

DOI: <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-3-189-194>

УДК 616.36–003.66–092–057:622.333

© Коллектив авторов, 2020

Бугаева М.С.^{1,2}, Бондарев О.И.^{1,2}, Михайлова Н.Н.^{1,3}, Горохова Л.Г.^{1,3}**Сравнительная оценка морфологических механизмов поддержания структурного гомеостаза печени в динамике воздействия на организм угольно-породной пыли и фторида натрия**¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», ул. Кутузова, 23, Новокузнецк, Россия, 654041;²Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пр. Строителей, 5, Новокузнецк, Россия, 654005;³Новокузнецкий институт (филиал) ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», ул. Циолковского, 23, Новокузнецк, Россия, 654041

Введение. Воздействие на организм таких факторов производственной среды, как угольно-породная пыль и соединения фтора, приводит к определенным сдвигам жестких показателей гомеостаза на системном уровне. Поддержание относительного постоянства внутренней среды организма обеспечивается функциональной согласованностью всех органов и систем, ведущей из которых является печень. Репарация органа играет важнейшую роль в восстановлении структуры генетического материала и сохранении нормальной жизнеспособности клеток. При повреждении этого механизма, срыве компенсаторных возможностей органа происходит нарушение гомеостаза на клеточном и организменном уровнях, отмечается развитие основных патологических процессов.

Цель исследования — сравнительное изучение морфологических механизмов поддержания структурного гомеостаза печени в динамике воздействия на организм угольно-породной пыли и фторида натрия.

Материалы и методы. Проведены экспериментальные исследования на взрослых белых лабораторных крысах-самцах. Особенности морфологических механизмов поддержания структурного гомеостаза печени в динамике воздействия на организм угольно-породной пыли и фторида натрия изучали на экспериментальных моделях пневмокониоза и фтористой интоксикации. Для гистологического исследования у экспериментальных животных производился забор печени через 1, 3, 6, 9, 12 недель эксперимента.

Результаты. Выявлена специфичность морфологических изменений в печени в зависимости от воздействующего вредного производственного фактора. Показано, что хроническое воздействие угольно-породной пыли и фторида натрия характеризуется развитием однотипных морфологических изменений в печени и ее сосудах от преобладания начальных компенсаторно-приспособительных до выраженных нарушений стромального и паренхиматозного компонентов. Длительное вдыхание угольно-породной пыли на 1–3-й неделях заправки запускает в печени адаптивные механизмы в виде повышения функциональной активности клеток, формирования двуядерных гепатоцитов, активации иммунокомпетентных клеток и эндотелиоцитов, обеспечивающие сохранение паренхимы и общей морфоструктуры органа до 12-й недели эксперимента. Воздействие фторида натрия приводит к раннему срыву компенсаторных механизмов печени и развитию дистрофических изменений паренхимы с формированием очагов некроза уже на 6-й неделе эксперимента.

Выводы. Изучение механизмов компенсации структуры печени в условиях длительного воздействия на организм угольно-породной пыли и фторида натрия, а также процессов, свидетельствующих о их несостоятельности, сроков их возникновения имеет теоретическое и практическое значение для разработки рекомендаций по своевременной профилактике и коррекции патологических состояний, развивающихся у работников алюминиевой и угольной промышленности.

Ключевые слова: угольно-породная пыль; фторид натрия; морфология печени; гомеостаз; компенсаторно-приспособительные изменения

Для цитирования: Бугаева М.С., Бондарев О.И., Михайлова Н.Н., Горохова Л.Г. Сравнительная оценка морфологических механизмов поддержания структурного гомеостаза печени в динамике воздействия на организм угольно-породной пыли и фторида натрия. *Мед. труда и пром. экол.* 2020; 60 (3). <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-3-189-194>

Для корреспонденции: Бугаева Мария Сергеевна, ст. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ КПППЗ»; ст. науч. сотр. научно-исследовательской лаб. патологической анатомии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей — филиала ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ, канд. биол. наук. E-mail: bugms14@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Maria S. Bugaeva^{1,2}, Oleg I. Bondarev^{1,2}, Nadezhda N. Mikhailova^{1,3}, Larisa G. Gorokhova^{1,3}**Comparative assessment of morphological mechanisms of maintaining structural liver homeostasis in the dynamics of exposure to coal-rock dust and sodium fluoride on the body**¹Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, 23, Kutuzova Str., Novokuznetsk, Russia, 654041;²Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians — Branch Campus of the “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education”, 5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, Russia, 654005;³Novokuznetsk Institute (Branch Campus) of Kemerovo State University, 23, Tsiolkovskogo Str., Novokuznetsk, Russia, 654041

Introduction. The impact on the body of such factors of the production environment as coal-rock dust and fluorine compounds leads to certain shifts in strict indicators of homeostasis at the system level. Maintaining the relative constancy of the

internal environment of the body is provided by the functional consistency of all organs and systems, the leading of which is the liver. Organ repair plays a crucial role in restoring the structure of genetic material and maintaining normal cell viability. When this mechanism is damaged, the compensatory capabilities of the organ are disrupted, homeostasis is disrupted at the cellular and organizational levels, and the development of the main pathological processes is noted.

The aim of the study is to compare the morphological mechanisms of maintaining structural homeostasis of the liver in the dynamics of the impact on the body of coal-rock dust and sodium fluoride.

Materials and methods. Experimental studies were conducted on adult white male laboratory rats. Features of morphological mechanisms for maintaining structural homeostasis of the liver in the dynamics of exposure to coal-rock dust and sodium fluoride were studied on experimental models of pneumoconiosis and fluoride intoxication. For histological examination in experimental animals, liver sampling was performed after 1, 3, 6, 9, 12 weeks of the experiment.

Results. The specificity of morphological changes in the liver depending on the harmful production factor was revealed. It is shown that chronic exposure to coal-rock dust and sodium fluoride is characterized by the development of similar morphological changes in the liver and its vessels from the predominance of the initial compensatory-adaptive to pronounced violations of the stromal and parenchymal components. Long-term inhalation of coal-rock dust at 1–3 weeks of seeding triggers adaptive mechanisms in the liver in the form of increased functional activity of cells, formation of double-core hepatocytes, activation of immunocompetent cells and endotheliocytes, ensuring the preservation of the parenchyma and the general morphostructure of the organ until the 12th week of the experiment. Exposure to sodium fluoride leads to early disruption of liver compensatory mechanisms and the development of dystrophic changes in the parenchyma with the formation of necrosis foci as early as the 6th week of the experiment.

Conclusions. *The study of mechanisms for compensating the liver structure in conditions of long-term exposure to coal-rock dust and sodium fluoride, as well as processes that indicate their failure, and the timing of their occurrence, is of theoretical and practical importance for developing recommendations for the timely prevention and correction of pathological conditions developing in employees of the aluminum and coal industry.*

Keywords: coal-rock dust; sodium fluoride; liver morphology; homeostasis; compensatory and adaptive changes

For citation: Bugaeva M.S., Bondarev O.I., Mikhailova N.N., Gorokhova L.G. Comparative assessment of morphological mechanisms of maintaining structural liver homeostasis in the dynamics of exposure to coal-rock dust and sodium fluoride on the body. *Med. truda i prom. ecol.* 2020; 60 (3). <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-3-189-194>

For correspondence: Maria S. Bugaeva, senior researcher of molecular genetic and experimental studies laboratory of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases; senior researcher of pathological anatomy research laboratory of Novokuznetsk State Institute of Further Training of Physicians — Branch Campus of the “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education”, Cand. of Sci. (Biol.). E-mail: bugms14@mail.ru

ORCIDs: Bugaeva M.S. 0000-0003-3692-2616, Bondarev O.I. 0000-0002-5821-3100, Mikhailova N.N. 0000-0002-1127-6980, Gorokhova L.G. 0000-0002-0545-631X

Funding. The study had no funding.

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

Введение. Анализ результатов периодических медицинских осмотров показывает сохранение высокого уровня профессиональной и производственно обусловленной заболеваемости у работников угольной и металлургической промышленности Кузбасса. Воздействие на организм таких факторов производственной среды, как угольно-породная пыль (УПП) и соединения фтора, приводит в первую очередь к определенным сдвигам жестких показателей гомеостаза на системном уровне и сопровождается перенапряжением адаптивных возможностей организма [1–3]. Поддержание относительного постоянства внутренней среды организма обеспечивается функциональной согласованностью всех органов и систем, ведущим из которых является печень — центральный орган химического гомеостаза [4,5]. Ее функция в этом процессе заключается прежде всего в поддержании постоянства состава крови, обеспечиваемом синтезом, накоплением и выделением в кровь различных метаболитов, а также поглощением, трансформацией и экскрецией многих компонентов плазмы крови [6]. Научные исследования характеризуют гепатоциты как унипотентную популяцию стволовых клеток, которые способны поддерживать функциональный и структурный гомеостаз при действии повреждающего фактора прежде всего в самой печени [7]. Репарация органа играет важнейшую роль в восстановлении структуры генетического материала и сохранении нормальной жизнеспособности клеток. При повреждении этих механизмов, срыве компенсаторных возможностей органа происходит нарушение гомеостаза на клеточном

уровне, отмечается развитие и хронизация основных патологических изменений. Изучение этих процессов, особенностей и сроков их развития в преморбидный период в зависимости от повреждающего фактора может лечь в основу для разработки адекватных и эффективных методик коррекции патологических состояний, развивающихся у работников алюминиевой и угольной промышленности. Данную задачу позволяет решить экспериментальное моделирование профессиональных заболеваний, проводимое на лабораторных животных, с возможностью последующей экстраполяции ключевых патогенетических звеньев на человека [8,9].

Цель исследования — сравнительное изучение морфологических механизмов поддержания структурного гомеостаза печени в динамике воздействия на организм угольно-породной пыли и фторида натрия.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования проведены на взрослых белых лабораторных крысах-самцах массой 200–250 г, выращенных в стандартных условиях вивария при свободном доступе к пище и воде, а также естественном чередовании суточной освещенности в соответствии с требованиями, изложенными в руководстве Министерства здравоохранения и социального развития РФ «Об утверждении правил лабораторной практики» (GLP) (№ 708-н от 23.08.2010 г.), а также международными правилами «Guide for the care and Use of animals» (Страсбург, 1986).

Особенности морфологических механизмов поддержания структурного гомеостаза печени в динамике воздей-

ствия на организм УПП и фторида натрия изучались на двух экспериментальных моделях. Для каждой были выбраны свои группы сравнения (контроль). Общее количество животных составило 200 лабораторных крыс.

В 1-й опытной группе осуществлялась затравка крыс УПП средней концентрации 50 мг/м³ по 4 часа ежедневно в течение 12 недель [10]. Для моделирования экспериментального пневмокониоза использовали ингаляционный способ, максимально соответствующий условиям шахтно-угольного производства. Контрольные животные находились в равной по объему камере, где поддерживался тот же режим температуры и воздухообмена, но без подачи УПП.

Развитие фтористой интоксикации (ФИ) в эксперименте моделировалось свободным доступом крыс к раствору фторида натрия в концентрации 10 мг/л, что составляет суточную дозу 1,2 мг/кг массы тела [11]. Согласно ГОСТу 2784–54, ПДК фтора в воде составляет 1,5 мг/л. Концентрация фторида натрия, выбранная в эксперименте, не предполагала острую токсичность и была направлена на поступательное развитие основных морфологических изменений в условиях постепенной аккумуляции фтора в организме.

Для определения влияния УПП и фторида натрия на изменение морфологических показателей печени производился забор органа у экспериментальных животных через 1, 3,

6, 9, 12 недель воздействия. Образцы печени после полной фиксации подвергались химической обработке с применением аппарата для гистологической проводки АТ–4М с последующей заливкой в гистомикс. Приготовление срезов толщиной 5–6 микрон проводилось на микротоме МС–1. Микропрепараты окрашивались гематоксилин-эозином и микрофуксином по методу Ван Гизона. Микроскопирование и микрофотосъемка гистологических препаратов проводилась с помощью микроскопа Olympus CX31 RBSF (Германия) при увеличении окуляра — 10 крат, поле зрения — 20 мм и объектива 10, 40 и 100 с водной и масляной иммерсией с использованием цифровой камеры Levenhuk C 800.

Результаты. При микроскопическом исследовании ткани печени обеих контрольных групп животных отмечено отчетливое балочное строение, в печеночных клетках наблюдалась незначительная зернистая дистрофия. Портальные тракты сохраняли нормальную гистологическую структуру.

На 1-й неделе воздействия УПП гепатоциты в исследуемом органе были несколько увеличены в объеме, находились в состоянии зернистой дистрофии от слабо выраженной до умеренной. Известно, что данное явление сопровождается накоплением метаболитов в клетках вследствие нарушения обмена веществ и может служить довольно объективным показателем их патоморфологического поражения.

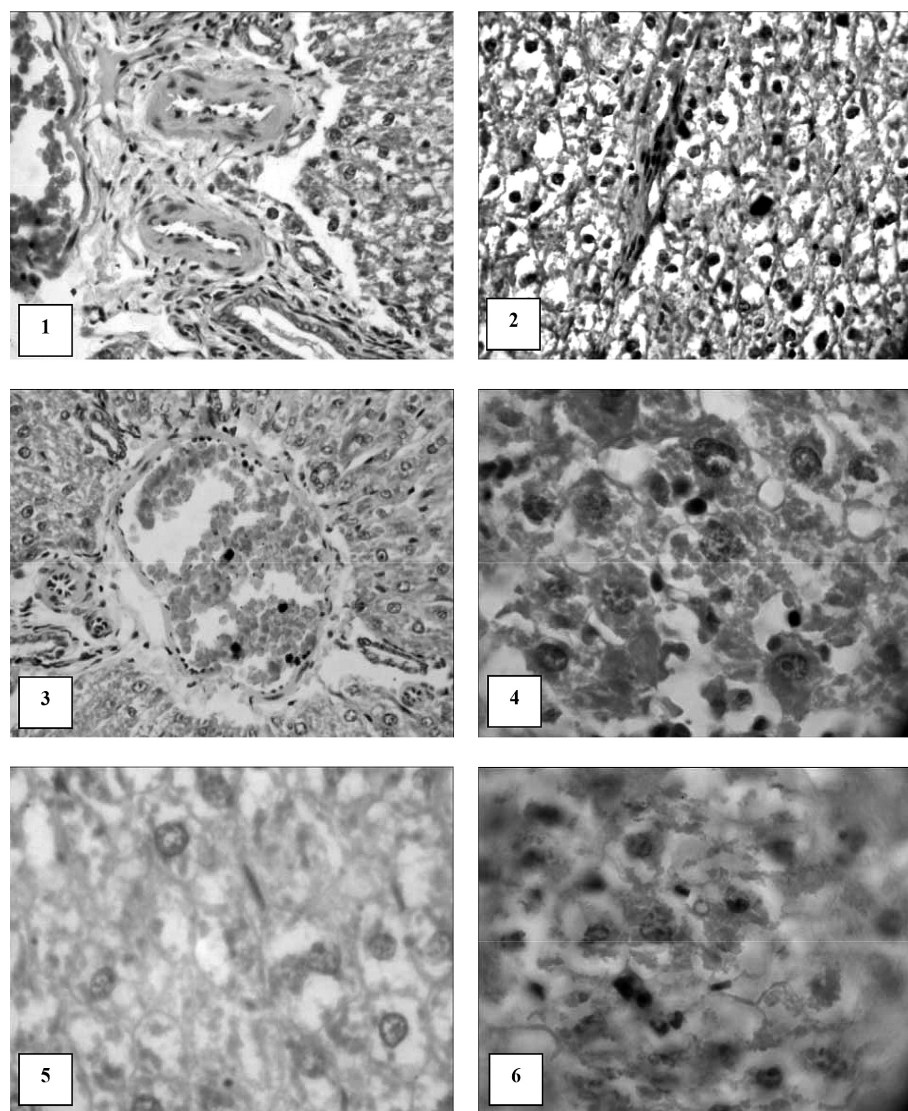


Рисунок. Влияние угольно-породной пыли и фторида натрия на морфологические изменения ткани печени крыс: 1 — затравка угольно-породной пылью, 3 недели: умеренно выраженная зернистая дистрофия гепатоцитов, фиброз портального тракта, гиалиноз и утолщение стенки сосуда; 2 — фтористая интоксикация, 3 недели: выраженная зернистая дистрофия гепатоцитов; 3 — затравка угольно-породной пылью, 6 недель: выраженная зернистая дистрофия гепатоцитов; 4 — фтористая интоксикация, 6 недель: некробиотические и некротические изменения гепатоцитов; 5 — затравка угольно-породной пылью, 9–12 недель: очаг некроза; 6 — фтористая интоксикация, 9–12 недель: очаг некроза. Окраска гематоксилин-эозином; $\times 400$, $\times 1000$

Figure. Influence of coal-rock dust and sodium fluoride on morphological changes in rat liver tissue: 1 — seeding with coal-rock dust, 3 weeks: moderate granular dystrophy of hepatocytes, portal tract fibrosis, hyalinosis and vessel wall thickening; 2 — fluoride intoxication, 3 weeks: severe granular dystrophy of hepatocytes; 3 — seeding with coal-rock dust, 6 weeks: severe granular dystrophy hepatocytes; 4 — fluoride intoxication, 6 weeks: necrobiotic and necrotic changes of hepatocytes; 5 — priming with coal-rock dust, 9–12 weeks: the focus of necrosis; 6-fluoride intoxication, 9–12 weeks: the focus of necrosis. Hematoxylin-eosin staining; $\times 400$, $\times 1000$

Несмотря на развитие начальных патологических процессов, наблюдалось сохранение балочной и дольковой структуры печени на фоне активной регенерации. Об этом свидетельствовало большое количество двуядерных гепатоцитов, повышение функциональной активности ядер, морфологическими признаками которой являлись увеличение их размеров, просветление с конденсацией хроматина или гиперхроматоз. В несколько расширенных синусоидах печени отмечалась слабовыраженная пролиферация клеток Купфера, что указывало на активацию макрофагальной системы.

В сосудах портальных трактов печени, преимущественно артериального типа, уже на 1-й неделе воздействия УПП также наблюдались морфологические признаки адаптивной активации эндотелиальной системы в виде гипертрофии эндотелиоцитов с увеличением и гиперхроматозом их ядер, в сосудах венозного типа отмечались единичные лейкоцитарные элементы, что свидетельствовало о запуске воспалительного ответа. Одновременно с этим в отдельных структурах отмечалось развитие стромально-сосудистых дистрофий в виде частичного гиалиноза, стенки их были несколько утолщены в связи с гипертрофией гладкомышечных клеток меди и эндотелиоцитов. Во всех сосудах венозного типа, в частности центральных венах, наблюдалось развитие микроциркуляторных расстройств в виде резкого расширения и полнокровия со стагированием крови.

К 3-й неделе эксперимента дистрофические изменения гепатоцитов немного прогрессировали, отмечалось несколько большее количество очагов с баллонной дистрофией (рис. 1(1)). Ядерный полиморфизм сохранялся, наблюдалось увеличение количества двуядерных гепатоцитов, пролиферация клеток Купфера становилась еще более выраженной. В портальных трактах незначительно усиливался фиброз, появлялась лимфоплазмочитарная инфильтрация, в частности в периваскулярных зонах. Развивался центробулярный отек. Изменения в артериолах прогрессировали.

На 6-й неделе эксперимента параллельно с гиперактивацией компенсаторных механизмов и сохранением общей гистоструктуры печени для отдельных групп гепатоцитов становилось характерно просветление цитоплазмы либо ее уплотнение и базофилия, что являлось признаком прогрессирования патологических изменений (рис. 1(3)). В ядрах начинали преобладать процессы, указывающие на их выраженное повреждение, в виде пикноза, кариорексиса и кариолизиса. На фоне изменений паренхимы наблюдались признаки коллапса стромы печени. Портальные тракты в связи с этим были сближены, в последних отмечалось более выраженное разрастание фиброзной ткани и лимфоплазмочитарная инфильтрация умеренного характера.

Морфологические нарушения в сосудах портальных трактов также усиливались, стенка их была утолщена. Изменения интимы приобретали более выраженный характер, наряду с гипертрофией отдельных эндотелиоцитов и гиперхроматозом, появлялись клетки с просветленными ядрами, разреженной цитоплазмой, а также несколько вытянутой формы, выскальзывающие в просвет, что указывало на дистрофические изменения. Изменения в сосудах венозного типа были аналогичны таковым на предыдущем сроке.

На 9-й неделе экспериментального воздействия УПП отмечалась несостоятельность репаративных процессов. Часть клеток была со вспененной цитоплазмой, что свидетельствовало о значительном усугублении дистрофических изменений. На некоторых участках встречались зоны некробиотических повреждений, содержащие тени гепатоцитов и клетки без ядер, а также немногочисленные элементы

лейкоцитарного типа. В сосудах появлялись эндотелиоциты, уменьшенные в размерах и с пикнотичными ядрами, в отдельных клетках наблюдалось формирование вакуольной дистрофии. Инфильтрация лимфоцитарными элементами становилась более выраженной. В венах портальных трактов появлялись сладжи эритроцитов.

К 12-й неделе эксперимента морфологическая структура печени была нарушена, балочное и дольковое строение несколько смазано, синусоиды не прослеживались. Гепатоциты находились в состоянии резко выраженной зернистой и частично баллонной дистрофии, прогрессировали признаки ядерного полиморфизма, кариорексиса и кариолизиса. В дольках формировались множественные мелкофокусные некрозы, состоящие из клеточного детрита, бесструктурных эозинофильных масс и лимфолейкоцитарных элементов (рис. 1(5)). В портальных трактах наблюдалось значительное разрастание фиброзной ткани, лимфоплазмочитарная инфильтрация прогрессировала. Вместе с этим установлена пролиферация и гипертрофия клеток Купфера, встречалось большое количество двуядерных гепатоцитов. Изменения в артериях характеризовались резким утолщением их стенок за счет гиалинизирования, гипертрофии гладкомышечного компонента и явлений эндотелиоза: клетки были удлиненные, выскальзывали или слушались в просвет, отдельные гипертрофированы с гиперхромными или гипохромными ядрами, разреженной цитоплазмой, некоторые уменьшены в размерах с пикнотичными ядрами. Периваскулярно выражены фиброз и лимфоцитарная инфильтрация. В просвете вен портальных трактов и центральных вен наблюдались эритроцитарные стазы и сладжи, а также иммунокомпетентные клетки.

При моделировании ФИ на 1-й неделе интоксикации балочная структура печени была сохранена, гепатоциты находились в состоянии зернистой дистрофии различной степени выраженности. В отдельных клетках отмечался ядерный полиморфизм с гиперхроматозом единичных ядер, наблюдалась конденсация хроматина, просматривались ядрышки, что указывало на повышение функциональной активности клеток. В то же время уже на данном сроке встречались единичные пикноморфные ядра, свидетельствующие об их необратимых изменениях. На компенсаторные процессы также указывала пролиферация клеток Купфера, в отдельных дольках наблюдались их скопления, встречалось достаточное количество двуядерных гепатоцитов. Портальные тракты не были расширены, без признаков фиброза и лимфоплазмочитарной инфильтрации, характеризовались неравномерно выраженным полнокровием сосудов.

Уже на 3-й неделе эксперимента отмечалось небольшое стирание балочного строения печени. Синусоиды были сдавленные, узкие. Гепатоциты находились в состоянии резко выраженной зернистой и частично баллонной дистрофии (рис. 1(2)). Цитоплазма их была просветлена, наблюдался глыбчатый распад белка. В некоторых участках отсутствовали цитоплазматические мембраны. Ядра приобретали больший полиморфизм в сравнении с 1-й неделей ФИ. В части гепатоцитов развивался кариорексис и кариолизис. В то же время фиброза и цирроза в области портальных трактов не выявлено, в единичных отмечалась скудная периваскулярная лимфоплазмочитарная инфильтрация. Стенки сосудов были несколько утолщены за счет гипертрофии гладкомышечных клеток меди и эндотелиоцитов.

К 6-й неделе воздействия фторида натрия выявлена несостоятельность репаративных механизмов. Гепатоциты находились в состоянии выраженной зернистой дистрофии с просветлением цитоплазмы. Для клеток характерен выра-

женный полиморфизм ядер. На данном сроке в отдельных дольках формировались мультилокулярные фокусы баллонной дистрофии, которые затрагивали немногочисленные гепатоциты — от 3 до 7 в поле зрения. Отмечались мелко-фокусные некрозы, представленные клеточным детритом и клетками лимфоцитарного ряда (рис. 1(4)). Артерии портальных трактов были утолщены, гиалинизированы, клетки эндотелия имели гипехромные ядра, в отдельных отмечалось разрежение цитоплазмы и гипохроматоз.

На 9-й неделе эксперимента дистрофические изменения гепатоцитов затрагивали большую часть гепатоцитов, чем на 6-й неделе. В отдельных участках появлялись клетки с резко увеличенным гиперхромным ядром, находящимся в состоянии некробиоза или повышенной функциональной активности. Отмечались увеличение количества фокусов некрозов, начальные фибропластические изменения портальных трактов. Изменения в сосудах прогрессировали.

К 12-й неделе ФИ балочная структура печени местами была нарушена. Сохранялись признаки репаративной активности в виде большого количества двуядерных гепатоцитов. В то же время клетки печени находились в состоянии ярко выраженной зернистой и баллонной дистрофии, цитоплазма их просветлена с глыбчатым распадом белка. Полиморфизм ядер прогрессировал, в частности отмечалось изменение их формы, часть были пикнотичны, отдельные просветленные со стиранием границ. Регистрировалось большее количество фокусов некроза в сравнении с 9-й неделей эксперимента (рис. 1(6)). В отдельных участках в ткани печени наблюдалось сближение портальных трактов друг с другом до 3–4 в 1 поле зрения. Лимфоплазматическая инфильтрация и фибропластические изменения в портальных трактах прогрессировали до умеренных и выраженных, сосуды их расширены, полнокровны с явлением лейкостаза. Гиалиноз артерий усугублялся, стенки их резко утолщены за счет гипертрофии меди и ярко выраженного эндотелиоза в виде изменения формы клеток.

Обсуждение. Результаты проведенного исследования показали, что хроническое воздействие на организм УПП и фторида натрия характеризуется формированием схожих общепатологических морфологических изменений в печени и ее сосудах. В то же время при длительном вдыхании УПП компенсаторно-приспособительные механизмы более продолжительное время обеспечивают сохранение паренхимы и общей морфоструктуры органа, несмотря на ранее развитие микроциркуляторных расстройств, дистрофических изменений стенки сосудов и незначительных фибропластических изменений портальных трактов. Полученные данные согласуются с проведенными ранее экспериментальными исследованиями, показывающими, что на начальных этапах воздействия повреждающего фактора развивается устойчивость мембран клеток к окислительному повреждению, повышаются уровни защитных белков, отмечался запуск гуморального звена иммунитета с последующим балансом между субпопуляциями Т-лимфоцитов, обеспечивающим полноценное развитие иммунного ответа [12,13]. В данном эксперименте на органном уровне это подтверждалось активацией эндотелиоцитов и иммунокомпетентных клеток в просвете сосудов, периваскулярных зонах и строме органа уже на 1–3-й неделях воздействия УПП. Постепенное развитие дистрофических нарушений гепатоцитов после 6-й недели заправки с формированием некротических изменений на более поздних сроках также коррелирует с показанным ранее развитием поступательного нарушения в системе иммунорегуляции и хронизацией воспалительного процесса к 12-й неделе эксперимента [13].

Воздействие фторида натрия приводит к раннему срыву адаптивных механизмов и развитию выраженных дегенеративных изменений паренхимы с формированием очагов некроза уже на 6-й неделе эксперимента. Согласно данным литературы, присущая печени детоксикационная функция делает ее основной мишенью повреждения при ФИ [14]. Особенностью фтора является его способность изменять метаболизм и нарушать клеточный гомеостаз как при кратковременном действии на организм его высоких концентраций, так и при длительном воздействии небольших его количеств [15–17]. Кроме того, повреждающий эффект микроэлемента дополняется его генотоксичностью — способностью угнетать синтез внутриклеточных защитных белков и антиоксидантных ферментов [18]. Эти данные согласуются с полученными ранее результатами, показывающими, что длительное поступление фтора, несмотря на раннюю активацию в печени защитных белков, клеточного иммунитета и экспрессию провоспалительных цитокинов с последующим установлением баланса Th1/Th2-лимфоцитов, уже с 6-й недели ФИ приводит к смещению про- и антиоксидантного равновесия в сторону развития свободнорадикальных процессов [13,18].

Выводы:

1. Хроническое воздействие угольно-породной пыли и фторида натрия характеризуется развитием однотипных морфологических изменений в печени и ее сосудах от преобладания начальных компенсаторно-приспособительных до выраженных дегенеративных и фибропластических нарушений стромального и паренхиматозного компонентов.

2. Показано, что длительное вдыхание УПП на 1–3-й неделях заправки запускает в печени адаптивные механизмы в виде повышения функциональной активности клеток, формирования двуядерных гепатоцитов, активации иммунокомпетентных клеток и эндотелиоцитов, обеспечивающие сохранение паренхимы и общей морфоструктуры органа до 12-й недели эксперимента.

3. Воздействие фторида натрия приводит к раннему срыву компенсаторных механизмов печени и развитию дистрофических изменений паренхимы с формированием очагов некроза уже на 6-й неделе интоксикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Артамонова В.Г., Фишман Б.Б., Лашина Е.А. Особенности иммунного ответа у работающих в условиях воздействия силикатной пыли. В кн.: Измеров Н.Ф. Чучалин А.Г. ред. *Профессиональные заболевания органов дыхания: национальное руководство* (Серия «Национальные руководства»). Москва: Гэотар-медиа; 2015: 220–32.
- Коротенко О.Ю., Панев Н.И., Захаренков В.В., Филимонов С.Н., Семенова Е.А., Панев Р.Н. Хроническая фтористая интоксикация как фактор риска развития атеросклероза. *Гигиена и санитария*. 2015; 94(5): 91–4.
- Нененко О.И., Серебряков П.В., Рахимзянов А.Р., Хоштария Н.В. Оценка адаптационных возможностей кардиореспираторной системы у рабочих пылевых профессий. *Мед. труда и пром. экол.* 2015; (9): 102.
- Подымова С.Д. *Болезни печени*. Москва: Медицинское информационное агентство; 2018.
- Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г., Дорофеев А.С. Роль печени в химическом гомеостазе и контроль ее детоксикационной функции с использованием антипириновой пробы. *Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология*. 2014; 7(2): 58–62.
- Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Полутова Н.В. Роль печени в обеспечении постоянства белкового и углеводного обмена.

нов в организме за счет функционального взаимодействия с эндокринными и нервными влияниями в условиях нормы (статья 2): роль печени в белковом обмене. В кн.: *Концепция «Общества знаний» в современной науке: Сборник трудов Международной научно-практической конференции*. Пермь; 2019: 171–6.

7. Лызикив А.Н., Скуратов А.Г., Осипов Б.Б. Механизмы регенерации печени в норме и при патологии. *Проблемы здоровья и экологии*. 2015; 43(1): 4–9.

8. Каркищенко Н.Н. *Основы биомоделирования*. Москва: Изд-во ВПК; 2004.

9. Соседова Л.М. Методические подходы к экспериментальному изучению влияния загрязнения объектов окружающей среды на организм человека. *Гигиена и санитария*. 2014; 93(6): 94–8.

10. Горохова Л.Г., Бугаева М.С., Уланова Е.В., Фоменко Д.В., Кизиченко Н.В., Михайлова Н.Н. Способ затравки лабораторных животных пылью промышленного происхождения для моделирования силикоза: пат. 2546096 Рос. Федерация: МПК51 G 09 B 23/28; № 2013157729/14.

11. Уланова Е.В., Михайлова Н.Н., Данилов И.П., Анохина А.С., Фоменко Д.В., Кизиченко Н.В. Способ профилактики хронической фтористой остеопатии при моделировании фтористой интоксикации в эксперименте: пат. 2300374 Рос. Федерация: МПК 51 A 61 K 31/375; № 2005122348/14.

12. Михайлова Н.Н., Сазонтова Т.Г., Алехина Д.А., Казницкая А.С., Жданова Н.Н., Прокопьев Ю.А. и др. Особенности внутриклеточных защитных механизмов при действии на организм различных ксенобиотиков. *Цитокины и воспаление*. 2013; 12(4): 71–5.

13. Казницкая А.С. Экспериментальные исследования влияния вредных производственных факторов на иммунный статус организма. В кн.: *Профессия и здоровье: Материалы I-ого Международного Молодежного Форума*. Москва: АМТ, ФГБНУ «НИИ МТ»; 2016: 55–7.

14. Заводник И.Б. Дисфункция митохондрий и компенсаторные механизмы в клетках печени при острой интоксикации крыс тетрахлорметаном. *Биомедицинская химия*. 2015; 61(6): 731–6.

15. 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.

16. Araujo T.T., Barbosa Silva Pereira H.A., Dionizio A., Sanchez C.D.C., de Souza Carvalho T., da Silva Fernandes M. et al. Changes in energy metabolism induced by fluoride: Insights from inside the mitochondria. *Chemosphere*. 2019; 236: 124357.

17. Kurzeja E., Pawłowska-Góral K., Burzyński M., Bycina K. The effects of exposure time and fluorine concentration on cell homeostasis. *Med Środow.* 2015; 18(3): 12–6.

18. Жукова А.Г., Михайлова Н.Н., Ядыкина Т.К., Алехина Д.А., Горохова Л.Г., Романенко Д.В. и др. Экспериментальные исследования внутриклеточных защитных механизмов печени в развитии хронической фтористой интоксикации. *Мед. труда и пром. экол.* 2016; (5): 21–4.

REFERENCES

1. Artamonova V.G., Fishman B.B., Lashina E.L. Features of the immune response in workers exposed to silicate dust. In: Izmerov N.F., Chuchalin A.G. eds. *Occupational respiratory diseases: national guidelines (National Guides Series)*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015: 220–232 (in Russian).

2. Korotenko O.Yu., Panev N.I., Zakharenkov V.V., Filimonov S.N., Semenova E.A., Panev R.N. Chronic fluoride intoxication as a risk factor for the development of atherosclerosis. *Gigiena i sanitariya*. 2015; 94(5): 91–4 (in Russian).

3. Nenenko O.I., Serebryakov P.V., Rakhimzyanov A.R., Khosh-tariya N.V. Assessment of the adaptive capabilities of the cardio-

spiratory system in workers in dust occupations. *Med. truda i prom. ekol.* 2015; (9): 102 (in Russian).

4. Podymova S.D. *Liver disease*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2018 (in Russian).

5. Kuznetsova E.E., Gorokhova V.G., Dorofeev A.S. The role of the liver in chemical homeostasis and the control of its detoxification function using an antipyrine test. *Izvestiya vuzov. Prikladnaya khimiya i biotekhnologiya*. 2014; 7(2): 58–62 (in Russian).

6. Chesnokova N.P., Ponukalina E.V., Polutova N.V. The role of the liver in ensuring the constancy of protein and carbohydrate metabolism in the body due to the functional interaction with endocrine and nervous influences under normal conditions (Article 2): the role of the liver in protein metabolism. In: *The concept of the "Knowledge Society" in modern science: Proceedings of the International Scientific and Practical Conference*. Perm; 2019: 171–6 (in Russian).

7. Lyzikov A.N., Skuratov A.G., Osipov B.B. The mechanisms of liver regeneration are normal and with pathology. *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2015; 43(1): 4–9 (in Russian).

8. Karkishchenko N.N. *Biomodeling basics*. Moscow: Izd-vo VPK; 2004 (in Russian).

9. Sosedova L.M. Methodological approaches to the experimental study of the effect of pollution of environmental objects on the human body. *Gigiena i sanitariya*. 2014; 93(6): 94–8 (in Russian).

10. Gorokhova L.G., Bugaeva M.S., Ulanova E.V., Fomenko D.V., Kizichenko N.V., Mikhaylova N.N. A method for seeding laboratory animals with industrial dust for modeling silicosis. Patent № 2546096; 2015 (in Russian).

11. Ulanova E.V., Mikhaylova N.N., Danilov I.P., Anokhina A.S., Fomenko D.V., Kizichenko N.V. A method for the prevention of chronic fluoride osteopathy when modeling fluoride intoxication in an experiment. Patent № 2300374; 2007 (in Russian).

12. Mikhaylova N.N., Sazontova T.G., Alekhina D.A., Kazitskaya A.S., Zhdanova N.N., Prokop'ev Yu.A. et al. Features of intracellular defense mechanisms when various xenobiotics act on the body. *Tsitokiny i vospalenie*. 2013; 12(4): 71–5 (in Russian).

13. Kazitskaya A.S. Experimental studies of the effects of harmful production factors on the immune status of an organism. In: *Profession and Health: Materials of the 1st International Youth Forum*. Moscow: АМТ, ФГБНУ «НИИ МТ»; 2016: 55–7 (in Russian).

14. Zavadnik I.B. Mitochondrial dysfunction and compensatory mechanisms in liver cells in acute toxicity of rats with carbon tetrachloride. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2015; 61(6): 731–6 (in Russian).

15. 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.

16. Araujo T.T., Barbosa Silva Pereira H.A., Dionizio A., Sanchez C.D.C., de Souza Carvalho T., da Silva Fernandes M. et al. Changes in energy metabolism induced by fluoride: Insights from inside the mitochondria. *Chemosphere*. 2019; 236: 124357.

17. Kurzeja E., Pawłowska-Góral K., Burzyński M., Bycina K. The effects of exposure time and fluorine concentration on cell homeostasis. *Med Środow.* 2015; 18(3): 12–6.

18. Zhukova A.G., Mikhaylova N.N., Yadykina T.K., Alekhina D.A., Gorokhova L.G., Romanenko D.V. et al. Experimental studies of the intracellular defense mechanisms of the liver in the development of chronic fluoride intoxication. *Med. truda i prom. ekol.* 2016; (5): 21–4 (in Russian).

Дата поступления / Received: 26.12.2019

Дата принятия к печати / Accepted: 17.02.2020

Дата публикации / Published: 03.2020