

# ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ФТОРИДНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ НА СОСТОЯНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ И УРОВНЯ ИНТЕЛЛЕКТА У ДЕТЕЙ

*Ющенко Я.А.,*

студентка 3 курса стоматологического факультета

*Шкодина А.Д.,*

студентка 6 курса медицинского факультета № 1

Научный руководитель – к.м.н. Бойко Д.И.

Украинская медицинская стоматологическая академия  
г. Полтава, Украина

**Введение.** Изучение влияния, ежедневного поступления фтора в организм человека, является актуальной проблемой и вызывает неподдельный интерес у ученых всего мира. Большое внимание уделяется вопросам влияния фтора на здоровье детского населения как наиболее восприимчивой группы, особенно при изучении формирования кариеса и флюороза. Интерес к этой проблеме не случаен, так как в настоящее время более 300 миллионов человек алиментарным путем (при ежедневном употреблении питьевой воды и стоматологической продукции) подвергаются воздействию фтора [1]. В настоящее время токсичность фтора привлекает большое внимание в эндемичных районах из-за его неблагоприятного воздействия на когнитивные функции детей, поскольку дети более восприимчивы к токсичности фторидов по сравнению со взрослыми. Однако первичный механизм нейротоксичности фторида до сих пор четко не изучен.

**Цель.** Изучить особенности влияния фторидной интоксикации на состояние когнитивных функций у детей и их значимость в стоматологической практике.

**Материалы и методы исследования.** Нами проведен анализ современных литературных источников баз данных PubMed, MEDLINE и Google Scholar за 2000-2020 гг. Для извлечения исследований отвечающим нашим критериям отбора были использованы ключевые слова «фтор», «фториды», «флюороз», «когнитивные функции», «интеллект», «дети», «детский возраст». Нами было изучено 237 источников, из которых только 64 соответствовали необходимым требованиям. Проведен анализ и обобщение полученных результатов с выделением перспектив дальнейшего исследования данного вопроса.

**Результаты и их обсуждение.** Нами обнаружены сведения о том, что фторид нарушает биохимический баланс и, таким образом, нарушает нормальное функционирование головного мозга. Несколько исследований на людях указывают на снижение уровня интеллекта у детей, которые подвергались воздействию фторида в детстве. Убедительные результаты

прошлых исследований показывают, что концентрация фторида в питьевой воде имеет тенденцию сильно влиять на уровень когнитивных способностей в детском возрасте. Однако объем доказательств ограничен, поскольку большинство исследований сосредоточено в нескольких странах и имеет свои собственные ограничения и пробелы в данных. Следовательно, серьезные последствия токсичности фтора требуют обширных и должным образом разработанных исследований для восполнения пробелов в данных в развивающихся странах [2, с. 2569]. В исследовании, опубликованном группой исследователей из Канады и США, сделан вывод о том, что воздействие более высоких уровней фторида во время беременности связано с более низкими показателями уровня интеллекта у детей в возрасте от 3 до 4 лет в Канаде [3].

Последние исследования говорят о том, что большинство детей, не страдающих флюорозом (76,3%), имели уровень интеллекта определенно выше среднего. Было обнаружено, что большинство детей, страдающих флюорозом зубов очень легкой или легкой степени, имели средний уровень интеллекта, а при умеренной – определенно ниже среднего. В исследование были включены только 5 детей с тяжелым флюорозом, и все они имели низкий уровень интеллекта. Следовательно, наблюдалась тенденция к снижению интеллектуальных способностей, что указывает на сильную корреляцию между степенью флюороза и уровнем интеллекта. Результаты этого исследования показывают, что общий уровень интеллекта детей, подвергшихся воздействию высоких уровней фтора в питьевой воде и, следовательно, страдающих флюорозом зубов, был значительно ниже, чем у детей из регионов с низким содержанием фтора [4,].

Известно, что сигнал канала  $Ca^{2+}/CaMKII\alpha/c-fos$  может быть молекулярным механизмом повреждения центральной нервной системы, вызванного хронической фторидной интоксикацией. Напряжение активации кальциевых каналов, вызванное воздействием фтора, уменьшается время открытия кальциевых каналов увеличивается, а приток кальция в единицу времени увеличивается, тем самым повышая концентрацию кальция в нейронах, и это может быть объяснением внутриклеточной перегрузки кальцием, вызванной фторидом. Кроме того, нельзя игнорировать риск повреждения мозга из-за воздействия низкого содержания фтора [5]. Более того, повышенная концентрация  $Ca^{2+}$  в гиппокампе может быть фактором инициации апоптоза нейронов, индуцированного фтором [6].

В исследованиях на крысах с помощью просвечивающей электронной или флуоресцентной микроскопии наблюдали морфологию митохондрий и их распределение в нейронах при фторидной хронической интоксикации. В коре головного мозга крыс с хроническим флюорозом уровень белка Mfn1 был явно снижен, тогда как уровни Fis1 и Drp1 были повышены. Изменения экспрессии мРНК, кодирующих все три из этих белков, были почти такими же, как и соответствующие изменения на уровне белков.

Митохондрии были фрагментированы и перераспределены от аксонов корковых нейронов. Эти данные показывают, что хронический флюороз вызывает аномальную митохондриальную динамику, что, в свою очередь, может привести к высокому уровню окислительного стресса [7, с. 452]. Также было продемонстрировано, что по сравнению с контролем способности к обучению и памяти были снижены у взрослых крыс и потомков крыс на 28-й день после рождения в группах с хронической фторидной интоксикацией; экспрессия как M1, так и M3 mAChR была значительно снижена на уровнях белка и мРНК; и уровни ( $\bullet$ ) OH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, O<sub>2</sub> ( $\bullet$  -) и MDA были значительно увеличены, в то время как активность SOD и GSH-Px снизилась. Интересно, что снижение уровня белка mAChR M1 и M3 в значительной степени коррелировало с дефицитом обучения и памяти и высоким уровнем окислительного стресса, вызванного хроническим флюорозом [8, с. 1983].

Прием чрезмерного количества фтора может привести к фрагментации митохондрий для измененной экспрессии Mfn1, а повреждение нейронов от хронического флюороза может быть связано с дисфункцией митохондриального слияния [9]. Чрезмерное потребление фторида приводит к изменению распределения митохондрий в аксоне и соме в кортикальных нейронах, увеличению экспрессии гена Fis1 и усилению деления митохондрий. Измененное распределение митохондрий может быть связано с высоким уровнем экспрессии Fis1 и функциональным нарушением митохондрий. [10]. Результаты показали, что чрезмерное воздействие фтора приводило к увеличению апоптоза в мозге крыс [11].

Также отмечается возрастание активности экспрессии NF-κB по мере увеличения концентрации фторида, которую вводили экспериментальным животным. Эти результаты показывают, что повышение уровня экспрессии синапсом [Ca(2+)] и NF-κB p65 может быть молекулярной основой повреждения центральной нервной системы, вызванного хронической фторидной интоксикацией. NF-κB p65 в области CA3, вероятно, является молекулой-мишенью для флюороза [12].

Полученные данные актуальны в практике врача-стоматолога с целью раннего скрининга и коррекции когнитивных нарушений у пациентов детского возраста.

#### **Выводы:**

1. Чрезмерное поступление фторидов в детский организм может приводить к снижению когнитивно-мнестических функций и уровню интеллекта пропорционально дозе экспозиции.

2. Ввероятными механизмами развития данных нарушений могут быть изменения в экспрессии митохондриальных белков с дальнейшим развитием окислительного стресса. В свою очередь, последний влечет за собой повреждение структур центральной нервной системы и может приводить к необратимым изменениям головного мозга.

3. Полученные данные актуальны в практике врача-стоматолога с целью раннего скрининга и коррекции когнитивных нарушений у пациентов детского возраста.

#### Литература:

1. Донских, И.В. Влияние фтора и его соединений на здоровье населения (обзор данных литературы) / И.В. Донских // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2013. – С. 179.

2. Saeed, M., Malik, R.N., Kamal, A. Fluorosis and cognitive development among children (6–14 years of age) in the endemic areas of the world: a review and critical analysis / M. Saeed, R.N. Malik, A. Kamal // *Environ Sci Pollut Res* 27. – 2019. – P. 2569.

3. Hill, S., Loshak, H. Community Water Fluoridation Exposure: A Review of Neurological and Cognitive Effects / S.Hill, H. Loshak // *CADTH*. – 2020. – P. 3.

4. Khan, S.A., Singh, R.K., Navit, S., Chadha, D., Johri, N., Navit, P., Sharma, A., Bahuguna R. Relationship Between Dental Fluorosis and Intelligence Quotient of School Going Children In and Around Lucknow District: A Cross-Sectional Study / S.A. Khan, R.K. Singh, S. Navit, D. Chadha, N. Johri, P. Navit, A. Sharma, R. Bahuguna // *Journal of clinical and diagnostic research*. – 2015. – P. 13.

5. Yu, Q., Shao, D., Zhang, R., Ouyang, W., Zhang, Z., Effects of drinking water fluorosis on L-type calcium channel of hippocampal neurons in mice. *Chemosphere* / Q. Yu, D. Shao, R. Zhang, W. Ouyang, Z. Zhang // *Chemosphere*. – 2019. – P. 170.

6. Teng, Y., Zhang, J., Zhang, Z., Feng, J. The Effect of Chronic Fluorosis on Calcium Ions and CaMKII $\alpha$ , and c-fos Expression in the Rat Hippocampus / Y. Teng, J. Zhang, Z. Zhang, J. Feng // *Biol Trace Elem Res*. – 2018. – P. 297.

7. Lou, D.D., Guan, Z.Z., Liu, Y.J., Liu, Y.F., Zhang, K.L., Pan, J.G., Pei, J.J. The influence of chronic fluorosis on mitochondrial dynamics morphology and distribution in cortical neurons of the rat brain / D.D Lou, Z.Z Guan, Y.J Liu, Y.F. Liu, K.L. Zhang, J.G. Pan, J.J. Pei // *Arch. Toxicol*. – 2013. – P. 452.

8. Dong, Y.T., Wang, Y., Wei, N., Zhang, Q.F., Guan, Z.Z. Deficit in learning and memory of rats with chronic fluorosis correlates with the decreased expressions of M1 and M3 muscarinic acetylcholine receptors / Y.T. Dong, Y. Wang, N. Wei, Q.F. Zhang, Z.Z Guan // *Arch. Toxicol*. – 2015. – P. 1983.

9. Lou, D.D., Pan, J.G., Zhang, K.L., Qin, S.L., Liu, Y.F., Yu, Y.N., Guan, Z.Z. Changed expression of mito-fusion 1 and mitochondrial fragmentation in the cortical neurons of rats with chronic fluorosis. / D.D Lou, J.G Pan, K.L. Zhang, S.L. Qin, Y.F. Liu, Y.N. Yu, Z.Z. Guan // *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. – 2013. – P. 172.

10. Lou, D.D., Zhang, K.L., Qin, S.L., Liu, Y.F., Yu, Y.N., Guan, Z.Z. Alteration of mitochondrial distribution and gene expression of fission 1 protein in cortical neurons of rats with chronic fluorosis. / D.D. Lou, K.L. Zhang, S.L. Qin // *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. – 2012. – P. 244.

11. Liu, Y.J., Guan, Z.Z., Gao, Q., Pei, J.J. Increased level of apoptosis in rat brains and SH-SY5Y cells exposed to excessive fluoride a mechanism connected with activating JNK phosphorylation / Y.J. Liu, Z.Z. Guan, Q. Gao, J.J. Pei // *Toxicol Lett*. – 2011. – P. 185.

12. Zhang, J., Zhu, W.J., Xu, X.H., Zhang, Z.G. Effect of fluoride on calcium ion concentration and expression of nuclear transcription factor kappa-B  $\rho$ 65 in rat hippocampus / J. Zhang, W.J. Zhu, X.H. Xu, Z.D. Zhang // *Exp Toxicol Pathol*. – 2011. – P. 411.