

Т.В. Попруженко

О ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФТОРИРОВАННОЙ СОЛИ КАК ИСТОЧНИКА СИСТЕМНЫХ ДОБАВОК ФТОРИДА ДЛЯ ПРЕ- И ПОСТЭРУПТИВНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ КАРИЕСА ЗУБОВ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В соответствии с современными данными о хемобиокинетике поступающего в организм фторида и его влияния на инициацию и развитие кариозного процесса системная фторпрофилактика реализуется как через прееруптивные системные, так и через постэруптивные местные (первичные и, главным образом, вторичные) кариесстатические эффекты, что обосновывает целесообразность потребления добавок фторида для защиты зубов от кариеса как до, так и после их прорезывания, то есть всеми возрастными группами населения.

Ключевые слова: кариес зубов, фторированная пищевая соль, системные и местные кариесстатические эффекты, возрастные группы населения.

T. V. Paprushenka

RATIONALE FOR THE USE OF FLUORIDATED SALT AS A SOURCE OF SYSTEMIC FLUORIDE SUPPLEMENTS TO PRE-AND POSTERUPTIVE CARIES PREVENTION

According to the latest data regarding chemobiokinetics of fluoride and its influence on caries process initiation and development, systemic fluoride prevention is applied as through pre-eruptive systemic or through post-eruptive local cariostatic effects (primary and mainly secondary). Hence, consuming fluoride supplements to protect teeth from caries both before and after their eruption is appropriate for all age groups of population.

Key words: caries, fluoridated salt, systemic and local cariostatic effects, population age groups.

Основным средством профилактики кариеса зубов в течение последних 65 лет является фторид, методы применения которого принято разделять на местные, предусматривающие аппликации фторсодержащих препаратов на зубы, и системные, предполагающие потребление дополнительного количества фторида внутрь. Профилактические средства и продукты с фторидом получили широкое распространение в мире: к началу XXI века потребителями фторированной воды были 230 млн. человек, фторированной соли – 400 млн. человек [31], фторированных зубных паст 500 млн. человек [36]; однако отношение к этой практике нельзя назвать однозначным: идея фторпрофилактики кариеса зубов и частные методы ее реализации имеют как сторонников, так и противников на уровне стран, медицинских сообществ, врачей и потребителей [22, 23, 27, 28, 29, 36, 45].

В настоящее время фторпрофилактика переживает смену парадигм^{1,2}, что является почвой для расширения дискуссии относительно целесообразности применения фторида для профилактики кариеса зубов. Если в начале истории метода, в 1940-1980-х гг., защитные эффекты фторидов относили исключительно к прееруптивным (т.е. связанным с включением фторида в апатиты эмали на этапах минерализации зубов до их прорезывания) [13], то в последние десятилетия мнение стоматологической обществен-

ности склоняется в пользу местных, постэруптивных эффектов фторида [21]. Первая парадигма стала основой для разработки и широкого внедрения методов системной фторпрофилактики, ориентированных прежде всего (как в коммунальных программах фторирования воды, соли) или только (как программа выдачи фторированного молока в детских учреждениях, назначения капель и таблеток фторида детям не старше 8-11 лет) на детское население и беременных (как в рекомендациях 1980-х гг. по приему таблеток фторида натрия для защиты зубов ребенка) [6]. Авторы второй парадигмы не отрицали вероятность существования прееруптивных эффектов, но, основываясь на пересмотре накопившихся в специальной литературе сведений, касающихся системной фторпрофилактики, предлагали версию о доминировании местных (постэруптивных) эффектов фторида [15, 21], что, по существу, следовало трактовать в поддержку целесообразности потребления добавок фторида не только до прорезывания, но в течение всей жизни зуба. Однако в силу разных причин, главные из которых – недостаток знаний относительно механизмов инициации/развития кариеса и влияния фторида на эти процессы, обоснованные опасения относительно токсических эффектов избыточной фторнагрузки, а также активная пропаганда зубных паст, содержащих фторид, или противопоставляемые ему (?) кальций и

¹ Парадигма (от греч. *παράδειγμα*, «пример, модель, образец») – совокупность фундаментальных научных установок, представлений и терминов, принимаемая и разделяемая научным сообществом и объединяющая большинство его членов [4].

² «При ближайшем рассмотрении научной деятельности... создается впечатление, будто бы ученые пытаются «втиснуть» природу в парадигму, как в заранее сколоченную и довольно тесную коробку... Исследование в нормальной науке как правило направлено на разработку тех явлений и теорий, существование которых парадигма заведомо предполагает» [3].

фосфаты, вторая парадигма породила в медицинской среде и среди населения скептические настроения относительно системной фторпрофилактики, которые вполне отражаются известной фразой: «Зачем глотать фторид, если говорят, что он действует только местно? И нужен ли он вообще?» [24, 32, 33, 34, 41].

Анализ большого объема сведений по истории, теории и практике фторпрофилактики кариеса зубов [6, 10], а также некоторые результаты собственных исследований позволили подготовить этот очерк, предназначенный к прояснению проблемы целесообразности системной фторпрофилактики кариеса зубов с современных позиций.

Кариес как дисбаланс минерального обмена между эмалью и околозубной средой. В настоящее время кариес представляют как процесс деминерализации и дезорганизации минерализованных тканей зуба – прежде всего эмали и, при патологическом обнажении, дентина, цемента [2, 14, 19]. Биологические минералы организованы в апатиты, главными компонентами которых являются ионы кальция Ca^{2+} , фосфатная группа PO_4^{3-} и гидроксильная группа OH^- ; среди случайных ионов, деформирующих структурную решетку апатитов, клиническое значение придают карбонату CO_3^{2-} , снижающему химическую толерантность эмали, и фториду F^- , повышающему ее. Основным химическим кариесогенным агентом считают кислоту в концентрации, снижающей показатели pH околозубной среды с нормального уровня, близкого к 7,0, до опасного 5,5-4,5 [14]. Специалисты по термодинамике растворов, заинтересованные главной стоматологической проблемой, полагают, что кариес как процесс невозможно предупредить, потому что он неизбежен и в нормальных условиях, но можно пытаться удерживать его на микроуровне, если знать тонкости процесса [40]. Так, в физиологической ситуации вне приема пищи эмаль граничит со средой, перенасыщенной³ ионами кальция, фосфата и гидросила, что обуславливает стабильность кристаллов апатита. После приема пищи, содержащей небольшое количество кислоты и углеводов, околозубная среда изменяет свой химический состав (в частности, спустя 10-30 мин количество ионов водорода нарастает вследствие ферментации простых углеводов бактериями зубного налета [26]), что запускает естественные механизмы по восстановлению status quo: ток слюны обеспечивает механический клиренс большей части ионов водорода, другая часть химически связывается с различными буферными соединениями слюны. Использование для нейтрализации кислоты фосфатных и гидроксильных групп слюны выводит их из баланса, прежде

обеспечивавшего перенасыщенность околозубной среды по компонентам апатита, и это провоцирует выход ионов из состава апатита эмали для термодинамической стабилизации сред – происходит деминерализации эмали. На этом этапе благодаря притоку новых порций слюны pH околозубной среды восстанавливается до исходного уровня, что воссоздает условия для перенасыщенности околозубной среды по минералам эмали и, соответственно, для их преципитации, т.е. возвращения в апатитную решетку – происходит ее физиологическая реминерализация. Описанный баланс де- и реминерализации эмали протекает без клинических проявлений; патология диагностируется при смещении баланса в сторону деминерализации [19].

Выделяют две большие группы причин дисбаланса:

1) высокая агрессивность околозубной среды, т.е. повышенная экспозиция тканей зуба кислоте, обусловленная высокой кариесогенностью микробного налета;

2) недостаточная резистентность к химическим возмущениям околозубной среды тканей зуба (вследствие особенностей структуры и состава эмали) и слюны (при ее малом количестве, высокой вязкости и/или неадекватных биохимических характеристиках) [2, 43, 46].

Таким образом, профилактика (клинического) кариеса зубов теоретически может быть обеспечена контролем факторов, обуславливающих уровень кариесрезистентности (наследственности, качества гомеостаза в период одонтогенеза и – для слюны – в течение жизни, локальных условий в зоне зачатков зубов и т.д.), и факторов, обуславливающих экологию и активность зубного налета (слюнных контактов, выбора пищевых продуктов и режима их потребления, гигиенического ухода за полостью рта) [1, 14, 26]. Однако успешная реализация такого контроля на практике в полном объеме невозможна, а в части, относящейся к здоровому образу жизни, по силам только наиболее успешным сообществам, о чем, в частности, свидетельствует мировая тенденция к росту «стоматологического неравенства» [42]. По этой причине для защиты населения от кариеса зубов на коммунальном уровне используют методы, эффекты которых могут быть получены при невысоком уровне ответственности населения за свое здоровье: автоматическая (или полуавтоматическая) профилактика при помощи фторирования необходимых компонентов рациона и/или добавления минералов в зубные пасты [18, 31, 36].

Роли фторида в контроле баланса де- и реминерализации. В соответствии с современными пред-

³ Перенасыщенность раствора по минералам определяется, главным образом, концентрацией ионов минерала и ионов водорода в растворе, а также термодинамическими свойствами различных соединений, в которые ионы минералов могут объединяться [39].

ставлениями о кариесе зубов, фторид не является необходимым компонентом эмали для ее стабильности, а кариес, соответственно, не является неизбежным следствием «дефицита фторнагрузки» [40], тем не менее, эмпирические наблюдения определенно свидетельствуют о том, что присутствие фторида оказывает существенное влияние на течение кариозного процесса [6]. Предполагают, что в основе кариесстатических эффектов фторида лежит его способность изменять судьбу биоапатита в условиях, предполагающих растворение или реформирование кристалла: фторид номинально замещает собой гидроксил, но в силу более высокой симметричной плотности заряда сильнее привлекает к себе ионы кальция, занимает не периферическое, но центральное положение и делает структуру более компактной, что создает эффект снижения энергии кристалла, стабилизирующий его в термодинамическом отношении; поэтому фторид может поддерживать стабильность апатита и организовать его сборку при меньших величинах pH (pH=5,5÷4,5 при обычном содержании минералов в среде⁴), чем это возможно без него (гидроксиапатит растворяется и не репреципитирует при pH<5,5) [34]. Этими особенностями фторида и фторапатита объясняют его следующие клинические эффекты:

- снижение частоты инициации клинического кариеса зубов, преруптивная минерализация которых протекала в условиях оптимальной фторнагрузки ребенка («стабильный» фторид в состав апатита обеспечивает снижение растворимости эмали);

- ускоренное третичное созревание эмали зуба после его прорезывания при наличии достаточного количества фторида в слюне (при физиологическом изменении кислотности среды первыми растворяются карбонатапаты, из фрагментов которых и из ионов фторида могут быть собраны апатиты для замещения растворенных без заметных клинических изменений);

- консервирование значительной части кариозных очагов на уровне эмали в условиях, описанных выше (при умеренной кислотной атаке часть гидроксиапатитов растворяется и обогащает среду ионами кальция и фосфатов, которые могут быть вовлечены в процесс репреципитации ионами фторида; вновь образованные (фтор)апатиты включаются в поврежденную поверхность эмали и делают ее более резистентной к кислоте) [17, 20, 39].

Существуют значительные разногласия в суждениях относительно количественных параметров околозубной среды для реализации кариесстатических

эффектов фторида [6, 10]. Наиболее удовлетворительное объяснение клинических эффектов применения препаратов/продуктов с различным содержанием фторида на различных, в большей или меньшей степени очищаемых от агрессивной микрофлорой поверхностях зубов, заключается в следующем: фторид не может быть панацеей, но при концентрации в слюне $[F] \geq 0,1 \text{ ppm}$ обеспечивает удовлетворительную защиту от умеренной агрессии механизмами, описанными выше; при значительном снижении pH и небольшом количестве фторида кариозный процесс прогрессирует в классическом дизайне открытых полостей; при значительном снижении pH и высоком содержании фторида в околозубной среде (как это бывает при использовании местных профилактических продуктов с $[F]=1000\text{--}22000 \text{ ppm}$ в отсутствие адекватной оральной гигиены и культуры потребления углеводов) в эмали, а затем и в дентине возникает многовекторное интенсивное движение и взаимодействие ионов водорода, фторида и минералов растворимых апатитов, что в совокупности чаще всего приводит к перераспределению минералов, известному в клинике как скрытый кариес [14, 16, 37, 39, 44].

Таким образом, современный уровень знаний позволяет рассматривать фторид как профилактический и терапевтический агент, способный контролировать кариозный процесс в условиях невысокой базовой кариесрезистентности и/или не вполне удовлетворительного контроля агрессивных факторов.

Возможности системного потребления добавок фторида для контроля кариозного процесса. Как уже было сказано, преруптивное применение системных добавок фторида обеспечивает большие возможности для противостояния молодым зубам кислотным атакам, однако, как принято считать, с течением жизни эти преимущества теряют эпидемиологическое значение. Если принять, что действие добавок ограничено преруптивными эффектами, то их применение можно было бы рекомендовать только детям после тщательного анализа соотношения пользы, риска и соответствующих экономических оценок в долгосрочной перспективе [25]. Однако защитные эффекты потребления фторированной соли или воды для зубов отмечены и в ситуациях, когда к началу реализации профилактической программы внутрикостная минерализация их эмали была завершена, т.е. когда эффекты системной фторпрофилактики могли быть обеспечены только присутствием дополнительного количества фторида в полости рта, что позволяет пред-

⁴ Повышенное содержание в среде ионов кальция и фосфатов изменяют расклад термодинамических сил и улучшают прогноз для апатитов; в последние годы появились местные средства, способные поставлять эти минералы в биодоступной, ионной форме, что открыло новые возможности для индивидуальной профилактики и лечения кариеса зубов; сочетание макроэлементов с ионами фторида повышает шансы на сохранение/ремнерализацию тканей [38, 39].

полагать пользу от местных эффектов пожизненного потребления добавок [5, 11, 12, 41].

Современный уровень изучения хемобиокинетики фторида позволяет описывать природу местных эффектов системных добавок фторида как первичные (до проглатывания добавок фторида) и вторичные, опосредованные резорбцией фторида в кишечнике и дальнейшим переносом примерно десятой части всосавшегося фторида из крови в слюну. Так, например, достаточно давно описана динамика показателей концентрации фторида в слюне после поступления суточной добавки фторида в разовой дозе per os или инъекционным путем, когда концентрация фторида быстро нарастала, увеличиваясь в десятки раз, а затем медленно спускалась к исходному уровню [35]. Коммунальные программы, базирующиеся на потреблении населением фторированной воды или соли, предполагают существенно отличный режим поступления фторида в организм: регулярное потребление добавок фторида с более или менее дробным распределением суточной дозы в течение дня в процессе приема пищи. Известно, что регулярность приема добавок обеспечивает повышение базового уровня фторида в слюне покоя до $[F]=0,1 \text{ ppm}$ [11, 12, 17], что считали достаточным условием и объяснением местных эффектов таких программ. Недавние исследования позволили обнаружить любопытные особенности динамики фторида в слюне в связи с приемом пищи, позволяющие говорить о том, что приготовление пищи с применением добавок фторида обеспечивает автоматическое поступление последнего «в нужное место» почти «в нужное время». Прежде всего, выяснилось, что график слюнного клиренса фторида во всяком случае имеет двухфазный характер: при естественной невысокой фторнагрузке пребывание пищи в полости рта обеспечивает первый кратковременный подъем концентрации фторида, однако, при уже через пять минут кривая снижается и в течение 20 минут находится ниже уровня покоя, после чего восстанавливается до исходных показателей и растет, поднимаясь на второй невысокий пик через полчаса после еды, затем спускается и к концу часа возвращается к базовым показателям [7]; описанный алгоритм может быть объяснен сочетанием таких факторов как скорость слюноотделения и концентрация фторида в крови, изменяющимися в связи с приемом пищи. При постоянном потреблении фторированной соли характеристики клиренса фторида существенно изменяются: базовые значения концентрации фторида возрастают в полтора-два раза (до $[F]=0,2 \text{ ppm}$), пиковые — в два-три раза (до $[F]=0,3 \text{ ppm}$), межпиковые значения остаются выше базовых и превышают пиковые значения, отмеченные при естественной фторнагрузке [8, 9]. Полученные данные могут быть интерпретированы в контексте риска кариеса и возможностей стабилизации ситуации следующим об-

разом: после приема пищи кривая клиренса фторида накладывается на кривую изменения кислотности в околозубной среде, таким образом, что первые минуты снижения pH сопровождаются падением содержания фторида в слюне, что усугубляет описанные выше условия для снижения уровня перенасыщенности среды по минералам эмали и, соответственно, растворения кристаллов апатитов; накопление ионов кальция, фосфатов из растворенных апатитов и постепенный рост концентрации фторида в околозубной среде при постепенном повышении pH создает некоторые шансы для репреципитации минералов в форме фторапатитов; при приготовлении пищи с добавками фторида риск для растворения апатитов значительно ниже, а условия для репреципитации существенно лучше, чем при низкой естественной фторнагрузке. Важно отметить, что при применении фторированной соли в качестве единственной контролируемой («домашней») защитный эффект обеспечивается круглосуточно, при минимальных или нулевых расходах и без специальных усилий.

Таким образом, существующий уровень знаний поддерживает точку зрения, в соответствии с которой применение добавок фторида с пищевой солью может способствовать поддержанию клинической стабильности эмали как формирующихся, так и сформированных прорезавшихся зубов через системные эффекты и, соответственно, приносить пользу зубам в течение всей их жизни.

Литература

1. Леус, П.А. Профилактика кариеса зубов на индивидуальном уровне у взрослых / П.А. Леус // *Стоматологический журнал*. 2008. № 3. С. 198-208.
2. Луцкая, И.К. Механизмы развития начального кариеса / И.К. Луцкая // *Современная стоматология*. 2007. № 2. С. 16-20.
3. Ожегов, С.И. Толковый словарь русского языка [Электронный ресурс] / С.И. Ожегов, Н.Ю. Шведова. - Режим доступа: <http://www.classes.ru/all-russian/russian-dictionary-Ozhegov-term-21825.htm>. Дата доступа: 11.01.2013 г.
4. Поппер, К. Миф концептуального каркаса [Электронный ресурс] / К. Поппер. - Режим доступа: http://philosophy.ru/library/popper/02_myth.html. Дата доступа: 11.01.2013 г.
5. Попруженко, Т.В. Интенсивность кариеса постоянных зубов 12-летних детей – участников профилактической программы с применением фторированной соли в детском дошкольном учреждении / Т.В. Попруженко, Т.Н. Терехова // *Стоматологический журнал*. 2008. №1. С. 21-23.
6. Попруженко, Т.В. Фториды в коммунальной профилактике кариеса зубов: монография в 2 т. Т. 2. Использование системных источников фторида для профилактики кариеса зубов / Т.В. Попруженко, Т.Н. Терехова. Минск: БГМУ, 2010. 262 с.
7. Попруженко, Т.В. Фториды в ротовой жидкости в условиях фтордефицита / Т.В. Попруженко // *Медицинский журнал*. 2008. №4. С. 58-60.
8. Попруженко, Т.В. Фториды в слюне детей с естественной низкой фторнагрузкой, при постоянном потреблении фторированной соли или воды для питья с оптимальным содержанием

фторида /Т.В. Попруженко, Т.Н. Терехова // *Стоматология*. 2008. №6. С. 63-66.

9. *Попруженко, Т.В.* Фториды в слюне при потреблении поваренной соли, содержащей 150, 250 и 350 мгF/кг / Т.В. Попруженко // *Медицинский журнал*. 2008. №1. С. 52-54.

10. *Профилактика кариеса зубов с использованием средств, содержащих фториды, кальций и фосфаты: учеб.-метод. пособие / Попруженко Т.В., Кленовская М.И.* Минск: БГМУ, 2009. 56 с.

11. *Терехова, Т.Н.* Некоторые параметры слюны при фторпрофилактике кариеса зубов / Т.Н. Терехова // *Современная стоматология*. 2000. №1. С. 23-24.

12. *Шаковец, Н.В.* Использование природной питьевой воды "Протера" в качестве кариеспрофилактического средства / Н.В. Шаковец // *Курортные факторы и здоровье человека: Материалы конф.* Минск, 2002. С. 184-185.

13. *Arnold, F.A.Jr.* Effect of fluoridated public water supplies on dental caries prevalence / F.A. Arnold Jr., H.T. Dean, J.W. Knutson // *Pub. Health Rep.* 1953. Vol. 68, № 2. P. 141-148.

14. *Axelsson, P.* Preventive Materials, Methods, and Programs / P. Axelsson, Quintessence Publ. Company, Inc., 2004. Vol. 4. 656 p.

15. *Backer Dirks O.* Post-eruptive changes in dental enamel // *J. Dent. Res.* 1966. Vol.5. №-3. P.503-511.

16. *Duckworth, R.M.* Oral fluoride measurement for estimation of the anti-caries efficacy of fluoride treatment / R.M. Duckworth, S.N. Morgan, R.J. Gilbert // *J. Dent. Res.* 1992. Vol. 71, Спец Ю №. P. 836-840.

17. *Ekstrand, J.* Fluoride in the oral environment / J. Ekstrand, A. Oliveby // *Acta Odontol. Scand.* 1999. Vol. 57. № 6. P. 330-333.

18. *Estupian-Day, S.* Promoting oral health: The use of salt fluoridation to prevent dental caries / S. Estupian-Day Washington: Pan American Health Organization, 2005. 128 p.

19. *Featherstone, J.D.* Dental caries: a dynamic disease process / J.D. Featherstone // *Aust. Dent. J.* 2008 Vol.53. №3. P.286-91

20. *Featherstone, J.D.* Prevention and reversal of dental caries: role of low level fluoride / J.D. Featherstone // *Comm. Dent. Oral Epidemiol.* 1999. Vol.27. P.31-40.

21. *Fejerskov, O.* Changing paradigms in concepts on dental caries: consequences for oral health care / O. Fejerskov // *Caries Res.* 2004. Vol. 38. № 3. P. 182-191.

22. *Fluoridation facts / ADA.* Chicago, 2005. 69 p.

23. *Fluoride in Dentistry / O. Fejerskov [et al.]; eds. O. Fejerskov, J. Ekstrand, B.A. Burt.* Copenhagen: Munksgaard, 1996. 350 p.

24. *Fluoride in the environment and its metabolism in humans / S.K. Jha [et al.] // Rev. Environ. Contam. Toxicol.* 2011. Vol. 211. P. 121-142.

25. *Fluoride intake levels in relation to fluorosis development in permanent maxillary central incisors and first molars / L. Hong [et al.] // Caries Res.* 2006. Vol. 40. № 6. P. 494-500.

26. *García-Godoy, F.* Maintaining the integrity of the enamel surface: the role of dental biofilm, saliva and preventive agents in enamel demineralization and remineralization / F. García-Godoy, M.J. Hicks // *J. Am. Dent. Assoc.* 2008 / Vol.139. Suppl:25S-34S.

27. *Groeneveld, A.* Fluoride in caries prevention: is the effects pre- or post-eruptive? // A. Groeneveld, A.A. van Eck, O. Backer Dirks // *J. Dent. Res.* 1990. Vol. 69. Spec Iss. P. 751-755.

28. *Gupta, S.K.* Is there a need of extra fluoride in children? / S.K. Gupta, R.C. Gupta, A.B. Gupta // *Indian Pediatrics.* 2009. Vol. 46. № 9. P. 755-759.

29. *Marino, R.* Should we use milk fluoridation? A review / R.

Marino // *Bulletin of the Pan American Health Organization*. 1995. Vol. 29. N 4. P. 287-98.

30. *Marthaler, T.M.* Successes and drawbacks in the caries-preventive use of fluorides--lessons to be learnt from history // T.M. Marthaler // *Oral Health Prev. Dent.* 2003. Vol. 1. N 2. P. 129-40.

31. *Marthaler, T.M.* Salt fluoridation – an alternative in automatic prevention of dental caries. / T.M. Marthaler, P.E. Petersen // *Int. Dent. J.* 2005. Vol. 55, № 6. P. 351-358.

32. *Mendoza, V. C.* The ethical dilemma of water fluoridation / V. C. Mendoza // *Rev. Med. Chil.* 2007. Vol. 135. N 11. P. 1487-93.

33. *Mullen, J.* History of Water Fluoridation / J. Mullen // *Br. Dent. J.* 2005. Vol.199 (7 Suppl.). P. 1-4

34. *Newbrun, E.* Current regulations and recommendations concerning water fluoridation, fluoride supplements, and topical fluoride agents / E. Newbrun // *J. Dent. Res.* 1992. Vol. 71. P. 1255-65.

35. *Oral clearance of NaF from chewing gum and tablets in children and adults / M.R. Giuca [et al.] // Eur. J. Paediatr. Dent.* 2007. Vol. 8. № 1. P. 19-24.

36. *Petersen, P.E.* World Health Organization global policy for improvement of oral health – World Health Assembly 2007 / P.E. Petersen // *Int. Dent. J.* 2008. Vol.58. № 3. P. 115-121

37. *Preston, K.P.* The influence of varying fluoride concentrations on in vitro remineralisation of artificial dental lesions with differing lesion morphologies / K.P. Preston, P.W. Smith, S. M. Higham // *Arch. Oral Biol.* 2008. Vol. 53. N 1. P. 20-26.

38. *Reynolds EC.* Casein phosphopeptide- amorphous calcium phosphate: the scientific evidence. E.C. Reynolds // *Adv. Dent. Res.* 2009. Vol. 21. P.25-29.

39. *Ten Cate, J.M.* Review on fluoride, with special emphasis on calcium fluoride mechanisms in caries prevention / J.M. ten Cate // *Eur. J. Oral Sci.* 1997. Vol.105 (5 Pt 2). P.461-5.

40. *Ten Cate, JM.* Current concepts on the theories of the mechanism of action of fluoride/ JM. ten Cate // *Acta Odontol. Scand.* 1999. Vol.57. P.325-329.

41. *Thylstrup, A.* Clinical evidence of the role of pre-eruptive fluoride in caries prevention / A. Thylstrup // *J. Dent. Res.* 1990. Vol. 69. Spec. Iss. P. 742-750.

42. *Wigen, T.I.* Caries and background factors in Norwegian and immigrant 5-year-old children / T.I. Wigen, N.J. Wang // *Comm. Dent. Oral Epidemiol.* 2010. Vol. 38. № 1. P. 19-28.

43. *Wolff, M.S.* The cariogenic dental biofilm: good, bad or just something to control? / M.S. Wolff, C. Larson // *Braz. Oral Res.* 2009. Vol. 23. Suppl 1. P.31-38.

44. *Yamazaki, H., Litman A., Margolis H.C.* Effect of fluoride on artificial caries lesion progression and repair in human enamel: regulation of mineral deposition and dissolution under in vivo-like conditions / H. Yamazaki, A. Litman, H.C. Margolis // *Arch. Oral Biol.* 2007. Vol. 52. №-2. P.110-20.

45. *Yeung, C.A.* A systematic review of the efficacy and safety of fluoridation / C.A. Yeung // *Evid. Based Dent.* 2008. Vol. 9. № 2. P. 39-43.

46. *Zhang, Y.P.* Enamel demineralization under driving forces found in dental plaque fluid // Y.P. Zhang // *Eur. J. Oral Sci.* 2000. Vol. 108. P. 207-213.

Поступила 14.01.2013 г.