treatment of dental fluorosis / L. S. Gu, X. Wei, J. Q. Ling // Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. — 2020. — № 55(5). — P. 296-301.
26. Morr T. Amelogenesis imperfecta: More than just an enamel problem / T. Morr // J Esthet Restor Dent. — 2023. — № 35(5). — P. 745-757.
27. Silin A.V. Proteins of mineralized dental tissues / A.V. Silin, A.Y. Terekhov, M.V. Andreevskaya [et al.] // Russian Biomedical Research. — 2022. — Vol. 7, № 2. — P. 53-68.
28. Shruthi M.N. A comparative study of dental fluorosis and non-skeletal manifestations of fluorosis in areas with different water fluoride concentrations in rural Kolar / M.N. Shruthi, N.S. Anil // J Family Med Prim Care. — 2018. — № 7(6). — P. 1222-1228.
29. Ye Q. The relationship between the lifestyle of the residents residing in fluorosis endemic areas and adult skeletal fluorosis / Q. Ye, G. Liu, Q. Li // Youth Innovation Bulletin. — 2021. — Vol. 10, №1. — P. 579-582.

Список литературы на английском языке / References in English

1. CHirkova N.V. Analiz opredeleniya, chastoty, etiologii, patogeneza diskolorita zubov [Analysis of the definition, frequency, etiology, and pathogenesis of dental discoloritis] / N.V. CHirkova, YU.A. Bogatyreva, ZH.V. Vecherkina [et al.] // Sistemnyj analiz i upravlenie v biomedicinskih sistemah [System analysis and management in biomedical systems]. — 2017. — V. 16, № 3. — P. 509-512. [in Russian]
2. Karpova L.S. Analiz prichin i faktorov riska sistemnoj gipoplazii emali u detej [Analysis of the causes and risk factors of systemic enamel hypoplasia in children] / L.S. Karpova, T.B. Tkachenko, N.A. Savushkina [et al.] // Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika [Pediatric dentistry and prevention]. — 2023. — V. 23, № 3 (87). — P. 255-261 [in Russian].
3. Barahovskaya E.E. Sistemnaya gipoplaziya emali [Systemic enamel hypoplasia] / E.E. Barahovskaya, A.A. Skiba // Molodoy uchenyj [A young scientist]. — 2020. — № 3 (293). — P. 92-95 [in Russian].
4. Venglovskij V.V. Intensivnost' zabolevaniya kariesom i flyuorozom v regionah s vysokim sodержaniem ftora v pit'evoy vode: obzor literatury [The intensity of caries and fluorosis in regions with high fluoride content in drinking water: a review of literature] / V.V. Venglovskij, S.R. ZHakenova // West Kazakhstan Medical Journal. — 2021. — № 2 (63). — P. 50-55 [in Russian].
5. Gzhva S.I. Etiopatogeneticheskie mekhanizmy razvitiya flyuoroza zubov [Etiopathogenetic mechanisms of dental fluorosis development] / S.I. Gzhva, M.V. Gadaeva // Fundamental'nye issledovaniya [Basic research]. — 2014. — № 7. — P. 181-186 [in Russian].
6. Gromova O.A. Selen – vpechatlyayushchie itogi i perspektivy primeneniya [Selenium – impressive results and application prospects] / O.A. Gromova, I.V. Gogoleva // Trudnyj pacient [A difficult patient]. — 2007. — № 5 (14). — P. 25-30 [in Russian].
7. Gulyaeva N.I. Rol' belkov v mineralizacii zubnoj email [The role of proteins in the mineralization of tooth enamel] / N.I. Gulyaeva, A.S. Sednina // Molodoy uchenyj [A young scientist]. — 2020. — № 31 (321). — P. 47-50 [in Russian].
8. Makarova E.S. Izmenenie cveta zubov v rezul'tate vozdejstviya preparatov minociklina i tetraciklinov. Metodiki otbelvaniya pri diskoloritah, vyzvannyh primeneniem dannyh preparatov [Discoloration of teeth as a result of exposure to minocycline and tetracycline preparations. Bleaching techniques for discolorites caused by the use of these drugs] / E.S. Makarova, S.A. Ryzhova, A.V. Efremova [et al.] // Obrazovanie i nauka v Rossii i za rubezhom [Education and science in Russia and abroad]. — 2018. — № 13 (48). — P. 62-73 [in Russian].
9. Silenko YU.V. Kliniko-morfologicheskie osobennosti emali pri pigmentnoj gipoplazii tkanej zuba [Clinical and morphological features of enamel in pigmented hypoplasia of tooth tissues] / YU.V. Silenko, G.A. Eroshenko, I.V. ZHivotovskij [et al.] // Morfologiya [Morphology]. — 2018. — V. 12, № 4. — P. 78-83 [in Russian].
10. Kudryavcev N.S. Vliyanie ingibitorov matrichnyh biosintezov na razvitie zachatkov zubov [The effect of matrix biosynthesis inhibitors on the development of dental rudiments] / N.S. Kudryavcev, O.G. Rubcova // Naukosfera [The Science Sphere]. — 2023. — № 5-2. — P. 37-40 [in Russian].
11. Kupatenko YA.G. Nekarioznye porazheniya zubov. klinovidnyj defekt kak sledstvie narusheniya mineral'nogo obmena [Non-carious lesions of the teeth. wedge-shaped defect as a consequence of impaired mineral metabolism] / YA.G. Kupatenko // Voprosy nauki i obrazovaniya [Issues of science and education]. — 2020. — № 15 (99). — P. 80-89 [in Russian].
12. Nazaryan R.S. Nesovershennyj dentinogenez, kak raznovidnost' nesovershennogo osteogeneza: obzor literatury [Imperfect dentinogenesis as a type of osteogenesis imperfecta: literature review] / R.S. Nazaryan, YU.N. Mikulinskaya-Rudich, I.S. Seregina [et al.] // Nauka i zdravooхранenie [Science and healthcare]. — 2014. — № 6. — P. 16-19 [in Russian].
13. Papulova A.S. Biohimicheskij mekhanizm formirovaniya flyuoroza [Biochemical mechanism of fluorosis formation] / A.S. Papulova, A.S. Hrypova, I.V. Namestnikova // V sbornike: Molodezh', nauka, medicina. materialy 68-j Vserossijskoj mezhvuzovskoj studencheskoj nauchnoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem [In the collection: Youth, science, medicine. Materials of the 68th All-Russian Intercollegiate Student Scientific Conference s mezhdunarodnym uchastiem]. — Tver: Tver State Medical Academy of the Ministry of Health of the RF 2022. — P. 601-604 [in Russian].
14. Smirnova A.A. Nekarioznye porazheniya zubov u detej i podrostkov [Non-carious dental lesions in children and adolescents] / A.A. Smirnova, O.A. Gavrilova, E.S. Kondrashova // Aktual'nye voprosy detskoj stomatologii. sbornik vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem [Current issues of pediatric dentistry. collection of materials of the All-Russian scientific and practical conference with international participation]. — Kirov: Kirov State Medical University" Ministry of Health RF, 2021. — P. 137-139 [in Russian].
15. Piriev R. Sovremennye metody profilaktiki razvitiya tetraciklinovyh zubov u detej [Modern methods of preventing the development of tetracycline teeth in children] / R. Piriev, R. Abbasova, R. Amiraliev, G. Zejnalov // Norwegian Journal of Development of the International Science. — 2022. — № 78-1. — P. 60-62 [in Russian].

16. Sultanov R.R. Risk razvitiya flyuoroza zubov v regionah Rossijskoj Federacii [The risk of dental fluorosis in the regions of the Russian Federation] / R.R. Sultanov // Byulleten' medicinskih internet-konferencij [Bulletin of Medical Internet conferences]. — 2016. — № 6 (6). — P. 1108-1108 [in Russian].
17. Tkachenko T.B. Sostoyanie tverdyh tkanej zubov u detej mladshego shkol'nogo vozrasta na fone sistemnoj gipoplazii email [The condition of the hard tissues of teeth in primary school children against the background of systemic enamel hypoplasia] / T.B. Tkachenko, N.A. Savushkina, L.S. Karpova // Institut stomatologii [Institute of Dentistry]. — 2022. — № 4 (97). — P. 32-33 [in Russian].
18. Cvetanov M.S. Geneticheskie aspekty i vozmozhnosti lecheniya nesovershennogo amelogeneza [Genetic aspects and treatment options for amelogenesis imperfecta] / M.S. Cvetanov // Genetika v sisteme medicinskih nauk. Sbornik tezisov III Mezhvuzovskoj mezhdisciplinarnoj nauchno-prakticheskoj studencheskoj konferencii [Genetics in the system of medical sciences. Collection of abstracts of the III Interuniversity interdisciplinary scientific and practical student conference]. — Moscow: I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 2021. — P. 95-97 [in Russian].
19. Sevbitov A.V. A study of the prevalence of non-carious dental lesions related to production factors in residents of the city of penza / A.V. Sevbitov, G.V. Emelina, M.Y. Kuznetsova [et al.] // Georgian Medical News. — 2019. — № 295. — P. 42-47.
20. Buzalaf M.A. Review of Fluoride Intake and Appropriateness of Current Guidelines / M.A. Buzalaf // Adv Dent Res. — 2018. — № 29(2). — P. 157-166.
21. Chandrajith R. Dose-dependent Na and Ca in fluoride-rich drinking water-another major cause of chronic renal failure in tropical arid regions / R. Chandrajith, C. B. Dissanayake, T. Ariyaratna // Sci. Total. Environ. — 2011. — № 409. — P. 671-675.
22. Dentinogenesis imperfecta: an update / E. Tsoukala, G. Chochtola, I. Theodorou [et al.] // Journal of Research and Practice on the Musculoskeletal System. — 2022. — Vol. 06, № 1. — P. 9-13.
23. Fluoride in Iranian Drinking Water Resources: a Systematic Review, Meta-analysis and Non-carcinogenic Risk Assessment / H. Keramati, A. Miri, M. Baghaei [et al.] // Biol Trace Elem Res. — 2019. — № 188(2). — P. 261-273.
24. Fluoride toothpaste efficacy and safety in children younger than 6 years: a systematic review / J.T. Wright, N. Hanson, H. Ristic [et al.] // J Am Dent Assoc. — 2014. — № 145(2). — P. 182-189.
25. Gu L. S. Etiology, diagnosis, prevention and treatment of dental fluorosis / L. S. Gu, X. Wei, J. Q. Ling // Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. — 2020. — № 55(5). — P. 296-301.
26. Morr T. Amelogenesis imperfecta: More than just an enamel problem / T. Morr // J Esthet Restor Dent. — 2023. — № 35(5). — P. 745-757.
27. Silin A.V. Proteins of mineralized dental tissues / A.V. Silin, A.Y. Terekhov, M.V. Andreevskaya [et al.] // Russian Biomedical Research. — 2022. — Vol. 7, № 2. — P. 53-68.
28. Shruthi M.N. A comparative study of dental fluorosis and non-skeletal manifestations of fluorosis in areas with different water fluoride concentrations in rural Kolar / M.N. Shruthi, N.S. Anil // J Family Med Prim Care. — 2018. — № 7(6). — P. 1222-1228.
29. Ye Q. The relationship between the lifestyle of the residents residing in fluorosis endemic areas and adult skeletal fluorosis / Q. Ye, G. Liu, Q. Li // Youth Innovation Bulletin. — 2021. — Vol. 10, №1. — P. 579-582.