

БИОХИМИЧЕСКОЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОЙ ГИПОТЕЗЫ ПРОРЕЗЫВАНИЯ НИЖНИХ ТРЕТЬИХ МОЛЯРОВ

А. С. Коршунов^{1,4}✉, В. Д. Вагнер², Л. В. Бельская³, К. Н. Курятников^{1,4}, Д. О. Серов⁴, В. А. Краснов⁴, Г. О. Тигранян¹, И. А. Бондарь¹

¹ Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

² Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Москва, Россия

³ Омский государственный педагогический университет, Омск, Россия

⁴ Городская клиническая стоматологическая поликлиника № 1, Омск, Россия

Изучение механизма прорезывания зубов является важным и перспективным направлением ввиду увеличения частоты случаев возникновения болезней, связанных с нарушением или затрудненным прорезыванием, которые могут приводить к гнойно-септическим осложнениям. Целью исследования было изучить вариабельность и структурные особенности минерального компонента и органического матрикса в твердых тканях нижних третьих моляров, находящихся на разных стадиях прорезывания. У участников исследования ($n = 67$; женщины, возраст от 14 до 36 лет) проводили микроскопическое и биохимическое исследование эмали, дентина и эмалево-дентинного соединения нижних третьих моляров методами растровой электронной микроскопии и ИК-Фурье-спектроскопии. Продемонстрирована связь стадии прорезывания со структурными особенностями твердых тканей: уровнем минерализации и размерами дентинных канальцев, ориентацией и размерами эмалевых призм. Содержание воды в твердых тканях нижних третьих моляров значимо различается, что характеризуют обменные процессы и скорость созревания ($p < 0,05$). По данным ИК-спектроскопии интенсивность полос поглощения коллагена с возрастом в эмали увеличивается, а в дентине уменьшается (1202, 1249 и 1342 cm^{-1}), при этом сочетание снижения интенсивности полосы 1202 cm^{-1} с увеличением полосы 1342 cm^{-1} у эмалево-дентинного соединения подтверждает его важную роль связующего звена между эмалью и дентином за счет обменной, амортизирующей, защитной, питательной функций. Полученные данные указывают на значительные изменения упаковки и ориентации коллагеновых фибрилл и волокон в твердых тканях, что влияет на первичную пространственную ориентацию и топографическое расположение зубов в нижней челюсти.

Ключевые слова: ИК-спектроскопия, дисплазия соединительной ткани, биохимия, прорезывание, эмаль, дентин, эмалево-дентинное соединение

Вклад авторов: А. С. Коршунов — планирование исследования, анализ литературы, интерпретация данных, набор клинического материала, подготовка рукописи; В. Д. Вагнер — планирование исследования, анализ литературы, интерпретация данных; Л. В. Бельская — планирование исследования, проведение биохимических исследований, подготовка рукописи; К. Н. Курятников — набор клинического материала, анализ литературы, интерпретация данных, подготовка рукописи; Д. О. Серов — набор клинического материала, интерпретация данных, анализ литературы; В. А. Краснов — набор клинического материала, подготовка образцов для исследования; Г. О. Тигранян, И. А. Бондарь — подготовка образцов для исследования, анализ данных.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Министерства здравоохранения РФ (выписка из протокола № 113 от 26 ноября 2019 г.); все участники исследования или их представители подписали добровольное информированное согласие.

✉ **Для корреспонденции:** Андрей Сергеевич Коршунов
ул. Косарева, д. 34, г. Омск, 644043, Россия; andrey_k_180588@mail.ru

Статья получена: 31.07.2023 **Статья принята к печати:** 23.08.2023 **Опубликована онлайн:** 31.08.2023

DOI: 10.24075/vrgmu.2023.035

BIOCHEMICAL AND MORPHOLOGICAL SUBSTANTIATION OF THE CONNECTIVE TISSUE HYPOTHESIS OF MANDIBULAR THIRD MOLAR ERUPTION

Korshunov AS^{1,4}✉, Vagner VD², Belskaya LV³, Kuryatnikov KN^{1,4}, Serov DO⁴, Krasnov VA⁴, Tigranyan GO¹, Bondar IA¹

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russia

² Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery, Moscow, Russia

³ Omsk State Pedagogical University, Omsk, Russia

⁴ City Clinical Dental Polyclinic № 1, Omsk, Russia

Studying the mechanism underlying tooth eruption is an important and promising area due to the increased incidence of the diseases associated with tooth eruption abnormalities or difficulties that can result in purulent and septic complications. The study was aimed to explore variability and structural features of the hard tissue mineral component and organic matrix in mandibular third molars being at different stages of tooth eruption. Microscopic examination and biochemical testing of the enamel, dentin, and dentin–enamel junction of the study participants' ($n = 67$; females aged 14–36) mandibular third molars were performed by scanning electron microscopy and Fourier transform infrared (FT-IR) spectroscopy. The association of the tooth eruption stage with the hard tissue structural features, such as the degree of mineralization and the size of dentinal tubules, orientation and size of the enamel prisms, was revealed. There were significant differences in the mandibular third molar hard tissue water content, which was demonstrated by metabolic processes and maturation rate ($p < 0.05$). According to the IR spectroscopy data, intensity of the collagen absorption bands in the enamel increases with age, while in dentin it decreases (1202, 1249, and 1342 cm^{-1}). Furthermore the combination of the reduced intensity of the 1202 cm^{-1} band with the increase in the 1342 cm^{-1} dentin–enamel junction band confirms the important role it plays as a link between the enamel and dentin due to its metabolic, shock-absorbing, protective, and nutritional functions. The findings demonstrate significant changes in the wrapping and orientation of the collagen fibrils and fibers in the hard tissue, which affect primary spatial orientation and mandibular dental topography.

Keywords: IR spectroscopy, connective tissue dysplasia, biochemistry, eruption, enamel, dentin, dentin–enamel junction

Author contribution: Korshunov AS — study planning, literature analysis, data interpretation, clinical data acquisition, manuscript writing; Vagner VD — study planning, literature analysis, data interpretation; Belskaya LV — study planning, biochemical investigations, manuscript writing; Kuryatnikov KN — clinical data acquisition, literature analysis, data interpretation, manuscript writing; Serov DO — clinical data acquisition, data interpretation, literature analysis; Krasnov VA — clinical data acquisition, sample preparation for assessment; Tigranyan GO, Bondar IA — sample preparation for assessment, data analysis.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Omsk State Medical University (extract from the protocol № 113 of 26 November 2019); the informed consent was submitted by all study participants or their legal representatives.

✉ **Correspondence should be addressed:** Andrey S. Korshunov
Kosareva, 34, Omsk, 644043, Russia; andrey_k_180588@mail.ru

Received: 31.07.2023 **Accepted:** 23.08.2023 **Published online:** 31.08.2023

DOI: 10.24075/brsmu.2023.035

Прорезывание зубов — это уникальный естественный процесс с многофакторным механизмом воспроизводимости, с помощью которого можно утверждать о развитии органов и тканей не только рта, но и всего организма [1]. Прорезывание представляет собой сложное биологическое событие, включающее динамические изменения на тканевом и клеточном уровнях [2]. Оно осуществляется анатомическими структурами, биологическими и молекулярными факторами, которые приводят к перемещению зуба в его окончательному функциональному положению во рту [3].

На этапе прорезывания зубы перемещаются в трех измерениях и постепенно увеличиваются в размерах в пределах альвеолярной части нижней челюсти до активного прорезывания. Во время формирования коронковой части зуб совершает незначительные круговые движения [4, 5].

Некоторые теории прорезывания зубов описаны уже несколько веков назад, многие из них подвергаются пересмотру, дополняют или опровергают [6]. Наиболее известны и хорошо обоснованы следующие: корневая (Hunter, 1870), альвеолярная (L. J. Vaume, 1890), пульпарная (Г. В. Ясвоин, 1929), перестройки костной ткани (J. Tandler, 1928; А. Я. Катц, 1940; В. Orban, 1953; J. Reichborn-Kjennerud, 1959; М. Я. Берри, 1968). Ряд авторов придерживаются теории, в которой соединительная ткань, охватывающая прорезывающийся нижний третий моляр со всех сторон, скорее всего является источником прорезывания [7]. По другим данным, корональные и базальные клетки эмали зуба и зубного фолликула могут посылать сигнал, который индуцирует дифференцировку относительно близких мезенхимальных клеток или клеток-предшественников, превращают их в клетки со специфическими функциями, то есть остеобласты и остеокласты [8].

Согласно еще одной гипотезе, сосудистое и тканевое давление может влиять на скорость прорезывания. В эксперименте на зубных альвеолах у крыс установлено, что после удаления интерстициальной жидкости происходит повышение давления, в конечном счете все заканчивается снижением скорости прорезывания [9].

Большую роль исследователи отводят дифференцировке тканей зачатка зуба, когда под действием силы во время прорезывания увеличивается объем и внутри него создается определенное давление (напряжение) [10].

Развивающиеся нижние третьи моляры должны проходить каскад минерализованных и неминерализованных соединительных тканей, при этом эмаль образует изолирующий барьер, который при благоприятных условиях защищает зуб от физических, химических, тепловых воздействий, в некоторых случаях неполноценность ее структуры может утяжелять течение стоматологических заболеваний. Есть мнение, что эмаль не содержит коллагена, хотя в литературе имеются единичные публикации, доказывающие его наличие в этой уникальной биологической ткани [11, 12].

На самом раннем этапе формирования зуба происходят сложные эпителиально-мезенхимальные молекулярные и перекрестные взаимоотношения внутри твердых тканей [13]. Недавние наблюдения позволяют оспорить общепринятые научные факты и предположить, что рост кристаллов эмали инициируют минерализованные коллагеновые волокна из дентина. Затем эти кристаллы проходят через эмалево-дентинную границу к мембране амелобластов и распространяются по всей поверхности эмали. Подобное строение позволяет создать соединительные комплексы, где секреторные амелобласты образуют полупроницаемый

барьер для межклеточных перемещений минералов, ионов, свободно циркулирующих в матрице эмали. По указанным соединительным комплексам возможны межклеточные перемещения жидкостей, которые нейтрализуют pH в матрице эмали [14].

Наличие коллагеновых волокон в твердых тканях зубов представляет существенное научное и практическое значение для стоматологии. Установлено, что у человека амелогенины и энамелины взаимодействуют с членами семейства коллагенов во внутрикостную стадию прорезывания [13]. Коллагены являются продуктом одонтобластов и присутствуют в дентине, в то время как амелогенины являются продуктом амелобластов и содержатся в эмали. Было показано, что коллаген IV типа экспрессируется непосредственно в эмалево-дентинной границе, коллагены I и VII типов проходят из дентина через эмалево-дентинную границу в эмаль. Значение взаимодействий амелогенин–коллаген и энамелин–коллаген, или расширение коллагенов дентина во внутреннюю матрицу эмали поможет объяснить значение и необычные структурные и биохимические свойства эмалево-дентинной границы [15].

Благодаря развитию стоматологии, биохимии, нанотехнологий описаны новые виды белков, дентина, костей, которые обладают уникальными способностями воздействовать на структуру минералов твердых тканей. Результаты микроскопического исследования указывают на сложные взаимоотношения кристаллов апатита; особенно остро встают вопросы межмолекулярных и внутримолекулярных взаимодействий белковых матриц с неорганической фазой минерализованных тканей челюстно-лицевой области [16].

Известно, что неорганическая фаза эмали и дентина представлена кристаллами гидроксиапатита, колебания которых в средней инфракрасной области более стабильны [12].

В литературе описаны исследования белков зубного зачатка плода человека, зрелой эмали постоянных зубов. Подобные исследования затрагивают только некоторые частоты или ИК-спектры белков, а их интерпретацию можно найти в единичных работах. Более современные исследования показывают, что эмаль зубного зачатка плода не похожа на эмаль прорезавшегося зуба, при этом ее физические свойства и химический состав различны. В эмали зачатка зуба в тысячи раз меньше белка, чем в эмали постоянных зубов, а по плотности и содержанию белка она мало отличается от мягких тканей организма [17].

Установлено, что компоненты органического матрикса берут начало от эмалево-дентинной границы, где на всем протяжении частично переплетается с коллагеновыми фибриллами дентина. Выше эмалево-дентинной границы органический матрикс представлен слоем переплетающихся тонких волокон, образующих подобие неоднородной широкопетливой сетки, вдоль всего эмалево-дентинного соединения, который отделяет эмаль от дентина. Наличие такого сложного строения позволяет многим исследователям утверждать о переплетении коллагеновых фибрилл дентина с органическим матриксом эмали [18]. Это в свою очередь приводит к появлению коллагена среди специфических белков эмали амелогенинов и энамелинов, а дифракционную картину органического матрикса определяют диффузно размытые кольца.

Другие исследования демонстрируют уменьшение с возрастом количества органического фосфата, входящего в состав белка эмали плода и зрелой эмали, что

отражается уменьшением полос поглощения ИК-спектров. ИК-спектры белка эмали плода значительно отличаются от спектров коллагена и кератина, что позволило отнести основную массу белков эмали к белкам коллагенового либо кератинового типа [19].

При формировании эмали в ИК-спектрах уменьшается интенсивность белковых полос, лежащих в области поглощения карбоксильных групп, в результате связывания минеральных компонентов. Содержание ортофосфатных групп в процессе формирования структуры апатита возрастает в эмали зубных зачатков плода, тогда как в зрелой эмали их количество с возрастом почти не меняется. Интенсивность колебаний пирофосфатных групп возрастает в апатите эмали в процессе пре- и постнатального онтогенеза [20].

На основании изученной литературы мы считаем актуальным и востребованным описать новые представления о механизме прорезывания нижних третьих моляров, опираясь на биохимические и морфологические перестройки в них.

Цель исследования — изучить изменчивость и вариабельность органического матрикса и минерального компонента в твердых тканях нижних третьих моляров,

находящихся на разных стадиях прорезывания, с применением микроскопических и биохимических методов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Клиническое исследование

В исследовании приняли участие 67 женщин в возрастных группах 14–17, 18–21, 22–26, 27–31, 32–36 лет, которые находились на диспансерном наблюдении и лечении у врача-ортодонта и врача-стоматолога-хирурга в отделение стоматологии общей практики БУЗ Омской области «Городская клиническая стоматологическая поликлиника № 1», «Центр диагностики и лечебной дисплатии соединительной ткани» ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ (Омск, Российская Федерация). Всем участникам в 2021–2022 гг. проводили удаление зубов 38, 48 (по ортодонтическим показаниям или при затрудненном прорезывании). ИК-спектроскопию проводили на базе научно-исследовательской лаборатории биохимии ФГБОУ ВО «Омский государственный педагогический университет».

Таблица 1. Размеры дентинного слоя и дентинных трубочек нижних третьих моляров на разных стадиях прорезывания у обследованных

Возрастная группа / Показатель		14–17 лет	18–21 лет	22–26 лет	27–31 лет	32–36 лет	
Толщина дентинного слоя, мм	1	–	–	–	–	–	
	2	2,9	2,8	3,3	3,5	3,4	
		[2,7; 3,0]	[2,6; 3,0]	[3,1; 3,5]	[3,3; 3,8]	[3,3; 3,6]	
	3	3,2*	3,3*	3,7*	3,9*	3,4	
		[3,0; 3,5]	[3,1; 3,5]	[3,6; 3,9]**	[3,8; 4,0]	[3,2; 3,6]	
		($p = 0,002$)	($p = 0,01$)	($p = 0,002$)	($p = 0,02$)	($p = 1,90$)	
	4	3,7	3,8	4,1*	4,3*	3,2	
		[3,6; 3,8]	[3,6; 3,9]	[4,0; 4,3]**	[4,2; 4,5]	[3,1; 3,5]**	
		($p = 0,002$)	($p = 0,001$)	($p = 0,02$)	($p = 0,001$)	($p = 1,99$)	
	Ширина дентинных канальцев в области пульпы, нм	1	–	–	–	–	–
		2	2,33	2,35	2,41	2,41	2,41
			[2,31; 2,34]	[2,33; 2,36]	[2,39; 2,43]**	[2,40; 2,43]	[2,40; 2,43]
3		2,39*	2,39*	2,46*	2,45*	2,34*	
		[2,37; 2,43]	[2,37; 2,42]	[2,45; 2,48]**	[2,44; 2,47]	[2,32; 2,35]**	
		($p = 0,001$)	($p = 0,02$)	($p = 0,02$)	($p = 0,02$)	($p = 0,0001$)	
4		2,45*	2,43	2,49*	2,48	2,31	
		[2,44; 2,47]	[2,42; 2,44]	[2,48; 2,51]**	[2,47; 2,49]	[2,29; 2,32]	
		($p = 0,02$)	($p = 0,91$)	($p = 0,001$)	($p = 0,22$)	($p = 0,34$)	
Ширина дентинных канальцев в области эмалево-дентинного слоя, нм		1	1,21	1,23	1,25	1,24	1,21
			[1,19; 1,26]	[1,19; 1,28]	[1,22; 1,28]	[1,22; 1,27]	[1,18; 1,25]
		2	3,24*	3,26*	3,41*	3,39*	3,13
	[3,21; 3,28]		[3,23; 3,29]	[3,39; 2,44]**	[3,35; 3,45]	[3,09; 3,17]**	
	($p = 0,0001$)		($p = 0,0001$)	($p = 0,0001$)	($p = 0,0001$)	($p = 0,001$)	
	3	3,31*	3,33*	3,45	3,45	3,12	
		[3,29; 3,31]	[3,32; 3,35]**	[3,43; 3,48]**	[3,44; 3,46]	[3,07; 3,17]**	
		($p = 0,02$)	($p = 0,01$)	($p = 0,56$)	($p = 0,19$)	($p = 0,88$)	
	4	3,35*	3,36	3,51	3,52*	3,15	
		[3,32; 3,39]	[3,33; 3,39]	[3,46; 3,55]**	[3,48; 3,55]	[3,11; 3,19]**	
		($p = 0,02$)	($p = 0,17$)	($p = 1,05$)	($p = 0,02$)	($p = 1,98$)	

Примечание: * — различия между стадиями прорезывания; ** — различия между возрастными подгруппами статистически значимы (Манн–Уитни U -тест, Уилкоксон-тест, с учетом поправки Бонферони при $p < 0,02$). Внутри возрастных подгрупп между группами статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). 1 — стадия зачатка; 2 — до уровня десны; 3 — до середины коронки второго моляра; 4 — полное прорезывание.

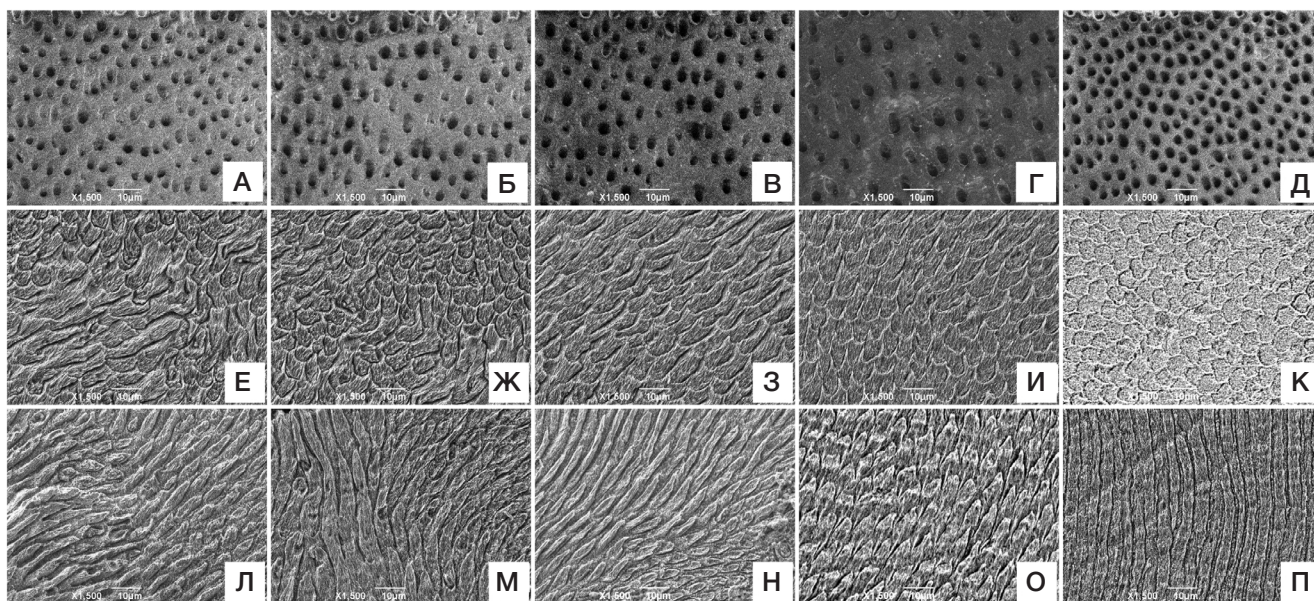


Рис. 1. Строение дентинных трубочек, упаковка эмалевых призм в поверхностном и глубоком отделах (растровая электронная микроскопия; ув. $\times 1500$). Строение дентинных трубочек: в 14–17 лет (А); в 18–21 год (Б); в 22–26 лет (В); в 27–31 год (Г); в 32–36 лет (Д). Упаковка эмалевых призм в поверхностном отделе: в 14–17 лет (Е); в 18–21 год (Ж); в 22–26 лет (З); в 27–31 год (И); в 32–36 лет (К). Упаковка эмалевых призм в глубоком отделе: в 14–17 лет (Л); в 18–21 год (М); в 22–26 лет (Н); в 27–31 год (О); в 32–36 лет (П)

Критерии включения в группу исследования: женщины, у которых удаляли интактные зубы (38, 48) с подтвержденным диагнозом по МКБ 10: K05.22 (острый перикоронит), K05.32 (хронический перикоронит), K00.6 (нарушение прорезывания зубов), K01.0 (ретинированные зубы); возраст 14–36 лет; славянская внешность (европеоидная раса); наличие дисплазии соединительной ткани; в совокупности достигшие диагностического порога «+17» баллов (тяжелая степень). В группу сравнения вошли женщины с нормостеническим типом телосложения.

Критерии исключения: пациенты мужского пола и женщины в возрасте моложе 14 лет и старше 36 лет; наличие нижних третьих моляров с хроническими очагами инфекции в периапикальных тканях, пораженных кариесом; наличие хронических болезней в стадии субкомпенсации или декомпенсации; лица с алкогольной или наркотической зависимостью, ранее применявшие ulcerogennye лекарственные препараты (нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикостероиды и др.); гиперстеническое телосложение; азиатская или негроидная внешность; дисплазия соединительной ткани; в совокупности достигшие диагностического порога менее «17» баллов (легкая и средняя степень); диагнозы МКБ 10, не описанные в группе включения.

Стадию прорезывания нижних третьих моляров оценивали по компьютерным томограммам и систематизировали на четыре группы: зачаток, до уровня десны, до середины коронки второго моляра, полное прорезывание.

Диагностику дисплазии соединительной ткани и забор твердых тканей зубов для биохимических исследований проводили по методикам, описанным ранее [21, 22].

Метод забора эмали, эмалево-дентинного соединения, дентина для микроскопического исследования

На первом этапе зуб после экстракции фиксировали в столярной струбине, с помощью алмазного диска

производили сепарацию зуба в мезио-дистальном направлении, получали продольный срез. Подготовленный фрагмент зуба помещали в патрон из ПВХ-трубки срезом вниз, заливали двухкомпонентной эпоксидной смолой на 24 ч.

На втором этапе полученный препарат обрабатывали на шлифовально-полировальном станке «MP-1B GrinderPolisher» (MRC; Великобритания) шлифовальными кругами «dexter» (Leroy Merlin; Франция) зернистостью 800, 1500, 2000, 2500 grit. Окончательную полировку проводили с использованием полировального круга из войлока с пастой ГОИ для пластмасс. Протравливали поверхность препарата 37%-й ортофосфорной кислотой H_3PO_4 в течение 20 с в зоне эмали, в течение 15 с в зоне дентина. Высушивали препарат с использованием салфетки из целлюлозы. Препарат укладывали на предметный стол растрового электронного микроскопа Jeol JCM – 5700 (JEOL Ltd.; Япония) для исследования. Применение описанного способа позволяет исследовать морфологию эмали, дентина, эмалево-дентинного соединения на продольном срезе в растровом электронном микроскопе.

Метод получения и предварительной обработки ИК-спектров

Образцы эмали, дентина и эмалево-дентинного соединения высушивали до постоянной массы при температуре $105\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 6 ч и определяли массовую долю влаги. Порошки исследовали в таблетках, спрессованных в смеси с бромистым калием (соотношение 1 : 100; диаметр — 3,5 мм). В качестве опорного спектра использовали спектр чистого бромистого калия, предварительного высушенного при температуре $\sim 600\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 6 ч. ИК-спектры поглощения регистрировали на ИК-Фурье-спектрометре «ФТ-801» («СИМЕКС»; Россия) в диапазоне $500\text{--}4000\text{ см}^{-1}$ (число сканов — 32, разрешение — 4 см^{-1}). Коррекцию базовой линии и нормализацию спектров проводили с использованием программного обеспечения Zair 3.5 («СИМЭКС»; Россия). На всех спектрах определяли положение и интенсивность полос поглощения (ПП).

Таблица 2. Размер ширины эмалевых призм в разных отделах эмали нижних третьих моляров на разных стадиях прорезывания у обследованных

Возрастная группа / Показатель		14–17 лет	18–21 лет	22–26 лет	27–31 лет	32–36 лет
Ширина эмалевых призм поверхностного слоя, нм	1	4,13	4,16	4,25	4,44	4,45
		[4,11; 4,15]	[4,13; 4,19]**	[4,22; 4,29]**	[4,42; 4,46]	[4,42; 4,49]
	2	4,21*	4,29*	4,36*	4,51*	4,53*
		[4,19; 4,23]	[4,26; 4,31]**	[4,34; 4,37]**	[4,49; 4,53]	[4,51; 4,55]
		($p = 0,0002$)	($p = 0,001$)	($p = 0,0002$)	($p = 0,0001$)	($p = 0,001$)
	3	4,46*	4,49*	4,52*	4,59*	4,61*
		[4,43; 4,48]	[4,45; 4,53]	[4,50; 4,55]**	[4,56; 4,61]	[4,57; 4,64]
		($p = 0,0002$)	($p = 0,0002$)	($p = 0,001$)	($p = 0,001$)	($p = 0,0002$)
	4	4,35*	4,55	4,59*	4,68*	4,71*
		[4,33; 4,38]**	[4,52; 4,59]	[4,56; 4,62]	[4,65; 4,72]	[4,69; 4,73]
		($p = 0,0001$)	($p = 0,58$)	($p = 0,0001$)	($p = 0,0002$)	($p = 0,002$)
	Ширина эмалевых призм глубокого слоя, нм	1	4,52	4,51	4,55	4,66
[4,50; 4,55]			[4,48; 4,54]	[4,53; 4,56]**	[4,63; 4,69]	[4,63; 4,68]
2		4,61*	4,62*	4,63*	4,78*	4,76*
		[4,60; 4,63]	[4,60; 4,65]	[4,60; 4,67]**	[4,74; 4,82]	[4,73; 4,79]
		($p = 0,002$)	($p = 0,001$)	($p = 0,0001$)	($p = 0,001$)	($p = 0,001$)
3		4,71*	4,73*	4,75*	4,92*	4,91*
		[4,68; 4,75]	[4,71; 4,76]	[4,73; 4,77]**	[4,90; 4,95]	[4,87; 4,95]
		($p = 0,002$)	($p = 0,002$)	($p = 0,001$)	($p = 0,001$)	($p = 0,001$)
4		4,89*	4,87*	4,82*	5,02*	4,99*
		[4,85; 4,91]	[4,85; 4,91]	[4,80; 4,85]**	[5,00; 5,05]	[4,97; 5,02]
		($p = 0,0002$)	($p = 0,001$)	($p = 0,002$)	($p = 0,0001$)	($p = 0,02$)

Примечание: * — различия между стадиями прорезывания; ** — различия между возрастными подгруппами статистически значимы (Манн–Уитни U -тест, Уилкоксона тест, с учетом поправки Бонферони при $p < 0,02$). Внутри возрастных подгрупп между группами статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). 1 — стадия зачатка; 2 — до уровня десны; 3 — до середины коронки второго моляра; 4 — полное прорезывание.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ полученных данных выполняли при помощи программ Statistica 10.0 (StatSoft; США) непараметрическим методом с использованием в зависимых группах критерия Уилкоксона, в независимых группах — U -критерия Манна–Уитни. Описание выборки проводили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25-го и 75-го процентилей (LQ; UQ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты наших исследований показали, что дентинные каналцы берут начало на внутренней поверхности дентина, пересекают его в направлении наружу, перпендикулярно тангенциальным волокнам основного вещества. Коллагеновые волокна, идущие в радиальном и тангенциальном направлениях, определяют топографическую анатомию и правильную ориентацию дентинных каналцев. Отмечено, что в молодом возрасте (14–17 лет, 18–21 лет) дентинные каналцы имеют небольшие размеры, в отличие от возрастных групп 22–26 лет, 27–31 лет, 32–36 лет. В возрастной группе 32–36 лет дентинные каналцы уменьшаются, что связано со снижением трофической функции и минерализации твердых тканей зубов, с облитерацией и появлением большого количества дентиклей, что негативно отражается на обменных процессах и может приводить к болезням твердых тканей. По мере движения нижнего третьего моляра к

окклюзионной плоскости и полному их прорезыванию дентинные каналцы увеличиваются в размерах статистически значимо во всех возрастных группах (14–17 лет, 18–21 лет, 22–26 лет, 27–31 лет) ($p < 0,05$) (табл. 1; рис. 1А–Д).

Наши исследования продемонстрировали усиление минерализации внутреннего слоя дентинных каналцев на этапе прорезывания нижнего третьего моляра до середины коронки второго моляра в возрастных группах 21–26 лет, 27–31 лет, что не противоречит литературным данным о различной ширине дентинных каналцев [23]. Описанное кольцо минерализации дентинных каналцев в области пульпы уже и шире в области эмалево-дентинной границы (табл. 1; рис. 1А–Д). Отмечается утолщение дентинного слоя во всех сравниваемых возрастах, за исключением возрастной группы 32–36 лет, где его толщина остается неизменной по мере развития и перемещения нижнего третьего моляра до середины коронки второго моляра. Процесс образования нового дентина на всех этапах прорезывания идет равномерно, энергично, что отражается в статистическом анализе сравниваемых групп ($p > 0,05$) (табл. 1).

Показатель ширины эмалевых призм в различных отделах эмали изменяется с возрастом и по мере прорезывания нижних третьих моляров. Нами установлен значительный рост эмалевых призм в возрасте 27–31 лет, после 32 лет он не наблюдается ($p > 0,05$). Быстрый рост эмалевых призм в глубоком отделе эмали выявлен на следующих стадиях прорезывания: зачаток, до уровня десны во всех сравниваемых группах. Рост в ширину в поверхностном отделе эмали на ранних стадиях

Таблица 3. Содержание воды в твердых тканях нижних третьих моляров на разных стадиях прорезывания в группе обследованных

Возрастная группа / Показатель		14–17 лет	18–21 лет	22–26 лет	27–31 лет	32–36 лет
Эмаль, %	1	3,97	4,02	4,28	4,18	4,22
		[3,68; 4,09]	[3,94; 4,15]**	[4,19; 4,36]	[4,05; 4,29]	[4,11; 4,34]
	2	4,14	4,43*	4,49*	4,21	4,25
		[4,01; 4,25]**	[4,28; 4,56]	[4,37; 4,65]**	[4,06; 4,29]	[4,13; 4,39]
		($p = 0,54$)	($p = 0,02$)	($p = 0,02$)	($p = 0,94$)	($p = 0,94$)
	3	4,29	4,58	4,59	4,38	4,41
		[4,18; 4,42]**	[4,46; 4,65]	[4,49; 4,71]	[4,28; 4,50]	[4,29; 4,56]
		($p = 0,78$)	($p = 0,88$)	($p = 0,84$)	($p = 0,92$)	($p = 0,95$)
Дентин, %	1	–	–	–	–	–
	2	10,23	10,38	10,77	10,19	10,31
		[9,89; 10,43]	[10,03; 10,49]**	[10,56; 10,92]**	[9,91; 10,39]	[10,17; 10,45]
	3	10,56	10,89*	11,32*	10,41	10,43
		[10,12; 10,73]	[10,61; 10,98]**	[11,05; 11,52]**	[10,28; 10,54]	[10,27; 10,59]
		($p = 0,47$)	($p = 0,02$)	($p = 0,02$)	($p = 1,13$)	($p = 0,81$)
	4	10,65	10,98	11,71*	10,58	10,55
		[10,11; 10,79]	[10,79; 11,14]**	[11,54; 11,96]**	[10,39; 10,76]	[10,36; 10,72]
	($p = 0,87$)	($p = 0,45$)	($p = 0,02$)	($p = 0,74$)	($p = 1,91$)	
Эмалево-дентинное соединение, %	1	–	–	–	–	–
	2	7,93	8,35	8,43	8,05	8,12
		[7,76; 8,11]**	[8,21; 8,56]	[8,29; 8,61]**	[7,89; 8,26]	[8,01; 8,29]
	3	8,15	8,82*	8,91*	8,32	8,23
		[8,02; 8,32]**	[8,65; 8,99]	[8,75; 9,22]**	[8,19; 8,52]	[8,05; 8,44]
		($p = 0,75$)	($p = 0,02$)	($p = 0,02$)	($p = 0,72$)	($p = 0,38$)
	4	8,43	8,95	9,01	8,44	8,34
		[8,25; 8,63]**	[8,82; 9,19]	[8,81; 9,35]**	[8,23; 8,64]	[8,11; 8,59]
	($p = 0,21$)	($p = 0,49$)	($p = 0,82$)	($p = 0,98$)	($p = 0,91$)	

Примечание: * — различия между стадиями прорезывания; ** — различия между возрастными подгруппами статистически значимы (Манн–Уитни U -тест, Уилкоксона тест, с учетом поправки Бонферони при $p < 0,02$). Внутри возрастных подгрупп между группами статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). 1 — стадия зачатка; 2 — до уровня десны; 3 — до середины коронки второго моляра; 4 — полное прорезывание.

прорезывания нижних третьих моляров значительно возрастает относительно глубокого отдела во всех возрастных группах ($p > 0,05$) (табл. 2; рис. 1Д–П).

Нами установлено, что в поверхностном отделе эмали рост эмалевых призм достоверно усиливается в возрастных группах 18–21 лет ($p = 0,001$), 22–26 лет ($p = 0,002$) на стадиях зачатка и при достижении уровня десны, в глубоком отделе в возрастной группе 22–26 лет на всех стадиях прорезывания ($p < 0,05$).

По содержанию воды в твердых тканях нижних третьих моляров в сравниваемых группах выявлены статистические различия, которые характеризуют обменные процессы и скорость их созревания по мере движения до полного прорезывания. Самое большое ее содержание в эмали в возрастах 18–21 лет, 22–26 лет на стадии нахождения нижнего третьего моляра на уровне с десной. На остальных стадиях прорезывания статистически значимых изменений в эмали по содержанию воды не выявлено ($p > 0,05$) (табл. 3).

Количество воды в дентине изменяется с возрастом. Самое высокое ее содержание в дентине отмечено в возрастах 18–21 лет, 22–26 лет на всех стадиях прорезывания ($p < 0,05$). В описанных возрастных группах происходит значительное увеличение количества воды при полном прорезывании нижних третьих моляров. В

остальных возрастных группах значимых различий не установлено, хотя видна тенденция к уменьшению ее количества в возрастной группе 32–36 лет (табл. 3).

В эмалево-дентинной границе по данному показателю получены аналогичные изменения, которые описаны в дентине, с положительной динамикой по увеличению в возрасте 22–26 лет на всех стадиях прорезывания (табл. 3).

На ИК-спектрах твердых тканей нижних третьих моляров выделено 19 полос поглощения: 3239 см^{-1} ($\nu\text{S-O-H}$); 2963 см^{-1} (νasCH_3); 2922 см^{-1} (νasCH_2); 2855 см^{-1} (νSCH_2); 1769 см^{-1} ($\nu\text{C} = \text{C}$); 1637 и 1618 см^{-1} ($\nu\text{C} = \text{O}$); 1546 см^{-1} ($\delta\text{N-H}$, $\nu\text{C-N}$); 1454 см^{-1} (δasCH_3 , δCH_2); 1418 см^{-1} ($\nu\text{C-N}$, $\delta\text{N-H}$, $\delta\text{C-H}$); 1384 см^{-1} (δCH_3); 1342 см^{-1} (CH_2); 1249 и 1202 см^{-1} ($\delta\text{N-H}$, $\nu\text{C-N}$); 1106 см^{-1} (νSPO , νCC , νCO); 1050 см^{-1} (PO_4); 1037 см^{-1} (νCC , νCO , $\nu\text{CH}_2\text{OH}$); 967 см^{-1} (νPO_4); 876 см^{-1} ($\delta\text{O-C-O}$) [22].

Показано, что с возрастом качественный набор полос поглощения на ИК-спектрах твердых тканей нижних третьих моляров сохраняется, тогда как интенсивность отдельных полос поглощения существенно изменяется (рис. 2). Интенсивность полос поглощения метильных и метиленовых групп липидов и белков с возрастом уменьшается (2855 , 2922 и 2963 см^{-1}), фосфатных групп увеличивается (1050 см^{-1}). Это указывает на большую степень минерализации

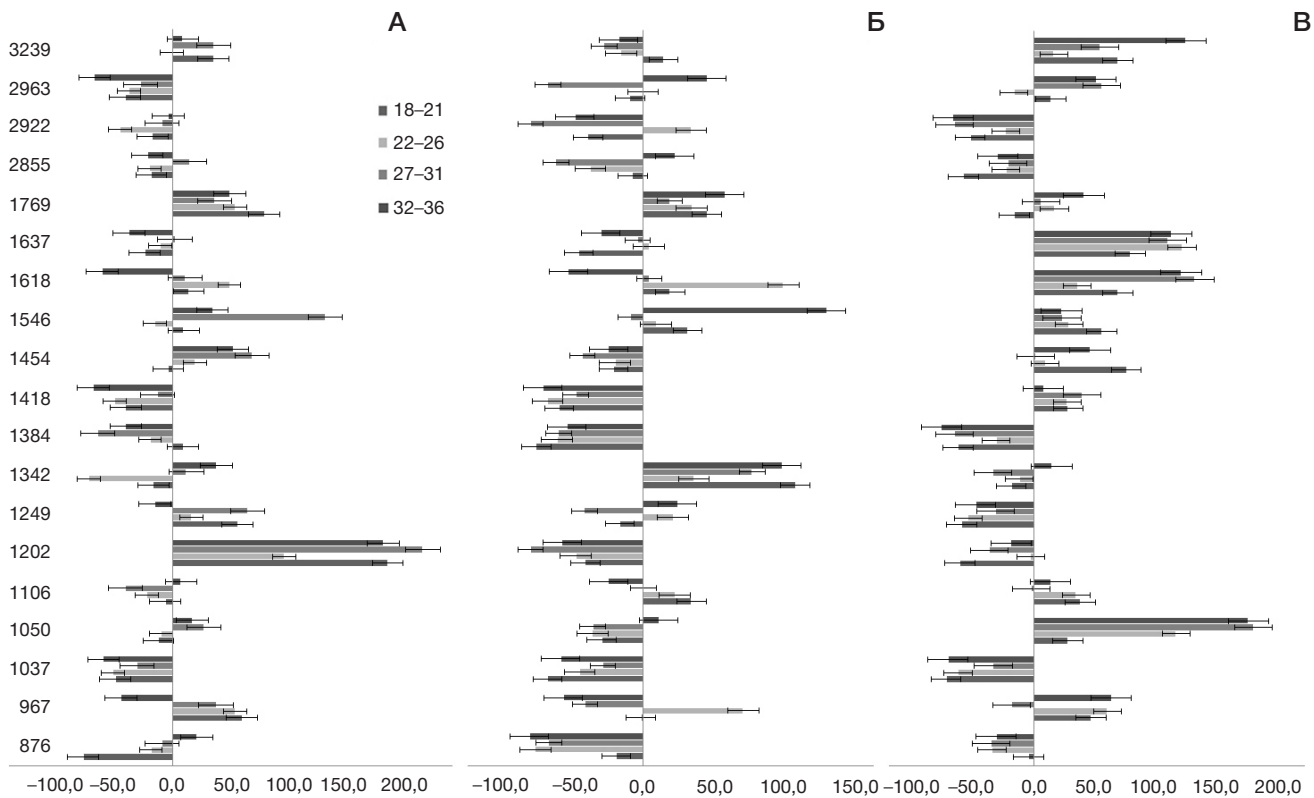


Рис. 2. Относительное изменение интенсивностей полос поглощения на ИК-спектрах: эмали (А); эмалево-дентинного соединения (Б); дентина в разных возрастных группах по сравнению с группой 14–17 лет (%) (В)

твердых тканей в возрастных группах 27–31 лет, 32–36 лет. Выраженные изменения доминируют между возрастными группами в структуре эмалево-дентинного соединения (ЭДС) (рис. 2Б). С возрастом интенсивность полос поглощения коллагена в дентине уменьшается (1202, 1249 и 1342 см^{-1}) (рис. 2В), в эмали увеличивается (рис. 2А), ЭДС занимает промежуточное положение и сочетает снижение интенсивности полосы 1202 см^{-1} с увеличением полосы 1342 см^{-1} (рис. 2Б). Подобные результаты показывают важную роль ЭДС, которое является ключевым звеном между эмалью и дентином за счет обменной, амортизирующей, защитной, питательной функций.

Анализ результатов ИК-спектроскопии образцов эмали, дентина, эмалево-дентинного соединения в разных возрастных группах методом главных компонент показал, что для эмали и дентина разделение групп не происходит. Вертикальная ось частично отделяет возрастные группы 14–17 лет и 27–31 лет от остальных, однако такое разделение статистически незначимо ($p = 0,5298$ для эмали и $p = 0,4157$ для дентина) (рис. 3А, Б). Противоположную картину можно наблюдать для ЭДС (рис. 3В, Г). Видно, что левее вертикальной оси расположены возрастные группы 14–17 лет и 27–31 лет, тогда как горизонтальная ось делит эти группы между собой (рис. 3В). В данном случае разделение групп статистически значимо ($p = 0,0392$). В разделение возрастных групп вносят максимальный вклад полосы поглощения фосфат-ионов 1050 см^{-1} ($r = 0,7843$; $p < 0,0001$), метильных и метиленовых групп в структуре углеродного скелета липидов и белков 2963 см^{-1} ($r = 0,7268$; $p < 0,0001$), 2855 см^{-1} ($r = 0,6967$; $p < 0,0001$) и полосы поглощения коллагена 1202 см^{-1} ($r = 0,6592$; $p < 0,0001$) и 1249 см^{-1} ($r = 0,4763$; $p < 0,0001$) (рис. 3Г), что было отмечено нами ранее. Отрицательный коэффициент корреляции выявлен для полос поглощения 1037 см^{-1} ($r = -0,8105$; $p < 0,0001$) и 1418 см^{-1} ($r = -0,6498$; $p < 0,0001$).

По второй оси максимальный вклад отмечен для полосы поглощения 1454 см^{-1} ($r = 0,7371$; $p < 0,0001$), которая соответствует колебаниям метильных и метиленовых групп в структуре белков и полосы поглощения коллагена 1249 см^{-1} ($r = -0,4117$; $p < 0,0001$) (рис. 3Г).

На разных стадиях прорезывания нижних третьих моляров показаны различия в эмали, дентине, эмалево-дентинном соединении. В эмали на стадии зачатка значимых изменений не выявлено, биохимические процессы представляют собой единый процесс. По мере движения нижнего третьего моляра установлены выраженные изменения. Горизонтальная ось «0–0» отделяет группу с прорезыванием до середины второго моляра (выше оси) от групп с полным прорезыванием (ниже оси). Вертикальная ось «0–0» разделяет группы с полным прорезыванием и прорезыванием на стадии зачатка. В дентине и эмалево-дентинном соединении можно наблюдать более четкое разделение групп.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

При сравнении ИК-спектров в сравниваемых группах мы пришли к мнению, что структурная ориентация и организация коллагеновых волокон в дентине на ранних стадиях прорезывания определяют правильную упаковку эмалевых призм. Прочное сцепление эмали с дентином осуществляется за счет правильной организации эмалево-дентинного соединения через сложную систему переплетения коллагеновых волокон в ней [24]. Биохимические изменения в дентине могут приводить к серьезным нарушениям в созревании эмалевых призм, особенно на ранних стадиях.

Отмечено, что коллагены экспрессируются в эмалево-дентинном соединении и дентине во всех возрастах. Значение таких взаимодействий, как амелогенин–коллаген и энамелин–коллаген, и расширение коллагенов

- of orofacial stem cells in tooth eruption: an evolving perspective. *Chin J Dent Res.* 2021; 24 (3): 143–52. DOI: 10.3290/j.cjdr.b1965049.
4. Marks SC Jr, Schroeder HE. Tooth eruption: theories and facts. *Anat Rec.* 1996; 245 (2): 374–93. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0185(199606)245:2<374::AID-AR18>3.0.CO;2-M.
 5. McDermott CL, Hilton K, Park AT, Tooley UA, Boroshok AL, Mupparapu M, et al. Early life stress is associated with earlier emergence of permanent molars. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021; 118 (24): e2105304118. DOI: 10.1073/pnas.2105304118.
 6. Гончарова Е. И. Рост и развитие зубов, их гормональная регуляция. *Российский стоматологический журнал.* 2013; 1: 53–56. DOI: 10.17816/dent.39190.
 7. Berkovitz BK, Migdalski A, Solomon M. The effect of the lathyritic agent aminoacetonitrile on the unimpeded eruption rate in normal and root-resected rat lower incisors. *Arch Oral Biol.* 1972; 17 (12): 1755–63. DOI: 10.1016/0003-9969(72)90239-7.
 8. Weintraub H. The MyoD family and myogenesis: redundancy, networks, and thresholds. *Cell.* 1993; 75 (7): 1241–4. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90610-3.
 9. Choukroune C. Tooth eruption disorders associated with systemic and genetic diseases: clinical guide. *J Dentofacial Anom Orthod.* 2017; 20 (4): 402. DOI: 10.1051/odfen/2018129.
 10. Максимовский Ю. М. Строение и функции органов и тканей полости рта. Зубы. В книге: Максимовский Ю. М., редактор. *Терапевтическая стоматология.* М., 2002; с. 45–50.
 11. Леонтьев В. К. Эмаль зубов как биокрибернетическая система. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; 72 с.
 12. Шумилович Б. Р., Воробьева Ю. Б., Малыхина И. Е., Чертовских А. В. Современные представления о кристаллической структуре гидроксиапатита и процессах возрастных изменений эмали зуба (исследование in vitro). *Журнал анатомии и гистопатологии.* 2015; 4 (1): 77–86.
 13. Lacruz RS, Habelitz S, Wright JT, Paine ML. Dental enamel formation and implications for oral health and disease. *Physiol Rev.* 2017; 97 (3): 939–993. DOI: 10.1152/physrev.00030.2016.
 14. Jussila M, Thesleff I. Signaling networks regulating tooth organogenesis and regeneration, and the specification of dental mesenchymal and epithelial cell lineages. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012; 4 (4): a008425. DOI: 10.1101/cshperspect.a008425.
 15. McGuire JD, Walker MP, Mousa A, Wang Y, Gorski JP. Type VII collagen is enriched in the enamel organic matrix associated with the dentin-enamel junction of mature human teeth. *Bone.* 2014; 63: 29–35. DOI: 10.1016/j.bone.2014.02.012.
 16. Kashkarov VM, Goloshchapov DL, Rumyantseva AN, Seredin PV, Domashevskaya EP, Spivakova IA, et al. X-ray diffraction and IR spectroscopy investigation of synthesized and biogenic nanocrystalline hydroxyapatite. *J Surf Investig.* 2011; 5: 1162–7. DOI: 10.1134/S1027451011120068.
 17. Horakova L, Dalecka L, Zahradnicek O, Lochovska K, Lesot H, Peterkova R, et al. Eda controls the size of the enamel knot during incisor development. *Front Physiol.* 2023; 13: 1033130. DOI: 10.3389/fphys.2022.1033130
 18. Вагнер В. Д., Коршунов А. С., Курятников К. Н., Рогачев Е. А., Бельская Л. В., Сарф Е. А., и др. Характер обменных процессов в твердых тканях зубов человека в зависимости от их морфологического строения. *Стоматология.* 2022; 101 (6): 7–13. DOI: 10.17116/stomat20221010617.
 19. Silin AV, Terekhov AY, Andreevskaya MV, Maryanovich AT. Proteins of mineralized dental tissues. *Russian Biomedical Research.* 2022; 7 (2): 53–68. DOI: 10.56871/1744.2022.70.82.005.
 20. Шумилович Б. Р., Садовский В. В., Сущенко А. В., Харитонов Ю. М. Физиологические изменения морфологии основной структурной единицы эмали — кристалла гидроксиапатита — в процессе его жизнедеятельности (исследование in vitro). *Стоматология.* 2015; 94 (6): 11–18. DOI: 10.17116/stomat201594611-18.
 21. Korshunov AS, Vagner VD, Kuryatnikov KN, Serov DO, Torohov AL, Shykhalieva DD, et al. Infrared Spectroscopy to Analyze Sexual Dimorphism of Hard Dental Tissue Maturation at Eruption in Patients with Connective Tissue Dysplasia. *Appl Spectrosc.* 2023; 77 (5): 457–69. DOI: 10.1177/00037028231160145.
 22. Korshunov AS, Vagner VD, Kuryatnikov KN, Meloyan AD, Kasy MN, Sarf EA, et al. IR-spectroscopic analysis of hard tissues of lower “wisdom” teeth at the eruption stage of connective tissue dysplasia. *Journal of Applied Spectroscopy.* 2022; 89 (4): 689–97. DOI: 10.1007/s10812-022-01410-9
 23. Williams C, Wu Y, Bowers DF. ImageJ analysis of dentin tubule distribution in human teeth. *Tissue Cell.* 2015; 47 (4): 343–8. DOI: 10.1016/j.tice.2015.05.004.
 24. Moradian-Oldak J. Protein-mediated enamel mineralization. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2012; 17 (6): 1996–2023. DOI: 10.2741/4034.
 25. Du C, Falini G, Fermari S, Abbott C, Moradian-Oldak J. Supramolecular assembly of amelogenin nanospheres into birefringent microribbons. *Science.* 2005; 307 (5714): 1450–4. DOI: 10.1126/science.1105675.
 26. Iijima M, Moradian-Oldak J. Interactions of amelogenins with octacalcium phosphate crystal faces are dose dependent. *Calcif Tissue Int.* 2004; 74 (6): 522–31. DOI: 10.1007/s00223-002-0011-3.
 27. Bartlett JD. Dental enamel development: proteinases and their enamel matrix substrates. *ISRN Dent.* 2013; 2013: 684607. DOI: 10.1155/2013/684607.
 28. Korshunov A, Vagner V, Konev V, Moskovskiy S, Kuryatnikov K, Skurikhina A, Yakovlev V, Nurakhmetova A. Research of connective tissue dysplasia influence on teething. *Saudi Dent J.* 2022; 34 (5): 385–89. DOI: 10.1016/j.sdentj.2022.05.002.
 29. Josic U, Maravic T, Bossù M, Cadenaro M, Comba A, Ierardo G, et al. Morphological Characterization of Deciduous Enamel and Dentin in Patients Affected by Osteogenesis Imperfecta. *Applied Sciences.* 2020; 10 (21): 7835. DOI: 10.3390/app10217835.

References

1. Bankole OO, Lawal FB. Teething. *Int Q Community Health Educ.* 2017; 37 (2): 99–106. DOI: 10.1177/0272684X17701262.
2. Kjær I. Mechanism of human tooth eruption: review article including a new theory for future studies on the eruption process. *Scientifica (Cairo).* 2014; 2014: 341905. DOI: 10.1155/2014/341905.
3. Yu Y, Cui C, Guan SY, Xu RS, Zheng LW, Zhou XD, et al. Function of orofacial stem cells in tooth eruption: an evolving perspective. *Chin J Dent Res.* 2021; 24 (3): 143–52. DOI: 10.3290/j.cjdr.b1965049.
4. Marks SC Jr, Schroeder HE. Tooth eruption: theories and facts. *Anat Rec.* 1996; 245 (2): 374–93. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0185(199606)245:2<374::AID-AR18>3.0.CO;2-M.
5. McDermott CL, Hilton K, Park AT, Tooley UA, Boroshok AL, Mupparapu M, et al. Early life stress is associated with earlier emergence of permanent molars. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021; 118 (24): e2105304118. DOI: 10.1073/pnas.2105304118.
6. Goncharova EI. Rost i razvitie zubov, ih gormonal'naya regulyaciya. *Rossiiskij stomatologicheskij zhurnal.* 2013; 1: 53–56. DOI: 10.17816/dent.39190. Russian.
7. Berkovitz BK, Migdalski A, Solomon M. The effect of the lathyritic agent aminoacetonitrile on the unimpeded eruption rate in normal and root-resected rat lower incisors. *Arch Oral Biol.* 1972; 17 (12): 1755–63. DOI: 10.1016/0003-9969(72)90239-7.
8. Weintraub H. The MyoD family and myogenesis: redundancy, networks, and thresholds. *Cell.* 1993; 75 (7): 1241–4. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90610-3.
9. Choukroune C. Tooth eruption disorders associated with systemic and genetic diseases: clinical guide. *J Dentofacial Anom Orthod.* 2017; 20 (4): 402. DOI: 10.1051/odfen/2018129.
10. Maksimovskij YuM. Stroenie i funkcii organov i tkanej polosti rta. Zuby. V knige: Maksimovskij Yu. M., redaktor. *Terapevticheskaya stomatologiya.* M., 2002; с. 45–50. Russian.
11. Leontev VK. Ehmal' zubov kak biokiberneticheskaya sistema. M.: GEhOTAR-Media, 2016; 72 с. Russian.

12. Shumilovich BR, Vorobeva YuB, Malyhina IE, Chertovskih AV. Sovremennyye predstavleniya o kristallicheskoj strukture gidroksiapatita i processah vozrastnyh izmenenij ehmalij zuba (issledovanie in vitro). *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2015; 4 (1): 77–86.
13. Lacruz RS, Habelitz S, Wright JT, Paine ML. Dental enamel formation and implications for oral health and disease. *Physiol Rev*. 2017; 97 (3): 939–993. DOI: 10.1152/physrev.00030.2016.
14. Jussila M, Thesleff I. Signaling networks regulating tooth organogenesis and regeneration, and the specification of dental mesenchymal and epithelial cell lineages. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012; 4 (4): a008425. DOI: 10.1101/cshperspect.a008425.
15. McGuire JD, Walker MP, Mousa A, Wang Y, Gorski JP. Type VII collagen is enriched in the enamel organic matrix associated with the dentin-enamel junction of mature human teeth. *Bone*. 2014; 63: 29–35. DOI: 10.1016/j.bone.2014.02.012.
16. Kashkarov VM, Goloshchapov DL, Rummyantseva AN, Seredin PV, Domashevskaya EP, Spivakova IA, et al. X-ray diffraction and IR spectroscopy investigation of synthesized and biogenic nanocrystalline hydroxyapatite. *J Surf Investig*. 2011; 5: 1162–7. DOI: 10.1134/S1027451011120068.
17. Horakova L, Dalecka L, Zahradnicek O, Lochovska K, Lesot H, Peterkova R, et al. Eda controls the size of the enamel knot during incisor development. *Front Physiol*. 2023; 13: 1033130. DOI: 10.3389/fphys.2022.1033130
18. Vagner VD, Korshunov AS, Kuryatnikov KN, Rogachev EA, Belskaya LV, Sarf EA, i dr. Harakter obmennyh processov v tverdyh tkanyah zubov cheloveka v zavisimosti ot ih morfologicheskogo stroeniya. *Stomatologiya*. 2022; 101 (6): 7–13. DOI: 10.17116/stomat20221010617.
19. Silin AV, Terekhov AYu, Andreevskaya MV, Maryanovich AT. Proteins of mineralized dental tissues. *Russian Biomedical Research*. 2022; 7 (2): 53–68. DOI: 10.56871/1744.2022.70.82.005.
20. Shumilovich BR, Sadovskij VV, Sushhenko AV, Haritonov YuM. Fiziologicheskie izmeneniya morfologii osnovnoj strukturnoj edinicy ehmalij — kristalla gidroksiapatita — v processe ego zhiznedeyatel'nosti (issledovanie in vitro). *Stomatologiya*. 2015; 94 (6): 11–18. DOI: 10.17116/stomat201594611-18. Russian.
21. Korshunov AS, Vagner VD, Kuryatnikov KN, Serov DO, Torohov AL, Shykhaliyeva DD, et al. Infrared Spectroscopy to Analyze Sexual Dimorphism of Hard Dental Tissue Maturation at Eruption in Patients with Connective Tissue Dysplasia. *Appl Spectrosc*. 2023; 77 (5): 457–69. DOI: 10.1177/00037028231160145.
22. Korshunov AS, Vagner VD, Kuryatnikov KN, Meloyan AD, Kasiy MN, Sarf EA, et al. IR-spectroscopic analysis of hard tissues of lower “wisdom” teeth at the eruption stage of connective tissue dysplasia. *Journal of Applied Spectroscopy*. 2022; 89 (4): 689–97. DOI: 10.1007/s10812-022-01410-9
23. Williams C, Wu Y, Bowers DF. ImageJ analysis of dentin tubule distribution in human teeth. *Tissue Cell*. 2015; 47 (4): 343–8. DOI: 10.1016/j.tice.2015.05.004.
24. Moradian-Oldak J. Protein-mediated enamel mineralization. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2012; 17 (6): 1996–2023. DOI: 10.2741/4034.
25. Du C, Falini G, Fermani S, Abbott C, Moradian-Oldak J. Supramolecular assembly of amelogenin nanospheres into birefringent microribbons. *Science*. 2005; 307 (5714): 1450–4. DOI: 10.1126/science.1105675.
26. Iijima M, Moradian-Oldak J. Interactions of amelogenins with octacalcium phosphate crystal faces are dose dependent. *Calcif Tissue Int*. 2004; 74 (6): 522–31. DOI: 10.1007/s00223-002-0011-3.
27. Bartlett JD. Dental enamel development: proteinases and their enamel matrix substrates. *ISRN Dent*. 2013; 2013: 684607. DOI: 10.1155/2013/684607.
28. Korshunov A, Vagner V, Konev V, Moskovskiy S, Kuryatnikov K, Skurikhina A, Yakovlev V, Nurakhmetova A. Research of connective tissue dysplasia influence on teething. *Saudi Dent J*. 2022; 34 (5): 385–89. DOI: 10.1016/j.sdentj.2022.05.002.
29. Josic U, Maravic T, Bossù M, Cadenaro M, Comba A, Ierardo G, et al. Morphological Characterization of Deciduous Enamel and Dentin in Patients Affected by Osteogenesis Imperfecta. *Applied Sciences*. 2020; 10 (21): 7835. DOI: 10.3390/app10217835.