

БИОХИМИЯ/BIOCHEMISTRY

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.156.48>

БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ФТОРА НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Обзор

Рубцова О.Г.¹, Ямалетдинова Г.Ф.^{2,*}, Алекберова Г.И.³, Островская И.Г.⁴, Минаев А.В.⁵
^{1, 2, 3, 4, 5} Российский университет медицины Минздрава России, Москва, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (yamaletdinova.g[at]yandex.ru)

Аннотация

В статье представлен литературный обзор, в котором рассмотрены биохимические механизмы токсического действия фтора на организм человека. В высоких концентрациях фтор действует как кумулятивный токсин, что приводит к повреждению механизмов энергетического обеспечения процессов жизнедеятельности. Ионы фтора способны связываться с функциональными группами аминокислотных остатков в активном центре ферментов, вызывая их ингибирование. Соединения фтора нарушают функции митохондрий, вызывая падение мембранного потенциала, что приводит к торможению работы дыхательной цепи, подавлению синтеза АТФ и усилению образования активных форм кислорода. На экспериментальных моделях показано, что окислительный стресс является одним из механизмов цитотоксичности фтора. Хроническое действие высоких концентраций фтора изменяет параметры углеводного и липидного обмена. При фтористой интоксикации наблюдаются разнонаправленные изменения в содержании в крови ряда важных гормонов — паратгормона, тиреотропного гормона и йодсодержащих гормонов щитовидной железы. Соединения фтора оказывают влияние на уровень фосфолипидов в мембранах разных органов и сыворотке крови. Фториды индуцируют апоптоз в лейкоцитах, фибробластах, альвеолоцитах и эпителиальных клетках лёгкого.

Ключевые слова: токсическое действие фтора, метаболизм клеток, биоэнергетика, ферменты, ингибирование.

BIOCHEMICAL MECHANISMS OF THE TOXIC EFFECT OF FLUORINE ON THE HUMAN BODY

Review article

Rubtsova O.G.¹, Yamaletdinova G.F.^{2,*}, Alekberova G.I.³, Ostrovskaya I.G.⁴, Minaev A.V.⁵
^{1, 2, 3, 4, 5} Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

* Corresponding author (yamaletdinova.g[at]yandex.ru)

Abstract

The article presents a literature review, which examines the biochemical mechanisms of the toxic effect of fluorine on the human body. In high concentrations, fluorine acts as a cumulative toxin, which leads to damage to mechanisms of energy support of vital activity processes. Fluorine ions are able to bind to functional groups of amino acid residues in the active centre of enzymes, causing their inhibition. Fluorine compounds disrupt mitochondrial functions, causing a drop in membrane potential, which leads to inhibition of the respiratory chain, suppression of ATP synthesis and increased generation of reactive oxygen species. It was shown on experimental models that oxidative stress is one of the mechanisms of fluorine cytotoxicity. Chronic action of high concentrations of fluorine changes parameters of carbohydrate and lipid metabolism. In fluoride intoxication there are multidirectional changes in the blood content of a number of important hormones — parathormone, thyroid hormone and iodine-containing thyroid hormones. Fluorine compounds affect the level of phospholipids in the membranes of various organs and blood serum. Fluorides induce apoptosis in leukocytes, fibroblasts, alveolocytes and lung epithelial cells.

Keywords: fluorine toxic effects, cell metabolism, bioenergetics, enzymes, inhibition.

Введение

Фтор издавна известен своей мощной окислительной способностью. Этот элемент поступает в организм человека преимущественно с питьевой водой (в количестве 1–1,2 мг), а также в существенно меньших дозах с пищей, концентрируясь в костях и минерализованных зубных тканях [4]. Важно отметить, что около четверти поступившего фтора задерживается в организме, при этом основная его часть (95%) аккумулируется в костном скелете [19]. Незначительные концентрации фтора играют важную роль в процессах роста и развития организма [11]. Его дефицит может привести к проблемам с фиксацией кальция в костной ткани и нарушению всасывания железа. В условиях недостатка фтора бактерии в полости рта более активно синтезируют лактат из глюкозы. Апатиты, имеющие общую формулу $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_4\text{X}_2$, где X — анионы OH^- , образующие гидроксиапатит (ГАП) $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ представляют собой «биологические» минеральные соединения [21]. При этом существует возможность замещения OH^- на F^- , что приводит к образованию фторапатита (ФАП) - $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$. ФАП содержится в небольших количествах в твердой фазе минерализованных тканей (менее 0,7%). Также присутствуют и другие типы апатитов, прочно связанные с органическим матриксом [21].

Основная часть

Фтор проявляет высокое сродство к белкам зубного матрикса и включается в структуру кристаллов ГАП либо на этапе формирования первичных кристаллов эмали, либо путем замены группы OH^- в уже сформированном кристалле [27]. Формирование фторапатита обусловлено близкими ионными радиусами и одинаковым зарядом ионов

фтора и гидроксила, а также схожей степенью гидратации. Это приводит к изменению кристаллической структуры. В результате реакции изоморфного замещения формируется смешанный тип апатита $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2\text{-XFX}$. Концентрация этого элемента в зрелой зубной эмали обычно составляет 0,05 моль/кг, что отражается в соотношении групп OH^- к фтору в молекуле ГАП, примерно равном 40:1 (см. рисунок 1).

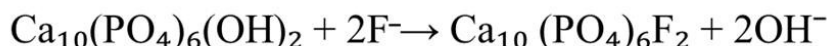


Рисунок 1 - Реакция изоморфного замещения ГАП при небольших концентрациях фтора
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.156.48.1>

Чрезмерное поступление фторидов в организм во время развития зубов негативно влияет на функцию энамелобластов, вызывая изменения в ультраструктуре эмали [9]. Это связано с образованием фторида кальция, что может спровоцировать развитие флюороза (см. рисунок 2).

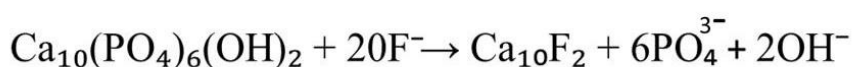


Рисунок 2 - Реакция изоморфного замещения ГАП при избыточном поступлении фторидов
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.156.48.2>

При высоких уровнях воздействия фтор проявляет себя как токсичное вещество, обладающее кумулятивным эффектом. Даже незначительное, но продолжительное поступление этого элемента в организм может спровоцировать дисфункцию различных органов и систем, поскольку он имеет свойство накапливаться в первую очередь в минерализованных, а также в соединительных тканях [12].

На данный момент научное сообщество выделило пять основных способов, посредством которых неорганические фториды оказывают негативное воздействие на организм человека [18]. В частности, фторсодержащие соединения оказывают влияние на:

- 1) клеточный метаболизм;
- 2) проницаемость мембран клеток;
- 3) окислительно-восстановительный баланс клеток, а также процессы транскрипции и трансляции;
- 4) различные пути передачи сигналов внутри клеток;
- 5) механизмы клеточной пролиферации и запрограммированной гибели клеток (апоптоз и некроз) [15], [20], [29].

Многочисленные научные работы демонстрируют, что повышенная концентрация фтора влечёт за собой нарушения в энергетическом обеспечении жизненно важных процессов, что выражается в нарушении работы ферментов [14]. Важно подчеркнуть, что для поддержания стабильного уровня макроэргических соединений, в частности АТФ, необходимо постоянное производство этих молекул в клетках в процессе биологического окисления. Субстратами для этой реакции служат продукты катаболизма, где дегидрирование выступает как экзергонический процесс [14]. Энергия, выделяющаяся при окислении, может рассеиваться в виде тепла или частично использоваться для фосфорилирования АДФ с образованием АТФ [14].

Экспериментальные данные подтверждают, что фтор является одним из ингибиторов, нарушающих биоэнергетические процессы в тканях [16]. В результате катаболизма глюкозы, являющейся основным источником энергии, образуется пируват, который при участии ферментов пируватдегидрогеназного комплекса преобразуется в ацетил-КоА. В цикле Кребса (ЦТК) в реакцию вступают ацетил-КоА, оксалоацетат и 2-оксоглутарат. В ходе этих превращений формируются изоцитрат, α -кетоглутарат, сукцинат и малат, которые служат субстратами для следующего этапа энергетического обмена — биологического окисления. Снижение концентрации образующихся субстратов и подавление ферментов ЦТК, приводящее к снижению производства АТФ, нарушает энергообеспечение клеток (см. рисунок 3).

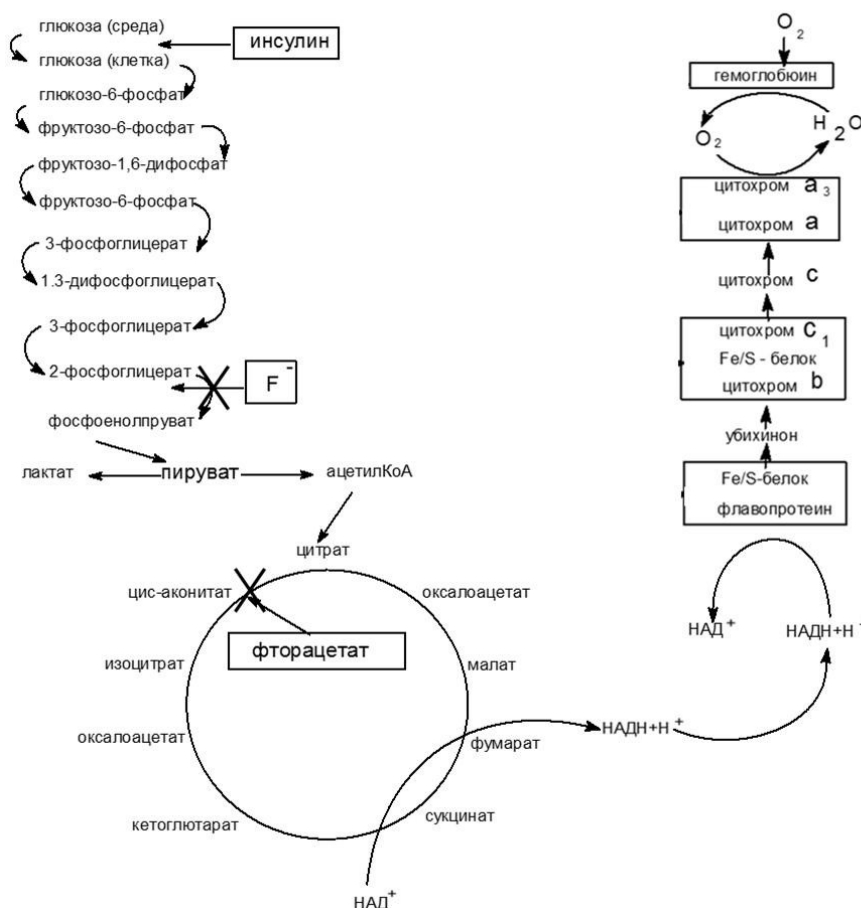


Рисунок 3 - Влияние фтора на основные процессы биоэнергетики
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.156.48.3>

Фтор, метаболизируясь в организме с образованием F-ацетил-КоА и участвуя в реакциях ЦТК на одной из стадий биотрансформации, формирует соединение, блокирующее всю последовательность взаимосвязанных реакций цикла Кребса [16].

Подводя итог вышесказанному, можно отметить, что, экспериментальные данные убедительно свидетельствуют о негативном влиянии фтора на ключевые процессы клеточной энергетики. Подавляя цикл Кребса, этот элемент нарушает нормальное производство АТФ — главного энергетического «топлива» клеток, что, в свою очередь, приводит к сбоям в их функционировании и может иметь серьезные последствия для здоровья. Понимание механизмов его влияния на биоэнергетические процессы необходимо для разработки эффективных стратегий профилактики и снижения негативных последствий, связанных с воздействием этого элемента. Будущие исследования должны быть направлены на более глубокое изучение метаболизма фтора и его взаимодействия с ферментами цикла Кребса, а также на поиск путей нейтрализации его токсического воздействия на клеточный энергетический обмен.

Современные исследования показывают, что фторсодержащие вещества обладают высокой аффинностью к некоторым ионам металлов, выступающим в роли кофакторов ферментов, участвующих в основных метаболических путях [10]. Механизмы воздействия фтора зависят от его концентрации и типа фермента, вследствие чего фтор может подавлять активность ферментов (например, миллимолярные концентрации ингибируют фосфатазы) или, в некоторых случаях, стимулировать их активность [1]. Установлено, что ионы фтора способны связываться с функциональными группами аминокислотных остатков (треонин, валин, лейцин) в активном центре ферментов, что приводит к их ингибированию, например, активности Na⁺, K⁺-АТФазы, что ведет к уменьшению уровня АТФ в клетке и нарушению мембранного потенциала [17].

На основании вышеизложенного следует подчеркнуть, что влияние фторсодержащих веществ на ферментативные процессы — это сложный и многогранный феномен. От концентрации фтора и специфики фермента зависит, будет ли он стимулировать или подавлять активность фермента. Это обусловлено его способностью взаимодействовать с ионами металлов — кофакторами ферментов и функциональными группами аминокислотных остатков в активном центре.

В результате, воздействие фтора на ключевые ферменты, такие как Na⁺, K⁺-АТФаза, приводит к каскаду нарушений в клеточном метаболизме, включая снижение уровня АТФ и изменение мембранного потенциала.

Продолжительное воздействие повышенных концентраций фторидов негативно влияет на метаболизм углеводов и липидов [8]. Исследования на грызунах демонстрируют, что уже к четвертой неделе отравления фтором развивается гипергликемия. В бета-клетках поджелудочной железы этих животных отмечается снижение уровня мРНК,

кодирующей инсулин. Фторид-ионы также угнетают пентозофосфатный путь, в частности, фермент глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу [20], [22].

В заключение следует отметить, что, накопление фторидов в организме оказывает глубокое и многогранное воздействие на ключевые метаболические процессы. Нарушение углеводного и липидного обмена, вызванное фторидной интоксикацией, представляет собой серьезную угрозу для здоровья.

Соединения фтора оказывают деструктивное воздействие на митохондрии, вызывая снижение мембранного потенциала и формирование гигантской поры на внешней мембране [24]. Открытие этой поры приводит к набуханию митохондриального матрикса, разрыву внешней мембраны и высвобождению цитохрома С из межмембранного пространства. Утрата цитохрома С митохондриями нарушает работу дыхательной цепи, подавляет синтез АТФ и стимулирует образование активных форм кислорода (АФК). Более того, нарушение барьерной функции митохондриальных мембран под влиянием ионов фтора способствует развитию апоптоза [30], [31].

Окислительный стресс является одним из ключевых механизмов цитотоксичности фтора, что подтверждается результатами различных экспериментальных исследований. Фтор действует как прооксидант, стимулируя генерацию супероксидного аниона, пероксида водорода, гидроксильного радикала и оксида азота (NO) в клетках [16], [24]. Фтористые соединения подавляют активность антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза (СОД), каталаза и глутатионпероксидаза [3]. Дисбаланс между прооксидантами и антиоксидантами приводит к активации свободно-радикальных процессов и повреждению мембранных структур клеток различных органов и тканей [7]. Интоксикация высокими дозами фтора подтверждается повышенной активностью глутатионтрансферазы и снижением активности глутатионредуктазы в слюне пациентов с флюорозом. Снижение активности глутатионредуктазы при фтористой интоксикации может указывать на угнетение пентозофосфатного пути и, как следствие, анаболических процессов [6].

Таким образом, воздействие фторидов на митохондрии и антиоксидантную систему клетки представляет собой сложный и многогранный процесс, приводящий к серьезным нарушениям клеточного метаболизма и развитию цитотоксичности. Фтор, нарушая целостность митохондрий и стимулируя окислительный стресс, запускает каскад патологических реакций, в конечном итоге приводящих к апоптозу и повреждению тканей. Полученные данные подчеркивают важность дальнейшего изучения механизмов токсического действия фтора и разработки эффективных стратегий для защиты клеток от его негативного воздействия. Будущие исследования должны быть направлены на поиск антиоксидантных соединений и митопротекторов, способных смягчить или предотвратить разрушительные эффекты фтора на клеточном уровне.

Известно, что воздействие фторидов уменьшает транспорт ионов кальция (Ca^{2+}) через эндоплазматический ретикулум и плазматические мембраны клеток почек, а также в саркоплазматическом ретикулуме кардиомиоцитов, что связано со снижением концентрации белков-переносчиков Ca^{2+} и ингибированием Ca^{2+} насосов [17]. В нервных клетках фтор подавляет активность фосфолипазы С, снижая образование диацилглицерола (ДАГ), вторичного мессенджера, и поступление Ca^{2+} в клетку. Однако в цитозоле других тканей (эритроциты, остеобласты, проксимальные каналцы, фибробласты, эндотелиальные клетки) отравление фтором вызывает увеличение концентрации Ca^{2+} [17]. Доказано, что фтористые соединения ингибируют ферменты, регулирующие фосфорно-кальциевый обмен, в частности, снижают активность 1α -гидроксилазы в проксимальных каналцах, что приводит к уменьшению продукции и концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -кальцитриола в сыворотке крови. Следует обратить внимание на то, что в настоящее время науке известно порядка 80 белков, участвующих в ключевых метаболических процессах организма, чья активность подвержена обратимым изменениям под воздействием фторид-ионов.

Нарушение транспорта ионов кальция, ингибирование ключевых ферментов, регулирующих фосфорно-кальциевый обмен, а также изменение концентрации вторичных мессенджеров — все это свидетельствует о потенциальном токсическом воздействии фторидов на клеточные функции. Понимание механизмов, посредством которых фториды вмешиваются в регуляцию кальциевого гомеостаза, имеет решающее значение для разработки эффективных стратегий профилактики и лечения фторидной интоксикации.

Важно подчеркнуть, что при интоксикации фтором наблюдаются разнонаправленные колебания концентрации ряда важных гормонов в крови [1]. Эти фазовые изменения гормонального фона отражают компенсаторные механизмы организма, активизирующиеся в ответ на пролонгированное воздействие фторсодержащих соединений [5]. В частности, высокие концентрации фтора стимулируют секрецию паратгормона (ПТГ), что подтверждается экспериментальными данными, демонстрирующими превышение контрольных значений уровня этого гормона в крови подопытных крыс в 5 раз [26]. Доказано, что повышенный уровень ПТГ, увеличивая приток ионов кальция в клетки, способствует разобщению окислительного фосфорилирования, снижению синтеза АТФ и оказывает негативное влияние на метаболизм липидов и углеводов [26].

Результаты исследований свидетельствуют о том, что длительное воздействие фтора вызывает изменения в концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) и йодсодержащих гормонов щитовидной железы — трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4) в крови [1], [13]. При этом динамика уровня этих гормонов определяется продолжительностью воздействия повреждающего фактора. На начальной стадии наблюдается увеличение уровня как ТТГ, так и Т4, при одновременном снижении концентрации Т3. Затем уровень ТТГ и гормонов щитовидной железы возвращается к исходным значениям, а при дальнейшем воздействии повреждающего фактора наступает фаза угнетения, характеризующаяся снижением уровня ТТГ, Т4 и Т3. Известно, что гормоны щитовидной железы играют ключевую роль в регуляции окислительно-восстановительных процессов и основного обмена, обеспечивая более интенсивное функционирование организма в условиях стресса [1], [13].

При профессиональном воздействии фтора, когда рабочие электролизных цехов вдыхают около 10 мг фтора за смену, его влияние на организм существенно сильнее (примерно в 30 раз), чем при поступлении фтора с питьевой водой. В связи с этим было проведено исследование состояния здоровья работников алюминиевого завода, занятых в

электролизном производстве, с учетом их стажа работы. Данные из научной литературы о влиянии производственных условий на функцию щитовидной железы, оцениваемую по способности поглощать йод, указывают на ее пониженную активность. В то же время, клинические исследования демонстрируют, напротив, повышенную функцию железы, которая усиливается с увеличением рабочего стажа.

При этом было замечено снижение уровня трийодтиронина (ТЗ) на ранних этапах интоксикации фтором, при нормальном уровне тиреотропного гормона (ТТГ). При продолжительном контакте с фтором наблюдается ослабление тиреотропной функции гипофиза. Следовательно, представления о состоянии щитовидной железы при длительном воздействии фторидов на производстве остаются противоречивыми и основаны на ограниченном количестве наблюдений. Исследование тиреоидного статуса у рабочих электролизных цехов, учитывающее продолжительность контакта с фторидами и стадию заболевания, выявило специфические особенности функционирования щитовидной железы, не проявляющиеся в виде явных симптомов гипо- или гипертиреоза. Снижение способности щитовидной железы поглощать йод, прогрессирующее с увеличением рабочего стажа и стадии заболевания, выражено умеренно и не приводит к нарушениям в процессе образования и выделения тиреоидных гормонов, что подтверждается стабильным уровнем Т4. Снижение концентрации ТЗ, усугубляющееся с увеличением стажа и стадии флюороза, является достаточно значительным и соответствует картине гипотиреоза. Вероятно, синдром низкого уровня ТЗ связан с воздействием фтора на преобразование Т4 в ТЗ на периферии, в тканях-мишенях, хотя этот эффект может быть опосредован нарушением функции других эндокринных желез. В частности, снижение уровня андрогенов при хронической интоксикации фтором, которое активно изучалось в последние годы, может вызывать сопутствующие изменения в работе щитовидной железы [1], [13].

Не исключено, что синдром низкого уровня ТЗ связан с поражением печени, которое часто встречается при флюорозе. Наиболее часто (75,6%) синдром низкого уровня ТЗ наблюдался у рабочих с начальными проявлениями профессионального заболевания. Это указывает на важную роль печени в процессе дейодирования Т4, который преимущественно происходит в клетках печени. Вероятно, печень играет ключевую роль в развитии синдрома низкого уровня ТЗ. Синдром низкого уровня ТЗ, который наблюдается при различных острых и хронических заболеваниях, а также в условиях метаболического стресса, таких как голодание и недостаточное питание, возможно, способствует снижению скорости обмена веществ с целью сохранения энергии.

Как показали проведенные исследования, фтор-индуцированная интоксикация представляет собой сложный процесс, затрагивающий ключевые гормональные системы организма. Разнонаправленные колебания концентраций паратгормона, тиреотропного гормона и йодсодержащих гормонов щитовидной железы отражают многоступенчатый адаптационный ответ на хроническое воздействие фторсодержащих соединений.

Важно отметить, что нарушение гормонального баланса, вызванное фтором, может иметь далеко идущие последствия для метаболизма липидов, углеводов и энергетического обмена в целом. Понимание взаимосвязи между интоксикацией фтором и гормональным дисбалансом открывает новые перспективы для разработки терапевтических подходов, направленных на восстановление гормонального гомеостаза и минимизацию негативных последствий воздействия фтора на организм.

Анализ полученных данных позволил установить влияние соединений фтора на концентрацию фосфолипидов в мембранах различных органов и сыворотке крови [17]. Интоксикация фторидами также сопровождается изменением соотношения насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот в липидах эритроцитов и гепатоцитов, с преобладанием повышенным количеством миристиновой, олеиновой, линолевой кислот и достоверным снижением уровня арахидоновой кислоты [32]. Важно отметить, что изменения в составе жирных кислот происходят на фоне повышенной активности фосфолипазы А2, что указывает на потенциальные нарушения в синтезе эйкозаноидов, таких как простагландины, простаглицлины, тромбоксаны и лейкотриены [32].

Таким образом, полученные данные убедительно демонстрируют, что соединения фтора оказывают выраженное воздействие на липидный состав биологических мембран и сыворотки крови. Изменения в концентрации фосфолипидов и соотношении жирных кислот, вызванные фторидной интоксикацией, свидетельствуют о серьезных нарушениях в метаболизме липидов.

При этом повышенная активность фосфолипазы А2 на фоне измененного жирнокислотного профиля указывает на потенциальный сбой в синтезе эйкозаноидов – ключевых регуляторов воспаления, иммунитета и гемостаза.

Известно, что высокие концентрации фтора индуцируют некроз гепатоцитов и тимоцитов, в патогенезе которого участвуют активные формы кислорода (АФК) и повышение уровня внутриклеточного кальция [28]. Фториды являются индукторами апоптоза в лейкоцитах, фибробластах, альвеолоцитах и эпителиальных клетках легкого [23]. Механизмы апоптоза, индуцированного фтором, включают:

- 1) увеличение уровня АФК и активацию свободно-радикального окисления [2];
- 2) повреждение митохондрий и активацию митохондриального пути апоптоза [25];
- 3) повышение уровня внутриклеточного кальция и увеличение числа клеток, экспрессирующих маркер апоптоза – аннексин V [18];
- 4) активацию каспазного каскада — каспаз 3, 8 и 9 [33];
- 5) изменение активности внутриклеточных сигнальных путей — повышение активности протеинкиназы С, МАРК [25], [32].

Заключение

В заключение, анализ многочисленных исследований показывает, что фтор, являясь высокотоксичным веществом, способен вызывать острые нарушения энергетического обмена посредством взаимодействия с различными биохимическими компонентами организма, начиная с транспорта кислорода и заканчивая синтезом макроэргических соединений. Любые нарушения в энергообеспечении клетки приводят к серьезным последствиям, вплоть до гибели биологической структуры. Фторсодержащие соединения выступают в роли цитотоксического фактора, влияющего на

метаболизм, модулирующего пути внутриклеточной сигнализации и активирующего программируемую клеточную гибель.

Подводя итог вышесказанному, можно заключить, что механизмы физиологического или токсического воздействия фторсодержащих соединений на организм определяются их концентрацией и длительностью воздействия. Кроме того, повреждающее действие фтора может быть связано с его генотоксическими свойствами — способностью подавлять синтез внутриклеточных защитных белков и антиоксидантных ферментов.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Агалакова Н.И. Влияние неорганических соединений фтора на живые организмы различного филогенетического уровня / Н.И. Агалакова, Г.П. Гусев // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. — 2011. — Т. 47, № 5. — С. 337–347.
2. Алехина Д.А. Влияние малых доз неорганических соединений фтора на уровень свободно-радикального окисления и внутриклеточных защитных систем в сердце, лёгких и печени / Д.А. Алехина, А.Г. Жукова, Т.Г. Сазонтова // Технологии живых систем. — 2016. — Т. 13, № 6. — С. 49–56.
3. Влияние антиоксидантной терапии на активность глутатионзависимых энзимов слюны пациентов с флюорозом / Л.А. Гаврилюк, Е.А. Степко, Ю.Г. Спинеи [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. — 2007. — № 1. — С. 22–37.
4. Гажва С.И. Этиопатогенетические механизмы развития флюороза зубов / С.И. Гажва, М.В. Гадаева // Фундаментальные исследования. — 2014. — № 7-1. — С. 181–186.
5. Динамика компенсаторных механизмов на ранних стадиях интоксикации фтором / А.Г. Жукова, Е.В. Уланова, Д.А. Щербакова, Т.К. Ядыкина // Технологии живых систем. — 2011. — Т. 8, № 1. — С. 10–17.
6. Клинико-экспериментальные исследования влияния хронической фтористой интоксикации на гормональный статус организма и морфологические изменения щитовидной железы / Т.К. Ядыкина, М.С. Бугаева, Т.В. Кочергина, Н.Н. Михайлова // Медицина труда и промышленная экология. — 2021. — Т. 61, № 3. — С. 173–180.
7. Механизмы внутриклеточной защиты и активность свободно-радикального окисления в миокарде крыс в динамике хронической фтористой интоксикации / А.Г. Жукова, Д.А. Алехина, Т.Г. Сазонтова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2013. — № 8. — С. 190–194.
8. Окушко В.Р. Флюороз зубов — маркер интоксикационной гипоплазии / В.Р. Окушко, И.М. Рябцева // Современная стоматология. — 2016. — № 1. — С. 40–43.
9. Папулова А.С. Биохимический механизм формирования флюороза / А.С. Папулова, А.С. Хрыпова, И.В. Наместникова // Молодежь, наука, медицина: материалы 68-й Всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием. — Тверь: Тверская государственная медицинская академия, 2022. — С. 601–604.
10. Патофизиологические механизмы иммунной реактивности печени в условиях длительного экспериментального воздействия на организм фторида натрия / А.С. Казицкая, Т.К. Ядыкина, М.С. Бугаева [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2019. — Т. 63, № 3. — С. 64–72.
11. Пиров Д.Д. Комплексная оценка токсичности фтора и его целесообразное и безопасное применение на практике / Д.Д. Пиров, Ш.К. Махмадзода // Симург. — 2021. — № 11. — С. 97–104.
12. Применение нутрицевтиков в качестве профилактики профессионального флюороза / Е.В. Уланова, А.С. Анохина, И.П. Данилов [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. — 2006. — № 6. — С. 44–48.
13. Шалина Т.И. Общие вопросы токсического действия фтора / Т.И. Шалина, Л.С. Васильева // Сибирский медицинский журнал. — 2009. — Т. 88, № 5. — С. 59.
14. Эгамназаров Х.Н. Роль фтора в возникновении патологических процессов и наличие его в объектах внешней среды / Х.Н. Эгамназаров, С.П. Алиев, И.И. Бабаев // Вестник Авиценны. — 2020. — № 22(4). — С. 635–642.
15. Экспериментальные исследования внутриклеточных защитных механизмов печени в развитии хронической фтористой интоксикации / А.Г. Жукова, Н.Н. Михайлова, Т.К. Ядыкина [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. — 2016. — № 5. — С. 21–24.
16. Ядыкина Т.К. Медико-биологические аспекты формирования метаболической дезадаптации при хронической профессиональной интоксикации соединениями фтора / Т.К. Ядыкина, Н.Н. Михайлова, А.Г. Жукова // Материалы 17-го Российского Национального Конгресса с международным участием "Профессия и здоровье". — Нижний Новгород: ФГБНУ Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова, 2023. — С. 535–539.
17. Agalakova N.I. Fluoride-induced death of rat erythrocytes in vitro / N.I. Agalakova, G.P. Gusev // Toxicology in Vitro. — 2011. — No. 25. — P. 1609–1618.
18. Barbier O. Molecular mechanisms of fluoride toxicity / O. Barbier, L. Arreola-Mendoza, L. Del Razo // Chemico-Biological Interactions. — 2010. — No. 188. — P. 319–333.

19. Basha M.P. Chronic fluoride toxicity and myocardial damage: antioxidant offered protection in second generation rats / M.P. Basha, N.S. Sujitha // *Toxicology International*. — 2011. — Vol. 18, No. 2. — P. 99–104.
20. Bergandi L. Fluoride-containing bioactive glasses inhibit pentose phosphate oxidative pathway and glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in human osteoblasts / L. Bergandi, V. Aina, S. Garetto // *Chemico-Biological Interactions*. — 2010. — Vol. 183, No. 3. — P. 405–415.
21. Chouhan S. Fluoride-induced changes in haem biosynthesis pathway, neurological variables and tissue histopathology of rats / S. Chouhan, V. Lomash, S.J. Flora // *Journal of Applied Toxicology*. — 2010. — No. 30. — P. 63–73.
22. Garcia-Montalvo E.A. Fluoride exposure impairs glucose tolerance via decreased insulin expression and oxidative stress / E.A. Garcia-Montalvo, H. Reyes-Perez, L. Del Razo // *Toxicology*. — 2009. — No. 263. — P. 75–83.
23. Gutierrez-Salinas J. Exposure to sodium fluoride produces signs of apoptosis in rat leukocytes / J. Gutierrez-Salinas, J.A. Morales-Gonzalez, E. Madrigal-Santillan // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2010. — Vol. 11, No. 9. — P. 3610–3622.
24. Izquierd J.A. Decreased in vitro fertility in male rats exposed to fluoride-induced oxidative stress damage and mitochondrial transmembrane potential loss / J.A. Izquierd, M. Sanchez-Gutierrez, L. Del Razo // *Toxicology and Applied Pharmacology*. — 2008. — No. 230. — P. 352–357.
25. Karube H. NaF activates MAPKs and induces apoptosis in odontoblast-like cells / H. Karube, G. Nishitai, K. Inagada // *Journal of Dental Research*. — 2009. — Vol. 88, No. 5. — P. 461–465.
26. Koroglu B.K. Serum Parathyroid hormone levels in chronic endemic fluorosis / B.K. Koroglu, I.H. Ersoy, M. Koroglu // *Biological Trace Element Research*. — 2011. — Vol. 143, No. 1. — P. 79–86.
27. Lu J. Comparative proteomics analysis of cardiac muscle samples from pufferfish *Takifugu rubripes* exposed to excessive fluoride: initial molecular response to fluorosis / J. Lu, Q. Xu, H. Liu // *Toxicology Mechanisms and Methods*. — 2009. — No. 19. — P. 468–475.
28. Matsui H. Some characteristics of fluoride-induced cell death in rat thymocytes: cytotoxicity of sodium fluoride / H. Matsui, M. Morimoto, K. Horimoto // *Toxicology in Vitro*. — 2007. — Vol. 21, No. 6. — P. 1113–1120.
29. Reyland M.E. PKC and the control of apoptosis, protein kinase C in cancer signaling and therapy / M.E. Reyland, A.P. Bradford // *Current Cancer Research*. — 2010. — No. 2. — P. 189–222.
30. Salgado-Bustamante M. Pattern of expression of apoptosis and inflammatory genes in humans exposed to arsenic and/or fluoride / M. Salgado-Bustamante, E. Ortiz-Perez, L. Calderon-Aranda // *Science of the Total Environment*. — 2010. — No. 408. — P. 760–767.
31. Sun Z. Fluoride-induced apoptosis and gene expression profiling in mice sperm in vivo / Z. Sun, R. Niu, B. Wang // *Archives of Toxicology*. — 2011. — No. 85. — P. 1441–1452.
32. Wang H. Fluoride-induced thyroid dysfunction in rats: roles of dietary protein and calcium level / H. Wang, Z. Yang, B. Zhou // *Toxicology and Industrial Health*. — 2009. — Vol. 25, No. 1. — P. 49–57.
33. Zhan X.A. Evaluation of caspase-dependent apoptosis during fluoride-induced liver lesion in pigs / X.A. Zhan, M. Wang, Z.R. Xu // *Archives of Toxicology*. — 2006. — Vol. 80, No. 2. — P. 74–80.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Agalakova N.I. Vliyanie neorganicheskikh soedinenij ftora na zhivye organizmy razlichnogo filogeneticheskogo urovnja [The effect of inorganic fluorine compounds on living organisms of different phylogenetic levels] / N.I. Agalakova, G.P. Gusev // *Zhurnal jevoljucionnoj biohimii i fiziologii* [Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology]. — 2011. — Vol. 47, No. 5. — P. 337–347. [in Russian]
2. Alehina D.A. Vliyanie mal'kh doz neorganicheskikh soedinenij ftora na uroven' svobodno-radikal'nogo okislenija i vnutrikletochnyh zashhitnyh sistem v serdce, ljogkih i pecheni [Effect of low doses of inorganic fluorine compounds on free radical oxidation level and intracellular defense systems in heart, lungs and liver] / D.A. Alehina, A.G. Zhukova, T.G. Sazontova // *Tehnologii zhivyh sistem* [Living Systems Technologies]. — 2016. — Vol. 13, No. 6. — P. 49–56. [in Russian]
3. Vliyanie antioksidantnoj terapii na aktivnost' glutationzavisimyh enzymov sljuny pacientov s fljuorozom [Effect of antioxidant therapy on glutathione-dependent enzymes activity in saliva of patients with fluorosis] / L.A. Gavriljuk, E.A. Stepko, Ju.G. Spinej [et al.] // *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika* [Clinical Laboratory Diagnostics]. — 2007. — No. 1. — P. 22–37. [in Russian]
4. Gazhva S.I. Jetiopatogeneticheskie mehanizmy razvitiya fljuoroza zubov [Etiopathogenetic mechanisms of dental fluorosis development] / S.I. Gazhva, M.V. Gadaeva // *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental Research]. — 2014. — No. 7-1. — P. 181–186. [in Russian]
5. Dinamika kompensatornyh mehanizmov na rannih stadijah intoksikacii ftorom [Dynamics of compensatory mechanisms at early stages of fluorine intoxication] / A.G. Zhukova, E.V. Ulanova, D.A. Shcherbakova, T.K. Jadykina // *Tehnologii zhivyh sistem* [Living Systems Technologies]. — 2011. — Vol. 8, No. 1. — P. 10–17. [in Russian]
6. Kliniko-jeksperimental'nye issledovaniya vlijaniya hronicheskoy ftoristoj intoksikacii na gormonal'nyj status organizma i morfologicheskie izmenenija shhitovidnoj zhelezy [Clinical and experimental studies of the effect of chronic fluorine intoxication on hormonal status and morphological changes of thyroid gland] / T.K. Jadykina, M.S. Bugaeva, T.V. Kochergina, N.N. Mihajlova // *Medicina truda i promyshlennaja jekologija* [Occupational Medicine and Industrial Ecology]. — 2021. — Vol. 61, No. 3. — P. 173–180. [in Russian]
7. Mehanizmy vnutrikletochnoj zashhity i aktivnost' svobodno-radikal'nogo okislenija v miokarde krys v dinamike hronicheskoy ftoristoj intoksikacii [Mechanisms of intracellular protection and free radical oxidation activity in rat myocardium during chronic fluorine intoxication] / A.G. Zhukova, D.A. Alehina, T.G. Sazontova [et al.] // *Bjulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]. — 2013. — No. 8. — P. 190–194. [in Russian]

8. Okushko V.R. Fljuoroz zubov — marker intoksikacionnoj gipoplazii [Dental fluorosis as a marker of intoxication hypoplasia] / V.R. Okushko, I.M. Rjabceva // *Sovremennaja stomatologija* [Modern Dentistry]. — 2016. — No. 1. — P. 40–43. [in Russian]
9. Papulova A.S. Biohimicheskiy mehanizm formirovaniya fljuoroza [Biochemical mechanism of fluorosis formation] / A.S. Papulova, A.S. Hrypova, I.V. Namestnikova // *Molodezh', nauka, medicina: materialy 68-oj Vserossijskoj mezhvuzovskoj studencheskoj nauchnoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem* [Youth, Science, Medicine: Proceedings of the 68th All-Russian Interuniversity Student Scientific Conference with International Participation]. — Tver: Tver State Medical Academy, 2022. — P. 601–604. [in Russian]
10. Patofiziologicheskie mehanizmy immunnogo reaktivnogo pecheni v uslovijah dlitel'nogo jeksperimental'nogo vozdejstviya na organizm ftorida natrija [Pathophysiological mechanisms of liver immune reactivity under long-term experimental exposure to sodium fluoride] / A.S. Kazickaja, T.K. Jadykina, M.S. Bugaeva [et al.] // *Patologicheskaja fiziologija i jeksperimental'naja terapija* [Pathological Physiology and Experimental Therapy]. — 2019. — Vol. 63, No. 3. — P. 64–72. [in Russian]
11. Pirov D.D. Kompleksnaja ocenka toksichnosti ftora i ego celesoobraznoe i bezopasnoe primenenie na praktike [Comprehensive assessment of fluorine toxicity and its appropriate and safe practical application] / D.D. Pirov, Sh.K. Mahmaddzoda // *Simurg*. — 2021. — No. 11. — P. 97–104. [in Russian]
12. Primenenie nutritivnykh veshchestv v kachestve profilaktiki professional'nogo fljuoroza [Use of nutraceuticals for prevention of occupational fluorosis] / E.V. Ulanova, A.S. Anohina, I.P. Danilov [et al.] // *Medicina truda i promyshlennaja jekologija* [Occupational Medicine and Industrial Ecology]. — 2006. — No. 6. — P. 44–48. [in Russian]
13. Shalina T.I. Obshhie voprosy toksicheskogo dejstviya ftora [General issues of fluorine toxic effects] / T.I. Shalina, L.S. Vasil'eva // *Sibirskij medicinskij zhurnal* [Siberian Medical Journal]. — 2009. — Vol. 88, No. 5. — P. 59. [in Russian]
14. Eganmazarov H.N. Rol' ftora v razvitanii patologicheskix processov i nalichie ego v ob'ektah vneshej sredy [The role of fluorine in pathological processes and its presence in environmental objects] / H.N. Eganmazarov, S.P. Aliev, I.I. Babaev // *Vestnik Avicenny* [Avicenna Bulletin]. — 2020. — No. 22(4). — P. 635–642. [in Russian]
15. Jeksperimental'nye issledovaniya vnutrikletochnykh zashhitnykh mehanizmov pecheni v razvitanii hronicheskogo ftorizma [Experimental studies of intracellular protective mechanisms of liver in chronic fluorine intoxication development] / A.G. Zhukova, N.N. Mihajlova, T.K. Jadykina [et al.] // *Medicina truda i promyshlennaja jekologija* [Occupational Medicine and Industrial Ecology]. — 2016. — No. 5. — P. 21–24. [in Russian]
16. Jadykina T.K. Mediko-biologicheskie aspekty formirovaniya metabolicheskogo dezadaptacii pri hronicheskoy professional'noj intoksikacii soedinenijami ftora [Medical-biological aspects of metabolic maladaptation formation in chronic occupational intoxication with fluorine compounds] / T.K. Jadykina, N.N. Mihajlova, A.G. Zhukova // *Materialy 17-go Rossijskogo Nacional'nogo Kongressa s mezhdunarodnym uchastiem "Professija i zdorov'e"* [Proceedings of the 17th Russian National Congress with International Participation "Occupation and Health"]. — Nizhnij Novgorod: FSBSI Research Institute of Labour Medicine named after Academician N.F. Izmerov, 2023. — P. 535–539. [in Russian]
17. Agalakova N.I. Fluoride-induced death of rat erythrocytes in vitro / N.I. Agalakova, G.P. Gusev // *Toxicology in Vitro*. — 2011. — No. 25. — P. 1609–1618.
18. Barbier O. Molecular mechanisms of fluoride toxicity / O. Barbier, L. Arreola-Mendoza, L. Del Razo // *Chemico-Biological Interactions*. — 2010. — No. 188. — P. 319–333.
19. Basha M.P. Chronic fluoride toxicity and myocardial damage: antioxidant offered protection in second generation rats / M.P. Basha, N.S. Sujitha // *Toxicology International*. — 2011. — Vol. 18, No. 2. — P. 99–104.
20. Bergandi L. Fluoride-containing bioactive glasses inhibit pentose phosphate oxidative pathway and glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in human osteoblasts / L. Bergandi, V. Aina, S. Garetto // *Chemico-Biological Interactions*. — 2010. — Vol. 183, No. 3. — P. 405–415.
21. Chouhan S. Fluoride-induced changes in haem biosynthesis pathway, neurological variables and tissue histopathology of rats / S. Chouhan, V. Lomash, S.J. Flora // *Journal of Applied Toxicology*. — 2010. — No. 30. — P. 63–73.
22. Garcia-Montalvo E.A. Fluoride exposure impairs glucose tolerance via decreased insulin expression and oxidative stress / E.A. Garcia-Montalvo, H. Reyes-Perez, L. Del Razo // *Toxicology*. — 2009. — No. 263. — P. 75–83.
23. Gutierrez-Salinas J. Exposure to sodium fluoride produces signs of apoptosis in rat leukocytes / J. Gutierrez-Salinas, J.A. Morales-Gonzalez, E. Madrigal-Santillan // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2010. — Vol. 11, No. 9. — P. 3610–3622.
24. Izquierd J.A. Decreased in vitro fertility in male rats exposed to fluoride-induced oxidative stress damage and mitochondrial transmembrane potential loss / J.A. Izquierd, M. Sanchez-Gutierrez, L. Del Razo // *Toxicology and Applied Pharmacology*. — 2008. — No. 230. — P. 352–357.
25. Karube H. NaF activates MAPKs and induces apoptosis in odontoblast-like cells / H. Karube, G. Nishitai, K. Inageda // *Journal of Dental Research*. — 2009. — Vol. 88, No. 5. — P. 461–465.
26. Koroglu B.K. Serum Parathyroid hormone levels in chronic endemic fluorosis / B.K. Koroglu, I.H. Ersoy, M. Koroglu // *Biological Trace Element Research*. — 2011. — Vol. 143, No. 1. — P. 79–86.
27. Lu J. Comparative proteomics analysis of cardiac muscle samples from pufferfish *Takifugu rubripes* exposed to excessive fluoride: initial molecular response to fluorosis / J. Lu, Q. Xu, H. Liu // *Toxicology Mechanisms and Methods*. — 2009. — No. 19. — P. 468–475.
28. Matsui H. Some characteristics of fluoride-induced cell death in rat thymocytes: cytotoxicity of sodium fluoride / H. Matsui, M. Morimoto, K. Horimoto // *Toxicology in Vitro*. — 2007. — Vol. 21, No. 6. — P. 1113–1120.
29. Reyland M.E. PKC and the control of apoptosis, protein kinase C in cancer signaling and therapy / M.E. Reyland, A.P. Bradford // *Current Cancer Research*. — 2010. — No. 2. — P. 189–222.

30. Salgado-Bustamante M. Pattern of expression of apoptosis and inflammatory genes in humans exposed to arsenic and/or fluoride / M. Salgado-Bustamante, E. Ortiz-Perez, L. Calderon-Aranda // *Science of the Total Environment*. — 2010. — No. 408. — P. 760–767.
31. Sun Z. Fluoride-induced apoptosis and gene expression profiling in mice sperm in vivo / Z. Sun, R. Niu, B. Wang // *Archives of Toxicology*. — 2011. — No. 85. — P. 1441–1452.
32. Wang H. Fluoride-induced thyroid dysfunction in rats: roles of dietary protein and calcium level / H. Wang, Z. Yang, B. Zhou // *Toxicology and Industrial Health*. — 2009. — Vol. 25, No. 1. — P. 49–57.
33. Zhan X.A. Evaluation of caspase-dependent apoptosis during fluoride-induced liver lesion in pigs / X.A. Zhan, M. Wang, Z.R. Xu // *Archives of Toxicology*. — 2006. — Vol. 80, No. 2. — P. 74–80.