

DOI: <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-6-364-370>

УДК 616.31:616-003.663.4

© Коллектив авторов, 2019

Михайлова Н.Н.^{1,2}, Ядыкина Т.К.¹, Бугаева М.С.¹, Данилов И.П.¹, Семенова Е.А.¹, Дорошилова А.В.¹, Килина А.П.¹, Жукова А.Г.^{1,2}**Клинико-экспериментальные исследования состояния костной ткани при флюорозе**¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», ул. Кутузова, 23, Новокузнецк, Россия, 654041;²Новокузнецкий институт (филиал) ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», ул. Циолковского, 23, Новокузнецк, Россия, 654041**Введение.** Несмотря на значительное снижение объемов производства электролитического алюминия, частота распространения флюороза занимает лидирующие позиции в данной отрасли металлургии. При данной патологии прежде всего костная ткань активно реагирует на воздействие факторов производственной среды.**Цель исследования** — изучить влияние хронической фтористой интоксикации организма на морфофункциональное состояние костной ткани.**Материалы и методы.** Анализ минеральной плотности костной ткани, структурной перестройки костей скелета оценен рентгенологическим методом с использованием фотонной денситометрии. Биохимический статус крови рабочих, больных флюорозом, включал определение параметров минерального гомеостаза (уровень кальция, фосфора) и генетических маркеров (COL1A1, IL1 β , IL6, VEGF). Гистологический анализ костной ткани проведен в эксперименте на белых крысах.**Результаты.** Представлено комплексное клинико-экспериментальное исследование состояния костной ткани в условиях хронической фтористой интоксикации. Выявлена значимая сопряженность генотипов GG COL1A1, TT IL1 β , GC IL6, GC VEGF с развитием остеосклероза. Исследование показало взаимосвязь сочетанных признаков флюороза, подтверждаемых экспериментальными данными о стойкой деструкции костной ткани.**Выводы.** Ведущим клинико-рентгенологическим синдромом производственного флюороза является поражение опорно-двигательного аппарата на фоне грубых нарушений морфофункциональной структуры костей скелета, обусловленных остеотропным механизмом действия фторидов и генетическим статусом организма.**Ключевые слова:** фтористая интоксикация; профессиональный флюороз; костная ткань; минеральный обмен; генетические маркеры**Для цитирования:** Михайлова Н.Н., Ядыкина Т.К., Бугаева М.С., Данилов И.П., Семенова Е.А., Дорошилова А.В., Килина А.П., Жукова А.Г. Клинико-экспериментальные исследования состояния костной ткани при флюорозе. *Мед. труда и пром. экол.* 2019; 59 (6). <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-6-364-370>**Для корреспонденции:** Ядыкина Татьяна Константиновна, вед. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований, ФГБНУ «НИИ КППГЗ», канд. биол. наук. E-mail: yadykina.tanya@yandex.ru ORCID: 0000-0001-7008-1035**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.Nadezhda N. Mikhailova^{1,2}, Tatyana K. Yadykina¹, Maria S. Bugaeva¹, Igor P. Danilov¹, Elena A. Semenova¹, Anastasia V. Doroshilova¹, Lyubov P. Kilina¹, Anna G. Zhukova^{1,2}**Clinical and experimental studies of bone tissue in fluorosis**¹Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, 23, Kutuzova Str., Novokuznetsk, Russia, 654041;²Novokuznetsk Institute (Branch Campus) of Kemerovo State University, 23, Tsiolkovskogo Str., Novokuznetsk, Russia, 654041**Introduction.** Despite the significant reduction in the production of electrolytic aluminum, the frequency of fluorosis is a leader in this industry. In this pathology, first of all, bone tissue actively reacts to the impact of factors of the working environment.**The aim of the study** was to study the effect of chronic fluoride intoxication on the morphofunctional state of bone tissue.**Materials and methods.** The analysis of bone mineral density, structural rearrangement of skeletal bones was evaluated by x-ray method using photon densitometry. Biochemical status of blood of workers with fluorosis included determination of parameters of mineral homeostasis (level of calcium, phosphorus) and genetic markers (COL1A1, IL1 β , IL6, VEGF). Histological analysis of bone tissue was carried out in an experiment on white rats.**Results.** A comprehensive clinical and experimental study of bone tissue under chronic fluoride intoxication is presented. A significant correlation of GG COL1A1, TT IL1 β , GC IL6, GC VEGF genotypes with the development of osteosclerosis was revealed. The study showed the relationship of combined signs of fluorosis, confirmed by experimental data on persistent bone destruction.

Conclusions. *The leading clinical and radiological syndrome of industrial fluorosis is the defeat of the musculoskeletal system against the background of gross violations of the morphological and functional structure of the bones of the skeleton, due to the osteotropic mechanism of action of fluorides and the genetic status of the body.*

Key words: *fluoride intoxication; professional fluorosis; bone tissue; mineral metabolism; genetic markers*

For citation: Mikhailova N.N., Yadykina T.K., Bugaeva M.S., Danilov I.P., Semenova E.A., Doroshilova A.V., Kilina L.P., Zhukova A.G. Clinical and experimental studies of bone tissue in fluorosis. *Med. truda i prom. ekol.* 2019; 59 (6). <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-6-364-370>

For correspondence: Tatyana K. Yadykina, Leading researcher of molecular genetic and experimental studies laboratory of Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Cand. of Sci. (Biol.). E-mail: yadykina.tanya@yandex.ru ORCID: 0000-0001-7008-1035

Funding. The study had no funding.

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

Введение. Хроническая форма фтористой интоксикации — профессиональный флюороз — сложная патология, развивающаяся в результате длительного воздействия на организм неорганических соединений фтора и составляющая около 70% патологий в структуре профессиональной заболеваемости работающих в алюминиевой промышленности [1,2].

В генезе хронической фтористой интоксикации (ХФИ) необходимо учитывать сочетанное воздействие на организм производственных факторов полифункциональной этиологии. Для технологического процесса производства алюминия, в условиях шума и статико-динамических нагрузок, характерно появление в воздухе рабочей зоны аэрозолей сложного токсико-химического состава. Приоритетными токсикантами, провоцирующими развитие флюороза, выступают фторсодержащие соединения в виде газообразного фтористого водорода и углерода, а также солей фтористоводородной кислоты: растворимых (NaF) и нерастворимых солей (дифторид кальция, алюминий трифторида), пыль глинозема [3,4].

Фтор является мощным остеотропным элементом, инициирующим патологию осевого и периферического скелета [5–8]. В основе патогенетических изменений опорно-двигательного аппарата с развитием токсической фтористой остеопатии лежит многовариантное нарушение метаболизма, инициирующее развитие специфических висцеропатий [9–12]. Около половины поступившего в организм фтора откладывается в костной ткани, а остальная часть экскретируется почками путем клубочковой фильтрации [13]. Изменчивость кинетических характеристик скелета, как высокоминерализованного депо, определяющих степень его насыщенности фтором, обусловлено возрастными особенностями организма, трудовым стажем в условиях гиперфтороза, а также наследственной компонентой [14–17].

Использование комплексной оценки состояния костной ткани, основанной на клинических, молекулярно-генетических и экспериментальных исследованиях, чрезвычайно актуально с позиции разработки методов ранней диагностики начальных стадий развития флюороза и совершенствования критериев профотбора.

Цель исследования — изучить влияние хронической фтористой интоксикации организма на морфофункциональное состояние костной ткани.

Материалы и методы. Клинические исследования с информированного согласия рабочих АО «РУСАЛ Новокузнецкий алюминиевый завод» проведены в условиях стационара клиники Научно-исследовательского института комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний. Обследование соответствовало этическим стандартам «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками (2013) и «Правилами клинической практики в Российской

Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ №266 (19.06.2003).

Основную группу (167 человек), имеющих установленный диагноз флюороз, и группу с отдельными признаками воздействия фтора на скелет (96 человек), составили рабочие (средний возраст $54,7 \pm 4,9$ года) основных (электролизники, анодчики) и вспомогательных профессий (литейщики, слесари, монтажники). Длительность производственного стажа с фторидами составила $26,4 \pm 6,3$ года. Группу сравнения, обследованную в рамках периодического профосмотра, составили 56 высокостажированных лиц тех же специальностей без патологии, но в равной степени подвергающихся воздействию комплекса токсичных веществ, повышенной фтористой нагрузки, физического перенапряжения и других сочетанных факторов.

Клинические исследования. Проводился забор венозной крови из кубитальной вены для биохимического исследования в количестве 5–10 мл, взятой утром натощак в пластиковые пробирки с 0,5М антикоагулянтом динатриевой солью этилендиаминтетраацетата (ЭДТА). В сыворотке крови колориметрическим методом на анализаторе КФК-2МП определялся уровень (ммоль/л) кальция общего (Ca), фосфора (Ph). Иммуноферментным тестом на ЕХ-мультиканале (Labsystems, Финляндия) наборами Diagnostic System Laboratories определялось содержание (пг/мл) паратиреоидного гормона (ПТГ) и кальцитонина (КТ).

Для молекулярно-генетических исследований кровь замораживалась и хранилась в морозильных камерах при температуре -20 °С. Выделение геномной ДНК осуществлялось из размороженной крови стандартным методом фенол-хлороформной экстракции с последующей преципитацией ДНК 96% этанолом. Образцы ДНК растворялись в 100 мкл H_2O (deps) и хранились при $t -20$ °С. Анализ полиморфных локусов генов (rs 2010963 эндотелиального сосудистого фактора роста VEGF (*Vascular endothelial growth factor*), rs1800012 гена коллагена 1 типа COL1A1, rs 1143634 П1β, rs 1800795 П6 с использованием тест-систем, разработанных Институтом химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, синтезированных ООО «СибДНК») проводился в режиме Real Time ПЦР на ДТпрайм 4 ООО «НПО ДНК-Технология» (Москва, РФ).

Проведена рентгенография поясничного отдела позвоночника, тазобедренных суставов, голени и костей предплечий в прямой проекции прилежащих проксимально суставов с применением постоянного многоступенчатого алюминиевого клина-эталона на цифровом рентгенологическом аппарате АРЦ 1000–11, штатив Roesys ARC 1–020–16 (ЗАО НИПК «Электрон»). Для максимальной оптимизации диагностики процессов костного ремоделирования определялась минеральная плотность костной ткани (МПКТ) на рентгеновском костном денситометре «Discovery QDR Series X-Ray Bone Densitometer Explorer»

(HOLOGIK Inc., USA). Параметры дистальных отделов лучевой кости недоминантной руки, поясничного отдела позвоночника (уровень L1-L4 позвонков), большеберцовых костей оценены по Т-критерию стандартных отклонений (SD) с определением абсолютных проекционных значений МПКТ ($\text{г}/\text{см}^2$). Клинические признаки остеоартроза отслеживались по классификации В.А. Насоновой, М.Г. Астапенко. С помощью визуально-аналоговой шкалы определялась степень алгического суставного синдрома и уровень его ограниченной подвижности с дополнительным проведением измерения объема движений по W.P. Beetham.

Экспериментальные исследования проведены на 72 лабораторных белых крысах-самцах, массой 180–210 г, разделенных на 2 группы: контроль и опыт — с ХФИ (модель свободного доступа к раствору NaF в течение 12 недель, дозированного в суточном соотношении 1,2 мг/кг массы тела в предельно допустимой концентрации (10 мг/л), ГОСТ 2784–54)). Исследования проведены в соответствии с международными правилами «Guide for the Care and Use Animals» при естественном чередовании суточной освещенности, свободном доступе к воде и корму. Развитие флюороза отмечалось при нарастающем ухудшении состояния экспериментальных животных в виде отставания в весе, «тигроидной» окраски эмали зубов, в сочетании с утратой блеска шерсти и кожными проявлениями, наличием вегетативных расстройств. Декапитация проводилась под эфирным наркозом, забирались образцы бедренной кости на гистологический анализ. Стандартным методом готовили срезы (5 мкм), окрашивали гематоксилином и эозином (по Ван-Гизону). Костная ткань декальцинировалась, фиксировалась 12% формалином, подвергалась парафиновой

проводке через спирты возрастающей концентрации от 70° в аппарате «Автогистолог Ат-4-М». Микроскопировались препараты на «Nicon Eclipse E 200».

Статистический анализ проведен с помощью Statistica 13.2. Для сравнительной оценки показателей рассчитывались средняя арифметическая (M), ошибка средней (m). В описательной статистике использовались непараметрические методы, коэффициент ранговой корреляции Спирмена (rs). Критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность использовался для сравнения частот генотипов между группами и для оценки соответствия распределения закону Hardy-Weinberg. Сила ассоциаций генотипов с заболеванием оценивалась в значениях показателя отношения шансов (OR) с учетом 95% доверительного интервала (CI). Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Анализ рентгенологической структуры костной ткани показал, что ведущими признаками флюороза выступают: перестройка костной структуры, эндостальная реакция — сужение костномозговых каналов длинных трубчатых костей, разволокнение эндостального слоя, обызвествление сухожилий, умеренный гиперостоз, прогрессирующая симметричная периостальная реакция (наслоения, неровности по медиальному, заднему контурам большеберцовых костей), обнаруженные у 33% лиц с отдельными признаками воздействия фтора на скелет и у 89% в группе с установленным диагнозом на фоне увеличения МПКТ у 64%. Деформирующий остеоартроз (ДОА) выявлен в 69% случаев на фоне снижения МПКТ у 35% лиц с установленным диагнозом (табл. 1).

Значимым являлось увеличение эталонной МПКТ в проксимальных метаэпифизах большеберцовых костей

Таблица 1 / Table 1

Соотношение признаков структурной перестройки костной ткани у лиц с отдельными признаками воздействия фтора и у больных флюорозом ($\% \pm m$)
The ratio of signs of a structural reconstruction of bone tissue in individuals with some signs of exposure to fluoride and in patients with fluorosis ($\% \pm m$)

| Рентгенологический признак | Группа с отдельными признаками воздействия фтора | Группа больных флюорозом |
|----------------------------------|--|--------------------------|
| Повышение МПКТ, >15 мм клина | 43,7±4,94 | 64,6±3,11 ($p=0,001$) |
| Снижение МПКТ | 12,7±3,11 | 35,4±4,17 ($p=0,000$) |
| Симметричные периостозы | 33,8±5,35 | 89,3±3,75 ($p=0,003$) |
| Сужение костномозговых каналов | 44,2±3,91 | 92,4±2,17 ($p=0,001$) |
| ДОА локтевых, коленных суставов | 43,4±3,45 | 69,87±4,17 ($p=0,000$) |
| Уплотнение костных балок | 38,1±8,71 | 87,6±12,1 ($p=0,031$) |
| Коэффициент гиперостоза справа D | 71,3±4,7 | 96,4±2,7 ($p=0,002$) |
| Коэффициент гиперостоза слева S | 69,1±3,8 | 92,4±2,3 ($p=0,005$) |

Таблица 2 / Table 2

Диагностические показатели двухэнергетической рентгеновской остеоденситометрии у больных флюорозом и в группе сравнения ($M \pm m$)
Diagnostic parameters of two-energy x-ray osteodensitometry in patients with fluorosis and in the comparison group ($M \pm m$)

| Исследуемый отдел скелета | Параметр | Группа сравнения | Группа больных |
|--|------------------------------|------------------|---------------------------|
| Поясничный отдел позвоночного столба (уровень L1-L4) | МПКТ, $\text{г}/\text{см}^2$ | 1,118±0,204 | 1,915±0,103 ($p=0,003$) |
| | Т-критерий, SD | 0,08±0,01 | -2,5±0,21 ($p=0,001$) |
| $\chi^2=10,62; p=0,0001$ | | | |
| Проксимальный отдел бедра | МПКТ, $\text{г}/\text{см}^2$ | 1,219±0,110 | 1,779±0,123 ($p=0,000$) |
| | Т-критерий, SD | 1,17±0,18 | 1,9±0,11 ($p=0,001$) |
| $\chi^2=9,74; p=0,0000$ | | | |
| Кости предплечья, дистальный отдел | МПКТ, $\text{г}/\text{см}^2$ | 0,807±0,002 | 1,897±0,097 ($p=0,001$) |
| | Т-критерий, SD | -0,65±0,07 | 2,4±0,01 ($p=0,004$) |
| $\chi^2=3,39; p=0,0074$ | | | |

($p=0,001$), сочетающееся с симметричным поражением суставов у 89% больных. Остеоартроз шейного отдела позвоночника коррелировал с ДОА локтевых суставов ($rs=0,178$; $p=0,017$). Выявленные структурные изменения морфогенеза костной ткани связаны с особенностями клинической симптоматики обследуемых на фоне хронического, вялого и стертого по диагностическим маркерам течения процесса. Средние значения МПКТ, полученные при анализе данных денситометрии, представлены в табл. 2.

Сопоставление результатов измерений костей предплечья эталонной рентгенометрией и остеоденситометрией выявило содружественность изменений. Несоответствие данных остеоденситометрии в различных анатомических отделах скелета, на фоне выраженной остеопении поясничного отдела с показателями Т-критерия до $-2,5$ SD от пиковой костной массы, объясняется физиологическим доминированием в нем трабекулярного вещества с большим содержанием губчатого компонента.

Ранним симптоматическим признаком, определяемым в группе больных флюорозом, является выраженный алгический синдром ($\chi^2=4,091$; $p=0,004$; d.f.=1, OR=9,38, 95% CI — 1,04–21,09) в поясничном отделе позвоночника, костях голеней, предплечий, сочетающийся с нарастающими структурными изменениями морфогенеза большеберцовых и тазовых костей на фоне установленного рентгенологически уплотнения костных балок у 87% обследуемых ($p=0,031$), обусловленного нарушением синтеза коллагена.

Коллаген — основной компонент костной ткани, составляет до 90% ее органического матрикса [18,19]. Вариабельность МПКТ на 85% обусловлена генетическими факторами. Исследование полиморфизма гена коллагена первого типа $\alpha-1$, локализованного на 17-й хромосоме в позиции q21.31-q22.05, показывает статистически значимую сопряженность гомозиготного варианта GG COL1A1 с вероятностью развития остеосклероза (ОС) ($\chi^2=10,28$; $p=0,030$; OR=4,44; 95% CI — 1,28–15,45). ТТ-генотип ассоциирован с высокой вероятностью развития дегенерации позвоночных дисков поясничного отдела позвоночника на фоне сниженной МПКТ (OR=4,43; 95% CI — 1,27–15,44; $p=0,037$).

Остеопороз (ОП) — системное прогрессирующее заболевание скелета, характеризующееся нарушением микроархитектоники, проявляющимся сгущением костного рисунка на фоне четких очертаний его контуров [20]. В основе развития ОП лежит дисбаланс костного ремоделирования и резорбции. Наличие ОП у больных флюорозом сочеталось с низким выявлением аллеля G (OR=0,47; 95% CI — 0,26–0,86; $p=0,019$) и увеличением частоты аллеля T (OR=2,15; 95% CI — 1,19–3,94; $p=0,018$). При анализе распределения частот генотипов COL1A1 выявлено отклонение распределения от нормального ($\chi^2=7,86$; $p=0,007$; d.f.=1, OR=0,023), обусловленное увеличением встречаемости редких гомозигот ТТ и уменьшением доли гетерозигот GT. Значение наблюдаемой гетерозиготности составило 11,78% против ожидаемых 24,81%. Выявленное отклонение обусловлено малочисленной выборкой, а также отбором против гетерозигот и неслучайной их элиминации, приводящей к увеличению частоты гомозигот. Данное предположение требует дальнейшего изучения на увеличенной выборке больных.

Молекулярно-генетические исследования при различном характере поражения костной ткани установили высокую взаимосвязь генотипов ТТ IL1 β ($\chi^2=4,11$; $p=0,018$; OR=2,60; 95% CI — 1,13–2,68), GC IL6 ($\chi^2=4,31$; $p=0,018$; OR=1,91; 95% CI — 1,18–3,93) с развитием ОС.

Изменение минерального обмена у клинических больных сопровождалось устойчивой умеренной гипофосфатемией плазмы крови. Уровень Ph у больных флюорозом составил $2,39\pm 0,14$ ($3,5\pm 0,03$; $p=0,002$ в группе сравнения). Уровень общего Са сохранялся в пределах значений группы лиц с отдельными признаками воздействия фтора на скелет ($2,7\pm 0,14$; $p=0,005$), значимо превышая соответствующий показатель в группе сравнения без фтористой патологии ($2,1\pm 0,04$; $p=0,004$). Уровень ПТГ и КТ ($p=0,047$) у лиц, больных флюорозом, колебался в пределах значений группы больных с отдельными признаками воздействия фтора на скелет ($p=0,030$). Значимые признаки гипотиреоза не выявлены ($p=0,371$).

Специфические клиничко-лабораторные и молекулярно-генетические признаки имеют диагностическую значимость только в строгой взаимосвязи с рентгенологическими и денситометрическими показателями на фоне оценки возможной степени патологии висцеральных систем [21–23]. Нарушение фосфорно-кальциевого метаболизма в группе больных сочеталось с патологическими изменениями на системном уровне. Получена прямая корреляционная связь ($rs=0,817$, $p=0,001$) между увеличением МПКТ и сочетанной распространенностью кардиоваскулярной патологии (миокардиодистрофии), обусловленной повреждающим механизмом действия F на мембраны и ядерный аппарат кардиомиоцитов, сосудистую стенку, а также нарастающим дефицитом Са, что позволяет трактовать флюороз как полисиндромную патологию.

Ведущую роль в процессах регенерации костной ткани играет кровоснабжение [24]. Костные микрососуды высокоспецифичны, имеют эндотелий, опосредующий всю регуляцию обмена между клетками костной ткани и кровью. Эндотелий служит мишенью целенаправленного токсического действия фторидов. Флюороз сопровождается признаками развития эндотелиальной дисфункции, приводящей к ухудшению регионарной микроциркуляции, нарушению остеогенеза, детерминированного наследственной компонентой. VEGF является ключевым медиатором в процессах репарации повреждений костной ткани. Его ингибирование фторид-ионом приводит к снижению активности ангиогенеза в метафизарной зоне, интенсификации резорбции.

Ген VEGF локализован на хромосоме 6p12. В настоящее время ведется поиск ассоциативной связи аллельного полиморфизма гена VEGF с вероятностью развития ОП [25]. Генотипирование полиморфного локуса гена VEGF у больных флюорозом выявило статистически значимую взаимосвязь генотипа GC VEGF ($\chi^2=6,351$; $p=0,01$, OR=4,16) с высокой вероятностью развития профессионального флюороза. Так, замена гуанина на цитозин в положении G634C приводит к активации гена, обуславливая индивидуальные различия в уровне экспрессии. Аллель G ассоциируется со значительным снижением МПКТ (OR=3,16; 95% CI — 1,29–7,83).

Экспериментальные исследования показывают, что ХФИ приводит к развитию стойких патологических нарушений минерального гомеостаза. Об этом свидетельствует четырехкратный выброс Mg, Са и P_{неорг.} с мочой, гиперкальциемия плазмы крови в сочетании с эндокринопатией, сопровождающейся значимым повышением уровня ПТГ на фоне снижения КТ, резкого угнетения анаболического и катаболического звеньев костного метаболизма (ингибирование остеокальцина и β -Cross Laps) [26,27].

Значимым признаком нарастающей остеопении, отмеченной в экспериментальных исследованиях, является

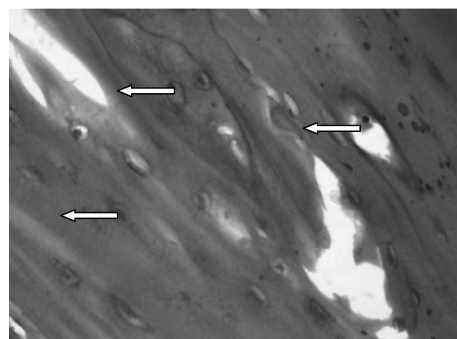


Рис. 1. Морфологические изменения костной ткани, 9 недель фтористой интоксикации

Fig. 1. Morphological changes in bone tissue, 9 weeks of fluoride intoxication

Примечания к рис. 1–2: Окраска гематоксилин-эозин; увеличение: объектив ×40.
Notes for fig. 1–2: Stained with hematoxylin-eosin; magnification: ×40 lens.

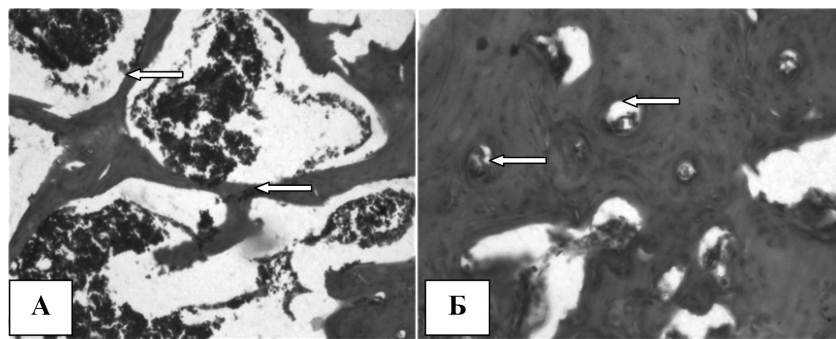


Рис. 2. Морфологические изменения костной ткани, 12 недель фтористой интоксикации

Fig. 2. Morphological changes in bone tissue, 12 weeks of fluoride intoxication

резкое уменьшение массы костной ткани. В надкостнице определяются лимфо- и лейкоцитарные инфильтраты. Показано увеличение числа остеоцитов с признаками повышенной функциональной активности, расширение Гаверсовых каналов (рис. 1).

Обнаружен резкий стаз костномозговой полости, утолщение кортикального слоя со стертыми границами губчатого вещества. Периостальное разрастание проявляется волнистостью костной ткани. Снижение МПКТ сочетается с истончением и искривлением костных балок на фоне устойчивого сокращения ширины костных трабекул (рис. 2, А). Отмечено неравномерное распределение остеонов и различная их несоразмерная дифференцировка (рис. 2, Б).

Таким образом, производственная среда алюминиевого завода, как составляющая часть окружающей среды, в силу своих этиологических особенностей по высокому уровню соединений фтора в воздухе рабочих корпусов, определяет своеобразие течения профессионального флюороза.

Характер наиболее специфичных для данной нозологической формы заболеваний костных изменений определяется комплексом клинично-генетических характеристик, детерминирующих специфическое ее протекание, что подтверждается экспериментальными объективными данными об отклонении от нормы морфологической структуры костной ткани.

Выводы:

1. Клинико-экспериментальное исследование показало, что доминирующим в патогенезе профессионального флюороза является полиморфное поражение опорно-двигательного аппарата, что подтверждается экспериментальными данными о грубом нарушении микроархитектоники костной ткани.

2. Приоритетным в развитии патологических изменений морфофункциональной структуры костей скелета является трансформация минерального гомеостаза, обусловленная индивидуальным риском на фоне хронического статуса действия фторидов на организм. Выявлена значимая сопряженность генотипов GG COL1A1, TT IL1β, GC IL6 с вероятностью развития остеосклероза.

3. Нарушение кровоснабжения костной ткани приводит к угнетению остеобластов и усилению остеокластной активности за счет дисфункции эндотелия сосудов, детерминируемой наследственной компонентой. Генотип GC VEGF выступает маркером предрасположенности к развитию флюороза.

4. Соединения фтора обладают выраженным кардиовасотоксическим действием. Поражение костной системы сочетается с миокардиодистрофией, которая вызвана цитотоксическим механизмом действия фторид-иона и повышенным его сродством к кальцию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Измеров Н.Ф., Бухтияров И.В., Прокопенко Л.В., Шиган Е.Е. Реализация глобального плана действий ВОЗ по охране здоровья работающих в РФ. *Мед. труда и пром. экол.* 2015; (9): 4–10.
- Чеботарев А.Г., Прохоров В.А. Современные условия труда и профессиональная заболеваемость металлургов. *Мед. труда и пром. экол.* 2012; (6): 1–7.
- Рослая Н.А., Лихачева Е.И., Оранский И.Е., Одинокая В.А., Плотко Э.Г., Жовтяк Е.П. и др. Клинико-патогенетические особенности хронической профессиональной интоксикации соединениями фтора в современных условиях. *Мед. труда и пром. экол.* 2012; (11): 17–22.
- Яцына И.В., Попова А.Ю., Сааркопель Л.М., Серебряков П.В., Федина И.Н. Показатели профессиональной заболеваемости в РФ. *Мед. труда и пром. экол.* 2015; (10): 1–4.
- Орницан Э.Ю., Чащин М.В., Зибарев Е.В. Особенности течения профессионального флюороза. *Мед. труда и пром. экол.* 2004; (12): 27–9.
- Жовтяк Е.П., Федоров А.А., Лихачева Е.И., Рябко Е.В., Громов А.С. Биомаркеры экспозиции и эффекта действия фтористых соединений у рабочих алюминиевой промышленности. *Мед. труда и пром. экол.* 2010; (2): 20–3.
- Дружинин В.Н., Черний А.Н. Рентгенокомпараметрия костных трабекул в диагностике структурных изменений костей у работающих в условиях воздействия фтора и производственной вибрации. *Мед. труда и пром. экол.* 2017; (12): 43–5.
- Якупов Р.Р., Каримова Л.К. Остеопороз как проблема медицины труда (клинико-рентгенологические аспекты диагностики). *Мед. труда и пром. экол.* 2010; (7): 12–4.
- Абраматец Е.А. Клинические случаи профессиональной хронической интоксикации соединениями фтора. *Бюл. ВСНЦ СО РАМН.* 2010; (4): 73–6.
- Hassan H.A., Yousef M.I. Mitigating effects of antioxidant properties of black berry juice on sodium fluoride induced hepatotoxicity and oxidative stress in rats. *Food Chem. Toxicol.* 2009; 47(9): 2332–7.

11. Hewavithana P.B., Jayawardhane W.M., Gamage R., Goonaratna C. Skeletal fluorosis in Vavuniya District: an observational study. *Ceylon Med. J.* 2018; 63(3): 139–42.

12. Derlin T., Janssen T., Salamon J., Veldhoen S., Busch J.D., Schön G. et al. Age-related differences in the activity of arterial mineral deposition and regional bone metabolism: a ¹⁸F-sodium fluoride positron emission tomography study. *Osteoporos Int.* 2015; 26(1): 199–207.

13. Ядыкина Т.К., Горохова Л.Г., Корсакова Т.Г. Парциальные функции почек и водно-солевой баланс в условиях экспериментального флюороза. *Мед. в Кузбассе.* 2017; 16(1): 57–63.

14. Абилев С.К. Химические мутагены и генетическая токсикология. *Природа.* 2012; (10): 39–46.

15. Жукова А.Г., Михайлова Н.Н., Казицкая А.С., Алехина Д.А. Современные представления о молекулярных механизмах физиологического и токсического действия соединений фтора на организм. *Мед. в Кузбассе.* 2017; 16(3): 4–11.

16. Raynor W., Houshmand S., Gholami S., Emamzadehfard S., Rajapakse C.S., Blomberg B.A. et al. Evolving role of molecular imaging with (18) F-sodium fluoride PET as a biomarker for calcium metabolism. *Curr. Osteoporos Rep.* 2016; 14(4): 115–25.

17. Гафаров Н.И., Ядыкина Т.К., Казицкая А.С., Гуляева О.Н., Лузина Ф.А., Зинина М.В. Поиск генетических маркеров подверженности профессиональному флюорозу. В кн.: *Фундаментальные и прикладные исследования по проблемам гигиены, медицины труда, экологии человека: Материалы 51-й научно-практической конференции с международным участием.* Новокузнецк; 2016: 22–6.

18. Li L.J., Lyu F., Song Y.W., Wang O., Jiang Y., Xia W.B., Xing X.P., Li M. Genotype-phenotype relationship in a large cohort of osteogenesis imperfecta patients with COL1A1 mutations revealed by a new scoring system. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2019; 132(2): 145–53.

19. Нуруллина Г.М., Ахмадуллина Г.М. Костное ремоделирование в норме и при первичном остеопорозе: значение маркеров костного ремоделирования. *Арх. внутр. мед.* 2018; 8(2): 100–10.

20. Wang H., Yang Z., Zhou B. Fluoride-induced thyroid dysfunction in rats: roles of dietary protein and calcium level. *Toxicol. Ind. Health.* 2009; 25(1): 49–57. DOI: 10.1177/0748233709102720.

21. Шаина Т.И., Васильева Л.С. Общие вопросы токсического действия фтора. *Сиб. мед. ж. (Иркутск).* 2009; 88(5): 5–9.

22. Cicek E., Aydin G., Akdogan M. Effects of chronic ingestion of sodium fluoride on myocardium in a second generation of rats. *Hum. Exp. Toxicol.* 2005; 24(2): 79–87.

23. Обухова Т.Ю., Буджарь Л.Н., Шмоница О.Г., Овчинникова Е.Е., Таланкина А.А., Кудрина К.С. Влияние кардиоваскулярной и метаболической патологии на сроки развития профессиональной хронической фтористой интоксикации у работников алюминиевого производства. *Урал. мед. ж.* 2018; (10): 66–71.

24. Гудырев О.С., Файтельсон А.В., Покровский М.В., Дубровин Г.М. Перспективы изучения микроциркуляции в костной ткани в поиске новых звеньев патогенеза остеопороза. *Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье».* 2007; (3): 17–20.

25. Veillette C.J., von Schroeder H.P. Endothelin-1 down-regulates the expression of vascular endothelial growth factor-A associated with osteoprogenitor proliferation and differentiation. *Bone.* 2004; 34(2): 288–96.

26. Уланова Е.В., Анохина А.С., Данилов И.П., Горбунова И.В., Герасимова Г.А. Применение нутрицевтиков в качестве профилактики профессионального флюороза. *Мед. труда и пром. экол.* 2006; (6): 44–8.

27. Ядыкина Т.К., Михайлова Н.Н., Бугаева М.С., Горохова Л.Г., Король Л.Н. Экспериментальные исследования метаболиз-

ма костной ткани и механизмов регуляции минерального гомеостаза в динамике развития токсической фтористой остеопатии. *Мед. в Кузбассе.* 2018; 17(1): 17–24.

REFERENCES

1. Izmerov N.F., Bukhtiyarov I.V., Prokopenko L.V., Shigan E.E. Implementation of the WHO global action plan for the protection of workers' health in the Russian Federation. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya.* 2015; (9): 4–10 (in Russian).

2. Chebotarev A.G., Prokhorov V.A. Modern working conditions and occupational morbidity of metallurgists. *Med. truda i prom. ekol.* 2012; (6): 1–7 (in Russian).

3. Roslaya N.A., Likhacheva E.I., Oransky I.E., Odinskaya V.A., Plotko E.G., Zhovtyak E.P. et al. Clinical and pathogenetic features of chronic occupational toxicity with fluorine compounds in modern conditions. *Med. truda i prom. ekol.* 2012; (11): 17–22 (in Russian).

4. Yatsyna I.V., Popova A.Yu., Saarkopel' L.M., Serebryakov P.V., Fedina I.N. Occupational morbidity parameters in Russian Federation. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya.* 2015; (10): 1–4 (in Russian).

5. Ornitsan E.Yu. Chashchin M.V., Zibarev E.V. Features of the course of professional fluorosis. *Med. truda i prom. ekol.* 2004; (12): 27–9 (in Russian).

6. Zhovtyak E.P., Fedorov A.A., Likhacheva E.I., Ryabko E.V., Gromov A.S. Biomarkers of exposure and effect of fluoride compounds in aluminum industry workers. *Med. truda i prom. ekol.* 2010; (2): 20–3 (in Russian).

7. Druzhinin V.N., Cherny A.N. X-ray comparometry of bone trabecules in diagnosis of structure changes in bones of workers exposed to fluorine and vibration at work. *Med. truda i prom. ekol.* 2017; (12): 43–5 (in Russian).

8. Yakupov R.R., Karimova L.K. Osteoporosis as a problem of industrial hygiene (clinical and X-ray aspects of diagnosis). *Med. truda i prom. ekol.* 2010; (7): 12–4 (in Russian).

9. Abramets E.A. Clinical cases of occupational chronic intoxication with fluorine compounds. *Byulleten' VSNC SO RAMN.* 2010; (4): 73–6 (in Russian).

10. Hassan H.A., Yousef M.I. Mitigating effects of antioxidant properties of black berry juice on sodium fluoride induced hepatotoxicity and oxidative stress in rats. *Food Chem. Toxicol.* 2009; 47(9): 2332–7.

11. Hewavithana P.B., Jayawardhane W.M., Gamage R., Goonaratna C. Skeletal fluorosis in Vavuniya District: an observational study. *Ceylon Med. J.* 2018; 63(3):139–42.

12. Derlin T., Janssen T., Salamon J., Veldhoen S., Busch J.D., Schön G. et al. Age-related differences in the activity of arterial mineral deposition and regional bone metabolism: a ¹⁸F-sodium fluoride positron emission tomography study. *Osteoporos Int.* 2015; 26(1): 199–207.

13. Yadykina T.K., Gorokhova L.G., Korsakova T.G. Partial kidney function and water-salt balance in experimental fluorosis. *Meditsina v Kuzbasse.* 2017; 16(1): 57–63 (in Russian).

14. Abilev S.K. Chemical mutagens and genetic toxicology. *Природа.* 2012; (10): 39–46 (in Russian).

15. Zhukova A.G., Mikhailova N.N., Kazitskaya A.S., Alekhina D.A. Modern ideas about the molecular mechanisms of the physiological and toxic effects of fluorine compounds on the body. *Meditsina v Kuzbasse.* 2017; 16(3): 4–11 (in Russian).

17. Gafarov N.I., Yadykina T.K., Kazitskaya A.S., Gulyaeva O.N., Luzina F.A., Zinina M.V. Search for the genetic markers of susceptibility to occupational fluorosis. In: *Fundamental and applied researches on the problems of hygiene, occupational medicine, human ecology: Materials of the 51st scientific and practical confer-*

- ence with international participation. *Novokuznetsk*; 2016: 22–6 (in Russian).
18. Li L.J., Lyu F., Song Y.W., Wang O., Jiang Y., Xia W.B., Xing X.P., Li M. Genotype-phenotype relationship in a large cohort of osteogenesis imperfecta patients with COL1A1 mutations revealed by a new scoring system. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2019; 132(2): 145–53.
19. Nurullina G.M., Akhmadullina G.M. Bone remodeling in normal and primary osteoporosis: the value of bone remodeling markers. *Arkhiv" vnutrenney meditsiny*. 2018; 8(2): 100–10 (in Russian).
20. Wang H., Yang Z., Zhou B. Fluoride-induced thyroid dysfunction in rats: roles of dietary protein and calcium level. *Toxicol. Ind. Health*. 2009; 25(1): 49–57. DOI: 10.1177/0748233709102720.
21. Shalina T.I., Vasilyeva L.S. General problems of toxic effect of fluorine. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2009; 88(5): 5–9 (in Russian).
22. Cicek E., Aydin G., Akdogan M. Effects of chronic ingestion of sodium fluoride on myocardium in a second generation of rats. *Hum. Exp. Toxicol*. 2005; 24(2): 79–87.
23. Obukhova T.Yu., Budkar L.N., Shmonina O.G., Ovchinnikova E.E., Talankina A.A., Kudrina K.S. The impact of cardiovascular and metabolic disease at the time of development of occupational chronic fluoride intoxication in workers of aluminium production. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2018; (10): 66–71 (in Russian).
24. Gudyrev O.S., Faitelson A.V., Pokrovsky M.V., Dubrovin G.M. Prospects of bone tissue microcirculation study in the search of new osteoporosis pathogenesis elements. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorov'e»*. 2007; (3): 17–20 (in Russian).
25. Veillette C.J., von Schroeder H.P. Endothelin-1 down-regulates the expression of vascular endothelial growth factor-A associated with osteoprogenitor proliferation and differentiation. *Bone*. 2004; 34(2): 288–96.
26. Ulanova E.V., Anokhina A.S., Danilov I.P., Gorbunova I.V., Gerasimova G.A. Using nutraceuticals for occupational fluorosis prevention. *Med. truda i prom. ekol*. 2006; (6): 44–8 (in Russian).
27. Yadykina T.K., Mikhailova N.N., Bugaeva M.S., Gorokhova L.G., Korol L.N. Experimental study of bone tissue metabolism and the mechanisms of mineral homeostasis regulation in the dynamics of toxic fluoride osteopathy. *Meditsina v Kuzbasse*. 2018; 17(1): 17–24 (in Russian).

Дата поступления / Received: 01.04.2019

Дата принятия к печати / Accepted: 31.05.2019

Дата публикации / Published: 14.06.2019