

Янин Е.П. Биогеохимическая роль и эколого-гигиеническое значение фтора // Проблемы окружающей среды и природных ресурсов, 2009, № 4, с. 20–108.

1. Краткая историческая справка
2. Кости и зубной аппарат человека
 - 2.1. Кости
 - 2.2. Зубной аппарат
3. Биологическая роль и минеральный обмен фтора
4. Гипофтороз
 - 4.1. Кариес зубов
 - 4.2. Остеопороз
5. Гиперфтороз
 - 5.1. Профессиональный флюороз
 - 5.2. Соседский флюороз
 - 5.3. Ятрогенный флюороз
 - 5.4. Флюороз, связанный с употреблением пищевых продуктов и напитков
 - 5.5. Эндемический флюороз
6. Фтор и биогеохимические провинции
 - 6.1. Гиперфторовые биогеохимические провинции
 - 6.2. Гипофторовые биогеохимические провинции
7. Другие формы гипо- и гиперфтороза

1. Краткая историческая справка

Негативное воздействие фтора и его соединений на живые организмы известно с середины 1860-х гг. Первое исследование о токсичности фтора представил А. Рэбюту (Rabuteau, 1867) [1]. В 1873 г. Р. Кинг (R. King) опубликовал статью, в которой сообщил об острой токсичности фтороводорода. В 1901 г. Ф. Швайцер (F. Schwyzer) описал случай хронического воздействия фтора на человека [241]. Пятнистость эмали как ранний признак и симптом флюороза зубов впервые была описана Дж.Н. Игером (J.N. Eager, 1901) у людей, живущих в небольшой деревне вблизи Неаполя [256]. Он связывал причины дефектов зубов с вулканическими дымами, загрязняющими атмосферу или образующими раствор в питьевой воде. Систематическим исследованиям гигиенического значения фтора в значительной мере способствовала работа Г. Блека и Ф. Маккея (Black, McKay, 1916) [50], а также последовавшая затем серия статей других авторов (H.V. Churchill, 1931; M.C. Smith et al., 1931; H. Vela, 1931, и др.). Фтор был определенно идентифицирован в качестве причинного агента, вызывавшего развитие крапчатости зубов у крыс и овец, получавших фториды с кормом (Smith et al., 1931, Velu, Balozet, 1931) [27]. С этого времени этот вид крапчатости зубов был обозначен как флюороз зубов (флюороз эмали). В последующие годы были установлены зависимости между концентрациями фтора в питьевой воде и тяжестью флюороза зубов, выраженные в виде специальной классификации и сравнительной оценки тяжести изменений (Dean, 1934). Другая работа Г. Дина [185], показавшая определенную взаимосвязь содержания фтора в питьевой воде и распространенности кариеса зубов у людей, послужила толчком к более широкому и углубленному изучению как кариеса, так и флюороза в зависимости от концентрации фтора в питьевой воде. Мысль о применении фторидов для укрепления костей принадлежит А. Бриссеморету (A. Brissemoret, 1908) [135]. В 1933 г. Е. М. Чапман (E.M. Chapman) описал случай заболевания людей флюорозом, проживающих рядом с фабрикой [248]. Для обозначения флюорозных поражений, выявляемых вблизи промышленных предприятий, М. Мюррей и Д. Вильсон предложили термин «соседский флюороз». Эту разновидность флюороза они установили у жителей Южного Линкольншира (Англия), проживающих в зоне влияния сталелитейных заводов [238].

В 1936 г. появилось сообщение о заболеваниях, вызванных высоким содержанием фтора в питьевой воде в Марокко (E. Speder, 1936). Автор, производя в 1935 г. рентгенологическое исследование 45-летнего человека в связи с костной травмой, случайно открыл у него мраморность поврежденной кости и всего скелета [105]. Он сопоставил этот факт с наблюдениями ветеринаров над местной болезнью у животных – особой пятнистостью зубов с гиперостотическими разрастаниями в различных отделах скелета. Дальнейшие рентгенологические обследования внешне здорового населения, но с пятнистыми зубами, выявили остеосклероз у многих людей. Спедер принимает флюороз костей и зубов за частую местную болезнь, названную по-арабски «дарму», которая наблюдается в тех районах Марокко, где почва богата фосфатами и их примесью – фтором и где население пользуется водой, проходящей через богатые фтором породы, а также у рабочих криолитовых рудников и разработок. В Индии проблема фтора в окружающей среде продуктивно изучается с 1937 г., когда Х.Е. Шорт с соавторами (H.E. Shortt, G.R. McRobert, T.W. Barnard, A.S.M. Nayar, 1937) опубликовали сообщение об эндемическом флюорозе зубов и скелета (в район Неллоре) [157, 256, 262]. В 1934 г. Л.Г. Килборн установил флюороз зубов в китайских провинциях Юньнань и Гуйчжоу [226]. Широкомасштабные изучения эндемического флюороза в Китае начались в 1950-х гг., а в 1977 г. это заболевание было включено в число тяжелых болезней, лечению и профилактике которых уделяется первостепенное внимание [144]. За рубежом одна из первых работ, посвященных практическому использованию фторирования питьевой воды в системах водоснабжения для профилактики возникновения кариеса зубов, появилась в 1950 г. [186]. В быв. СССР впервые серьезно об этой проблеме было заявлено С.В. Моисеевым [82], изучившим «фторовую» проблему централизованного водоснабжения г. Кировска. Исследования И.Г. Лукомского (1937, 1940) по профилактике кариеса зубов фтором легли в основу теории профилактической стоматологии [1, 23]. В 1950-х гг. в СССР было защищено несколько диссертаций, посвященных гигиеническим аспектам водного фтора (Патрикеев, 1956; Андреева, 1958; Красовский, 1959; Рощаль, 1959 и др.).

В 1931 г. П. Ф. Мёллер и С.К.В. Гудьонсон (P.F. Møller, S.K.V. Gudjonsson, 1932), проводившие рутинные рентгенологические исследования рабочих криолитовой фабрики в г. Копенгагене (в связи с возможным легочным силикозом), занятых дроблением и переработкой криолита, открыли патологические изменения в костном скелете [27, 105]. У 30 рабочих были найдены своеобразные склеротические поражения костей, связок и мышечных прикреплений, обусловленные влиянием фтористого кальция. Было отмечено, что эти поражения костей («криолитовая болезнь») зависят от профессионального стажа – первая, наиболее слабо выраженная стадия развивается у рабочих со стажем не менее 2 лет, вторая – до 4 лет, третья стадия – не менее 11 лет. Поглощение фтора происходит не ингаляционным путем, а через желудочно-кишечный тракт – плавленый шпат растворяется в кислом желудочном содержимом, а растворимые фтористые соединения всасываются из тонкого кишечника. Научное изучение профессиональной хронической фтористой интоксикации было положено К. Рохольмом в 1937 г. [241]. В своем обширном монографическом исследовании, ставшем классическим, автор детально рассмотрел различные вопросы фторовой интоксикации растений и животных, острой и хронической фторовой интоксикации, систематизировал многочисленные данные о влиянии фтора на рабочих криолитовых фабрик и его содержании в органическом материале, проанализировал результаты опубликованных и собственных экспериментов. На основании наблюдений по профессиональному и экспериментальному флюорозу и имевшихся к тому времени данных литературы (библиографический список, прилагаемый к книге [241], насчитывает 893 работы) о причинно-следственных взаимоотношениях между фтором и изменениями в костях, К. Рохольм разработал теорию доз, объяснявшую развитие флюороза, и высказал представление о профессиональном флюорозе как о сугубо костной патологии – костном

флюорозе, выражающемся обязательно остеосклерозом и, с меньшей частотой, уплотнением мест прикрепления связок и сухожилий к костям, возможно с их обызвествлением, периостальными реакциями и поражениями некоторых крупных суставов типа деформирующего остеоартроза. Возможность поражения внутренних органов при этой интоксикации им исключалась. Он же предложил первую классификацию профессионального флюороза костей.

В настоящее время особенно активные исследования по проблеме избытка и недостатка фтора, обусловленных природными и техногенными факторами, ведутся в Китае, Индии, США и некоторых других странах. Существуют международные научные сообщества, изучающие фтор как биологически важный элемент, с 1968 г. выходит международный ежеквартальный журнал «Fluoride», издаваемый Международным обществом по изучению фтора (International Society for Fluoride Research) и посвященный медико-биологическим, гигиеническим и эколого-геохимическим аспектам проблемы фторидов [193]. Пристальное внимание уделяется проблеме эндемического флюороза, который является второй по своему значению биогеохимической эндемией в мире и уступает (по массовости развития) только лишь эндемическим тиреопатиям [36, 37]. Эндемический флюороз представляет большую эколого-гигиеническую и социально-экономическую проблему во многих странах мира. По оценке [286], более 200 млн. людей, включая около 70 млн. в Индии и 45 млн. в Китае, страдают зубным флюорозом, обусловленного в основном высокими уровнями фтора в питьевой воде. В Китае к концу 1997 г. примерно 110 млн. человек проживало в районах распространения болезни, причем 2,6 млн. человек страдало флюорозом скелета. По данным [290], в Китае в конце 2000 г. в эндемичных по флюорозу районах проживало почти 34 млн. людей, из которых 18 млн. человек страдали флюорозом зубов и почти 1,5 млн. флюорозом скелета. В 150 районах Индии порядка 25-30 млн. человек поражены различным по степени тяжести флюорозом [157]. По мнению [2], гипофтороз, если судить по выраженности фторзависимого кариеса зубов, – это один из наиболее массовых патологических процессов современного человечества. Все это определяет роль фтора как одного из основных микроэлементов, обуславливающих различные виды патологии человека и животных [1]. Питьевые воды считаются главным источником поступления фтора в организм, а зубы наиболее чувствительны к недостатку и (особенно) к избытку этого элемента, причем его концентрации выше 2 мг/л в подавляющем большинстве случаев вызывают пятнистость зубов [260]. Техногенное загрязнение окружающей среды фтором увеличивает вероятность его избыточного поступления в организм людей [228].

2. Кости и зубной аппарат человека

Кость является основным материалом, из которого построен скелет человека; она выполняет опорно-двигательную, метаболическую и защитную функции. Зубы у человека служат для откусывания и измельчения пищи, а также участвуют в произношении некоторых звуков речи. Фтор отличается выраженной избирательностью к твердым тканям, где депонируется более 99% всего организменного фтора, и принимает участие в начальных этапах их минерализации. Он может играть существенную роль в предупреждении деминерализации твердых тканей. Среди твердых тканей человеческого организма первое место по удельному содержанию фтора занимает цемент зубов, за ним следуют кость, дентин и эмаль зубов.

2.1. Кости

Кость представляет собой обызвествленную соединительную ткань, состоящую из клеток, погруженных в твердое основное вещество [32, 47, 104, 106, 123, 128, 151]. Примерно 30% этого

вещества образовано органическими соединениями, преимущественно в форме коллагеновых волокон; остальные 70% – неорганическими соединениями. Главный неорганический компонент кости представлен гидроксилapatитом $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$; в костях присутствуют также Na, Mg, K, Cl, F, Sr, карбонаты, цитраты. Типичные концентрации некоторых химических элементов в костях человека составляют (в мг/кг): фтор – 640-6200, алюминий – 2-67, кадмий – 0,02-4, медь – 0,2-26, калий – 48-6200, марганец – 0,1-8, стронций – 48-420, цинк – 50-260, магний – 100-4000, натрий – 3000-14000, кальций (в %) – 9-29. Формирование костной ткани происходит в результате синтеза органической основы, образования специфических коллагеновых волокон и их минерализации. Во всех этих процессах важную роль играют клетки костной ткани: остеобласты, которые участвуют в образовании последней; остеокласты, участвующие в процессе рассасывания кости; остециты, поддерживающие структуру костной ткани. Из них наиболее важную роль играют остеобласты, образующие сложные высокомолекулярные соединения – мукополисахариды и коллаген, которые принимают непосредственное участие в образовании кости. Остеобласты находятся в так называемых лакунах, распределенных по всему основному веществу последней. Именно они откладывают неорганическое вещество кости. Лакуны соединяются между собой тонкими канальцами, содержащими цитоплазму, через которые проходят кровеносные сосуды. При откладывании волокон кости они импрегнируются кристаллами апатита, что придает костям максимальную прочность. Указанные типы клеток, возможно, являются тремя различными функциональными стадиями однотипных клеток. Мукополисахариды представляют собой смесь различных соединений, участвующих в образовании коллагеновых волокон, а также в регуляции водного и солевого обмена. Коллаген – это фибриллярный белок, образованный нитевидными структурами – волокнами различной величины, которые имеют строго закономерную структуру и хорошо подготовлены к процессу минерализации, т. е. к отложению веществ на органической основе кости. Прочность скелета напрямую зависит от состояния метаболизма костной ткани.

Механизм минерализации кости нельзя объяснить простым осаждением солей. Считается, что минерализация, или обызвествление органической основы, не начнется до тех пор, пока реакционноактивные группы коллагена не подвергнутся расщеплению на более мелкие молекулы и не освободят при этом те аминокислотные группы, которые будут участвовать в образовании центров кристаллизации. Обызвествлению подвергается органическая матрица ткани, что происходит в присутствии аденозинтрифосфорной кислоты. Процесс обызвествления костной ткани заканчивается образованием двух минералов – аморфного и кристаллического фосфатов кальция. Аморфный фосфат кальция является продуктом клеточной деятельности и служит мощным резервом ионов кальция и фосфора, необходимых для образования кристаллов апатита – главного минерала костной ткани. Кристаллизация апатита на органической основе возможна лишь в том случае, когда коллагеновое волокно имеет строго определенную структуру. Центром кристаллизации может служить только определенный тип размещения и упаковки молекул коллагена, каковыми являются реакционноспособные группы боковых аминокислотных ветвей коллагеновых волокон.

В организме человека различают компактную (плотную) кость, губчатую (трабекулярную) кость, мембранные кости. Компактная кость состоит из многочисленных цилиндров, образованных концентрическими костными пластинками. В центре каждого такого цилиндра имеется чаверсов канал, вместе с которым они составляют чаверсову систему (остеон). На наружной и внутренней поверхности кости костные пластинки не образуют концентрические цилиндры, а располагаются вокруг них. Эти области пронизаны каналами Фалькмана, через которые проходят кровеносные сосуды, соединяющиеся с сосудами, проходящими по чаверсовым каналам. Основное вещество компактной кости состоит из костного коллагена, вырабатываемого остеобластами, и гидроксилapatита с упомянутыми выше примесями. Снаружи кость покрыта слоем плотной соединительной тканью.

тельной ткани – надкостницей. Пучки коллагеновых волокон (волокна Шарпея-Шафера), идущих из надкостницы, врастают в кость, прочно связывая ее с последней, и создают надежную основу для прикрепления сухожилий. Губчатая кость представляет собой сеть из тонких анастомозирующих костных элементов, называемых трабекулами. В ее основном веществе содержится меньше неорганического материала (60-65%), чем в основном веществе компактной кости. Органическое вещество состоит главным образом из коллагеновых волокон. Пространства между трабекулами заполнены мягким костным мозгом. В губчатой кости имеются названные выше клетки трех типов. Губчатая кость характерна для зародышей и растущих организмов; во взрослом организме она присутствует в эпифазах длинных костей. Мембранные кости не имеют хрящевых зачатков, а образуются непосредственно в дермальном слое кожи в результате интрамембранной оссификации. Они имеются в черепе, нижней челюсти и плечевом поясе.

Между кровью и костной тканью происходит постоянный обмен различными микро- и макроэлементами, что служит основой для поддержания постоянного уровня этих элементов в крови. Это в первую очередь касается кальция и фтора. Нарушение поддержания оптимального уровня кальция в крови приводит к нарушению метаболизма костной ткани. В минерализующейся кости фтор изоморфометрически замещает гидроксильную группу в кристаллической решетке, образуя фторгидроксилапатит. Замещение усиливает кристаллизацию кости и уменьшает растворимость и химическую реактивность кристаллов кости, приводя к более стабильной минеральной системе. Уровни фтора, определяемые в кости, пропорциональны диетическому потреблению в широком диапазоне. Концентрации фтора в сыворотке и костной ткани находятся в равновесии, что означает, что уровни фтора в сыворотке и моче натощак дают достоверную информацию о потреблении его накануне.

2.2. Зубной аппарат

В течение жизни человек имеет две смены зубов (так называемый дифидодонтный тип) [12, 14, 32, 46, 48, 74, 122, 147]. Вначале у него формируются молочные зубы, которые постепенно заменяются постоянными. Зубы имеют различную форму и размеры и обладают разной жевательной поверхностью, т. е. человек относится к гетеродонтным организмам. У него имеется 32 постоянных зуба, из них 8 резцов, 4 клыка, 8 ложнокоренных (премоляры) и 12 коренных (моляры) зубов. Эти зубы замещают 8 резцов, 4 клыка и 8 премоляров, составляющих молочный ряд зубов. Видимая часть зуба, называемая коронкой, покрыта эмалью – самым твердым веществом организма, относительно устойчивого к повреждениям. Шейка зуба окружена десной, а корень его погружен в челюстную кость. Под эмалью находится дентин, составляющий основную массу зуба. Будучи довольно плотным, дентин, однако, менее тверд и менее устойчив к повреждениям, чем эмаль. Корень зуба покрыт цементом – веществом, похожим на кость. И эмаль, и дентин содержат неорганические кристаллы удлиненной формы, распределенные в органической матрице. Твердый компонент эмали и дентина представляет собой вытянутые кристаллы вещества, которое номинально представляет собой гидроксилапатит. Фактически же химический состав этих кристаллов изменяется в широких пределах, отражая условия, в которых они формировались. Обычно присутствуют углеапатит, фторапатит, флюорит, карбонат кальция и др. Кристаллы небольшие, их размеры в эмали около 3000-5000 Å в длину и 500-1200 Å в толщину. В эмали они очень плотно упакованы, а их содержание здесь составляет 99% всего объема материала. Между отдельными кристаллами содержится тонкий слой очень сложного органического соединения, состоящего главным образом из протеина, состав которого с возрастом меняется. Дентин отличается от эмали тем, что неорганическая составляющая занимает лишь около 70% его объема. Кроме того, кристаллы

апатита здесь намного меньше и имеют 200-300 Å в длину и 40-70 Å в ширину. Средой, в которую эти кристаллы заделываются, является органическая матрица, состоящая в основном из коллагена. Сцепление между гидроксилapatитом и слоями протеина имеет чрезвычайно сложную химическую природу (частично обеспечивается гидроксильными связями, частично – ионными). По своему составу дентин очень схож с костью, но содержит больше неорганического вещества (75%) и поэтому тверже. В дентине нет ни лакун, ни чаверсовых систем, а местоположение остеобластов (одонтобластов) совершенно иное, чем в кости: они расположены на внутренней стороне дентина и от них отходят многочисленные отростки, принизывающие основное вещество. Эти отростки содержат микротрубочки, а нередко также кровеносные сосуды с нервными окончаниями, чувствительными к прикосновению холода. Отростки одонтобластов вырабатывают коллагеновые волокна, откладывающиеся в их апикальных участках. В конечном счете эти волокна импрегнируются кристаллами апатита, кальцинируются и образуют новый дентин, который располагается между эмалью и пульпарной полостью зуба, над десной и под ней. Дентин формируется раньше, чем эмаль. Сначала образуется так называемый предентин в виде тонкой перегородки, которая по мере развития утолщается; постепенно обызвествляясь, она превращается в дентин; остатки эмалевого органа покрываются тонким слоем эмали, образуя кутикулу эмали.

Обычно у человека к трем годам прорезываются все молочные зубы, которые к 6 годам начинают замещаться первыми постоянными зубами; к 13 годам – должны появиться уже 28 постоянных зубов. Четыре остальных коренных зуба, или зубы мудрости, обычно появляются после 17 лет. Постоянные зубы более минерализованы, нежели молочные. Минеральные соли, откладывающиеся в виде кристаллов кальцита и гидроксилapatита, придают эмали и дентину все большую твердость. Роль питьевой воды в формировании химического состава твердого компонента зубов огромная, при этом особое значение имеет уровень содержания в ней растворенного фтора. Фторapatиты, которых в норме в эмали содержится около 0,66%, обладают значительно большей резистентностью к растворению в кислой среде, чем гидроксилapatиты. Было установлено, что при замещении фтором даже одной из 50 гидроксильных групп растворимость эмали зубов резко снижалась. Именно с этим связано профилактическое действие небольших концентраций фтора. Однако при его высоком содержании образуется фторид кальция (CaF_2) – практически нерастворимое соединение, которое быстро исчезает с поверхности зубов в результате выщелачивания.

В общем случае различают следующие основные виды поражения зубов: гипоплазия эмали (hypoplasia adamantinae), кариес (caries) и пародонтоз (parodontosis). Гипоплазия эмали обусловлена недостаточной минерализацией (кальцификацией) эмали вследствие нарушений в развитии и питании зубного зачатка. Причины недостаточной минерализации зубных тканей зависят от общих нарушений трофики и минерального обмена в развивающемся зубе. Иногда имеют значение гиповитаминоз Д, эндокринные заболевания, патологическая беременность, а также избыточное содержание фтора в питьевой воде. Наличие гипоплазии ведет к уменьшению механической прочности зуба, повышенной ломкости, изменению окраски (пигментация и дипигментация) эмалевого покрова зуба. При гипоплазии фиксируется наличие неровностей, точечных углублений, бороздок, пигментация разнообразного характера, чаще темно-коричневая, в отдельных случаях наблюдается утратившая блеск, тусклая, как мел, крапчатая эмаль. Сущность кариозного процесса, этиология которого еще недостаточно выяснена (к настоящему времени предложено около 400 теорий, объясняющих этиологию и патогенез кариеса зубов), выражается в нарушении связи между органическими и неорганическими компонентами твердых тканей зуба, образованных комплексными соединениями кальция-протеина. Фиксируются одновременно развивающиеся процессы дискальцинации и гиперкальцинации, что в конечном счете приводит к разрушению эмали и дентина, поскольку нарастание явлений декальцинации нарушает биологическую и механическую сопротив-

ляемость твердых тканей зуба. Развитию кариеса способствует недостаток фтора в питьевой воде. Этиология пародонтоза также недостаточно выяснена. Однако установлено, что его развитию способствует недостаток фтора в питьевой воде. Развитие патологического процесса при пародонтозе выражается в возникновении дистрофических изменений в комплексе тканей, именуемых параденциумом. Альвеолиз, атрофия десны и разрыхление периодонта ведут к расшатыванию зубов.

Считается также, что причиной пародонтоза и кариеса является прежде всего возникновение зубного налета из бактерий, продуктов их жизнедеятельности и веществ, содержащихся в слюне. Если позволить бактериям скапливаться, то они могут вызвать воспаление десен, пародонтоз. Вследствие взаимодействия с определенными химическими компонентами слюны зубной налет становится твердым и кальцифицированным, в результате чего образуются отложения зубных камней, которые уже нельзя удалить с помощью щетки. Некоторые бактерии, присутствующие в зубном налете, способны превращать сахар в кислоту, которая вызывает кариес. Прежде всего разрушается эмаль, а затем затрагиваются дентин и пульпа. Одним из наиболее важных, активно влияющих на биохимию зубного налета компонентов является фтор, содержание которого может быть в десятки и даже сотни раз больше, чем в слюне. Средняя концентрация фтора в зубном налете составляет 6 мг/кг, но может достигать 180 мг/кг, что в значительной мере зависит от его уровня в питьевой воде. Фтор оказывает угнетающее влияние на флору зубного налета. Считается, что кариесогенность зубного налета возрастает при употреблении с пищей большого количества углеводов и при снижении уровней кальция и фосфатов в слюне.

3. Биологическая роль и минеральный обмен фтора

Биологическое действие фтора обусловлено его способностью замещать ион гидроксила как в апатите костной ткани, так и в неминерализованных тканях, а также, предположительно, в активном центре ферментов [2, 21, 27]. Сущность и механизм действия фтора на животный организм во многом связаны с образованием комплексных соединений этого элемента с Са, Mg и другими элементами – активаторами ферментных систем. Угнетающее действие фтора на значительное число ферментов сопровождается нарушением межклеточного обмена в тканях, большая химическая активность фтора по сравнению с йодом приводит к тому, что фтор может быть конкурентом йода в синтезе гормонов щитовидной железы и таким образом влиять на ее функцию. Фтор влияет на обмен витаминов. Есть эпидемиологические данные, свидетельствующие о том, что среди населения, использующего воду с повышенным содержанием фтора (4-6 мг/л), отмечаются снижение тяжести атеросклероза и уменьшение летальности от сердечнососудистых заболеваний [269].

Фтор, как считают многие исследователи, является эссенциальным биоэлементом. В частности, В.В. Ковальский однозначно относит его к незаменимым элементам [60]. А.П. Виноградов [17, 18] включает фтор в группу элементов, формирующих биогеохимические провинции и эндемии так называемого второго типа: интерзональные биогеохимические провинции и эндемии, не имеющие связи с какой-либо определенной почвенно-климатической зоной и встречающиеся в различных регионах. По мнению [195], фтор, возможно, является эссенциальным элементом, действующим здоровью зубов и костей, однако его избыток служит причиной флюороза зубов и деформации костей. А.П. Авцын и др. [2] включают фтор в группу «условно эссенциальных элементов», считая, что его незаменимость все же нельзя считать окончательно доказанной. Авторы цитируемой работы убеждены, что, например, защитный эффект фтора (при кариесе зубов и остеопорозе) следует рассматривать скорее как результат его фармакологического действия. Тем не менее в этой же работе подчеркивается, что «в настоящее время в эссенциальности фтора... и в необходимости выделения соответствующих дефицитных состояния трудно сомневаться. Прови-

зорно выделяемые нами заболевания фтордефицитной природы..., приуроченные к различным периодам жизни человека, отображают вполне реальные патологические процессы. При этом они имеют прямое отношение к таким часто встречающимся заболеваниям, как кариес зубов и возрастной остеопороз» [2, с. 86]. А. Ленинджер [72] утверждает, что фтор – не лекарственный препарат, а эссенциальный элемент, присутствие которого в пище просто необходимо. По мнению этого исследователя, фтор бесспорно необходим для правильного формирования зубов и костей, поскольку, несмотря на то, что фторапатит составляет лишь небольшую долю кристаллических компонентов кости и зуба, именно его присутствие придает кристаллам гидроксилапатита, являющегося главным неорганическим компонентом костной и зубной ткани, прочность и кислотоустойчивость. Естественно, что два последних свойства во многом зависят и от содержания других компонентов. Фторид-ион, превосходя все прочие ионы по своей способности замещать ион гидроксила, включается в апатит либо в период формирования первичного кристалла, либо путем замещения OH^- в преобразованном минерале. Обычно преобладает второй из указанных процессов, особенно у взрослых особей. Фтор посредством реакции замещения соединяется с гидроксилапатитом, в результате чего образуется фторапатит ($[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]_3 \cdot \text{CaF}_2$). Фтор замещает OH^- в преобразованных кристаллах гидроксилапатита и поэтому это замещение происходит в первую очередь в наружных слоях эмали зубов толщиной 1-5 мкм, что заметно снижает их растворимость даже при незначительном общем повышении концентрации фтора в зубах. Предполагается, что существуют другие более сложные причины защитного действия фтора, такие, например, как изменение термодинамических характеристик эмали, облегчение процессов реминерализации под влиянием фтора, антибактериальное действие последнего. Согласно [250], фтор жизненно необходим не только для нормального развития зубов и костей, но и для нормального роста и развития всего организма, что было показано экспериментально (на лабораторных крысах).

В настоящее время установлено, что биологическая «незаменимость» фтора проявляется в определенных интервалах его содержания (так называемые пороговые концентрации). Известны также важнейшие заболевания, обусловленные хроническим дефицитом или хроническим избытком этого элемента у человека (табл. 1).

Таблица 1. Важнейшие заболевания, синдромы и главные признаки дефицита и избытка фтора у человека [2]

При дефиците фтора (гипофтороз)	При избытке фтора (гиперфтороз)
<p>Врожденный гипофтороз (?).</p> <p>Гипофтороз детей грудного и дошкольного возраста (запаздывание прорезывания зубов и специфическое поражение зубов молочного прикуса кариесом).</p> <p>Гипофтороз у детей школьного возраста (типичное поражение зубов кариесом; нестоматологические проявления почти не изучены).</p> <p>Гипофтороз у взрослых (типичный кариес зубов в эндемичных зонах с низким содержанием фтора в питьевой воде).</p> <p>Гипофтороз в старческом возрасте (прогрессирование типичного кариеса зубов, фторзависимый остеопороз скелета, склонность к переломам, особенно у женщин).</p> <p>Гипофтороз беременных (?).</p> <p>Акклиматизационный гипофтороз у приезжих жителей Севера.</p>	<p>Эндемический флюороз зубов.</p> <p>Эндемический флюороз костей скелета, в том числе калечащие формы.</p> <p>Миелорадикулопатии.</p> <p>Профессиональный флюороз (фторный ринит с носовыми кровотечениями; ринофарингит и фаринголарингит с язвенно-некротическими изменениями слизистой оболочки; остеосклероз скелета с петрификацией связочного аппарата; субатрофический и атрофический гастрит, фторный гепатоз, фторный гиперпаратиреоз, гипогонадизм, миокардиодистрофия, фторная панкреатопатия (?), фторная ретинопатия (?).</p> <p>Прочие разновидности флюороза (ятрогенный, соседский, винный, чайный и т. д.).</p>

Практически все неорганические соединения фтора обладают общетоксическим и раздражающим действием в отношении живых организмов [19, 20]. Острые отравления фтором и его соединениями встречаются редко и возникают главным образом при ингаляционном воздействии

фтористого водорода в производственных условиях [13]. Клиническая картина этой интоксикации складывается из местных и общих симптомов, причем местные признаки поражения глаз, дыхательных путей, а также кожи при легких и средних степенях отравления обычно выступают на первый план. Как правило, при остром отравлении (действие высоких концентраций) у живых организмов наблюдается общее угнетение и даже отмечаются случаи гибели; при хроническом отравлении (малые концентрации) большинство соединений фтора обуславливает развитие флюороза зубов и костей. Для многих неорганических соединений фтора характерно раздражающее действие на слизистые оболочки и кожу. Указанные последствия типичны для воздействия практически всех известных фторидов, а также для оксида фтора. Оксофторид углерода отличается преимущественно раздражающим действием.

Фтористый водород чрезвычайно токсичен; оказывает общетоксическое действие и сильно раздражает верхние дыхательные пути. Он действует на центральную нервную систему, вызывая приступы тетании. При очень высоких концентрациях в воздухе (до 200-400 мг/м³ при экспозиции в течение нескольких часов) у человека может наступить спазм гортани и бронхов с летальным исходом в результате кровоизлияний и отека легких. При хроническом отравлении развивается флюороз зубов и костей, а также формируются выраженные функционально-структурные нарушения. Фтороводород обладает эмбриотропным и мутагенным эффектами, что установлено на подопытных животных. В производственных условиях у человека он вызывает сильные ожоги слизистых оболочек и кожи вплоть до некроза первых и прободения носовой перегородки. При невысоких концентрациях этого вещества возникающие конъюнктивы и поражения роговицы обратимы. Токсическое действие свободного фтора заключается в обжигающем, разъедающем воздействии на живые ткани, которое усугубляется при взаимодействии с водой, в результате которого, как отмечалось, образуются еще более агрессивные и токсичные соединения: фтористый водород и оксид фтора. При соприкосновении с кожей пары фтора вызывают зуд, раздражение вплоть до появления пузырей, а также опухание лица, мацерацию кожи век, носогубных складок углов рта. Контакт с чистым фтором вызывает ожог II степени. При высоких уровнях фтора в воздухе наблюдается сильное раздражение верхних дыхательных путей (табл. 2).

Таблица 2. Острые эффекты с ростом концентраций газообразного фтора (Bhujbal, Gajendragadkar, 1978)

Фтор, ppm	Эффекты
3	Отсутствие прямых систематических эффектов
10	Многие люди испытывают дискомфорт
30	Все люди жалуются (недомогают) и протестуют против пребывания в среде
60	При краткой экспозиции наблюдается раздражение носовых проходов и трахеи глотки
120	Наивысший уровень, терпимость меньше чем 1 мин из-за жгучей боли кожного покрова

Как правило, соли фтористоводородной кислоты менее токсичны по сравнению с элементарным фтором и его оксидами [20]. Токсичная для человека доза F⁻ составляет 20 мг, летальная – 2 г [143]. Известны случаи тяжелых отравлений при передозировке фтора в питьевой воде; описан смертельный случай при местном лечении кариеса зубной пастой с содержанием фтора 1,23%. Согласно [151], при ежедневном употреблении свыше 30-40 мг фтора у человека может развиваться флюороз. По [99], остеопороз и деформирующий остеоартроз, относящиеся к области инволютивных изменений, равно как и доброкачественность фтористой гепатопатии, позволяют говорить о клиническом проявлении фтористой интоксикации в форме преждевременного старения, обусловленном старением коллагена и нарушением стромально-паренхиматозных взаимодействий.

Основным депо для фтора в животном организме являются кости и зубы (табл. 3, 4). Уровни фтора в костях человека изменяются в широких пределах и зависят от возраста индивидуума и

фторовой нагрузки. Например, в ребре новорожденного концентрация фтора составляет 50 мг/кг, в костях взрослых при «нормальной» фторовой нагрузке – 1000-5000 мг/кг, у больных флюорозом она возрастает до 8430-10520 мг/кг [2]. Обычно губчатые кости богаче фтором, чем трубчатые. На протяжении всей жизни человека в его костях происходит накопление фтора (табл. 4, 5). При дефиците этого элемента фиксируется его иммобилизация из костной ткани и поступление во внеклеточную жидкость, т. е. кости играют важную роль в регуляции содержания фтора.

Таблица 3. Распределение фтора в организме человека массой 56 кг, проживающего в населенном пункте с концентрацией элемента в питьевой воде в пределах 0,1-0,3 мг/л [24]

Орган	Фтор, мг
Кости и зубы	4025
Мышцы	6,44
Кожа	12,67
Жировая ткань	4,8
Внутренние органы	6,1
Кровь	0,3
Всего	4045,3

Таблица 4. Фтор (мг/кг) в органах и тканях человека (при потреблении питьевой воды с 0,09-0,42 мг/л фтора [25])

Органы и ткани	5-10 лет	50-50 лет	70-90 лет
Мозг	0,16	0,67	0,84
Мышцы скелета	0,14	0,25	0,31
Мышца сердца	0,49	0,72	-
Кровь	0,13	0,36	0,22
Легкие	0,31	0,52	0,71
Печень	0,24	0,38	0,67
Почки	0,41	0,68	0,54
Селезенка	0,28	0,81	-
Щитовидная железа	0,28	0,69	6,36
Поджелудочная железа	0,61	0,84	2,67
Надпочечники	0,72	1,73	4,1
Кожа	-	3,95	-
Эпидермис	-	37,0	-
Волосы	-	52,8	72,3
Ногти	67,0	75,4	89,0
Кости	310,0	450,0	882,0
Зубы	105,0	207,0	283,0

Оценка зубов как биомаркеров воздействия фтора на скелет свидетельствует о том, что зубы не очень хороший индикатор влияния фтора на кости, особенно в тех случаях, когда экспозиция ограничивается его оптимальными уровнями в питьевых водах [275]. Корреляция наблюдается лишь при очень высоких концентрациях фтора в питьевых водах (табл. 5-7). Индикатором фторовой нагрузки на человека могут служить ногти. Например, в Польше изучалось распределение фтора в ногтях 4-х групп людей: а) контрольная (потребление «нормальной» питьевой воды), б) потребляющая фторированную воду, в) живущая вблизи завода химических удобрений, г) рабочие указанного завода [227]. Была установлена прямая зависимость между уровнем фтора в ногтях и окружающей среде, хотя, как считает автор цитируемой работы, нельзя исключить прямую адсорбцию фтора у рабочих, контактирующих с его соединениями. В экспериментах показано, что волосы являются хорошим индикатором экспозиции фтором [261].

Мягкие ткани бедны фтором (см. табл. 4). Тем не менее его содержание в них может быть заметно повышенным в тех случаях, когда они находятся в контакте с фтором или затронуты патологической кальцификацией, например, стенки аорты при атеросклерозе [2]. Уровни фтора в коже и эпидермальных образованиях составляют 3-50 мг/кг.

Таблица 5. Содержание фтора в бедренных костях людей (уровень фтора в питьевой воде 0,1-0,3 мг/л) [22]

Возраст	Фтор в костях, мг/кг	
	Плод	
3 месяца		16,3
8 месяцев		25,7
	Дети	
1 год		98,
4 года		168,7
10 лет		210
	Взрослые	
20 лет		310
30 лет		385
40 лет		440
50 лет		520
60 лет		605
70 лет		660
80 лет		680

Таблица 6. Влияние различных концентраций фтора на человека [201]

Уровень фтора, мг/л	Влияние на человека
1	Снижение кариеса зубов
2 и более	Пятнистость эмали
5 и более	Некоторые признаки остеопороза
8 и более	10% остеопороза
20 и более	Калечащие эффекты
50 и более	Изменение щитовидной железы
100 и более	Рост ретардации (олигофрении)
125 и более	Поражение почек
Более 5 г	Смерть

Таблица 7. Биологическое действие и гигиеническое значение содержащегося в питьевой воде фтора [22]

Фтор, мг/л	Вид или характер действия	Примечание
<i>Воздействие на зубной аппарат человека</i>		
До 0,3 мг/л	Пораженность кариесом зубов в 3-4 раза больше, чем при 1 мг/л; флюороз I степени наблюдается у 3% населения	Для 1-го и 2-го климатических районов
0,3-0,7 мг/л	Пораженность кариесом зубов в 1,2-3 раза больше, чем при 1 мг/л; флюороз I степени наблюдается у 5-7% населения	То же
0,7-1,0 мг/л	Пораженность кариесом зубов почти минимальная; флюороз I степени наблюдается у 7-10% населения	То же
1,0-1,5 мг/л	Пораженность кариесом зубов минимальная; флюороз I степени наблюдается у 7-10% населения. II степени – у 3%	То же
1,5-2,0 мг/л	Пораженность кариесом зубов близка к минимальной; флюороз I и II степени наблюдается у 30-40% населения, III степени – у 3%	То же
<i>Воздействие на скелет человека</i>		
1 мг/л	Уменьшение частоты случаев задержки окостенения у детей и случаев остеопороза у пожилых людей	
2 мг/л	То же	
2,5-3 мг/л	Рентгенографически обнаруживаемая начальная стадия остеосклероза у отдельных лиц	В жарком климате
4-6 мг/л	То же	В умеренном климате
8 мг/л	Рентгенографически выраженный остеосклероз у 10-15% населения, но клинически легкая форма	В теплом климате
6-7 мг/л	Остеосклероз через 20-30 лет	В жарком климате или при других отягчающих обстоятельствах
10-20 мг/л	Тяжелый остеосклероз через 10-15 лет, у детей задержка роста	То же
20 мг/сут	Выраженный флюороз скелета через 15-30 лет	

Концентрации фтора в крови людей, действующей как транспортная среда для фторидов, обычно варьируются в пределах 0,03-0,15 мг/л [1]. По данным [143], в крови «нормального» человека содержится 0,5 мг/л этого элемента. Фтор в крови (в плазме, в эритроцитах или на них [27]) находится в соединении с альбумином [84]. Фториды в сыворотке крови человека присутствуют как в ионной, так и в неионной формах. С возрастом в крови наблюдается увеличение содержания фтора. Следует отметить, что уровни общей концентрации фторидов в плазме, описанные в литературе до 1965 г., отличаются на несколько порядков, от уровней, сообщенных позднее [27]. Эти расхождения могут объясняться различиями характеристик аналитических методов. В районах с оптимальным уровнем фтора в воде содержания его в молоке женщин находились в интервале 0,2-0,3 мг/л [86]. При поступлении фтора в организм женщин в дозе 0,82 мг/сут в грудном молоке установлено 0,09 мг/л фтора, в моче – 0,42 мг/л; при увеличении дозы поступления до 58 мг/сут количество фтора в грудном молоке возросло до 0,138 мг/л, в моче – до 4,4 мг/л [24]. Фтор в грудном молоке связан с казеином (до 25%) и (большая часть) с альбумином.

Суточная потребность взрослого человека во фторе оценивается в 1-1,5 мг [94]. Потребление фтора человеком составляет в областях, бедных этим элементом, 0,4-2 мг/день, а при фторировании воды оно возрастает до 2-3 мг [135]. Согласно [139], поступление фтора в организм (пища + вода) составляет 1,8 мг/сут; выделение с мочой – 1 мг/сут, с фекалиями – 0,15 мг/сут, прочие выделения – 0,65 мг/сут. В США в 1950-е гг. (до введения фторирования воды) поступление фтора во взрослый организм оценивалось в 0,45-0,55 мг в день и определялось в основном продуктами питания [188]. В 1960-70-е гг. в городах с фторированием питьевой воды количество фтора на человека в день составляло 2,6-4,3 мг (1,7-3,4 мг с продуктами и напитками и 0,9 мг с водой), а в городах без фторирования воды 1,1-1,3 мг (0,8-1,0 мг с продуктами и напитками и 0,3 мг с водой). В начале 1990-х гг. в США суточное поступление фтора для возрастной группы 11-19 лет оценивалось в 1,9 мг; для взрослых от 20 до 64 лет – 2,4 мг; только для мужчин (20-64 лет) – 2,7 мг.

Для фтора (в отличие от многих других химических элементов) не имеют значения пути его введения в организм (ингаляционный, алиментарный, парентеральный), так как этот элемент свободно (без носителя) проникает в кровь и быстро элиминируется с мочой, а также селективно адсорбируется в высокоминерализованных тканях [2]. Основной путь поступления фтора в организм – это желудочно-кишечный тракт, причем наибольшая адсорбция элемента происходит в тонкой кишке. Максимальная концентрация фтора в крови после перорального введения наблюдается через 60 мин. и составляет 80% от введенной дозы. Считается, что фтор быстро абсорбируется в результате пассивной диффузии по градиенту концентрации. На скорость и степень абсорбции оказывают существенное влияние количество поступивших фторидов, их растворимость, особенности питания и физиологическое состояние организма. Потребление фторидов человеком определяется их содержанием в воздухе, воде и пище. Средний объем воздуха, вдыхаемого взрослым человеком, составляет приблизительно 20 м³ в сутки [27]. Таким образом, если даже концентрация фтора в воздухе городов иногда достигает 2 мкг/м³, то количество ингалированного фтора составит лишь 0,04 мг/сут. Профессиональное воздействие может существенно увеличивать ингаляционное потребление фтора (до 10-25 мг/сут). Загрязнение пылью производственных помещений также может увеличивать его пероральное поступление. Известны продукты питания, обогащенные фтором и, таким образом, являющиеся важными источниками поступления его в организм людей. Тем не менее практически всегда важнейшим источником поступления фтора в организм человека, за исключением случаев профессионального и промышленного воздействия, является питьевая вода (табл. 8, 9). Этот путь поступления фтора возрастает в условиях жаркого климата. Согласно [22], флюороз зубов возникает в том случае, если поступление фтора в организм превышает 0,1-0,15 мг/кг массы тела в сутки.

Таблица 8. Сравнительное значение разных путей поступления фтора в организм взрослых людей [111]

Фтор в воде, мг/л	Поступление фтора в неделю, мг				Доля поступления с водой, %
	Только вода	Только воздух	Только пища	Общее	
0,5	7,0	0,0	7,0	14,0	50
1,0	14,0	0,0	7,0	21,0	67
1,5	21,0	0,0	7,0	28,0	75

Примечание. Поступление фтора с пищей 1 мг/сутки; потребление воды 2 л/сут; доля поступления из воздуха незначительна; поступление при других путях воздействия в этих расчетах не учитывалось.

Таблица 9. Поступление фтора в организм взрослого человека в зависимости от водопотребления, концентрации его в питьевой воде и различного содержания в пище [22]

Водопотребление, л/сут	Концентрация в воде, мг/л	Поступление					
		С выпиваемой водой, мг/сут	С водой, мг/кг массы тела	С пищей, мг/сут	С пищей, мг/кг массы тела	Общее, мг/сут	Общее, мг/кг массы тела
1	0,1	0,1	0,001	0,5	0,007	0,6	0,008
1	0,1	0,1	0,001	0,8	0,011	0,9	0,001
1	0,1	0,1	0,001	1,2	0,017	1,3	0,018
2	0,1	0,2	0,003	0,5	0,007	0,7	0,010
2	0,1	0,2	0,003	0,8	0,011	1	0,014
2	0,1	0,2	0,003	1,2	0,017	1,4	0,020
6	0,1	0,6	0,009	0,5	0,007	1,1	0,016
6	0,1	0,6	0,009	0,8	0,011	1,4	0,020
6	0,1	0,6	0,009	1,2	0,017	1,8	0,026
1	1	1	0,014	1,1	0,016	2,1	0,030
1	1	1	0,014	1,4	0,020	2,4	0,034
1	1	1	0,014	1,8	0,026	2,8	0,040
2	1	2	0,029	1,1	0,016	3,1	0,044
2	1	2	0,029	1,4	0,020	3,4	0,048
2	1	2	0,029	1,8	0,026	3,8	0,054
6	1	6	0,086	1,1	0,016	7,1	0,100*
6	1	6	0,086	1,4	0,020	7,4	0,106*
6	1	6	0,086	1,8	0,026	7,8	0,110*
1	1,5	1,5	0,021	1,4	0,030	2,9	0,041
1	1,5	1,5	0,021	1,7	0,020	3,2	0,045
1	1,5	1,5	0,021	2,1	0,024	3,6	0,051
2	1,5	3	0,042	1,4	0,030	2,9	0,062
2	1,5	3	0,042	1,7	0,024	3,2	0,066
2	1,5	3	0,042	2,1	0,024	3,6	0,072
6	1,5	9	0,130	1,4	0,030	2,9	0,150*
6	1,5	9	0,13	1,7	0,044	3,2	0,154*
6	1,5	9	0,130	2,1	0,044	3,6	0,160*
1	4	4	0,057	2,4	0,044	6,4	0,090
2	4	8	0,110	2,4	0,097	11,2	0,160*
6	4	24	0,340	2,4	0,0997	27,2	0,380*
1	10	10	0,140	6,8	0,097	16,8	0,240**
2	10	20	0,28	6,8	0,0997	26,8	0,390**
6	10	60	0,840	6,8	0,097	66,8	0,950***

* Условия, при которых возможна легкая (I и II) степень поражения флюороза зубов.

** Условия, при которых возможны выраженные поражения флюорозом зубов (III и IV степень), а при 10-20-летнем употреблении воды – флюороз скелета.

*** Генерализованный флюороз с выраженным поражением органов, кроме твердых тканей.

Всасывание фтора зависит от количества кальция и фосфатов в пищевом рационе: первый снижает, вторые усиливают этот процесс. Скорость всасывания зависит и от дозы фтора (чем меньше доза, тем быстрее всасывание). Физиологически инертные комплексные соединения фтора с ковалентной связью (KPF₆, KBrF₄ и др.) всасываются быстрее, чем физиологически активные фториды, и выделяются с мочой, не задерживаясь в организме. Международная комиссия по ра-

диологической защите для всех соединений фтора величину всасывания считает равной 1. По данным [135], резорбция различных соединений фтора изменяется в 3-4 раза и зависит от их растворимости, величины и характера диссоциации, поступающего количества, от формы введения (раствор, твердое вещество) и от сопутствующих химических элементов. Некоторые элементы и вещества, принятые с пищей или питьевой водой, тормозят (соли магния, кальция, алюминия), другие усиливают (жиры, дефицит витамина С, молибден) усвоение фтора живым организмом. Молоко снижает его всасывание, как и питание, богатое кальцием (биологическое использование снижено до 60%). Резорбция фтора происходит очень быстро, начинаясь уже в желудке, и уровень его в плазме достигает максимума уже через 30 мин. и, как установлено в экспериментах, сильно зависит от кислотности желудочного содержания: при низкой кислотности усвоение фтора было более быстрым [278]. После перорального приема фторида более 90% его абсорбируется посредством простой диффузии, главным образом, в двенадцатиперстной кишке и в верхних отделах тощей кишки [106]. Согласно обобщению [84], проникновение фтора через плазматическую мембрану происходит по принципу простой диффузии. Хорошо растворимые соединения фтора, поступающие в желудок, быстро всасываются, частично еще в полости рта (30-40% в желудке, причем желудочный сок способствует растворению многих соединений фтора, и до 60-70% – в кишечнике). Естественно, что чем выше растворимость соединения, тем больше величина его всасывания (Ca_2F – 62%, NaF – 96%). Если же соединения фтора поступают в организм в растворенном виде, то по степени поглощения (в среднем 93-97%) они мало различаются. Фтор, потребляемый с водой, усваивается организмом практически полностью [111]; содержащийся в пище усваивается на 20% меньше, чем из воды [84]. Даже фтор жидких продуктов всасывается на 5-10% меньше и медленнее, нежели поступающий с водой. Фтор грудного молока всасывается медленнее, чем фтор воды, однако коэффициент их усвоения практически одинаков [24]. Фториды после их поглощения поступают в кровь и распределяются во внеклеточной жидкости [84]. Регуляция содержания фтора в крови осуществляется главным образом двумя системами – скелетом и почками, в меньшей степени кожей. В поддержании равновесия фтора особую роль играют почки, реагирующие на увеличение уровня фтора в крови усиленным выведением его. Фтор удаляется из крови путем фильтрации в клубочках, а скорость экскреции связана с незначительной реабсорбцией его в канальцах (46-77%) [22]. Из организма фтор выводится с мочой (до 90%) и с калом (7-15%); прочие пути выведения – пот, слюна, ногти, волосы и др. – играют второстепенную роль. С калом выводится неувоившийся фтор, а также его часть, выделяемая с секретами пищеварительного тракта. Концентрация фтора в поте составляет 0,007-0,18 мг/100 мл [84]. При концентрации в 0,1 мг/100 мл с потом может выводиться до 0,65 мг фтора в сутки. При таких темпах количество выводимого с потом фтора достигает 25-65% (от поступившего в течение суток). Чрезвычайно малое количество фтора выделяется с ногтями (0,0012 мг/сут) и волосами (0,017 мг/сут) [22]. При разовом поступлении большой дозы фтора в организм около половины его откладывается в костях; остальной фтор выводится с мочой. За 3 часа с мочой выделяется 20-25 % введенного фтора, за 6 часов – 28-32%, за 12 – 40-42%, за 24 – 60-65% [22]. По [135], 40-70% суточного поступления фторидов, частично эндогенного происхождения, выделяются с мочой, 5-11% с калом. При дефиците фтора происходит его мобилизация из костной ткани и поступление во внеклеточную жидкость. Фиксация фтора скелетом является основным механизмом удаления его из кровотока. При заболеваниях почек выделение фтора, более или менее ограниченное, может привести к его высокой аккумуляции в скелете и к флюорозу. В общем случае темпы выведения фтора из организма человека зависят от ряда факторов, среди которых особое значение имеют общее состояние здоровья и предшествующая фторовая нагрузка. Биологический период полувыведения фтора из организма человека в целом равен 808 сут, для костей – 1450 сут, мягких тканей – 11 сут [84]. Обычно у здоровых взрослых

людей существует прямая связь между содержанием фтора в моче и в употребляемой ими питьевой воде [257]. Это позволяет по средней концентрации фтора в моче прогнозировать степень опасности эндемического флюороза. Например, при повышении концентрации фтора в питьевой воде в 23 раза уровень его содержания в моче возрастал примерно в 19 раз, тогда как в крови всего в 3 раза. Поскольку с возрастом способность костной ткани к накоплению фтора падает, то его выделение с мочой возрастает, т. е. степень удержания фтора с возрастом снижается. Поэтому для целей практического удобства при соответствующих исследованиях считается, что организм взрослых людей находится в состоянии фторового «равновесия», при котором присутствующий в организме фтор отлагается в обызвешенных тканях, а основная часть остального фтора содержится в плазме, т. е. становится доступной для выведения из организма [111]. Известно мнение о существовании плацентарного барьера по отношению к фтору [22]. Как правило, содержание фтора в скелете плода невелико, но может возрасти в процессе внутриутробного развития. По мнению [2], причиной ограниченного поступления фтора в организм плода может служить не столько существование указанного барьера, сколько способность скелета и почек матери исключать фтор из кровотока. Имеются данные, указывающие на возможность фтора достаточно легко преодолевать плацентарный барьер. Например, при исследовании мертворожденных плодов, матери которых в начале беременности употребляли богатую фтором воду, было установлено, что содержания фтора в зубах и костях этих плодов были в 4-5 раз выше по сравнению с уровнем фтора в аналогичных тканях плодов, матери которых употребляли воду с низкой концентрацией элемента [28].

При хроническом отравлении фтором в скелете человека и животных находят 4 различных заболевания костей, встречающихся и в сочетаниях [135]: остеосклероз (у человека), остеомаляция (у человека и жвачных животных), вторичный гиперпаратиреоз (у человека и овцы) и остеопороз (у крыс). Эти часто противоположные данные – с одной стороны, тяжелый остеосклероз, с другой, остеопороз и остеомаляция – делают понятной путаницу в представлениях о действии фторидов на скелет. Как уже отмечалось, К. Рохольм [241] первым сделал попытку объединить эти данные одной теорией о дозах. Он нашел, что малые дозы фтора у старых крыс и у людей вызывают остеосклероз, а большие дозы остеопороз и остеомаляцию, особенно у растущих животных. По мнению [135], крысы крайне резистентны к фтору и поэтому не подходят в качестве модели флюороза. Тем не менее клинические проявления высокого потребления фтора в существенной мере зависят от его дозы [106]. Например, потребление фтора от 2 до 4 мг в сутки вызывает пятнистость эмали прорезывающихся зубов. При суточном потреблении 8 мг фтора распространенность рентгенологически очевидного остеосклероза составляет 10%. Потребление от 20 до 80 мг в сутки может вызвать инвалидизирующий флюороз через 10-20 лет, который характеризуется высокой плотностью кости, экзостозами, неврологическими осложнениями из-за чрезмерного костного роста, остеоартритом и кальцификацией связок. Однако даже в отсутствие симптомов флюороза часто наблюдается исключительное увеличение костной массы. Отмечено три стадии влияния фтора на скелетную структуру: 1) фторирование кости (т. е. увеличение содержания фтора без определяемых изменений в костной структуре), возникающее при содержании фтора в кости менее 2500 мг/кг; 2) пятнистость кости (схожая с пятнистостью эмали зубов), которая развивается при уровнях фтора от 2500 до 5000 мг/кг; 3) флюороз кости (объективные и рентгенологические отклонения от нормы), развивающиеся при уровнях фтора в костях более 5000 мг/кг. В последующие годы были выявлены два эффекта фтора на метаболизм костной ткани. Первый определяется действием на предшественники остеобластов, при котором фтор проявляет митогенную активность. Остеобластные клетки лиц, страдающих остеопорозом, усиливают синтез ДНК при применении фтора, что подтверждено гистологическими исследованиями [217]. Другой механизм действия фтора на костную ткань обусловлен связыванием его ионов с кристаллами гидроксилатапата;

при этом гидроксильная группа в кристалле замещается ионом фтора и образует фторгидроксилапатит. Фториды могут увеличивать содержание внутриклеточного кальция, усиливать митогенный эффект трансформирующего фактора роста на остеообласты. Если же содержание фтора в костях достигает токсического уровня, то появляются дефекты минерализации и гистологически выявляется диффузная или локальная остеопороз.

Согласно [135], влияние фтора на скелет проявляются в трех основных направлениях. Фтор способен оказывать прямое действие на клетки либо в связи с высоким местным содержанием этого элемента вблизи от новообразованных кристаллов, либо облегчая проведение электрических импульсов при образовании фтористого апатита, что ведет к стимулированию остеообластов. Авторы цитируемой работы также допускают возможность прямой стимуляции остеообластов фтором, вероятно, путем стимуляции ферментов, что объясняет сильное остеобластическое действие фтора, особенно при профессиональном флюорозе человека. Таким образом, фтор не только увеличивает отложения в костях кальция и других минералов (минерализующий эффект), но и способствует новообразованию костной ткани (оссифицирующий эффект). Оссифицирующий эффект фтора достигается стимуляцией остеообластов к пролиферации с новообразованием остеоида. По общему выражению Франке и Рунге [135], фтор – «кнут» для остеообластов. Остеокласты также первично стимулируются фторидами, причем в силе этой стимуляции играет роль индивидуальная реакция, а также имеет значение высокое местное содержание фтора, которое возникает при резорбции кости (распад фторсодержащего минерала). При этом фтор также прямо влияет на ферменты. Третье действие фтора на кость касается ее минерального состава, что проявляется в улучшении кристаллической структуры минерала путем совершенствования кристаллической решетки, образования фторапатита или превращения брушита и октокальций-фосфата в апатит. Показано, что улучшенная кристаллизация возникает с увеличением размера кристаллов, которые реагируют медленнее, они менее водорастворимы и обладают лучшей химической стабильностью. Все это приводит к угнетению резорбции кости. Однако, как считают авторы [135], понижение растворимости минералов не является главным проявлением действия фтора на кость. По их мнению, этот процесс длится намного дольше, чем превращение большего количества гидроксилапатита во фторапатит, так как половина костной массы человека перестраивается только за 10-20 лет, а эффект фтора проявляется уже через несколько недель или месяцев. Поэтому улучшенная минеральная стабильность – лишь часть картины, возникающей при хроническом воздействии фтора. Одним из серьезных факторов нарушения минерализации кости при поступлении фтора является недостаток кальция в пище. На все упомянутые выше процессы в кости, кроме того, оказывают значительное влияние возрастные и индивидуальные различия.

По мнению [1], для объяснения токсического эффекта фтора значение имеют следующие факторы: 1) состояние здоровья человека до начала контакта с фтором и в течение периода интоксикации, а также индивидуальная чувствительность к нему организма; 2) характер химических соединений фтора, поступающих в организм, принимая во внимание его кумулятивные свойства при обязательном учете социальных и экологических условий жизни индивидуума; 3) в каком периоде индивидуального развития повышенные концентрации фтора начинают поступать в организм, а именно: в периоды эмбрио- и фетогенеза, с момента рождения, после смены молочных зубов на постоянные или после окончания формирования костного скелета.

4. Гипофтороз

Гипофтороз, т. е. фтородефицитное состояние человека, характеризуется развитием кариеса зубов и остеопороза. Многие авторы рассматривают эти заболевания как сложный патологический

процесс, являющийся результатом воздействия на организм различных эндо- и экзогенных факторов, а не только следствием дефицита фтора; важная роль в развитие кариеса зубов придается микробному фактору. В качестве первичных патогенетических факторов возникновения указанных заболеваний называется также нарушение белкового обмена. Особую остроту имеет проблема старческого гипопародонтоза из-за столь частых в преклонном возрасте костных переломов [2]. В этиологическом, патогенетическом и нозологическом отношении проблема гипопародонтоза изучена недостаточно полно. Литературные данные по вопросу о влиянии низких концентраций фтора (менее 0,5 мг/л) питьевой воды на организм человека немногочисленны, отрывочны и не дают оснований для установления каузальной зависимости состояния здоровья населения от низкого содержания этого элемента в окружающей среде, кроме четко коррелированной связи дефицита его поступления в организм и кариеса зубов [1].

4.1. Кариес зубов

В настоящее время основным механизмом возникновения кариеса зубов считается прогрессирующая деминерализация твердых тканей зуба под действием органических кислот, образование которых связано с длительной ферментативной деятельностью микроорганизмов, а формирование дефекта в твердых тканях зуба есть заключительный этап результативного действия целого ряда кариесогенных факторов, среди которых наиболее важную роль в этиопатогенезе кариеса играют [12]: 1) микрофлора полости рта; 2) характер и режим питания, содержание фтора в питьевой воде; 3) количество и качество слюноотделения; 4) общее состояние организма; 5) экстремальные воздействия на организм. К общим кариесогенным факторам относятся: 1) неполноценная диета и особенности микроэлементного состава питьевой воды; 2) соматические заболевания, сдвиги в функциональном состоянии органов и систем в период формирования и созревания тканей зуба; 3) экстремальные воздействия на организм; 4) наследственность, обуславливающая неполноценность структуры и химический состав ткани зубов; неблагоприятный генетический код. Местными кариесогенными факторами являются: 1) зубная бляшка и зубной налет, избивающие микроорганизмами; 2) нарушение состава и свойств ротовой жидкости, являющейся индикатором состояния организма в целом; 3) липкие пищевые остатки углеводной природы в полости рта; 4) изменение резистентности зубных тканей, обусловленное неполноценной структурой и отклонениями в химическом составе твердых тканей зуба; 5) патологические состояния пульпы зуба; 6) состояние зубочелюстной системы в период закладки, развития и прорезывания постоянных зубов. Кариесогенные факторы могут быть различной интенсивности и разного характера, разные варианты их взаимодействия способствуют возникновению кариеса, однако ведущим является микрофлора полости рта. Признано, что кариозный процесс может развиваться при наличии микроорганизмов в полости рта, избыточном количестве углеводов в пище и контакте углеводов и микроорганизмов с эмалью зуба. Некоторые авторы считают, что для возникновения начального кариеса зубов нужна только одна причина – недостаточное поступление в организм фтора, что вызывает появление в зубах кариозных пятен [70]. Без недостатка фтора – нет начального кариеса, а оптимальные количества фтора предупреждают начальный кариес и прекращают прирост развившегося кариеса зубов (если прирост развившегося кариеса зубов все же имеется, значит, поступление фтора не было оптимальным). По некоторым данным, совместное использование жевательной резинки, содержащей ксилит, и фторидов является более эффективным способом профилактики кариеса, чем использование только фторидов. Однако в этой области для окончательных выводов требуется провести дополнительные исследования.

Тем не менее, при прочих равных условиях, дефицит фтора, судя по всему, может быть одним из основных факторов в этиологии кариеса зубов. Действительно, медицинская практика накопила достаточно наблюдений, согласно которым кариес зубов следует рассматривать в качестве маркера гипоплороза внешней среды, в первую очередь питьевой воды [2]. Кариес зубов является также частным выражением гипоплороза организма. Гипоплороз (особенно детей школьного возраста), выражающийся в кариесе зубов, представляет самое массовое заболевание в мире (он встречается у не менее 60-70% населения многих стран мира). Особенно актуальна, в силу различных причин, проблема кариеса зубов для многих регионов быв. СССР. Например, в начале 1960-х гг. пораженность населения кариесом во многих городах и регионах СССР была экстремально высокой: в Ташкенте 70,1%, Минске 80,6%, Петрозаводске 92,5%, Санкт-Петербурге 96,2%, Ступине 87,2%, в Закарпатской области 70%, Хабаровске, Биробиджане и Комсомольске-на-Амуре (у детей) 68,4%, 64% и 80,1% соответственно [85]. Отмечалась причинная связь между фтором в питьевой воде и заболеваемостью населения кариесом, причем население северо-западных районов СССР было поражено кариесом зубов в большей степени, чем, например, население Ташкента, при идентично низких уровнях фтора в питьевой воде (0,1-0,3 мг/л). По [110], в России к 40 годам люди имеют в среднем 6 удаленных зубов, тогда как в Европе этот показатель в три раза меньше.

Регионы, где содержания фтора в питьевой воде менее 0,5 мг/л, традиционно считаются опасными с позиций гипоплороза. Показателен пример с городами Вязьма и Ярцево (Смоленская область), которые в период исследований были сопоставимы по количеству жителей, условиям жизни и питания, но резко различались по уровню содержания фтора в питьевых водах (0,08 и 1,80 мг/л соответственно). Так, в г. Вязьме было поражено кариесом 87% населения, в г. Ярцево – только 32% [102]. В одном из муниципалитетов Бельгии (Лёвен) концентрации фтора в питьевых водах не превышают 0,3 мг/л [175]. Искусственного фторирования питьевой воды нет. В январе-июне 1995 г. было проведено обследование 750 детей (из более 4000) данного муниципалитета с целью оценки распространения у них флюороза и кариеса зубов. Обследовались дети трех возрастных групп: 3 года (200 детей), 4 года (200 детей), 5 лет (350 детей). Установлено, что доля детей, свободных от кариеса, составила: 69% (3 года), 57% (4 года), 52% (5 лет). Ранние признаки флюороза зубов были идентифицированы: 19% (3 года), 17% (4 года) и 9% (5 лет). Авторы [124] отмечают этиологическую роль фтора в возникновении кариеса зубов у детей, проживающих в некоторых районах Читинской области, где уровни этого элемента в питьевой воде составляют 0,08 мг/л. При введении фтористого натрия у детей наблюдалось снижение заболеваемости. Кариес зубов широко распространен в Закарпатье, где питьевые воды отличаются низкими концентрациями фтора: в предгорных районах в среднем 0,02-0,08 мг/л, в пределах низменных территорий 0,10-0,15 мг/л [79]. В природных водах Тамбовской области среднее содержание фтора составляет 0,6 мг/л, причем в речных и озерных водах не более 0,5 мг/л (табл. 10). Сходная ситуация наблюдается в Куйбышевской, Ульяновской, Липецкой, Пензенской, Белгородской, Рязанской областях, в Чувашии.

Таблица 10. Распределение фтора в природных водах Тамбовской области [29]

Фтор, мг/л	Артезианские скважины, %	Колодцы, %	Водопровод населенных пунктов, %
до 0,5	50	70	67
0,5-0,7	21	16	23
0,7-1,2	26	13	10

Интересные данные были получены итальянскими исследователями, изучившими останки 53 человек, погребенных в Помпеях и Геркулануме под пеплом и лавой во время извержения Везувия в 79 г. («Зеленый мир», 1995, № 29). Так, из 1275 обследованных зубов кариесом были за-

тронуты лишь 49. Известно, что на территории Британии уровень заболеваний кариесом зубов в то время был втрое выше. По мнению исследователей, причина заболеваемости кариесом у жителей Помпей и Геркуланума связана с тем, что вода в окрестностях Везувия содержит повышенные уровни фтора. Многие из исследованных зубов имели характерные для гиперфтороза изменения, а анализы зубной эмали показали высокие концентрации фтора.

Имеющиеся на сегодня данные не позволяют однозначно утверждать, что кариес поражает людей повсеместно и равномерно. Например, в Сибири есть территории, где при обследовании населения на кариес выявляется до 70-90% больных с высоким индексом поражения (4-6 и более кариозных зубов на одного обследованного), тогда как в других районах количество больных значительно ниже (40-50% и меньше), а среднее число кариозных зубов не превышает 1,5-2 на одного человека [78]. К тому же, как хорошо известно, кариес зубов распространен не только в районах с недостатком фтора в питьевых водах и пище, но и поражает людей, проживающих в районах с «нормальным» или даже с повышенным содержанием этого элемента в питьевой воде. Более того, в разных географических зонах интенсивность поражения населения кариесом зубов, даже при одинаково низком содержании фтора в питьевой воде, может быть различной. Большинство исследователей приходят к выводу, что для развития этого заболевания определенное значение имеют местные природно-климатические факторы, особенности питания, социально-бытовые условия и т. п., а также общий химический состав питьевых вод. Так, кариес зубов интенсивнее проявляется при одновременно низких содержаниях в воде фтора, кальция и магния. Хорошо известно, что оптимальное содержание фтора в питьевой воде повышает резистентность зубов к кариесу, при высокой концентрации этот элемент не оказывает противокариесного действия, что, в частности, проявляется в достаточно интенсивном развитии кариеса зубов в очагах флюороза. Определенное значение имеет и индивидуальная чувствительность человека к недостатку фтора [8].

Стоматологическое обследование 1200 детей разных возрастных групп (3, 6, 9 и 12 лет, по 300 человек), родившихся и проживающих примерно в одинаковых социально-бытовых условиях в одном из районов г. Волгограда, где уровни фтора в питьевой воде составляют 0,18-0,22 мг/л, показало, что состояние твердых тканей зубов определяется наличием комплекса факторов, среди которых приоритетное значение имеют [54]: 1) для развития декомпенсированной формы кариеса – низкая обеспеченность фторидами, высокая заболеваемость, частый прием антибиотиков, искусственное вскармливание, нарушения в питании, неблагоприятные показатели в системе «слюна-налет-эмаль», позднее начало чистки зубов, использование только гигиенических зубных паст, отсутствие применения профилактических препаратов общего и местного действия; 2) для развития флюороза – раннее начало использования фторидных зубных паст, сочетающееся с привычкой проглатывания паст, неконтролируемый прием фторидов, короткий период грудного вскармливания, редкое употребление молочных продуктов, длительное пребывание в условиях загрязненной воздушной среды. Установлено, что у всех детей, проживающих в указанном районе Волгограда, снижена (по сравнению с нижним уровнем нормы) обеспеченность организма фторидами: при наличии здоровых зубов или флюороза – в 1,3-1,6 раза, при декомпенсированной форме кариеса – в 1,6-2,3 раза. У детей 3-12 лет среди заболеваний твердых тканей зубов первое место по распространенности занимает кариес (71-96%), который у 20% детей развивается в декомпенсированной форме, второе место – пятнистость эмали (30-48%), третье – легкие формы флюороза (7-19%), четвертое – гипоплазия (2-10%) и травма зубов (2-8%). Выявлена неодинаковая восприимчивость детей к фторидам: экскреция фторида с мочой после фторидной нагрузки у детей со здоровыми зубами увеличивалась в 1,9 раза, с декомпенсированной формой кариеса – в 1,9-2,0 раза, с флюорозом – в 1,5 раза. Суточное поступление фторида значительно превышало нижний уровень консервативной границы физиологической нормы лишь у детей со здоровыми зубами (в среднем на 34%).

В последние годы появились работы, в которых рассматривается роль различных микроэлементов в развитии заболеваний зубов. В частности, установлено, что при кариесе зубов в последних понижено содержание Ni, тогда как количество Mn повышено (в сравнении со здоровыми зубами). Есть сведения, что при глубоком кариесе количество Sn и Pb увеличивается, а при поверхностном и среднем – снижается, причем как в молочных, так и постоянных зубах. Гистохимические и электронно-микроскопические исследования нормальных и кариозных зубов показали, что в кариозной эмали уменьшено содержания кальция, фосфора, углекислоты и увеличено количество аминокислот. Изучение обмена фосфора нормальных и больных зубов позволило обнаружить изменения в обмене этого элемента в эмали зубов с белым пятном и отсутствие фосфора в этой стадии в дентине и цементе. Известно также, что при заболевании кариесом активность фосфатаз достигает наибольшей интенсивности в участках деструкции дентина. Показано, что в городах интенсивность проявления кариеса зубов находится в прямой зависимости от уровня загрязнения воздуха [53]. Например, исследования заболеваемости кариесом и макро- и микроэлементного состава слюны и тканей зубов у детей, проживающих в двух районах г. Алматы, отличающихся степенью загрязнения атмосферного воздуха пылью, оксидами азота, сернистым газом, свинцом и оксидом углерода, показали, что между степенью загрязнения воздуха и течением кариеса имеется определенная зависимость (особенно с содержанием оксида углерода). Загрязнение воздуха отражалось также на уровнях макро- и микроэлементов в слюне детей. Авторы предположили, что рост концентрации химических элементов в слюне снижает усвоение эмалию фтора и усиливает деминерализацию, что является фактором повышенного риска развития кариеса вследствие изменения минерального обмена в полости рта, нарушения гомеостазиса и снижения защитных свойств слюны. Исследования, выполненные в Сомерсете, где в почвах встречается Cd в значительных количествах (горнодобывающие территории), не выявили четкой взаимосвязи между концентрациями этого металла и распространением кариеса зубов (Сомерсет – один из районов, отличающихся повышенным распространением этого заболевания в Англии). Было установлено, что для развития кариеса зубов решающее значение имеет содержание свинца в пище, а не в воде или в воздухе. При этом повышенное содержание фтора в питьевой воде не уменьшает риск заболевания [153]. В другом исследовании было показано, что молярное соотношение Zn/Cu в образцах цельной слюны у студентов-добровольцев было достоверно понижено у лиц с более 3 кариесными зубами по сравнению с лицами без наличия кариеса [167].

В настоящее время около 5% всего населения земного шара (примерно 260 млн. человек) пьют фторированную воду. Однако вопрос об установлении физиологических границ поступления фтора при реализации программ фторпрофилактики кариеса все еще остается открытым и согласия по дозировкам фторидов, которые могут оказать кариестатический эффект и не вызвать при этом флюороз зубов, до сих пор нет [8].

4.2. Остеопороз

Остеопороз (разреженность, rareфикация, деминерализация кости), нередко определяемый как потеря костного вещества со скоростью, превышающей нормальные «физиологические» показатели [27], является одним из наиболее распространенных заболеваний костной ткани, при котором происходит изменение ее структуры, что приводит к повышению хрупкости костей и увеличению риска их переломов даже при минимальных травмах. Остеопороз может быть причиной переломов любой локализации, но наиболее характерны переломы проксимального отдела бедра, тел позвонков и дистального отдела предплечья. Особую опасность представляет отсутствие выраженных симптомов на начальных стадиях заболевания, которое развивается постепенно и кли-

нически нередко выявляется уже после немотивированных переломов, что послужило основанием назвать его «скрытой эпидемией» [112]. По данным ВОЗ, остеопороз среди неинфекционных заболеваний занимает четвертое место после сердечнососудистых, онкологических заболеваний и сахарного диабета, а частота переломов, связанных с остеопорозом, во всем мире имеет тенденцию к увеличению [108, 115]. Сегодня свыше 200 млн. человек во всем мире страдают остеопорозом [129, 151]. Медицинская и социальная значимость проблемы обусловлена еще тем, что перелом шейки бедра в 20% случаев становится причиной смерти, а 50% больных в дальнейшем остаются инвалидами, нуждаясь в дорогостоящих реабилитационных мероприятиях. В Европе около 23% женщин в возрасте 50 лет и старше страдают остеопорозом [115]. Актуальность проблемы возрастает в связи со значительным увеличением доли пожилых людей в населении многих стран мира. Старение популяции приводит к непропорциональному увеличению числа переломов. Остеопороз достаточно широко распространен в ряде регионов России [11, 66], а частота остеопоротических деформаций тел позвонков в целом по стране составляет 7,5% среди мужчин и 8,8% среди женщин [50]. Поскольку, как отмечено выше, остеопороз часто протекает бессимптомно, то реально количество больных может быть значительно больше.

Согласно [104], имеющиеся в настоящее время определения остеопороза остаются все еще спорными. Одни исследователи рассматривают остеопороз как генерализованную форму атрофии кости и одновременно используют термин «атрофия кости» для обозначения более локализованного процесса, который может встречаться в парализованной конечности. Другие специалисты термин «локализованный остеопороз» применяют для обозначения изменений в неподвижных конечностях или пораженных тяжелым артритом суставах. Иногда остеопороз определяют как структурное изменение кости, при котором уменьшается масса опорной ткани при сохранении высокой степени минерализации или как повышение порозности кости. Существующее общее определение этого заболевания относится к нарушению, при котором уменьшается масса кости без заметных отличий от нормы в сравнительных пропорциях минерализованного и неминерализованного матрикса. Патологоанатомические признаки остеопороза сформулированы на основании костной морфометрии и связанных с ней измерениях объема губчатой кости. Известна концепция «критической массы кости», согласно которой пациенты с объемом губчатой кости 11% или менее больны остеопорозом и более подвержены переломам позвонков. Авторы [65] дают следующее определение остеопороза – синдром, развивающийся в результате адаптивной перестройки функционирования клеток костной ткани в ответ на происходящие в организме метаболические сдвиги любой этиологии, что реализуется в постепенном накоплении качественных и количественных изменений ультраструктуры костного матрикса и приводит к потере костной массы и снижению прочностных свойств кости, а инволютивный остеопороз по своей сути есть проявление старения костной ткани (старения организма в целом). Согласно [230], термин «osteoporosis» определяет группу болезней различной этиологии, характеризующихся исчезновением нормальной костной структуры как главного симптома. Международная согласительная конференция по диагнозу, профилактике и лечению остеопороза (Копенгаген, 1993 г.) определила остеопороз как системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящее к увеличению хрупкости кости и риску переломов.

Сущность остеопороза заключается в понижении или даже в полном прекращении ассимиляционного процесса, в торможении созидания костного вещества [105]. Равновесие между прибылью и убылью в атрофированной кости нарушено, при продолжающемся нормальном физиологическом темпе рассасывания кости не происходит новообразования костной ткани, убыль не выравнивается и не покрывается. Количество костного вещества при остеопорозе уменьшается по сравнению с нормой. Гистологически остеопороз выражается в пониженной деятельности остео-

бластов. Ранее предполагалось, что в поротической кости состав костного матрикса и распределение минералов остаются нормальными. Теперь установлено, что пораженная остеопорозом кость отличается от нормальной по содержанию гликозаминогликанов, коллагеновых волокон и их растворимости, по содержанию азота в коллагене и степени минерализации; по химическому составу кости в целом, а также по ряду других признаков [99].

В конце 1930-х гг. было высказано предположение, что остеопороз вызывается дефицитом кальция, возникающего при воздействии фтора, который образует с первым нерастворимые комплексы [260]. Было установлено, что остеопороз реже обнаруживается в районах с концентрацией фтора в питьевой воде 4-8 мг/л, чем в низкофторовых районах [27]. Например, Ю. Франке и Г. Рунге [135] приводят данные американских авторов (Leone et al., 1955, Leone, 1960), изучавших в Техасе область с высоким содержанием фтора в питьевой воде (8×10^{-6}) и рентгенологически обнаруживших больше уплотненных скелетов и меньше остеопороза, чем в области с низким содержанием фтора в питьевой воде ($0,4 \times 10^{-6}$). Сравнение этой области с высоким содержанием фтора с областью, бедной фтором, в Массачусетсе ($< 0,1 \times 10^{-6}$), показало, что в последнем районе среди 546 обследованных людей у 42% был остеопороз (у 14% из них тяжелый). Обращало на себя внимание также накопление обызвествления сосудов (18,3%) среди населения области с очень низким содержанием фтора в питьевой воде. Аналогичные сообщения о частоте остеопороза в регионах с естественно повышенным содержанием фтора в питьевой воде получены для Сев. Дакоты, Швеции, Индии. Так, рентгенологическое обследование 1015 пациентов в возрасте около 45 лет, проживающих в Сев. Дакоте (300 чел. из района, где вода отличается высоким уровнем фтора – до 5 мг/л, а 715 чел. из района с малым количеством фтора в воде – около 0,2 мг/л) [160]. Во 2-й группе были выявлены остеопоротические изменения скелета и компрессия позвонков в большем числе случаев (в два раза больше), особенно у женщин. Авторы пришли к выводу, что в местностях с низким уровнем фтора в воде остеопороз встречается чаще. На основании рентгенологических исследований рук и шейного отдела позвоночника определено, что в обследованном районе Англии, где питьевая вода содержит 1 мг/л фтора, остеопороз у женщин менее выражен, чем в районе с его концентрацией 0,2 мг/л [1]. У мужчин этот показатель был одинаковым для обоих районов.

Современные данные указывают на то, что причины остеопороза многообразны: заболевания эндокринной системы, ревматические, органов пищеварения, почек, крови, другие заболевания и состояния, ятрогенные факторы [9, 11, 67, 83, 96, 107, 109, 215, 218, 222]. Среди факторов, способствующих развитию остеопороза, называют курение, неполноценное питания и различные патологические процессы в организме, гиподинамию и применение препаратов группы кортикостероидов. Развитие остеопороза может быть обусловлено дефицитом микроэлементов. Так, при ограниченном поступлении в организм магния тормозится образование фосфата кальция [234, 236]. Марганец входит в состав ферментов, необходимых для обмена веществ в хряще и соединительной ткани. При дефиците железа отмечаются изменения в костной ткани, напоминающие талассемию, что формирует выраженный остеопороз с расширением костномозговых пространств и деформацией скелета. Возможной причиной остеопороза при дефиците железа может служить гиперплазия костного мозга из-за неэффективного эритропоэза. Существенное значение для обмена в соединительной и костной тканях имеет медь, необходимая для ковалентной поперечной связи пептидных цепей в коллагеновых и эластических волокнах соединительной ткани. При дефиците меди описано развитие остеопороза, вызывавшего спонтанные переломы у недоношенных детей. Таким образом, остеопороз – гетерогенное и многофакторное заболевание, в возникновении которого большую роль играют факторы риска и их сочетание у конкретного пациента.

Различают первичный остеопороз и вторичный остеопороз [11, 64, 83, 92, 112, 129]. Первичный остеопороз делится на постменопаузальный, сенильный, ювенильный и идиопатический. Со-

гласно Р.П. Хини (R.P. Heaney, 1965), все теории остеопороза основаны на нарушении гомеостаза кальция. Действительно, недостаток и(или) нарушение обмена кальция может выступать в качестве одного из главных механизмов развития остеопороза [112, 145]. Костная потеря развивается вследствие изменения чувствительности одного или многих эффекторных органов, реагирующих на воздействие паратгормона. При этом в костной ткани усиливается резорбция, а в почках компенсаторно уменьшается выведение ионов кальция, что связано с пониженной чувствительностью фермента альфа-гидроксилазы в почках к паратгормону. Одновременно в кишечнике происходит компенсаторное усиление абсорбции кальция, однако в последующем, в связи с уменьшением образования витамина D₃, всасывание кальция в кишечнике становится недостаточным. Дефицит кальция особенно выражен при его недостатке в продуктах питания, а также при дефиците эстрогенов в менопаузе [135]. Сформировавшаяся кость в течение всей жизни постоянно обновляется. При этом костный обмен могут ускорять самые различные эндогенные и экзогенные факторы. Вызывая дисбаланс процессов резорбции и формирования кости, они снижают костную массу, приводят к развитию остеопороза. Уже у молодых людей (20-44 лет) могут наблюдаться случаи остеопороза неизвестной этиологии (идиопатического). После 35 лет у женщин и 40 лет у мужчин костная масса начинает постепенно снижаться – развивается возрастзависимый (инволюционный) остеопороз, в основе которого лежат геннорегуляторные изменения. Инволюционные процессы в костной ткани приводят к тому, что в старческом возрасте и у долгожителей остеопороз имеется в 93-100% случаев. Потеря костной ткани резко ускоряется после достижения женщинами менопаузы вследствие выпадения остеотропного влияния эстрогенов. У мужчин подобный процесс не наблюдается, так как продукция андрогенов у них сохраняется до глубокой старости. По данным [220], у мужчин остеопороз чаще развивается в возрасте моложе 50 лет, у женщин – чаще в возрасте старше 50 лет.

Наиболее распространен первичный остеопороз – у женщин после 50 лет в период после менопаузы (когда из-за снижения уровня половых гормонов эстрогенов происходит резкая потеря костной массы), а также у пожилых и старых людей обоего пола после 70 лет. В структуре всех видов остеопороза у людей всех возрастов первичный остеопороз составляет до 85% [64]. Риск развития постменопаузального остеопороза зависит от многих факторов, в том числе от расовой принадлежности. Так, у женщин европеоидной и монголоидной расы отмечена более высокая склонность к этому заболеванию, чем у женщин негроидной расы. Сенильный (старческий) остеопороз, вероятно, является следствием возрастного дефицита кальция и дисбаланса между скоростью разрушения костной ткани и скоростью остеогенеза (формирования новой костной ткани). У женщин сенильный остеопороз нередко сочетается с постменопаузальным. Наиболее широко распространенным и серьезным переломом является перелом шейки бедра, который является главной причиной инвалидности в пожилом возрасте. Достаточно распространенным проявлением остеопороза является также перелом одной из костей предплечья (лучевой кости) в месте, где предплечье соединяется с запястьем (перелом Коллеса). У людей, страдающих остеопорозом, переломы заживают очень медленно. Вторичный остеопороз, встречающийся менее чем в 5% случаев, обусловлен каким-то другим заболеванием или приемом определенных лекарств. Он, например, развивается вследствие заболеваний эндокринной системы, включая сахарный диабет, болезни кишечника, почек, печени и крови, при длительном приеме глюкокортикостероидов, недостаточной обеспеченности организма кальцием и витамином D. Чрезмерное употребление алкоголя и курение усугубляют остеопороз. Идиопатический ювенильный остеопороз – редкий тип остеопороза, причина которого пока не известна. Он возникает у детей и молодых людей, имеющих нормальные уровни гормонов и витаминов в крови, без какой-либо очевидной причины уменьшения плотности костей. Иммобилизационный остеопороз (атрофический от бездеятельности) представляет

собой потерю костной массы в результате отсутствия мышечной активности или снижения гравитационной нагрузки. Он может поражать весь скелет или его часть. Остеопороз у пожилых людей часто называют «инволюционным остеопорозом» («постклиматерическим») [104]. Этот термин соответствует состоянию, связанному с процессом старения и(или) с уменьшением выработки половых гормонов, и исключает другие причины остеопороза, такие как болезнь Кушинга, гипертириозидизм, сахарный диабет и длительная иммобилизация. Клинически остеопороз этого типа влечет за собой две основные проблемы пожилого возраста: коллапс позвонков и переломы костей конечностей, особенно шейки бедра и дистального конца лучевой кости. К настоящему времени известен ряд различных теоретических положений относительно этиологии остеопороза и механизмов разрежения кости с возрастом. Как отмечает П.А. Ревелл [104], инволюционный остеопороз представляет собой не одиночное болезненное состояние, а является результатом одного или комбинации нескольких патогенетических механизмов, включающих угасание активности яичников, нарушение метаболизма кальция (уменьшение всасывание кальция), изменение продукции гормонов, регулирующих метаболизм костной ткани и факторы питания.

Исследования последних лет указывают на то, что остеопороз и атеросклероз являются взаимосвязанными процессами. Нередко у больных остеопорозом (после переломов) увеличивается риск развития атеросклероза – хронического заболевания, которое поражает артерии и является частой причиной инфарктов и инсультов. Врачи достаточно давно обнаружили зависимость остеопороза и атеросклероза у пожилых людей, особенно у женщин. Установлено, что нарушения метаболизма кальция в костной ткани определенно усугубляют течение атеросклероза и повышают риск его дальнейших осложнений. У мужчин с артериальной гипертензией и ИБС при наличии остеопороза отмечаются более выраженные, чем у пациентов без остеопороза, гипертрофия миокарда, повышение уровня преднагрузки на сердце, снижение систолической функции левого желудочка, что подтверждает зависимость развития остеопороза от тяжести клинических проявлений сердечнососудистой патологии [52].

Таким образом, дефицит фтора может быть только лишь одним из многочисленных факторов, определяющих возникновение и развитие остеопороза у человека. Тем не менее уже впервые описавшие флюороз костей человека P.F. Møller и S.K.V. Gudjonsson (1932) рекомендовали фторид натрия для лечения несовершенного остеогенеза, остеомалации, фиброзного остита и остеопороза. В 1950-60-х гг. некоторые авторы также рекомендуют терапию остеопороза фторидами на основании своих исследований, установивших сниженную частоту остеопороза в регионах с естественно повышенным содержанием фтора в питьевой воде [273]. Цель лечения остеопороза фторидом натрия – создание умеренного медикаментозного флюороза, при котором усиливается новообразование костной ткани за счет увеличения активности и числа остеобластов; ион фтора включается в кристаллическую решетку с образованием кристаллов фторокси-апатита, создается положительный баланс костеобразования. Первая публикация об эффекте фтористого натрия в дозе 60 мг/день в течение 14 недель, приведшего к положительному балансу кальция при стероидном остеопорозе, появилась в 1961 г. (Rich, Ensinnck, 1961) [112]. Авторы указанной публикации впервые применили фторид натрия для лечения пациентов с остеопорозом, исходя из предположения, что индукция субклинического флюороза должна увеличить силу скелета, не вызывая других клинических проблем. Их побудили к этому исследования, продемонстрировавшие более низкую распространенность остеопороза в районах с умеренно повышенными уровнями фтора в питьевой воде. По данным авторов [135], которые стали применять лечение первичного и вторичного остеопороза фторидом натрия в 1969 г., эта терапия стала находить в Европе в 1980-х гг. все большее применение. Авторы указанной работы даже считают, что «фторид натрия в настоящее время – единственное средство, которое при остеопорозе ведет к восстановлению костей и таким

образом к рестабиллизации скелета... Лечение фторидом натрия просто, эффективно и относительно надежно при условии, что известны возможные осложнения и противопоказания» [135, с. 234]. В работе [203] отмечается, что фтор способствует снижению риска переломов костей. Как было установлено позже, препараты фтора действительно улучшают минерализацию костей, но не снижают частоту их переломов, а иногда даже их увеличивают, что, по-видимому, обусловлено возникновением избытка фтора в организме [119]. В частности, как отмечают [106], нет сомнений в том, что фторид натрия способен существенно увеличивать костную массу, однако его эффективность в отношении профилактики переломов остается под вопросом. По мнению авторов цитируемой работы, «фторид натрия имеет узкое терапевтическое окно, и влияние интермиттирующего лечения должно быть изучено более детально» [106, с. 439]. Эффективность использования фторированной питьевой воды при остеопорозе изучена в Финляндии на группе женщин с длительной неподвижностью (Alhava, 1980, цит. по [2]). Установлено, что 20-летнее потребление фторированной воды приводило к улучшению структуры губчатых костей у этих больных по сравнению с соответствующей группой женщин из местности с низким содержанием фтора в воде. В работе [220] отмечается, что фтористый натрий является эффективным стимулятором для остеобластов у женщин, тогда как у мужчин эффективность его применения слабее. Считается, что лечение остеопороза практически всегда должно быть комбинированным [239]. Так, в целом ряде исследований показано, что лечение остеопороза фторидами необходимо сочетать с дополнительным приемом кальция, чтобы противодействовать вызываемой фтором остеомалации (демнерализации вследствие угнетения активности костной щелочной фосфатазы), а также в комбинации с кальцием, витамином D и эстрогенами.

К настоящему времени имеется много данных об эффективности препаратов фтора в отношении прироста минеральной плотности кости в трабекулярной костной ткани, но не менее известны и побочные эффекты терапии фторидами [112, 218, 279]. В результате длительного лечения остеопороза соединениями фтора появляются признаки уплотнения костной ткани, прирост минеральной костной плотности может достигать 8-10% в год [109]. Однако до сих пор обсуждается вопрос о качестве новообразованной кости при длительном лечении препаратами фтора в дозе более 50 мг. Показанием к применению фторидов служат остеопороз с низким уровнем костного обмена и остеопороз с преимущественным поражением тел позвонков. Ценность применения фтористых препаратов снижается относительно высокой частотой побочных эффектов (20-30%) в виде диспепсических явлений, глосситов и гингивитов, артралгий, а также медленным развитием лечебного действия фторидов. В литературе описаны случаи развития флюороза костей [27, 106]. В одном случае, оказавшемся летальным, высокая лечебная доза фторида натрия (44 мг/день) давалась по поводу остеопороза пожилой женщине с нарушенной функцией почек. С началом лечения фторидами развились дегидратация и почечная недостаточность. Женщина умерла, несмотря на интенсивное лечение с целью восстановления баланса жидкости. По мнению бельгийских ученых («Ведомости», 2 августа 2002), регулярное «фторирование» организма повышает хрупкость и ломкость костей и увеличивает риск развития остеопороза. Неограниченное употребление таблеток и жевательных резинок, содержащих соединения фтора, может вызвать отравление организма и нанести вред нервной системе. В частности, бельгийские власти планировали запретить на территории страны продажу таких таблеток и жевательных резинок. Этот запрет должен был вступить в силу в конце августа 2002 г., но не будет распространяться на продажу зубной пасты с фтористыми соединениями. В настоящее время применение препаратов фтора для лечения остеопороза не является общепринятым, не входит в лечебные стандарты в большинстве стран и остается экспериментальной терапией остеопороза [112, 119, 215].

Флюороз скелета, как правило, сопровождается развитием остеопороза. Согласно обобщению В.В. Разумова [100], изучение костной ткани, полученной при секционных исследованиях случаев с выраженными стадиями флюороза, обнаружило снижение механической прочности и статическую неполноценность кости, объяснявшихся качественными изменениями костной ткани: беспорядочной структурой кости, неравномерной и недостаточной степенью минерализации костного матрикса, что рентгенологически проявлялось остеопорозом. Некоторые исследователи считают остеопороз начальным этапом развития флюороза, а остеосклероз – финальным процессом, другие относили его к завершающей стадии интоксикации фтором, либо подходили к объяснению неоднозначности ответной реакции с позиции дозозависимого ответа. К. Рохольм [241] объяснял развитие остеопороза при флюорозе теорией о дозах, полагая, что большие дозы фтора оказывают остеопорозное действие. Прижизненные гистологические исследования костной ткани у человека при хронической фтористой интоксикации фторидами выявили манифестные проявления не только остеосклероза, но и остеопороза [100]. По мнению [219], остеопороз является ранним радиографическим признаком эндемического флюороза. Авторами указанной работы были проведены радиологические исследования флюороза скелета у жителей двух районов Сев. Китая, где содержания фтора в водах были высокими. В первом районе уровни фтора в водах 18 колодцев изменялись от 0,3 до 12,5 мг/л, причем в 15 колодцах – от 1,88 до 12,5 мг/л, в 4-х – от 0,3 до 0,41 мг/л. Вторая группа отличалась более хорошим питанием; уровни фтора в воде в среднем составляли 5,4 мг/л. В первом районе было обследовано 139 человек (у 68 из них наблюдались различные типы повреждения костей). Во втором районе обследовано 54 человека (у 21 из них в костях наблюдались похожие изменения). Остеопороз, особенно длинных (трубчатых) костей, был наиболее ранним наблюдаемым изменением. Был сделан вывод, что остеопороз концов длинных костей является ранним радиографическим признаком эндемического флюороза, особенно у людей моложе 40 лет.

В последние годы появились сведения о том, что интенсивность проявления остеопороза связана с возможным влиянием других химических элементов. Так, существует мнение, что кадмий может быть фактором риска приобретения остеопороза [204]. Авторами цитируемой работы выполнена оценка минеральной плотности костной ткани в группе из 43 рабочих, подвергавшихся профессиональному воздействию кадмия более 5 лет. Для оценки дозы отравления определялись содержания металла в крови и моче. Кроме того, методом рентгеновской абсорбометрии исследовалось содержание кадмия в костях рук, позвоночника и бедер. Оценка интенсивности остеопороза производилась по половозрастным группам. Средняя оценка по всей группе для костей рук составила 0,60, для костей позвоночника – 0,47, для шейки бедра – 0,40 и для бедренной кости – 0,22. Было установлено, что уменьшение минеральной плотности костной ткани рук коррелируется с возрастом людей и с содержанием кадмия в крови. Полученные данные свидетельствуют о наличии прямой зависимости между величинами дозы воздействия кадмия и минеральной плотности костной ткани, между дозами воздействия кадмия и развитием остеопороза.

5. Гиперфтороз

Общетоксическое действие фтора, как правило, пропорционально его количеству, поступающему в организм, и не зависит от пути поступления. Длительное воздействие соединений фтора приводит к их отложению в скелете и нарушению структуры костной и зубной тканей. Специфическое действие на костную ткань и зубы преимущественно определяется содержанием фтора в питьевой воде. Наиболее известной формой гиперфтороза является флюороз, проявляющийся в селективном поражении зубов и скелета. В настоящее время различают следующие виды флюоро-

за [2]: 1) профессиональный, 2) соседский, 3) ятрогенный, 4) связанный с употреблением пищевых продуктов и напитков, 5) эндемический.

5.1. Профессиональный флюороз

Хроническая интоксикация фтором в производственных условиях проявляется в развитии профессионального флюороза, который наблюдается главным образом у рабочих предприятий по добыче и обогащению фторсодержащего сырья, электролизных цехов алюминиевых заводов, предприятий по производству сплавов цветных металлов, производств плавиковой кислоты и ее основных солей (криолита, фторидов алюминия и натрия), суперфосфата, фтористых каучуков, пластмасс, фреонов, а также может развиваться у людей, длительное время контактирующих с фторидами и фторсодержащими пестицидами [13, 20].

Клиническая картина и патологическая анатомия профессионального флюороза выявлены и изучены достаточно детально [13, 20, 27, 51, 97-100, 104, 105, 135, 243]. В общем случае характер интоксикации отличается многообразием симптомов и зависит от длительности контакта с фтором и его концентрацией в воздухе рабочей зоны. Обычно клинические проявления хронического флюороза регистрируются у части лиц при стаже работы во вредных условиях 10-15 лет и более. Профессиональный флюороз скелета развивается быстрее в молодом возрасте даже при незначительном стаже работы с фтором на производстве. В конечном счете флюороз приводит к огрублению и утолщению костей, что выявляется при рентгенологическом обследовании. Макроскопически при флюорозе наблюдается утолщение костей с образованием периостальных муфт из новообразованной костной ткани и окостенением в местах прикрепления связок и сухожилий и формированием костных шпор. Компактное вещество подвергается губчатому превращению, несмотря на то что эта вновь образованная костная ткань откладывается с внешней стороны. Световая микроскопия выявляет усиление процессов реконструкции кости, складывающихся из увеличения объема губчатой кости, кортикального разрежения и объема остеоида, повышения резорбтивной активности остеокластов и возрастания поверхности резорбции. Гистологическая картина при флюорозе неспецифична, и диагноз в конечном счете основывается на обнаружении высокого содержания фтора в кости. В скелете наряду с остеосклерозом постоянно, при целеустремленном исследовании, находят признаки выраженного остеопороза. Как правило, костный флюороз протекает на фоне различных и многообразных общих нарушений, которые обычно ему предшествуют. Общие явления при хронической интоксикации фтором характеризуются изменением многих органов и систем (нарушение функции нервной системы, сердечнососудистые расстройства, раздражение почек, нарушение желудочно-кишечного тракта, повреждение печени, изменение системы крови, дисфункция некоторых эндокринных органов, страдает ферментативная деятельность, изменение минерального обмена, патологоанатомические изменения). Среди ранних признаков фторизма: расстройства чувствительности зубов и десен, зазубренность и стертость зубов, коричневатое окрашивание и крапчатость эмали зубов, кариес; гингивиты и пародонтозы; геморрагические явления; фаринголаринготрахеобронхит и др. При выраженных отравлениях наблюдаются хроническая пневмония, бронхиальная астма (ей обычно предшествует хронический бронхит), пневмосклероз, бронхоэктазы, боли в области сердца и дистрофические изменения миокарда, гастриты, гепатиты и др., а также усиленное выделение фтора с мочой (до 10-40 мг/л); могут развиваться нерезкие изменения красной и белой крови. У лиц, длительно подвергавшихся интоксикации фтором, наблюдаются признаки раннего старения. У женщин возможны олигоменорея, аднексит, снижение лактационной способности, накопление фтора в биосредах матери и плода с увеличением сроков беременности. У мужчин, страдающих флюорозом, фиксируются снижение либидо,

расстройство эякулярной и эрекционной функций, нарушение андрогенов и эстрогенов. У всех пострадавших отмечаются профессиональные заболевания кожи, в том числе аллергические дерматиты и экзема, а также более высокая общая заболеваемость и изменения в эндокринной системе. Есть предположение о прямом токсическом действии фтора на мышечную ткань.

При прекращении контакта с фтором проявления висцеральной патологии уменьшаются, однако костные изменения (если они регистрировались) сохраняются длительное время. Изменение в висцеральной, нервной и костной системах по степени их нарушения классифицируют по 3 стадиям: I – легкая степень интоксикации, докостная, II – интоксикация средней тяжести, начальные изменения в костях, III – тяжелая степень с вовлечением костно-суставной системы (костный флюороз) [19]. Различают три стадии костного флюороза: I – огрубление костной структуры с утолщением костных балок ребер и позвоночника, склероз, периостозы и эндостозы длинных трубчатых костей, II – массивный склероз костей с частичным обызвествлением мест прикрепления мышц и связок, III – полная окаменелость костей и связок позвоночника, таза и длинных цилиндрических костей. За рубежом диагностика профессионального флюороза базируется на наличии костных изменений. Наиболее ранними и частыми признаками фтористого поражения опорно-двигательного аппарата являются изменения в костях голени и предплечий, в локтевых и коленных суставах. По К. Рохольму [241] и Н. Fritz (1958), рентгенологически профессиональный флюороз подразделяется на 5 стадий (табл. 11). При этом начальные стадии характеризуются умеренным склерозом и легкой периостальной реакцией костей предплечья и голени. В конечной стадии отмечаются тяжелый остеосклероз, окостенение связок позвоночника и области дна таза, выраженная подчеркнутость выступов и мест прикрепления мышц и связок в форме шпор и валиков. Согласно [135], флюороз характеризуется достоверно более высокой зольностью кости, чем в норме (в 22 случаях флюороза $49,1 \pm 6,8\%$, у 6 здоровых лиц – $37,3 \pm 6,5\%$).

Таблица 11. Стадии флюороза (приведено по [135])

Стадия (срок работы по профессии). Содержание фтора в золе гребня подвздошной кости	Рентгенологические данные
Слабые признаки (через 10,7 лет) 0,35-0,40% фтора	Легкое утолщение костной структуры, утолщенные трабекулы в поясничном отделе позвоночника, начинающаяся периостальная реакция Membranae interoseae голени и предплечья (только при наличии в анамнезе контакта с фтором)
0 – I (через 12,2 лет) 0,45-0,55% фтора	Поражен также грудной отдел позвоночника, костная структура поясничного отдела позвоночника становится более плотной и нечеткой, периостальные выступы становятся отчетливой
I (через 15 лет) 0,6-0,7% фтора	Дальнейшее уплотнение структуры позвоночника и таза (подобно «стакану молока») и его начальные проявления на бедре и плече. Грубые структуры шейного позвоночника. Образование шпор в костях таза, плеча и бедра
II (через 16,7 лет) 0,75-0,9% фтора	Дальнейшее уплотнение скелета туловища. Детали рисунка губчатого вещества еще различимы. Начинающееся окостенение продольных связок позвоночника. Периостальные выросты на остистых и поперечных отростках позвонков, ребрах. Начальный артроз больших суставов, крестцово-подвздошные суставы сращены, шпоры на пяточной кости, надколеннике, локтевом отростке и на вертелах
III (через 19,5 лет) свыше 1% фтора	Костная структура позвоночника и таза мраморной плотности. Полное окостенение продольных связок позвоночника и частичное окостенение связок дна таза, крестцово-подвздошные суставы сращены. Причудливые, подобные инею остеофиты и отложения в мышцах и связках. Утолщение кортикального слоя длинных трубчатых костей. Артроз больших суставов. Череп, кости стопы и кисти поражены только в тяжелейших случаях

Характер и степень воздействия фтора на организм рабочих зависят от свойств его соединений, прежде всего, от их растворимости. Установлено, что при воздействии на рабочих плохо растворимого фторида кальция начальные стадии хронической интоксикации характеризуются наличием хронического атрофического гастрита, дистрофических изменений миокарда, деформирующим остеоартрозом локтевых и коленных суставов [113]. Авторы объясняют эти явления тем, что малорастворимые соединения фтора в основном аккумулируются в костной ткани. Внутренние органы испытывают значительно меньшую токсическую нагрузку. В исследуемых случаях исключение составляла гастродуоденальная система, куда пыль фторида проникала со слизью из бронхолегочной системы. Как правило, у таких рабочих диагностируется флюороз в первой, иногда во второй стадии. Хорошо растворимые в биологических жидкостях соединения фтора относительно легко проникают в кровь, в результате чего ткани всех органов и систем организма испытывают повышенную токсическую нагрузку циркулирующим в крови токсикантом. Клиническая картина хронической фтористой интоксикации в данном случае характеризуется полисиндромностью, присущей ядам общетоксического действия. При своевременной диагностике обычно устанавливается начальная стадия флюороза. До конца не выявлена роль фтора в генезисе деформирующих остеоартрозов (ДОА) крупных суставов, в связи с чем до недавних пор эта патология не включалась в синдром флюороза. Тем не менее давно известно, что у рабочих фтористых производств устанавливалась высокая частота ДОА (табл. 12). Распространенность ДОА высока уже в первые 5 лет работы, а с увеличением стажа работы еще более возрастает.

Таблица 12. Распространенность ДОА у рабочих различных производств, % [113]

ДОА	Производство				
	Плавленого-шпатовые комбинаты			криолита	алюминия
	карьер	шахта	обогащительная фабрика		
Всего,	56,0	49,4	58,6	44,4	40,0
в т. ч. локтевых суставов	48,0	42,9	52,3	42,7	40,0

В качестве экспозиционного теста для установления возможного токсического действия фтора на организм чаще всего используют уровень концентрации его в моче рабочих, зависящий, прежде всего, от содержания поллютанта в воздухе рабочей зоны. Досменные концентрации фтора являются показателями накопления его в костных депо, послесменные – характеризуют интенсивность токсической нагрузки в день экспозиции. Обычно равновесие между поступлением и почасовым выделением фтора с мочой наступает после 3-го дня рабочей недели. Тем не менее диагностическое значение данного показателя не велико. Повышенные уровни фтора в моче наблюдаются на всех стадиях флюороза, а также у лиц, не имеющих признаков интоксикации. Прямой зависимости между уровнем экскреции фтора и стадией заболевания не выявлено. Обычно «нормальными» содержаниями фтора в моче считаются уровни в 0,4-1,3 мг/л (среднее 0,8 мг/л), физиологическим уровнем – 1,5 мг/л, допустимым – 2 мг/л, критическим – 4 мг/л [118]. Так, у жителей Московской области, не имеющих производственного контакта с фтором и его соединениями, содержание этого элемента в слюне составляло 0,34 мг/л, в моче – 1,83 мг/л, волосах – 83,4 мкг/г. Допустимым уровнем фтора в моче у рабочих после смены предложено считать 6 мг/л, в слюне 3 мг/л, в волосах – 500 мкг/г. Лица, в биосубстратах которых уровни фтора превышают указанные количества, составляют так называемую группу риска. У рабочих цеха фторсолей завода «Минудобрения» (г. Воскресенск) при концентрации фтора в воздухе рабочей зоны 0,4-1,4 мг/м³ уровень его в слюне составлял в среднем 4,02 мг/л, в моче 6,9 мг/л, в волосах 563,5 мкг/г. Однако при рентгенографии трубчатых костей симптомов, указывающих на флюороз, у рабочих выявлено не было. По данным [148], на предприятиях цветной и черной металлургии и по переработке фосфорного

сырья хроническое воздействие фтора приводит к развитию у рабочих остеопороза и периостального склероза. Радиография костей 43 рабочих алюминиевой промышленности с диагнозом профессиональный флюороз и 18 контрольных человек позволила установить, что наивысшая частота окостенения прикреплений связок, сухожилий и мышц наблюдалась среди людей, подвергающихся экспозиции фтором [166]. Эти изменения увеличивались с ростом содержания фтора в костях. Показано, что гиперостоз (разрастание костной ткани) является важной помощью в диагнозе флюороза скелета. Тем не менее этот радиологический признак должен дополняться клиническими данными и оценкой концентраций фтора в моче. Окончательное подтверждение диагноза должно включать биопсию кости. Считается [27], что заметные радиологические или клинические признаки остеосклероза не могут проявиться, если концентрации неорганических фторидов в воздухе рабочей зоны остаются ниже $2,5 \text{ мг/м}^3$, а уровень фторидов в моче работающих в течение длительных периодов времени не превышает 4 мг/л до начала работы (в пробе, собранной не менее чем через 48 час. после предшествующего производственного воздействия) и 8 мг/л после окончания рабочего дня. Тем не менее корреляция между концентрацией фтора в атмосферном воздухе и моче и развитием изменений в костях требует дальнейшего подтверждения.

На одном из алюминиевых заводов в Китае, где средние уровни газообразного и аэрозольного фтора в воздухе рабочей зоны составляли $0,65 \text{ мг/м}^3$ и $0,21 \text{ мг/м}^3$ соответственно, концентрации его в сыворотке крови и в моче у рабочих были в 2 раза выше, чем у представителей контрольной группы: в сыворотке $0,49\text{-}0,61 \text{ мг/л}$ (контроль – $0,25$), в моче $2,41\text{-}4,25 \text{ мг/л}$ (контроль – $1,33$) [272]. Как правило, повышенные уровни фтора у профессиональных рабочих фиксируются и в других биосубстратах, в том числе в ногтях [209] и зубах [7]. Наблюдаются заметные изменения в соотношении концентраций ряда микроэлементов в зубах рабочих, испытывающих фторовую нагрузку, в сравнении с контрольной группой (табл. 13). При резком возрастании содержания фтора в зубах рабочих отмечается заметное снижение уровней содержания Cu, Pb, Co, Si.

Таблица 13. Содержание микроэлементов в зубах рабочих суперфосфатного завода, мкг/г [7].

Элемент	Рабочие завода ($n = 33$)	Контрольная группа ($n = 27$)
Фтор	2004,4	531,6
Кремний	87,9	108,9
Хром	14,2	13,8
Кобальт	1,5	4,8
Медь	10,3	39,9
Свинец	18,0	34,3

В Иране в электролизном цехе завода по производству алюминия с предварительным анодным прокаливанием, где отсутствовала эффективная вытяжная вентиляция и не использовались респираторы при ручных операциях, было изучено воздействие на рабочих пыли и фтора [152]. С этой целью у 213 рабочих и 148 контрольных лиц проводили определение фтора в моче, изучение вентиляторной функции легких; по анкетам оценивали проявление респираторных симптомов воздействия, а также осуществляли отбор проб воздуха в зоне дыхания. Средние концентрации вдыхаемых и общих взвешенных веществ (пыли) в зоне дыхания рабочих составляли $0,98$ и $1,82 \text{ мг/м}^3$, а при стационарных замерах $2,09$ и $7,59 \text{ мг/м}^3$ соответственно и общего фтора – $0,93 \text{ мг/м}^3$. В течение 8 ч рабочей смены среднее повышение уровня фтора в моче рабочих составило $2,73 \text{ мг/л}$ и было достоверно выше, чем в контрольной группе ($0,39 \text{ мг/л}$). У рабочих цеха электролиза, особенно некурящих, обнаруживали достоверно большее снижение показателей вентиляторной функции легких в течение рабочей смены, чем в контрольной группе, но без различий между основной вентиляторной функцией у рабочих цеха и контрольной группой. Воздействие пыли с последующим проявлением респираторных симптомов и повышение уровней фтора в моче у рабо-

чих цеха электролиза в Иране было в целом выше, чем на таких же заводах при сходных технологических процессах в развитых странах, где налажен необходимый технологический и гигиенический контроль условий труда.

В работе [35] показано, что профессиональная заболеваемость в алюминиевой промышленности России ежегодно составляет 1,6-1,9 случаев на 1000 работников, причем хроническая фтористая интоксикация является основной профессиональной патологией, что в существенной мере связано с высокими концентрациями соединений фтора в воздухе рабочей зоны (табл. 14). Расчет фтористой нагрузки проведен с учетом объема легочной вентиляции, тяжести трудового процесса, режима труда и отдыха для основных профессий электролизного производства. При 5-летнем стаже суммарная фтористая нагрузка составила 6,6-7,88 г; при 15-летнем стаже она составила 22,95-26,57 г. Согласно [141], диагностируемый флюороз впервые разовьется с вероятностью 0,95 при суммарной фтористой нагрузке в пределах 29-79 г. Таким образом, эта нагрузка будет достигнута при стаже работы 16-18 лет. Оценка риска хронического отравления фтористыми соединениями показала, что при стаже работы 20 лет величины риска для работников всех профессий значительно превышают приемлемый уровень. Гиперминерализация костной ткани (остеосклероз) является классическим признаком хронической фтористой интоксикации. При исследовании минеральной плотности костной ткани гиперминерализация выявлена у 18,9% работников. В группе работников алюминиевого завода выявлена очень большая частота остеопороза, что свидетельствует о причинной роли специфических факторов электролизного производства алюминия (фтор и его соединения) в развитии этого заболевания [98, 101].

Таблица 14. Суммарная среднесменная концентрация фтористых соединений в воздухе рабочей зоны основных профессий электролизного производства Новокузнецкого алюминиевого завода, мг/м³ [35]

Профессия	1971-1975	1976-1980	1981-1985	1986-1990	1991-1995	1996-2000
Электролизник	2,02	1,82	1,06	0,88	0,69	0,68
Анодчик	2,41	2,16	1,14	0,97	0,76	0,73
Крановщик	1,83	1,88	0,99	0,78	0,73	0,61

В Свердловской области, где расположены два алюминиевых завода и криолитовый завод, профессиональный флюороз является краевой патологией [89]. В последние годы уровни соединений фтора в воздухе рабочей зоны Богословского и Уральского алюминиевых заводов снижаются, но все же превышают ПДК. В условиях сниженных концентраций соединений фтора в воздухе рабочей зоны существенно увеличился период от начала контакта с фтором до клинических проявлений флюороза и у 69,5% обследованных больных составил 20 лет и более. При этом проявления раздражающего действия соединений фтора стали менее выраженными. Самой ранней и основной жалобой у всех больных (177 человек) были боли ноющего характера в суставах, в позвоночнике, в костях голени и предплечий, усиливающиеся в покое, особенно ночью. До 10% больных отмечали появление судорог, в основном в икроножных мышцах, возникающих в покое. Характерной особенностью поражения суставов при флюорозе, выявленном у 99,4% больных, является отсутствие выраженной деформации, признаков воспаления, в редких случаях отмечено поражение межфланговых суставов кистей рук (4,5%). При рентгенологическом исследовании в крупных суставах выявлены дегенеративно-дистрофические изменения, проявляющиеся сужением суставной щели, наличием субхондрального склероза и краевых костных изменений. Обнаружены также однотипные изменения в длинных трубчатых костях голени и предплечий, которые при флюорозе выражались в структурной перестройке костной ткани. В 19,2% случаев выявлено повышение отдельных биохимических показателей, не сочетавшихся однако с поражением других систем организма. Экскреция фтора с мочой превышала 1 мг/л у 61,6% обследованных больных

(табл. 15). Если ранее указывалось, что наличие изменений висцеральных органов является обязательным условием проявления флюороза, то в настоящее время они диагностируются с меньшей частотой. Таким образом, клиническая картина профессионального флюороза, наблюдаемая в современных условиях, существенно отличается от описанной в середине 1960-х гг. Прежде всего, удлинились сроки от начала контакта с фтором до развития интоксикации (с 8-10 до 15-20 лет и более) и отсутствует классический синдромокомплекс патологии висцеральной и нервной систем.

Таблица 15. Элиминация фтора с мочой у больных флюорозом, мг/л [89]

Стадия флюороза	Криолитовый завод	Алюминиевый завод
Первая	1,56	1,25
Вторая	1,58	1,48
Третья	1,57	1,26
Контроль		0,94

Авторами [291] изучено загрязнение фтором воздуха рабочей зоны на 63 металлургических заводах Китая. Наибольшую опасность с точки зрения влияния фтора на рабочих представляет электролизное производство алюминиевых заводов и заводов по выплавке железа. Уровни фтора в воздухе в электролизных цехах крупных алюминиевых заводов составляли – 1,48-8,53 мг/м³, в цехах небольших заводов – 0,40-3,36 мг/м³, переработка железных руд с фтором – 0,40-9,94, производство специальной стали – 0,03-18,12, синтез криолита – 1,40-4,95, электролиз свинца – 0,25-4,17, производство фосфорных удобрений – 0,10-28,0, электросварка – 13,1-26,9 мг/м³ (для сравнения: в США предел содержания общего фтора в воздухе рабочей зоны составляет 2,5 мг/м³). Трудовой стаж 9624 обследованных (стоматологический осмотр, рентгеноскопия костных тканей, снятие ЭКГ, определение содержания фтора в моче и волосах) возрастом 18-70 лет (среднее 34 года) рабочих изменялся от 3 до 36 лет (с преобладанием от 10 до 20 лет). Интенсивность различных клинических проявлений (включая флюороз) зависела от продолжительности рабочего стажа (табл. 16, 17). Например, ограниченная подвижность суставов составляла 4,5%, 27,7% и 32,2% при продолжительности рабочего стажа в 5, 15 и 25 лет соответственно. Уровни фтора в моче (суточная проба) рабочих составляли 0,3-7,5 мг/л (у некоторых до 21 мг/л), в контрольной группе 0,25-1,8 мг/л. Концентрации фтора в волосах рабочих изменялись от 15 до 3884 мкг/г, в контрольной группе – от 20 до 85 мкг/г. У рабочих установлены изменения в электрокардиограмме. Радиологические исследования выявили существенные (по сравнению с контрольной группой) изменения в костях рабочих. Флюороз диагностирован у 3,2% рабочих, причем 80% из которого был 1-й стадии. Возраст этих рабочих изменялся от 26 до 70 лет (средний 44,8 лет), период профессионального воздействия – от 3 до 30 лет (среднее 17,1 лет). Установлена прямая связь между частотой возникновения флюороза и уровнями содержания фтора в воздухе рабочей зоны. Наиболее серьезное воздействие фтора на здоровье наблюдалось у рабочих предприятий по электролизу алюминия и сталелитейных производств.

Таблица 16. Клинические проявления у профессиональных рабочих, имеющих контакт с фтором, и в контрольной (безфторовой) группе [291]

Клинические проявления	Доля с положительными проявлениями симптомов, %	
	Рабочие (9624 случая)	Контроль (400 случаев)
Неврастенические синдромы *	34,9	21,8
Кашель	27,4	17,6
Брюшная боль	28,4	12,4
Боль в спине	40,5	18,6
Ограниченная подвижность суставов	11,0	2,7
Хронические ринофарингиты	33,5	19,3

* Включая головную боль, усталость, бессонницу и т. д.

Таблица 17. Корреляция между случаями профессионального флюороза и трудовым стажем [291]

Трудовой стаж, годы	Случаи флюороза, %
5	5,0
10	23,8
15	31,5
20	43,7

Сравнительная биопсия подвздошного гребня 43 мужчин-рабочих алюминиевого производства с профессиональным флюорозом и мужчин контрольной группой показала, что у больных уровни фтора в компактной кости в среднем составили 5617 ± 2143 мг/кг, в контрольной группе – 1036 ± 627 мг/кг [159]. У рабочих алюминиевого производства установлены гистологические и морфометрические изменения в костях (табл. 18). Авторы приходят к выводу, что главными критериями для диагностики профессионального флюороза являются уровень фтора в кости (основной критерий), причем с возрастом количество фтора в нормальных костях увеличивается, а также гистологические изменения (дополнительный критерий). Основываясь на литературных данных, авторы полагают, что уровни фтора в кости выше 4000 мг/кг следует считать диагностическим признаком флюороза костей; при таких уровнях фтора необходимо проведение гистологических исследований; уровни фтора в костях от 2000 до 4000 мг/кг также требуют гистологических исследований, а при концентрациях фтора менее 2000 мг/кг (и при отсутствии зон с его высоким уровнем) диагностика флюороза костей должна быть исключена. Исследования последних лет указывают на то, что результаты гистологических исследований костной ткани в случаях профессионального, экспериментального и сельскохозяйственного флюороза, а также в ситуациях клинического использования фторидов для лечения остеопороза, однозначно выявляют нарушение образования внеклеточного матрикса и его минерализации [99]. При лечебном использовании фторидов эти дефекты остеогенеза обнаруживаются в первые годы от начала лечения. Использование гистологических исследований эффективно и при оценке эндемического флюороза скелета [191].

Таблица 18. Морфометрические данные подвздошного гребня [159]

Выборка мужчин	Объем трабекулярной кости, %	Трабекулярная толщина, мкм	Кортикальная пористость, %	Периостальная лакунарная поверхность, мкм ²
Флюороз	$19,6 \pm 5,5$	$123,7 \pm 21,9$	$13,8 \pm 4,2$	$45,8 \pm 3,7$
Контроль	$12,8 \pm 2,5$	$130,9 \pm 9,4$	$6,8 \pm 3,1$	$23,4 \pm 2,9$

В. В. Разумовым [97-101] для оценки характера остеопатии при флюорозе был использован исторический метод интерпретации патологических проявлений. Исходя из данных по сравнительно-эволюционному, онтогенетическому развитию кости и хряща и общебиологическим закономерностям процесса их физиологической регенерации, а также собственных клинико-гистологических наблюдений при профессиональном флюорозе автор указанных работ пришел к трактовке фтористой остеопатии как, в сущности, атактического остеогенеза, как возвращения остеогенеза к стадиям менее зрелой и дифференцированной костной ткани, то есть как рекапитуляции морфологической. Автором и его коллегами сформулирована трактовка флюороза как патологии соединительной ткани с развитием преждевременного старения; доказано раннее развитие легочной гипертензии у больных пылевой патологией органов дыхания и необходимость ее трактовки не как осложнения, а как одного из первых признаков пульмопатии; разрабатывается положение о причинности развития производственно обусловленных заболеваний с позиций нарушения стромально-паренхиматозных взаимодействий; показано, что малый круг кровообращения и правые отделы сердца являются органами-мишенями при гипертонической болезни. В издании ВОЗ, посвященном профилактике фтористой интоксикации, помимо адекватного технического

контроля и соблюдения правил гигиены труда, даны рекомендации по правилам личной гигиены [103]. В качестве основного способа контроля риска развития фтористой интоксикации рекомендуется измерение концентраций соединений фтора в воздухе рабочей зоны, а также определение концентраций фтора в моче работающих по окончании рабочей смены. Проведение скрининга фтористой интоксикации предполагает использование рентгенологического исследования трубчатых костей в процессе проведения периодических медицинских осмотров; рекомендовано выделение группы повышенного риска, куда должны быть отнесены работники с отдельными признаками токсического воздействия фтора [57].

5.2. Соседский флюороз

Основными техногенными источниками поставки фтора и его соединений в среду обитания являются: производящие алюминий и фреоны предприятия, железо- и сталеплавильные заводы, фабрики по производству эмалированных изделий и стекла, заводы по производству фосфорных удобрений, кирпича и керамики, а также применение минеральных удобрений [150, 195, 196]. Установлено, что в условиях техногенного загрязнения окружающей среды фтором создается опасность повышенного поступления его и в организм человека, что может приводить к развитию различных заболеваний, в том числе флюороза. Как отмечалось выше, для обозначения флюорозных поражений, наблюдаемых в зонах техногенного загрязнения, был предложен термин «соседский флюороз». В некоторых районах мира, где важнейшие компоненты ландшафта, в том числе поверхностные воды, характеризуются «нормальными» содержаниями фтора, для питьевых целей используются артезианские воды, отличающиеся повышенным уровнем этого элемента. Эти воды используются для водоснабжения, что приводит к развитию в подобных районах флюороза, который в литературе обычно описывается как эндемический, хотя должен рассматриваться в качестве своеобразной разновидности соседского (природно-техногенного) флюороза [55, 149].

Известны многочисленные примеры возникновения у людей и домашних животных соседского флюороза, особенно в зонах влияния суперфосфатных и алюминиевых заводов. З.Я. Линдберг и Г.Ю. Пакалин (1966) описали флюорозные поражения эмали зубов у детей, проживающих в окрестностях суперфосфатного завода, где содержания фтора в воздухе достигали $0,8 \text{ мг/м}^3$. У детей, живущих в окрестностях завода по производству алюминия (г. Фор-Уильям, Шотландия), была обнаружена пятнистость зубной эмали [45]. В зоне, расположенной примерно в радиусе 1 км от завода, находились пастбища, что привело к тяжелой интоксикации коров. Концентрации фтора в почве в непосредственной близости от завода достигали 1010 мг/кг , а в сухой траве – 61 мг/кг . Явные признаки флюороза зубов фиксировались у жителей, проживавших в радиусе $0,5\text{-}1,5 \text{ км}$ от алюминиевого завода в Ориссе (Индия) [247]. У $67,9\%$ обследованных мужчин (343 чел.) разного возраста и у $64,9\%$ женщин (271 чел.) были выявлены поражения зубов в виде пятнистости и обломанности краев зубов. Симптоматика флюороза наиболее резко была проявлена в возрастной группе $12\text{-}19 \text{ лет}$. Причиной возникновения заболеваний считались загрязненные фтором воды ($2,7\text{-}64 \text{ мг/л}$) и овощи ($9\text{-}105 \text{ мг/кг}$). В Индии было изучено влияние фторсодержащих выбросов предприятия по производству фреонов на состояние здоровья людей, проживающих в 15 деревнях и 3 поселках, где в воздухе и почвах отмечены повышенные уровни фтора [161, 162]. Эпидемиологические исследования показали, что более 17% жителей этих поселений (обследовано 7059 человек) жаловались на боли в позвоночнике и суставах, у детей младшего возраста наблюдался флюороз зубов. У $10\text{-}26,4\%$ обследованных детей, проживающих в районе Волховского алюминиевого завода, диагностирован флюороз [146]. Есть сведения, что пораженность флюорозом $12\text{-}летних$ школьников, проживающих в районе Надвоицкого алюминиевого завода (Сегежский район

Карелии), достигает 93% [62]. В 1974 г. в заболоченной местности рядом с алюминиевым заводом была размещена несанкционированная свалка отходов сухой футеровки электролизеров (насыщенных солями фтора кирпичей). Это болото имеет сток в озеро Узкая Салма, которое является источником питьевого водоснабжения пос. Надвоицы.

В зоне влияния выбросов алюминиевого завода был изучен элементный состав органов новорожденных, волос, околоплодных вод, плаценты, крови и грудного молока рожениц, а также волос местных жителей [39, 40]. В качестве контроля использовались показатели, полученные в условно фоновых районах. Значительно более низкие концентрации многих элементов в крови из пуповины, по мнению авторов, свидетельствуют о том, что плацента является барьером для большинства из них, а высокие уровни фтора в околоплодных водах обусловлены проникновением его через плаценту. Содержания фтора в волосах матерей и новорожденных (проживающих вблизи завода) составляли 122 ± 25 и 612 ± 89 мкг/г, что было заметно выше, нежели в контрольной группе. У людей, проживающих в районе алюминиевого завода, содержание фтора в волосах достигало 1000-1300 мкг/г, что соответствует его уровню в волосах профессиональных рабочих. По данным [41], в слюне детей, проживающих в районе алюминиевого завода, уровни содержания фтора, азота и серы были достоверно повышены, а кальция и фосфора снижены.

В нескольких провинциях КНР широко распространен флюороз зубов, обусловленный сжиганием в открытых очагах без печных труб каменного угля с относительно повышенным содержанием фтора, что приводит к загрязнению этим элементом воздуха, воды и пищи [172]. В воздухе жилых помещений, где применяются такие очаги, концентрации фтора достигали $10,5-757$ мкг/м³, SO₂ – $0,2-122$ мг/м³. Средние содержания указанных веществ многократно превышали ПДК, установленные для воздуха населенных мест. Высокое содержание фтора в воздухе помещений является основным патогенетическим фактором наблюдаемого флюороза зубов у населения этих провинций Китая. Общее суточное поступление фтора в организм жителей находилось в пределах 2,9-11,3 мг, что выше нормативного значения. Исследования, выполненные в 5 населенных пунктах одной из названных провинций, показали, что интенсивность развития флюороза зубов у детей 8-15 лет прямо коррелировало с дозой фтора, поступившего в организм, количеством фтора, выводимого с мочой, и с величиной отношения доза/ответ [282]. По данным [252], среди населения северных районов Китая, где в помещениях сжигают каменный уголь, интенсивность проявления флюороза зубов составляет 96%, флюороза костей – 42%. Аналогичная ситуация наблюдается в юго-западном Китае, где многие люди страдают от флюороза из-за сжигания угля в помещениях [223]. Установлено, что более чем в 14 провинциях страны (включая северо-западную часть Гуйчжоу, южную часть Сычуан и северо-восточную часть Юньнань, юго-западную часть Хубэй, юго-восточную часть Сычуан и северо-западную часть Хубэй) более 30 млн. человек уже страдают от различных форм флюороза, а у ~ 15 млн. человек флюороз может быть диагностирован. Особенно широко флюороз распространен в провинции Гуйчжоу и окружающих территориях, где им страдают около 10 млн. человек, т. е. более 52% всех жителей [265]. Согласно авторам цитируемой работы, в зависимости от источника фтора следует различать три типа флюороза, вызванных сжиганием: 1) сланцевого угля, 2) угля с глиной, 3) «чистого угля». Флюороз развивается в тех случаях, когда осуществляется внутреннее (в помещении) сжигание угля в примитивном устройстве без дымохода, что приводит к загрязнению воздуха помещений, в которых, к тому же, производится хранение и сушка продуктов питания, также загрязняющихся фтором. Особенно опасно сжигание угля с глиной (которая используется при изготовлении угольных брикетов и отличается высокими концентрациями фтора – в несколько раз выше, чем в углях). Около 90% всех известных случаев «угольного» флюороза относится к этому типу.

Районы использования геотермальных вод также опасны по флюорозу. Например, концентрации фтора в геотермальных водах КНР колеблются в пределах 1,37-17,5 мг/л [268]. Поверхностные воды, почва и сельскохозяйственные культуры вокруг геотермальных скважин загрязнены фтором. Исследования состояния здоровья населения показали, что распространенность флюороза зубов у детей в таких районах не имеет тенденции к увеличению, однако не исключены отдаленные последствия негативного воздействия фтора на организм человека. В Ориссе (Индия) в окрестностях горячих источников установлено загрязнение почв фтором [270]. Уровни фтора в водах источников достигают 14 мг/л. Эти воды заливают сельскохозяйственные почвы, в верхних горизонтах которых уровни фтора изменяются в пределах 1020-1726 мг/кг; в слоях 30-90 см – от 2330 до 2356 мг/кг; водорастворимый фтор составляет значимую часть валового содержания. Такие районы являются опасными по флюорозу.

Известны ситуации, когда в пределах той или иной территории существуют несколько источников фтора, обуславливающих возникновение у населения флюороза. Например, основной причиной распространенного в окрестностях Пекина флюороза зубов считалось высокое содержание фтора в природных (питьевых) водах [187]. Более детальные исследования показали, что следует различать следующие источники фтора: 1) трещинные воды массивов изверженных пород (северные горные районы), 2) грунтовые воды (восточная часть), 3) загрязнение воздуха продуктами сжигания угля (западные районы).

Следует отметить, что люди, проживающие в непосредственной близости с предприятиями, могут испытывать и острое влияние промышленных выбросов фтора и его соединений. Например, в 1987 г. на одном из нефтеперерабатывающих заводов в шт. Техас (США) произошел аварийный выброс в атмосферу более 24 т HF и около 3 т изобутана [281]. В течение 20 минут после аварии пришлось эвакуировать всех лиц, находившихся в радиусе 0,8 км от завода, а всего эвакуировали около 3000 человек, приживавших на расстоянии до 8 км от завода. Показательны жалобы 939 обследованных людей, из которых 94 человека были госпитализированы: раздражение глаз (41,5%), жжение в горле (21%), головная боль (20,6%), одышка (19,4%), сухость в горле (17,5%), боли в груди (16,9%), кашель (16,4%), тошнота (15%), рвота (7,1%), головокружение (6,8%), раздражение кожи (6,3%), высыпания на коже (2,7%). При клиническом осмотре у 49% людей каких-либо изменений не было выявлено, у 9,7% был обнаружен конъюнктивит, у 5,9% – раздражение глотки, у 5,4% – явления бронхита, у 3,8% – изменения на коже, у 1,3% – раздражение слизистой оболочки носа, у 42,3% отмечали снижение жизненной емкости легких (менее 80% от должной величины), а у 17% была выявлена гипоксемия. Из числа госпитализированных 83% были выписаны с диагнозом «воздействие HF». У людей, проживающих вблизи фторных производств, установлены случаи своеобразного поражения кожи, впервые зарегистрированные в Италии в районе Чиззола и получившие название «пятна Чиззола» [20]. Авторы [87] провели обследование 893 детей в возрасте от 1 до 17 лет, проживающих в районе алюминиевого производства с повышенным содержанием фтора в окружающей среде. Соматическая патология была выявлена у 592 (66,3%) детей, причем заболеваемость возрастала с увеличением их возраста. У ряда детей отмечалось сочетание 2-3 и более заболеваний внутренних органов и систем. Наиболее часто встречались поражения органов дыхательной системы с частотой 30-43% в зависимости от возраста. Заболевания органов пищеварения выявлены у 121 (13,5%) ребенка. Выраженная патология сердечнососудистой системы отмечена у 71 человека (8,4%). В патологии мочеполовой системы (4,3%) преобладала инфекция мочевых путей, несколько реже встречались пиелонефриты, а также врожденные дисметаболические нефропатии. Анемические состояния преобладали в возрасте до 3-х лет и составили 14%. Здоровых детей оказалось 7,3%, что почти в 3,5 раза меньше в сравнении с контрольным районом, где доля здоровых детей составляет 25%.

5.3. Ятрогенный флюороз

Фтор входит в состав различных лечебных препаратов и кровезаменителей [71, 77]. Длительное применение таких препаратов (фторида натрия, нифлурила и др.), как уже отмечалось выше, при лечении, например, остеопороза может приводить к развитию флюороза скелета у людей. Этот вид флюороза получил название «ятрогенного». По данным [104], длительное применение фторида натрия с лечебными целями приводит к остеомалации; увеличение массы неминерализованного остеоида, вероятно, достигается блокадой ядрообразования в кости. Изменения в костях, встречающиеся после терапевтического введения фторидов, те же, что при профессиональном или эндемическом флюорозе, но, как правило, менее выражены.

Фтор входит в состав монофторхинолонов (антимикробных химиотерапевтических средств), которые в настоящее время заняли прочное место в клинической практике терапевта и хирурга благодаря выгодным фармакодинамическим и фармакокинетическим свойствам, а также наличию одинаково эффективных лекарственных форм для перорального и парентерального применения. Содержания фторидов в одной таблетке монофторхинолонов составляет 40-200 мкг [95]. Некоторые исследователи считают, что введение фтора в молекулу хинолонов усилило их артротоксический эффект с появлением клинической картины поражения. Результаты исследований содержания фторида в разных отделах коленного сустава у детей, длительно (до 1 года) получавших монофторхинолоны, указывают на то, что некоторое (безопасное) накопление фтора наблюдается только лишь в суставном хряще; сопоставление содержания фторида в губчатой кости и ростковой зоне не выявило достоверных различий между основной и контрольной группами детей.

Существует мнение, что фтор, поступающий в организм в единичных дозах не с питьевой водой, а в составе медикаментов и зубных паст, следует рассматривать как потенциальную токсичную субстанцию [259]. Действительно, установлено, что при использовании в анестезиологической практике некоторых фторорганических соединений не исключено проявление острых отравлений фтором [2]. Известны случаи острого отравления детей в возрасте 11 месяцев – 5 лет фторидом натрия [276]. При дозе до 2 мг/кг симптомов интоксикации не отмечалось. При дозе 3-6 мг/кг развивались симптомы интоксикации. Авторы полагают, что доза NaF более 3 мг/кг токсична. Известно также, что фторид натрия ингибирует многие Mg^{2+} -зависимые ферменты и активирует аденилатциклазу путем изменения Mg^{2+} -зависимости [121].

5.4. Флюороз, связанный с употреблением пищевых продуктов и напитков

Особая форма флюороза скелета – так называемый «винный флюороз» – возникает при употреблении вина домашнего приготовления, в которое в некоторых странах в качестве консерванта добавляют соединения фтора. Для этой формы флюороза характерны симметричное поражение костей и сочетание выраженных участков остеосклероза, остеопороза и остеомалации. Впервые винный флюороз («la fluorosis vínica») был обнаружен в Барселоне (Испания) исключительно после многолетнего потребления людьми вина, к которому добавляли фторид натрия для предупреждения ненормальной ферментации (Soriano, 1952, Soriano et al., 1965, цит. по [1, 135]). По данным [206], средняя концентрация фтора в различных винах (исследовано 50 марок) Канарских Островов составляет 0,15 мг/л (интервал 0,06-0,50 мг/л) (табл. 19). Наибольшая концентрация обнаружена в белом вине «Tacoronte-Acentejo» – 0,5 мг/л. Во всех винах уровни фтора были ниже предела в 1 мг/л, установленного Международной службой по виноградарству и вину. Только два вида вина имели уровни фтора выше 0,3 мг/л, 14 – от 0,20 до 0,29 мг/л, 70 – от 0,10 до 0,19 мг/л, 14 – $\leq 0,09$ мг/л. По литературным данным, уровни фтора в различных винах изменяются от 0,13 до

1,39 мг/л (большая часть – в пределах 0,13-0,31 мг/л). Авторы считают, что вклад канарских вин во фторовую диету невелик и не представляет риска с точки зрения возникновения флюороза. Различают два источника поступления фтора в вино: 1) использование чанов из цемента, 2) прямые добавки фторсодержащих компонентов (таких как антисептики или антибродители, препятствующие брожению). В США используется криолит как инсектицид для борьбы с некоторыми заболеваниями виноградников, что может увеличивать уровни фтора в винах до 3 мг/л. Оптимальное потребление вина (с точки зрения фторовой нагрузки), согласно имеющимся рекомендациям, составляет для мужчины два бокала (300 мл вина) в день и для женщин один бокал (150 мл) в день.

Таблица 19. Фтор в винах с Канарских Островов, мг/л [206]

Тип вина	Кол-во образцов	Среднее	Максимум	Минимум	$\pm\sigma$
Красное	24	0,15	0,28	0,06	0,054
Белое	17	0,16	0,50	0,09	0,091
Розовое	9	0,13	0,18	0,08	0,035
Общее	50	0,15	0,50	0,06	0,068

Известен также «чайный» флюороз. Давно установлено, что фтор обладает способностью концентрироваться в листьях чайного растения (*Camellia sinensis* L.) и реализуется в чайный экстракт (заварку) [173, 197, 225, 231, 254]. Чайный экстракт является наиболее популярным напитком во всем мире, уступая только воде, и является одним из важных источников поступления фтора в организм людей. Высокими концентрациями фтора отличаются листья многих сортов чая [63, 189, 198]. При заваривании их до 75% фтора переходит в раствор, в результате чего в чашке чая может содержаться 0,1-0,2 мг этого элемента. Например, в заваренном краснодарском черным (байковым) чаем напитке содержания фтора достигали 0,74 мг/л, грузинским зеленым – 1 мг/л, грузинским (1 сорт) черным – 1,8 мг/л, грузинским экстра черным – 2,5 мг/л, цейлонским и индийским (1 сорт) 1,24-1,40 мг/л [63]. Исследование содержания фтора в трех коммерческих сортах чая «Ассам» и 2-х сортах китайского чая, собранных на чайных плантациях о. Ланьдао, показало, что наиболее высокими уровнями этого элемента отличались зрелые листья [198]. Из трех разновидностей сорт с мелкими листьями накапливал наибольшее количество фтора, затем следовал сорт с крупными листьями, а чай «Ассам» содержал фтор в наименьших концентрациях. Показательно, что после закладки чайной плантации отмечается уменьшение величины рН почв, причем эта тенденция продолжается во времени [189]. Причиной является накопление алюминия и фтора в листьях чая, что приводит к повышению содержания обменного алюминия в почвах и его концентраций в почвенном растворе (до 0,46-0,55 мг/л). Содержания алюминия и фтора в опавших листьях составляли соответственно 5,8-6,1 и 0,47-0,52 г/кг. Фтор, поступающий в почвы с растительными остатками, образует Al-F- комплексные соединения. Максимальные концентрации фтора наблюдаются в зрелых листьях чая [242]. По данным [171], содержание водорастворимого фтора в прессованном чае из китайских провинций Сычуань и Юньнань достигает 533,89-617,32 мг/кг, что, по мнению авторов, может негативно воздействовать на состояние зубов.

В работе [176] выполнена оценка содержания фтора в цейлонском черном чае, который особенно популярен во всем мире. Исследовался чай из различных регионов Шри-Ланка (25 образцов). Содержание выщелочного фтора изменялось от 0,32 до 1,69 мг/л. Известно, что флюороз зубов развит в сухой зоне Шри-Ланка (у 80-90% населения), причем питьевая вода традиционно считается главным фактором его развития. По некоторым сведениям, в Шри-Ланка 32% детей, потребляющих воды с уровнем фтора менее 1 мг/л, поражены флюорозом зубов. Уровень фтора в питьевых водах Шри-Ланка изменяется от < 0,01 до 8 мг/л, наивысшие уровни характерны для регионов сухой зоны. Тем не менее, как считают авторы цитируемой статьи, употребление чая также

дает определенный вклад в заболевание зубов. Согласно их данным, уровни фтора в чайном экстракте (использовалась деионизированная вода) изменялись в 25 образцах от 0,32 до 1,69 мг/л (среднее 0,86 мг/л), причем в 7 образцах они были выше 1 мг/л, еще в 15 – выше 0,5 мг/л. При получении экстракта с использованием типичной питьевой воды уровни фтора в заварке изменялись от 1,36 до 2,14 мг/л. Жители Шри-Ланка обычно выпивают 4-6 чашек чая в день. На каждую чашку расходуется 2 г чая, т. е. ежедневная доза потребления фтора составляет 0,24-1,36 мг (в среднем 0,69 мг/день). Расчетное безопасное потребление фтора для взрослых оценивается в 1,5-4 мг/день.

В различных коммерческих марках чая (*Camellia sinensis* L.), которые продаются в Иране, уровни фтора изменялись от 35±6 мг/кг до 182±20 мг/кг, а в чайном напитке (экстракте, заварке) изменялись от 0,53 до 2,60 мг/кг [229]. В чайный напиток переходило от 67,7 (чай «Golestan») до 91,0% («Ahamad») фтора (табл. 20, 21).

Таблица 20. Общее содержание фтора в разных торговых марках черного чая, мг/кг сухой массы [229]

Марка чая	Кол-во образцов	Среднее	Интервал
Ahamad	5	99	78-118
Dow Ghazal	8	104	95-130
Golestan	6	182	159-193
Jahan	6	49	40-49
Khojasteh	5	143	12-165
Kousar	6	80	73-87
Mahmoud	7	121	108-135
Rounas	4	50	35-62
Sedaghat	7	35	30-38
Sharzad	6	182	165-195

Таблица 21. Концентрация и извлекаемость фтора в чайный напиток [229]

Марка чая	Извлекаемость фтора при заваривании чая, %		Концентрация фтора в чайном напитке, мг/л
	Среднее	Интервал	
Ahamad	91,0	85-93	1,80
Dow Ghazal	79,6	73-84,5	1,65
Golestan	67,7	60-76	2,40
Jahan	84,7	73-93	0,82
Khojasteh	77,0	69-86	2,22
Kousar	85,0	76-95	1,36
Mahmoud	87,0	81-92	2,10
Rounas	80,6	75-87	0,80
Sedaghat	75,5	72,5-80	0,53
Sharzad	74,0	65-81	2,60

Выраженный флюороз наблюдался у людей, длительное время (5-10 лет) употреблявших минеральную воду «Виши», причем концентрация фтора в их костях возросла до 4,8-7 мг/г, в моче составила 3,1-74 мг/л, в крови 0,12 мг/л. Содержания фтора в минеральных водах в зависимости от источника и типа воды меняются от десятых долей миллиграмма до десятков миллиграммов на литр. Например, на Курильских островах в воде источника Восточный содержания фтора достигают 52 мг/л [56]. Среди минеральных вод, наиболее известных в России, максимальные концентрации фтора характерны для «Боржоми» и в меньшей степени для «Полустрово»; высокими концентрациями фтора отличается также вода «Цілюща» (табл. 22, 23). Флюороз зубов описан у детей, проживающих в пос. Борисово Крапивинского района Кемеровской области, где питьевые воды отличаются относительно невысокими концентрациями фтора (0,2-0,4 мг/л) [69]. Было установлено, что причиной возникновения флюороза у школьников пос. Борисово является, судя по всему, чрезмерное употребление минеральной воды «Борисовская», источник которой расположен в указанном поселке. Так, концентрации фтора в лечебно-столовой воде «Борисовская», упакован-

ной в пластиковые бутылки, из торговой сети г. Кемерово и из источника, расположенного на территории санатория «Борисово», изменялись от 7 до 7,4 мг/л. На этикетках информация о наличии фтора в воде отсутствовала. Распространенность флюороза зубов среди школьников пос. Борисово составила: в возрастной группе 7-10 лет – 56,6 случаев на 100 обследованных; в возрастной группе 11-14 лет – 56,1; в возрастной группе 15-18 лет – 44,4 случая на 100 обследованных. П. Боттенберг [168] считает, что флюороз может возникать при употреблении минеральных вод с повышенным уровнем фтора, присутствие которого не корректно указывается на этикетках или вообще не указывается. Автор исследовал 32 марки минеральных вод и напитков (негазированных и газированных), изготовленных в Германии, Франции, Бельгии, Люксембурге и продающихся в Бельгии. Лишь на 5 упаковках (бутылках) с водой было указано содержание фтора – от 0,4 до 2,1 мг/л; на остальных – информация отсутствовала. Исследования показали, что уровни фтора в водах изменялись от 0,027 до 7,23 мг/л, причем в 8 марках напитков они были выше 0,5 мг/л, в 4 марках – выше 1 мг/л, в 9 марках – ниже 0,1 мг/л. Максимальные уровни установлены в воде «Виши». В «Кока-коле» уровни фтора составляли 0,29-0,36 мг/л, в «Ice Tea» – 0,72 мг/л, в «Фанте» – 0,22 мг/л. Характерно, что на подавляющей части упаковок не было указано значение pH, хотя, как показали исследования, некоторые газированные воды отличались значениями этого показателя в 2,4-3,5. В последние годы наблюдается рост потребления таких вод. Автор цитируемой работы приходит к выводу, что уровни фтора в минеральных водах выше 1 мг/л увеличивают риск флюороза, особенно в случаях некорректного сообщения. Согласно требованиям международных стандартов, в тех случаях, когда концентрация фтора в минеральной воде превышает 1 мг/л, на этикетках бутилированной воды должно быть указано, что вода содержит фтор; если концентрация фтора в воде превышает 2 мг/л, то указывается ограничение для употребления детям [49].

Таблица 22. Фтор в некоторых товарных видах минеральных вод, мкг/100 г продукта [56].

Вода	Боржоми	Славянская	Нарзан	Ессентуки-4	Арзни	Полюстрово
Фтор	800	120	40	50	22	150

Таблица 23. Фтор в негазированных столовых бутилированных водах, Украина, мг/л [91]

Вода	София Киевская	Трускавецкая Аква Эко	Моршинская	Цілюща	BONAQA	Куяльник	Тонус Кислород	Прозора
Фтор	0,56	0,1	0,19	1,12	0,67	0,34	0,16	0,09

Район Фенглианг, расположенный в восточной части китайской провинции Гуандун, где распространены горячие источники, идентифицирован как эндемичный по флюорозу зубов [285]. Уровни фтора в питьевых водах, используемых в данном районе, не превышают 0,4 мг/л, т. е. водный фтор не может быть причиной флюороза. Для выяснения причин развития флюороза были изучены горячие источники и пища, приготовленная на основе их воды. Установлено, что воды горячих источников, локализованных в речном берегу, характеризуются концентрациями фтора в 20,33 и 19,26 мг/л с температурой воды в 98 и 95°C соответственно. Контрольная деревня располагалась в 3 км от горячих источников. Оказалось, что жители флюорозных деревень обычно погружают растительность и бобы в воду из горячих источников, затем они жарят эту пищу или высушивают растения, экономя топливо посредством использования горячей воды для обработки пищи. Таким образом, в данном случае причиной флюороза является растительная пища, обработанная фторсодержащей водой горячих источников (табл. 24, 25). Жители контрольной деревни подобный способ обработки растительной пищи не применяют. Уровни содержания фтора в питьевых водах и других видах растительности, не обрабатываемых водой горячих источников, во всех обследованных деревнях существенно не различались (табл. 26).

Таблица 24. Флюороз зубов и уровни фтора в моче детей 8-15 лет [285]

Место	Расстояние между местом и горячим источником, м	Флюороз зубов			Фтор в моче	
		Кол-во детей	%	Индекс	Кол-во проб	Среднее, мг/л
1	50	499	54,11	1,35	32	2,98
2	500	67	49,25	1,19	35	2,17
3	600	198	45,45	0,90	30	2,03
4	800	73	41,10	1,00	32	1,31
Контроль	3000	283	0,01	0,02	58	0,67

Таблица 25. Фтор в растительности, погруженной в воду горячих источников и обычную воду, мг/кг [285]

Растение	Вода горячих источников, фтор – 20,33 мг/л (Г)	Колодезная вода, фтор = 0,12 мг/кг (К)	Г / К
<i>Latuca Sativa Var. angustana</i>	147	2,53	58,1
<i>Brassica Chinensis L.</i>	115	8,17	14,1
<i>Brassica Juncea Var. rugisa Bailey</i>	151	9,53	15,8

Таблица 26. Фтор в воде (мг/л) и растительности (мг/кг сухой массы) в разных селениях [285]

Деревня	Колодезная вода	Вода из домашнего контейнера	<i>Latuca Sativa Var. angustana</i>	<i>Brassica Chinensis L.</i>	Чай	Рис
1	0,23	0,11	3,79	10,1	127	0,59
2	0,20	0,013	2,09	9,58	135	0,50
3	0,19	0,17	2,14	10,9	156	0,54
4	0,11	0,12	2,32	6,40	163	0,52
Контроль	0,07	0,07	2,58	9,90	141	0,51

Л.Н. Крепкогорский [68] приводит данные о высоком содержании фтора в пищевых продуктах некоторых районов Вьетнама, что, по его мнению, является причиной флюороза зубов в этих местах. Следует отметить, что фтор в значимых количествах присутствует во многих видах пищевых продуктов. Наиболее высокие уровни его характерны для морской рыбы, некоторых зерновых (овес, ячмень), какао-порошка, меда, грецких орехов, баранины, мяса кур и бройлеров. Дж. Фортестью [134] сообщает о содержании фтора в тростниковом сахаре: в сахаре-рафинаде 0,02 мг/кг сухой массы, в сахаре гранулированном – 0,003 мг/кг. Высокими уровнями фтора отличается печень говяжья (230 мкг/100 г) [139].

5.5. Эндемический флюороз

Эндемический флюороз костей с выраженными рентгенологическими и клиническими проявлениями, сочетающийся с употреблением питьевой воды с высокими содержаниями фтора, был впервые научно описан в 1930-х гг. в Китае и Индии, а затем во многих других (более 80) странах мира [1, 21, 27, 36, 37, 78, 79, 111, 192, 211, 226 и др.]. На основе эпидемиологических исследований было установлено, что инвалидизирующий флюороз является результатом постоянного ежедневного потребления человеком 20-80 мг фтора на протяжении 10-20 лет [27]. Более поздние исследования позволили сделать вывод, что ежедневное потребление взрослым человеком 8 мг фтора также может привести к возникновению флюороза. В общем случае у населения эндемичных по флюорозу районов фиксируются пятнистость зубов, боль и ригидность в суставах и спине, затруднение при вставании, слабость в конечностях, потеря чувствительности. Высокие концентрации фтора могут спровоцировать кальцификацию мягких тканей, особенно кровеносных сосудов, связок, сухожилий, а также служить причиной мертворождений и высокой детской смертности. Заболевание флюорозом скелета начинается в 10-13 лет с постепенного нарастания тугоподвижности в суставах, особенно в позвоночнике [2]. Клинически флюороз скелета характеризуется повторяю-

щимся чувством покалывания в конечностях или во всем теле. При прогрессировании заболевания появляются боли и скованность движений, прежде всего, в пояснице, а также в грудном и шейном отделах. В дальнейшем флюороз сопровождается резко выраженной деформацией скелета с развитием кифоза, сколиоза. В критических ситуациях позвоночник может превратиться в неподвижный костный столб. Нарастающая тугоподвижность обусловлена обызвествлением связочного аппарата, мест прикрепления мышц и межкостных фасций. В связи с неподвижностью грудной клетки появляется брюшной тип дыхания. Описанная картина прогрессирующего эндемического флюороза наблюдается уже в возрасте 30-40 лет. Распространенность флюороза скелета довольно неравномерная и, например, в индийском штате Пенджаб изменяется от 2,8 до 83,7%. Как правило, деформирующий флюороз с выраженной неврологической симптоматикой чаще наблюдается у мужчин. В Сев. Африке эндемический флюороз почти не сопровождается неврологическими осложнениями. Наиболее высокая частота эндемического флюороза скелета установлена у жителей субтропических и аридных районов Индии, Китая, Танзании, Кении, где содержания фтора в питьевых водах, как правило, превышают 5 мг/л.

При начальном изучении очагов эндемического флюороза особое внимание уделялось выявлению зависимости между концентрацией фтора в питьевой воде и пораженностью населения «пятнистой эмалью». Было установлено, что в общем с увеличением концентрации фтора в воде возрастает доля лиц, пораженных флюорозом, и степень его тяжести. Несколько позже выяснилось, что пораженность флюорозом зависит не только от уровня фтора в питьевых водах. Например, если в условиях умеренного климата (некоторые районы США, быв. СССР) поражения флюорозом появляются лишь при концентрации фтора в воде, превышающей 1 мг/л, то в Индии они наблюдались при 0,5-0,7 мг/л, а при 1 мг/л доля лиц с флюорозом в отдельных случаях превышала 50% [22]. Есть сведения, что в Японии при уровнях фтора в 0,35-0,8 мг/л частота поражения флюорозом достигает 40-50%. Причины этих отклонений от общей закономерности могут заключаться в особенностях толерантности отдельных лиц к фтору (наследственность, перенесенные заболевания, состояние здоровья), а также в условиях жизни (особенно климатических) жителей данного населенного пункта [22]. Обычно жаркий климат, увеличивающий водопотребление, усиливает тяжесть эндемии флюороза. В табл. 27 представлены данные пораженности флюорозом зубов в различных климатических зонах некоторых стран. Как видим, в направлении с севера на юг прослеживается определенное увеличение частоты флюороза при одной и той же концентрации фтора в воде, хотя и имеются исключения из-за влияния комплекса социально-гигиенических условий. Кроме климатических факторов и водопотребления, на заболеваемость флюорозом оказывает влияние питание. Так, в населенном пункте с содержанием фтора в питьевой воде в 4 мг/л число поражений флюорозом III и IV степени было меньше среди детей, употреблявших в пищу достаточно молока, молочных продуктов и овощей [22]. Эпидемиологические исследования в США показывают, что определенные этнические группы более чувствительны к зубному флюорозу, чем другие [169, 244, 280]. Например, зубной флюороз примерно вдвое интенсивнее развивался у детей афроамериканцев, чем у детей представителей белой расы. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что наблюдаемая дифференциальная чувствительность разных людей к средовым факторам в зависимости от индивидуальных наследственных особенностей сводится к адаптивному процессу или, напротив, к дезадаптации, сопровождающейся проявлением профессиональных или мультифакториальных болезней, возникающих в результате таких контактов [120]. Систематические наблюдения наводят на мысль, что возможность того или иного человека заниматься определенными формами трудовой деятельности определяется, в частности, наследственными особенностями. Например, установлен полиморфный ген (*CERUNEM*), ответственный у человека за предрасположенность (резистентность) к воздействию фтора (развитию флюороза)

[213]. Согласно [274], в развитии флюороза важную роль играют не только средовые факторы, но и генетический фактор. В ряде случаев генетический фактор, определяющий индивидуальную чувствительность человека к воздействию фтора, может играть важную роль в тяжести флюороза. Эксперименты авторов цитируемой работы показали, что разные расы мышей (при одних и тех же условиях) характеризовались разным проявлением флюороза. В работе [248] у 64-летнего пациента был установлен флюороз неизвестного происхождения.

Таблица 27. Пораженность флюорозом зубов (в %) в зависимости от уровня фтора в питьевой воде [22]

Фтор в воде, мг/л	Центрально-черноземная область РФ, Эстония	Дагестан	Украина, Молдова	Казахстан, Узбекистан	Болгария	США		
						Вся территория	Северные штаты	Южные штаты
0,2-0,4			0,0-0,3		0,4-1,1	4-6	6	4
0,4-0,6		3,5	0,0-1,2			2,4-10	4-6	2,4-10
0,61-0,8	6,3	12,0	2,9-3,8			1,7-19	1,7-7	2,9-19
0,81-1,0	8	4,2	4,5-11,4		5,4	10,6-29	12	10,6-29
1,01-1,2	15,8		12,			15-48	15-33	48
1,21-1,4	10,2	26,0	8,1-12,5	37,2		19-56	19-41	40-56
1,41-1,6	18,4		14-18			-	24-26	-
1,61-1,8	39-44	36,0		69		-	22-42	-
1,8-2,0	37		30,6			-	35-48	-
2,0-2,3	40-45,8		39-63,2	83		49-72,1	49-64	71-72,1
2,3-2,6	46,7-53				23,8	-	35-75	-
2,6-2,9					32,3	60-97,6	60-75	97,6
2,9-3,2			71			65-87,	65	87,6
3,2-3,5	44,5					-	-	88-96,4
3,51-4,0						-	-	-
4,0-4,5	84		79				88	
4,5-5,0	69,4-78,9		62			44,6	93	
5,01-5,5	88		100			92-100	92	100
5,51-6,0						96-100	96	100

В нашей стране оценка тяжести флюорозного поражения зубов, являющегося наиболее характерным и главным постоянным признаком эндемического флюороза, обычно проводится по классификации, предложенной Р.Д. Габовичем [21]. Выделяются следующие степени поражения зубов: I – очень слабое поражение: единичные, мелкие фарфороподобные или меловидные пятнышки или полоски, расположенные на губной, язычной или жевательной поверхности и захватывающие не более одной трети этой поверхности; II – слабое поражение: непрозрачные фарфороподобные или меловидные пятна и полоски занимают около половины поверхности коронки зуба, встречаются пигментированные пятна, однако поражение локализовано только в эмали и не захватывает дентина; III – умеренное поражение: крупные сливные пятна, занимающие более половины поверхности зуба, чередуются с участками пигментации темно-желтого или коричневого цвета, в патологический процесс вовлекается не только эмаль, но и дентин; IV – сильное поражение, наряду с изменениями, характерными для III степени, отмечается: образование эрозий эмали, которые могут быть единичными или множественными, иногда сливными, бесцветными и пигментированными от желто-коричневого до черного цвета. Общеизвестным считается тот факт, что у зубов с легкими (I и II) степенями флюороза их функциональные свойства (прочность, стираемость, форма) не изменены и они менее подвержены кариесу, тогда как зубы с тяжелыми (III и IV) степенями поражения отличаются выраженными расстройствами минерализации, что способствует их разрушению, часто расцениваемое как кариозное поражение. Макроскопическая картина пораженных флюорозом зубов может быть довольно разнообразной, особенно у подростков. Тем не менее, как правило, зубы поражаются в следующей последовательности: резцы, малые коренные, большие

коренные, клыки. Обычно в районах явной эндемии встречаются все степени флюороза зубов. При недостаточном питании и увеличении содержания фтора в среде обитания, приводящего к его повышенной поставке в организм, могут развиваться явления остеопороза и остеомаляции. Широко известна также классификация зависимостей между концентрациями фтора в питьевой воде и тяжестью флюороза зубов, разработанная Г. Дином (Dean, 1934, 1942) (табл. 28). Очень слабая форма флюороза выявляется только при тщательном исследовании сухих зубов и при хорошем освещении. Иногда очень трудно или почти невозможно провести различие между флюорозом и другими нарушениями эмали. Помутнения, аналогичные тем, которые возникают при флюорозе, наблюдаются также в районах с низким содержанием фтора в воде и здесь оказываются вовлеченными различные иные, помимо фтора, этиологические факторы [27]. Флюороз зубов поражает эмаль в период ее формирования, следовательно, все повреждения происходят до прорезывания зубов. Однако коричневатая-черная окраска более выраженных флюорозных дефектов является вторичным явлением, вызванным отложением красящих веществ из полости рта на рыхлой поверхности участков с сильной крапчатостью. Относительно этиологического механизма флюороза зубов могут быть приемлемы несколько представлений: клетки, вырабатывающие эмаль – амелобласты – поражаются, созревание эмали задерживается, и процессы общей минерализации могут быть заторможены, возможно, за счет нарушения ядрообразования и роста кристаллов. Кроме того, могут быть нарушены механизмы кальциевого гомеостаза. Гистологические изменения обнаруживаются в эмали, а при тяжелом флюорозе – также и в дентине.

Таблица 28. Классификация флюороза зубов (Dean, 1934, 1942), цит. по [27])

Форма	Статистический вес	Описание
Нормальная эмаль	0	Структура эмали представляется обычной, полупрозрачной, полустекловидного типа. Поверхность ее гладкая, блестящая и обычно бледная, светло-кремового цвета
Сомнительная форма флюороза	0,5	Наблюдаются небольшие отклонения от полупрозрачного вида нормальной эмали, варьирующиеся от немногочисленных крапинок до нерегулярных белых пятен. Эта классификация применяется в тех случаях, когда определенный диагноз самой слабой формы флюороза не подтверждается, а классификации «нормальная» не оправдана
Очень слабая форма флюороза	1	Небольшие непрозрачные, бумажно-белые участки, рассеянные по поверхности зуба, но охватывающие меньше чем приблизительно 25% ее площади. Часто эта классификация применяется при обнаружении помутнения белого цвета площадью не более приблизительно 1-2 мм на свободном остром крае малых и больших коренных зубов
Слабая форма флюороза	2	Белые прозрачные участки в эмали зубов распространены больше, но не охватывают 50% поверхности зуба
Умеренная форма флюороза	3	Все поверхности зубов поражены, а на поверхностях, подвергающихся трению, обнаруживается выраженный износ. Коричневое окрашивание часто является обезображивающим признаком
Тяжелая форма флюороза	4	Поражена эмаль на всех поверхностях, и ее гипоплазия настолько выражена, что может быть нарушена общая форма зуба. Основным моментом в диагнозе этой классификации являются дискретные или сливные углубления. Широко распространено коричневое окрашивание, и зубы часто представляются как бы изъеденными

Дети, как правило, особенно чувствительны к воздействию фтора, поэтому рекомендуют различать эндемический флюороз у детей и эндемический флюороз у взрослых [2]. Первый характеризуется специфическим поражением молочных и постоянных зубов, а также умеренными изменениями скелета. Длительное время считалось, что флюороз не поражает молочных зубов. За-

тем было установлено, что интенсивность поражения молочных зубов этим заболеванием может составлять от 2,1 до 23% детского населения [88]. По мнению [6], разноречивость сведений о поражаемости молочных зубов объясняется рядом причин. Так, молочные зубы поражаются флюорозом лишь при значительных концентрациях фтора в питьевой воде. Кроме того, на фоне ярких проявлений флюороза постоянных зубов, особенно центральных, слабо выраженный флюороз молочных зубов часто не диагностируется. Например, в Кокчетавской области (Сев. Казахстан) при содержании фтора в воде 4 мг/л у детей 4-5 лет пораженность флюорозом зубов составляла 49,3 и 49,6% соответственно, причем фиксировались в основном легкие формы; тяжелые формы наблюдались соответственно в 7,7 и 4,1% случаев. По [1], распространенность флюороза в период молочного прикуса (3-5 лет) при употреблении питьевой воды, содержащей 4 мг/л фтора, составляла $45,5 \pm 8,3\%$. При этом на каждого обследованного приходилось 6 зубов, пораженных флюорозом. Пораженность молочных зубов установлена у детей, проживающих в г. Саранске (Мордовия) [149]. Существует мнение, что заболеванию флюорозом зубов подвергаются лица, у которых период минерализации зубов совпадает с проживанием в эндемическом по фтору районе. Разноречивы мнения о возможности перехода легких форм флюороза с возрастом человека в более тяжелые. Характер проявления и течения заболевания как в различных районах, так и даже в пределах одной территории может быть самым разнообразным. Особое значение имеет индивидуальная чувствительность организма к фтору. В свое время Р. Уильямс [131] подчеркивал, что уровни фтора в организме человека, т. е., по сути дела, реакция последнего на воздействие этого элемента, в зависимости от внешних условий и индивидуальных особенностей могут меняться в 3-4 раза. По мнению [6], флюороз зубов является первоначальным симптомом более серьезных нарушений в кальциевом обмене организма при интоксикации высокими дозами фтора и представляет собой общее заболевание организма.

В общем случае считается, что общетоксическое действие фтора пропорционально его количеству, поступающему в организм, и не зависит от пути поступления, а специфическое действие на костную и зубную ткани преимущественно определяется содержанием фтора в питьевой воде [138]. Авторы цитируемой работы установили, что концентрация фтора на уровне ПДК в питьевой воде и в воздухе производственных помещений при одновременном поступлении его с пищей на уровне 0,35 мг/кг не обеспечивают безопасность организма человека. Более того, результаты исследований не позволили установить безопасной дозы фтора при его комплексном поступлении в организм человека. Обследование школьников (возраст 12-13 лет) в Китае, проживающих в эндемически неблагополучных по фтору районах, выявило у них флюороз зубов [251]. При этом было отмечено снижение роста детей по сравнению с контрольной группой; также фиксировалась отрицательная корреляция между ростом детей и содержанием фтора в основных продуктах питания. Кроме того, было отмечено снижение уровней цинка в волосах и увеличение в моче отношения ТНР/Сг (показатель метаболизма коллагена) с 82,2 (контроль) до 102,6-147,1 мг/г. У 45 мальчиков и девочек из г. Такарадзука (Япония) установлена зависимость между уровнем фтора в компонентах среды обитания и в зубах, а также между уровнем фтора в зубах и возрастом ребенка [237]. В странах с жарким климатом у детей могут встречаться симптомы флюорозного остеосклероза скелета, причем значительно чаще и более выражено. Это приводит к тому, что у 7-15 летних детей замедляется рост, а у 13-15 летних – задерживается половое развитие [2]. Длительное употребление питьевой воды с содержанием фтора более 4 мг/л приводит к еще более сильному и частому поражению зубов молочного и постоянного прикуса, торможению продольного роста скелета, увеличению частоты ревматизма, энуреза, логоневроза, нарушению осанки и появлению сколиоза, развитию нейроциркуляторной дистонии по гипотоническому типу и др. Как правило, негативное

действие фтора более выражено при недостаточном питании, прежде всего при дефиците белка, кальция, витамина D.

В уже упомянутом районе Сев. Казахстана (Щучинском очаге эндемического флюороза) среди местных (коренных) детей флюороз зубов фиксировался в среднем у 91,8%, среди приезжих – у 47,2% [6]. В группе местных детей легкими формами (I и II степени) было поражено в среднем 53,9%, а тяжелыми (III и IV степени) – 37,9%. Приезжие дети, независимо от возраста, в котором они прибыли в данный район, преимущественно имели легкие степени поражения – 41,5%, на долю тяжелых приходилось только 5,7%. Таким образом, дети, приехавшие в очаг эндемии после рождения, в значительно меньшей степени подвержены данному заболеванию, чем местные уроженцы. Как правило, дети, получающие повышенные дозы фтора с момента рождения, поражаются флюорозом зубов почти вдвое чаще, чем приехавшие в очаг эндемии в разные сроки после рождения (табл. 29).

Таблица 29. Распространенность флюороза зубов среди детей г. Щучинска [6]

Возраст, лет		Поражено флюорозом, %			
		Всего (I-IV степень)		Тяжелыми формами (III-IV степень)	
		Местные	Приезжие	Местные	Приезжие
Дошкольники	4	49,3	-	7,7	-
	5	49,6	-	4,1	-
	6	73,9	-	17,1	-
Школьники	7	83,5	40,9	25,7	6,3
	8	90,5	50,6	30,0	1,2
	9	97,2	56,2	30,7	6,9
	10	92,1	53,2	30,3	6,5
	11	98,2	51,3	41,5	5,8
	12	90,8	48,3	49,2	6,7
	13	96,3	46,6	57,3	5,2
	14	95,9	40,2	48,7	9,5
	15	96,1	43,1	41,9	4,4
	16-17	95,7	41,7	44,2	4,6
В среднем для школьников		91,8	47,2	37,9	5,7

Еще большее значение имеет возраст, с которого дети начинают употреблять обогащенную фтором питьевую воду. Так, если среди местных детей тяжелые формы флюороза встречаются у 25,7-57,3%, то среди прибывших – только в 1,2-9,5% случаев. В целом у детей, употребляющих с рождения воду с фтором в концентрациях 4 мг/л, интенсивность флюороза зубов увеличивалась с возрастом и достигала максимума к 11 годам (в среднем 98,2%) [2], при этом с возрастом легкие формы переходили в более тяжелые [6]. Дети даже одной семьи, как и дети разных семей, но одного возраста, имели различную картину поражения; у отдельных детей флюорозные изменения зубов совсем не фиксировались. У близнецов, наоборот, отмечалась исключительная симметричность поражения зубов флюорозом [1]. У всех детей прямая зависимость между интенсивностью изменений в скелете и зубах отсутствовала. Было также установлено, что частота поражения зубов эндемическим флюорозом с возрастом изменяется, а число больных кариесом зубов увеличивается. Так, среди взрослого населения изученных районов Сев. Казахстана распространенность флюороза зубов в среднем достигала 46,8%, а кариеса – 72,4%; в возрастной группе старше 50 лет эти показатели соответственно составляли 36,5 и 94,1%. При этом, однако, у лиц старшего возраста уже фиксировались различные выраженные (при рентгенологических исследованиях) изменения в позвоночнике и некоторых костях. Следует отметить, что диагностика флюороза зубов у взрослых часто затруднена наличием на зубах «пятен курильщика», зубного камня, искусственных коронок и т. п. У взрослых длительное (20-30 лет) поступление в организм повышенных количеств

фтора с питьевой водой приводит к развитию рентгенологической картины эндемического флюороза скелета с достаточно высокой степенью выраженности костных изменений. Тяжесть поражения может изменяться от суставных болей до полной нетрудоспособности, которая чаще наблюдается у мужчин. Однако у женщин флюороз обычно проявляется значительно раньше [1]. У взрослого населения отмечаются также функциональные нарушения миокарда, нервной системы, печени, слухового и зрительного анализаторов, дистрофические изменения в позвоночнике. В биосубстратах людей наблюдаются повышенные концентрации фтора. Основным источником фтора в геохимических ландшафтах Щучинского очага эндемического флюороза являются граниты, содержащие минералы фтора (флюорит, криолит, слюды) и слагающие хр. Кокчетау и целый ряд лесистых возвышенностей между ним и озерами Бол. Чебачье, Щучье, Котырколь; выходы гранитов имеются в западной части района. Среднее содержание фтора в гранитах составляет 550 мг/кг, что почти в 2 раза выше кларкового содержания его в гранитах других географических зон. Относительно высокое содержание фтора в гранитах и активное разрушение последних гипергенными процессами определяет высокую концентрацию в почвах, донных отложениях озер, природных (поверхностных и подземных) водах. Например, в воде озер концентрации фтора находятся в пределах 4,20-12,60 мг/л, в ручьях, дренирующих граниты – до 2,25 мг/л, в почвенно-грунтовых водах – до 3,02 мг/л, в трещинно-пластовых водах – до 1,84 мг/л. Практически все эти воды применяются для питьевого водоснабжения, а также для полива сельскохозяйственных растений, используемых в пищу местным населением.

Исследования индийских ученых в 36 эндемичных по фтору селениях из округа Мехсана (Сев. Гуджарат), где содержание фтора в воде в среднем составляет 2,2 мг/л, показали следующее [178]. У жителей округа фиксировалось более высокое содержание фтора в моче (4,2 мг/л) по сравнению с контрольной группой (0,62 мг/л), а также в сыворотке крови (0,32 мг/л). Отмечен был и рост натрия и калия в моче, что свидетельствует о нарушениях электролитного равновесия и функции почек. Более высокая активность трансаминаз в сыворотке крови указывает на нарушение функции печени. Тестостерон и холестерин в сыворотке крови были в нормальных пределах, а концентрации сиаловой кислоты (маркер флюороза) снижены (168 против 200 мкг/л в контроле). При обследовании 491 жителя населенного пункта близ г. Дели, где уровни фтора в воде изменялись от 1,47 до 3,93 мг/л, у 299 из них были обнаружены признаки зубного флюороза и почти у всех остальных жителей крапчатость зубной эмали [156]. Радиологически скелетный флюороз обнаружен у 11 человек, клинические признаки его – у 123 жителей. Сильнее флюороз проявлялся у мужчин и у взрослых по сравнению с женщинами и детьми. Наибольшая частота флюороза была характерна у детей от 5 до 15 лет, высокий уровень флюороза наблюдался у лиц до 40 лет, у лиц более старшего возраста частота флюороза снижалась. Крапчатость зубов выявили у детей 2-летнего возраста, флюороз с кариесом – у 5-летних, при максимальном проявлении в возрасте от 20 до 50 лет. По данным [235], в некоторых районах Индии флюороз скелета более развит у тех людей, в диете которых содержится меньше кальция. Изучение распределения фтора в пробах воды, отобранных в районе г. Ахмадабада (штат Гуджарат, Индия), показало, что в 15 местах концентрации фтора были относительно низкими (от 0,5 до 0,72 мг/л, среднее $0,64 \pm 0,013$ мг/л), а в 53 деревнях – изменялись от 1 до 6,53 мг/л (среднее $2,81 \pm 0,179$ мг/л) [157]. Скважинные (артезианские) воды отличались более высокими уровнями фтора, нежели колодезные воды. Определение уровней содержания фтора в сыворотке крови, различных биохимических показателей крови и гормонального профиля обследованных групп населения позволило выявить заметное различие значения указанных показателей для жителей эндемичного района и «фонового» района (табл. 30-32).

Таблица 30. Уровни фтора в воде и сыворотке крови жителей различных районов Гуджарата [157]

Район	Фтор в воде, мг/л	Фтор в сыворотке, мг/л *
Город Ахмадабад, среднее	0,638±0,013	0,04±0,002
Интервал	0,56-0,72	0,03-0,05
Кол-во проб	15	12
Эндемичный район, среднее	2,81±0,179	0,278±0,03
Интервал	1,00-6,53	0,131-0,552
Кол-во проб	53	76

* Есть сведения, что в районах с уровнем фтора в воде меньше 0,25 мг/л его концентрации в крови составляют около 0,01 мг/л.

Таблица 31. Биохимические показатели крови людей из различных районов Гуджарата [157]

Параметр	Контрольная группа	Эндемичный район
Натрий, мг/л	1163,68±28,84	1875,59±30,8
Интервал	861-1500	1320-2425
Кол-во проб	22	59
Калий, мг/л	129,35±7,96	322,75±42,38
Интервал	90-210	130-820
Кол-во проб	20	59
Глюкоза крови, мг/100мл	136,32±5,94	89,44±6,98
Интервал	108,88-168,88	48,96-175,77
Кол-во проб	10	25
Адреналин, мкг/мл	220,67±20,79	332,61±20,54
Интервал	157,46-311,69	114,2-788,51
Кол-во проб	11	45
Норадреналин, мкг/мл	164,51±11,19	514,87±35,27
Интервал	118,51-235	108,64-1053,07
Кол-во проб	11	45

Таблица 32. Гормональный профиль групп населения различных районов Гуджарата [157]

Тип гормонов	Контрольная группа	Эндемичная группа
Трийодтиронин, мкг/мл	1,50±0,135	1,53±0,076
Интервал	0,70-2,10	1,00-3,70
Кол-во проб	14	40
Тироксин, мкг/100 мл	9,16±0,63	14,77±0,512
Интервал	5,40-13,00	7,20-20
Кол-во проб	14	40
Тестостерон, нг/мл	6,42±0,423	5,56±0,489
Интервал	4,30-9,30	0,64-11,50
Кол-во проб	11	29

Значительная часть индийского штата Раджастан расположена в аридной зоне и отличается высокими уровнями фтора в почвах и подземных водах [256]. В частности, из 33505 деревень 6681 имеют колодцы или водные источники с уровнями фтора выше 1,5 мг/л и в 48 деревнях достигающих 10 мг/л. В центральных районах штата уровни фтора в природных водах находятся между 8 и 22 мг/л. Исследуемая территория, расположенная в песчаной семиаридной зоне, недалеко от г. Джайпур, имеет площадь ~ 144 км², из которых 94 км² занято знаменитым соленым озером Самбхар, играющим важную роль в соляной промышленности Индии. В 1992 г. в округе Самбхар в 49 деревнях проживало 20632 человека. Пробы воды были отобраны в 19 местных деревнях, отличающихся высоким уровнем заболеваний, обусловленных фтором, уровни которого в источниках (колодцах) и скважинах с ручными насосами (помпами) превышали 1,5 мг/л (в колодцах – 2,9-12,0 мг/л, в скважинах – 2,7-12,2 мг/л). Интенсивность поражения местных жителей разными формами флюороза была очень велика и напрямую зависела от уровней содержания фтора в питьевых водах (табл. 33). Эндемический флюороз зубов и скелета установлен у жителей 21 деревни, расположенных в трех районах на юге Раджастана, где концентрации фтора в питьевых водах составляют от

1,5 до 4,0 мг/л [179]. При концентрации фтора в воде на уровне 1,5 мг/л в указанных районах соответственно 21,3, 25,6 и 38,9% детей и 33,3, 36,9 и 44,8% взрослых имели флюороз зубов. Максимальное поражение зубов флюорозом (77,1%) было обнаружено в группе возрастом 17-22 лет. У взрослых установлен скелетный флюороз (табл. 34).

Таблица 33. Фтор в питьевых водах и интенсивность проявления флюороза в округе Самбхар [256]

Деревня	Фтор, мг/л	Флюороз зубов, %	Флюороз скелета, %	Калечащие эффекты, %
1	8,0	67,0	45,4	-
2	8,0	67,1	45,2	-
3	9,3	69,4	46,8	10,1
4	8,0	67,7	45,6	-
5	9,7	69,7	46,7	13,8
6	11,8	74,2	54,3	23,3
7	12,0	74,8	54,7	23,6

Таблица 34. Распространенность флюороза зубов и скелета [179]

Район	Фтор в воде, мг/л	Флюороз зубов, %			Флюороз скелета у взрослых (> 21 год)
		Дети (< 16 лет)	Взрослые (> 21 год)	Общее	
Бансвара	1,2-4,6	36,5	41,0	39,3	19,1
Дунгарпур	1,1-4,1	45,6	53,6	50,3	25,9
Удаипур	0,2-5,1	42,7	52,1	48,2	21,5
Общее	0,2-5,1	41,6	48,6	45,7	22,0

В Китае флюороз распространен практически во всех провинциях, автономных районах и муниципалитетах [286]. В некоторых поселениях распространенность флюороза зубов достигает 100%, флюороза скелета 77%. Авторы цитируемой работы различают в Китае три типа флюороза, обусловленных: фтороносными водами, загрязнением воздуха помещений и пищи при сжигании угля, употреблением брикетов чая с высоким содержанием фтора. Первые два типа флюороза преобладают (табл. 35). В середине XX в. в ряде районов Китая были установлены очень тяжелые формы флюороза скелета [226]. Изучение развития костей и частоты их переломов у подростков в районах, эндемичных по флюорозу, было выполнено в Аохане (Восточная Монголия, Китай) в районе Сямяо, где в питьевой воде содержания фтора изменяются от 1,9 до 7,9 мг/л, а также в районе Чаншэн (5,0-18,0 мг/л) [181]. В контрольном районе Синьди уровни этого элемента в воде составляют 0,2-0,5 мг/л. В Сямяо у 46,25% обследованных подростков отмечена задержка развития костей, в Чаншэне – у 30,29% (в контрольном районе – у 17,62%). Характерно, что среди лиц из района Сямяо, употреблявших в течение 2 лет питьевую воду с содержанием фтора на уровне 0,09 мг/л число случаев задержки окостенения снизилось с 46,25 до 22,22%, а среднее содержание фтора в моче уменьшилось с 2,46 до 1,85 мг/л. Авторы считают, что фтор, присутствующий в питьевой воде, имеет ведущее значение в уменьшении окостенения скелета у подростков, однако следует, видимо, учитывать и другие факторы окружающей среды, а также социально-бытовые условия. Уровни фтора в 0,02-2,0 мг/л обнаружены в природных водах горных и гумидных районов Китая [221]. Установлено, что при уровнях фтора ниже 0,5 мг/л у местных жителей доминирует кариес зубов. Однако в некоторых районах концентрации фтора в природных водах достигают 28 мг/л. Так, в провинции Цзилинь было обследовано 118401 человек, из которых 22,6% поражены флюорозом зубов и 1,8% – флюорозом костей (при концентрации фтора в воде 1-1,5 мг/л). При уровнях фтора в 1,66-3,7 мг/л заболеваемость возрастала соответственно до 46,95% и 10,60%, а при 4-20 мг/л зубной флюороз достигал 73,6%, флюороз костей 32,4%. В 2001-2002 гг. особенности распространения эндемического флюороза были изучены у жителей равнинного района, расположенного на северо-востоке Китая [288]. Уровни фтора в озерных и грунтовых водах здесь выше, чем в реч-

ных и артезианских водах. Фоновые уровни фтора в речной воде составили: среднее арифметическое – 0,14-0,30 мг/л, среднее геометрическое – 0,14-0,24 мг/л. В грунтовых водах они составляли 1,68-5,9 мг/л, в подземных водах 1,6-12,0 мг/л. Источниками фтора являются горные породы. Установлена прямая связь между уровнем фтора в питьевой воде и распространенностью флюороза зубов и скелета.

Таблица 35. Флюороз в различных провинциях Китая * [286]

Провинция	Экспонируемое население, %	Фтор в моче, мг/л	Распространенность флюороза зубов, %	Распространенность флюороза скелета. %
Тянджин	27,41	2,15	56,5	35,22
Шаньси	16,06	3,23	70,2	33,1
Шаньдун	9,47	0,87	30,9	27,3
Нинся Хуэй	11,94	2,92	75,1	13,1
Внутренняя Монголия	24,51	2,05	88,2	67,2
Ляонин	4,44	1,5	12,2	4,7
Цзилинь	6,84	3,16	51,3	22,99
Цзянси	6,81	4,28	78,8	38,6
Хэнань	16,39	1,48	77,4	32,8
Хейлунцзян	8,16	3,24	63,3	26,5
Хэбэй	13,58	1,08	40,2	15,9
Гуандун	0,92	3,02	12,2	35,5
Ганьсу	14,27	3,66	72,9	7,5
Аньхой	11,90	3,75	31,8	16,5
Среднее **	12,3 (7,3)	-	54,4 (25,1)	26,9 (15,3)

* Данные 1991 г., для провинции Шаньси – 1992 г.

** В скобках – стандартное отклонение.

В Испарте – эндемичном по флюорозу районе южной Турции, где содержания фтора в воде в среднем составляют 2,74 мг/л (в контрольном – 0,71 мг/л), выполнены физические обследования и радиологические исследования 56 пациентов с эндемичным флюорозом и 40 человек контрольной группы [249]. Остеоартрит колена был главной ненормальностью в обеих группах. Радиологическая тяжесть проявления остеоартрита была сильнее в эндемической группе, чем в контрольной. Остеофиты (наросты на кости) чаще наблюдались в группе больных флюорозом. Авторы полагают, что присутствие нетипично локализованных остеофитов в коленках является отличительной чертой эндемического флюороза турецких пациентов и что эндемичный флюороз увеличивает тяжесть остеоартрита коленной чашечки (установлен у 66% больных флюорозом). В работе других авторов установлено, что минеральная плотность кости позвоночника и бедра в ранний поклимактерический период у турецких женщин, страдающих эндемичным флюорозом скелета, была выше, чем в контрольной группе [287]. В первом случае (45 женщин) уровни фтора в моче составляли в среднем 4,15 мг/л, во втором (выборка 41 женщина) – 0,38 мг/л (табл. 36).

Таблица 36. Плотность костей у женщин различных групп, г/см² [287]

Кости	Эндемический флюороз	Контроль
Позвонок L ₂ -L ₄	1,0761 ± 0,179	0,8579 ± 0,1270
Шейка бедренной кости	0,8603 ± 0,1166	0,7753 ± 0,1180
Вертел бедренной кости	0,6821 ± 0,107	0,5966 ± 0,1404
Бедренный треугольник	0,6527 ± 0,1355	0,5567 ± 0,0124

Китайские авторы изучали пораженность населения кариесом зубов в районах развития флюороза (в провинции Хэбэй) [163, 164]. В ходе исследований определялись уровни фтора в питьевых водах и моче, а также показатель DMFT (среднее количество кариозных, отсутствующих и пломбированных зубов) у людей четырех возрастных групп из 830 деревень. Установлено, что в

флюорозных районах существует достаточно строгая положительная корреляция между содержанием фтора в моче и содержанием фтора в питьевой воде. Эффект кариеса зубов в результате питьевого фтора различен для детей разных возрастных групп. Высокие уровни фтора в воде наиболее опасны для 15- и 18-летних групп, чем для 5- и 12-летних групп (табл. 37, 38). Авторы приходят к выводу, что фтор является критическим для здоровья людей элементом.

Таблица 37. Средние концентрации фтора в моче людей и в питьевых водах и обследованных деревнях [164]

Деревня	Кол-во субъектов	Фтор в моче, мг/л			Фтор в воде, мг/л
		Средняя	Максимальная	Минимальная	
Нанменг	46	1,780	4,121	0,686	1,021
Нанхао	30	4,360	8,510	2,345	2,730
Хонгхинг	39	4,985	6,670	0,942	3,680
Шенгфанг	17	2,610	4,092	0,030	2,060

Таблица 38. Значения показателя DMFT для различных возрастных групп из региона Бажоу [164]

Деревня	Фтор питьевой воде, мг/л	Возрастная группа			
		5	12	15	18
Нанменг	1,021	4,684	1,195	1,615	2,235
Шенгфанг	2,06	2,860	2,128	1,600	1,778
Нанхао	2,73	3,379	1,842	2,415	2,400
Хонгхинг	3,68	3,083	0,310	3,262	2,833

Критическим для развития патологических изменений уровнем фтора в костях скелета считается концентрация в 4000 мг/кг. В волосах людей из эндемичных районов фтор накапливается до 480-830 мкг/г (при 53-72 мкг/г в «чистых» районах) [2]. В общем случае основными причинами, способствующими развитию флюороза скелета, являются повышенные концентрации фтора в питьевой воде, продолжительность экспозиции в сочетании с усиленной физической нагрузкой, а также, по-видимому, недостаточное и(или) несбалансированное питание. В то же время в этиологии эндемического флюороза, как уже отмечалось, играют роль и другие факторы, поскольку в разных районах он проявляется совершенно по-разному, либо не фиксируется вообще. Например, обширные эпидемиологические исследования населения США, употреблявшего в течение длительного (десятки лет) времени воду с повышенным содержанием фтора, не выявили ухудшение общего состояния здоровья. Напротив, рентгенологически было установлено, что фтор благоприятно влиял на костную ткань взрослого человека, так как предохраняет ее от возрастного остеопороза. Известна и противоположная точка зрения. Так, Г. Смит [258, 259] считает, что даже небольшие количества фтора, поступающие в организм на протяжении нескольких десятков лет, могут являться этиологическим фактором в развитии флюороза. Согласно гипотезе указанного автора, у индивидуума массой 40 кг скелетный флюороз может развиваться через 40 лет в результате потребления 2,75 мг фтора в день, или через 60 лет при потреблении 2 мг/день этого элемента. В некоторых районах США средний взрослый американец потребляет 5 мг фтора в день. По данным Национальной АН США, ежедневное поглощение организмом 4 мг фтора означает, что у среднего человека примерно через 40 лет может развиваться скелетный флюороз при накоплении фтора в костной системе до уровня в 10000 мг/кг. Интересно отметить, что кости пингвина Аделия и поморника (Антарктика) отличались очень высокими концентрациями фтора – от 832 до 7187 мг/кг, однако их радиографическое исследование не показало наличие флюороза скелета [284].

Установлено, что клинически и рентгенологически различие эндемического флюороза с профессиональным флюорозом невелико, лишь чаще (в 14,3%) встречаются тяжелые конечные стадии (clipping fluorosis) и в 8-10% случаев – радикуло- или миелопатии вследствие сужения экзостозами межпозвонковых отверстий и спинномозгового канала (Jolly, 1970, Jolly et al., 1973, цит.

по [135]). Другие исключения наблюдаются, вероятно, вследствие недостаточного питания, дефицита кальция или витамина D в пище и вторичного гипопаратиреоза и остеомалации (Teotia et al., 1976, цит. по [135]). Как правило, низкое содержание кальция в воде (менее 30 мг/л) и в пищевых продуктах (менее 300-400 мг/кг) усугубляет течение флюороза. В районе Пуньяб (Индия), отличающегося высокими концентрациями фтора в природных водах и почвах, обнаружена высокая поражаемость детей флюорозом зубов и взрослых флюорозом костей [210]. Поскольку заболевание флюорозом усугубляется при избытке в пищевых продуктах молибдена и, как предполагается, ряда других микроэлементов, авторы цитируемой работы исследовали распределение в зерне злаковых Mo, Cu и Zn. Было установлено, что в неблагополучной по флюорозу местности в зернах злаков Mo и Zn было меньше, а меди больше, чем в других районах, в которых население не страдает флюорозом. В питьевой воде содержание указанных микроэлементов было очень низким, а в эндемичной по фтору местности вода характеризовалась повышенной жесткостью. Авторы полагают, что значительное поступление в человеческий организм кальция оказывает защитное действие против флюороза. В экспериментах [4] показано, что устойчивость организма при хронической фтористой интоксикации поддерживается в начальной фазе компенсаторными взаимоотношениями в организме фтора, кальция и фосфора неорганического, функциональной активностью щитовидной и паращитовидных желез, резервными возможностями остеогенного клеточного аппарата и относительной устойчивостью митохондриальных энергообеспечивающих процессов. На ранней стадии интоксикации выведение избыточных доз фтора отмечено на фоне снижения выведения кальция из организма. При продолжении поступления избыточных доз фтора его выведение снижается до исходного уровня при повышении выброса из организма кальция, максимальное выведение которого отмечено на пятой неделе воздействия. На 5-6-й неделях происходит срыв компенсаторно-приспособительных механизмов, а стадия компенсации переходит в стадию истощения. Истощение приспособительных механизмов при хронической фтористой интоксикации связано с нарастающими нарушениями фосфорно-кальциевого обмена и проявляется метаболическими сдвигами в костной ткани и перестройкой гормональной системы «паратгормон – кальцитонин». В дальнейшем метаболические изменения влекут за собой цитохимические нарушения, которые на системном уровне обуславливают изменения функций почек и водно-солевого обмена.

6. Биогеохимические провинции

Биогеохимические провинции представляю собой «области, ареалы, иногда значительных размеров, в пределах которых наблюдается определенная реакция у организмов на избыток или недостаток микроэлементов и обычных макроэлементов... в окружающей среде... На территории таких провинций могут проявляться массовые заболевания обмена веществ у культурных растений, человека и сельскохозяйственных животных, вызванных избытком или недостатком микро- или макроэлементов» [59, с. 8]. В мире известно много районов как с повышенным, так и с пониженным содержанием фтора в основных компонентах окружающей среды, прежде всего, в природных водах (табл. 39). В России большая часть потенциальных поверхностных и колодезных водоисточников характеризуется пониженным содержанием фтора, а заметная часть артезианских вод отличается его повышенными уровнями.

В настоящее время считается, что достаточным указанием на потенциальное возникновение гипо- или гиперфтороза является уровень содержания фтора в питьевых водах. Обычно содержания фтора ниже 0,3-0,5 мг/л указывают на вероятность развития гипофтороза; уровень его в 1,5 мг/л и более является потенциально флюорозогенным, особенно в условиях жаркого (прежде все-

го, семиаридного и аридного) климата. При содержании фтора в питьевой воде выше 5 мг/л пораженность населения флюорозом может достигать 100% [1, 58].

Таблица 39. Некоторые изученные фторовые биогеохимические провинции [59]

Уровень содержания фтора	Провинция	Характеристика вод и почв	Реакция организмов	Эндемии
Избыток	Россия (Кольский п-ов, Апатиты), Марокко, Тунис, Исландия, США, Аргентина, Италия, Китай, Испания, Япония	Фтор мало адсорбируется почвами, содержание в природных водах сильно колеблется, но всегда более 0,5 мг/л	Дистрофия эмали зубов, нарушение окостенения, деформация костей, сужение полости костно-мозгового канала	Флюороз, пятнистость эмали, индустриальные флюорозы
Недостаток	Во многих странах мира	В воде фтора менее 0,5 мг/л	В эмали и дентине зубов снижается уровень фтора	Кариес зубов

В свое время Р.Д. Габович [21] для оценки питьевых вод по содержанию фтора предложил следующую шкалу:

- до 0,3 мг/л – очень низкая концентрация фтора; пораженность кариесом при употреблении такой воды в 2-4 раза больше, чем при употреблении воды с оптимальным уровнем фтора;
- 0,3-0,7 мг/л – низкая концентрация; при употреблении такой воды поражаемость кариесом зубов в 1,202 раза больше, чем при употреблении воды с оптимальным уровнем фтора;
- 0,7-1,1 мг/л – оптимальная концентрация фтора; поражаемость населения кариесом зубов приближается к минимальной;
- 1,1-1,5 мг/л – повышенная концентрация; заболеваемость кариесом зубов минимальная;
- 1,5-2 мг/л – концентрация выше предельно допустимой; до 30-40% населения поражено флюорозом зубов;
- 2-6 мг/л – высокая концентрация; пораженность населения кариесом зубов больше минимальной, 30-40% населения страдает флюорозом;
- 6-15 мг/л – очень высокая концентрация; пораженность населения кариесом зубов значительно больше минимальной, 90-100% населения поражено флюорозом зубов с преобладанием тяжелых форм; при уровнях фтора больше 8 мг/л возможны поражения скелета.

6.1. Гиперфторовые биогеохимические провинции

Гиперфторовые биогеохимические провинции (и соответственно очаги эндемического флюороза разного масштаба и интенсивности проявления) известны в Исландии, на западе США, в Аргентине, Италии (Сицилия), Испании (округ Толедо), Японии, Молдавии, Казахстане (особенно в северных областях), странах Северной Европы, некоторых районах Германии, в Польше, Танзании, Кении, Бирме, Израиле, Саудовской Аравии, Китае, Индии, Украине (Днепропетровская, Полтавская, Харьковская, Луганская, Донецкая, Одесская, Винницкая области), Азербайджане, Северной (Марокко, Алжир и др., где очаги эндемии флюороза приурочены к так называемым «фосфатным зонам») и Южной (Капская провинция, Трансвааль) Африке, в некоторых районах Австралии и др. [1, 27, 36, 37, 135, 190, 245, 266].

Эндемический флюороз встречается в районах современного вулканизма и геотермальной деятельности. А.П. Виноградов [18] отмечает, что именно в вулканических районах (Везувий, Этна и др.) впервые было обнаружено негативное влияние фтора на живые организмы. Активное выделение газообразного фтора и его соединений в современных вулканических районах подтверждается многочисленными данными. Фтор активно накапливается в различных природных ком-

понентах таких регионов. Например, в пробах лишайников, собранных в 1985-1987 гг. на склоне Этны, концентрации фтора колебались от 2 до 141 мг/кг сухого веса по сравнению с менее 2 мг/кг на удаленных от вулкана участках [184]. Повышенное накопление фтора лишайниками этими же авторами отмечалось на вулканическом острове Канарского архипелага. Характерно, что какие-либо морфологические изменения в растительных тканях с повышенным содержанием (более 100 мг/кг) отсутствовали. Авторы цитируемых работ отмечают, что некоторые виды лишайников фиксируют воздействие вулканического фтора на расстоянии до 4 км от места извержения. Нередко наблюдается топографическое совпадение зон залегания гранитов и пород вулканического происхождения (вулканиды палеоген-четвертичного возраста) с зонами эндемического флюороза (очень часто проявляющегося в жарких странах – Китай, Индия, Восточная Африка – в тяжелых формах). В Новой Зеландии при извержении вулкана Раупеха в окружающую среду поступают значительные количества тефры (пирокластического материала), относительно обогащенной фтором, что, по мнению авторов [180], обуславливает потенциальную вероятность возникновения флюороза, по крайней мере, у пастбищных животных.

Повышенными содержаниями фтора в компонентах окружающей среды, в том числе в водах, отличаются районы размещения месторождений различных полезных ископаемых (особенно апатитов и фосфоритов). В аридных странах наблюдается обогащение почв и вод фтором, что является следствием ландшафтно-климатических факторов. Есть сведения, что опасность возникновения флюороза возможна при содержании фтора в почве свыше 500 мг/кг [20]. Исследования, выполненные в эндемичных по фтору районах Китая, показали, что статистически достоверные зависимости между общим содержанием фтора в почвах, содержанием его растворимых форм и распространенностью флюороза зубов не отмечаются. Основной причиной флюороза является высокое содержание фтора в природных водах [187]. Однако в данном случае валовые содержания фтора в почвах находились в пределах 336-399 мг/кг. Авторы полагают, что при более высоких его концентрациях в почвах указанные зависимости могут быть обнаружены.

В некоторых сельских районах Сицилии, Турции, Индии уровни фтора в питьевых водах изменяются от 0,7 до 5,4 мг/л [102]. У местных жителей выявлен флюороз зубов, боли в суставах, преждевременное старение, мертворождения к 4 месяцам беременности. В Индии в 16 из 32 штатов концентрации фтора в природных (питьевых) водах колеблются от 1 до 39-40 мг/л, при этом 62 млн. человек поражены разными формами флюороза [263, 265]. В аридной зоне западных районов страны флюорозом страдает 26,6% населения (30,7% женщин и 22,6% мужчин), у 47,6% детей и подростков были обнаружены ранние симптомы заболевания [232]. Указанная зона отличается высокой засушливостью, но по плотности населения (72 чел/км²) является наиболее заселенной в мире пустыней. Почвы здесь отличаются высоким уровнем фтора. Несколько десятков эндемичных по флюорозу селений известно в северных районах шт. Гуджарат (особенно в округе Мехсана), где уровни фтора в питьевой воде составляют в среднем 2,2 мг/л [178]. У местных жителей отмечаются намного более высокие уровни фтора в моче (4,2 мг/л) и сыворотке крови (0,32 мг/л) по сравнению с жителями контрольного района. Эндемический флюороз широко распространен в центральных районах Раджастхана [214]. Санитарные органы и муниципальные службы Индии разрабатывают и применяют меры по снижению содержания фтора в питьевых водах, по обеспечению населения витаминами и пищей, богатой антиоксидантами [242].

Высокие концентрации фтора в питьевых водах (от 1,9 мг/л до 18,0 мг/л), наблюдаемые во многих районах Китая, обусловили массовое развитие флюороза зубов и костей, в том числе очень тяжелых форм [181]. В стране выделяют три большие зоны распространения флюороза [177]: 1) Аридные и семиаридные равнины на севере страны. Эти районы характеризуются сухим климатом, что обуславливает накопление фтора в четвертичных отложениях. Таким образом, питьевые

воды с высоким содержанием элемента являются главной причиной возникновения болезни. 2) Юньнань-Гуйчжоуское нагорье. Здесь породы и почвы обогащены фтором, что приводит к накоплению его в растительной пище и играет важную роль в возникновении болезни. 3) Юго-восточные возвышенности. Горячие источники отличаются высоким уровнем фтора. Фтор потребляется людьми главным образом с водой, в меньшей степени с растительной пищей (на богатых фтором почвах). Фтор из воздуха может аккумулироваться в растениях и также оказывать определенное воздействие на людей. Эндемический флюороз распространен в низменных районах провинции Джилин, где концентрация фтора в 80% образцов воды составляет более 2,1 мг/л [289], а также (преимущественно водного генезиса) в сухих и полусухих районах на севере Китая [221, 267]. Здесь у жителей нередко наблюдается развитие тяжелых форм флюороза, в том числе, костей (например, в провинции Хэбэй, где подземные воды отличаются высокими уровнями фтора).

Широко распространен эндемический флюороз в Кении, где от 30 до 50% населения страны страдает этим заболеванием [205]. Интенсивность проявления и тяжесть поражения населения флюорозом варьируются в зависимости от региона, обуславливаясь содержаниями фтора в питьевых водах, которые изменяются от 0,13 до 32 мг/л (при средней концентрации 4,1 мг/л). Установлено, что 84% проб воды, отобранных в 50 скважинах, характеризуются уровнями фтора, опасными для здоровья населения. Флюороз зубов выявлен у детей (возраст 10-14 лет), проживающих в восточных районах Уганды, где концентрации фтора в питьевых водах составляют 0,5-2,5 мг/л [246], а также у 128 школьников из района Чома (Южная провинция Замбии), употребляющих питьевую воду из горячих источников с концентрациями фтора от 5,95 до 10,09 мг/л [253]. В других водоисточниках уровни фтора составляют 0,03-0,66 мг/л. Авторы последней работы отмечают, что эндемический флюороз в Замбии изучен слабо. На территории Танзании в районе горного массива Меру концентрации фтора в воде достигают 25-46 мг/л. В первой половине 1960-х гг. флюороз здесь регистрировался у 93,4% обследованных, причем у лиц старше 40 лет в 87% случаев рентгенологически были выявлены признаки флюороза скелета (Latham, 1966) [1].

Как уже отмечалось, в Японии флюороз зубов разной интенсивности фиксируется у жителей (в том числе, у детей) г. Такарадзука и его окрестностей [237]. Здесь повышенные концентрации фтора отмечены в речной и питьевой воде, в овощах и на рисовых плантациях. На Корейском полуострове известны водоисточники с 10 мг/л фтора [21]. В Финляндии флюорозоопасными являются регионы с развитием гранитов рапакиви (содержания фтора в них достигают 0,2-0,4%), что предопределяет повышенные содержания этого элемента в почвах, поверхностных и грунтовых водах (до 2 мг/л) [216]. Большое число очагов эндемического флюороза выявлено и изучено на территории Сев. Америке [1, 36]. Только в США до 1936 г. в 25 штатах обнаружено 335 таких очагов, из которых 86% располагается западнее р. Миссисипи. К середине 1960-х гг. в стране свыше 4 млн. человек употребляли воду с фтором в концентрациях, превышающих допустимую норму. Отдельные очаги эндемического флюороза установлены в странах Латинской Америки (Сальвадор, Боливия, Аргентина и др.).

В рассеянных очагах эндемического флюороза, выявленных на территории Европы, гиперфлюороз проявляется в основном в форме зубного флюороза [1]. В Центральной Европе (включая районы Украины, Молдовы, Венгрии и Словакии) широко распространены подземные воды с содержанием фтора более 1,5 мг/л, что превышает рекомендованные ВОЗ уровни (0,5-1,5 мг/л) [194]. В Молдавии и Украине флюорозом зубов в районах с уровнем фтора в водах в 2-7 мг/л поражено 60-90% людей. Очаги эндемического флюороза установлены в Литве, Азербайджане (Апшеронский п-ов), Туркмении, Таджикистане (районы флюоритовых месторождений), Киргизии [1]. Интенсивным развитием очагов эндемического флюороза отличаются районы Сев. Казахстана [1, 6, 10]. В России районы с повышенным содержанием фтора в питьевых водах, где фиксируются эн-

демический флюороз, встречаются в Мурманской (месторождения апатита), Тверской, Рязанской, Кировской, Свердловской, Челябинской, Иркутской областях, в Мордовии и некоторых других регионах[1].

На основании анализа географического распространения гидрофтора и эндемического флюороза зубов на земном шаре авторы [1] сделали следующие, не потерявшие своего значения и сейчас, выводы:

1. Наибольшее число водоисточников земного шара с концентрацией фтора более 1,5 мг/л зарегистрировано в Северном полушарии, что, очевидно, может быть объяснено не только особенностями географических условий и характером геохимической обстановки, но и недостаточной изученностью источников питьевого водоснабжения в Южном полушарии.

2. Качество и территория распространения питьевых вод находятся в непосредственной зависимости от геологического строения местности. Наиболее богаты фтором водоносные горизонты горных пород, содержащих минералы фтора. Так, высокими уровнями фтора (и соответственно развитием очагов эндемического флюороза) отличаются воды территорий распространения палеозойских пород (центральные районы России), разрушающихся гранитных массивов (Финляндия, США, Казахстан и др.), бывшей или существующей вулканической и тектонической деятельности (о. Сицилия, Болгария, Япония и др.), развития «фосфатных зон» (некоторые районы быв. СССР, Сев. Африки, США и др.).

3. Повышенное количество фтора в водоисточниках небольших регионов, непосредственно не связанных с месторождениями фторсодержащих минералов, вероятно, зависит от высокой миграционной способности фтора.

4. Гидрохимические данные позволяют предполагать более широкое географическое распространение эндемического флюороза на земном шаре, чем это установлено в настоящее время.

5. Тяжесть флюорозного поражения зависит не только от концентраций фтора в питьевой воде. Особое значение имеют также особенности климата, возможности использования не только местных, но и привозных продуктов питания, санитарно-бытовые условия, резистентность организма и социальные факторы.

6. Очаги эндемического флюороза по своему происхождению, развитию, тяжести и составу являются гетерогенными, многокомпонентными системами и в связи с этим требуют комплексной оценки.

7. Проблема флюороза несомненно имеет более широкое общебиологическое и патогенетическое значение, выходящее далеко за пределы вопроса о флюорозе зубов и скелета.

6.2. Гипофторовые биогеохимические провинции

Питьевые воды с пониженным содержанием фтора используются во многих районах мира. Например, подавляющее большинство жителей европейского континента употребляют воду с малым количеством фтора, что сопровождается гипофторозом [1]. Водоисточники прибрежных районов и дельты р. Меконг в Южном Вьетнаме отличаются низкими уровнями фтора (~ 0,1 мг/л), а пораженность кариесом зубов местного населения в 1,5-3 раза выше, чем на возвышенных местностях [1]. В г. Ханое (Вьетнам), где в питьевой воде содержания фтора находятся в пределах 0,15-0,2 мг/л, среди обследованных школьников у 18,8% был установлен флюороз зубов, а у 53% – кариес [65]. Невысокими концентрациями фтора отличаются открытые водоисточники Монголии (0,2-0,6 мг/л) [15]. В США к 1970 г. приблизительно 84 млн. человек употребляли фторированную (искусственно) воду. Наиболее распространен эндемический кариес зубов среди алеутов (встречался в 60 раз чаще, нежели у эфиопов) [245]. В Канаде в конце 1970-х гг. действовало 202 фтори-

рующих установки, обеспечивающих питьевой водой с оптимальными концентрациями фтора около 4 млн. человек [1]. Аналогичные установки имелись в Панаме (одна), Колумбии, где кариесом поражено 95% жителей (семь установок обеспечивали 3 млн. человек питьевой водой с 0,8-0,9 мг/л фтора), в столице Перу – г. Лима, в Чили, где природные воды содержат 0,2-0,8 мг/л фтора (28 установок), в Уругвае (1). Невысокими уровнями фтора в природных (питьевых) водах отличаются некоторые районы Прибалтики, Беларуси, Украины, Закавказья, Узбекистана, Киргизии (Чуйская долина) [1].

Значительные по площади регионы, дефицитные по фтору, имеются и в России, где кариес зубов является очень распространенным заболеванием. Например, в среднем у одного российского ребенка наблюдаются 3-4 кариозных зуба; молочные зубы поражены примерно у 80% российских детей 5-6 лет («Российская газета», 1 февраля 2006, № 19). В странах, где реализуются национальные программы профилактики стоматологических заболеваний, у детей этого возраста практически все молочные зубы здоровые. В России болезни пародонта отмечаются у 80-100% 15-летних подростков. С возрастом это приводит к развитию более тяжелых поражений и к потере зубов. В г. Москве челюстно-лицевыми аномалиями страдают 60-65% детей, причем лечение проходят лишь 40-55% из них. Низкими уровнями фтора в природных (питьевых) водах отличаются разные районы Башкирии, Марийской Республики, Татарстана, Архангельской, Ленинградской, Самарской и многих других областей. Безусловно, в дефицитных по фтору районах не все заболевания напрямую связаны с его низкими концентрациями в питьевой воде, но, судя по всему, определенное значение данный фактор имеет.

Как отмечают [1], роль недостаточности фтора в природной среде исследована очень слабо, причем проблема гипопародонтоза имеет более широкое общебиологическое и патогенетическое значение, выходящее далеко за пределы проблемы кариеса зубов. В имеющейся литературе проблема гипопародонтоза в основном сведена к данным о распространенности кариеса зубов и возможности его профилактики с помощью искусственного фторирования питьевой воды и пищевой соли. Однако, подчеркивают авторы цитируемой работы, учитывая значение фтора в качестве одного из биогенных элементов, эту трактовку следует признать слишком узкой.

7. Другие формы гипо- и гиперфтороза

Имеются многочисленные данные, свидетельствующие о том, что кроме флюороза зубов и скелета, существуют другие формы проявления гиперфтороза, что показано как в клинике, так и в эксперименте [1, 174]. Известно, например, что при флюорозе страдают печень, почки, ЦНС и др.; в некоторых эндокринных железах наблюдаются взаимосвязанные изменения, имеющие определенное патогенетическое значение. Фтор обнаружен в почках и в камнях мочевого тракта, в артериях и в аорте [256]. Почки являются органом, испытывающим негативное влияние фтора. Большие дозы фтора или постоянное потребление малых количеств его в течение ряда лет оказывают влияние на мягкие ткани и вызывают желудочно-кишечные, сердечнососудистые, нервно-мышечные и респираторные проблемы и также кожные аллергии. Особенно существенно хроническое действие повышенных доз фтора на почки у лиц, страдающих нарушениями их функций, а при очень высоких уровнях воздействия возможно влияние на щитовидную железу. Патологические изменения при остром отравлении фтором включают геморрагический гастроэнтерит, острый токсический нефрит и разной степени поражения почек и сердечной мышцы.

В экспериментах на крысах, которым в течение 30 сут. вводили в рацион NaF (10 мг/кг), установлено, что при интоксикации фтором усиливается свободно-радикальное окисление липидов в тканях пародонта и в крови, обусловленное респираторным «взрывом» нейтрофилов [114]. Фтор

способствует снижению антиоксидантной защиты в тканях пародонта. Интоксикация фтором сопровождается повышением в тканях пародонта концентрации вторичных мессенджеров. Усиление свободно-радикального окисления липидов в тканях пародонта приводит к нарушению инкретируляторного гомеостаза и развитию гиперкоагуляции, результатом чего является возникновение ишемии, усиливающей свободно-радикальное окисление липидов. В условиях острых опытов наблюдали достоверное понижение активности цитохромоксидазы в печени, почках, миокарде, что указывает на молекулярный механизм повреждающего действия фтора [31]. Хроническая фтористая интоксикация вызывала снижение содержания кальция, магния, одновременное нарастание натрия и калия в костной ткани и активирование щелочной фосфатазы сыворотки крови. Считается, что концентрации фтора в жидких тканях организма являются первичным индикатором влияния фтора на кости и зубы и зависят или отражают его уровни в плазме крови [155]. Согласно [154], изучавшим экспериментальный флюороз у свиней, длительное воздействие (2 мг фтора на 1 кг веса тела в течение 8-14 мес.) фтора приводило к резкому возрастанию содержания данного элемента в плазме крови животных (в среднем в 18 раз по сравнению с контролем); одновременно у животных наблюдались определенные нарушения в балансе кальция и витамина D. Эксперименты на лабораторных животных для выявления механизмов токсического действия фтора при развитии флюороза зубов свидетельствуют об определенной роли в этом процессе протеинов [233]. Экспериментальные данные, полученные на лабораторных животных, свидетельствуют о различных негативных последствиях фтористой интоксикации [130, 136]. Так, показано, что ион фтора вызывает образование нерастворимого фторида кальция в крови и тканях, связывание белкового Ca, Mg, блокирует синтез белка и активность Mg-содержащих ферментов. Пируваткиназа фосфорилирует фторид с образованием фторфосфата, поступающего в твердые ткани. Ион фтора является лигандом для иона Cu, при этом ингибируется церулоплазмин. Ион Fe^{3+} также связывается с фтором, а образование водородных связей с аминокислотами в белках искажает пространственную структуру последних. Первичные нарушения запускают аномальный метаболизм. В ответ на гипокальциемию стимулируется секреция паратгормона, что приводит к гиперкальциемии. При небольших дозах фтора преобладают восстановительные процессы в тканях мозга, при дозах более 40 мг/кг развивается интоксикация, связанная с ингибированием цитохромоксидазы в мягких тканях. Сообщается о нейротоксическом эффекте фтора и его соединений [165].

У рабочих криолитового производства, контактирующих с соединениями фтора (HF, NaF, криолит и др.), наблюдалась умеренная гипoinsулинемия на фоне нормального содержания глюкозы и достоверного повышения содержания C-пептида в сыворотке крови [127]. Была также обнаружена тенденция к снижению уровня инсулина в зависимости от продолжительности контакта рабочих с соединениями фтора в стадии хронической фтористой интоксикации. Изменения гормонального статуса отражают сложный механизм прямого или опосредованного влияния фторидов на продукцию и метаболизм инсулярных гормонов. Г.П. Панкратова [90] приводит данные разных авторов о том, что у рабочих фторных производств снижение содержания свободных аминокислот в сыворотке крови может привести к нарушению синтеза белков, биологически активных веществ и энергетических фосфатных соединений; выявлено также увеличение содержания общего и окисленного глутатиона, отмечены выраженная стойкость функциональных нарушений печени и поражение сердечнососудистой и нервной систем. Длительное поступление в организм небольших количеств фтора оказывает воздействие на различные уровни центральной нервной системы, в том числе на вегетативные ее отделы, что проявляется последовательностью в возникновении трех синдромов: астенического, астеновегетативного и дизэнцефального. Установлено влияние фтора на процессы репродукции. Так, при хронических отравлениях фтористыми соединениями наблюдаются нейроэндокринные нарушения половой функции. Предполагается, что в

происхождении гормональных повреждений при хронической интоксикации фтором важным звеном является нарушение обмена эстрогенов и андрогенов. Определение частоты сестринских хроматидных обменов в лимфоцитах периферической крови 40 рабочих, подвергавшихся хроническому воздействию фтора на заводе по производству фосфатных удобрений (Северный Китай) показало, что воздействие фтора вызывает увеличение частоты сестринских хроматидных обменов, а также индуцирует задержку митозов и снижает митотический индекс лимфоцитов (Meng et al., 1995). Частота сестринских хроматидных обменов (СХО) у рабочих повышалась с длительностью воздействия фтора в течение 10 лет, а величина отношения СХО/клетка у рабочих начинала снижаться приблизительно через 10 лет воздействия фтора, так как адаптационный механизм в организме человека, подвергавшегося воздействию фтора, мог защищать генетический аппарат от повреждения. Фактор курения усиливает частоту СХО, индуцированную фтором. В экспериментах установлен токсический эффект NaF на репродуктивную функцию самок крыс [202].

Повышенное содержание фтора в окружающей среде, по мнению [80], является дополнительным фактором риска сердечнососудистых заболеваний и приводит к развитию гиперкоагуляции, гиперхолестеринемии, активации перекисного окисления липидов, снижению уровня простациклина в тканях. Обобщенные результаты исследований свидетельствуют об отрицательном влиянии фтора на здоровье людей, проживающих в районах алюминиевых заводов: повышение общей заболеваемости, снижение до 30% коэффициентов рождаемости, уменьшение в 1,5 раза воспроизводства населения, увеличение годовых коэффициентов смертности, рост детской и подростковой заболеваемости с преобладанием болезней органов дыхания [141]. Польские исследователи [212], изучавшие влияние фтора на население в зоне воздействия выбросов алюминиевого завода, установили следующие изменения биохимических показателей: 1) повышенное (на 100% по сравнению с контрольной группой) выведение фтора с мочой, что было связано со снижением магния в моче (на 25-65%) и в эритроцитах (на 51%), 2) достоверное повышение в крови содержания глюкозы (на 74%) и лактата (на 72%) и снижение уровня аденозинтрифосфата (АТФ) в крови на 100%. Включение в диету солей магния не изменяло выведение фтора с мочой, но снижало уровень глюкозы в крови (на 72%) и лактата (на 67%) и повышало (на 15%) содержание АТФ в крови и магния (на 9%) в моче.

Фторид-ионы могут оказывать как активирующее, так и ингибирующее влияние на ферментные системы [27]. В частности, шведский биохимик Аксель Хуго Теодор Теорелль, получивший в 1955 г. Нобелевскую премию «за открытия, касающиеся природы и механизма действия окислительных ферментов», выявил, что фтористые соединения блокируют и разрушают жизненно важные ферменты, химические активаторы, необходимые для пищеварения и других жизненных функций. Именно это заставило его рекомендовать правительству Швеции запретить фторирование воды, что и было сделано [145]. Угнетающее действие фтора на значительное число ферментов сопровождается нарушениями межклеточного обмена в тканях; большая химическая активность фтора по сравнению с йодом приводит к тому, что фтор может быть конкурентом последнего в синтезе гормонов щитовидной железы, и, следовательно, влиять на ее функцию. В частности, имеются указания на роль повышенных уровней фтора в этиологии эндемического зоба, но надежные данные, подтверждающие это предположение, отсутствуют. В.М. Мещенко и соавт. [79] сообщают, что в эндемичных по зобу районах Закарпатья уровни фтора в питьевых водах не превышают 0,15 мг/л. При этом в низменных и предгорных районах они составляют в среднем 0,02-0,03 мг/л. Видимо, если фтор и играет определенную этиологическую роль, то в любом случае его действие проявляется на фоне сильно выраженной йодной недостаточности [90]. Существует мнение, что внутриклеточные концентрации фтора, способные воздействовать на ферментативные процессы, могут быть достигнуты только при остром отравлении этим элементом.

Авторы [5] изучали на лабораторных животных влияние хронической фтористой интоксикации на кальциевый обмен, соотношение процессов костеобразования и резорбции, а также уровень активности дыхательных ферментов. Они пришли к выводу, что механизм повреждающего действия избыточного количества фтора сложен и многообразен, и предполагают, что ведущее место в патогенезе хронической фтористой интоксикации принадлежит нарушению целостности клеточных мембран и, как следствие, снижение активности ферментативных систем, обеспечивающих нормальное течение окислительных процессов и выработку энергетических ресурсов. Фтор, судя по всему, является одним из регуляторов ферментной активности клеток, нарушая её при избыточности. С усилением поступления фтора в организм возникает дезорганизация как механизмов регуляции метаболизма, так и различных видов обмена веществ, сопровождающаяся тяжелым состоянием организма, порой не совместимым с жизнью. К концу эксперимента 26% животных с хронической фтористой интоксикацией погибли (ежедневное пассивное потребление в течение 60 дней воды со средней концентрацией фтора в 10 мг/л, что соответствует суточной дозе фтора в 3,5 мг/кг массы тела). Патогенез фтористой интоксикации многоплановый: от нарушения кальциевого обмена, разрушения структуры белков, преобладания процессов резорбции костной ткани до поражения клеточных мембран и снижения активности дыхательных ферментов с последующим нарушением всей системы энергопродукции и физиологических функций. Обратимое повреждение толерантности к глюкозе наблюдалось у 40% пациентов с эндемическим флюорозом (25 молодых людей в возрасте 15-30 лет) [271].

Л.С. Строчкова и соавт. [125] полагают, что фтор способен вступать во взаимодействие с любой тканью живого организма, проникая при этом через его многочисленные барьеры: гематоэнцефалический, гематофтальмический, гемато-тестикулярный. Многие формы органических поражений фторидами еще не установлены. Эксперименты авторов цитируемой работы на культуре клеток *HeLa* с дозами воздействия фтора на уровне и выше ПДК в питьевой воде показали, что большие дозы ингибировали клеточный рост вплоть до полного подавления размножения клеток, вызывали изменения метаболизма различных типов РНК, снижали способность к синтезу белков. Фтор подавлял многие звенья энергетического обмена и, являясь политропным ядом, во многом искажал течение внутриклеточных процессов. Как правило, в первую очередь страдает дыхание клетки из-за нарушений гликолиза и цикла Кребса. При гиперфторировании выстраивается цепочка изменений в белковом, жировом, углеводородном и минеральном обмене организма, отмечены также нарушения в метаболизме РНК и ДНК. Метаболические сдвиги неизбежно влекут за собой появление морфологических изменений в клетке.

Изучение роли хронической фтористой интоксикации в развитии наиболее распространенных заболеваний системы кровообращения, выполненное в НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний СО РАМН, выявило снижение толерантности к физической нагрузке, признаки нестабильности функций возбудимости и проводимости, причиной которых является прямое токсическое влияние фторидов на внутриклеточные механизмы регуляции кардиомиоцитов [44]. Светомикроскопическое гистологическое исследование миокарда лиц, испытавших хроническое воздействие фторидов и не болевших ни ишемической болезнью сердца, ни гипертонической болезнью, умерших от насильственной смерти, выявило признаки избыточного образования соединительной ткани, нарушения обмена гликопротеидов с накоплением кислых его фракций, дегенеративные изменения в кардиомиоцитах в форме избыточного образования липофусцина. Впервые проведенным клинико-морфологическим исследованием подтверждены клинические проявления, свидетельствующие о кардиотропности фторидов. Показано, что хроническая фтористая интоксикация нарушает коллагенообразовательную способность соединительной ткани, а тем

самым – и трофическое ее воздействие по отношению ко всему организму с исходом в преждевременное старение [97].

Поступление в организм большого количества фтора вызывает снижение энергетической эффективности тканевого дыхания и дисбаланс уровней Ca и Mg в печени, изменение белкового, липидного, углеводного, минерального обменов, нарушение функционального состояния системы гипопфиз-щитовидная железа [12]. У школьников, употребляющих воду с концентрацией фтора 4 мг/л, наблюдается нарушение биоэлектрических процессов в сердечной мышце. Установлено, что у металлургов алюминиевого производства с профессиональным флюорозом наибольшее значение в развитии ишемической болезни сердца имеет гиперхолестеринемия, а одновременно возникающее повышение уровня липопротеидов высокой плотности не оказывает протекторного действия [75]. При длительном воздействии на рабочих соединений фтора укорачивается время начала агрегации тромбоцитов, индуцированной ристомидином, повышается уровень фибриногена, снижается активность внутреннего механизма фибринолиза и системы протеина, что может способствовать развитию атеросклероза коронарных артерий. У рабочих, вдыхавших KaF_4 , используемый в качестве флюса при сварке алюминия, обнаружено раздражение верхних дыхательных путей и гиперактивность мелких воздухоносных путей [200]. Установлено рассогласование биоритма функционирования сердечнососудистой системы у рабочих, контактирующих с фтором, и у больных профессиональным флюорозом [126]. Известны случаи сжимающей (компрессивной) миелопатии (невоспалительное поражение спинного мозга) при флюорозе [208].

Еще К. Рохольм [241], изучая «криолитовую болезнь», отметил у 80% обследованных жалобы со стороны пищеварительного тракта. При профессиональном флюорозе наиболее частые из них – тошнота, рвота, боли в эпигастрии и правом подреберье, отсутствие или снижение аппетита, поносы или запоры [13]. Поступающий в организм человека с питьевой водой фтор (или при приеме внутрь фторида натрия) повреждает слизистую оболочку двенадцатиперстной кишки [264]. При этом: а) дискомфорт со стороны желудочно-кишечного тракта может быть ранним признаком флюороза в эндемичных районах, б) токсичность фтора может быть причиной неязвенной диспепсии, особенно в регионах эндемичных по флюорозу, в) симптомы диспепсии у больных флюорозом являются специфическими. Известны случаи возникновения гастро-кишечных нарушений при употреблении воды с высокими уровнями фтора, вплоть до летального исхода. По данным [182], больные флюорозом скелета (пациенты Индийского института медицинских исследований) имели желудочно-кишечные симптомы, проявляющиеся в брюшных болях, хронические гастриты (табл. 40, 41).

Таблица 40. Клинические и демографические характеристики больных флюорозом и контрольной группы [182]

Характеристики	Больные флюорозом костей ($n = 10$)	Контрольная группа ($n = 10$)
Мужчины: женщины	10:0	7:3
Средний возраст, годы	34,6±9,2	25,6±7,3
Возраст, интервал, годы	(19-50)	(15-42)
Клинические симптомы		
Брюшная боль ***	10	0
Рвота *	2	0
Анорексия *	5	0
Метеоризм *	5	0
Запоры **	7	0
Источник питьевой воды		
Ручной насос	6	0
Открытый колодец	4	0
Муниципальный водопровод	0	10

* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$.

Таблица 41. Фтор в воде и биосубстратах, ppm [182]

Субстрат	Больные флюорозом костей (<i>n</i> = 10)	Контрольная группа (<i>n</i> = 10)
Питьевая вода	4,9 ± 4,7 (1,18-10,2)	0,34 ± 0,10 (0,10-0,54)
Сыворотка крови	0,12 ± 0,08 (0,022-0,26)	0,044 ± 0,044 (0,01-0,11)
Моча (суточная проба)	2,08 ± 2,7 (0,667-9,1)	0,065 ± 0,023 (0,04-0,109)

Есть данные о респираторных и желудочно-кишечных проблемах у населения, проживающего в районе завода по производству удобрений в Канаде [277]. Существует определенный интерес в изучении возможного сочетанного вклада – инфекционного фактора и экзогенного токсического (соединений фтора) в развитие патологии желудочно-кишечного тракта [33]. Установлено, что у пациентов с хроническим гастритом и хроническим гастроуденитом, контактирующих с соединениями фтора, статистически значимые различия с группой сравнения наблюдаются лишь в морфометрических показателях – в степени выраженности атрофического процесса слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, а также в активности хронического гастрита в антруме.

В 1950-х гг. было высказано предположение, что монголизм и рак могут быть связаны с повышенными уровнями фтора в воде. Однако, несмотря на все усилия, установить подобную связь не удалось; по крайней мере, считается, что доказательства канцерогенности для человека присутствующего в питьевых водах фтора отсутствуют [111]. В частности, в США, в рамках Национальной токсикологической программы по изучению токсикологии и канцерогенеза фторида натрия, были получены данные, которые показали, что «существуют сомнительные доказательства» канцерогенной активности соединений фтора, добавляемых в питьевую воду в ряде районов страны [199]. В специальных экспериментах фторид натрия добавляли в течение 2-х лет в питьевую воду крысам и мышам. У 3 из 80 самцов крыс от воздействия доз в 79 мг/л и у 1 из 50 самцов при дозе 45 мг/л развились остеосаркомы, очень редкие опухоли у этих животных. У мышей и самок крыс остеосаркомы не обнаруживались. Результаты некоторых экспериментов указывают на «антиканцерогенность» фторида натрия [29]. Авторы цитируемой работы исследовали влияние различных доз фтора на чувствительность организма подопытных крыс к злокачественным образованиям. С этой целью у крыс индуцировали опухоли *p*-диметиламиноазобензолом (ДАБ). Контрольные животные получали только NaF в дозах 0,1 и 1,5 мг/кг, другим к пище добавляли еще и ДАБ (0,06% рациона). Через 4 месяца у животных, получавших канцероген, развились видимые опухоли в печени. У животных, получавших только ДАБ, опухоли были обнаружены в 90,3% случаев, у получавших еще и NaF в дозе 0,1 мг/кг – в 86,9%, в дозе 1,5 мг/кг – в 57,6% случаев. У контрольных животных опухоли отсутствовали. Таким образом, большая доза фторида натрия подавляла развитие опухолей печени. Меньшее содержание фтора в рационе, приближающееся к оптимальному при фторировании воды, существенно не влияло на выход макроскопически видимых опухолей печени. Фторид натрия канцерогенного эффекта у животных не вызывал. Известно, что производное уридина, фторурацил, превращается в клетке во фтордезоксифторурацил – мощный необратимый ингибитор тимидилатсинтазы и подавляет рост быстро делящихся раковых клеток у экспериментальных животных. Довольно неожиданные результаты были получены при оценке воздействия фтора как канцерогенного фактора на рабочих завода по переработке криолитовой руды [207]. Изучались заболеваемость и смертность среди 425 мужчин и 97 женщин, проработавших на заводе по меньшей мере 6 месяцев (в период с 1924 по 1961 г.). У 119 мужчин наблюдались раковые заболевания (при ожидавшихся 103,6). Максимальная заболеваемость фиксировалась после 10-19 лет работы на данном производстве, хотя существенной зависимости заболеваемости раком от

стажа работы отмечено не было. Заболеваемость раком дыхательных путей и мочевого пузыря была особенно высока у мужчин, приступивших к работе на заводе в возрасте моложе 35 лет. Случаев заболевания раком у женщин в обследованной группе было недостаточно для статистически значимых выводов. Результаты указанных исследований представляют большой интерес, хотя в этиологии раковых заболеваний в данном случае могут играть определенную роль и другие производственные (или бытовые) факторы. В различных профессиональных группах, подвергающихся воздействию фтора (добыча флюорита, производство алюминия и др.), установлены избыточные показатели рака, но напрямую не связанные с воздействием фторидов [27]. Существует предположение, что фтор, содержащийся в повышенных уровнях в питьевой воде, играет определенную роль в развитии остеосаркомы у подростков [158, 239].

Результаты некоторых исследований позволяют полагать, что фториды могут оказывать мутагенное и тератогенное воздействие на плод [27]. Например, авторы [76], основываясь на литературных данных, полагают, что фтор и его соединения способны оказывать мутагенное, гонадотоксическое и эмбриотропное действие, тогда как канцерогенность и генотоксичность этого элемента требуют дальнейшего подтверждения. Они приводят данные (Biatas, 1987) о том, что высокие содержания фтора в питьевой воде (10 мг/л.) вредно влияют на репродуктивную функцию женщин. У животных, которые поедали траву, загрязненную выбросами алюминиевого завода, рождалось мертвое или неполноценное потомство. Это являлось следствием накопления фтора в плаценте, вызывающего в ней некротические изменения. Фтор тормозит развитие костной ткани плода (Ленченко, Шарипова, 1974). У рабочих основных профессий электролизного цеха алюминиевого производства, подвергавшихся воздействию комплекса неблагоприятных факторов, установлено увеличение аберраций хромосом в лимфоцитах периферической крови (Тимакан и др., 1984). Тем не менее большинство исследователей склоняется к тому, что предположения о мутагенном, гонадотоксическом и эмбриотропном действии фтора являются несостоятельными.

Фтор оказывает ретинотоксическое действие на сетчатку глаза [1]. По данным [255], фтор, содержащийся в питьевых водах, является одним из причинных факторов в развитии старческой катаракты. Так, при исследовании пораженных катарактой хрусталиков глаза фтор был обнаружен на уровне 0,6-5% от массы хрусталика, но отсутствовал в хрусталиках без катаракты. Максимальные его концентрации (более 2%) встречались у больных старше 55 лет, а экстремально высокое содержание обнаружено у 73-летнего мужчины. Уровни фтора в воде составляли: из колодца 1,2-2,4 мг/л, из реки 2,8 мг/л. Исследования обмена веществ в хрусталике показали, что ион Са, по-видимому, имеет отношение к проблеме клеточной проницаемости [140]. С возрастом в хрусталике человека количество Са возрастает (с 0,86 до 4,3 мг%). Фосфор входит в состав в основном в органические соединения, играющие важную роль в метаболизме гидратов и белков хрусталика. С возрастом в хрусталике человека количество неорганического фосфора увеличивается, а органического фосфора заметно снижается (убывает активность метаболизма в хрусталике) (табл. 42).

Таблица 42. Минеральный состав хрусталика человека при старческой катаракте [140]

Показатель	мг% на сухую массу					
	K	Na	Ca	Cl	P	S
Норма	635	385	29	97	179	466
При незрелой катаракте	309	603	84	272	10	-
При зрелой катаракте	92	622	201	325	128	533

Экспериментальные данные [61] показывают, что фтор в концентрации 2 мг/л усиливает некротическое действие кремния питьевых вод на почечную ткань. Совместное действие кремния и фтора приводило к достоверному снижению концентрации кальция в крови подопытных крыс

через 3 месяца, а в последние 3 месяца наблюдалось резкое возрастание его содержания, что свидетельствует о постепенно нарастающем нарушении фосфорно-кальциевого обмена под влиянием кремния и фтора питьевых вод. При совместном действии указанных элементов изменялась также активность фосфатаз, снижалось содержание общего белка в сыворотке крови, а содержание общего тироксина, наоборот, возрастало, что указывает на неблагоприятное совместное действие кремния и фтора питьевых вод на функцию щитовидной железы. У больных флюорозом наблюдалось снижение уровня кортизола в плазме крови, а в экспериментах на животных было установлено также и выраженное снижение кортикостероидов в плазме крови [183]. Авторы цитируемой статьи считают, что при хронической интоксикации фтором развивается гипофункция надпочечников. О поражении мочеполовой системы при фтористой интоксикации и эндемическом флюорозе имеется довольно обширная литература.

Как отмечают [170], рост использования фтора в профилактике кариеса зубов ставит проблему – является ли этот галоген антагонистом йода и не мешает ли он успеху йодной профилактике эндемического зоба? Какое влияние оказывает фтор на функцию щитовидной железы? Обзор литературы (68 работ), выполненный авторами цитируемой статьи, показывает, что некоторые исследователи обнаружили тормозящее действие фтора на различные шаги биосинтеза тиреоидных гормонов в экспериментах с животными. Ингибирование не всегда проявлялось, было незначительным и наблюдалось только при дозах фтора, существенно превышающих его уровни, рекомендованные для предупреждения кариеса. Нет убедительных доказательств, что фтор продуцирует подлинный зоб с эпителиальной гиперплазией в экспериментах. Некоторые сообщения основываются на случаях наблюдения, что фтор является струмогенным для человека. С другой стороны, несколько хороших исследований с адекватным воздействием и контролем населения не показали струмогенного эффекта фтора на человека. Эксперименты с высокими дозами фтора (в питьевой воде), близкими к токсичным, не обнаружили влияния на йодную органификацию или последующие шаги биосинтеза гормонов щитовидной железы. Нет данных о том, что фтор продуцирует у животных зоб с правильной (настоящей) эпителиальной гиперплазией. Многие исследования оказались не в состоянии обнаружить, что фтор является струмогенным для человека, даже в регионах с недостаточным уровнем потребления йода. Высказывается предположение, что дозы фтора, очевидно, не являются причиной йодного дефицита у населения с граничным или низким поглощением йода.

Известна гипотеза о фтор-литиевой природе уровской (Кашина-Бека) болезни (Ларионов и др., 1984). Еще в 1936 г. А.М. Симориным [116] указывалось на необходимость выяснения роли галоидов, в том числе фтора, в этиологии этого заболевания. По мнению [42, 43], фактические данные не подтверждают фтор-литиевую природу уровской эндемии, поскольку содержание фтора в водах районов ее распространения в большинстве случаев не достигают оптимальной нормы в 0,5 мг/л (в среднем они составляют 0,29-0,55 мг/л). Превышения допустимых концентраций фиксируются только в ореолах флюоритового оруденения и водах, обогащенных фтором гранитоидов, пространственно не связанных с очагами эндемии. Концентрации лития, как правило, даже не достигают значений среднего регионального фона. По данным [3], именно в эндемичных по уровской болезни районах в рыхлых отложениях отмечены повышенные содержания фтора. Несомненно, данный вопрос требует дальнейших исследований. Следует также учитывать не только возможный избыток фтора, но и его недостаток. Не исключено, что дефицит фтора в воде, о котором сообщается в [43], может играть определенную роль в происхождении этого заболевания. Как известно, А.П. Виноградов [17] усматривает причину уровской болезни в недостатке кальция в эндемичных районах и, как следствие, в биологической цепи, что вызывает нарушение кальций-фосфорного обмена в организме человека. Отягчающим фактором болезни он считал повышенное

содержание стронция в ландшафтах таких территорий. В.В. Ковальский [60], разделяя эту точку зрения, отмечает, что причиной эндемических заболеваний может быть не только избыток или недостаток определенных элементов, но и их дисбаланс. Интересно отметить, что жители эндемичного по урвской болезни Нерчинско-Заводского района наименее (по сравнению с соседними районами) поражены кариесом зубов [133]. По одной из гипотез урвская болезнь вызывается избыточным поступлением в организм человека фосфора и марганца, т. е. хронической фосфатно-марганцевой интоксикацией [3]. Известно, что при выполнении сварочных работ, на производстве флюсов и покрытий для электродов, при плавке легированных марок сталей, чугуна, в случае одновременного воздействия фтора и марганца у рабочих соответствующих специальностей возникает комбинированная фтор-марганцевая патология – фтормарганотоксикоз [73].

Китайские исследователи приводят данные, свидетельствующие о влиянии длительного употребления питьевых вод, обогащенных фтором, на интеллектуальное развитие детей [224]. Коэффициент интеллектуальности (IQ) был определен у 118 детей 10-12 лет, которые долго проживали в двух сходных по размерам, социально-экономическим и образовательным условиям деревнях, но различающихся уровнями содержания фтора в питьевой воде. Дети из деревни, где питьевые воды обогащены фтором ($3,15 \pm 0,61$ мг/л), отличались более высокими уровнями этого элемента в моче ($4,99 \pm 2,57$ мг/л), чем дети из деревни с невысокими концентрациями фтора в питьевой воде (вода – $0,37 \pm 0,04$ мг/л, моча – $1,43 \pm 0,64$ мг/л). Было установлено, что значения коэффициента интеллектуальности 60-ти детей, употреблявших воду с высоким содержанием фтора, были значительно ниже (среднее $92,27 \pm 20,57$), чем у 58 детей из деревни, где питьевые воды отличаются невысоким уровнем фтора (среднее значение IQ = $103,05 \pm 13,86$). Более 21% детей из высокофторового района по значению коэффициента IQ относились к категории лиц с замедленным развитием (IQ < 70) или к граничной (IQ = 70-79) категории, тогда как в низкофторовой доля таких детей составила всего лишь 3,4%. Аналогичные данные приводят другие китайские исследователи, которые определили коэффициент интеллектуальности у 512 детей 9-13 лет, проживающих в двух – с высоким и низким содержанием фтора в питьевой воде – деревнях [283]. В деревне, где питьевые воды отличаются высоким уровнем фтора ($2,47 \pm 0,79$ мг/л), среднее значение IQ ($92,02 \pm 13,00$) у 222 детей было ниже, чем в деревне с низким содержанием фтора в питьевой воде ($0,36 \pm 0,15$ мг/л), где его среднее значение (290 детей) составило $100,41 \pm 13,24$.

Считается, что кариес зубов не является единственным выражением фторовой недостаточности. В частности, имеются косвенные указания на связь гипофтороза с тонзиллопатиями, рахитом, неполноценностью иммунного статуса, нарушениями обмена кальция. У животных при дефиците фтора отмечаются задержки роста, снижение плодовитости и продолжительности жизни, фиксируется снижение активности ряда ферментов. Последний факт, однако, пока не удается связать с клиническими проявлениями действия фтора, что явилось бы решающим критерием его жизненной необходимости. Показано [125], что гипофтороз сопровождается не только усиленным кариесом зубов, но приводит также к нарушению некоторых обменных процессов. В местностях с недостатком фтора в питьевой воде дефекты слуха у школьников встречались почти в 2 раза чаще, чем в районах с нормальным содержанием фтора. Существует предположение о возможной связи недостатка фтора в питьевых водах с возникновением болезней желудочно-кишечного тракта.

Интересные данные приводятся в работе [81], которая посвящена онкологии и некоторым порокам развития, выявленным у экспериментальных животных с приобретенными и врожденными гипомикроэлементозами. Экспериментальными животными явились 22 взрослые козы, находящиеся в опыте не менее одного года на полусинтетическом рационе с исключением из диеты определенного микроэлемента в соответствующей группе (литий, бром, никель, железо, кобальт, кадмий, фтор, ванадий). Контрольную группу животных составили 4 козы, содержащиеся в анало-

гичных условиях, но без исключения из пищевого рациона какого-либо микроэлемента. Кроме того, в эксперименте участвовали 3 козленка, родившихся от матерей в хроническом алиментарным дефицитом фтора, никеля и брома. В основу эксперимента была положена оригинальная модель по изучению эссенциальности в условиях контролируемых гипомикроэлементозных состояний, разработанная для сельскохозяйственных животных (Anke, Groppe, 1989). При морфологическом исследовании органов и тканей животных всех опытных групп были выявлены доброкачественные и злокачественные новообразования различной локализации, а также опухолеподобные образования и предопухолевые состояния. В группе врожденных гипомикроэлементозов были выявлены и пороки развития. Так, представителем экспериментального врожденного гипофтороза явился новорожденный гипотрофичный козленок массой 2682 г, родившийся от фтордефицитной козы, которая содержалась в течение одного года на пищевом рационе с дефицитом фтора. Смерть козленка наступила через 15 минут после рождения. На вскрытии была обнаружена грыжа белой линии живота размерами 6 x 5,5 x 2 см. Содержимое грыжевого мешка было заполнено прозрачной желтоватой жидкостью. В нем находилось образование, представляющее собой незрелую ткань яичка, его придатка и семявыносящего протока. Здесь же определялся крупный участок соединительной ткани, в котором заключены порочно сформированные сосуды типа кавернозной лимфангиомы, а также сосуды артериального типа. В надпочечниках отмечен выраженный аденоматоз капсулы и клубочковой зоны. В правой доле печени располагалась серозная киста. Авторы цитируемой работы отмечают, что проблема микроэлементозов и их медикаментозной коррекции является одной из чрезвычайно острых и актуальных, а методы аналитической оценки баланса микроэлементов весьма сложны и пока недостаточно совершенны. Так, ведущий специалист в области методологии и следования микроэлементов Н.И. Уорд (N.I. Ward, 1995) констатировал, что даже после определения микроэлементов в нескольких биосубстратах сделать точную и репрезентативную оценку обмену микроэлементов невозможно.

В работе [26] методом ядерного магнитного резонанса высокого разрешения изучены структурно-химические формы вхождения фтора в состав костной ткани экспериментальных животных (крысы породы «Вистар»), находившихся в условиях ингаляционной фтористой интоксикации в течение 30 дней. Установлено, что в костной ткани депонируются три структурные формы фторидов: твердая фаза фторapatита и подвижные наночастицы CaF_2 и KMgF_3 с отношением содержания фтора в трех формах $\sim 2:2:1$. При последующей 30-дневной реабилитации данное соотношение сохраняется, общее содержание фтора в костной ткани снижается примерно в 3 раза, а фаза фторapatита переходит в разупорядоченное состояние (F, OH)-apatита. Обнаружено протекторное влияние цеолитового энтеросорбента (клиноптилолита) на связывание фтора в процессе интоксикации и промотирующее влияние данного энтеросорбента на выведение фтора из организма в условиях постфтористой реабилитации. Полученные результаты показывают, что проблема влияния фтористой интоксикации на живые организмы, по-видимому, не является однозначной. Как известно, среднее содержание фтора в живых организмах примерно в 200 раз меньше, чем среднее содержание фтора в почве. Пониженное по отношению к природному содержание фтора в живых организмах может указывать на существование специфического активного молекулярного механизма выведения фтора из организма. Такой механизм, согласно полученным выше данным, может включать в себя формирование в костной ткани бионеорганических супрамолекулярных комплексов специфических белков с наночастицами CaF_2 и MgF_2 и последующее выведение этих комплексов из организма через систему почечных канальцев. В данной постановке этиология флюороза как общего заболевания может быть отнесена как к избыточному, или массивному, поступлению токсиканта из окружающей среды, так и к снижению естественной функции активного выведения фторидов или к ее повреждению в результате инфекционных и других заболева-

ний. Существование механизма активной эвакуации фторидов из организма подтверждает факт промотирующего влияния цеолитовых пищевых добавок на этапе реабилитации, когда исключается фаза прямого взаимодействия цеолита и HF в желудочно-кишечном тракте. Таким образом, использование данных о структурной химии фтора в составе костной ткани может послужить основой для разработки новых эффективных подходов и методов профилактики и терапии как самого флюороза, так и других заболеваний костной ткани. Полученные результаты также могут быть полезны для решения проблем разработки более совершенных методов диагностики и характеристики заболеваний, вызванных избыточным поступлением фтора в организм.

Вопрос о биогенном влиянии фтора на организм все еще остается открытым. Несмотря на известную элективность поражения соединениями фтора высокоминерализованных тканей, в частности костной, патогенез фтористой интоксикации недостаточно изучен на молекулярном, клеточном и функциональном (системном) уровнях. Немногочисленные литературные данные по этому вопросу противоречивы, так как эффекты этого элемента многоплановы и не могут быть охарактеризованы однозначно. Установлено также, что при профилактике кариеса и флюороза необходимо учитывать индивидуально детерминированную клиренсом и другими причинами чувствительность организма к воздействию фтора и его соединений. Считается, что понимание молекулярных и клеточных механизмов метаболических нарушений дают возможность более корректно подойти к выбору средств профилактики и лечения гипо- и гиперфтороза, которые в настоящее время недостаточно эффективны в связи с поздним обращением пациентов – уже на стадии хронической формы заболевания. Не исключено, что одним из возможных путей профилактики может быть коррекция питания с использованием биологических активных добавок, поскольку длительное применение фармакологических препаратов может приводить к возникновению побочных эффектов, тяжесть которых порой значительно превышает негативные воздействия собственно профессиональной патологии. Литературные данные свидетельствуют о том, что назначение добавок позволяет довольно быстро ликвидировать дефицит микронутриентов, повысить неспецифическую резистентность организма к неблагоприятным экологическим факторам, активизировать иммунную систему. В работе [4] показана возможность коррекции экспериментальной хронической фтористой интоксикации с помощью нутрицевтиков: витаминно-минерального комплекса с кальцием и магнием; комплекса, содержащего кальций и микроэлементы; синтетического антиоксиданта. Их положительный эффект проявляется дифференцированно: витаминно-минеральный комплекс в большей степени улучшает процессы минерального обмена в условиях хронической фтористой интоксикации; назначение комплекса, содержащего кальций и микроэлементы, способствует сохранению баланса процессов остеосинтеза и резорбции костной ткани; синтетический антиоксидант нормализует процессы перекисного окисления липидов. Назначение нутрицевтиков открывает немедикаментозный путь благоприятного воздействия на структурно-функциональные взаимоотношения органов и систем и позволяет снизить дозу фармацевтических препаратов, что представляется весьма актуальным в связи с постоянно возрастающей непереносимостью лекарственных средств [130]. Авторы [132] изучали эффекты применения нутрицевтиков кораллового кальция и микрогидрина в условиях экспериментальной (на лабораторных крысах) хронической фтористой интоксикации. Полученные результаты позволяют рекомендовать использование кораллового кальция в качестве основного профилактического средства и микрогидрина как дополнительного при хронической фтористой интоксикации. Применение данных препаратов усиливает и ускоряет связывание и выведение избытка фтора из организма, снижая его токсическое действие.

В любом случае необходимы дальнейшие всесторонние исследования биогеохимической роли и гигиенического значения фтора в самых разных природных и техногенных условиях.

Литература

1. *Авцын А.П., Жаворонков А.А.* Патология флюороза. – Новосибирск: Наука, 1981. – 335 с.
2. *Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С.* Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
3. *Алексинцева Н.Н.* Эколого-геохимические особенности территории юго-восточного Забайкалья эндемичной по болезни Кашина-Бека: Автореф. дис... канд. г.-м. н. – Минск, 1987. – 20 с.
4. *Анохина А.С.* Функционально-метаболические нарушения и компенсаторные механизмы при хронической фтористой интоксикации (экспериментальное исследование): Автореф. дис.... канд. биол. наук. – Новосибирск, 2007. – 21 с.
5. *Анохина А.С., Михайлова Н.Н.* Влияние фтористой интоксикации на метаболические нарушения в организме животных // Актуальные проблемы экологической физиологии, биохимии и генетики животных: Мат-лы Междунар. научн. конф. – Саранск: Изд-во Мордов. ун-та, 2005, с. 15-18.
6. *Арутюнов В.Д., Бабель И.В., Белякова Т.М., Жаворонков А.А.* Флюороз как биогеохимическая эндемия, связанная с избыточным содержанием фтора в природных водах // Микроэлементы в ландшафтах Советского Союза. – М.: Изд-во МГУ, 1969, с. 194–203.
7. *Бекметов М.В., Аллабергенов К.А.* Содержание некоторых микроэлементов в зубах у рабочих, занятых в производстве минеральных удобрений // Теория и практика стоматологии. – Ташкент: ТГМИ, 1990, с. 29-30.
8. *Беляев В.А., Борисинский Ю.Н., Давыдов Б.Н.* Клиренс и толерантность к фторидам у пациентов с кариесом и флюорозом зубов // Электронная версия журнала «Стоматология детского возраста и профилактика», 2005, № 1-2 // www.detstom.ru/free/10/art17.shtml.
9. *Беляева Л.М.* Современный взгляд на проблему остеопений и остеопороза у детей и подростков // http://www.belmapo.by/downloads/pediatrics/statii/problemi_osteoporoza.doc.
10. *Белякова Т.М. и др.* Фтор в природных водах Кокчетавского гранитного массива как причина эндемического флюороза // Вест. МГУ, сер. геогр., 1968, № 3.
11. *Беневоленская Л.И.* Остеопороз – актуальная проблема медицины // Остеопороз и остеопатии, 1998. № 1, с. 4-7.
12. Биохимия полости рта. Учебное пособие / Сост. Б.С. Хышиктуев, Н.А. Хышиктуева. – Чита: ЧГМА, 2004 // <http://www.medacadem.chita.ru>.
13. *Богданов Н.А., Гембицкий Е.В.* Производственный флюороз. – Л.: Медицина, 1975. – 96 с.
14. *Боровский Е.В., Леонтьев В.К.* Биология полости рта. – М.: Медицина, 2003. – 294 с.
15. *Бочкарев П.Ф., Бехтерева Н.В.* Содержание фтора в природных водах Восточной Сибири // Изв. Физ.-хим. НИИ при Иркутском ун-те, 1964, т. 6. Вып. 1, с. 60-70.
16. *Васильева Т.Г., Кочеткова Е.А.* Особенности обмена кальция и фосфора у детей раннего возраста // Вестник ДВО РАН, 2006, № 2, с. 91-96.
17. *Виноградов А.П.* Биогеохимические провинции и эндемии // ДАН СССР, 1938, т. XVIII, № 4-5, с. 283-286.
18. *Виноградов А.П.* Биогеохимические провинции // Тр. юбил. сессии, посв. столетию со дня рождения В.В. Докучаева. – М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1949, с. 59-81.
19. Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов I-IV групп: Справ. изд. – Л.: Химия, 1988. – 512 с.
20. Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов V-VIII групп: Справ. изд. – Л.: Химия, 1989. – 592 с.
21. *Габович Р.Д.* Фтор и его гигиеническое значение. – М.: Медицина, 1957. – 360 с.
22. *Габович Р.Д., Минх А.А.* Гигиенические проблемы фторирования питьевой воды. – М.: Медицина, 1979. – 200 с.
23. *Габович Р.Д., Минх А.А.* Фторирование питьевой воды в СССР // Гигиенические проблемы фторирования питьевой воды. – М.: Медицина, 1979, с. 147-149.
24. *Габович Р.Д., Минх А.А.* Содержание фтора в грудном молоке. Обмен фтора между матерью и плодом, гигиенические нормы содержания фтора в питьевой воде // Гигиенические проблемы фторирования питьевой воды. – М.: Медицина, 1979, с. 44-45.
25. *Габович Р.Д., Овруцкий Г.Д.* Фтор в стоматологии и гигиене. – Казань: КГМИ, 1969. – 512 с.
26. *Габуда С.П., Гайдаш А.А., Козлова С.Г., Аллан Н.Л.* Структурные формы фторидов в костной ткани животных при хронической фтористой интоксикации // Журнал структурной химии, 2006, № 2, с. 264-272.

27. Гигиенические критерии состояния окружающей среды. Вып. 36. Фтор и фториды: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1989. – 114 с.
28. *Гинзбург И.Г.* Фтор в профилактике кариеса зубов // *Фельдшер и акушерка*, 1971, № 8, с. 29-33.
29. *Голубев И.М., Пико Г.М., Матырский В.Ф.* О составе питьевых вод Тамбовской области // *Гигиена и санитария*, 1989, № 6, с. 61-62.
30. *Горбань Г.П., Карпиловская Е.Д., Рубенчик Б.Л.* Влияние фтора на индуцирование п-диметиламиноазобензолом опухолей печени у крыс // *Онкология*, 1974, вып. 5, с. 60-62.
31. *Григоренко В.К., Гуцаленко О.А., Цебржинский О.И., Юхновец Р.А.* Изучение экологической проблемы фтористой интоксикации // *Охрана окружающей среды и здоровье*. – Полтава, 1986, с. 134-136.
32. *Грин Н., Стаут У., Тейлор Д.* Биология: В 3 т.: Пер. с англ.– М.: Мир, 1990, т. 1 – 368 с.; т. 2 – 325 с.
33. *Громов А. С.* Распространенность и клинико-морфологическая характеристика гастродуоденальной патологии у лиц, контактирующих с неорганическими соединениями фтора: Автореф. дис.... канд. мед. наук. – Екатеринбург, 2008. – 27 с.
34. *Давыдова Е.В.* Периферическая вегетативная регуляция пейсмекерной активности синусового узла сердца при хронической профессиональной интоксикации соединениями марганца и фтора: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Пермь, 2003. – 23 с.
35. *Данилов И.П.* Гигиеническое обоснование системы снижения риска профессиональной фтористой интоксикации у работников, занятых в производстве алюминия // *Бюлл. СО РАМН*, 2006, № 3, с. 29-33.
36. *Жаворонков А.А.* География эндемического флюороза на земном шаре // *Вестник АМН СССР*, 1968, № 1, с. 30-46.
37. *Жаворонков А.А.* Патологическая анатомия, географическая патология и некоторые вопросы патогенеза эндемического флюороза: Автореф. дис. ... д-ра мед. н. – М., 1977. – 48 с.
38. *Жовтяк Е.П., Семенникова Т.К., Ярина А.Л. и др.* Клинико-рентгенологическая диагностика и классификация профессионального флюороза // *Медицина труда и пром. экология*, 2000, № 3, с. 17-20.
39. *Жук Л.И., Хаджибаева Г.С.* О влиянии выбросов алюминиевого завода на элементный состав биосубстратов человека // *ДАН УзССР*, 1990, № 1, с. 45-47.
40. *Жук Л.И., Хаджибаева Г.С., Кист А.А. и др.* О влиянии выбросов алюминиевого комбината на элементный состав биосубстратов человека // *Гигиена и санитария*, 1991, № 10, с. 12-15.
41. *Жуматов У.Ж.* Состояние элементного состава слюны у детей как показатель неблагоприятного влияния загрязнения окружающей среды на здоровье // *Теория и практика стоматологии*. – Ташкент, 1990, с. 53-57.
42. *Замана Л.В., Гладкая Н.М.* Новые данные по геохимии природных вод района уровской эндемии // *ДАН СССР*, 1991, 321, № 3, с. 593-595.
43. *Замана Л.В., Гладкая Н.М.* Геохимические особенности природных вод уровского биогеохимического района // *Геохимия*, 1993, № 2, с. 269-280.
44. *Захаренков В.В.* Общественное здоровье и медицина труда: 30-летний опыт научных исследований // <http://www.soramn.ru/Journal/2006/№3/6-10.pdf>.
45. *Здоровье и окружающая среда: Пер. с англ.* – М.: Мир, 1979. – 231 с.
46. *Зельтцер С., Бендер И.* Пульпа зуба: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1971. – 223 с.
47. *Зоткин Е.Г., Мазуров В.И.* Роль кальция и витамина D в глобальной профилактике остеопороза и остеопоротических переломов // *Рус. мед. журн.*, 2004, № 7, с. 476-478.
48. *Зубов А.А.* Одонтология. – М.: Медицина, 1968.
49. *Зувев Е.Т., Фомин Г.С.* Питьевая и минеральная вода: требования мировых и европейских стандартов качества и безопасности. – М., 2003. – 203 с.
50. *Иванов В.С.* Патология зубов некариозного происхождения. – М.: ЦОЛИУВ, 1979. – 17 с.
51. *Иванова И.С.* Профессиональный флюороз // *Профессиональные заболевания. Руководство для врачей*. Т. 1. – М., 1996, с. 88-93.
52. *Иванова Ю.И.* Остеопороз у мужчин с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца: Автореф. дис.... канд. мед. наук. – Ярославль, 2003. – 20 с.
53. *Кабулбеков А.А., Амрин К.Р.* Влияние загрязнения воздуха на течение кариеса зубов // *Гигиена и санитария*, 1991, № 4, с. 6-8.

54. *Каменнова Т.Н.* Обоснование профилактики заболеваний твердых тканей зубов у детей с учетом индивидуальной восприимчивости к фторидам: Автореф. дис.... канд. мед. наук. – Волгоград, 2003. – 22 с.
55. *Кашина Л.И., Янин Е.П.* Природно-техногенная гиперфторовая биогеохимическая провинция в центральных районах Мордовии // Тр. Биогеохим. лаб., 2003, т. 24, с. 157-173.
56. *Киселев В.Б., Демина Л.А. и др.* Фтор в питьевых минеральных водах и контроль за ним // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры, 1978, № 3, с. 75-79.
57. Клиника, диагностика, лечение и профилактика профессионального флюороза: Методические рекомендации. – Свердловск: МЗ РСФСР, 1990. – 38 с.
58. *Книжников В.А.* Кальций и фтор (радиационно-гигиенические аспекты). – М.: Атомиздат, 1975. – 199 с.
59. *Ковальский В.В.* Биогеохимические провинции СССР и методы их изучения // Тр. Биогеохим. лаб., т. XI, 1960, с. 8-32.
60. *Ковальский В.В.* Геохимическая экология. – М.: Наука, 1974. – 299 с.
61. *Ковальский В.В., Сусликов В.А.* Кремниевые субрегионы биосферы СССР // Тр. Биогеохим. лаб., 1980, т. 18, с. 3-58.
62. *Козлович А.* Геноцид // Экология и право, 2003, август, 3(8), с. 8-13 // www.ecopravo.inf.
63. *Колесник Н.Н., Неверова А.А., Зорина В.З.* Изучение содержания фтора в чае // Гигиена и санитария, 1977, № 6, с. 100-101.
64. *Коровина Н.А., Творогова Т.М., Гаврюшова Л.П. и др.* Остеопороз у детей. – М., 2002. – 50 с.
65. *Корнилов И. В., Аврунин А. С., Аболин А.Б.* Некоторые патогенетические взаимосвязи метаболической активности и структуры костной ткани при диагностике и лечении остеопороза // Мед. акад. журнал, 2004, № 2, с. 67-79.
66. *Котельников Г.П., Цейтлин О.Я.* Эпидемиология остеопороза в Самарской области. – Самара: СамГМУ, 2002. – 136 с.
67. *Крейн С.М., Холик М.Ф.* Метаболические заболевания костной ткани / www.rusmedserver.ru.
68. *Крепкогорский Л.Н.* Содержание фтора в некоторых продуктах традиционного питания населения в районах Демократической Республики Вьетнам, свободных от эндемии флюороза // Тр. Казанского ин-та усовершенствования врачей, 1969, т. 24, с. 99-111.
69. *Куприна И.В., Лошакова Л.Ю., Киселев Г.Ф. и др.* Флюороз зубов в зоне эндемического гипопародонтоза // http://www.rae.ru/fs/raefs/2006/08/2006_08_09.pdf.
70. *Ларионов Б.В.* Как спасти зубы? – Казань, 2006 // http://www.rusmedserv.com/sport_club/sport_11.html.
71. Лекарственные средства, применяемые в медицинской практике в СССР. – М.: Медицина, 1991. – 512 с.
72. *Ленинджер А.* Основы биохимии. В 3-х т.: Пер. с англ. – М.: Мир, 1985. – 1056 с.
73. *Лихачева Е.И., Филатова Р.И.* Состояние сердечнососудистой системы при хронической фтористой и фтор–марганцевой интоксикации // Вопросы экспериментальной и клинической терапии и профилактики промышленных интоксикаций. – Свердловск, 1974, с. 76-82.
74. *Лукиных Л.М., Гажва С.И., Казарина Л.Н.* Кариес зубов. – Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 1996. – 129 с.
75. *Лукьянова М.В.* Влияние длительного воздействия фторидов на развитие ишемической болезни сердца у металлургов алюминиевого производства: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2002. – 20 с.
76. *Мамырбаев А.А., Богатова Е.В.* Отдаленные последствия воздействия фосфора, фтора и их производных на организм // Гигиена труда и проф. заболевания, 1992, № 4, с. 29-31.
77. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства: В 2-х т. – М.: Медицина, 1986. – Т. 1 – 624 с.; т. 2. – 576 с.
78. *Мищенко В.М.* Биогеохимическая ситуация в Сибири и на Дальнем Востоке и эндемические заболевания человека // Географические аспекты некоторых эндемических болезней в Сибири и на Дальнем Востоке. – Л.: Наука, 1968, с. 5-46.
79. *Мищенко В.М., Алексик В.И., Межвинская Э.А.* Содержание некоторых микроэлементов (кобальт, йод, фтор и бром) в почвах, питьевых водах и пищевых продуктах различных биогеохимических провинций Закарпатской области // Тр. Биогеохим. лаборатории, т. XI, 1960, с. 120-123.
80. *Мищенко В.М., Новосельцева Т.В., Сорокина С.И., Мищенко И.В.* Фтор в окружающей среде как один из дополнительных факторов риска сердечнососудистых заболеваний на Полтавщине // Охрана окружающей среды и здоровье. Тез. докл. обл. науч.-практ. конф. – Полтава, 1986, с. 146-148.

81. Михалёва Л.М., Кактурский Л.В., Жаворонков А.А., Анке М., Гроппель Б. Опухолевые и опухолеподобные образования у коз с приобретенными и врожденными экспериментальными гипомикроэлементозами // Микроэлементы в медицине, 2001, № 2, вып. 2 // http://optisalt.ru/article_koza.htm.
82. Моисеев С.В. Фтор в питьевой воде и его санитарное значение. – Л., 1937. – 108 с.
83. Моисеев В.С. Остеопороз: профилактика и лечение // Клиническая фармакология и терапия, 1996, № 5, с. 52-56.
84. Москалев Ю.И. Минеральный обмен. – М.: Медицина, 1985. – 288 с.
85. Новгородцев Г.А. Опыт изучения заболеваемости городского населения болезнями зубов и полости рта // Стоматология, 1962, № 4, с. 3-7.
86. Новиков Г.В., Власова З.А., Гермаш А.Е. и др. Обеспеченность микроэлементами йодом и фтором в условиях Ленинградской области // Биологическая роль микроэлементов и их применение в сельском хозяйстве и медицине. – М., 1974, с. 356-362.
87. Овечкина А.В., Андрианова В.Л., Васильева Е.В., Голубева К.Г. Изменения внутренних органов у детей, проживающих в районе алюминиевого производства // Экология детства: социальные и медицинские проблемы. – СПб., 1994, с. 61.
88. Овруцкий Г.Д. Флюороз зубов. – Казань, 1962. – 118 с.
89. Одинокая В.А. Клиника и течение профессионального флюороза, развившегося в условиях сниженных концентраций соединений фтора: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Екатеринбург, 2007. – 24 с.
90. Панкратова Г.П. Фтористый натрий. – М.: Центр международных проектов, 1983. – 54 с.
91. Петров И. Зубная вода // <http://www.consumerino.org.ua>.
92. Подрушняк Е.П. Остеопороз – проблема века. – Симферополь: Одиссей, 1997. – 216 с.
93. Покатилов Ю.Г. Биогеохимия биосферы и медико-биологические проблемы (экологические проблемы химии биосферы и здоровье населения). – Новосибирск: Наука, 1993. – 168 с.
94. Покровский А.А. Метаболические аспекты фармакологии и токсикологии пищи. – М.: Медицина, 1979. – 251 с.
95. Постников С.С., Семькин С.Ю., Нажимов В.П., Каменев А.И. О безопасности применения монофторхинолонов // Клиническая микробиология, антимикробиология, химиотерапия, 2006, № 4, с. 359-367.
96. Принципы патогенетически обоснованного лечения первичного остеопороза. Пособие для врачей. М., 2002 // <http://bonepat.ru/st9.htm>.
97. Разумов В.В. Хроническая фтористая интоксикация как патология соединительной ткани с исходом в преждевременное старение // Медицина труда и пром. экология, 1997, № 11, с. 22-27.
98. Разумов В.В. Сущность флюороза с позиций представлений о межклеточных взаимодействиях системы соединительной ткани // Медицина труда и пром. экология, 2000, № 6, с. 25-28.
99. Разумов В.В. Флюороз как проявление преждевременного старения и атактического остеогенеза. – Томск: Сиб. гос. мед. ин-т, 2003. – 112 с.
100. Разумов В.В. Фтористая остеопатия как рекапитуляция ранних этапов филогенетического развития костной ткани // Научный журнал «Фундаментальные исследования», 2008, № 8 // <http://www.rae.ru>.
101. Разумов В.В., Клиценко О.А., Рыков В.А., Данилов И.П. Морфогенез остеопатии при профессиональном флюорозе // Медицина труда и пром. экология, 2000, № 6, с. 25-28.
102. Ракитянский В.И. Фтор в поверхностных и подземных водах Смоленской области // Гидрохим. мат-лы, 1964, т. XXXVI, с. 44-49.
103. Раннее выявление профессиональных заболеваний: Пер. с англ. – Женева: ВРЗ, 1988. – 298 с.
104. Ревелл П.А. Патология кости: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1993. – 368 с.
105. Рейнберг С.А. Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов. М.: Медицина. – 1964. – Т. 1. // <http://xray1.nm.ru/book/kosti/1-12.html>.
106. Риггз Б.Л., Мелтон Л.Дж. Остеопороз: Пер. с англ. – СПб., 2000. – 560 с.
107. Родионова С.С., Рожинская Л.Я. Остеопороз. Патогенез, диагностика и лечение. Практическое пособие для врачей. – М., 1997. – 47 с.
108. Родионова С.С., Рожинская Л.Я., Марова Е.И. Остеопороз: патогенез, диагностика и лечение. // Региональная организация врачей и ученых по изучению проблем, связанных с остеопорозом. – М., 1997, с.11-17, 29-43.
109. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз (патогенез, диагностика, лечение). – М.: КРОН-ПРЕСС, 1996. – 208 с.

110. Роль фтора в профилактике кариеса // <http://www.aqua-express.ru/articles/rol-ftora-v-profilactike-kariesa>.
111. Руководство по контролю качества питьевой воды. Т. 2. Гигиенические критерии и другая релевантная информация: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1987. – 325 с.
112. Руководство по остеопорозу. – М.: Бином, 2003. – 524 с.
113. Семенникова Т.К., Жовтяк Е.П., Лихачева Е.И. и др. Клинические особенности ранних стадий профессионального флюороза при комбинированном и сочетанном действии производственных факторов // Гигиена труда и проф. заболевания, 1992, № 3, с. 6-8.
114. Силенко Ю.И., Цебржинский О.И., Мищенко В.П. Механизмы действия фтора на ткани пародонта // Физиологический журнал, 1992, 38, № 2, с. 85-90.
115. Силман А. Европейское исследование остеопороза позвоночника. // Тезисы лекций и докладов I Российского симпозиума по остеопорозу. – М., 1995, с.56-58.
116. Симорин А.М. Проблемы Кашин-Бековской (уровской) эндемии в Восточном Забайкалье // Вестник АН СССР, 1936, № 1, с. 81-90.
117. Скоблин А.П., Белоус А.М. Микроэлементы в костной ткани. – М.: Медицина, 1968. – 232 с.
118. Скрининговые методы для выявления группы повышенного риска среди рабочих, контактирующих с токсичными химическими элементами. – М.: МОНИКИ, 1989. – 23 с.
119. Смолянский Б.А., Лифляндский В.Г. Лечение остеопороза. – СПб., 2006. – 256 с.
120. Спицын В.А., Макаров С.В., Пай Г.В., Бычкова Л.С. Полиморфизм в генах человека, ассоциирующихся с биотрансформацией ксенобиотиков // Вестник ВОГиС, 2006, 10, № 1, с. 97-105.
121. Справочник биохимика: Пер. с англ. – М.: Мир, 1991. – 544 с.
122. Справочник практического врача. В 2 т. Т. 2. – М.–Л.: Медгиз, 1956. – 1115 с.
123. Сребродольский Б.И. Биологическая минералогия. – Киев: Наукова думка, 1983. – 102 с.
124. Стрельникова О.П., Гурошева Г.Г. Изучение кариеса зубов у детей в некоторых населенных пунктах Читинской области // Географические аспекты некоторых эндемических болезней в Сибири и на Дальнем Востоке. – Л.: Наука, 1968, с. 96-99.
125. Строчкова Л.С., Жаворонков А.А., Авцын А.П. Влияние фтора на некоторые стороны метаболизма клетки // Тр. Биогеохим. лаб., т. 20, 1985, с. 29-46.
126. Терешина Л.Г., Широков В.А., Курочкина Е.В. Изменения суточных ритмов физиологических функций у больных остеопорозом, подвергающихся повышенному действию фторидов, и у больных флюорозом // Циклы. Мат-лы шестой Междунар. конф. Т. 1. – Ставрополь: СКГТУ, 2004 // <http://science.ncstu.ru/nii/cucles/bc/2004>.
127. Токарь В.И., Зырянова В.В., Щербakov С.В. Хроническое влияние фторидов на состояние островкового аппарата поджелудочной железы у рабочих // Гигиена и санитария, 1992, № 11-12, с. 42-44.
128. Торбенко В.П., Касавина Б.С. Функциональная биохимия костной ткани. – М.: Медицина, 1977. – 272 с.
129. Торопцова Н.В., Никитинская О.А., Беневоленская Л.И. Остеопороз – современные возможности терапии и проблема приверженности пациентов лечению // Фарматека, 2007, № 6, с. 29-34.
130. Тутельян В.А. Коррекция микронутриентного дефицита – важнейший аспект концепции здорового питания населения России // Вопросы питания, 1999, № 1, с. 3-11.
131. Уильямс Р. Биохимическая индивидуальность: Пер. с англ. – М.: Изд-во иностр. лит-ры, 1960. – 295 с.
132. Уланова Е.В., Анохина А.С., Горбунова И.В., Кизиченко Н.В. Экспериментальные исследования профилактики хронической фтористой интоксикации // Бюлл. СО РАМН, 2006, № 3, с. 86-89.
133. Фролова Г.И., Меньшикова А.И. Роль фтора питьевой воды в распространении кариеса зубов у школьников эндемического района уровской болезни // Уровская болезнь в Забайкалье. Вып.1. - Иркутск, 1974, с. 88-90.
134. Фортескью Дж. Геохимия окружающей среды: Пер. с англ. – М.: Прогресс, 1985. – 360 с.
135. Франке Ю., Рунге Г. Остеопороз: Пер. с нем. – М.: Медицина, 1995. – 304 с.
136. Фтор. Проблемы экології, біології, медицини, гігієни: Мат. наук.–практ. конф., Полтава, 4-5 червня, 1993. – Полтава, 1993. – 123 с.
137. Цебржинский О.И. Биохимические механизмы токсичности фторид-иона // Фтор. Проблемы экології, біології, медицини, гігієни: Мат. наук.–практ. конф., Полтава, 4-5 червня, 1993. – Полтава, 1993, с. 95-98.

138. *Циприян В.И., Бурьян П.М., Музычук Н.Т. и др.* Гигиеническое обоснование нормирования фтора в почве как основа профилактики антропогенных очагов флюороза // Гигиена населенных мест, 1990, № 29, с. 97-101.
139. Человек: Медико-биологические данные: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1977. – 496 с.
140. *Шлопак Т.В.* Микроэлементы в офтальмологии. – М.: Медицина, 1969. – 224 с.
141. *Щербаков С.В., Плотко Э.Г., Любашевский Н.М.* Гигиенические и экологические аспекты защиты биосферы от промышленных фторсодержащих выбросов // Вестник АМН СССР, 1991, № 1, с. 54-59.
142. *Щербаков С.В., Фарберов Д.С.* К анализу вероятности хронической профессиональной интоксикации (на примере флюороза) // Гигиена труда и проф. заболевания, 1978, № 2, с. 18-21.
143. *Эмсли Дж.* Элементы: Пер. с англ. – М.: Мир, 1993. – 256 с.
144. Энциклопедия нового Китая: Пер. с англ. – М.: Прогресс, 1989. – 509 с.
145. *Эплтон Н.* Здоровые кости: Пер. с англ. – М.: КРОН-ПРЕСС, 1998. – 160 с.
146. *Юсупов А.М.* Загрязнение воздуха выбросами Волховского алюминиевого завода им. С.М. Кирова и его влияние на здоровье населения // Микрофакторы внешней среды и здоровье. – Л., 1960, с. 70-85.
147. *Яковлев П.М., Васильев В.Г.* Биохимия соединительной ткани, кости, зуба и слюны. – Иркутск: ИГМИ, 1992. – 29 с.
148. *Яковлева С.С.* О влиянии фтора и фосфора на нарушение фосфорно-кальциевого обмена и костной ткани и возможности коррекции с помощью дигидромонокальций фосфата // Клинические и гигиенические аспекты влияния на организм хрома и других химических веществ. Ч. 1. – Актюбинск, 1990, с. 30-38.
149. *Янин Е.П.* Фтор в питьевых водах города Саранска и его гигиеническое значение. – М.: ИМ-ГРЭ, 1996. – 58 с.
150. *Янин Е.П.* Фтор в окружающей среде (распространенность, поведение, техногенное загрязнение) // Экологическая экспертиза, 2007, № 4, с. 2-98.
151. *Aaseth J.* Osteoporosis – minerals and trace substances // Osteoporosis: From Mechanisms and Risk Factors to Prevention. Geographical differences in a country with the highest incidence rates of hip fractures in the world. Proc. from a symposium held at the Noewegian Academy of Science and Letters, Oslo 24. May 2002. Prited in Norway 2003 by AIT Otta AS, p. 63-72 // <http://www.dnva.no>.
152. *Akbar-Khanzadeh F.* Exposure to particulates and fluorides and respiratory health of workers in an aluminium production potroom with limited control measures // Amer. Ind. Hyg. Assoc. J., 1995, 56, № 10, p. 1008-1015.
153. *Anderson R.J., Davies B.E.* Dental caries prevalence and trace elements in soil, with special reference to lead // J. Geol. Soc., 1980, 137, № 5, p. 547-558.
154. *Andersen L., Richards A., Care A.D. et al.* Parathyroid glands, calcium, and vitamin D in experimental fluorosis in pigs // Calcif. Tissue Int., 1986, v. 38, p. 222-226.
155. *Angmar-Måsson B., Ericsson Y., Ekberg O.* Plasma fluoride and enamel fluorosis // Calcif. Tiss. Res., 1976, v. 22, p. 77-84.
156. *Bagga O.P., Mehta S.P., Berry K. et al.* Dental caries and fluoride toxicity // Fluoride, 1979, 12, № 1, p. 38-47.
157. *Barot V.V.* Occurrence of endemic fluorosis in human population of north Gujarat, India: human health risk // Bull. Environ. Contam. Toxicol., 1998, v. 61, p. 303-310.
158. *Bassin E.B., Wypij D., Davis R.B., Mittleman M.A.* Age-specific fluoride exposure in drinking water and osteosarcoma (United States) // Cancer Causes Control, 2006, v. 17, p. 421-428.
159. *Baund C.-A., Lagier R., Boivin G., Boillat M.-A.* Value of the Bone Biopsy in the Diagnosis of Industrial Fluorosis // Virchows Arch. A Path. Anal. and Histol., 1978, v. 380, p. 283-297.
160. *Bernstein D.S., Sadowsky N., Hegsted D.M.* Prevalence of osteoporosis in high and low-fluoride areas in North Dakota // J. Amer. Med. Ass., 1966, v. 198, p. 499-504.
161. *Bhavsar B.S., Desai V.K., Mehta N.R. et al.* Neighborhood fluorosis in western India. Pt. I: Environmental study // Fluoride, 1985, 18, № 2, p. 80-86.
162. *Bhavsar B.S., Desai V.K., Mehta N.R. et al.* Neighborhood fluorosis in western India. Pt. II: Population study // Fluoride, 1985, 18, № 2, p. 86-92.
163. *Bibin W., Baoshan Z., Ceng Z. et al.* Relationship between fluorine in drinking water and dental health residents in some large cities in China // Environ. Int., 2004, v. 30, № 8, p. 1067-1073.
164. *Binbin W., Baoshan Z., Hongying W. et al.* Dental caries in fluorine exposure areas in China // Environ. Geochem. and Health, 2005, v. 27, p. 285-288.

165. *Blaylock R.L.* Fluoride neurotoxicity and excitotoxicity/microglial activation: critical need for more research // *Fluoride*, 2007, 40, № 2, p. 89-92.
166. *Boillat M.A., Garcia J., Velebit L.* Radiological criteria of industrial fluorosis // *Skeletal Radiol.*, 1980, v. 5, p. 161-165.
167. *Borella P., Fantuzzi G., Aggazzotti G.* Trace elements in saliva and dental caries in young adults // *Sci. Total Environ.*, 1994, № 3, p. 219-224.
168. *Bottenberg P.* Fluoride content of mineral waters on the Belgian market and case report of fluorosis induced by mineral water use // *Eur. J. Pediatr.*, 2004, v. 163, p. 626-627.
169. *Butler W.J., Sergeto V., Collins E.* Prevalence of dental mottling in school-aged lifetime residents of 16 Texas communities // *Am. J. Public Health*, 1985, v. 75, p. 1408-1412.
170. *Bürgi H., Siebenhüner L., Miloni E.* Fluorine and thyroid gland function: a review of the literature // *Klinische Wochenschrift (J. of Molecular Medicine)*, 1984, v. 62, № 12, p. 564-569.
171. *Cao Jin, Zhao Yan, Liu Jianwei et al.* // *Yingyong shengtai xuebao=Chim. J. Appl. Ecol.*, 2000, 11, № 5, p. 777-779.
172. *Cao Shouren* // *Вэйшэн яньцзю=J. Hug. Res.*, 1992, 21, № 2, p. 75-79.
173. *Cao J., Luo S.F., Liu J.W., Li Y.* Safety evaluation on fluoride content in black tea // *Food Chemistry*, 2004, v. 88, p. 233-236.
174. *Carton R.J.* Review of the 2006 United States National Research Council report: Fluoride in drinking water // *Fluoride*, 2006, 39, № 3, p. 163-172.
175. *Carvalho J.C., Declerck D., Vinckier F.* Oral health status in Belgian 3- to 5-year children // *Clin. Oral Invest.*, 1998, v. 2, p. 26-30.
176. *Chandrajith R., Abeypala U., Dissanayake C.B., Tobschall H.J.* Fluoride in Ceylon tea and implications to dental health // *Environ. Geochem. and Health*, 2007, v. 29, p. 429-434.
177. *Chen Guojie* Geographical environmental characteristics of endemic fluorosis in China // *Chinese Geogr. Science*, 1991, 1, № 4, p. 324-336.
178. *Chinoy N.J., Narayana M.V., Sequeria E. et al.* Studies on effects of fluoride in 36 villages of Mehsana district, North Gujarat // *Fluoride*, 1992, 25, № 3, p. 101-110.
179. *Choubisa S.L.* Endemic fluorosis in southern Rajasthan, India // *Fluoride*, 2001, 34, № 1, p. 61-70.
180. *Cronin S.J., Hedley M.J., Neall V.E., Smith R.G.* Agronomic impact of tephra fallout from the 1995 and 1996 Ruapehu Volcano eruptions, New Zealand // *Environ. Geology*, 1998, v. 34 (1) April, p. 21-30.
181. *Dai Guojun, Liu Dongfeng* The study of the investigation and interruption of the skeletal age of the adolescent in endemic fluorosis // *Reg. Conf. Asian Pacif. Countries Int. Geogr. Union.*, Beijing, Aug. 13-20, 1990: Abstr. V. 2. Beijing, 1990, p. 11/88.
182. *Dasarathy S., Das T.K., Gupta I.P. et al.* Gastrointestinal manifestations in patients with skeletal fluorosis // *J. Gastroenterology*, 1996, v. 31, p. 333-337.
183. *Das Taposh K., Susheela A.K.* Effect of chronic fluoride toxicity on glucocorticoid levels in plasma and urine // *Fluoride*, 1991, 24, № 1, p. 23-28.
184. *Davies F.B.M., Notcutt G.* Accumulation of fluoride by lichens in the vicinity of Etna volcano // *Water, Air, and Soil Pollut.*, 1988, 42, № 3-4, p. 356-371.
185. *Dean H.T.* Endemic fluorosis and its relation to dental caries // *Publ. Health Rep. (Wash.)*, 1938, v. 53, 1443-1452.
186. *Dean H.T., Arnold F.A., Jay P., Knutson J.W.* Studies on mass control of dental caries through fluoridation of the public water supply // *Public Health Rep.*, 1950, № 65, p. 1403-1408.
187. *Deng Hou-Pei* Fluoride of soil and water and dental fluorosis in Beijing // *Reg. Conf. Asian Pacif. Countries Int. Geogr. Union.*, Beijing, Aug. 13-20, 1990: Abstr. V. 2. Beijing, 1990, p. 11/112.
188. Dietary fluoride intake in the USA revisited // *Fluoride*, 1991, 24, № 1, p. 1-10.
189. *Ding R., Huang X.* // *Тужань сюэбао = Acta Pedol. Sin.*, 1991, 28, № 3, p. 229-236.
190. Environmental Health Criteria. Fluorides 227. – Geneva: WHO, 2002 // www.who.int.
191. *Faccini J.M., Teotia S.P.S.* Histopathological assessment of endemic skeletal fluorosis // *Calc. Tiss. Res.*, 1974, v. 16, p. 45-57.
192. *Fawell J., Bailey K., Chilton J. et al.* Fluoride in Drinking-water. – Publ. of the World Health Organization, 2006. – 129 p. // www.who.int.
193. FLUORIDE. Journal of the International Society for Fluoride Research // www.fluoride-journal.com.
194. *Fordyce F.M., Vrana K., Zhovinsky E. et al.* A health risk assessments for fluoride in Central Europe // *Environ. Geochem. and Health*, 2007, Published online: 26 January 2007, 10.1007/s10653-006-9076-7

195. *Fuge R.* Sources of halogens in the environment, influences on human and animal health // *Environ. Geochemistry and Health*, 1988, v. 10, № 2, p. 51-61.
196. *Fuge R., Andrews M.J.* Fluorine in the UK environment // *Environ. Geochem. and Health*, 1988, v. 10, № 3-4, p. 96-104.
197. *Fung K.F., Zhang Z.Q., Wong J.W.C., Wong M.H.* Fluoride contents in tea and soil from tea plantations and the release of fluoride into tea liquor during infusion // *Environ. Pollut.*, 1999, v. 104, p. 197-205.
198. *Fung K.F., Zhang Z.Q., Wong J.C., Wong M.H.* Aluminium and fluoride concentrations of three tea varieties growing at Lantau Island, Hing Kong // *Environ. Geochem. and Health*, 2003, 25, № 2, p. 219-232.
199. *Hileman B.* Fluoride/cancer: Equivocal link in rats endorsed // *Chem. and Eng. News*, 1990, 68, № 19, p. 4.
200. *Hjorsberg U. et al.* Upper airway irritation and small airways hyperreactivity due to exposure to potassium aluminium tetrafluoride flux: an extended case report // *Occup. and Environ. Med.*, 1994, 51, № 10, p. 706-709.
201. *Hodge H.C., Smith F.A.* Dietary chemical and dental caries; mineral, fluorine and dental caries // *Adv. Chem.*, 1965, v. 94, p. 93-115.
202. *Huang C., Niu R., Wang J.* Toxic effects of sodium fluoride on reproductive function in male mice // *Fluoride*, 2007, 40, № 3, p. 162-168.
203. *Jahr J.A.* Aluminum, fluoride and osteoporosis. Bidrar aluminium til osteoporose? Kan fluorid motvirke det? // *Osteoporosis: From Mechanisms and Risk Factors to Prevention. Geographical differences in a country with the highest incidence rates of hip fractures in the world. Proc. from a symposium held at the Noewegian Academy of Science and Letters, Oslo 24. May 2002. Printed in Norway 2003 by AIT Otta AS*, p. 49-62 // <http://www.dnva.no>.
204. *Järup L., Alfvén T., Persson B. et al.* Cadmium may be a risk factor for osteoporosis // *Occup. and Environ. Med.*, 1998, 55, № 7, p. 435-439.
205. *Gikunju J.K., Cithuni K., Maitho T.E.* Fluoride levels in borehole water around Nairobi // *Fluoride*, 1992, 25, № 3, p. 111-114.
206. *Gómez M.I.R., La Torre de A.H., Ojeda A.B. et al.* Fluoride levels in wines of the Canary Islands (Spain) // *Eur. Food Res. Technol.*, 2003, v. 216, p. 145-149.
207. *Grandjean P., Olsen J., Jensen O.M., Juel K.* Cancer incidence and mortality in workers exposed to fluoride // *J. Nat. Cancer Inst.*, 1992, 84, № 24, p. 1903-1909.
208. *Gupta R.K., Agarwal P., Kumar S. et al.* Compressive myelopathy in fluorosis: MRI // *Neuroradiology*, 1996, v. 38, p. 338-342.
209. *Gzarnowski W., Krechniak J.* Fluoride in the urine, hair, and nails of phosphate fertiliser workers // *Brit. J. Ind. Med.*, 1990, 47, № 5, p. 349-351.
210. *Jolly S.S., Lal H., Sharma R.* Trace elements in endemic fluorosis in Punjab // *Fluoride*, 1980, 13, № 2, p. 49-57.
211. *Karapurkar A.P., Pandya S.K.* Neurosurgery in India // *Neurosurg. Rev.*, 1983, v. 6, p. 85-92.
212. *Kedryna T., Stachurska M.B., Ignacak J., Guminska M.* Effect of environmental fluorides on key biochemical processes in humans // *Folia med. cracov.*, 1993, 34, № 1-4, p. 49-57.
213. *Kelada S.N., Eaton D.L., Wang S.S. et al.* The role of genetic polymorphisms in environmental health // *Environ. Health Perspectives*, 2003, v. 111, № 8, p. 1055-1064.
214. *Kumaran P., Bhargava C.N., Bhakuni T.S.* Fluoride in groundwater and endemic fluorosis in Rajasthan // *Indian. J. Environ. Health*, 1971, 13, № 4, p. 316-324.
215. *Kuttikat A., Grant R., Chakravarty K.* Management of osteoporosis // *J. Indian Rheumatol Assoc.*, 2004, № 12, p. 104-118.
216. *Lahermo P., Sandström H., Malisa E.* The occurrence and geochemistry of fluorides in natural water in Finland and East Africa with reference to their geomedical implications // *J. Geochem. Explor.*, 1991, 41, № 1-2, p. 65-79.
217. *Lan K.H.W., Farley J.K., Freeman T.K. et al.* A proposed mechanism of mutagenic action of fluoride on bone cells: inhibition of activity of an osteoblastic acid phosphatase // *Metabolism*, 1989, v. 38, p. 858-868.
218. *Larijani B., Resch H., Bonjour J.P. et al.* Osteoporosis in Iran, Overview and Management // *Iranian J. Publ. Health*, 2007, A supplementary issue on Osteoporosis, p. 1-13.
219. *Lian Zong-Cheng, Wu En-Huei* Osteoporosis – an early radiographic sign of endemic fluorosis // *Skeletal Radiol.*, 1986, v. 15, p. 350-353.
220. *Licata A.* Osteoporosis in man: Suspect secondary disease first // *Cleveland Clinic J. of Medicine*, 2003, v. 70, № 3, p. 247-254.

221. *Lin N.-F., Tang J., Bian J.-M.* Geochemical environment and health problems in China // *Environ. Geochem. and Health*, 2004, v. 26, p. 81-88.
222. *Lindsay D.W., Dempster R.* Osteoporosis. // *Lancet*, 1993, v. 341, H3, p. 341-386.
223. *Liu G., Zheng L., Qi C., Zhang Y.* Environmental geochemistry and health of fluorine in Chinese coals // *Environ. Geol.*, 2007, v. 52, p. 1307-1313.
224. *Lu Y., Sun Z.R., Wu L.N. et al.* Effect of high-fluoride water on intelligence in children // *Fluoride*, 2000, 33, № 2, p. 74-78.
225. *Lung S.C., Hisao P., Chiang K.M.* Fluoride concentrations in three types of commercially packed tea drinks in Taiwan // *J. of Exposure Analysis and Environ. Epidemiology*, 2003, v. 13, p. 66-73.
226. *Lyth O.* Endemic fluorosis in Kweichow, China // *Lancet*, 1946, v. 250, № 1, p. 233-235.
227. *Machoy-Morkzyńska A.* Surface absorption – one of the possible routes of fluoride accumulation in the nails of human beings // *Fluoride*, 1990, 23, № 4, p. 175-178.
228. *Macrina M., Delgado M., Suárez Fraga M.A. et al.* Presencia de fluoruros en el medio ambiente principales fuentes de aporte al hombre // *Circ. farm.*, 1991, 49, № 310, p. 117-130.
229. *Mahvi A.H., Zazoli M.A., Younecian M., Esfandiari Y.* Fluoride content of iranian black tea and tea liquor // *Fluoride*, 2006, 39, № 4, p. 266-268.
230. *Mainil-Varlet P.* Bone pathology in experimental osteoporosis: A review // *J. Orthop. Sci.*, 1997, v. 2, p. 185-190.
231. *Malde M.K., Greiner-Simonsen R., Julshamn K., Bjorvath K.* Tealeaves may release or absorb fluoride, depending on the fluoride content of water // *Sci. Total Environ.*, 2006, v. 366, p. 915-917.
232. *Mathur H.S.* Health hazards of fluorosis in the Indian arid zone // *Geogr. Med.*, 1991, 21, p. 91-100.
233. *Matsuo S., Kiyomiya K.-i., Masary K.* Mechanism of toxic action of fluoride in dental fluorosis: whether trimeric G proteins participate in the disturbance of intracellular transport of secretory ameloblast exposed to fluoride // *Arch. Toxicol.*, 1998, v. 72, p. 798-806.
234. *Milachowski K.* Mineral and Spurenelementstoff wechselstörungen bei der Koxarthrose - atomabsorptions -spektrophotometrische Analyse am menschlichen Femurkopf. // *Z. Orthop.*, 1982, v. 120, p. 828-832.
235. *Mithal A., Trivedi N., Gupta S.K. et al.* Radiological spectrum of endemic fluorosis: relationship with calcium intake // *Skeletal Radiol.*, 1993, v. 22, p. 257-261.
236. *Munzenberg K. J., Nienhaus K., Reischauer H.* Die innere Architektur des proximalen Femurendes als Mab des altersabhängigen Knochen-substanzverlustes. // *Z. Orthop.*, 1973, № 111, p. 874-880.
237. *Muramoto S., Nishizaki H., Aoyama I.* Fluoride content of children`s teeth in district in Japan with high fluoride content in water // *Bull. Environ. Contam. And Toxicol.*, 1990, 45, № 4, p. 471-477.
238. *Murray M.M.* Industrial fluorosis // *Brit. Med. Bul.*, 1950. V. 7, № 1-2, p. 87-89.
239. Osteosarcoma and fluoride. Information bulletin, July 2006 // www.health.qid.gov.au.
240. *Ringe J.D.* Perspectives of combined treatment strategies in osteoporosis // *Journal für Menopause*, 2000, v. 7, p. 22-23 // www.kup.at/menopause.
241. *Roholm K.* Fluorine intoxication. A clinical-hygienic study with a review of the literature and some experimental investigations. – Copenhagen, 1937. – 364 p.
242. *Ruan J., Wong M.H.* Accumulation of fluoride and aluminium related to different varieties of tea plant // *Environ. Geochem. and Health*, 2001. v. 23. p. 53-63.
243. *Runge H., Franke J.* Radiological modifications of the skeletal system among aluminium smelter workers // *Fluoride*, 1989, 22, № 5, p. 157-164.
244. *Russel A.L.* Dental fluorosis in Grand Rapids during the seventeenth year of fluoridation // *J. Am. Dent. Assoc.*, 1962, v. 65, p. 608-612.
245. *Russel A.L.* World epidemiology and oral health // *Environmental Variables Oral Disease*. - Washington, 1966, p. 21-39.
246. *Rwenyonyi C.M., Birkeland J.M., Haugejorden O., Bjorvatn K.* Dental variables associated with differences in severity of fluorosis within the permanent dentition // *Clin. Oral Invest.*, 2000, v. 4, p. 57-63.
247. *Samal U. N., Nalk B. N.* Dental fluorosis in human being around an aluminium factory of Orissa // *J. Environ. Biol.*, 1990, 11, № 4, p. 371-378.
248. *Sandberg D., Zichner L.* A case of bone fluorosis of undetermined origin // *Arch. Orthop. Traumatic Surgery*, 1985, v. 104, p. 191-195.
249. *Savas S., Çetin M., Akdoğan M., Heybeli N.* Endemic fluorosis in Turkish patients: relationship with knee osteoarthritis // *Rheumatol. Int.*, 2001, v. 21, p. 30-35.
250. *Schwarz K., Miline D.B.* Fluorine requirement for growth in rat // *Bioinorganic Chem.*, 1972, v. 1, p. 331-338.

251. *Shen N., Li X., Wei S.* // Хуаси икэ дасюэ сюэбао = J. West China Univ. Med. Sci., 1992, 23, № 1, p. 83-86.
252. *Shiru Niu* Indoor air pollution problems in China // Тайки осэн гаккайси=J. Jap. Soc. Air Pollut., 1989, 24, № 4, p. 299-300.
253. *Shitumbanuma V., Tembo F., Tembo J.M. et al.* Dental fluorosis associated with drinking water from hot springs in Choma district in southern province, Zambia // Environ. Geochem. and Health, 2006, Published online: 25 November 2006, 10.1007/s10653-006-9062-0
254. *Shu W.S., Zhang Z.Q., Lan C.Y., Wong M.H.* Fluoride and aluminium concentrations of tea plants and tea products from Sichuan Province. PR Chine // Chemosphere, 2003, v. 52, p. 1475-1482.
255. *Shukla N., Pandey G.S.* Fluoride level in cataract lenses in an urban area of India // Fluoride, 1991, 24, № 1, p. 40-43.
256. *Sinha R.K.* Fluorosis – a case study from the Sambher Salt Lake region in Jaipur, Rajasthan, India // The Environmentalist, 1997, v. 17, p. 259-262.
257. *Smith F.A.* Metabolism of inorganic fluoride // Pharmacology of fluorides. – Berlin, 1970, p. 53-140.
258. *Smith G. E.* Fluoride and Bone: An Unusual Hypothesis // Xenobiotica, 1985, 15, № 3, p. 177-186.
259. *Smith G. E.* Fluoride, the environment, and human health // Perspect. Biol. and Med., 1986, 29, № 4, p. 560-572.
260. *Smith M.C., Lantz E.N., Smith H.V.* The cause of mottled enamel // Science, 1931, v. 74, p. 244-246.
261. *Stolarcka K., Czarnowski W., Urbańska B., Krechniak J.* Fluoride in hair as an indicator of exposure to fluorine compounds // Fluoride, 2000, 33, № 4, p. 174-181.
262. *Suchella A.K.* The harmful effects of fluoride pollution in India // Natur. Resour. Forum., 1985, 9, № 3, p. 215-218.
263. *Suchella A.K.* Epidemiological studies of health risk from drinking water naturally contaminated with fluoride // IAHS Publ., 1995, № 233, p. 123-134.
264. *Suchella A.K., Das Taposh K., Gupta J.P. et al.* Fluoride ingestion and its correlation with gastrointestinal discomfort // Fluoride, 1992, 25, № 1, p. 5-22.
265. *Suchella A.K., Ghosh Gourisankar* Fluorosis management in India: The impact due to networking between health and rural drinking water supply agencies // IAHS Publ., 1999, № 260, p. 159-165.
266. *Szpunar S.M., Burt B.A.* Trends in the prevalence of dental fluorosis in the United States: a review // J. Public Health Dent., 1987, v. 47, p. 71-79.
267. *Tan Jianan, Zhu Wenyu, Li Ribang* Chemical endemic diseases and their impact on population in China // J. Environ. Sci. (China), 1989, 1, № 1, p. 107-114.
268. *Tao Yong et al.* // Вэйшэн яньцзю = J. Hyg. Res., 1992, 21, № 1, p. 21-23.
269. *Taves D.R.* Fluoridation and mortality due to heart disease // Nature, 1978, v. 272, № 5651, p. 361-362.
270. *Tripathy S., Panigrahi M.K., Kundu N.* Geochemistry of soil around a fluoride contaminated area in Nayagarh district, Orissa, India: factor analytical appraisal // Environ. Geochem. and Health, 2005, v. 27, p. 205-216.
271. *Trivedi N., Mithal A., Godbole M.M.* Reversible impairment of glucose tolerance in patients with endemic fluorosis // Diabetologia, 1993, v. 36, p. 826-828.
272. *Tsunoda H., Itai K., Sakurai S. et al.* Health survey of workers of an aluminium plant in China // Fluoride, 1991, 24, № 2, p. 62-65.
273. *Turner C.H.* The accumulation of fluoride into bone and its effects // 53rd Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, February 11-14, 2007, Workshop 8: Environmental Agents Affecting the Skeleton: Unrecognized Contributors to Musculoskeletal Diseases. San Diego Convention Center, San Diego, California, 2007.
274. *Vieira A.P.G.F., Hanocock R., Eggertsson et al.* Tooth quality in dental fluorosis: genetic and environmental factors // Calcif. Tissue Int., 2005, v. 76, p. 17-15.
275. *Vieira A.P.G.F., Mousny M., Maia R. et al.* Assessment of teeth as biomarkers for skeletal fluoride exposure // Osteoporos Int., 2005, v. 16, p. 1576-1582.
276. *Vukavić T., Jovanović M., Rončević N., Orovčaneć M.* Trovanje fluorom kod dece // Jugosl. Pediat., 1984, 27, № 3-4, p. 145-149.
277. *Waldbott G.L., Cecilioni V.A.* Neighbourhood fluorosis // Clin. Toxicol., 1969, v. 2, p. 387-396.
278. *Whitford G.M., Pashley D.H.* Fluoride absorption: the influence of gastric acidity // Calcif. Tissue Inter., 1984, v. 36, p. 302-307.
279. *Whitmore C.K., Haggerty J.A.* Osteoporosis therapy // Fluoride, 1983, v. 16, № 3, p. 189-190.

280. *Williams J.E., Zwemer J.D.* Community water fluoride levels, preschool dietary patterns, and the occurrence of fluoride enamel opacities // *J. Public Health Dent.*, 1990, v. 50, p. 276-281.
281. *Wing J.J., Sanderson L.M., Brender L.D. et al.* Acute health effects in a community after a release of hydrofluoric acid // *Arch. Environ. Health.*, 1991, 46, № 3, p. 155-160.
282. *Wu De-Liang, Li You-liang* // *Chim. J. Prev. Med.*, 1990, 24, № 1, p. 1-5.
283. *Xiang Q., Liang Y., Chen L. et al.* Effect of fluoride in drinking water on children`s intelligence // *Fluoride*, 2003, 36, № 2, p. 84-94.
284. *Xie Z., Sun L.* Fluoride content in bones of Adelie penguin and environmental media in Antarctica // *Environ. Geochem. and Health*, 2003, v. 25, p. 483-490.
285. *Xu R.H., Yuan H.H., Fan A.* Endemic fluorosis in China from ingestion of food immersed in hot spring water // *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 1995, v. 54, p. 337-341.
286. *Yang L., Peterson P.J., Williams W.P. et al.* Developing environmental health indicators as policy tools for endemic fluorosis management in the people`s republic of China // *Environ. Geochem. and Health*, 2003, v. 25, p. 281-295.
287. *Yildiz M., Akdoğan M., Tamer N., Oral B.* Bone mineral density of the spine and femur in early postmenopausal Turkish women with endemic skeletal fluorosis // *Calcif. Tissue Int.*, 2003, v. 72, p. 689-693.
288. *Zhang B., Hong M., Zhang B. et al.* Fluorine distribution in aquatic environment and its health effect in the western region of the Songnen Plain, Northeast China // *Environ. Monit. Assess.*, 2007, v. 133, p. 379-386.
289. *Zhang Xuelin* The relationship between endemic diseases and trace elements in the natural environment of Jilin Province of China // *Trace Subst. Environ. Health – XX: Proc. Univ. Mo. 20th Annu. Conf.*, Columbia, Mo., June 2-5, 1986. – Columbia, Mo., 1986, p. 381-391.
290. *Zheng B., Wu D., Wang B. et al.* Fluorosis caused by indoor coal combustion in China: discovery and progress // *Environ. Geochem. and Health*, 2007, v. 29, p. 103-108.
291. *Zhillang Y., Yihua L., Liansheng Z. et al.* Industrial fluoride pollution in the metallurgical industry in China // *Fluoride*, 1987, 30, № 3, p. 118-125.