

Читать
онлайн
Read
onlineБугаева М.С.^{1,2}, Казицкая А.С.¹, Ядыкина Т.К.¹, Жукова А.Г.¹, Михайлова Н.Н.¹

Патогенез морфологических изменений органов и тканей при хронической фтористой интоксикации (обзор литературы)

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 654041, Новокузнецк, Россия;

²Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 654005, Новокузнецк, Россия

Введение. Традиционно основным проявлением хронической фтористой интоксикации считается поражение костной системы, однако в последние годы опубликованы работы, посвященные изучению механизма действия фтора и его соединений на нескелетные ткани. На основе анализа баз данных РИНЦ, PubMed, Scopus, Web of Science, MedLine, Google Scholar, CyberLeninka представлен обзор современных представлений о морфологических изменениях органов и систем в условиях длительного воздействия на организм соединений фтора.

Влияние фтора на опорно-двигательный аппарат. Показано, что фтор индуцирует дифференцировку и апоптоз остеобластов и остеокластов, приводя к разнообразным повреждениям скелета. Активный остеогенез и ускоренный костный обмен являются ключевыми процессами в прогрессировании флюороза скелета и патологической основой разнообразия остеогенных поражений.

Влияние фтора на нескелетные ткани. Приведены данные о влиянии фтора на индукцию свободнорадикального окисления в коре головного мозга, перераспределение и повреждение нервных клеток. В сердечной мышце показана активация апоптоза, окислительного стресса и снижение активности антиоксидантных ферментов при воздействии фторида натрия, подтверждено развитие функциональных и структурных нарушений в миокарде. Фтористой интоксикацией обусловлено формирование дегенеративных и воспалительных изменений дыхательной системы, печени и почек, структурных нарушений и дисфункции щитовидной железы, а также повышение уровня активных форм кислорода и индукция апоптоза в этих органах. Приведены данные о воздействии фторида натрия на гистологическую структуру репродуктивных органов, сопровождающемся снижением подвижности сперматозоидов, отсутствием дифференцировки и созревания сперматоцитов, интенсификацией свободнорадикального окисления и апоптоза клеток.

Заключение. Проведенный анализ позволяет расширить представление о патогенетических основах морфологических изменений и функциональной несостоятельности органов и тканей в условиях хронической фтористой интоксикации для обоснования системного, комплексного подхода к ее лечению и профилактике.

Ключевые слова: хроническая фтористая интоксикация; морфологические изменения; внутриклеточные сигнальные пути; апоптоз; обзор

Для цитирования: Бугаева М.С., Казицкая А.С., Ядыкина Т.К., Жукова А.Г., Михайлова Н.Н. Патогенез морфологических изменений органов и тканей при хронической фтористой интоксикации (обзор литературы). *Гигиена и санитария*. 2023; 102(7): 700–705. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-7-700-705> <https://elibrary.ru/keyvzl>

Для корреспонденции: Бугаева Мария Сергеевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 654041, Новокузнецк. E-mail: bugms14@mail.ru

Участие авторов: Бугаева М.С. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста; Казицкая А.С., Ядыкина Т.К. – сбор и обработка материала; Жукова А.Г. – сбор и обработка материала, редактирование текста; Михайлова Н.Н. – концепция исследования, редактирование текста. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 23.03.2023 / Принята к печати: 07.06.2023 / Опубликовано: 30.08.2023

Maria S. Bugaeva^{1,2}, Anastasiya S. Kazitskaya¹, Tatyana K. Yadykina¹, Anna G. Zhukova¹,
Nadezhda N. Mikhailova¹

Pathogenesis of morphological changes in organs and tissues in chronic fluoride intoxication (literature review)

¹Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation;

²Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novokuznetsk, 654005, Russian Federation

Introduction. Traditionally, the main manifestation of chronic fluoride intoxication is the damage to the skeletal system, while during recent years a large amount of works has been accumulated on the study of the mechanism of action of both fluorine and its compounds on non-skeletal tissues. Based on the analysis of the Russian Science Citation Index, PubMed, Scopus, Web of Science, MedLine, Google Scholar, CyberLeninka databases, a review of contemporary concepts of morphological changes in organs and systems under the conditions of long-term exposure to fluorine compounds is presented.

Effect of fluorine on the musculoskeletal system. Fluorine has been shown to induce differentiation and apoptosis of osteoblasts and osteoclasts, leading to various skeletal injuries. Active osteogenesis and accelerated bone metabolism are key processes in the progression of skeletal fluorosis and the pathological base of the diversity of osteogenic lesions.

Effect of fluorine on non-skeletal tissues. Data on the effect of fluorine on the induction of free radical oxidation in the cerebral cortex, redistribution, and damage to nerve cells are presented. Activation of apoptosis, oxidative stress, and a decrease in the activity of antioxidant enzymes under the influence of sodium fluoride in the heart muscle are shown, data on the development of functional and structural disorders in the myocardium are given. Due to fluoride intoxication, the formation of degenerative and inflammatory changes in the respiratory system, liver, and kidneys, structural disorders and dysfunction of the thyroid gland, as well as an increase in the level of reactive oxygen species and the induction of apoptosis in these organs are shown. Data on the effect of sodium fluoride on the histological structure of the reproductive organs with a decrease in sperm motility, lack of differentiation and maturation of spermatocytes, intensification of free radical oxidation and cell apoptosis are presented.

Conclusion. The analysis carried out allows expanding the understanding of the pathogenetic bases of morphological changes and functional failure of organs and tissues under the conditions of chronic fluoride intoxication, to substantiate a systemic, integrated approach to its treatment and prevention.

Keywords: chronic fluoride intoxication; morphological changes; intracellular signaling pathways; apoptosis; review

For citation: Bugaeva M.S., Kazitskaya A.S., Yadykina T.K., Zhukova A.G., Mikhailova N.N. Pathogenesis of morphological changes in organs and tissues in chronic fluoride intoxication (literature review). *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2023; 102(7): 700–705. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-7-700-705> <https://elibrary.ru/keyvzlz> (In Russ.)

For correspondence: Maria S. Bugaeva, MD, PhD, senior researcher of the molecular-genetic and experimental study laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation. E-mail: bugms14@mail.ru

Information about the authors:

Bugaeva M.S., <https://orcid.org/0000-0003-3692-2616>

Kazitskaya A.S., <https://orcid.org/0000-0001-8292-4810>

Yadykina T.K., <https://orcid.org/0000-0001-7008-1035>

Zhukova A.G., <https://orcid.org/0000-0002-4797-7842>

Mikhailova N.N., <https://orcid.org/0000-0002-1127-6980>

Contribution: Bugaeva M.S. – concept and design of the study, collection and processing of material, writing a text; Kazitskaya A.S., Yadykina T.K. – collection and processing of material; Zhukova A.G. – collection and processing of material, text editing; Mikhailova N.N. – concept of the study, text editing. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: March 23, 2023 / Accepted: June 7, 2023 / Published: August 30, 2023

Введение

Фтор является одним из наиболее распространённых и агрессивных галогенов, присутствующих в окружающей среде. Попадая в организм человека и всасываясь в кровоток, он легко транспортируется по всему телу. Уровень фтора в плазме крови регулируется в основном мочевыделительной и костной системами. Более 90% абсорбированного элемента распределяется в костной ткани [1]. В работе Шалиной Т.И. отмечено, что суточная потребность во фторе составляет 1,5–4 мг [2]. Токсические дозы фтора для человека варьируют в широком диапазоне: для взрослых 16–64 мг/кг, для детей – 3–16 мг/кг [3].

В зависимости от источника фтористой нагрузки различают четыре вида флюороза: профессиональный, эндемический, соседский и ятрогенный [4]. Хроническая профессиональная интоксикация соединениями фтора (ХПИСФ) возникает у работников в результате высокого содержания соединений фтора в воздухе на предприятиях, производящих фосфатные удобрения, алюминий, авиационное и автомобильное топливо. Измеровым Н.Ф. с соавт. отмечено, что воздействие фторидов на работников алюминиевых заводов возможно в двух агрегатных состояниях: газообразном и твёрдом. Большая часть фторидов поступает в организм работающих ингаляционным путём через лёгкие, где быстро всасывается, меньшая часть – через пищеварительный тракт при заглатывании слюны с пылью. Пути поступления фторидов, легко проникающих в кровь, принципиального значения для токсического действия не имеют [5]. Эндемический флюороз возникает непосредственно из-за избыточной концентрации анионов фтора в воде. «Соседский» флюороз развивается в зонах техногенного загрязнения окружающей среды соединениями фтора. Ятрогенный в свою очередь обусловлен избытком элемента при употреблении лекарственных средств [4].

Серьёзной проблемой общественного здравоохранения в более чем 40 странах мира остаётся хроническая интоксикация соединениями фтора, несмотря на уменьшение их концентрации в производственных условиях и снижение общего уровня заболеваемости в последние годы [6]. Длительное воздействие фтора и его способность накапливаться в организме являются решающими факторами в морфогенезе структурных сдвигов [7]. В связи с этим остаётся открытым вопрос о безопасности фтора при современных уровнях его воздействия. Поскольку основным проявлением флюороза является поражение зубов и скелета, исследователи традиционно сосредотачивают своё внимание на изучении патологии данных тканей, однако в последние годы опубликованы работы, посвящённые изучению механизма действия фтора и его соединений на несkeletalные ткани.

В данном обзоре представлен анализ исследований морфологических аспектов воздействия фторидов на внутренние органы, что позволит углубить понимание патогенеза фтористой интоксикации в целях его более эффективного лечения и профилактики.

Влияние фтора на опорно-двигательный аппарат

Основным проявлением флюороза является поражение опорно-двигательного аппарата. Фтор имеет двуправленную характеристику образования и резорбции кости: он может не только вызывать остеосклероз, усиливая остеогенную активность, но и приводить к остеопорозу [6]. Доказано, что активный остеогенез и ускоренный костный обмен – ключевые процессы в прогрессировании флюороза скелета и патологическая основа разнообразия остеогенных поражений [8, 9]. Фтор может индуцировать дифференцировку и остеобластов, и остеокластов в основном за счёт нарушения динамического баланса обмена костной ткани, что приводит к повреждению скелета и в конечном итоге – к остеосклерозу, остеохондрозу, оссификации периостальных мягких тканей, остеопорозу и дегенеративным изменениям в суставах и хрящах [6].

Патогенез скелетного флюороза до конца не изучен. В последние годы исследователи сосредоточили своё внимание на различных механизмах клеточной регуляции, с помощью которых фтор влияет на процесс ремоделирования (метаболизма) костной ткани. Среди них критическую роль играет aberrантная активация остеобластов на ранней стадии. Исследования пролиферации и дифференцировки остеобластов, стимулированных фторидом, показали, что в данных клетках могут быть задействованы сигнальные пути BMP/Smad, Wnt и Notch [8, 10, 11]. Кроме того, фтор индуцирует стрессовую реакцию эндоплазматического ретикула остеобластов, а затем связанный с ним ответ развёрнутого белка участвует в их дифференцировке [12].

В работе Yan X. с соавт. отмечено, что посредством уровня активных форм кислорода и потенциалов митохондриальных мембран регулируется фторид-индуцированный апоптоз клеток костной ткани [13]. В патогенезе остеогенеза и ускоренного ремоделирования кости значительную роль играет и повышенная секреция паратиреоидного гормона, который участвует в процессе фторидной модуляции экспрессии SOST/склеростина и RANKL [8, 14, 15].

Влияние фтора на несkeletalные ткани

Флюороз может вызывать повреждения различной степени в несkeletalных тканях. Сверхвысокие дозы и их аккумуляция, как правило, приводят к некрозу клеток. Актуальные

исследования показывают, что под влиянием определённой концентрации фтора изменяются обмен веществ, стресс и апоптоз — основные регулирующие механизмы организма [16]. Общими морфологическими признаками являются дегенеративные изменения в паренхиматозных клетках без выраженной воспалительной реакции [8, 17].

Влияние фтора на центральную нервную систему

Фтор, как и другие галогены, может проникать в головной мозг через гематоэнцефалический барьер, в связи с чем в последние годы пристальному изучению подвергается действие этого элемента на нервную систему. Избыток фтора приводит к увеличению производства оксида азота и активации сигнального пути JNK, развитию окислительного стресса, перераспределению нервных клеток коры головного мозга и синапсов, а также к аномальному накоплению внутриклеточного кальция [8, 18–20]. Разрушение нейронов и повреждение синапсов, вызванные хроническим флюорозом, связаны с эксайтотоксичностью [21]. Во многих работах подтверждается связь между пре- и постнатальным воздействием фтора и структурными и функциональными изменениями в центральной нервной системе — неврологическими и когнитивными расстройствами. В статье Agalakova N.I. с соавт. [22] показано, что предполагаемые механизмы, лежащие в основе нейротоксичности фтора, включают нарушения синаптической передачи и пластичности, преждевременную гибель нейронов, изменение активности компонентов внутриклеточных сигнальных каскадов, нарушение синтеза белка, дефицит нейротрофических и транскрипционных факторов, свободнорадикальное окисление, метаболические изменения, воспалительные процессы. Исследования *in vitro* продемонстрировали токсичность фтора для клеток головного мозга как в высоких концентрациях, так и в более низких. Отмечено, что потребление фторидов в дозе 0,5 мкмоль/л (10 мкг/л) вызывает перекисное окисление липидов и приводит к биохимическим изменениям в клетках головного мозга, в то время как более высокая концентрация 3 мкмоль/л (57 мкг/л) вызывает воспалительные реакции в нейронах [23]. У крыс, подвергавшихся хроническому воздействию фтора, наблюдался ряд гистопатологических изменений в головном мозге, включая демиелинизацию и уменьшение количества клеток Пуркинье [24]. Также показаны повреждение гиппокампа и гистопатологические изменения, подобные тем, которые традиционно связаны с болезнью Альцгеймера [25]. Трансмиссионная электронная микроскопия выявила у экспериментальных животных деградацию аксонов, дегенерацию миелиновой оболочки и тёмные клетки со скудной цитоплазмой в спинном мозге и седлищном нерве [25]. Кроме того, в неокортексе, гиппокампе и мозжечке наблюдались вакуолизованные набухшие митохондрии.

Влияние фтора на эндокринную систему

Современный уровень знаний о воздействии фтора на эндокринные ткани подтверждает значительное влияние этого минерала на снижение концентрации половых гормонов, что может ухудшить фертильность и нарушить половое созревание. Фтор вызывает структурные изменения и дисфункцию щитовидной железы [26], повышает уровень активных форм кислорода и индуцирует апоптоз [27].

Большинство исследований подтверждает, что фторид натрия повышает уровень тиреотропного гормона и снижает концентрацию трийодтиронина и тироксина, вырабатываемых щитовидной железой [26, 28]. Экспериментальные исследования свидетельствуют о разнонаправленном эндокринном ответе, проявляющемся чередованием гипо- и гиперфункциональных реакций, ассоциированных с длительностью развития фтористой интоксикации [29]. У крыс, получавших 10 мг/кг фторида натрия, были обнаружены множественные сморщенные и слушённые клетки с гиперхромными ядрами,

участки экссудата и многослойные фолликулярные клетки с высокой иммуногистохимической активностью парафолликулярных клеток [30]. Кроме того, отмечена корреляция между фтором и повышенной секрецией паратиреоидного гормона парашитовидными железами без существенного влияния на уровень кальция в организме [31]. Недостаточное поступление кальция усугубляется поглощённым фторидом, который, связываясь в организме с кальцием, вызывает снижение уровня его ионных форм. Таким образом, фтор прямо или косвенно стимулирует парашитовидные железы, вызывая вторичный гиперпаратиреоз, ведущий к потере костной массы и остеопорозу [26]. Фторид неблагоприятно воздействует на уровень инсулина, нарушая функцию поджелудочной железы и приводя к нарушению толерантности к глюкозе. Наблюдения показывают снижение уровня кортизола, секретлируемого надпочечниками [30, 31].

Влияние фтора на сердечно-сосудистую систему

Barbier O. и Cheng Q. и соавт. отмечают, что фтор обуславливает инициацию свободнорадикального окисления и снижение активности антиоксидантных ферментов в сердце человека и экспериментальных животных [3, 32]. Подобные результаты получены и другими учёными. Накапливаясь в миокарде, фторид приводит к окислению липидов, увеличению содержания карбонила в белке и повышению уровня нитратов, а также уменьшает активность антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы 2, каталазы, глутатионпероксидазы и глутатионтрансферазы, а также снижает уровень глутатиона. Одновременно наблюдается повышенная сердечная экспрессия Nox4 и p38α MAPK [33]. Являясь провоспалительным фактором, фтор стимулирует апоптоз клеток сердечной мышцы в зависимости от дозы [33–35]. Показано, что фторид индуцирует в аорте кролика воспалительный ответ с повышенной экспрессией генов молекул, участвующих в клеточной адгезии, хемокинов и провоспалительных цитокинов [36]. Фтор увеличивает количество хемотаксического белка-1 моноцитов (MCP-1), который вызывает инфильтрацию макрофагов в стенках сосудов и образование атеросклеротических поражений [37, 38].

В исследованиях Cicek E. с соавт. [7] показано медленное развитие метаболических, функциональных и структурных нарушений в миокарде вследствие воздействия фтора. Аномальные электрокардиограммы чаще наблюдаются у пациентов с флюорозом скелета [39, 40]. У экспериментальных крыс при воздействии 200 ppm фторида в сердечной мышце развивались такие изменения, как вакуолизация саркоплазмы, небольшие кровоизлияния, интерстициальный отёк, фибриноидный некроз и растворение ядер, фибриллолиз, обширная вакуолизация предсердий и желудочков [41]. Аналогичные изменения обнаружены в ткани миокарда экспериментальных крыс, получавших 10; 50 и 100 мг/л фторида натрия. Кроме того, отмечены белковая дистрофия и некроз кардиомиоцитов, набухание миокардиальных волокон и лимфоцитарная инфильтрация [7, 17].

Влияние фтора на дыхательную систему

Исследование респираторного воздействия соединений фтора на рабочих местах в дозе от 0,1 до 3,7 мг/м³ воздуха показало развитие у рабочих хронического ринита, ларинготрахеита и бронхита [42]. У животных, получавших фтор с питьевой водой, отмечено формирование эмфизематозных изменений, мелкоочаговых дистелектазов лёгких за счёт диффузно-очаговой воспалительной инфильтрации паренхимы. Лимфоплазмочитарная инфильтрация занимала также слизистую оболочку и подслизистый слой бронхов, что приводило к уплощению респираторного эпителия [17, 24]. Показано, что активация MAP-киназ p38 и, возможно, JNK участвует в индуцированном фторидом натрия апоптозе эпителиальных клеток лёгких, тогда как активация ERK противодействует ему [43].

Влияние фтора на печень и почки

Длительное потребление фтора нарушает функции печени и почек, индуцируя патоморфологические изменения, поскольку эти органы являются центральными в детоксикации ксенобиотиков и химических веществ [17, 44]. Соединения фтора усиливают апоптоз гепатоцитов, способствуют относительной экспрессии белков каспазы-3 и каспазы-9 и вызывают повреждение ДНК в печени [45]. По данным Thangarandiyam S.M. и Miltonprabu S., патологические изменения в тканях печени, обработанных фтором, связаны с накоплением свободных радикалов [46].

Хроническое воздействие фтора изменяет параметры почечной функции, а окислительный стресс и сигнальный путь NF- κ B играют важную роль в развитии гистопатологических поражений и воспалительных реакций [47]. Фторид также может снижать экспрессию киназы, регулируемой внеклеточным сигналом (ERK)1/2 в почечных тканях, активируя следующий путь синтеза коллагена: макрофаг M2-TGF- β 1 – фибробласт (миофибробласт) – коллаген [8, 48]. Важную роль в индуцированном фтором токсическом поражении почек играют следующие пути апоптоза: митохондриально-опосредованный, опосредованный стрессом эндоплазматического ретикулума, а также фактором некроза опухоли. Исследований третьего пути в настоящее время не много, при этом понимание данных молекулярных механизмов фторид-индуцированного апоптоза может способствовать разработке мер по предотвращению фторидной токсичности [49].

Эффекты воздействия фторида на печень после перорального введения в концентрациях 0,5; 5 и 20 ppm оценивали у взрослых самцов крыс Wistar. Через 60 дней воздействия в первой группе наблюдали слабовыраженное портальное воспаление с литическим некрозом, а у животных остальных групп отмечались множественные очаги некроза и портальное воспаление различной степени [44]. Изучение ультраструктуры печени и почек крыс, получавших фторид, показало уменьшение объема ядер и клеток, набухание митохондрий и эндоплазматического ретикулума, а также образование вакуолей в клетках [50]. Низкие (15 мг/л) и относительно высокие (150 мг/л) дозы фторида вызывали у мышей-альбиносов при исследовании *in vivo* органоспецифический токсикологический ответ [51]. Во всех группах, подвергшихся воздействию фтора, наблюдались серьезные изменения в строении печени и почек. Вакулярная дегенерация, микронекротические очаги в гепатоцитах и гепатоцеллюлярная гипертрофия были очевидны у мышей, подвергшихся воздействию низких доз вещества. В почках животных той же группы регистрировали заполненные кровью пространства, дезинтеграцию канальцевого эпителия и атрофию клубочков [51].

Влияние фтора на репродуктивную систему

Воздействие фтора в высоких дозах влияет на репродуктивную систему организма. Эксперименты на животных показывают, что фтор снижает подвижность сперматозоидов, капацитацию и акросомную реакцию, что приводит к плохому оплодотворению и подавлению эмбрионального развития [8, 52]. При флюорозе индуцируется апоптоз сперматогенных клеток через опосредованные окислительным стрессом сигнальные пути JNK и ERK [53].

В эксперименте на кроликах, получавших фторид натрия в течение 30 дней, показаны отсутствие дифференцировки и созревания сперматоцитов, выраженная инфильтрация в интерстициальной области семенных канальцев [54]. В их просветах зрелых сперматозоидов не обнаружено. При увеличении продолжительности воздействия до 60 дней обнаруживали выраженную атрофию и некроз семенных канальцев, отсутствие нормальных сперматоцитов или сперматид, а также отмечали полное прекращение сперматогенеза, отсутствие сперматозоидов. Также экспериментально подтверждено отторжение сперматогенных клеток в области просвета семенных канальцев яичка, приводящее к дезорганизации их эпителия [54].

Фтор оказывает неблагоприятное воздействие и на женскую репродуктивную систему. Исследование с участием женщин в возрасте от 18 до 48 лет, проживающих в районах с флюорозом, показало влияние фтора на секрецию гормонов по оси «гипоталамус – гипофиз – яичник» [8, 55]. В экспериментах на животных обнаружено, что воздействие фторида натрия изменяет гистологическую структуру ткани матки, морфологию яичников и ухудшает способность свиных ооцитов к созреванию, препятствует их развитию и оплодотворению [56, 57]. Убедительные доказательства снижения потенциала развития ооцитов, возникновения свободнорадикального окисления и апоптоза в яичниках поражённых животных при чрезмерном потреблении фтора представлены в исследовании Wang H.W., Zhao W.P. и соавт. [56].

Заключение

Анализ результатов многочисленных исследований показал, что длительное воздействие и аккумуляция в организме соединений фтора обуславливают системные внутриклеточные нарушения: повышение уровня активных форм кислорода и азота, активацию свободнорадикального окисления, модуляцию путей внутриклеточной сигнализации и программируемой гибели клеток. Эти патологические процессы опосредуют формирование морфологических изменений и функциональную несостоятельность не только опорно-двигательного аппарата, но и несkeletalных тканей, что требует комплексного подхода к лечению фтористой интоксикации и методам её профилактики.

Литература

(п.п. 1, 3, 6–15, 18–28, 30–57 см. References)

- Шалина Т.И., Васильева Л.С. Общие вопросы токсического действия фтора. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2009; 88(5): 5–9. <https://elibrary.ru/kzbt1l>
- Янин Е.П. *Фтор в питьевых водах города Саранска и его гигиеническое значение*. М.: 1996.
- Измеров Н.Ф., Бухтияров И.В., Прокопенко Л.В., Кузьмина Л.П., Соркина Н.С., Бурмистрова Т.Б. и др. Современные аспекты сохранения и укрепления здоровья работников, занятых на предприятиях по производству алюминия. *Медицина труда и промышленная экология*. 2012; 52(11): 1–7. <https://elibrary.ru/pihqkd>
- Жукова А.Г., Михайлова Н.Н., Ядыкина Т.К., Алехина Д.А., Горохова Л.Г., Романенко Д.В. и др. Экспериментальные исследования внутриклеточных защитных механизмов печени в развитии хронической фтористой интоксикации. *Медицина труда и промышленная экология*. 2016; 56(5): 21–4. <https://elibrary.ru/vwgxgv>
- Бугаева М.С., Бондарев О.И., Горохова Л.Г., Кизиченко Н.В., Жданова Н.Н. Экспериментальное изучение специфичности развития морфологических изменений внутренних органов при длительном воздействии на организм угольно-породной пыли и фторида натрия. *Медицина труда и промышленная экология*. 2022; 62(5): 285–94. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-5-285-294> <https://elibrary.ru/akcvek>
- Ядыкина Т.К., Бугаева М.С., Кочергина Т.В., Михайлова Н.Н. Клинико-экспериментальные исследования влияния хронической фтористой интоксикации на гормональный статус организма и морфологические изменения щитовидной железы. *Медицина труда и промышленная экология*. 2021; 61(3): 173–80. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-3-173-180> <https://elibrary.ru/bpwqax>

References

- Zhao Y.Y. The progress about the influence of fluorine on bone. *Med. Recapitul.* 2006; 12: 1092–4.
- Shalina T.I., Vasil'eva L.S. General problems of toxic effect of fluorine. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2009; 88(5): 5–9. <https://elibrary.ru/kzbtll> (in Russian)
- Barbier O., Arreola-Mendoza L., Del Razo L.M. Molecular mechanisms of fluoride toxicity. *Chem. Biol. Interact.* 2010; 188(2): 319–33. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2010.07.011>
- Yanin E.P. *Fluorine in the Drinking Waters of the City of Saransk and Its Hygienic Significance [Flor v pit'evykh vodakh goroda Saranska i ego gigienicheskoe znachenie]*. Moscow; 1996. (in Russian)
- Izmerov N.F., Bukhtiyarov I.V., Prokopenko L.V., Kuz'mina L.P., Sorkina N.S., Burmistrova T.B., et al. Contemporary aspects of maintenance and promotion of health of the workers employed at the aluminum production enterprises. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2012; 52(11): 1–7. <https://elibrary.ru/pihqkd> (in Russian)
- Qiao L., Liu X., He Y., Zhang J., Huang H., Bian W., et al. Progress of signaling pathways, stress pathways and epigenetics in the pathogenesis of skeletal fluorosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(21): 11932. <https://doi.org/10.3390/ijms222111932>
- Cicek E., Aydin G., Akdogan M., Okutan H. Effects of chronic ingestion of sodium fluoride on myocardium in a second generation of rats. *Hum. Exp. Toxicol.* 2005; 24(2): 79–87. <https://doi.org/10.1191/0960327105ht5050a>
- Wei W., Pang S.J., Sun D.J. The pathogenesis of endemic fluorosis: Research progress in the last 5 years. *J. Cell Mol. Med.* 2019; 23(4): 2333–42. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14185>
- Boivin G., Chavassieux P., Chapuy M.C., Baud C.A., Meunier P.J. Skeletal fluorosis: Histomorphometric findings. *J. Bone Miner. Res.* 1990; 5(S1): 185–9. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650051382>
- Huo L., Liu K., Pei J., Yang Y., Ye Y., Liu Y., et al. Fluoride promotes viability and differentiation of osteoblast-like Saos-2 cells via BMP/Smads signaling pathway. *Biol. Trace Elem. Res.* 2013; 155(1): 142–9. <https://doi.org/10.1007/s12011-013-9770-0>
- Wang Y., Zhang X., Zhao Z., Xu H. Preliminary analysis of MicroRNAs expression profiling in MC3T3-E1 cells exposed to fluoride. *Biol. Trace Elem. Res.* 2017; 176(2): 367–73. <https://doi.org/10.1007/s12011-016-0833-x>
- Li X.N., Lv P., Sun Z., Li G.S., Xu H. Role of unfolded protein response in affecting osteoblast differentiation induced by fluoride. *Biol. Trace Elem. Res.* 2014; 158(1): 113–21. <https://doi.org/10.1007/s12011-014-9897-7>
- Yan X., Tian X., Wang L., Zhou W., Zhang W., Lv Y., et al. Fluoride induces apoptosis in MC3T3-E1 osteoblasts by altering ROS levels and mitochondrial membrane potentials. *Fluoride*. 2017; 50(2): 213–22.
- Wang Y., Duan X.Q., Zhao Z.T., Zhang X.Y., Wang H., Liu D.W., et al. Fluoride affects calcium homeostasis by regulating parathyroid hormone, PTH-related peptide, and calcium-sensing receptor expression. *Biol. Trace Elem. Res.* 2015; 165(2): 159–66. <https://doi.org/10.1007/s12011-015-0245-3>
- Yu X., Yu H., Jiang N., Zhang X., Zhang M., Xu H. PTH (1-34) affects bone turnover governed by osteocytes exposed to fluoride. *Toxicol. Lett.* 2018; 288: 25–34. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.02.014>
- Zhukova A.G., Mikhaylova N.N., Yadykina T.K., Alekhina D.A., Gorokhova L.G., Romanenko D.V., et al. Experimental studies of intracellular liver protective mechanisms in development of chronic fluorine intoxication. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2016; 56(5): 21–4. <https://elibrary.ru/vwvxgv> (in Russian)
- Bugaeva M.S., Bondarev O.I., Gorokhova L.G., Kizichenko N.V., Zhdanova N.N. Experimental study of the specificity of morphological changes development in internal organs with prolonged exposure to coal-rock dust and sodium fluoride to the body. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2022; 62(5): 285–94. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-5-285-294> <https://elibrary.ru/akvcek> (in Russian)
- Yan L., Liu S., Wang C., Wang F., Song Y., Yan N., et al. JNK and NADPH oxidase involved in fluoride-induced oxidative stress in BV-2 microglia cells. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 895975. <https://doi.org/10.1155/2013/895975>
- Lou D.D., Guan Z.Z., Liu Y.J., Liu Y.F., Zhang K.L., Pan J.G., et al. The influence of chronic fluorosis on mitochondrial dynamics morphology and distribution in cortical neurons of the rat brain. *Arch. Toxicol.* 2013; 87(3): 449–57. <https://doi.org/10.1007/s00204-012-0942-z>
- Xu Z., Xu B., Xia T., He W., Gao P., Guo L., et al. Relationship between intracellular Ca²⁺ and ROS during fluoride-induced injury in SH-SY5Y cells. *Environ. Toxicol.* 2013; 28(6): 307–12. <https://doi.org/10.1002/tox.20721>
- Wei N., Dong Y.T., Deng J., Wang Y., Qi X.L., Yu W.F., et al. Changed expressions of N-methyl-D-aspartate receptors in the brains of rats and primary neurons exposed to high level of fluoride. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2018; 45: 31–40. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2017.09.020>
- Agalakova N.I., Nadei O.V. Inorganic fluoride and functions of brain. *Crit. Rev. Toxicol.* 2020; 50(1): 28–46. <https://doi.org/10.1080/10408444.2020.1722061>
- Grandjean P. Developmental fluoride neurotoxicity: an updated review. *Environ. Health.* 2019; 18(1): 110. <https://doi.org/10.1186/s12940-019-0551-x>
- Kurdi M.S. Chronic fluorosis: The disease and its anaesthetic implications. *Indian J. Anaesth.* 2016; 60(3): 157–62. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.177867>
- Reddy Y.P., Tiwari S., Tomar L.K., Desai N., Sharma V.K. Fluoride-induced expression of neuroinflammatory markers and neurophysiological regulation in the brain of Wistar rat model. *Biol. Trace Elem. Res.* 2021; 199(7): 2621–6. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02362-x>
- Abdelaleem M.M., El-Tahawy N.F.G., Abozaid S.M.M., Abdel-Hakim S.A. Possible protective effect of curcumin on the thyroid gland changes induced by sodium fluoride in albino rats: Light and electron microscopic study. *Endocr. Regul.* 2018; 52(2): 59–68. <https://doi.org/10.2478/enr-2018-0007>
- Liu H.L., Zeng Q., Cui Y.S., Zhang L., Fu G., Hou C.C., et al. Fluoride-induced thyroid cell apoptosis. *Fluoride*. 2014; 47(2): 161–9.
- Jiang Y., Guo X., Sun Q., Shan Z., Teng W. Effects of excess fluoride and iodide on thyroid function and morphology. *Biol. Trace Elem. Res.* 2016; 170(2): 382–9. <https://doi.org/10.1007/s12011-015-0479-0>
- Yadykina T.K., Bugaeva M.S., Kochergina T.V., Mikhaylova N.N. Clinical and experimental studies of the effect of chronic fluoride intoxication on the hormonal status of the body and morphological changes in the thyroid gland. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2021; 61(3): 173–80. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-3-173-180> <https://elibrary.ru/bpwqxx> (in Russian)
- Hassan N.H., Amin M.A. Resveratrol thyro-protective role in fluorosis rat model (histo-morphometric, biochemical and ultrastructural study). *Tissue Cell.* 2023; 80: 101986. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2022.101986>
- Skórka-Majewicz M., Goschorska M., Zwierko W., Baranowska-Bosiacka I., Styburski D., Kapczuk P., et al. Effect of fluoride on endocrine tissues and their secretory functions – review. *Chemosphere*. 2020; 260: 127565. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.127565>
- Chen Q., Chai Y.C., Mazumder S., Jiang C., Macklis R.M., Chisolm G.M., et al. The late increase in intracellular free radical oxygen species during apoptosis is associated with cytochrome c release, caspase activation, and mitochondrial dysfunction. *Cell Death Diff.* 2003; 10(3): 323–34. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401148>
- Panneerselvan L., Govindarajan V., Ameeramja J., Nair H.R., Perumal E. Single oral acute fluoride exposure causes changes in cardiac expression of oxidant and antioxidant enzymes, apoptotic and necrotic markers in male rats. *Biochimie*. 2015; 119: 27–35. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2015.10.002>
- Gutowska I., Baranowska-Bosiacka I., Bańkiewicz M., Milo B., Siennicka A., Marchewicz M., et al. Fluoride as a pro-inflammatory factor and inhibitor of ATP bioavailability in differentiated human THP1 monocytic cells. *Toxicol. Lett.* 2010; 196(2): 74–9. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2010.03.1167>
- Flora S.J., Pachauri V., Mittal M., Kumar D. Interactive effect of arsenic and fluoride on cardio-respiratory disorders in male rats: possible role of reactive oxygen species. *Biometals*. 2011; 24(4): 615–28. <https://doi.org/10.1007/s10534-011-9412-y>
- Ma Y., Niu R., Sun Z., Wang J., Luo G., Zhang J., et al. Inflammatory responses induced by fluoride and arsenic at toxic concentration in rabbit aorta. *Arch. Toxicol.* 2012; 86(6): 849–56. <https://doi.org/10.1007/s00204-012-0803-9>
- Namiki M., Kawashima S., Yamashita T., Ozaki M., Hirase T., Ishida T., et al. Local overexpression of monocyte chemoattractant protein-1 at vessel wall induces infiltration of macrophages and formation of atherosclerotic lesion: synergism with hypercholesterolemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002; 22(1): 115–20. <https://doi.org/10.1161/hq0102.102278>
- Afolabi O.K., Oyewo E.B., Adekunle A.S., Adedosu O.T., Adedeji A.L. Oxidative indices correlate with dyslipidemia and pro-inflammatory cytokine levels in fluoride-exposed rats. *Arch. Hig. Rada Toksikol.* 2013; 64(4): 521–9. <https://doi.org/10.2478/10004-1254-64-2013-2351>
- Ji F., Xu H., Zhang Y.X., Zhang J., Liu W.Y., Shao H., et al. Study on the cardiovascular system damage in skeletal fluorosis patients. *Chin. J. Ctr. Endem. Dis.* 2004; 19(6): 321–6.
- Liao W., Guan Z.Z., Liu Y.F., Xu S.Q., Wu C.X., Li Y., et al. Observations on electrocardiograms in a population living in a region with coal-burning-borne endemic fluorosis after comprehensive controls. *Chin. J. Endemol.* 2013; 32(4): 424–6.
- Basha M.P., Sujitha N.S. Chronic fluoride toxicity and myocardial damage: antioxidant offered protection in second generation rats. *Toxicol. Int.* 2011; 18(2): 99–104. <https://doi.org/10.4103/0971-6580.84260>
- Viragh E., Viragh H., Laczka J., Coldea V. Health effects of occupational exposure to fluorine and its compounds in a small-scale enterprise. *Ind. Health.* 2006; 44(1): 64–8. <https://doi.org/10.2486/indhealth.44.64>
- Thrane E.V., Refsnes M., Thoresen G.H., Låg M., Schwarze P.E. Fluoride-induced apoptosis in epithelial lung cells involves activation of MAP kinases p38 and possibly JNK. *Toxicol. Sci.* 2001; 61(1): 83–91. <https://doi.org/10.1093/toxsci/61.1.83>
- Perera T., Ranasinghe S., Alles N., Waduge R. Effect of fluoride on major organs with the different time of exposure in rats. *Environ. Health Prev. Med.* 2018; 23(1): 17. <https://doi.org/10.1186/s12199-018-0707-2>
- Song G.H., Huang F.B., Gao J.P., Liu M.L., Pang W.B., Li W.B., et al. Effects of fluoride on DNA damage and caspase-mediated apoptosis in the liver of rats. *Biol. Trace Elem. Res.* 2015; 166(2): 173–82. <https://doi.org/10.1007/s12011-015-0265-z>
- Thangapandian S.M., Miltonprabu S. Ameliorative effect of epigallocatechin gallate on sodium fluoride induced oxidative stress mediated metabolism in rat. *Int. J. Pharmacol. Toxicol.* 2014; 2(2): 76–85. <https://doi.org/10.14419/ijpt.v2i2.3010>
- Luo Q., Cui H., Deng H., Kuang P., Liu H., Lu Y., et al. Histopathological findings of renal tissue induced by oxidative stress due to different concentrations of fluoride. *Oncotarget*. 2017; 8(31): 50430–46. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17365>
- Omóbbówálé T.O., Oyagbemi A.A., Alaba B.A., Ola-Davies O.E., Adejumo O.A., Asenuga E.R., et al. Ameliorative effect of Azadirachta indica on sodium fluoride-induced hypertension through improvement of antioxidant defence system and upregulation of extracellular signal regulated kinase 1/2 signaling. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 2018; 29(2): 155–64. <https://doi.org/10.1515/jbcp-2017-0029>
- Wei Q., Deng H., Cui H., Fang J., Zuo Z., Deng J., et al. A mini review of fluoride-induced apoptotic pathways. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2018; 25(34): 33926–35. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-3406-z>

Original article

50. Zhang Z., Zhou B., Wang H., Wang F., Song Y., Liu S., et al. Maize purple plant pigment protects against fluoride-induced oxidative damage of liver and kidney in rats. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2014; 11(1): 1020–33. <https://doi.org/10.3390/ijerph110101020>
51. Chattopadhyay A., Podder S., Agarwal S., Bhattacharya S. Fluoride-induced histopathology and synthesis of stress protein in liver and kidney of mice. *Arch. Toxicol.* 2011; 85(4): 327–35. <https://doi.org/10.1007/s00204-010-0588-7>
52. Kim J., Kwon W.S., Rahman M.S., Lee J.S., Yoon S.J., Park Y.J., et al. Effect of sodium fluoride on male mouse fertility. *Andrology*. 2015; 3(3): 544–51. <https://doi.org/10.1111/andr.12006>
53. Tian Y., Xiao Y., Wang B., Sun C., Tang K., Sun F. Vitamin E and lycopene reduce coal burning fluorosis-induced spermatogenic cell apoptosis via oxidative stress-mediated JNK and ERK signaling pathways. *Biosci. Rep.* 2017; 38(4): BSR20171003. <https://doi.org/10.1042/BSR20171003>
54. Kumar N., Sood S., Arora B., Singh M., Beena. Effect of duration of fluoride exposure on the reproductive system in male rabbits. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2010; 3(3): 148–52. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.74159>
55. Zhao M.X., Zhou G.Y., Zhu J.Y., Gong B., Hou J.X., Zhou T., et al. Fluoride exposure, follicle stimulating hormone receptor gene polymorphism and hypothalamus-pituitary-ovarian axis hormones in Chinese women. *Biomed. Environ. Sci.* 2015; 28(9): 696–700. <https://doi.org/10.3967/bes2015.099>
56. Wang H.W., Zhao W.P., Tan P.P., Liu J., Zhao J., Zhou B.H. The MMP-9/TIMP-1 system is involved in fluoride-induced reproductive dysfunctions in female mice. *Biol. Trace Elem. Res.* 2017; 178(2): 253–60. <https://doi.org/10.1007/s12011-016-0929-3>
57. Yin S., Song C., Wu H., Chen X., Zhang Y. Adverse effects of high concentrations of fluoride on characteristics of the ovary and mature oocyte of mouse. *PLoS One*. 2015; 10(6): e0129594. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129594>