

EDN: <https://elibrary.ru/akcvek>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-5-285-294>

УДК 616-003.66-092

© Коллектив авторов, 2022

Бугаева М.С.^{1,2}, Бондарев О.И.^{1,2}, Горохова А.Г.¹, Кизиченко Н.В.¹, Жданова Н.Н.¹

Экспериментальное изучение специфичности развития морфологических изменений внутренних органов при длительном воздействии на организм угольно-породной пыли и фторида натрия

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», ул. Кутузова, 23, Новокузнецк, 654041;²Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, пр-т Строителей, 5, Новокузнецк, 654005

Введение. Констатируемые на профосмотрах профессиональные заболевания — пневмокониоз и флюороз — имеют, как правило, хроническую форму, начальные стадии развития протекают практически бессимптомно. Общеизвестно представление о действии промышленной пыли исключительно на органы дыхания, специфическим признаком фтористой интоксикации является поражение опорно-двигательного аппарата. Имеющиеся в литературе сведения о системных проявлениях данных заболеваний немногочисленны. В связи с этим является актуальным изучение ранних морфологических изменений, сроков их возникновения и особенностей развития в зависимости от специфичности производственного фактора.

Цель исследования — в эксперименте выявить специфичность развития морфологических изменений органов и тканей при длительном воздействии вредных производственных факторов: угольно-породной пыли и фторида натрия.

Материалы и методы. Проведены исследования на взрослых белых лабораторных крысах-самцах. Особенности развития морфологических изменений в бронхолегочной системе, сердце, печени и почках в динамике воздействия производственных факторов изучали на экспериментальных моделях антракосиликоза и хронической фтористой интоксикации. Для гистологического исследования у животных производили забор органов через 1, 3, 6, 9, 12 недель эксперимента.

Результаты. Хроническое воздействие на организм угольно-породной пыли, так же, как и фторида натрия, приводит к развитию во внутренних органах компенсаторно-приспособительных изменений на ранних сроках эксперимента до формирования дегенеративных и фибропластических нарушений стромального и паренхиматозного компонентов на поздних сроках. Вдыхание угольно-породной пыли сопровождается у опытных животных ранним срывом адаптивных механизмов дыхательной системы и сердечной мышцы и формированием с 6-й недели эксперимента пневмосклероза с распространением на воздухопроводящие структуры, атрофии слизистой оболочки бронхов, дегенеративных изменений кардиомиоцитов. В печени и почках, несмотря на раннее формирование фиброза стромы, дистрофические изменения клеток сдерживаются репаративными процессами и получают развитие к 9-й неделе эксперимента.

Аккумуляция фторида натрия приводит к раннему формированию выраженной белковой дистрофии паренхимы печени и почек с развитием к 6–9-й неделям эксперимента некротических изменений. Нарушения в бронхолегочной системе до 9-й недели воздействия носят характер иммунного воспаления с последующим развитием дегенеративных изменений воздухопроводящих структур. Для сердца характерна умеренно выраженная дистрофия на протяжении всего эксперимента. Независимо от воздействующего фактора, изменения в сосудах исследуемых органов на начальных сроках эксперимента характеризуются гипертрофией гладкомышечных клеток меди и интимы с последующим развитием эндотелиоза и гиалиноза.

Ограничения исследования. Результаты гистологического исследования носят описательный характер патоморфологических изменений бронхолегочной системы, сердечной мышцы, печени и почек. Не проведена морфометрия различных структур изучаемых органов с последующей статистической обработкой полученных результатов. В связи с этим при изучении специфики развития морфологических изменений в зависимости от воздействующего вредного производственного фактора сравниваемыми показателями являлись впервые возникающие морфологические изменения и сроки их формирования.

Выводы. Полученные результаты имеют теоретическое и практическое значение для разработки рекомендаций по проведению своевременных профилактических и органоспецифических лечебных мероприятий в преморбидном периоде развития профессиональных заболеваний.

Этика. Содержание, кормление и выведение животных из эксперимента проводили в соответствии с требованиями Приказа МЗ РФ «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» (№ 199н от 01.04.2016 г.), а также Руководством по содержанию и использованию лабораторных животных (*Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*, 1996). На проведение исследования было получено разрешение биоэтического комитета Научно-исследовательского института комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний.

Ключевые слова: угольно-породная пыль; фторид натрия; морфология бронхолегочной системы; морфология сердечной мышцы; морфология печени; морфология почек; компенсаторно-приспособительные механизмы

Для цитирования: Бугаева М.С., Бондарев О.И., Горохова А.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. *Мед. труда и пром. экол.* 2022; 62(5): 285–294. <https://elibrary.ru/akcvek> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-5-285-294>

Для корреспонденции: Бугаева Мария Сергеевна, старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических и экспериментальных исследований, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», канд. биол. наук. E-mail: bugmas14@mail.ru

Участие авторов:

Бугаева М.С. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, написание текста, редактирование;

Бондарев О.И. — сбор и обработка данных;

Горохова А.Г. — концепция и дизайн исследования;

Кизиченко Н.В. — сбор и обработка данных;

Жданова Н.Н. — сбор литературных данных.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 26.04.2022 / Дата принятия к печати: 13.05.2022 / Дата публикации: 25.06.2022

Maria S. Bugaeva^{1,2}, Oleg I. Bondarev^{1,2}, Larisa G. Gorokhova¹, Natalya V. Kizichenko¹, Natalya N. Zhdanova¹

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

¹Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, 23, Kutuzova St., Novokuznetsk, 654041;

²Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, 654005

Introduction. Occupational diseases detected at occupational examinations — pneumoconiosis and fluorosis — are, as a rule, chronic, the initial stages of development are almost asymptomatic. Industrial dust affects only the respiratory organs. Specific sign of fluoride intoxication is a lesion of the musculoskeletal system. The information available in the literature on the systemic manifestations of these diseases is not numerous. In this regard, it is relevant to study the early morphological changes, the timing of their occurrence and the features of development, depending on the specificity of the production factor. **The study aims** to experimentally identify the specificity of the development of morphological changes in organs and tissues under prolonged exposure to harmful production factors: coal-rock dust and sodium fluoride.

Materials and methods. The authors conducted studies on adult white male laboratory rats. Scientists studied the features of the development of morphological changes in the bronchopulmonary system, heart, liver and kidneys in the dynamics of the impact of production factors on experimental models of anthracosilicosis and chronic fluoride intoxication. For histological examination, specialists carried out organ sampling in animals after 1, 3, 6, 9, 12 weeks of the experiment.

Results. Chronic exposure to coal-rock dust, as well as sodium fluoride, leads to the development of compensatory and adaptive changes in the internal organs in the early stages of the experiment before the formation of degenerative and fibroplastic disorders of the stromal and parenchymal components in the later stages. Inhalation of coal-rock dust creates in experimental animals by an early breakdown of the adaptive mechanisms of the respiratory system and heart muscle. There is a formation from the 6th week of the experiment of pneumosclerosis with the spread to the air-conducting structures, atrophy of the bronchial mucosa, degenerative changes in cardiomyocytes. Despite the early formation of stroma fibrosis, reparative processes restrain dystrophic cell changes in the liver and kidneys. All this develops by the 9th week of the experiment.

The accumulation of sodium fluoride leads to the early formation of pronounced protein dystrophy of the liver and kidney parenchyma with the development of necrotic changes by the 6–9 weeks of the experiment. Disorders in the bronchopulmonary system before the 9th week of exposure are of the nature of immune inflammation with the subsequent development of degenerative changes in the air-conducting structures. The heart has moderate dystrophy throughout the experiment. Regardless of the influencing factor, changes in the vessels of the studied organs at the initial stages of the experiment lead to hypertrophy of smooth muscle cells of the media and intima, followed by the development of endotheliosis and hyalinosis.

Limitations. The results of the histological examination are descriptive of pathomorphological changes in the bronchopulmonary system, heart muscle, liver and kidneys. We did not conduct a morphometry of various structures of the studied organs has not been carried out with subsequent statistical processing of the results obtained. In this regard, when studying the specifics of the development of morphological changes depending on the influencing harmful production factor, the compared indicators were the first morphological changes and the timing of their formation.

Conclusions. The obtained results have theoretical and practical significance for the development of recommendations for timely preventive and organ-specific therapeutic measures in the premorbid period of the development of occupational diseases.

Ethics. The researchers conducted maintenance, feeding and removal of animals from the experiment in accordance with the requirements 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 Maintenance and Use of Laboratory Animals (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 1996). Scientists received permission from the Bioethical Committee of the Research Institute of Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases to conduct the study.

Keywords: coal-rock dust; sodium fluoride; morphology of the bronchopulmonary system; morphology of the heart muscle; morphology of the liver; morphology of the kidneys; compensatory and adaptive mechanisms

For citation: 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. *Med. truda i prom. ekol.* 2022; 62(5): 285–294. <https://elibrary.ru/akcvek> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-5-285-294> (in Russian)

For correspondence: Maria S. Bugaeva, senior researcher at the Laboratory of Molecular Genetic and Experimental Research, Research Institute of Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Cand. of Sci. (Biol.). E-mail: bugms14@mail.ru

Information about the authors: Bugaeva M.S. <https://orcid.org/0000-0003-3692-2616>

Bondarev O.I. <https://orcid.org/0000-0002-5821-3100>

Gorokhova L.G. <https://orcid.org/0000-0002-0545-631X>

Kizichenko N.V. <https://orcid.org/0000-0001-5665-2604>

Zhdanova N.N. <https://orcid.org/0000-0003-2212-3020>

Contribution:

Bugaeva M.S. — the concept and design of the study, data collection and processing, writing the text, editing;

Bondarev O.I. — data collection and processing;

Gorokhova L.G. — the concept and design of the study;

Kizichenko N.V. — data collection and processing;

Zhdanova N.N. — collection of literary data.

Funding. The study had no funding.

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

Received: 26.04.2022 / Accepted: 13.05.2022 / Published: 25.06.2022

Введение. Наибольший удельный вес в экономике Кемеровской области занимает добыча угля. Современные условия труда работников на горнодобывающих предприятиях характеризуются высокой запылённостью, интенсивным шумом и вибрацией, неблагоприятным микроклиматом, уровни которых часто превышают гигиенические нормативы [1–4]. Ведущим вредным производственным фактором на подземных работах остаётся угольно-породная пыль (УПП), образование которой сопровождается выполнением всех технологических процессов добычи. В структуре основных нозологических форм профессиональной патологии, развивающейся вследствие воздействия промышленных аэрозолей, первое место занимают хронические пылевые бронхиты — 71,65%, на долю пневмокониозов (антракосиликоза) приходится 26,86% заболеваний [5].

Второй базовой отраслью Кузбасса является металлургическое производство. Самым распространённым профессиональным заболеванием работников алюминиевой промышленности считается хроническая фтористая интоксикация (ХФИ), или профессиональный флюороз [6, 7]. В перечне патологии, развивающейся в ответ на вредные химические факторы, на его долю приходится 83,33% [5]. В структуре профессиональных заболеваний на предприятиях по производству алюминия хроническая интоксикация соединениями фтора составляет 38% [8].

Практически общепризнанным является представление о действии промышленной пыли исключительно на органы дыхания [9], а специфическим признаком флюороза является поражение опорно-двигательного аппарата [10–14]. Имеющиеся в литературе сведения о системных проявлениях данных профессиональных заболеваний немногочисленны [15–18]. Констатируемые на профосмотрах профессиональные заболевания имеют, как правило, хроническую форму, поскольку начальные стадии развития протекают практически бессимптомно клинически и рентгенологически.

В связи с этим, одной из актуальных задач медицины труда является изучение ранних морфологических изменений и сроков их возникновения, особенностей развития, позволяющих прогнозировать течение заболевания, проводить своевременные профилактические и коррективные лечебные мероприятия в преморбидном периоде. Реализовать эту задачу помогают экспериментальные модели, приближенные к производственным условиям, предоставляющие возможность изучить динамику развития патологического процесса с момента воздействия на организм негативного фактора.

Цель исследования — в эксперименте выявить специфичность развития морфологических изменений органов и тканей при длительном воздействии вредных производственных факторов: угольно-породной пыли и фторида натрия.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования проведены на взрослых белых лабораторных крысах-самцах массой 200–250 г. Содержание, кормление и выведение животных из эксперимента проводили в соответствии с требованиями Приказа МЗ РФ «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» (№ 199н от 01.04.2016 г.), а также Руководством по содержанию и использованию лабораторных животных (*Guide for the Care*

and Use of Laboratory Animals, 1996). На проведение исследования было получено разрешение биоэтического комитета Научно-исследовательского института комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний.

Особенности развития морфологических изменений в бронхолёгочной системе, сердечной мышце, печени и почках в динамике воздействия на организм УПП и фторида натрия изучали на двух экспериментальных моделях. Для каждой были выбраны свои группы сравнения (контроль). Общее количество животных составило 200 лабораторных крыс.

В 1-й опытной группе осуществляли затравку крыс УПП средней концентрации 50 мг/м³ по 4 часа ежедневно в течение 12 недель [19]. Для моделирования экспериментального пневмокониоза использовали ингаляционный способ, максимально соответствующий условиям шахтно-угольного производства. Контрольные животные находились в равной по объёму камере, где поддерживался тот же режим температуры и воздухообмена, но без подачи УПП.

Развитие ХФИ в эксперименте моделировали свободным доступом крыс к раствору фторида натрия в концентрации 10 мг/л, что составляет суточную дозу 1,2 мг/кг массы тела [20]. Согласно ГОСТу 2784-54 предельно допустимая концентрация фтора в воде составляет 1,5 мг/л. Концентрация фторида натрия, выбранная в эксперименте, не предполагала острую токсичность и была направлена на постепенное развитие основных морфологических изменений в условиях постепенной аккумуляции фтора в организме.

Для определения влияния УПП и фторида натрия на изменение морфологических показателей внутренних органов производили забор лёгких, бронхов, сердца, печени и почек у экспериментальных животных через 1, 3, 6, 9, 12 недель воздействия. Образцы после полной фиксации подвергали химической обработке с применением аппарата для гистологической проводки АТ-4М с последующей заливкой в гистомикс. Приготовление срезов толщиной 5–6 микрон проводили на микротоме МС-1. Микропрепараты окрашивали гематоксилин-эозином и микрофуксин по методу Ван Гизона. Микроскопирование и микrofотосъёмку гистологических препаратов проводили с помощью микроскопа *Olympus CX31 RBSF* (Германия) при увеличении окуляра — 10 крат (поле зрения — 20 мм) и объектива 20, 40 и 100 с водной и масляной иммерсией с использованием цифровой камеры *Levenhuk C 800*.

Результаты. Проведённые исследования показали, что у животных контрольной группы межальвеолярные перегородки лёгких не имели признаков утолщения, альвеолярные просветы были одинаковых размеров, бронхи выстланы эпителием респирационного типа. В перибронхиальных пространствах патологических изменений не наблюдалось. Гистологическая структура сердечной мышцы контрольной группы крыс соответствовала норме, мышечные волокна не имели признаков утолщения. При микроскопическом исследовании ткани печени отмечена незначительная зернистая дистрофия гепатоцитов, портальные тракты представлены тонкими прослойками коллагеновых волокон. В почках крыс контрольной группы канальцевый эпителий кубического типа, с незначительной зернистой дистрофией, клубочки одинаковых размеров.

Гистологические исследования внутренних органов крыс в условиях длительного воздействия УПП и фторида натрия показали изменения их морфологического состояния различной степени выраженности в зависимости от длительности эксперимента и специфичности воздействия.

Общие изменения, независящие от производственного фактора, констатированы в сосудах исследуемых органов на начальных сроках эксперимента, они характеризовались выраженной гипертрофией гладкомышечных клеток медиального слоя и интимы с последующим развитием эндотелиоза и гиалиноза.

Морфологические изменения в органах в условиях воздействия на организм угольно-породной пыли. На 1-й неделе эксперимента в респираторной части лёгких отмечалось скопление частиц пыли и макрофагов с незначительным количеством лимфоцитов и эозинофилов. Бронхи находились в состоянии бронхоспазма, мышечная пластинка была слабо гипертрофирована. В подслизистом слое наблюдались отёк и лимфоплазмочитарная инфильтрация с примесью макрофагов и распространением на мышечные волокна и перибронхиальное пространство. В просвете бронхов, перибронхиальных и субплевральных зонах обнаруживались частицы УПП. Плевра была несколько утолщена. На 3-й неделе в ответ на действие повреждающего фактора в лёгких наблюдалось развитие выраженных компенсаторно-приспособительных реакций в виде увеличения количества клеточных инфильтратов, активного поглощения частиц УПП альвеолярными макрофагами, появления гистиоцитарных элементов с начальными признаками формирования пылевых гранулём. На этом фоне отмечалось утолщение межальвеолярных перегородок, образование дистелектазов, компенсаторное расширение части альвеол. В бронхах наблюдалась адаптивная гиперплазия бокаловидных клеток, в то же время отмечались уменьшение в размерах и дистрофия эпителиоцитов, извитость и фрагментация мышечной пластинки. В подслизистом слое наблюдалась деструкция коллагеновых волокон. В перибронхиальных пространствах появлялись скопления макрофагов в ответ на отложения частиц пыли. Плевра на отдельных участках была разволокнена, инфильтрирована лимфоцитами.

В сердечной мышце на 1-й неделе эксперимента отмечалась незначительная диффузная белковая дистрофия кардиомиоцитов, отдельные волокна были резко увеличены в размерах. В межмышечных пространствах отмечались отёк и единичные лимфоплазмочитарные элементы. К 3-й неделе затравки УПП сформировавшиеся ранее нарушения усиливались.

Для печени на ранних сроках воздействия производственного фактора была характерна пролиферация клеток Купфера, указывающая на активацию макрофагальной системы, зернистая и баллонная дистрофия гепатоцитов от слабо выраженной до умеренной, с явлениями карioreкиса и кариолизиса, в портальных трактах наблюдались незначительные фибропластические изменения. Одновременно включались репаративные механизмы, о чем свидетельствовало большое количество двуядерных гепатоцитов. К 3-й неделе эксперимента развивался центрлобулярный отёк, в портальных трактах появлялась лимфоплазмочитарная инфильтрация, частицы угольной пыли выявлялись в локальной макрофагальной системе печени.

Морфологические изменения в почках на 1-й неделе затравки УПП были минимальны, нефроэпителий с не-

значительными дистрофическими изменениями белкового характера, в просвете некоторых канальцев наблюдался белковый экссудат. На 3-й неделе эксперимента в отдельных клубочках отмечалась пролиферация клеток мезангия, что, вероятно, указывало на повышение их функциональной активности. Зернистая дистрофия канальцев была умеренно выражена, апикальная часть отдельных клеток слушивалась в просвет, в некоторых отмечался гипогиперхроматоз ядер. Наблюдалась скудная лимфоплазмочитарная инфильтрация стромы.

На 6-й неделе затравки УПП, при сохранении компенсаторно-приспособительных механизмов, в лёгких отмечалось выраженное развитие патологических изменений: формирование большого количества клеточных гранулём, указывающее на несостоятельность фагоцитоза, склерозирование межальвеолярных перегородок, образование ателектазов (*рис. 1.1*). Слизистая оболочка бронхов была уплощена, в отдельных полях зрения отмечались предэрозийные изменения, десквамация эпителия; базальная мембрана утолщена, извилиста, с зонами просветления. Остальные изменения также усиливались, перибронхиально развивался фиброз.

Гипертрофические изменения кардиомиоцитов начинали сменяться на субатрофические и атрофические, дистрофия прогрессировала (*рис. 1.2*). В некоторых клетках отмечались: гиперхроматоз ядер, апоптотическая активность, морфологическим критерием которой на данном сроке являлись неровные края и угловатая форма ядер, включения липофусцина, что указывало на прогрессирование патологических изменений и преобладание их над компенсаторными.

В печени на 6-й неделе эксперимента клетки Купфера были гиперплазированы, количество их увеличено. В ядрах начинали преобладать изменения, указывающие на выраженное повреждение клеток, в виде пикноза, карioreкиса и кариолизиса. Вместе с этим формировалось значительное количество двуядерных гепатоцитов. Портальные тракты были сближены, с более выраженным разрастанием фиброзной ткани и умеренной воспалительной инфильтрацией. При этом структура органа была сохранена.

Изменения в почках также прогрессировали, эпителий в отдельных полях зрения был резко уплощён. Между канальцами отмечалось разрастание рыхлой фиброзной ткани на фоне воспалительной инфильтрации. Наблюдалось компенсаторное увеличение размеров клубочков.

К 9-й неделе эксперимента в ткани лёгких и бронхов отмечалось прогрессирование морфологических нарушений с выраженной пролиферацией фибро-гистиоцитарных элементов и образованием к 12-й неделе многочисленных зон дистелектазов и ателектазов за счёт пролиферативной активности лимфогистиоцитарных элементов, скопления УПП и макрофагов, формирования гранулём, а также развития диффузных склеротических изменений. Слизистая оболочка всех бронхов с субатрофическими и атрофическими изменениями, базальная мембрана и мышечные волокна утолщены, последние склерозированы. В перибронхиальных зонах отмечался выраженный фиброз со скоплениями частиц пыли и иммунокомпетентных клеток. В стенке бронхов и плевре также усиливалась воспалительная инфильтрация. Плевра была утолщена, разволокнена, местами гиалинизирована, с отложениями УПП.

Изменения сердечной мышцы к 9-й неделе также начинали носить диффузный характер, в некоторых участках наблюдалась фрагментация волокон, в межмышечных про-

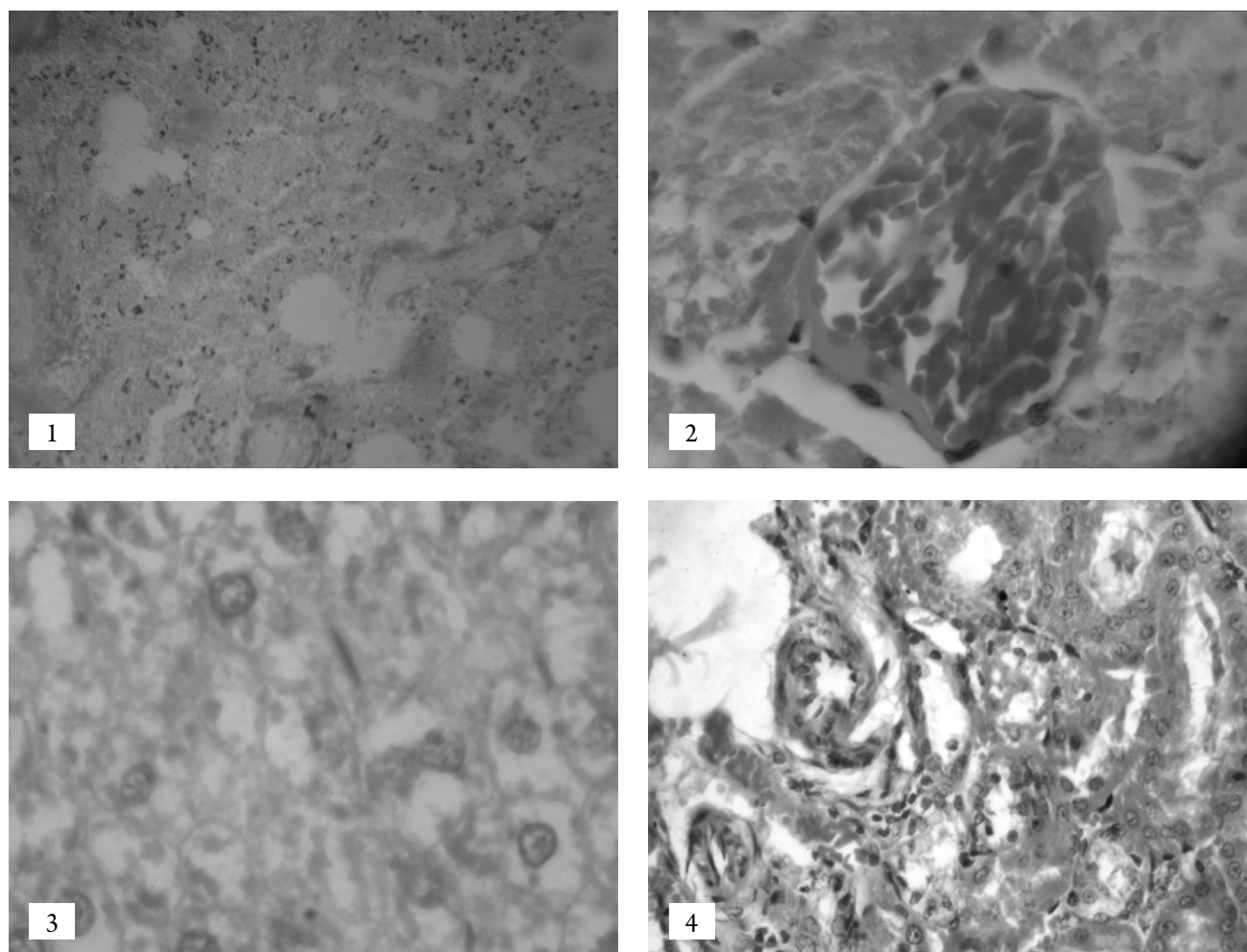


Рис. 1. Влияние угольно-породной пыли на морфологические изменения внутренних органов экспериментальных животных

Примечания: 1 — лёгкие, 6 недель: зоны ателектазов, пневмосклероз; 2 — сердечная мышца, 6 недель: выраженная белковая дистрофия кардиомиоцитов; 3 — печень, 12 недель: очаг некроза; 4 — почки, 12 недель: выраженная белковая дистрофия нефроэпителия. Окраска гематоксилин-эозином, пикрофуксином по методу Ван Гизона; $\times 200$, $\times 400$, $\times 1000$

Fig. 1. Influence of coal-rock dust on morphological changes in the internal organs of experimental animals

Note: 1 — lungs, 6 weeks: zones of atelectasis, pneumosclerosis; 2 — cardiac muscle, 6 weeks: severe protein degeneration of cardiomyocytes; 3 — liver, 12 weeks: focus of necrosis; 4 — kidneys, 12 weeks: severe protein dystrophy of the nephroepithelium. Staining with hematoxylin-eosin, picrofuchsin according to the Van Gizon method; $\times 200$, $\times 400$, $\times 1000$

странствах образовывались коллагеновые прослойки. На 12-й неделе эксперимента отмечалось диффузное разрастание соединительной ткани, дистрофия кардиомиоцитов различной степени выраженности с включениями липофусцина, фрагментация и миоцитоллиз отдельных фрагментов мышечных волокон с атрофией части из них. В межмышечных пространствах увеличивалось количество иммунокомпетентных клеток.

Дистрофические изменения гепатоцитов печени на 9-й неделе затравки УПП становились умеренно или ярко выраженными. При сохранении морфологических признаков регенерации отмечалась несостоятельность этих процессов, усиливалась апоптотическая активность клеток, начинали встречаться зоны некробиоза. На 12-й неделе эксперимента балочное и дольковое строение печени было несколько смазано. В дольках формировались множественные мелкофокусные некрозы, сохранившиеся гепатоциты находились в состоянии резко выраженной белковой и частично баллонной дистрофии, увеличивалось количество двудерных гепатоцитов (рис. 1.3). В портальных трактах

наблюдался выраженный фиброз со скоплениями клеток лимфоплазмоцитарного ряда.

Канальцы почек на 9–12-й неделях эксперимента характеризовались выраженными дегенеративными изменениями (рис. 1.4). В отдельных клетках нефроэпителия отмечались пикноз и рексис ядер, что свидетельствовало о формировании необратимых изменений клеток. Одновременно с этим в некоторых канальцах наблюдались признаки регенерации эпителия. Изменения клубочков прогрессировали, к 12-й неделе отмечалась их частичная деформация, просветы капсул сужены. В строме диффузно располагались мелкие участки нефросклероза и слабовыраженная очаговая лимфоплазмоцитарная инфильтрация. Капсула почки была утолщена, инфильтрирована единичными лимфоцитами.

Морфологические изменения в органах в условиях воздействия на организм фторида натрия. На ранних сроках ХФИ (1–3-й неделях эксперимента) изменения в лёгких характеризовались незначительным утолщением межальвеолярных перегородок за счёт выраженной

лимфоплазмоцитарной инфильтрации и полнокровия сосудов микроциркуляторного русла, что указывало на активацию клеточного иммунитета. В просвете альвеол отмечалась пролиферация альвеолярного эпителия. В совокупности данные изменения уже к 3-й неделе эксперимента приводили к уменьшению респираторной поверхности с формированием зон дистелектазов. В бронхах регистрировались явления диффузного бронхоспазма, слизистая оболочка складчатая, эпителий на 1-й неделе эксперимента без изменений. В отдельных воздухопроводящих структурах формировались крупные лимфоидные фолликулы с распространением инфильтрации к 3-й неделе в слизистую оболочку и подслизистый слой, что приводило к уплощению цилиндрического эпителия и фрагментации мышечной пластинки в отдельных полях зрения. Была отмечена гипертрофия волокон. В сердечной мышце формировались слабо выраженные морфологические изменения в виде умеренно выраженной патологической извитости волокон, начальной белковой дистрофии кардиомиоцитов и межмышечного отёка со скудной очаговой лимфоплазмоцитарной инфильтрацией.

В печени на ранних сроках ХФИ активировалась макрофагальная система печени — клетки Купфера, вместе с тем отмечалось небольшое стирание балочного строения, сдавление синусоидов. Гепатоциты находились в состоянии зернистой дистрофии, которая к 3-й неделе становилась резко выраженной. Цитоплазма клеток была просветлённой, наблюдался её глыбчатый распад. В отдельных дольках формировались очаги баллонной дистрофии. В некоторых гепатоцитах отсутствовали цитоплазматические мембраны, изменения ядер доходили до карioreксии и кариолизиса, отмечалось компенсаторное формирование большого количества двуядерных гепатоцитов. Для портальных трактов была характерна слабо выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация.

На 1–3-й неделях эксперимента клубочки почек имели одинаковые размеры, просветы капсул были несколько расширены, мезангиальные клетки находились в состоянии пролиферации минимальной степени. В эпителии канальцев формировалась зернистая дистрофия. К 3-й неделе изменения прогрессировали, клетки эпителия становились набухшими с неровным апикальным краем, нарушением ядерно-цитоплазматического индекса и вспененной цитоплазмой. Ядра просветленные, в отдельных клетках отсутствовали. В строме почки отмечался отек слабо выраженного характера, разрастание тонких коллагеновых волокон с клетками фибропластического ряда и единичными лимфоидными элементами. В области очагового фиброза канальцы были сдавлены, имели неправильную форму.

К 6-й неделе ХФИ в лёгких утолщение межальвеолярных перегородок становилось более выраженным. Во всех слоях бронха с распространением на близлежащие отделы респираторных зон лёгких усиливалась лимфоплазмоцитарная инфильтрация с формированием в отдельных полях зрения псевдофолликулов. Среди лимфоидных элементов в инфильтрате встречались клетки гистиоидного ряда, а также отмечались слабо выраженные признаки пролиферации клеток фибробластического ряда. Сохранялись гипертрофия и фрагментация мышечной пластинки, слизистая оболочка в зонах инфильтрации была сглажена и несколько уплощена, в остальных полях зрения имела нормальную структуру.

В сердечной ткани отмечалось усиление степени дистрофии кардиомиоцитов, межмышечного отёка, очаговой

лимфоплазмоцитарной инфильтрации стромы с незначительным разрастанием соединительной ткани в периваскулярных зонах. Мышечные волокна были утолщены.

В печени на 6-й неделе эксперимента наблюдалась более выраженная пролиферация и гиперплазия клеток Купфера, зернистая дистрофия гепатоцитов усиливалась. В некоторых дольках формировались мультилокулярные фокусы баллонной дистрофии. Полиморфизм ядер становился более выраженным. Наряду с сохранением признаков регенерации в виде двуядерных гепатоцитов отмечалось образование необратимых изменений — мелкофокусных некрозов, представленных клеточным детритом и клетками лимфоцитарного ряда (*рис. 2.1*). На данном сроке в портальных трактах на фоне незначительной лимфоплазмоцитарной инфильтрации также наблюдалось слабо выраженное разрастание фиброзной ткани с наличием многочисленных клеток гистиоцитарного ряда.

Эпителий канальцев почек находился в состоянии более выраженной зернистой дистрофии, цитоплазма оксифильная, большинство клеток лишено ядер, отдельные — пикнотичны (*рис. 2.2*). В просвете канальцев отмечалось белковое содержимое. Между канальцами встречались тонкие соединительнотканые прослойки, а также диффузная лимфоплазмоцитарная инфильтрация.

На 9–12-й неделях ХФИ в лёгких выявлялось большее количество мелкоочаговых дистелектазов за счёт диффузно-очаговой воспалительной инфильтрации, что приводило к более выраженному уменьшению респираторной поверхности. Формировались участки эмфизематозно изменённой ткани, что имело компенсаторный характер. В бронхах циркулярно расположенная лимфоплазмоцитарная инфильтрация занимала слизистый слой, подслизистую оболочку и большую часть перибронхиального пространства. В зону инфильтрации были вовлечены сосуды бронхиального типа, а также прилежащие участки респираторной паренхимы (*рис. 2.3*). Слизистая оболочка на всём протяжении имела тенденцию к уплощению, отсутствию бокаловидных клеток; базальная мембрана не утолщена, чётко не прослеживалась; мышечные волокна фрагментированы, большая часть с дистрофическими и атрофическими изменениями. Перибронхиально отмечался фиброз.

В сердечной мышце сохранялись сформировавшиеся ранее изменения с усилением выраженности гипертрофии кардиомиоцитов (*рис. 2.4*).

В печени прогрессировали изменения гепатоцитов, которые затрагивали большую часть клеток, чем на 6-й неделе, сохранялся ядерный полиморфизм, изменения в последних были идентичны таковым на предыдущем сроке. Отмечалась несостоятельность репаративных механизмов и увеличение количества фокусов некроза. Сохранялись умеренно выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация и фибропластические изменения портальных трактов. К 12-й неделе эксперимента балочная структура печени была местами нарушена, в некоторых дольках отмечалось сближение портальных трактов друг с другом до 3–4 в одном поле зрения.

Для почек было характерно увеличение клубочков за счёт утолщения стенок капилляров с признаками гиалиноза и плазморрагии, количества мезангиальных клеток. Дистрофические изменения канальцев становились резко выраженными с явлениями некронефроза. В части канальцев наблюдались признаки регенерации в виде появления эпителия низкого кубического типа. В просвете канальцев

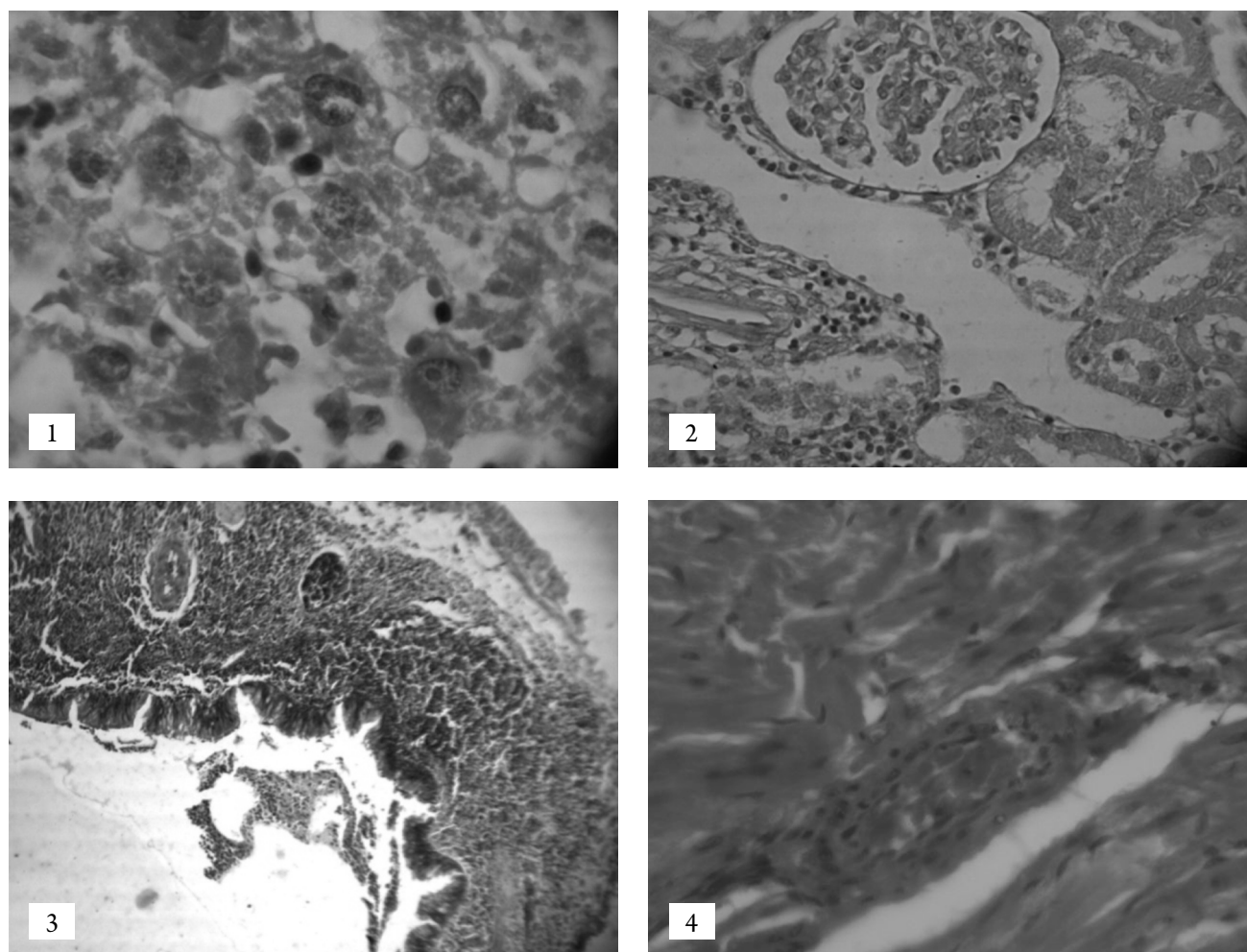


Рис. 2. Влияние фторида натрия на морфологические изменения внутренних органов экспериментальных животных

Примечания: 1 – печень, 6 недель: некробиотические и некротические изменения гепатоцитов; 2 – почки, 6 недель: выраженная белковая дистрофия нефроэпителия; 3 – бронхи, 12 недель: дегенеративные изменения стенки бронха за счет выраженной лимфоплазматической инфильтрации; 4 – сердечная мышца, 12 недель: белковая дистрофия кардиомиоцитов; окраска гематоксилин-эозином; $\times 400$, $\times 1000$

Fig. 2. Effect of sodium fluoride on morphological changes in the internal organs of experimental animals

Note: 1 – liver, 6 weeks: necrobiotic and necrotic changes in hepatocytes; 2 – kidneys, 6 weeks: severe protein dystrophy of the nephroepithelium; 3 – bronchi, 12 weeks: degenerative changes in the bronchial wall due to severe lymphoplasmacytic infiltration; 4 – heart muscle, 12 weeks: protein degeneration of cardiomyocytes. Staining with hematoxylin-eosin; $\times 400$, $\times 1000$.

отмечалось оксифильное содержимое. Между канальцами встречались очаговые зоны фиброза с лимфоплазматической инфильтрацией от слабо до умеренно выраженной.

Обсуждение. Результаты проведенного исследования показали, что хроническое воздействие на организм УПП и фторида натрия приводит к формированию во внутренних органах как однотипных общепатологических, так и специфических морфологических изменений. Универсальным механизмом является включение адаптивных механизмов на ранних сроках негативного воздействия (1–3 недели) до развития выраженных дегенеративных и фибропластических нарушений стромального и паренхиматозного компонентов на поздних сроках.

В то же время отмечалось различие в сроках их возникновения и степени выраженности в зависимости от повреждающего фактора. Так, при длительном вдыхании УПП в лёгких, как органе-мишени, несмотря на выраженную активацию макрофагального воспаления с поглощением угольно-породных частиц и других иммунокомпе-

тентных клеток, уже на 6-й неделе эксперимента отмечалась несостоятельность этого механизма и получали развитие фибропластические изменения респираторной части лёгких, стенки бронхов, перибронхиальных и периваскулярных пространств с атрофией слизистой оболочки воздухопроводящих структур. В проведенных ранее исследованиях патогенеза пневмокониоза показано, что все разнообразие патологических изменений, вызываемых в лёгких фиброгенной пылью, обусловлено гибелью альвеолярных макрофагов и нейтрофилов в результате образования в ходе фагоцитоза избыточного количества активных форм кислорода и оксида азота [21]. При контакте пылевой частицы с мембраной фагоцита интенсивно повышается уровень потребления кислорода, но он не используется на энергетические и пластические нужды клетки, а идёт на мобилизацию неспецифических бактерицидных систем фагоцитов — свободных радикалов. Развитие внутриклеточной гипоксии и энергодефицитного состояния нарушает режим работы митохондрий и кониофаг гибнет.

Мобилизация адаптационных процессов и поддержания необходимого уровня лейкоцитарной инфильтрации продолжается до тех пор, пока «ёмкость» антиоксидантной защиты организма превышает генерацию активных форм кислорода и азота. У шахтёров с пылевой патологией лёгких выявлены существенные нарушения процессов окислительного метаболизма: активация свободнорадикального окисления, дисбаланс показателей антиоксидантной защиты, повышение перекисного окисления липидов, коррелирующие со стажем работы [22].

Сердце также является органом, чувствительным к дефициту кислорода, который необходим для окисления жирных кислот — основного источника энергии для сердечных сокращений. Уже на 6-й неделе воздействия УПП гипертрофические изменения кардиомиоцитов начинали сменяться на субатрофические и атрофические, дистрофия прогрессировала. В некоторых клетках отмечались необратимые изменения, что указывало срыв адаптационных возможностей органа. К 12-й неделе развивался кардиосклероз. В печени и почках, несмотря на раннее формирование фибропластических изменений стромы, дистрофические изменения гепатоцитов и нефроэпителия сдерживались компенсаторными механизмами и получали развитие только к 9-й неделе эксперимента.

Длительное накопление соединений фтора обладают иным механизмом воздействия на организм. Растворение и всасывание фтора происходит преимущественно в желудке и на всем протяжении тонкого кишечника. В поддержании определенного его уровня в крови первостепенная роль принадлежит костной ткани, депонирующей фтор, и почкам, выделяющим его до 80%, что оказывает непосредственную нагрузку на данный орган. Присущая печени детоксикационная функция также делает её основной мишенью повреждения при ХФИ [6]. Согласно современным представлениям, первичным звеном в механизме токсического действия неорганических фторидов является изменение активности многих ферментных систем клетки путем образования комплексных соединений с рядом металлов, являющихся их активаторами. Многие из них участвуют в процессах гликолиза, окислительного цикла Кребса, транспорта электронов в дыхательной цепи митохондрий и системе окисления аминокислот и жирных кислот [9, 15, 23]. Также избыточное поступление фтора в организм сопровождается развитием окислительного стресса, обусловленного избыточным образованием активных форм кислорода [24].

Приведённые данные согласуются с полученными результатами. Уже на 3-й неделе ХФИ в печени и почках регистрировалась выраженная белковая дистрофия клеток с формированием к 6–9-й неделям необратимых изменений паренхимы органов в виде мелкофокусных некрозов гепатоцитов и некронефроза. Нарушения в бронхолёчной системе, в свою очередь, до 9-й недели эксперимента носили характер иммунного воспаления с последующим

развитием дегенеративных изменений воздухопроводящих структур. Для сердечной мышцы характерна умеренно выраженная дистрофия паренхиматозного компонента на протяжении всего эксперимента.

Ограничения исследования. Результаты гистологического исследования носят описательный характер патоморфологических изменений бронхолёчной системы, сердечной мышцы, печени и почек. Не проведена морфометрия различных структур изучаемых органов с последующей статистической обработкой полученных результатов. В связи с этим при изучении специфики развития морфологических изменений в зависимости от воздействующего вредного производственного фактора сравниваемыми показателями являлись впервые возникающие морфологические изменения и сроки их формирования.

Выводы:

1. Хроническое воздействие на организм УПП и фторида натрия приводит к формированию во внутренних органах однотипных общепатологических морфологических изменений. Показано включение адаптивных механизмов на ранних сроках эксперимента (1–3 недели) до развития выраженных дегенеративных и фибропластических нарушений стромального и паренхиматозного компонентов на поздних сроках.

2. Действие УПП и фторида натрия органоспецифично. Вдыхание промышленной пыли сопровождается ранним срывом компенсаторных механизмов дыхательной системы и сердечной мышцы и формированием с 6-й недели эксперимента пневмосклероза с распространением на воздухопроводящие структуры, атрофии слизистой оболочки бронхов, а также дегенеративных изменений кардиомиоцитов. К 12-й неделе развивается кардиосклероз. В печени и почках, несмотря на раннее формирование фиброза стромы, дистрофические изменения гепатоцитов и нефроэпителия сдерживаются репаративными процессами и получают развитие к 9-й неделе эксперимента.

3. Аккумуляция фторида натрия приводит к раннему формированию выраженной белковой дистрофии клеток паренхимы печени и почек с развитием к 6–9-й неделям эксперимента необратимых изменений в органах в виде мелкофокусных некрозов гепатоцитов и некронефроза. Нарушения в бронхолёчной системе, в свою очередь, до 9-й недели воздействия носят характер иммунного воспаления с последующим развитием дегенеративных изменений воздухопроводящих структур. Для сердечной мышцы характерна умеренно выраженная дистрофия паренхиматозного компонента на протяжении всего эксперимента.

4. Независимо от воздействующего производственного фактора изменения в сосудах исследуемых органов на начальных сроках эксперимента характеризуются выраженной гипертрофией гладкомышечных клеток медиального слоя и интимы с последующим развитием эндотелиоза и гиалиноза.

Список литературы

1. Бухтияров И.В., Чеботарёв А.Г. Гигиенические проблемы улучшения условий труда на горнодобывающих предприятиях. *Горн. пром-сть*. 2018; (5): 33. <https://doi.org/10.30686/1609-9192-2018-5-141-33-35>
2. Сувидова Т.А., Олещенко А.М. Гигиенические аспекты профессиональной заболеваемости в Кемеровской области. *Мед. в Кузбассе*. 2018; 17(1): 44–9.
3. Фомин А.И., Малышева М.Н., Анисимов И.М., Соболев В.В., Сазонов М.С. Обзор состояния профессиональной заболеваемости работников угольной промышленности Кемеровской области и концепция мировой законодательной деятельности по выявлению и учету профессиональных заболеваний. *Вестн. Науч. центра по безопас. работ в угол. пром-ти*. 2017; (2): 63–71.

4. Бухтияров И.В., Измеров Н.Ф., Тихонова Г.И., Чуранова А.Н., Горчакова Т.Ю., Брылева М.С. и др. Условия труда как фактор риска повышения смертности в трудоспособном возрасте. *Мед. труда и пром. экол.* 2017; (8): 43–9.
5. О состоянии условий и охраны труда в Кемеровской области в 2019 году. Региональный обзор. Информационный бюллетень «Охрана труда и промышленная безопасность». 2020; (8): 1–96.
6. Клинические рекомендации. Профессиональная интоксикация соединениями фтора (проект). *Мед. труда и пром. экол.* 2018; (1): 48–63.
7. Сюрин С.А. Состояние здоровья работников алюминиевой промышленности Европейского Севера России. *Гигиена и санитария.* 2015; 94(1): 68–72.
8. Данилов И.П., Олещенко А.М., Цай А.В., Большаков В.В., Суржиков Д.В., Михайлова Н.Н. Мониторинг и управление риском профессиональной заболеваемости на алюминиевом заводе. *Мед. труда и пром. экология.* 2006; (6): 10–3.
9. Измеров Н.Ф., ред. *Профессиональная патология: национальное руководство.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
10. Espallargues M., Sampietro-Colom L., Estrada M.D., Solà M., del Río L., Setoain J. et al. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int.* 2001; 12(10): 811–22. <https://doi.org/10.1007/s001980170031>
11. Viragh E., Viragh H., Laczka J., Coldea V. Health effects of occupational exposure to fluorine and its compounds in a small-scale enterprise. *Ind Health.* 2006; 44(1): 64–8. <https://doi.org/10.2486/indhealth.44.64>
12. Song Y.E., Tan H., Liu K.J., Zhang Y.Z., Liu Y., Lu C.R. et al. Effect of fluoride exposure on bone metabolism indicators ALP, BALP, and BGP. *Environ Health Prev Med.* 2011; 16(3): 158–63. <https://doi.org/10.1007/s12199-010-0181-y>
13. 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. *Мед. труда и пром. экол.* 2012; (11): 17–22.
14. Wang W., Kong L., Zhao H., Jia Z. Ossification of the transverse atlantal ligament associated with fluorosis: a report of two cases and review of the literature. *Spine.* 2004; 29(4): 75–8. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000109762.46805.63>
15. Авцын А.П., Жаворонков А.А. *Патология флюороза.* Новосибирск: Наука; 1981.
16. Riccò M., Thai E., Cella S. Silicosis and renal disease: insights from a case of IgA nephropathy. *Ind Health.* 2016; 54(1): 74–8. <https://doi.org/10.2486/indhealth.2014-0161>
17. Weiner J., Barlow L., Sjögren B. Ischemic heart disease mortality among miners and other potentially silica-exposed workers. *Am J Ind Med.* 2007; 50(6): 403–8. <https://doi.org/10.1002/ajim.20466>
18. Шкурупий В.А., Надеев А.П., Карпов М.А. Исследование деструктивных и репаративных процессов в печени при хроническом гранулематозе смешанной (силикотической и туберкулезной) этиологии в эксперименте. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2010; 149(6): 622–6.
19. Горохова А.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
20. 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
21. Величковский Б.Т. Патогенетическая классификация профессиональных заболеваний органов дыхания, вызванных воздействием фиброгенной пыли. *Пульмонология.* 2008; (4): 93–101. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2008-0-4-93-101>
22. Churg A., Wright J.L. Proteases and emphysema. *Curr Opin Pulm Med.* 2005; 11(2): 153–9. <https://doi.org/10.1097/01.mcp.0000149592.51761.e3>
23. Browne D., Whelton H., O'Mullane D. Fluoride metabolism and fluorosis. *J Dent.* 2005; 33(3): 177–86. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2004.10.003>
24. Wang A.G., Xia T., Chu Q.L., Zhang M., Liu F., Chen X.M. et al. Effects of fluoride on lipid peroxidation, DNA damage and apoptosis in human embryo hepatocytes. *Biomed Environ Sci.* 2004; 17(2): 217–22.

References

1. Bukhtiyarov I.V., Chebotarev A.G. Hygienic problems of improving working conditions at mining enterprises. *Gornaya promyshlennost'.* 2018; (5): 33. <https://doi.org/10.30686/1609-9192-2018-5-141-33-35> (in Russian).
2. Suvidova T.A., Oleshchenko A.M. Hygienic aspects of occupational incidence in the Kemerovo region. *Meditina v Kuzbasse.* 2018; 17(1): 44–9 (in Russian).
3. Fomin A.A., Malysheva M.N., Anisimov I.M., Sobolev V.V., Sazonov M.S. Overview of Kemerovo region coal industry workers occupational morbidity state and the world lawmaking activity concept to identify and record occupational diseases. *Vestnik Nauchnogo tsentra po bezopasnosti rabot v ugol'noy promyshlennosti.* 2017; (2): 63–71 (in Russian).
4. Bukhtiyarov I.V., Izmerov N.F., Tikhonova G.I., Churanova A.N., Gorchakova T.Yu., Bryleva M.S. et al. Work conditions as a risk factor mortality increase in able-bodied population. *Мед. труда и пром. экол.* 2017; (8): 43–9 (in Russian).
5. On the state of working conditions and labor protection in the Kemerovo region in 2019. Regional overview. *Informatsionnyy byulleten' "Okhrana truda i promyshlennaya bezopasnost'.* 2020; (8): 1–96 (in Russian).
6. Clinical recommendations. Occupational intoxication with fluorine compounds (projekt). *Мед. труда и пром. экол.* 2018; (1): 48–63 (in Russian).
7. Syurin S.A. Health state of aluminum industry workers in the European North of Russia. *Gigiena i sanitariya.* 2015; 94(1): 68–72 (in Russian).
8. Danilov I.P., Oleshchenko A.M., Tsay L.V., Bol'shakov V.V., Surzhikov D.V., Mikhailova N.N. Monitoring and controlling risk of occupational morbidity on aluminum plant. *Мед. труда и пром. экол.* 2006; (6): 10–3 (in Russian).
9. Izmerov N.F., ed. *Occupational pathology: national guidelines.* Moscow: GEOTAR-Media; 2011 (in Russian).
10. Espallargues M., Sampietro-Colom L., Estrada M.D., Solà M., del Río L., Setoain J. et al. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int.* 2001; 12(10): 811–22. <https://doi.org/10.1007/s001980170031>
11. Viragh E., Viragh H., Laczka J., Coldea V. Health effects of occupational exposure to fluorine and its compounds in a small-scale enterprise. *Ind Health.* 2006; 44(1): 64–8. <https://doi.org/10.2486/indhealth.44.64>
12. Song Y.E., Tan H., Liu K.J., Zhang Y.Z., Liu Y., Lu C.R. et al. Effect of fluoride exposure on bone metabolism indicators ALP, BALP, and BGP. *Environ Health Prev Med.* 2011; 16(3): 158–63. <https://doi.org/10.1007/s12199-010-0181-y>
13. Roslaya N.A., Likhachyova E.I., Oransky 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. *Мед. труда и пром. экол.* 2012; (11): 17–22 (in Russian).

14. Wang W., Kong L., Zhao H., Jia Z. Ossification of the transverse atlantal ligament associated with fluorosis: a report of two cases and review of the literature. *Spine*. 2004; 29(4): 75–8. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000109762.46805.63>
15. Avtsyn A.P., Zhavoronkov A.A. *Fluorosis pathology*. Novosibirsk: Nauka; 1981 (in Russian).
16. Riccò M., Thai E., Cella S. Silicosis and renal disease: insights from a case of IgA nephropathy. *Ind Health*. 2016; 54(1): 74–8. <https://doi.org/10.2486/indhealth.2014-0161>
17. Weiner J., Barlow L., Sjögren B. Ischemic heart disease mortality among miners and other potentially silica-exposed workers. *Am J Ind Med*. 2007; 50(6): 403–8. <https://doi.org/10.1002/ajim.20466>
18. Shkurupiy V.A., Nadeev A.P., Karpov M.A. Evaluation of destructive and reparative processes in the liver in experimental chronic granulomatosis of mixed (silicotic and tuberculous) etiology. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2010; 149(6): 685–8. <https://doi.org/10.1007/s10517-010-1024-y>
19. Gorokhova L.G., Bugaeva M.S., Ulanova E.V., Fomenko D.V., Kizichenko N.V., Mikhajlova N.N. *Method to inoculate laboratory animals by industrial dust for silicosis simulation*. Patent No. 2546096; 2015 (in Russian).
20. Ulanova E.V., Mikhajlova N.N., Danilov I.P., Anokhina A.S., Fomenko D.V., Kizichenko N.V. *Method for prophylaxis of chronic fluorine osteopathy in modeling fluorine intoxication in experiment*. Patent № 2300374; 2007 (in Russian).
21. Velichkovsky B.T. Pathogenic classification of occupational respiratory diseases caused by exposure of fibrogenic dust. *Pulmonologiya*. 2008; (4): 93–101. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2008-0-4-93-101> (in Russian).
22. Churg A., Wright J.L. Proteases and emphysema. *Curr Opin Pulm Med*. 2005; 11(2): 153–9. <https://doi.org/10.1097/01.mcp.0000149592.51761.e3>
23. Browne D., Whelton H., O'Mullane D. Fluoride metabolism and fluorosis. *J Dent*. 2005; 33(3): 177–86. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2004.10.003>
24. Wang A.G., Xia T., Chu Q.L., Zhang M., Liu F., Chen X.M. et al. Effects of fluoride on lipid peroxidation, DNA damage and apoptosis in human embryo hepatocytes. *Biomed Environ Sci*. 2004; 17(2): 217–22.