

**Информация для цитирования:**

Бугаева М.С., Бондарев О.И. ОСНОВНЫЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ПРИ ФЛЮОРОЗЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) // Медицина в Кузбассе. 2024. №4. С. 90-96.

**Бугаева М.С., Бондарев О.И.**

НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,  
г. Новокузнецк, Россия



## ОСНОВНЫЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ПРИ ФЛЮОРОЗЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Хроническая интоксикация соединениями фтора остается серьезной проблемой общественного здравоохранения несмотря на снижение их концентрации на производстве и общего уровня заболеваемости в последние годы. Длительное воздействие микроэлемента и его способность накапливаться в организме являются решающими факторами в морфогенезе структурных сдвигов. Поскольку основным проявлением флюороза является поражение зубов и скелета, исследователи традиционно сосредотачивают свое внимание на изучении преимущественно патологии данных тканей. В то же время, за последние годы накопился большой объем работ, посвященных действию фтора на несkeletalные органы.

В данном обзоре представлен анализ текущих исследований морфологических аспектов воздействия фторидов на внутренние органы. Показано, что длительное воздействие и аккумуляция в организме соединений фтора приводят к системным внутриклеточным нарушениям: повышению уровня активных форм кислорода и азота, активации свободно-радикального окисления, модуляции путей внутриклеточной сигнализации и программируемой гибели клеток. Указанные патологические процессы опосредуют формирование морфологических изменений и функциональную несостоятельность как опорно-двигательного аппарата, так и несkeletalных тканей, что требует комплексного подхода к лечению фтористой интоксикации и методам ее профилактики.

**Ключевые слова:** флюороз; морфологические изменения; свободно-радикальное окисление; апоптоз; внутриклеточные сигнальные пути; обзор

**Bugaeva M.S., Bondarev O.I.**

Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia

### BASIC INTRACELLULAR MECHANISMS OF FORMATION OF MORPHOLOGICAL CHANGES OF INTERNAL ORGANS IN FLUOROSIS (LITERATURE REVIEW)

Chronic intoxication with fluoride compounds remains a serious public health problem, despite the decrease in their concentration in production and the common incidence level in recent years. Long-term exposure to the trace element and its ability to accumulate in the body are crucial factors in the morphogenesis of structural alterations. Since the main manifestation of fluorosis is damage to the teeth and skeleton, researchers traditionally focus their attention on studying mainly the pathology of these tissues. At the same time, in recent years, a large number of scientific papers devoted to the effect of fluoride on non-skeletal organs has accumulated.

This review presents an analysis of current studies of the morphological aspects of the exposure to fluorides on internal organs. It is shown that long-term exposure and accumulation of fluoride compounds in the body lead to systemic intracellular disorders: an increase in the level of reactive oxygen and nitrogen species, activation of free radical oxidation, modulation of intracellular signaling pathways and programmed cell death. The indicated pathological processes mediate the formation of morphological changes and functional failure of both the musculoskeletal system and non-skeletal tissues, which requires a comprehensive approach to the treatment of fluoride intoxication and methods of its prevention.

**Key words:** fluorosis; morphological changes; free radical oxidation; apoptosis; intracellular signaling pathways; review

Фтор является одним из наиболее распространенных и агрессивных галогенов, присутствующих в окружающей среде в виде соединений. Попадая в организм человека и всасываясь в кровоток, он легко транспортируется по всему телу в виде ионов. 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. [2] отмечено, что «суточная потребность во фторе составляет 1,5-4 мг». «...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 производстве фосфатных удобрений, алюминия, авиационного и автомобильного топлива. Измеровым Н.Ф. с соавт. [5] отмечено, что «...воздействие фторидов на работающих на алюминиевых заводах возможно в двух агрегатных состояниях: газообразном и твердом. Большая часть фторидов в организм работающих поступает ингаляционным путем через легкие, где быстро всасывается. В меньшей степени — в пищеварительный тракт при заглатывании слюны с пылью. Принципиального значения для токсического действия пути поступления фторидов не имеют, так как легко проникают в кровь...». 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].

Хроническая интоксикация соединениями фтора остается серьезной проблемой общественного здравоохранения в более чем 40 странах мира, несмотря на снижение их концентрации на производстве, 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, остается открытым вопрос о безопасности фтора при современных уровнях его воздействия. Поскольку основным проявлением флюороза является поражение зубов и скелета, исследователи традиционно сосредотачивают свое внимание на изучении преимущественно патологии данных тканей. В то же время, за последние годы накопился большой объем работ, посвященных действию фтора на несkeletalные органы. В данном обзоре представлен анализ текущих исследований морфологических аспектов воздействия фторидов на внутренние органы, что позволит углубить понимание патогенеза фтористой интоксикации в целях его более эффективного лечения и профилактики.

#### **Внутриклеточные механизмы формирования морфологических изменений органов и тканей при флюорозе**

**Опорно-двигательный аппарат.** Основным проявлением флюороза является поражение опорно-двигательного аппарата. Фтор имеет двунаправленную 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 являются ключевыми процессами в прогрессировании флюороза скелета и патологической основой разнообразия остеогенных поражений [8, 9]. Фтор может индуцировать дифференцировку и остеобластов, и остеокластов в основном за счет нарушения динамиче-

ского баланса обмена костной ткани, что приводит к повреждению скелета и, в конечном счете, к остеосклерозу, остеохондрозу, оссификации периостальных мягких тканей, остеопорозу и дегенеративным изменениям в суставах и хрящах [6]. На сегодняшний день патогенез скелетного флюороза до конца не изучен. В последние годы исследователи сосредоточили свое внимание на различных механизмах клеточной регуляции, с помощью которых фтор влияет на процесс ремоделирования (метаболизма) костной ткани. Среди них критическую роль играет аберрантная активация остеобластов на ранней стадии. В последние годы серия исследований пролиферации и дифференцировки остеобластов, стимулированных фторидом, показала, 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, затем связанный с ним ответ развернутого белка участвует в их дифференцировке [12]. В работе Yan X. с соавт. [13] отмечено, что посредством уровней активных форм кислорода и потенциалов митохондриальных мембран регулируется фторид-индуцированный апоптоз клеток костной ткани. Кроме того, важную роль в патогенезе остеогенеза и ускоренного ремоделирования кости играет повышенная секреция паратиреоидного гормона, он также участвует в процессе фторидной модуляции экспрессии SOST/склеростина и RANKL [8, 14, 15].

Флюороз может вызывать различной степени повреждения несkeletalных тканей. Сверхвысокие дозы и их аккумуляция, как правило, приводят к некрозу клеток. Самые последние исследования показывают, что под влиянием определенной концентрации фтора в различной степени изменяются основные регулирующие механизмы организма, такие как обмен веществ, стресс и апоптоз [16]. Общими морфологическими признаками являются дегенеративные изменения в паренхиматозных клетках без выраженной воспалительной реакции [8, 17].

**Центральная нервная система.** Фтор, как и другие галогены, может проникать в головной мозг через гематоэнцефалический барьер. В связи с чем в последние годы привлекает внимание действие данного 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]. Недавнее исследование [21] показало, что разрушение нейронов и повреждение синапсов, вызванные хроническим флюорозом, связаны с эксайтотоксичностью. 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, свободно-радикальное окисление, метаболические изменения, воспалительные процессы...».

Исследования *in vitro* продемонстрировали токсичность фтора для клеток головного мозга, а как в высоких концентрациях, так и при 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 Пуркинне [24]. Также показаны повреждение гиппокампа и гистопатологические изменения, подобные тем, которые традиционно связаны с болезнью Альцгеймера [25]. Трансмиссионная электронная микроскопия у экспериментальных животных выявила деградацию аксонов, дегенерацию миелиновой оболочки и темные клетки со скудной цитоплазмой в спинном мозге и седалищном нерве [25]. Кроме того, в неокортексе, гиппокампе и мозжечке наблюдались вакуолизованные набухшие митохондрии.

**Эндокринная система.** Текущая совокупность знаний по воздействию фтора на эндокринные ткани на сегодняшний день показывает значительное влияние этого минерала на снижение уровня 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 подтверждают, 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 слущенные 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 паращитовидными железами без существенного влияния на уровень кальция в организме [31]. Когда поступление кальция недостаточно, поглощенный фторид усугубляет это, связываясь с кальцием в организме, что приводит к сни-

жению его ионных форм. Таким образом, фтор прямо или косвенно стимулирует паращитовидные железы, вызывая вторичный гиперпаратиреоз, ведущий к потере костной массы и остеопорозу [26].

Фторид также оказывает неблагоприятное воздействие на уровень инсулина, нарушая функцию поджелудочной железы и приводя к нарушению толерантности к глюкозе. Наблюдения отмечают снижение уровня кортизола, секретлируемого надпочечниками [30, 31].

**Сердечно-сосудистая система.** Barbier O. и Cheng Q. с соавт. [3, 32] в своих исследованиях показали, что фтор вызывает инициацию свободно-радикального окисления и снижение активности антиоксидантных ферментов в сердце людей и экспериментальных животных. Подобные результаты получены и другими учеными. Накапливаясь в миокарде, фторид приводит к окислению липидов, увеличению содержания карбонила в белке и уровня нитратов, а также снижает активность антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы 2, каталазы, глутатионпероксидазы и глутатионтрансферазы, 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 Cisek 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 отек, фибриноидный некроз и образование ядер, фибриллолиз, обширная вакуолизация как предсердий, так 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].

**Дыхательная система.** Исследование оценки респираторного воздействия соединений фтора на рабочих местах в дозе от 0,1 до 3,7 мг/м<sup>3</sup> воздуха показало развитие у рабочих хронического ринита, ларинготрахеита и бронхита [42]. У животных, получавших фтор с питьевой водой, отмечено формирование эмфизематозных изменений, мелкоочаговых дистелектазов легких за счет диффузно-очаговой

воспалительной инфильтрации паренхимы. Лимфо-плазмоцитарная инфильтрация занимала также слизистую оболочку и подслизистый слой бронхов, что приводило к уплощению респираторного эпителия [17, 24]. Активация MAP-киназ p38 и, возможно, JNK участвуют в индуцированном фторидом натрия апоптозе эпителиальных клеток легких, тогда как активация ERK противодействует ему [43].

**Печень и почки.** Длительное потребление фтора нарушает функцию данных органов, индуцируя патоморфологические изменения, поскольку печень и почки являются центральными органами 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 Thangarandian S.M. и Miltonprabu S. [46], патологические изменения в тканях печени, обработанных фтором, связаны с накоплением свободных радикалов.

Хроническое воздействие фтора изменяет параметры почечной функции, а окислительный стресс и сигнальный путь NF-κB 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-β1-фибробласт/миофибробласт-коллаген [8, 48]. Важную роль в индуцированной фтором токсичности почек играют следующие пути апоптоза: митохондриально-опосредованный, опосредованный стрессом эндоплазматического ретикулума, а также фактором некроза опухоли. Однако очень мало данных, посвященных исследованию последнего пути, в то время как понимание данных молекулярных механизмов фторид-индуцированного апоптоза может способствовать разработке мер по предотвращению фторидной токсичности [49].

Эффекты фторида на печень после перорального его введения в концентрациях 0,5, 5 и 20 ppm оценивали у взрослых самцов крыс Wistar. Через 60 дней воздействия в первой группе наблюдалось легкое портальное воспаление с литическим некрозом, в то время как в остальных группах отмечались множественные очаги некроза и различные степени портального воспаления [44].

Изучение ультраструктуры печени и почек у 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 *in vivo* у мышей-альбиносов вызывали органоспецифический токсикологический ответ [51]. Во всех группах, подвергшихся воздействию фтора, наблюдались серьезные изменения в строении печени и почек. Вакуолярная дегенерация, микронекротические очаги в гепатоцитах и гепатоцеллюлярная гипертрофия были очевидны у мышей, подвергшихся воздействию низких доз. В почках той же группы жи-

вотных регистрировали заполненные кровью пространства, дезинтеграцию канальцевого эпителия и атрофию клубочков [51].

**Репродуктивная система.** Чрезмерное воздействие фтора влияет на репродуктивную систему. Эксперименты на животных показывают, что фтор снижает подвижность сперматозоидов, капацитацию и акросомную реакцию. Это 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, показано отсутствие дифференцировки и созревания сперматоцитов, наблюдалась выраженная инфильтрация в интерстициальной области семенных канальцев [54]. В их просветах зрелых сперматозоидов не обнаружено. При увеличении продолжительности воздействия до 60 дней формировались выраженная атрофия и некроз семенных канальцев, нормальные сперматоциты или сперматиды отсутствовали, отмечалось полное прекращение сперматогенеза, отсутствие сперматозоидов. Эта группа также показала, что происходит отторжение сперматогенных клеток в области просвета семенных канальцев яичка, что приводит к дезорганизации их эпителия [54].

Фтор также оказывает неблагоприятное воздействие на женскую репродуктивную систему. Исследование на женщинах 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 отмечено, что воздействие фторида натрия изменяет гистологическую структуру ткани матки, изменяет морфологию яичников и ухудшает способность свиных ооцитов к созреванию, препятствует их развитию и оплодотворению [56, 57]. Другое исследование [56] представило убедительные доказательства того, что чрезмерное потребление фтора может снизить потенциал развития ооцитов, инициируя свободно-радикальное окисление и апоптоз в яичниках пораженных животных.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате анализа многочисленных исследований выявлено, что длительное воздействие и аккумуляция в организме соединений фтора приводят к системным внутриклеточным нарушениям: повышению уровня активных форм кислорода и азота, активации свободно-радикального окисления, модуляции путей внутриклеточной сигнализации и программируемой гибели клеток. Указанные патологические процессы опосредуют формирование морфологических изменений и функциональную несостоятельность как опорно-двигательного аппарата, так и несkeletalных тканей, что требует комплексного подхода к лечению фтористой интоксикации и методам ее профилактики.

### Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Zhao YY. The Progress about the influence of Fluorine on Bone. *Med Recapitul.* 2006; 12: 1092-1094.
- Shalina TI, Vasilyeva LS. General problems of toxic effect of fluorine. *Siberian Medical Journal.* 2009; 88(5): 5-9. Russian (Шалина Т.И., Васильева Л.С. Общие вопросы токсического действия фтора //Сибирский медицинский журнал. 2009. Т. 88, № 5. С. 5-9.)
- Barbier O, Arreola-Mendoza L, Del Razo LM. Molecular mechanisms of fluoride toxicity. *Chem Biol Interact.* 2010; 188(2): 319-333. doi: 10.1016/j.cbi.2010.07.011
- Yanin EP. *Fluorine in drinking water of the city of Saransk and its hygienic significance.* Moscow: IMGRE, 1996. 58 p. Russian (Янин Е.П. Фтор в питьевых водах города Саранска и его гигиеническое значение. М.: ИМГРЭ, 1996. 58 с.)
- Izmerov NF, Bukhtiyarov IV, Prokopenko LV, Kuzmina LP, Sorkina NS, Burmistrova TB, Lagutina GN. Contemporary aspects of maintenance and promotion of health of the workers employed at the aluminum production enterprises. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology.* 2012; (11): 1-7. Russian (Измеров Н.Ф., Бухтияров И.В., Прокопенко Л.В., Кузьмина Л.П., Соркина Н.С., Бурмистрова Т.Б., Лагутина Г.Н. Современные аспекты сохранения и укрепления здоровья работников, занятых на предприятиях по производству алюминия //Медицина труда и промышленная экология. 2012. № 11. С. 1-7.)
- 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. doi: 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. doi: 10.1191/0960327105ht505oa
- Wei W, Pang S, Sun D. The pathogenesis of endemic fluorosis: Research progress in the last 5 years. *J Cell Mol Med.* 2019; 23(4): 2333-2342. doi: 10.1111/jcmm.14185
- Boivin G, Chavassieux P, Chapuy MC, Baud CA, Meunier PJ. Skeletal fluorosis: histomorphometric findings. *J Bone Miner Res.* 1990; 5(S1): S185-S189. doi: 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): 142-149. doi: 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): 367-373. doi: 10.1007/s12011-016-0833-x
- Li XN, Lv P, Sun Z, Li GS, Xu H. Role of unfolded protein response in affecting osteoblast differentiation induced by fluoride. *Biol Trace Elem Res.* 2014; 158(1): 113-121. doi: 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): 213-222.
- Wang Y, Duan XQ, Zhao ZT, Zhang XY, Wang H, Liu DW, 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): 159-166. doi: 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. doi: 10.1016/j.toxlet.2018.02.014
- Zhukova AG, Mikhailova NN, Yadykina TK, Alekhina DA, Gorokhova LG, Romanenko DV, Bugaeva M.S. Experimental studies of intracellular liver protective mechanisms in development of chronic fluorine intoxication. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology.* 2016; (5): 21-24. Russian (Жукова А.Г., Михайлова Н.Н., Ядыкина Т.К., Алехина Д.А., Горохова Л.Г., Романенко Д.В., Бугаева М.С. Экспериментальные исследования внутриклеточных защитных механизмов печени в развитии хронической фтористой интоксикации //Медицина труда и промышленная экология. 2016. № 5. С. 21-24.)
- Bugaeva MS, Bondarev OI, Gorokhova LG, Kizichenko NV, Zhdanova NN. 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. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology.* 2022; 62(5): 285-294. Russian (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. Т. 62, № 5. С. 285-294.) doi: 10.31089/1026-9428-2022-62-5-285-294
- 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. doi: 10.1155/2013/895975
- Lou DD, Guan ZZ, Liu YJ, Liu YF, Zhang KL, Pan JG, Pei JJ. The influence of chronic fluorosis on mitochondrial dynamics morphology and distribution in cortical neurons of the rat brain. *Arch Toxicol.* 2013; 87(3): 449-457. doi: 10.1007/s00204-012-0942-z
- Xu Z, Xu B, Xia T, He W, Gao P, Guo L, et al. Relationship between intracellular Ca<sup>2+</sup> and ROS during fluoride-induced injury in SH-SY5Y cells. *Environ Toxicol.* 2013; 28(6): 307-312. doi: 10.1002/tox.20721
- Wei N, Dong YT, Deng J, Wang Y, Qi XL, Yu WF, 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. doi: 10.1016/j.jtemb.2017.09.020

22. Agalakova NI, Nadei OV. Inorganic fluoride and functions of brain. *Crit Rev Toxicol.* 2020; 50(1): 28-46. doi: 10.1080/10408444.2020.1722061
23. Grandjean P. Developmental fluoride neurotoxicity: an updated review. *Environ Health.* 2019; 18(1): 110. doi: 10.1186/s12940-019-0551-x
24. Kurdi MS. Chronic fluorosis: The disease and its anaesthetic implications. *Indian J Anaesth.* 2016; 60(3): 157-162. doi: 10.4103/0019-5049.177867
25. Reddy YP, Tiwari S, Tomar LK, Desai N, Sharma VK. Fluoride-Induced Expression of Neuroinflammatory Markers and Neurophysiological Regulation in the Brain of Wistar Rat Model. *Biol Trace Elem Res.* 2021; 199(7): 2621-2626. doi: 10.1007/s12011-020-02362-x
26. Abdelaleem MM, El-Tahawy NFG, Abozaid SMM, Abdel-Hakim SA. 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. doi: 10.2478/enr-2018-0007
27. Liu HL, Zeng Q, Cui YS, Zhang L, Fu G, Hou CC, et al. Fluoride-induced thyroid cell apoptosis. *Fluoride.* 2014; 47(2): 161-169.
28. 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): 382-389. doi: 10.1007/s12011-015-0479-0
29. Yadykina TK, Bugaeva MS, Kochergina TV, Mikhailova NN. 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. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology.* 2021; 61(3): 173-180. Russian (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. Т. 61, № 3. С. 173-180.) doi: 10.31089/1026-9428-2021-61-3-173-180
30. Hassan NH, Amin MA. Resveratrol thyro-protective role in fluorosis rat model (histo-morphometric, biochemical and ultra-structural study). *Tissue Cell.* 2023; 80: 101986. doi: 10.1016/j.tice.2022.101986
31. Skórka-Majewicz M, Goschorska M, Żwiereńko W, Baranowska-Bosiacka I, Styburski D, Kapczuk P, Gutowska I. Effect of fluoride on endocrine tissues and their secretory functions – review. *Chemosphere.* 2020; 260: 127565. doi: 10.1016/j.chemosphere.2020.127565
32. Chen Q, Chai YC, Mazumder S, Jiang C, Macklis RM, Chisolm GM, Almasan A. 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): 323-334. doi: 10.1038/sj.cdd.4401148
33. Panneerselvam L, Govindarajan V, Ameeramja J, Nair HR, 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. doi: 10.1016/j.biochi.2015.10.002
34. Gutowska I, Baranowska-Bosiacka I, Baśkiewicz 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): 74-79. doi: 10.1016/j.toxlet.2010.03.1167
35. Flora SJ, 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. *Biomaterials.* 2011; 24(4): 615-628. doi: 10.1007/s10534-011-9412-y
36. Ma Y, Niu R, Sun Z, Wang J, Luo G, Zhang J, Wang J. Inflammatory responses induced by fluoride and arsenic at toxic concentration in rabbit aorta. *Arch Toxicol.* 2012; 86(6): 849-856. doi: 10.1007/s00204-012-0803-9
37. 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): 115-120. doi: 10.1161/hq1012.102278
38. Afolabi OK, Oyewo EB, Adekunle AS, Adedosu OT, Adedeji AL. Oxidative indices correlate with dyslipidemia and pro-inflammatory cytokine levels in fluoride-exposed rats. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2013; 64(4): 521-529. doi: 10.2478/10004-1254-64-2013-2351
39. Ji F, Xu H, Zhang YX, Zhang J., Liu W.Y., Shao H., et al. Study on the cardiovascular system damage in skeletal fluorosis patients. *Chin J Ctrl Endem Dis.* 2004; 19(6): 321-326.
40. Liao W, Guan ZZ, Liu YF, Xu SQ, Wu CX, Li Y. Observations on electrocardiograms in a population living in a region with coal-burning-borne endemic fluorosis after comprehensive controls. *Chinese Journal of Endemiology.* 2013; 32(4): 424-426.
41. Basha MP, Sujitha NS. Chronic fluoride toxicity and myocardial damage: antioxidant offered protection in second generation rats. *Toxicol Int.* 2011; 18(2): 99-104. doi: 10.4103/0971-6580.84260
42. 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): 64-68. doi: 10.2486/indhealth.44.64
43. Thrane EV, Refsnes M, Thoresen GH, Låg M, Schwarze PE. Fluoride-induced apoptosis in epithelial lung cells involves activation of MAP kinases p38 and possibly JNK. *Toxicol Sci.* 2001; 61(1): 83-91. doi: 10.1093/toxsci/61.1.83
44. 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. doi: 10.1186/s12199-018-0707-2
45. Song GH, Huang FB, Gao JP, Liu ML, Pang WB, Li Wb, et al. Effects of fluoride on DNA damage and caspase-mediated apoptosis in the liver of rats. *Biol Trace Elem Res.* 2015; 166(2): 173-182. doi: 10.1007/s12011-015-0265-z
46. Pandiyan T, Prabu M. Ameliorative effect of epigallocatechin gallate on sodium fluoride induced oxidative stress mediated metabolism in rat. *International Journal of Pharmacology and Toxicology.* 2014; 2(2): 76-85. doi: 10.14419/ijpt.v2i2.3010

47. 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): 50430-50446. doi: 10.18632/oncotarget.17365
48. Omóbòwálé TO, Oyagbemi AA, Alaba BA, Ola-Davies OE, Adejumobi OA, Asenuga ER, 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): 155-164. doi: 10.1515/jbcpp-2017-0029
49. 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 Int*. 2018; 25(34): 33926-33935. doi: 10.1007/s11356-018-3406-z
50. Zhang Z, Zhou B, Wang H, Wang F, Song Y, Liu S, Xi S. 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): 1020-1033. doi: 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): 327-335. doi: 10.1007/s00204-010-0588-7
52. Kim J, Kwon WS, Rahman MS, Lee JS, Yoon SJ, Park YJ, et al. Effect of sodium fluoride on male mouse fertility. *Andrology*. 2015; 3(3): 544-551. doi: 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. doi: 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): 148-152. doi: 10.4103/0974-1208.74159
55. Zhao MX, Zhou GY, Zhu JY, Gong B, Hou JX, 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. doi: 10.3967/bes2015.099
56. Wang HW, Zhao WP, Tan PP, Liu J, Zhao J, Zhou BH. The MMP-9/TIMP-1 system is involved in fluoride-induced reproductive dysfunctions in female mice. *Biol Trace Elem Res*. 2017; 178(2): 253-260. doi: 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. doi: 10.1371/journal.pone.0129594

**Сведения об авторах:**

БУГАЕВА Мария Сергеевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник лаборатории патоморфологии производственно обусловленных заболеваний, ФГБНУ НИИ КППГЗ, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: bugms14@mail.ru

БОНДАРЕВ Олег Иванович, доктор мед. наук, доцент, зав. лабораторией патоморфологии производственно обусловленных заболеваний, ФГБНУ НИИ КППГЗ, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: gis.bondarev@yandex.ru

**Information about authors:**

BUGAEVA Maria Sergeevna, candidate of biological sciences, senior researcher of the laboratory for pathomorphology of industrial-related diseases, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: bugms14@mail.ru

BONDAREV Oleg Ivanovich, doctor of medical sciences, docent, head of the laboratory for pathomorphology of industrial-related diseases, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: gis.bondarev@yandex.ru

Корреспонденцию адресовать: БУГАЕВА Мария Сергеевна, 654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, д. 23, ФГБНУ НИИ КППГЗ

Тел: 8 (3843) 79-69-79 E-mail: bugms14@mail.ru