

Бугаева М.С.^{1,2}, Бондарев О.И.^{1,2}, Ядыкина Т.К.¹, Жукова А.Г.¹, Михайлова Н.Н.¹

Экспериментальное изучение морфологических изменений сердца и сосудов в динамике хронической фтористой интоксикации

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» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 654005, Новокузнецк, Россия

Введение. Клиническими исследованиями подтверждено развитие комплекса неспецифических изменений внутренних органов при хронической фтористой интоксикации. Накопление фтора в организме инициирует свободнорадикальное окисление, способствует развитию патологических процессов в сердце на фоне дисбаланса про-, антиоксидантов и эндотелиальной дисфункции сосудов. Патологическая активация клеток интимы приводит к несбалансированной продукции повреждающих факторов, изменениям в системе гемостаза, влечёт за собой морфофункциональные нарушения органов.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 120 белых крысах-самцах. Осуществлено морфологическое исследование сердца и сосудов на 1-й, 3-й, 6-й, 9-й и 12-й неделях хронической фтористой интоксикации.

Результаты. Для первой – третьей недель эксперимента характерно сохранение морфоструктуры сердечной мышцы на фоне показанной ранее компенсаторной активации компонентов редокс-сигнальной системы, обеспечивающей снижение интенсивности свободнорадикальных процессов. С увеличением продолжительности воздействия фторида натрия (6–9 нед) наблюдается нарастание несостоятельности данных механизмов, что проявляется развитием дегенеративных изменений в миокарде, прогрессирующих до 12-й недели эксперимента. Описанные изменения коррелируют с развитием эндотелиоза, дегенеративных и фибропластических процессов, расстройств кровообращения в сосудах сердца и других органов.

Ограничения исследования. Результаты гистологического исследования носят описательный характер.

Заключение. Полученные результаты имеют практическое значение для разработки эффективных способов своевременной органопротекторной профилактики и коррекции патоморфологических нарушений в зависимости от органоспецифических особенностей и длительности фтористой интоксикации.

Ключевые слова: фторид натрия; сердце; сосуды; редокс-сигнальная система; эндотелиоз

Соблюдение этических стандартов. Экспериментальные исследования осуществлены в период 2012–2019 гг. Содержание, кормление и выведение животных из эксперимента проводили в соответствии с требованиями приказа Минздравоуразвития России «Об утверждении правил лабораторной практики» (№ 708н от 23.08.2010 г.), приказа Минздрава РФ «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» (№ 199н от 01.04.2016 г.), а также Руководства по содержанию и использованию лабораторных животных (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals) 1996 г. На проведение исследований были получены разрешения биоэтического комитета ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» (протокол № 1 от 19.01.2012 г., протокол № 3 от 26.11.2018 г.).

Для цитирования: Бугаева М.С., Бондарев О.И., Ядыкина Т.К., Жукова А.Г., Михайлова Н.Н. Экспериментальное изучение морфологических изменений сердца и сосудов в динамике хронической фтористой интоксикации. *Гигиена и санитария*. 2023; 102(4): 397–401. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-4-397-401> <https://elibrary.ru/hwckht>

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; Бондарев О.И. – сбор и обработка материала; Ядыкина Т.К. – сбор и обработка материала, редактирование; Жукова А.Г. – сбор и обработка материала, статистическая обработка, редактирование; Михайлова Н.Н. – концепция исследования, редактирование. 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 финансовой поддержки.

Поступила: 25.01.2023 / Принята к печати: 24.03.2023 / Опубликована: 29.05.2023

Maria S. Bugaeva^{1,2}, Oleg I. Bondarev^{1,2}, Tatyana K. Yadykina¹, Anna G. Zhukova¹,
Nadezhda N. Mikhailova¹

Experimental study of morphological changes in the heart and blood vessels in the course of chronic fluoride intoxication

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. Clinical studies have shown the development of a complex of non-specific changes in internal organs due to chronic fluoride intoxication. The accumulation of fluorine in the body initiates free radical oxidation, promotes the development of pathological processes in the heart against the background of an imbalance between pro- and antioxidants, and vascular endothelial dysfunction. Pathological activation of intima cells leads to unbalanced production of damaging factors, changes in the hemostasis system, and entails morphological and functional disorders of organs.

Materials and methods. The experiments were carried out on one hundred twenty white male rats. A morphological study of the heart, blood vessels was performed out at 1, 3, 6, 9 and 12 weeks of chronic fluoride intoxication.

Results. The 1st–3rd weeks of the experiment are characterized by the preservation of the morphological structure of the cardiac muscle against the background of the previously shown a compensatory activation of the components of the redox-signalling system, which provided a decrease in the intensity of free radical processes. With an increase in the duration of exposure to sodium fluoride (6–9 weeks) these mechanisms failure was noted, which was manifested by the development of degenerative changes in the myocardium, progressing up to the 12th week of the experiment. The described changes correlated with the development of endotheliosis, degenerative and fibroplastic processes, circulatory disorders in the vessels of the heart and other organs.

Limitations. Histological findings are descriptive.

Conclusion. The results obtained are of practical importance for the elaboration of effective methods for timely organ-protective prevention and correction of pathomorphological disorders, depending on the organ-specific features and duration of fluoride intoxication.

Keywords: sodium fluoride; heart; vessels; redox signaling system; endotheliosis

Compliance with ethical standards. Experimental studies were carried out in the period 2012–2019. The keeping, feeding and withdrawal animals from the experiment were carried out in accordance with the requirements of the Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation “On approval of the Rules of Laboratory Practice” (No. 708n of 23.08.2010), of the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation “On approval of the Rules of Good Laboratory Practice” (No. 199n of 01.04.2016), as well as the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (1996). Permission to conduct studies was obtained from the Bioethical Committee of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases (protocol No. 1 of January 19, 2012, protocol No. 3 of November 26, 2018).

For citation: Bugaeva M.S., Bondarev O.I., Yadykina T.K., Zhukova A.G., Mikhailova N.N. Experimental study of morphological changes in the heart and blood vessels in the course of chronic fluoride intoxication. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2023; 102(4): 397–401. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-4-397-401> <https://elibrary.ru/hwckht> (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>
Yadykina T.K., <https://orcid.org/0000-0001-7008-1035>
Mikhailova N.N., <https://orcid.org/0000-0002-1127-6980>

Bondarev O.I., <https://orcid.org/0000-0002-5821-3100>
Zhukova A.G., <https://orcid.org/0000-0002-4797-7842>

Contribution: Bugaeva M.S. – concept and design of the study, collection and processing of material, writing a text; Bondarev O.I. – collection and processing of material; Yadykina T.K. – collection and processing of material, editing; Zhukova A.G. – collection and processing of material, statistical processing, editing; Mikhailova N.N. – concept of the study, 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: January 25, 2023 / Accepted: March 24, 2023 / Published: May 29, 2023

Введение

Хроническая профессиональная интоксикация соединениями фтора (ХПИСФ) занимает ведущую позицию в структуре заболеваемости работников предприятий алюминиевой промышленности. Многолетние наблюдения Рослой Н.А. и соавт. показали, что, несмотря на снижение общей фтористой нагрузки, выявляемые у рабочих электролизных цехов предприятий изменения качественно и количественно не отличаются от ранее описанных при воздействии более высоких концентраций фтора и его соединений в воздухе рабочей зоны [1]. При этом доминирующая роль в клинике флюороза принадлежит патологии опорно-двигательного аппарата с большой вариабельностью сочетаний поражения отдельных участков костной ткани [1, 2]. Клиническими исследованиями подтверждена способность фтора вызывать комплекс неспецифических изменений со стороны внутренних органов [3–5]. Данные нарушения, как правило, характерны для дорентгенологической стадии заболевания. Многими авторами отмечено патологическое влияние фторидов на функциональную активность сердца и сосудов. Воздействие фтора на организм в условиях хронической фтористой интоксикации (ХФИ) инициирует свободнорадикальное окисление, способствующее развитию воспалительных процессов, апоптоза и повреждению клеток миокарда при нарушении баланса про- и антиоксидантов [6–11]. Изучение электрокардиограмм пациентов, страдающих ХПИСФ, показывает нарушения сердечного ритма и снижение функции сердечной мышцы [12]. На тканевом уровне различными авторами отмечаются дистрофия и гипертрофия миокарда, фибропластические изменения стромы [4, 10, 13]. Характерно развитие выраженных расстройств кровообращения, повышение проницаемости капилляров, формирование эндотелиальной дисфункции [14, 15]. В последнее время изучению изменений эндотелия при различных патологиях уделяется значительное внимание. При длительном воздействии флогогенных факторов происходит патологическая активация клеток интимы, что приводит к несбалансированной продукции повреждающих факторов, изменениям в системе гемостаза и приводит к нарушениям структуры и функций

органов [16, 17]. В связи с этим актуально изучение этапов и сроков возникновения ранних патоморфологических изменений сердца и сосудов, молекулярных и клеточных защитных механизмов для понимания патогенеза хронического воздействия фторида натрия (NaF) на организм, разработки эффективных способов органопротективной профилактики и коррекции фтористой интоксикации в зависимости от её продолжительности.

Цель исследования – экспериментальное изучение морфологических изменений сердца и сосудов в динамике хронической фтористой интоксикации.

Материалы и методы

Экспериментальные исследования проведены в период 2012–2019 гг. на взрослых белых лабораторных крысах-самцах массой 200–250 г, прошедших карантин, без острых воспалительных и хронических патологий. Содержание, кормление и выведение животных из эксперимента проводили в соответствии с требованиями приказа Минздравсоцразвития России «Об утверждении правил лабораторной практики» (№ 708н от 23.08.2010 г.), приказа МЗ РФ «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» (№ 199н от 01.04.2016 г.), а также Руководства по содержанию и использованию лабораторных животных (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 1996).

Животные были разделены на две группы: 1-я группа ($n = 20$) – контроль; 2-я группа ($n = 100$) – крысы, подвергавшиеся хроническому воздействию NaF в течение 12 недель (ежедневно в свободном доступе раствор NaF в концентрации 10 мг/л, что примерно в 10 раз ниже LD₅₀ и соответствует суточной дозе фтора 1,2 мг/кг массы тела) [18, 19]. Декапитацию крыс осуществляли под эфирным наркозом через трое суток от начала эксперимента и по окончании 1-й, 3-й, 6-й, 9-й и 12-й недель эксперимента. На проведение исследований были получены разрешения биоэтического комитета ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» (протокол № 1 от 19.01.2012 г., протокол № 3 от 26.11.2018 г.).

Ранее нами была опубликована часть результатов исследования по изучению внутриклеточных защитных систем и активности свободнорадикальных процессов в сердечной мышце экспериментальных животных в динамике ХФИ [20, 21]. В цитозольной фракции исследуемого органа методом Western-блот-анализа был определён уровень экспрессии HIF-1 α , HSP72, HSC73, HOx-1 и HOx-2. В сердечной мышце также оценивали активность свободнорадикальных процессов и ферментов антиоксидантной защиты – каталазы, супероксиддисмутазы (СОД).

В настоящей работе обобщены результаты гистологического изучения миокарда, кровеносных сосудов сердца, лёгких, печени и почек тех же самых экспериментальных животных. Исследование осуществляли согласно общепринятой методике. Микропрепараты окрашивали гематоксилин-эозином и пикрофуксином по методу Ван Гизона. Микроскопирование проводили с помощью микроскопа Olympus CX31 RBSF (Германия) при десятикратном увеличении окуляра (поле зрения – 20 мм) объектива 20, 40, 100 с водной и масляной иммерсией [22].

Результаты

На ранних сроках экспериментального воздействия NaF в сердечной мышце выявлены минимальные изменения. На 1-й неделе кардиомиоциты не повреждены, имели одинаковую величину. К 3-й неделе появлялись патологически извитые мышечные клетки, развивался незначительный межмышечный отёк со скудной очаговой лимфоцитарной инфильтрацией на отдельных участках. В сосудах сердца и других органов отмечалось развитие расстройств кровообращения в виде резко выраженного полнокровия и периваскулярного отёка с единичными лимфоцитами в отдельных полях зрения. В медиальном слое наблюдали признаки гипертрофии мышечных волокон. Для кровеносных сосудов лёгких и почек, магистральных сосудов было характерно плазматическое пропитывание стенки, в последних в медию отмечалось разрастание единичных тонких соединительнотканых волокон. Эндотелиоциты всех сосудов были набухшими, гипертрофированными, что, вероятно, свидетельствовало об изменении их функциональной активности. Полученные данные согласуются с результатами исследования механизмов внутриклеточной защиты в сердечной мышце в динамике ХФИ у этих же экспериментальных животных [20, 21]. Показано, что в первые сутки воздействия фтора статистически значимо увеличивались начальный уровень продуктов окисления и чувствительность мембранных структур сердечной мышцы к индукции свободнорадикального окисления (рис. 1) [21].

В ответ на данные изменения отмечалась компенсаторная активация внутриклеточных защитных систем – белков срочного ответа и ферментов антиоксидантной защиты (СОД и каталазы). С первых дней эксперимента в сердечной мышце наблюдалось увеличение уровня фактора транскрипции HIF-1 α , активирующего синтез внутриклеточных защитных белков [23, 24], что подтверждалось экспрессией индуцибельных HSP72 и HOx-1 [21]. HSP72 является основным маркёром цитотоксических и патогенных воздействий на организм животных и человека, выполняет защитную функцию по отношению к клеточным белкам при стрессе [25]. Синтез конститутивных форм защитных белков HSC73 и HOx-2 проходил непрерывно [20, 21], что, вероятно, связано с адаптационными изменениями в сердечной мышце, поскольку HOx-2 помимо поддержания клеточного гомеостаза гема участвует в инактивации избыточных активных форм кислорода (АФК) и оксида азота, а HSC73 необходим в качестве шаперона для вновь синтезируемых белков [26, 27]. Активация защитных систем приводила к компенсации свободнорадикального окисления на ранних сроках эксперимента, что отражено на рис. 1 (см. на вклейке) [20, 21].

При воздействии фтора более трёх недель на морфологическом уровне определялось прогрессирующее сформиро-

вавшихся ранее изменений, развитие белковой дистрофии кардиомиоцитов, также отмечалось увеличение толщины отдельных мышечных волокон. В сосудах всех изучаемых органов регистрировались начальные фибропластические изменения в периваскулярных пространствах, более выраженные в магистральных сосудах. Отдельные клетки эндотелия приобретали неправильную форму, часть их слущивалась в просвет.

В опубликованных ранее работах показано, что в миокарде экспериментальных животных на шестой – девятой неделях экспериментальной ХФИ сохранялась значительная активация антиоксидантной системы и механизмов внутриклеточной защиты, статистически значимо увеличивались уровни СОД и каталазы относительно контрольных значений [20, 21]. Вместе с тем отмечалась несостоятельность данных механизмов и снижение резистентности мембран кардиомиоцитов к действию АФК (см. рис. 1) [20, 21].

К 12-й неделе ХФИ в миокарде развивался умеренно выраженный межмышечный отёк с очаговой лимфоцитарной инфильтрацией, отмечалось резкое увеличение толщины кардиомиоцитов, что приводило к гипертрофии сердечной мышцы. В отдельных полях зрения наблюдали очаги патологической извитости, дисконформация и распад мышечных волокон (рис. 2, а, б, см. на вклейке).

Стенки сосудов всех исследуемых органов были утолщены за счёт гипертрофии меди и эндотелиоза, в почках и магистральных сосудах наблюдали их склерозирование. В периваскулярных пространствах формировались зоны фиброза с выраженной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией. Сохранялись признаки расстройства кровообращения в виде полнокровия со стазированием эритроцитов (рис. 2, в–е, см. на вклейке).

На 12-й неделе эксперимента в сердечной мышце экспериментальных животных зарегистрировано снижение накопления свободнорадикальных продуктов, а также уровня СОД (см. рис. 1) [21]. Такое повышение резистентности мембранных структур сердечной мышцы на данном сроке связано, вероятно, с окислением жирнокислотных остатков фосфолипидов мембран, являющихся субстратом свободнорадикального окисления [28].

Обсуждение

На ранних сроках фтористого воздействия (первая – третья недели) отмечено сохранение морфоструктуры сердечной мышцы на фоне показанной ранее компенсаторной активации компонентов редокс-сигнальной системы – транскрипционного фактора HIF-1 α , белков теплового шока и ферментов антиоксидантной защиты, обеспечивающей снижение интенсивности свободнорадикальных процессов. С увеличением продолжительности воздействия NaF (6–9 нед) наблюдалась несостоятельность данных механизмов, что проявлялось развитием дегенеративных изменений в миокарде, прогрессирующих до 12-й недели эксперимента. Описанные нарушения коррелировали с изменениями клеток эндотелия сосудов – от гипертрофии на ранних сроках эксперимента до развития эндотелиоза к 12-й неделе ХФИ как в сосудах сердца, так и других органов. В работе Власовой Т.И. и соавт. отмечено, что активация эндотелия является адаптивным вариантом клеточного ответа на действие патогенных факторов [29]. В его метаболические функции входят биосинтез и деградация вазоактивных медиаторов и АФК, различных факторов роста, цитокинов и гормоноподобных веществ, которым свойственны системные эффекты, транспорт и метаболизм липопротеинов, участие в ремоделировании компонентов внеклеточного матрикса [29, 30]. Показано, что при чрезмерной выраженности флогогенного фактора, вовлечённости фактически всех эндотелиальных клеток организма, распространённом повреждении тканей и дизрегуляции иммунологического ответа с преобладанием провоспалительной стимуляции физиологический ответ эндотелия

становится недостаточным для регуляции воспаления на системном уровне, отмечается его гиперстимуляция [29]. По мнению авторов, это приводит к срыву адаптационно-компенсаторных механизмов и системному повреждению эндотелия с последующей гибелью большого числа данных клеток, что сопровождается несбалансированной продукцией медиаторов воспаления и свободных радикалов, повреждающих клеточные мембраны, дисрегуляцией сосудистого тонуса, процессов гемостаза и потерей базовой барьерной функции [29]. В работе Ince С. [31] указано, что поверхность эндотелия приобретает повышенную тромбогенность и адгезивность, возникает вазодилатация, переполнение венозного русла, гипоксия тканей.

В работе Richards J.E. и соавт. показано, что данные процессы сопровождаются изменением цитоскелета эндотелиальных клеток и нарушением структуры гликокаликса. Это вызывает повреждение защитного эндотелиального барьера и приводит к увеличению сосудистой проницаемости [29, 32].

В наших исследованиях уже на первой – третьей неделях эксперимента на фоне признаков гипертрофии эндотелиоцитов сосудов исследуемых органов показано развитие расстройств кровообращения в виде выраженного полнокровия, плазматического пропитывания в отдельных сосудах, умеренного периваскулярного отёка с единичными иммуно-

компетентными клетками. Начиная с 6-й недели ХФИ отмечались признаки поступательного развития дегенеративных изменений эндотелиоцитов, медиального слоя, в периваскулярных зонах и стенках сосудов формировались фибропластические изменения.

Заключение

Для первой – третьей недель эксперимента характерно сохранение морфоструктуры сердечной мышцы на фоне показанной ранее компенсаторной активации компонентов редокс-сигнальной системы, обеспечивающей снижения интенсивности свободнорадикальных процессов. С увеличением продолжительности воздействия фторида натрия (6–9 нед) наблюдается несостоятельность данных механизмов, что проявляется развитием дегенеративных изменений в миокарде, прогрессирующих до 12-й недели эксперимента. Описанные изменения коррелируют с развитием эндотелиоза, дегенеративных и фибропластических процессов, нарушением кровообращения в сосудах сердца и других органов. Полученные результаты имеют практическое значение для коррекции патоморфологических нарушений и разработки эффективных способов своевременной органопротекторной профилактики в зависимости от длительности фтористой интоксикации.

Литература

(п.п. 3–12, 15, 23, 24, 26, 30–32 см. References)

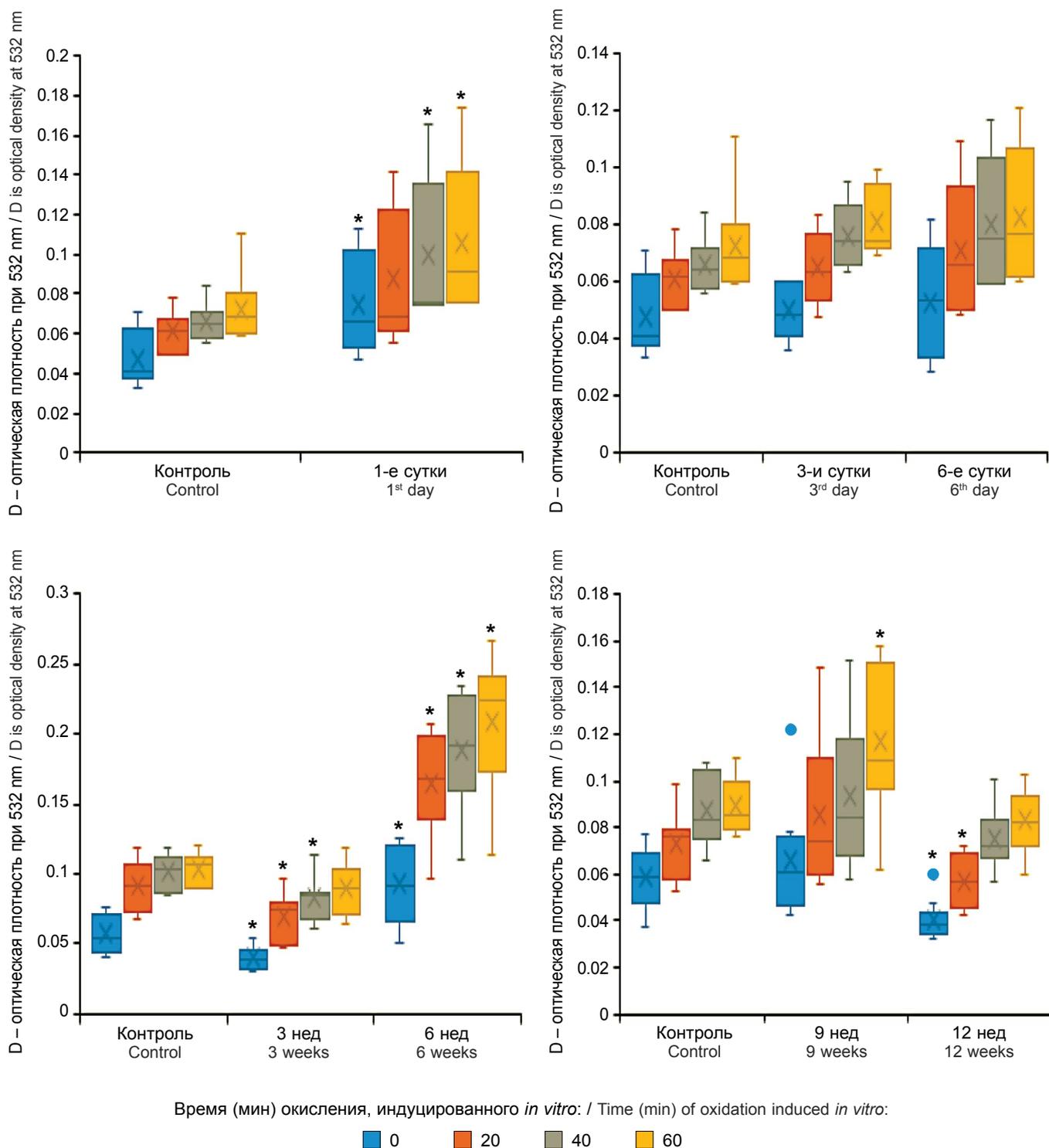
1. Рослая Н.А., Лихачева Е.И., Оранский И.Е., Одинокая В.А., Плотко Э.Г., Жовтык Е.П. и др. Клинико-патогенетические особенности хронической профессиональной интоксикации соединениями фтора в современных условиях. *Медицина труда и промышленная экология*. 2012; (11): 17–21. <https://elibrary.ru/pihqh>
2. Клинические рекомендации. Профессиональная интоксикация соединениями фтора (проект). *Медицина труда и промышленная экология*. 2018; (1): 48–63. <https://elibrary.ru/ytbqig>
3. Авцын А.П., Жаворонков А.А. *Патология флюороза*. Новосибирск: Наука; 1981.
4. Зислин Д.М. Клинико-экспериментальные данные к обоснованию докостной стадии профессионального флюороза (обзор литературы и собственные наблюдения). *Гигиена труда и профессиональные заболевания*. 1982; (3): 39–41.
5. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казанский медицинский журнал*. 2015; 96(4): 659–65. <https://doi.org/10.17750/KMJ2015-659> <https://elibrary.ru/ubegwv>
6. Петришев Н.Н. Патогенетическое значение дисфункции эндотелия. *Омский научный вестник*. 2005; 13(1): 20–2.
7. Михайлова Н.Н., Жукова А.Г., Горохова Л.Г., Кизиченко Н.В., Бугаева М.С. Способ профилактики хронической фтористой интоксикации при моделировании в эксперименте. Патент РФ № 2673488; 2018.
8. Жукова А.Г., Семенова Е.А., Ядыкина Т.К., Горохова Л.Г., Бугаева М.С. Клинико-экспериментальное исследование влияния длительного действия фторида натрия на молекулярно-генетические механизмы ремоделирования костной ткани. *Медицина в Кузбассе*. 2017; 16(3): 42–7. <https://elibrary.ru/zgimax>
9. Жукова А.Г., Алехина Д.А., Сазонтова Т.Г., Прокопьев Ю.А., Горохова Л.Г., Стряпко Н.В. и др. Механизмы внутриклеточной защиты и активность свободнорадикального окисления в миокарде крыс в динамике хронической фтористой интоксикации. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013; 156(8): 190–4. <https://elibrary.ru/qnlgkx>
10. Алехина Д.А. *Экспериментальное исследование субхронического воздействия фторида натрия на компоненты редокс-сигнальной системы*. Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. Новосибирск; 2017.
11. 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/akcvck>
12. Хоменко И.П., Бахтина Л.Ю., Зеленина О.М., Круглов С.В., Манухина Е.Б., Байда Л.А. и др. Роль белков теплового шока HSP70 и HSP22 в защитном эффекте адаптации культуры клеток гиппокампа HT22 к окислительному стрессу. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2007; 144(8): 138–42.
13. Андреева Л.И., Бойкова А.А., Маргулис Б.А. Особенности внутриклеточного содержания и функциональная роль белков теплового шока семейства 70 кДа при стрессе и адаптации. *Технологии живых систем*. 2009; 6(3): 11–8. <https://elibrary.ru/mjxgwx>
14. Луцкий М.А., Куксова Т.В., Смянец М.А., Лушникова Ю.П. Свободнорадикальное окисление липидов и белков – универсальный процесс жизнедеятельности организма. *Успехи современного естествознания*. 2014; (12): 24–8.
15. Власова Т.И., Петришев Н.Н., Власов Т.Д. Дисфункция эндотелия как типовое патологическое состояние. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2022; 21(2): 4–15. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2022-21-2-4-15>

References

1. Roslaya N.A., Likhacheva E.I., Oranskiy I.E., Odinokaya V.A., Plotko E.G., Zhovtyak E.P., et al. Clinical and pathogenetic aspects of the chronic occupational intoxication with fluorine compounds in modern reality. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2012; (11): 17–21. <https://elibrary.ru/pihqh> (in Russian)
2. Clinical recommendations. Occupational intoxication with fluorine compounds (project). *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2018; (1): 48–63. <https://elibrary.ru/ytbqig> (in Russian)
3. Chouhan S., Lomash V., Flora S.J.S. Fluoride-induced changes in haem biosynthesis pathway, neurological variables and tissue histopathology of rats. *J. Appl. Toxicol.* 2010; 30(1): 63–73. <https://doi.org/10.1002/jat.1474>
4. 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/10.1191/0960327105ht505oa>
5. Miao K., Zhang L., Yang S., Qian W., Zhang Z. Intervention of selenium on apoptosis and Fas/FasL expressions in the liver of fluoride-exposed rats. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2013; 36(3): 913–20. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2013.08.003>
6. Zuo H., Chen L., Kong M., Qiu L., Lü P., Wu P., et al. Toxic effects of fluoride on organisms. *Life Sci.* 2018; 198: 18–24. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.02.001>
7. 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>
8. Yan X., Wang L., Yang X., Qiu Y., Tian X., Lv Y., et al. Fluoride induces apoptosis in H9c2 cardiomyocytes via the mitochondrial pathway. *Chemosphere*. 2017; 182: 159–65. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.05.002>
9. Yan X., Dong N., Hao X., Xing Y., Tian X., Feng J., et al. Comparative transcriptomics reveals the role of the toll-like receptor signaling pathway in fluoride-induced cardiotoxicity. *J. Agric. Food Chem.* 2019; 67(17): 5033–42. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b00312>
10. 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>
11. Xie J., Yan X., Xu G., Tian X., Dong N., Feng J., et al. ITRAQ-based proteomics reveals the potential mechanism of fluoride-induced myocardial

- contraction function damage. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2020; 197: 110605. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.110605>
12. Karademir S., Akçam M., Kuybulu A.E., Olgar S., Oktem F. Effects of fluorosis on QT dispersion, heart rate variability and echocardiographic parameters in children. *Anadolu Kardiyol. Derg.* 2011; 11(2): 150–5. <https://doi.org/10.5152/akd.2011.038>
 13. Avtsyn A.P., Zhavoronkov A.A. *Fluorosis Pathology [Patologiya flyuoroz]*. Novosibirsk: Nauka; 1981. (in Russian)
 14. Zislis D.M. Clinical and experimental data to substantiate the pre-bone stage of occupational fluorosis (literature review and own observations). *Gigiena truda i professional'nye zabolovaniya.* 1982; (3): 39–41. (in Russian)
 15. Wang P., Verin A.D., Birukova A., Gilbert-McClain L.I., Jacobs K., Garcia J.G. Mechanisms of sodium fluoride-induced endothelial cell barrier dysfunction: role of MLC phosphorylation. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2001; 281(6): L1472–83. <https://doi.org/10.1152/ajplung.2001.281.6.L1472>
 16. Mel'nikova Yu.S., Makarova T.P. Endothelial dysfunction as the key link of chronic diseases pathogenesis. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2015; 96(4): 659–65. <https://doi.org/10.17750/KMJ2015-659> <https://elibrary.ru/ubegwv> (in Russian)
 17. Petrishchev N.N. Pathogenetic significance of endothelial dysfunction. *Omskiy nauchnyy vestnik.* 2005; 13(1): 20–2. (in Russian)
 18. Mikhaylova N.N., Zhukova A.G., Gorokhova L.G., Kizichenko N.V., Bugaeva M.S. Method for the prevention of chronic fluoride intoxication in the simulation in the experiment. Patent RF № 2673488; 2018. (in Russian)
 19. Zhukova A.G., Semenova E.A., Yadykina T.K., Gorokhova L.G., Bugaeva M.S. Clinical and experimental study of the effect of long-term action of sodium fluoride on the molecular genetic mechanisms of bone tissue remodeling. *Meditsina v Kuzbasse.* 2017; 16(3): 42–7. <https://elibrary.ru/zgimax> (in Russian)
 20. Zhukova A.G., Alekhina D.A., Sazontova T.G., Prokop'ev Yu.A., Gorokhova L.G., Stryapko N.V., et al. Mechanisms of intracellular defense and activity of free radical oxidation in rat myocardium in the dynamics of chronic fluorine intoxication. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 2013; 156(8): 190–4. <https://elibrary.ru/qnlgkx> (in Russian)
 21. Alekhina D.A. *Experimental study of the subchronic effect of sodium fluoride on the components of the redox signaling system*: Diss. Novosibirsk; 2017. (in Russian)
 22. 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/akevek> (in Russian)
 23. Semenza G.L. Oxygen-dependent regulation of mitochondrial respiration by hypoxia-inducible factor 1. *Biochem. J.* 2007; 405(1): 1–9. <https://doi.org/10.1042/BJ20070389>
 24. Semenza G.L. HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. *J. Appl. Physiol.* 2000; 88(4): 1474–80. <https://doi.org/10.1152/jappl.2000.88.4.1474>
 25. Khomenko I.P., Bakhtina L.Yu., Zelenina O.M., Kruglov S.V., Manukhina E.B., Bayda L.A., et al. Role of heat shock proteins HSP70 and HSP32 in the protective effect of adaptation of cultured HT22 hippocampal cells to oxidative stress. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 2007; 144(8): 138–42. (in Russian)
 26. Han F., Takeda K., Ono M., Date F., Ishikawa K., Yokoyama S., et al. Hypoxemia induces expression of heme oxygenase-1 and heme oxygenase-2 proteins in the mouse myocardium. *J. Biochem.* 2010; 147(1): 143–51. <https://doi.org/10.1093/jb/mvp153>
 27. Andreeva L.I., Boykova A.A., Margulis B.A. Peculiarities of intracellular content and functional role of heat shock proteins 70 kDa under stress and adaptation. *Tekhnologii zhivikh sistem.* 2009; 6(3): 11–8. <https://elibrary.ru/mjxgwx> (in Russian)
 28. Lutskiy M.A., Kuksova T.V., Smelyanets M.A., Lushnikova Yu.P. Lipid and protein free-radical oxidation as a universal vital process of the organism. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya.* 2014; (12): 24–8. (in Russian)
 29. Vlasova T.I., Petrishchev N.N., Vlasov T.D. Endothelial dysfunction as the typical pathological state. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya.* 2022; 21(2): 4–15. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2022-21-2-4-15> (in Russian)
 30. Garland C.J., Hiley C.R., Dora K.A. EDHF: Spreading the influence of the endothelium. *Br. J. Pharmacol.* 2011; 164(3): 839–52. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01148.x>
 31. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit. Care.* 2005; 9(S4): 13–9. <https://doi.org/10.1186/cc3753>
 32. Richards J.E., Samet R.E., Grissom T.E. Scratching the surface: endothelial damage in traumatic hemorrhagic shock. *Adv. Anesth.* 2021; 39: 35–51. <https://doi.org/10.1016/j.aan.2021.07.003>

К статье М.С. Бугаевой и соавт.
To the article by Maria S. Bugaeva et al.



* – различия статистически значимы ($p \leq 0,05$) по сравнению с контролем (*U*-критерий Манна–Уитни)
differences are statistically significant ($p \leq 0.05$) when compared to the control (Mann–Whitney *U* test)

Рис. 1. Влияние фторида натрия на чувствительность мембранных структур сердечной мышцы к индукции свободнорадикального окисления *in vitro* (динамика накопления ТБК-активных продуктов свободнорадикального окисления).
Графики построены по данным, полученным в нашей предыдущей публикации [21].

Fig. 1. Effect of sodium fluoride on the sensitivity of the membrane structures of the cardiac muscle to the induction of free radical oxidation *in vitro* (trend in accumulation of TBA-active products of free radical oxidation).
Box-whiskers plots are based on the data obtained in our previous publication [21].

К статье М.С. Бугаевой и соавт.
To the article by Maria S. Bugaeva et al.

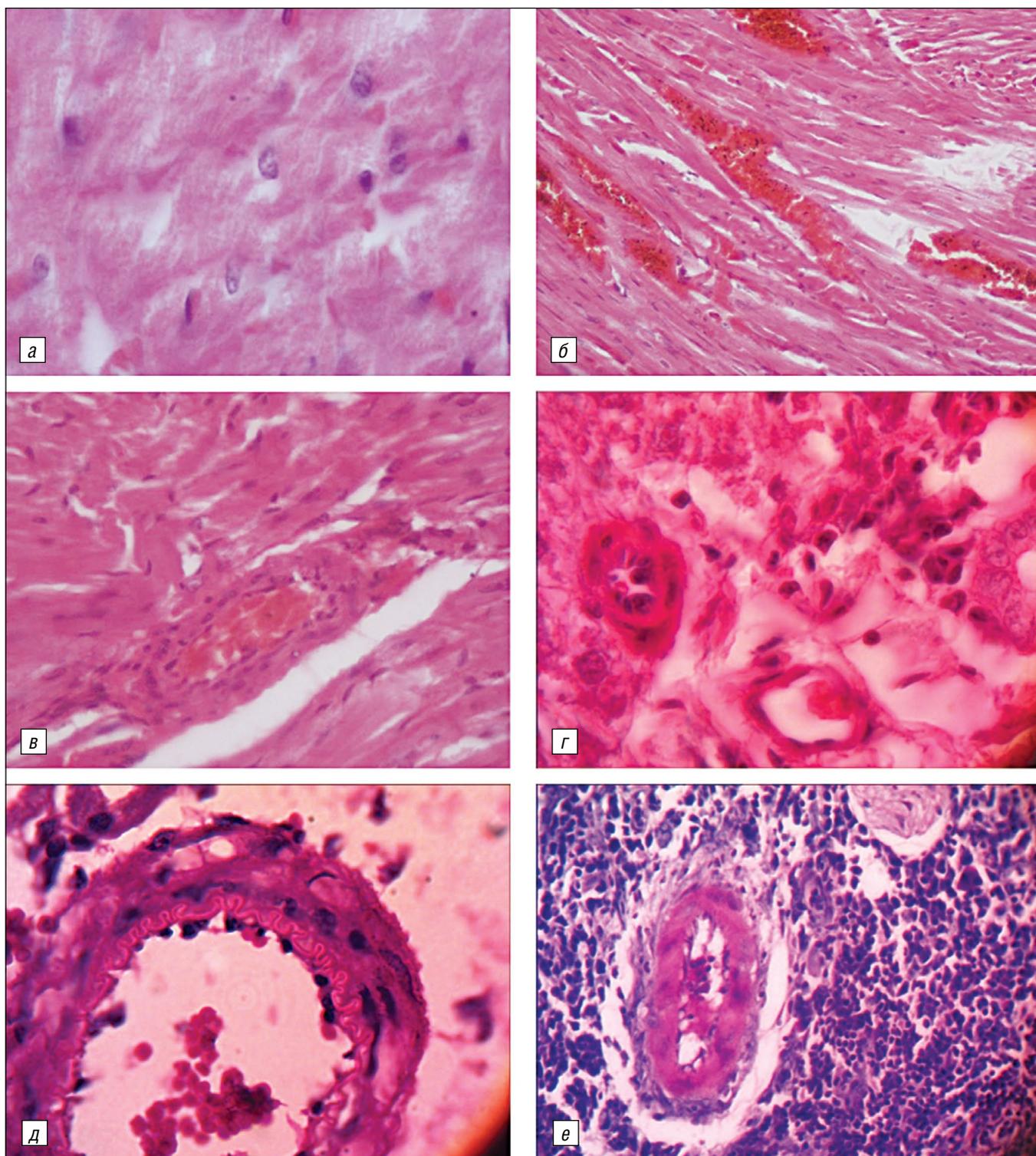


Рис. 2. Морфологические изменения сердечно-сосудистой системы крыс на 9–12-й неделях воздействия фторида натрия (окрашивание гематоксилин-эозином): *а* – сердечная мышца: дискомплексация мышечных волокон, $\times 1000$; *б* – сердечная мышца: распад мышечных волокон, полнокровие, $\times 400$; *в* – сердечная мышца: гипертрофия меди, эндотелиоз, полнокровие сосудов, $\times 400$; *г* – печень: гиалиноз, гипертрофия меди, эндотелиоз сосудов, $\times 400$; *д* – почка: гипертрофия меди, эндотелиоз, извитость базальной мембраны сосудов, $\times 1000$; *е* – лёгкое: гиалиноз, гипертрофия меди, эндотелиоз сосудов, $\times 400$.

Fig. 2. Morphological changes in the cardiovascular system of rats at 9–12 weeks of exposure to sodium fluoride (Hematoxylin-eosin staining): *a* – cardiac muscle: discomplexation of muscle fibers, $\times 1000$; *б* – cardiac muscle: muscle fiber disintegration, plethora, $\times 400$; *в* – cardiac muscle: media hypertrophy, endotheliosis, vascular plethora, $\times 400$; *г* – liver: hyalinosis, media hypertrophy, vascular endotheliosis, $\times 400$; *д* – kidney: media hypertrophy, endotheliosis, tortuosity of the basal membrane of the vessels, $\times 1000$; *е* – lung: hyalinosis, media hypertrophy, vascular endotheliosis, $\times 400$.