



Ядыкина Т.К.<sup>1</sup>, Михайлова Н.Н.<sup>1,2</sup>, Бугаева М.С.<sup>1</sup>, Горохова Л.Г.<sup>1,2</sup>,  
Кислицына В.В.<sup>1</sup>, Данилов И.П.<sup>1</sup>, Кочергина Т.В.<sup>1</sup>

## Проблемы формирования токсической гепатопатии в условиях хронической фтористой интоксикации организма

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний»,  
654041, Новокузнецк, Россия;

<sup>2</sup>Новокузнецкий институт (филиал) ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», 654041, Новокузнецк, Россия

**Введение.** Производство алюминия характеризуется накоплением в воздухе рабочих зон примесей различного токсико-химического состава, преобладающими в ряду которых выступают фтористые соединения. Аккумуляция фторидов в организме вызывает развитие костно-суставной и сопутствующей ей системной патологии.

**Цель исследования** – оценить гигиенические и медико-биологические особенности токсического повреждения печени в условиях хронической фтористой интоксикации организма.

**Материалы и методы.** Оценены гигиенические условия труда рабочих основных профессий в алюминиевом производстве. Проведён анализ гепатобилиарной дисфункции на основе клинико-инструментальных методов у 263 лиц с фтористой интоксикацией и в группе сравнения из 116 человек. Экспериментальные исследования морфофункционального состояния печени в условиях моделирования хронической фтористой интоксикации проведены на основе токсикологических, биохимических, патоморфологических методов с гистологическим анализом тканей. Токсические свойства фторида натрия изучали на 117 белых лабораторных крысах-самцах при пероральном способе его поступления в организм.

**Результаты.** Проанализирован качественный состав воздуха рабочих зон в электролизном корпусе. Проведена оценка распространённости патологических нарушений билиарного тракта у металлургов, занятых на производстве алюминия. Клинические исследования выявили значимое преобладание токсической фтористой гепатопатии, жирового гепатоза, холецистита и других нарушений в группе больных хронической фтористой интоксикацией. В эксперименте показан токсический эффект действия фтористого натрия на гепатоциты, сосуды портального тракта. Определены гиперфункция ретикулоэндотелиальной системы, пролиферация клеток Купфера, необратимая деструкция гепатоцитов, некроз на фоне выраженной дистрофии и снижения синтетической активности печени.

**Заключение.** В структуре профессиональной заболеваемости у рабочих, занятых на производстве алюминия, преобладает гепатобилиарная патология, обусловленная токсическим поражением печени фторидами, что подтверждается экспериментальными данными о деструктивных нарушениях ее морфоструктуры.

**Ключевые слова:** гигиенические условия труда алюминиевого производства; хроническая фтористая интоксикация; токсическая гепатопатия; метаболизм; патоморфология печени

**Для цитирования:** Ядыкина Т.К., Михайлова Н.Н., Бугаева М.С., Горохова Л.Г., Кислицына В.В., Данилов И.П., Кочергина Т.В. Проблемы формирования токсической гепатопатии в условиях хронической фтористой интоксикации организма. *Гигиена и санитария*. 2021; 100 (7): 693-699.  
https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-7-693-699

**Для корреспонденции:** Ядыкина Татьяна Константиновна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ КПППЗ», 654041, Новокузнецк. E-mail: yadykina.tanya@yandex.ru

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Участие авторов:** Ядыкина Т.К. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста; Михайлова Н.Н. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Бугаева М.С. – сбор и обработка материала; Горохова Л.Г. – сбор и обработка материала, статистическая обработка; Кислицына В.В. – сбор и обработка материала; Данилов И.П. – сбор и обработка материала; Кочергина Т.В. – сбор данных литературы. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

**Заключение комитета по биомедицинской этике НИИ КПППЗ:** клиническое исследование выполнено с информированного согласия испытуемых и соответствует этическим стандартам биоэтического комитета НИИ КПППЗ, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г. Исследование не ущемляло прав и не подвергало опасности обследуемых. Экспериментальное исследование на крысах выполнено в соответствии с международными правилами «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals» (Страсбург, 1986) и «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (GLP)» (утверждены приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.06.2003 г., № 267).

Поступила 20.04.2021 / Принята к печати 18.05.2021 / Опубликована 31.07.2021

Tatyana K. Yadykina<sup>1</sup>, Nadezhda N. Mikhailova<sup>1,2</sup>, Maria S. Bugaeva<sup>1</sup>, Larisa G. Gorokhova<sup>1,2</sup>,  
Vera V. Kislitsyna<sup>1</sup>, Igor P. Danilov<sup>1</sup>, Tatyana V. Kochergina<sup>1</sup>

## Problems of formation of the toxic hepatopathy forming in the conditions of chronic fluoride intoxication of the body

<sup>1</sup>Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation;

<sup>2</sup>Novokuznetsk Institute (Branch Campus) of the Kemerovo State University, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation

**Introduction.** Aluminium production is characterized by the accumulation of impurities of various toxic and chemical compositions in the air of working areas, the predominant among which are fluoride compounds. The accumulation of fluorides in the body causes the development of osteoarticular and associated systemic pathology.

**The aim of the study** was to evaluate the hygienic and medico-biological features of toxic liver damage in the conditions of chronic fluoride intoxication of the body.

**Material and methods.** The hygienic working conditions of the workers of the primary professions in aluminium production were evaluated. The analysis of hepatobiliary dysfunction based on clinical and instrumental methods was carried out in 263 subjects with fluoride intoxication and a comparison group of 116

persons. Experimental studies of the morpho-functional liver state in modelling chronic fluoride intoxication were carried out based on toxicological, biochemical, pathomorphological methods with histological analysis of tissues. The toxic properties of sodium fluoride were studied in 117 white laboratory male rats with its peroral route intake into the body.

**Results.** The qualitative composition of the air in the working areas in the electrolysis building was analyzed. The prevalence of pathological disorders of the biliary tract in metallurgists engaged in aluminium production was assessed. Clinical studies revealed a significant prevalence of toxic fluoride hepatopathy, fatty hepatosis, cholecystitis and other disorders in the group of patients with chronic fluoride intoxication. The harmful effect of sodium fluoride on hepatocytes, vessels of the portal tract was shown in an experiment. Hyperfunction of the reticuloendothelial system, Kupffer cell proliferation, irreversible destruction of hepatocytes, necrosis against the background of severe dystrophy, and decreased synthetic activity of the liver were determined.

**Conclusion.** The structure of occupational diseases in the workers engaged in the aluminium production is dominated by hepatobiliary pathology caused by toxic liver damage with fluoride confirmed by experimental data on destructive violations of its morphostructure.

**Keywords:** hygienic working conditions of aluminium production; chronic fluoride intoxication; toxic hepatopathy; metabolism; pathomorphology of the liver

**For citation:** Yadykina T.K., Mikhailova N.N., Bugaeva M.S., Gorokhova L.G., Kislitsyna V.V., Danilov I.P., Kochergina T.V. Problems of formation of the toxic hepatopathy forming in the conditions of chronic fluoride intoxication of the body. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian Journal)* 2021; 100 (7): 693-699. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-7-693-699> (In Russ.)

**For correspondence:** Tatyana K. Yadykina, MD, PhD, leading researcher of the molecular-genetic and experimental studies laboratory of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation. E-mail: yadykina.tanya@yandex.ru

#### Information about the authors:

Yadykina T.K., <https://orcid.org/0000-0001-7008-1035>; Mikhailova N.N., <https://orcid.org/0000-0002-1127-6980>; Danilov I.P., <https://orcid.org/0000-0002-5474-5273>; Bugaeva M.S., <https://orcid.org/0000-0003-3692-2616>; Gorokhova L.G., <https://orcid.org/0000-0002-0545-631X>; Kislitsyna V.V., <https://orcid.org/0000-0002-2495-6731>; Kochergina T.V., <https://orcid.org/0000-0002-5142-2751>

**Contribution:** Yadykina T.K. – the concept and design of the study, collection and processing of material, statistical processing, writing a text; Mikhailova N.N. – the concept and design of the study, editing; Bugaeva M.S. – collection and processing of material; Gorokhova L.G. – collection and processing of material, statistical processing; Kislitsyna V.V. – collection and processing of material; Danilov I.P. – collection and processing of material; Kochergina T.V. – collection of literature data. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

**Acknowledgement.** The study had no sponsorship.

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

**Conclusion of the Biomedical Ethics Committee of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases:** the clinical study was carried out with the informed consent of the subjects and complies with the ethical standards of the Bioethical Committee of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, developed in accordance with the Declaration of Helsinki by the World Association “Ethical Principles for Conducting Scientific Research with Human Participation” as amended in 2013 and “Rules of Clinical Practice in the Russian Federation” approved by the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 266 dated June 19, 2003 Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases. The study did not infringe on the rights and did not endanger the subjects. The experimental study on rats was carried out in accordance with the international rules “Guide for the Care and Use of Laboratory Animals” (Strasbourg, 1986) and the “Rules of laboratory practice in the Russian Federation (GLP)” (approved by order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 19.06.2003, No. 267).

Received: April 20, 2021 / Accepted: May 18, 2021 / Published: July 31, 2021

## Введение

Для создания безопасных условий труда, профилактики профессиональных токсикозов актуально определение содержания опасных примесей в воздухе рабочих зон на основе гигиенического и медико-биологического изучения их токсичности [1, 2]. Актуальным является и решение задач охраны здоровья, обеспечения гигиенической безопасности рабочих мест, в частности, мер по снижению воздействия на организм вредных факторов производства на основе комплексного подхода к их исследованию [3–5]. Фтористые соединения – большая группа промышленных загрязнителей чрезвычайно высокой биологической активности, оказывающая повреждающее воздействие на морфофункциональный гомеостаз. Хроническая фтористая интоксикация (ХФИ) лидирует среди причин, вызывающих профессиональные патологии у рабочих, занятых на производстве алюминия. Отсутствие достаточных сведений о токсичности фторидов в условиях длительного их воздействия на организм выступает платформой для организации экспериментальных исследований и анализа гигиенических нормативных критериев [6–10].

Печень – мультифункциональный орган химического гомеостаза. Определение степени дисфункции печени в условиях её токсического повреждения позволяет оценить отдельные звенья в патогенетической цепи ответной реакции организма на длительную фтористую интоксикацию, патогенез которой сложен и многогранен. В ряду распространённой органной патологии, обусловленной комплексной фтористой нагрузкой на организм, преобладают токсическая гепатопатия, холестаза, жировой фтористый гепатоз и другие нарушения билиарного тракта – значимые доказательства полисистемного характера поражения при ХФИ, обусловленные реактогенностью фтора и высокой метаболической активностью печени [11, 12].

В этой связи важнейшей медико-биологической задачей является выявление специфических реакций печени на длительную фтористую нагрузку с целью прогнозирования

динамического течения болезни, проведения адекватных лечебных мероприятий с учётом особенностей и степени развития патологического процесса.

Цель исследования – оценить гигиенические и медико-биологические особенности токсического повреждения печени в условиях хронической фтористой интоксикации организма.

## Материалы и методы

Ретроспективное гигиеническое исследование воздуха рабочих зон проведено за 25 лет наблюдений в электролизном корпусе алюминиевого завода с использованием собственных и замеров лаборатории контроля на производстве. Проведены расчёты среднесменных концентраций (мг/м<sup>3</sup>) фторидов (ГОСТ 12.1.005–88 «Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны»). Оценку состояния воздуха рабочей зоны проводили в соответствии с ГН 2.2.5.1313-03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) в воздухе рабочей зоны», ГН 2.2.5.1314-03 «Ориентировочные безопасные уровни воздействия (ОБУВ) вредных веществ в воздухе рабочей зоны», СанПиН 1.2.3685–21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания».

Измерение концентрации токсичных веществ в воздухе рабочих зон осуществляли по ГОСТ 12.1.016-79 «ССБТ. Воздух рабочей зоны. Общие требования к методикам измерения концентрации вредных веществ», ГОСТ 12.1.005-88 «ССБТ. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны», ГОСТ 12.014-84 «ССБТ. Воздух рабочей зоны. Метод измерения концентраций вредных веществ индикаторными трубками».

Анализ структуры заболеваемости у рабочих проведён с информированного согласия и соблюдения этических норм в соответствии с Хельсинкской декларацией «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» на базе клиники НИИ КППЗ.

Клинико-инструментальное обследование (осмотр терапевтом, УЗИ органов брюшной полости, биохимический анализ крови, мочи) проведено у 263 рабочих основных профессий (электролизники расплавленных солей, анодчики, машинисты крана) с установленным диагнозом профессиональной ХФИ и у 116 лиц вспомогательных профессий без соответствующей патологии. Средний возраст и стаж работы в алюминиевом производстве в основной группе составил  $46,7 \pm 0,5$  и  $28,3 \pm 1,5$  года;  $46,2 \pm 0,7$  и  $27,6 \pm 0,5$  года – в группе сравнения. При расчёте среднесменной нагрузки учитывали средние за смену концентрации вредных примесей в воздухе рабочих зон ( $\text{мг}/\text{м}^3$ ), объём лёгочной вентиляции за 1 час ( $\text{м}^3/\text{ч}$ ) и продолжительность рабочей смены (6 ч) по 5-бригадному графику с ночными сменами с учётом тяжести трудового процесса, режима труда и отдыха на основе действующих методических рекомендаций [4, 6].

В эксперименте использовали 117 белых лабораторных крыс-самцов ( $240 \pm 20$  г), прошедших карантин, без острых воспалительных и хронических патологий. Животных содержали в виварии на сбалансированной диете (ГОСТ Р50258-92). Манипуляции проводили в соответствии с регламентом требований по использованию лабораторных животных для исследовательских работ (приказ Минздрава РФ № 267 от 19.06.2003 г.).

Крыс делили на 2 группы: контроль ( $n = 45$ ), опыт ( $n = 72$ ). Выявляли особенности токсикокинетики фтора при хроническом его поступлении в организм, согласно методическим указаниям «МУ 2163-80» в повторных экспериментах при пероральном введении веществ [13]. Моделировали ХФИ на протяжении 12 нед свободным доступом крыс к NaF (водный раствор фтористого натрия) в концентрации 10 мг/л (суточная доза 1,2 мг/кг массы тела). При этом ПДК фтора в питьевой воде (ГОСТ 2784-54) составляет 1,5 мг/л. Применяемая в эксперименте концентрация NaF не предпо-

лагала определения острой токсичности, была направлена на анализ кумуляционных свойств, обуславливающих поступательный сдвиг гомеостаза печени.

Для оценки метаболических изменений использовали комплекс биохимических, гематологических, физиологических, патофизиологических методов исследования. В плазме крови, взятой из хвостовой вены, и в гомогенате печени определяли уровень активности каталазы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аланин-, аспаратаминотрансфераз (АЛТ, АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), сывороточной псевдохолинэстеразы (ПХЭ).

После декапитации крыс, проводимой под эфирным наркозом, забирали фрагменты печени на гистологический анализ. Образцы печени фиксировали, подвергали обработке на аппарате АТ-4М. Срезы (5 мкр) готовили на микротоме МС-1. Препараты окрашивали гематоксилин-эозином; микроскопировали на Olympus CX31 RBSF (Германия), используя цифровую камеру Levenhuk C 800.

Статистический анализ проводили в «Statistica 10.0» на основе вычисления средних значений показателей ( $M$ ) и их ошибок ( $\pm m$ ). Различия между выборками оценивали по  $t$ -критерию Стьюдента, считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Применяли критерий  $\chi^2$  для сравнения частот между группами. Степень ассоциативной связи оценивали в значении показателя отношения шансов ( $OR$ ) с вычислением 95% доверительного интервала ( $CI$ ).

## Результаты

Проведена оценка состава воздуха с определением фторсодержащих соединений в электролизном корпусе алюминиевого завода на рабочих местах электролизника расплавленных солей, анодчика, машиниста крана (табл. 1). Показано, что в воздухе рабочей зоны электролизников среднесменная

Таблица 1 / Table 1

### Среднесменные концентрации фтористых соединений в воздухе рабочих зон основных профессий в производстве алюминия Time-weighted average concentrations of fluoride compounds in the air of the working areas of the main professions in the aluminium production

Токсичное вещество Toxic substance	Максимальная разовая концентрация, $\text{мг}/\text{м}^3$ Maximum single concentration, $\text{mg}/\text{m}^3$	Среднесменная концентрация ( $M \pm m$ ), $\text{мг}/\text{м}^3$ Time-weighted average concentration ( $M \pm m$ ), $\text{mg}/\text{m}^3$		ПДК, $\text{мг}/\text{м}^3$ Maximum permissible concentration, $\text{mg}/\text{m}^3$	Среднесменная фтористая нагрузка, $\text{мг}/\text{смена}$ Time-weighted average fluoride load, $\text{mg}/\text{work shift}$
		в холодный период года in the cold season	в тёплый период года in the warm season		
<i>Рабочая зона электролизника расплавленных солей</i> <i>Working area of a molten salt pot operator</i>					
Гидрофторид Hydrofluoride	0.5	$0.11 \pm 0.02$	$0.14 \pm 0.03$	0.1	$6.6 \pm 0.7$
Фторид натрия Sodium fluoride	1	$0.58 \pm 0.03$	$0.64 \pm 0.01$	0.2	$6.6 \pm 0.7$
Калий фтористый Potassium fluoride	1	$0.44 \pm 0.04$	$0.41 \pm 0.06$	0.2	$5,8 \pm 2,2$
Кальций дифторид Calcium difluoride	2.5	$0.29 \pm 0.01$	$0.32 \pm 0.03$	0.5	$5,8 \pm 2,2$
<i>Рабочая зона анодчика</i> <i>Working area of an anode operator</i>					
Гидрофторид Hydrofluoride	0.5	$0.23 \pm 0.05$	$0.21 \pm 0.02$	0.1	$4.3 \pm 0.8$
Соли фтора Fluoride salts	0.2	$0.35 \pm 0.03$	$0.39 \pm 0.01$	0.2	$4.3 \pm 0.8$
<i>Рабочая зона машиниста крана</i> <i>Working area of a crane operator</i>					
Гидрофторид Hydrofluoride	0.5	$0.38 \pm 0.02$	$0.29 \pm 0.02$	0.1	$4.2 \pm 1.2$
Соли фтора Fluoride salts	0.2	$0.31 \pm 0.03$	$0.24 \pm 0.01$	0.2	$4.2 \pm 1.2$

содержание гидрофторида (HF) при соблюдении технологического процесса не превышает ПДК, однако аддитивное действие фторидов приводит к повышению коэффициента их суммации. По нерастворимым солям фтора, в частности по NaF, отмечено превышение ПДК в 3 раза. При этом содержание солей фтора (суммарно) в рабочих зонах анодчика, машиниста крана в тёплый период года выше ПДК в 1,9 и 2,5 раза соответственно (см. табл. 1).

Распространённость профессиональной ХФИ определяется комплексной фтористой нагрузкой. Среднесменные концентрации солей фтора на рабочих местах машинистов крана в разное время года колеблются и находятся на границе ПДК от 0,24 до 0,31 мг/м<sup>3</sup> при значимом превышении ПДК в 3,8 раза по гидрофториду.

Таким образом, по токсичным веществам условия труда рабочих-алюминщиков основных профессий находятся примерно на одном уровне, что позволяет предполагать схожую степень вероятности развития у них ХФИ, учитывая кумулятивный риск фторидов.

Фторид натрия классифицируется как потенциально опасное высокотоксичное для человека и млекопитающих вещество, относящееся ко II классу опасности. ПДК NaF в воздухе рабочей зоны составляет 1 мг/м<sup>3</sup> (максимальная разовая), 0,2 мг/м<sup>3</sup> (средняя сменная) в пересчёте на фторид-ион, наделённый способностью к кумуляции в тканях, оказывающий выраженное токсическое действие на большинство органов и систем, что позволяет относить его к чрезвычайно опасным веществам I класса опасности. ПДК фтора в воздухе рабочих зон составляет 0,03 мг/м<sup>3</sup> [14].

С целью изучения характера токсического действия NaF на печень проведён хронический эксперимент. Установлено нарастание двигательных расстройств, нарушение сердечного ритма, утрата блеска шерсти, расстройство пищеварения, отсутствие прироста массы тела, крапчатость эмали резцов у крыс с ХФИ.

Экспериментальное исследование морфоструктуры печени показало, что на 6-й неделе ХФИ определялась дисфункция механизмов репарации. Гепатоциты пребывали в состоянии зернистой и баллонной дистрофии на фоне снижения фагоцитарной функции, уменьшения клеток Купфера, стагирования сосудов. Микроскопический анализ ткани печени крыс из группы контроля выявил отчётливое балочное строение, сохранившую гистоструктуру портальных трактов (см. рисунок, а, б на вклейке).

На 9-й неделе дистрофия гепатоцитов распространялась на преобладающее их число. Появлялись клетки с резко увеличенными ядрами в состоянии некробиоза. Отмечали увеличение числа фокусов некрозов и фибропластических изменений портальных трактов. Патологические изменения в сосудистой стенке прогрессировали.

К 12-й неделе преобладали гепатоциты в состоянии дистрофии с глыбчатым распадом белка и просветлением цитоплазмы. Выявляли нарушения геометрических пропорций ядер со стёртыми границами, рост числа некрозов, слияние портальных трактов. Визуализировались резко расширенные полнокровные сосуды, явления лейкостаза. Гиалиноз артерий усугублялся утолщением стенок, гипертрофией меди, эндотелиозом, атрофией клеток, грубыми дистрофическими нарушениями (см. рисунок, в, г на вклейке).

Метаболические изменения сопровождались нарушением синтетической функции печени (табл. 2).

К 9-й неделе выявлено превышение границ параметров гомеостаза по АСТ, АЛТ, ЩФ, нарастающее ингибирование активности ЛДГ до  $307,9 \pm 64,2^{**}$  (в контроле  $722,5 \pm 16,7$  Е/л) и каталазы в печени на 23% против 42,8% в контроле ( $p = 0,005$ ). Отмечено трёхкратное снижение активности ПХЭ ( $p = 0,0001$ ) до  $156,6 \pm 31,49^{***}$  Е/л у крыс с ХФИ против  $429 \pm 29,9$  Е/л в контроле. К 12-й неделе отмечены разнонаправленные изменения активности АСТ, ЩФ в сыворотке крови и печени крыс.

Кумуляция фторидов способствует дизрегуляции метаболизма в гепатоцитах, имеющего чёткое морфологическое выражение. К 12-й неделе определялась деструкция микрососудистого русла (гипертрофия эндотелиоцитов, стаз эритроцитов, локальная закупорка синусоидов клеточным детритом), приводящие к нарушению межклеточного обмена, развитию хронического токсического гепатита.

Таким образом, хроническое повреждение печени в условиях ХФИ представляет собой потенциально патологический процесс, протекающий с нарушением баланса между регенерацией гепатоцитов и их локальным воспалением. Универсальными структурными маркерами гепатотоксического воздействия NaF являются центральный, перисинусоидальный фиброз, центрлобулярные некрозы, липидная инфильтрация. Прогрессирующие морфофункциональные изменения эндотелиальной выстилки синусоидов, выраженные воспалительные изменения сопровождались скоплением лейкоцитов в синусоидах, нарушением микроциркуляции, обуславливающие массовую гибель гепатоцитов с

Таблица 2 / Table 2

**Изменение активности ферментов в печени и в сыворотке крови крыс при пероральном поступлении фторида натрия,  $M \pm m$** Changes in the activity of enzymes in the liver and in the blood serum of rats with peroral route intake of sodium fluoride,  $M \pm m$ 

Показатель Index	Группа Group	6 нед 6 weeks	9 нед 9 weeks	12 нед 12 weeks
АСТ сыворотки, Е/л Serum AspAT, Е/л	Опыт / Experiment	$141,6 \pm 4,3^{**}$	$168,45 \pm 8,5$	$196,4 \pm 13,1^*$
	Контроль / Control	$163,9 \pm 6,3$	$198,1 \pm 6,7^*$	$164,2 \pm 6,8$
АСТ в печени, ЕА/г сырой ткани AspAT in the liver, EA/g fresh tissue	Опыт / Experiment	$99,7 \pm 11,3^*$	$55,2 \pm 7,4$	$49,4 \pm 0,8$
	Контроль / Control	$51,6 \pm 2,4$	$19,7 \pm 4,2^*$	$51,3 \pm 7,8$
АЛТ сыворотки, Е/л Serum ALT, Е/л	Опыт / Experiment	$37,3 \pm 3,4^{**}$	$47,7 \pm 2,3$	$73,2 \pm 7,1^{**}$
	Контроль / Control	$49,7 \pm 2,9$	$44,7 \pm 1,1$	$48,8 \pm 4,3$
АЛТ в печени, ЕА/г сырой ткани ALT in the liver, EA/g fresh tissue	Опыт / Experiment	$49,2 \pm 8,9^*$	$86,0 \pm 11,1$	$95,9 \pm 2,4^*$
	Контроль / Control	$84,3 \pm 3,7$	$71,0 \pm 4,5$	$83,9 \pm 3,1$
ЩФ сыворотки, Е/л Serum alkaline phosphatase, Е/л	Опыт / Experiment	$504,5 \pm 53,8$	$459,1 \pm 32,5$	$606,6 \pm 61,3^*$
	Контроль / Control	$457,3 \pm 24,8$	$507,1 \pm 7,6^*$	$463,4 \pm 3,4$
ЩФ в печени, ЕА/г сырой ткани Alkaline phosphatase in the liver, EA/g fresh tissue	Опыт / Experiment	$853,7 \pm 61,5$	$805,8 \pm 49,7$	$866,2 \pm 153,1$
	Контроль / Control	$807,3 \pm 64,9$	$1191,0 \pm 111,2^*$	$803,0 \pm 37,1$

Примечание. \* – при  $p \leq 0,05$ ; \*\* – при  $p \leq 0,01$  (достоверные различия данных по сравнению с контрольной группой животных).

Note. \* – at  $p \leq 0,05$ ; \*\* – at  $p \leq 0,01$  (reliable differences in data compared to the control group of animals).

Таблица 3 / Table 3

**Частота сочетанных патологий билиарного тракта у рабочих производства алюминия****Frequency of combined pathologies of the biliary tract in aluminium production workers**

Группа, <i>n</i> Group, <i>n</i>	Число рабочих с сочетанной патологией Number of workers with combined pathology	
	абс. abs.	%
Рабочие с ХФИ, 263 Workers with chronic fluoride intoxication, 263	97	36.9
Контроль, 116 Control, 116	22	19

развитием коллапса стромы печени. На этом фоне увеличилась масса активированных клеток Купфера, элиминирующие некротические массы.

Экспериментальная ХФИ сопровождается развитием дистрофических (6–нед) и деструктивных (10–12 нед) процессов в печени, выступающих интегрирующими маркерами прогрессирующей интоксикации.

Клинические исследования рабочих с ХФИ выявили значимые нарушения в функциональной активности печени у 84,1% против 28,3% в контрольной группе. При комплексном изучении клинико-функциональных особенностей практически здоровыми были признаны лишь 9% лиц ( $p = 0,0005$ ).

Преобладал стеатоз печени (21,7% против 9,5% в контроле) ( $\chi^2 = 8,12; p = 0,0043; OR = 2,64; 95\% CI - 1,32; 5,24$ ). Токсическое поражение печени по типу хронического персистирующего гепатита выявлено у 18,3% лиц с ХФИ против 3,4% в контрольной группе ( $\chi^2 = 14,35, p = 0,0001; OR = 6,08; 95\% CI - 2,13; 17,31$ ). Хронический холецистит (24%) значимо преобладал в группе больных ( $\chi^2 = 9,39; p = 0,0022; OR = 2,73; 95\% CI - 1,4; 5,28$ ) по сравнению с контрольной группой (10,3%). Желчекаменная болезнь распределялась равнозначно ( $\chi^2 = 1,46; p = 0,2255; OR = 2,48; 95\% CI - 0,54; 11,4$ ) в обеих группах (4,1% против 1,7%). Гепатомегалия встречалась в 16% случаев у лиц с ХФИ (у 3,4% в контроле) ( $\chi^2 = 11,83; p = 0,0005; OR = 5,32; 95\% CI - 1,86; 15,21$ ).

Среди прочих нарушений доминировали диспепсические расстройства, распределяющиеся равноценно (73% в группе больных, 76,7% в контроле) ( $\chi^2 = 0,58; p = 0,4458; OR = 0,8203; 95\% CI - 0,49; 1,36$ ), гипербилирубинемия (33,5% против 16,4%) ( $\chi^2 = 11,59; p = 0,0006; OR = 2,56; 95\% CI - 1,47; 4,46$ ), цитолитический синдром у 11% лиц с ХФИ ( $\chi^2 = 7,41; p = 0,0064; OR = 4,66; 95\% CI - 1,39; 15,64$ ), у 2,6% в группе контроля, гиперхолестеринемия ( $\chi^2 = 6,95; p = 0,0083; OR = 2,11; 95\% CI - 1,20; 3,71$ ), составляющая 87,5% в группе с ХФИ и 76,7% у рабочих без установленного диагноза. Исследование показало, что у рабочих с ХФИ шанс обнаружить сочетанную патологию билиарного тракта (более двух) в 2,5 раза выше в группе больных, чем в контрольной группе ( $\chi^2 = 11,99; p = 0,0005; OR = 2,49; 95\% CI - 1,21; 3,13$ ) (табл. 3).

**Обсуждение**

Анализ патологических нарушений гепатобилиарной системы, инициированных фторидами, чрезвычайно актуален с точки зрения их широкого применения в металлургическом, химическом, фармацевтическом производствах [3, 5, 7].

У рабочих основных профессий электролизного цеха, занятых на производстве алюминия, наблюдается высокая степень риска формирования ХФИ – ведущей формы профессиональной патологии. Следует отметить, что при некоторых технологических операциях, связанных с разгер-

метизацией электролизёра и вскрытием застывшей корки глинозёма (обработка электролизёра, снятие углеродистой пены, гашение анодного эффекта), суммарная доля фторидов увеличивается в десятки раз, достигая 8–10 мг/м<sup>3</sup>. Эти же операции сопровождаются значительным увеличением содержания аэрозолей преимущественно фиброгенного действия (АПФД), бенз(а)пирена и других примесей в воздухе рабочих зон (до 100 мг/м<sup>3</sup>) [4, 6].

Воздействие на организм фторидов, обладающих аккумулярующей способностью, индуцирует развитие токсического поражения печени в условиях длительной фтористой экспозиции даже в малых дозах, близких к ПДК, что следует учитывать при оценке вероятности возникновения хронических интоксикаций у стажированных рабочих [7, 9]. При этом сведения об изменениях гепатобилиарной системы при длительном контакте с фторид-ионами в литературных источниках представлены отрывисто и противоречиво, затрагивают лишь отдельные звенья патогенеза ХФИ, анализ которых позволил прийти к заключению, что влияние фтора – чрезвычайно агрессивного микроэлемента – на морфофункциональный гомеостаз не может быть охарактеризовано однозначно [3, 11, 21].

В наших исследованиях проведена комплексная оценка влияния фторидов на билиарный тракт, уточнены структура и частота сопутствующей ХФИ патологии: прослежено закономерное нарушение функциональных проб, прогрессирование печёночных расстройств, обусловленных накоплением фтора в организме. Получены значимые данные в отношении нарастающей по мере увеличения профессионального стажа гепатомегалии, что согласуется с результатами других исследователей, однако обнаруженные изменения были не изолированными, а компилированными, что выявлено нами впервые [9, 15].

Фтор – мощный окислитель. Избыток его в организме вызывает тяжёлые метаболические сдвиги, усугубляющие течение патологического процесса. Низкая регенерация гепатоцитов, обусловленная цитотоксичностью фтора, определяется снижением степени антиоксидантной защиты мембран гепатоцитов и несоизмеримо высокой активацией свободно-радикального окисления, что приводит к дисбалансу синтетической активности, снижению иммунной реактивности и провоцирует определяемые в эксперименте нарушения гомеостаза и прогрессирование цитолиза. Ранее нами показано развитие диспротеинемии, проявляющейся снижением уровня общего белка, альбуминов, мочевины у крыс на фоне дислипидемии и нарушений пигментного обмена [16, 18].

Патогенетические эффекты фтора опосредуются через его влияние на ферментные системы [17–19]. Повреждение мембран гепатоцитов инициирует масштабный цитолиз, максимальные проявления которого сопровождались массивными выходом цитоплазматических ферментов АЛТ, АСТ, ЩФ в кровотоки. Усиление активности ЩФ – свидетельство нарушения экскреторной функции печени и её токсического повреждения вследствие избытка фтора в организме, что согласуется с данными ряда авторов [7, 15, 22]. Ингибирование каталитической активности АСТ к 12-й неделе обусловлено дезактивацией и связыванием фтором фермента по двум активным центрам с SH-группами [17].

Анализ ферментативного среза в гепатоцитах показывает специфическую активность АЛТ/АСТ в печени, выступающую маркером билиарной дисфункции при ХФИ. Отмечено снижение активности ЛДГ в печени крыс вследствие повреждения гепатоцитов и блокирования терминального этапа гликолиза. Инактивация каталазы и ПХЭ также свидетельствует о выраженном гепатотоксическом эффекте действия избытка фтора и отрицательной динамике к восстановлению пула обменных процессов, связанной с блокадой активных центров металлосодержащих ферментов [16–19, 23].

Печень – орган медленного клеточного обновления [20]. Снижение трансмембранного уровня защиты приводит к изменению структур гепатоцитов на морфологическом уровне.

Выявлен массовый распад ядер, лизис клеточных мембран. Повреждение морфоструктуры усугублялось развитием воспалительной реакции, проявляющейся возрастанием популяции клеток Купфера в составе эндотелиальной выстилки печёночных синусоидов, увеличением числа внутри- и перисинусоидных лимфоцитов, развитием фиброза и нарушением реконструкции синусоидов. При прогрессирующей степени фтористой интоксикации воспаление в печени усиливает стаз капилляров микроциркуляторного русла, внутрисосудистый отёк, отмечаются выраженная дистрофия, инфильтрация, утолщение и неравномерное полнокровие вен портального тракта, неизбежно приводящие к некрозу гепатоцитов. Схожие изменения печени в эксперименте на крысах линии Вистар получены и другими исследователями при действии малых доз фтора на организм в течение 1 мес. Методом просвечивающей электронной микроскопии определена деструкция гепатоцитов путём влажного лизиса, развитие фибропластических изменений базальной мембраны с формированием патологических соустьев между пространством Диссе и просветом синусоидальных капилляров [22].

Клиническое исследование выявило выраженное органотоксическое действие фтористых соединений, сопровождающееся развитием распространённой патологии печени и желчевыводящих путей у больных профессиональной ХФИ, наличие которой имеет прямую связь с вероятностью развития заболеваний билиарного тракта. Характеризованные изменения печени по своей природе трактуются как токсические, подтверждением является исключительное наличие данных нарушений у лиц, контактирующих с фторидами, что диктует необходимость проведения мероприятий, направленных на инактивацию фтора в организме рабочих электролизных цехов. Выявленная структура патологических изменений со стороны гепатобилиарной системы при ХФИ существенно дополняет литературные сведения по данной проблеме, расширяет и превышает описываемое их число [7, 9, 10, 21].

Определяемый жировой гепатоз, обусловленный накоплением фтора в органах и тканях у клинических больных, подтверждается данными эксперимента об обширной вакуолизации цитоплазмы вследствие жировой дистрофии гепатоцитов. Отмеченная при этом локальная многоочаговая липидная инфильтрация выступает в качестве аварийной репаративной реакции в условиях нарастающей фтористой нагрузки и согласуется с данными ряда авторов [15, 18–20, 23].

Среди значимых синдромов билиарной дисфункции у рабочих с ХФИ преобладает гепатомегалия, гипербилирубинемия, цитолитический синдром, гиперхолестеринемия, хронический холецистит, что также подтверждается экспери-

ментальными объективными данными о патогенетическом влиянии фторидов на гепатобилиарный тракт, связанном с распространением застойных явлений, определяющих снижение внутривенного кровотока и низкую элиминацию деструктивных клеток. Определяемый и на морфологическом уровне локальный цитоллиз с отчётливой деформацией мембран выступает прямым маркером тяжести интоксикационного воздействия фтора на организм, трансформации заболевания в хроническую форму [12, 16]. Выявленное преобладание диспепсических явлений в группе больных и в контроле выступает индикатором необходимости внедрения ранней коррекции гепатобилиарной дисфункции у лиц, контактирующих с фторидами в условиях производственной среды алюминиевого завода.

Экспериментальное исследование функциональной активности печени в условиях ХФИ *in vivo* показало выраженную степень гепатотоксичности NaF. При этом гигиеническая оценка химического фактора у рабочих электролизного цеха определила, что соединения фтора — основные аэрополлютанты, инициирующие развитие патологии печени, приоритетными среди которых по превышению ПДК выступают суммарно соли фтора и гидрофторид. С целью оптимизации условий труда, снижения риска здоровью необходима планомерная модернизация оборудования с поступательным полным переходом на технологию высоких экологических стандартов. Полученные результаты исследования могут быть использованы для коррекции действующих гигиенических нормативов.

## Заключение

На основе гигиенического анализа и клинических исследований дана оценка степени развития токсической гепатопатии в условиях длительной фтористой нагрузки на организм. В субхроническом эксперименте на животных определены устойчивые признаки токсического поражения печени.

Гепатотоксичность выступает значимым осложнением ХФИ. Дезактивация ферментов, угнетение белкового обмена, повреждающее воздействие фторид-иона на мембраны, ядерный аппарат гепатоцитов, ингибирование метаболических путей являются отражением дистрофических процессов, обусловленных истощением компенсаторных возможностей организма при длительной фтористой нагрузке даже малых доз, что должно учитываться при разработке рекомендаций по регламентированию, своевременной профилактике и коррекции патологических состояний, развивающихся при хронической интоксикации фторидами.

## Литература

- Онищенко Г.Г., Николаева Н.И., Хамидулина Х.Х., Филин А.С., Королёв А.А., Никитенко Е.И. Проблемы и перспективы подготовки специалистов по профилактической токсикологии. *Гигиена и санитария*. 2019; 98(8): 799–803. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-8-799-803>
- Соседова Л.М., Филиппова Т.М. Роль биомоделирования в системе химической безопасности человека. *Экология человека*. 2017; (7): 46–52. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2017-7-46-52>
- Чеботарев А.Г., Прохоров В.А. Современные условия труда и профессиональная заболеваемость металлургов. *Медицина труда и промышленная экология*. 2012; 52(6): 1–7.
- Данилов И.П., Олещенко А.М., Цай Л.В., Большаков В.В., Суржилов Д.В., Михайлова Н.Н. Мониторинг и управление риском профессиональной заболеваемости на алюминиевом заводе. *Медицина труда и промышленная экология*. 2006; 46(6): 10–3.
- Шаяхметов С.Ф., Мешакова Н.М., Лисецкая Л.Г., Меринов А.В., Журба О.М., Алексеенко А.Н. и соавт. Гигиенические аспекты условий труда в современном производстве алюминия. *Гигиена и санитария*. 2018; 97(10): 899–904. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-10-899-904>
- Захаренков В.В., Олещенко А.М., Данилов И.П., Суржилов Д.В., Кислицына В.В., Корсакова Т.Г. Новая медицинская технология профессионального риска для здоровья работников промышленных предприятий. *Современные наукоемкие технологии*. 2013; (9): 136–9.
- Шалина Т.И., Николаева Л.А., Савченков М.Ф., Быков Ю.Н., Мануева Р.С. Загрязнение окружающей среды фтористыми соединениями и их влияние на здоровье детей. *Гигиена и санитария*. 2016; 95(12): 1133–7. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-12-1133-1137>
- Рослый О.Ф., Плотко Э.Г., Федорук А.А., Слышкина Т.В. Приоритетные факторы профессионального риска при электролизе алюминия. *Здоровье населения и среда обитания*. 2013; (9): 19–21.
- Сюрин С.А. Состояние здоровья работников алюминиевой промышленности европейского севера России. *Гигиена и санитария*. 2015; 94(1): 68–72.
- Минтель М.В., Землянова М.А., Жданова-Заплесвичко И.Г. Некоторые аспекты совместного действия алюминия и фтора на организм человека (обзор литературы). *Экология человека*. 2018; (9): 12–7. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2018-9-12-7>
- 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.
- Zuo H., Chen L., Kong M., Qiu L., Lü P., Wu P., et al. Toxic effects of fluoride on organisms. *Life Sci*. 2018; 198: 18–24. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.02.001>
- Галатенко А.Г. Моделирование токсического поражения печени на мелких лабораторных животных. *Современные аспекты санаторно-*

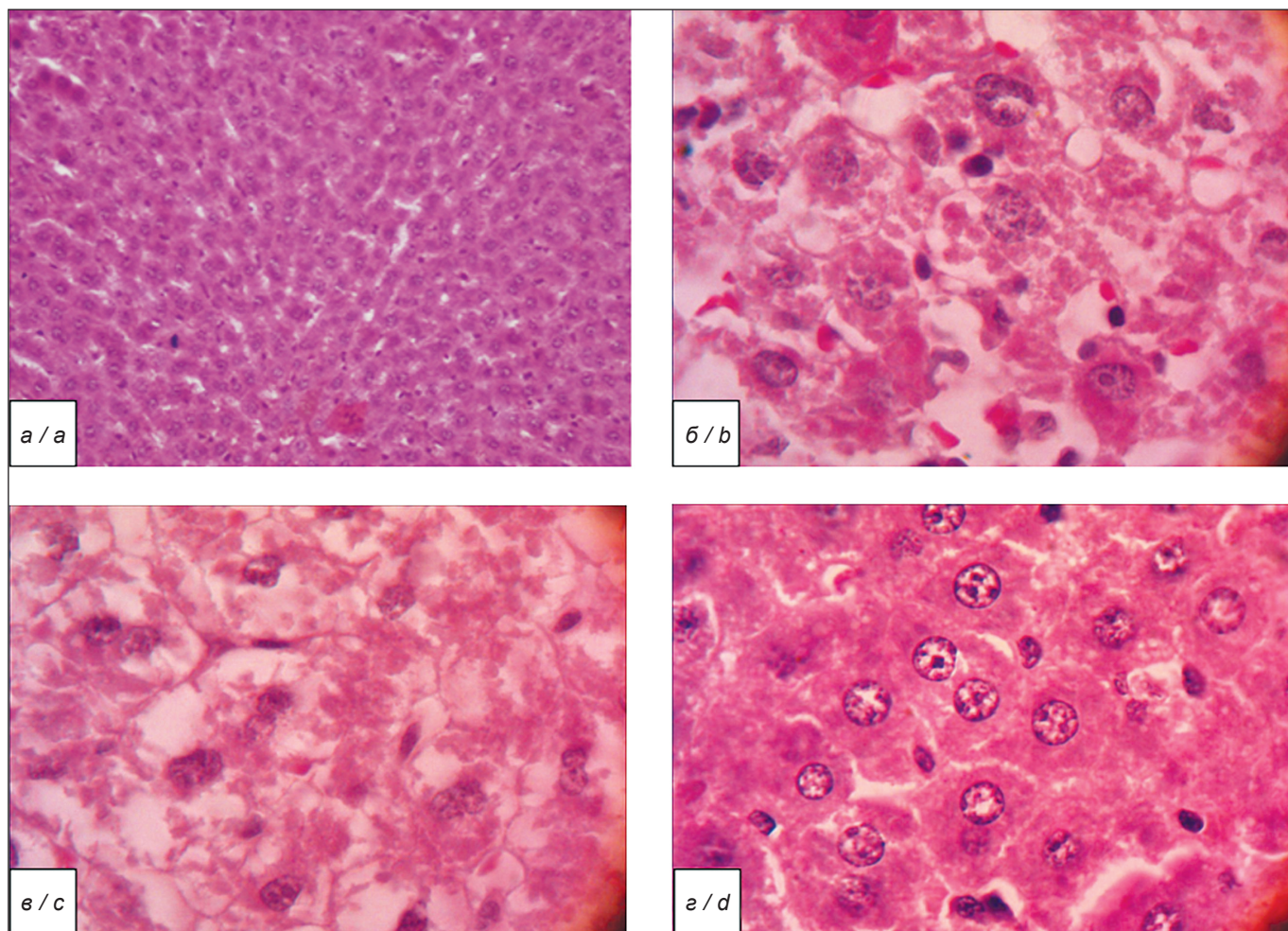
## Original article

- курортного лечения и реабилитации на этапах оказания медицинской помощи детскому и взрослому населению. 2017; (1): 158–70.
14. СанПиН 1.2.3685-21 Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания. М.; 2021.
  15. 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. *Медицина труда и промышленная экология*. 2020; 60(3): 189–94. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-3-189-194>
  16. Ядыкина Т.К., Жукова А.Г., Уланова Е.В., Кизиченко Н.В., Шербакова Д.А., Бугаева М.С. Функционально-метаболический ответ гепатобилиарной системы на фтористую интоксикацию (экспериментальные исследования). *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2010; (4): 64–8.
  17. Жукова А.Г., Михайлова Н.Н., Казичкина А.С., Алехина Д.А. Современные представления о молекулярных механизмах физиологического и токсического действия соединений фтора на организм. *Медицина в Кузбассе*. 2017; 16(3): 4–11.
  18. Жукова А.Г., Михайлова Н.Н., Ядыкина Т.К., Алехина Д.А., Горохова Л.Г., Романенко Д.В. и соавт. Экспериментальные исследования внутриклеточных защитных механизмов печени в развитии хронической фтористой интоксикации. *Медицина труда и промышленная экология*. 2016; 56(5): 21–4.
  19. Волощук О.Н., Копыльчук Г.П., Бучковская И.М. Активность маркерных ферментов печени при токсическом гепатите в условиях алиментарной депривации протеина. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014; (8): 96–100.
  20. Лызинов А.Н., Скуратов А.Г., Осипов Б.Б. Механизмы регенерации печени в норме и при патологии. *Проблемы здоровья и экологии*. 2015; (1): 4–9.
  21. Рослая Н.А., Лихачева Е.И., Оранский И.Е., Одинокая В.А., Плотко Э.Г., Жовтык Е.П. и соавт. Клинико-патогенетические особенности хронической профессиональной интоксикации соединениями фтора в современных условиях. *Медицина труда и промышленная экология*. 2012; 52(11): 17–22.
  22. Гайдаш А.А., Бабенко О.А., Баширов Р.С. Ультраструктура печени при действии малых доз фтора. *Бюллетень Сибирской медицины*. 2011; 10(3): 168–70.
  23. Левицкий А.П., Гороховский В.Н., Селиванская И.А. Гепатотоксическое действие фторидов и роль кальцийсодержащих препаратов в его профилактике. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2014; (3): 136–9.

## References

1. Onishchenko G.G., Nikolaeva N.I., Khamidulina Kh.Kh., Filin A.S., Korolev A.A., Nikitenko E.I. Problems and prospects of training specialists in preventive toxicology. *Gigiena i sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2019; 98(8): 799–803. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-8-799-803> (in Russian)
2. Sosedova L.M., Filippova T.M. The role of biosimulation in human chemical safety system. *Ekologiya cheloveka*. 2017; (7): 46–52. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2017-7-46-52> (in Russian)
3. Chebotarev A.G., Prokhorov V.A. Modern working conditions and occupational morbidity of metallurgists. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2012; 52(6): 1–7. (in Russian)
4. Danilov I.P., Oleshchenko A.M., Tsay L.V., Bol'shakov V.V., Surzhikov D.V., Mikhaylova N.N. Monitoring and management of the risk of occupational morbidity at an aluminum plant. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2006; 46(6): 10–3. (in Russian)
5. Shayakhmetov S.F., Meshchakova N.M., Lisetskaya L.G., Merinov A.V., Zhurba O.M., Alekseenko A.N., et al. Hygienic aspects of working conditions in modern aluminum production. *Gigiena i sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2018; 97(10): 899–904. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-10-899-904> (in Russian)
6. Zakharenkov V.V., Oleshchenko A.M., Danilov I.P., Surzhikov D.V., Kislitsyna V.V., Korsakova T.G. New medical technology of occupational health risks for industrial workers. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii*. 2013; (9): 136–9. (in Russian)
7. Shalina T.I., Nikolaeva L.A., Savchenkov M.F., Bykov Yu.N., Manueva R.S. Environmental pollution by fluoride compounds and their effect on children's health. *Gigiena i sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2016; 95(12): 1133–7. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-12-1133-1137> (in Russian)
8. Roslyy O.F., Plotko E.G., Fedoruk A.A., Slyshkina T.V. Priority occupational risk factors for aluminum electrolysis. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2013; (9): 19–21. (in Russian)
9. Syurin S.A. The state of health of workers in the aluminum industry in the European north of Russia. *Gigiena i sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2015; 94(1): 68–72. (in Russian)
10. Mintel' M.V., Zemlyanova M.A., Zhdanova-Zaplevichko I.G. Some aspects of synergistic action of aluminum and fluorine on human body (literature review). *Ekologiya cheloveka*. 2018; (9): 12–7. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2018-9-12-17> (in Russian)
11. 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.
12. Zuo H., Chen L., Kong M., Qiu L., Lü P., Wu P., et al. Toxic effects of fluoride on organisms. *Life Sci*. 2018; 198: 18–24. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.02.001>
13. Galatenko A.G. Simulation of toxic liver damage in small laboratory animals. *Sovremennye aspekty sanatorno-kurortnogo lecheniya i reabilitatsii na etapakh okazaniya meditsinskoy pomoshchi detskomu i vzrosloму naseleniyu*. 2017; (1): 158–70. (in Russian)
14. SanPiN 1.2.3685-21. Hygienic standards and requirements for ensuring the safety and (or) harmlessness to humans of environmental factors. Moscow; 2021. (in Russian)
15. Bugaeva M.S., Bondarev O.I., Mikhaylova N.N., Gorokhova L.G. Comparative assessment of the morphological mechanisms of maintaining the structural homeostasis of the liver in the dynamics of the impact on the body of coal-rock dust and sodium fluoride. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2020; 60(3): 189–94. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-3-189-194> (in Russian)
16. Yadykina T.K., Zhukova A.G., Ulanova E.V., Kizichenko N.V., Shcherbakova D.A., Bugaeva M.S. Functional and metabolic response of the hepatobiliary system to fluoride intoxication (experimental studies). *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2010; (4): 64–8. (in Russian)
17. Zhukova A.G., Mikhaylova N.N., Kazitskaya A.S., Alekhina D.A. Contemporary concepts of molecular mechanisms of the physiological and toxic effects of fluorine compounds on an organism. *Meditsina v Kuzbasse*. 2017; 16(3): 4–11. (in Russian)
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. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2016; 56(5): 21–4. (in Russian)
19. Voloshchuk O.N., Kopyl'chuk G.P., Buchkovskaya I.M. Activity of the marker liver enzymes under the conditions of toxic hepatitis and alimentary deprivation of protein. *Ekspieriment'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2014; (8): 96–100. (in Russian)
20. Lyzikov A.N., Skuratov A.G., Osipov B.B. Mechanisms of liver regeneration in normal and pathologic conditions. *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2015; (1): 4–9. (in Russian)
21. Roslaya N.A., Likhacheva E.I., Oranskiy I.E., Odiнокaya V.A., Plotko E.G., Zhovtyak E.P., et al. Clinical and pathogenetic features of chronic occupational toxicity with fluorine compounds in modern conditions. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2012; 52(11): 17–22. (in Russian)
22. Gaydash A.A., Babenko O.A., Bashirov R.S. Ultrastructure of the liver under the action of low doses of fluoride. *Byulleten' Sibirskoy meditsiny*. 2011; 10(3): 168–70. (in Russian)
23. Levitskiy A.P., Gorokhivskiy V.N., Selivanskaya I.A. Hepatotoxic effect of fluorides and the role of calcium-containing drugs in its prevention. *Aktual'nye problemy transportnoy meditsiny*. 2014; (3): 136–9. (in Russian)

*К статье Ядыкиной Т.К. и соавт.  
To the article by Yadykina T.K. et al.*



Морфологические изменения печени крыс контрольной группы и при фтористой интоксикации. Окрашивание гематоксилин-эозином.

*а* – контроль: отчётливое балочное строение, незначительная зернистая дистрофия гепатоцитов,  $\times 200$ ; *б* – 6 нед,  $\times 1000$ ; *в* – 9 нед,  $\times 1000$ ;  
*г* – 12 нед: коллапс стромы, дистрофические и некротические изменения гепатоцитов,  $\times 1000$ .

Morphological changes in the liver in rats of the control group and with fluoride intoxication. Hematoxylin-eosin staining.

*a* – control: distinct beam structure, slight granular dystrophy of hepatocytes; *b* – 6 weeks,  $\times 1000$ ; *c* – 9 weeks,  $\times 1000$ ;  
*d* – 12 weeks: stroma collapse, dystrophic and necrotic changes in hepatocytes,  $\times 1000$ .