

Михайлова Н.Н.^{1,2}, Жукова А.Г.^{1,2}, Горохова Л.Г.^{1,2}, Бугаева М.С.¹, Ядыкина Т.К.¹, Киселева А.В.³

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ ФТОРИСТОЙ ИНТОКСИКАЦИИ АДАПТОГЕНОМ *RHODIOLA ROSEA L.*

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 654041, Новокузнецк;

²Новокузнецкий институт (филиал) ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», 654041, Новокузнецк;

³ГБУЗ «Новокузнецкий клинический онкологический диспансер», 654041, Новокузнецк

Введение. Фтор и его соединения являются производственным загрязнителем, вызывающим при длительном поступлении в организм развитие хронической фтористой интоксикации (ХФИ). Показано, что при ХФИ наблюдаются нарушения в обменных процессах и морфологические изменения в различных органах. Поэтому поиск органопротекторной профилактики и коррекции повреждений, вызываемых ХФИ, остаётся актуальным в гигиене и медицине труда. Перспективным направлением является оценка возможности профилактики и коррекции повреждений при ХФИ с помощью средств растительного происхождения, обладающих адаптогенным действием, одним из которых является *Rhodiola rosea L.*

Цель исследования. В эксперименте оценить эффективность органопротекторной профилактики хронической фтористой интоксикации адаптогенным препаратом, содержащим *Rhodiola rosea L.*

Материал и методы. Работа проведена на белых крысах-самцах массой 200–250 г. Животные в количестве 45 были разделены на группы по 15 особей: контрольные крысы; крысы с хроническим воздействием фторида натрия (NaF) в течение 12 нед; крысы, получавшие раствор NaF с одновременным введением экстракта *Rhodiola rosea L.* Проводили определение биохимических параметров метаболизма в сыворотке крови и гистологические исследования органов – печени и почек.

Результаты. Показано, что применение адаптогенного препарата, содержащего *Rhodiola rosea L.*, для профилактики повреждений, вызываемых хроническим воздействием соединений фтора на организм, является эффективным, поскольку: нормализует окислительный метаболизм в тканях; сокращает выраженность дегенеративных, дистрофических и некротических изменений в печени и почках; восстанавливает синтетическую и детоксикационную функцию печени, а также сохраняет гомеостатическую функцию почек.

Заключение. Применение адаптогенного препарата, содержащего *Rhodiola rosea L.*, для профилактики повреждений, вызываемых хроническим воздействием соединений фтора на организм, является эффективным.

Ключевые слова: хроническая фтористая интоксикация; профилактика; адаптоген *Rhodiola rosea L.*; метаболизм; морфология; печень; почки.

Для цитирования: Михайлова Н.Н., Жукова А.Г., Горохова Л.Г., Бугаева М.С., Ядыкина Т.К., Киселева А.В. Оценка эффективности профилактики хронической фтористой интоксикации адаптогеном *Rhodiola rosea L.* *Гигиена и санитария.* 2019; 98(7): 744-747. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-7-744-747>

Для корреспонденции: Жукова Анна Геннадьевна, доктор биол. наук, зав. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований, НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний, 654041, Новокузнецк. E-mail: nyura_g@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов: редактирование, утверждение окончательного варианта статьи – Михайлова Н.Н.; концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста, ответственность за целостность всех частей статьи – Жукова А.Г.; сбор и обработка экспериментального материала – Горохова Л.Г., Бугаева М.С.; статистическая обработка данных – Ядыкина Т.К., Киселева А.В.

Поступила 21.02.2019

Принята к печати 27.05.19

Опубликована 08.2019

Mikhailova N.N.^{1,2}, Zhukova A.G.^{1,2}, Gorokhova L.G.^{1,2}, Bugaeva M.S.¹, Yadykina T.K.¹, Kiseleva A.V.³

ASSESSMENT OF THE EFFICIENCY OF PREVENTION OF CHRONIC FLUORINE INTOXICATION WITH *RHODIOLA ROSEA L.* ADAPTOGEN

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

²Novokuznetsk Institute (Branch Campus) of Kemerovo State University, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation;

³Novokuznetsk Clinical Oncology Dispensary, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation

Introduction. Fluorine and its compounds are industrial pollutants that cause the development of chronic fluoride intoxication (CFI) during long-term intake. It has been shown that in CFI there are disturbances in metabolic processes and morphological changes in various organs. Therefore, the search for organ protective prevention and correction of damage caused by CFI remains relevant in occupational health and medicine. The perspective direction is the assessment of the possibility of prevention and correction of CFI related disorders by means of the remedies of plant origin possessing adaptogenic action, one of which is *Rhodiola Rosea L.*

The objective of the research. To evaluate the effectiveness of organ protective prevention of chronic fluoride intoxication with an adaptogenic drug-containing *Rhodiola Rosea L.* in the experiment conditions

Material and methods. The work was carried out on 45 white male rats weighing 200-250 g. Animals were divided into groups of 15 animals: control rats; rats with chronic exposure to sodium fluoride (NaF) for 12 weeks; rats who received NaF solution while administering of *Rhodiola Rosea L.* extract. Determination of biochemical indices of metabolism in blood serum and histologic studies of the organs (liver and kidneys) were performed.

Results. The use of an adaptogenic drug-containing *Rhodiola Rosea L.* was shown to be effective in preventing the disorders caused by chronic exposure to fluorine compounds, since it normalizes oxidative metabolism in tissues, reduces the manifestation of degenerative, dystrophic and necrotic changes in the liver and kidneys, restores the synthetic and detoxication functions of the liver, and also preserves the homeostatic function of the kidneys.

Conclusion. *The use of an adaptogenic drug-containing Rhodiola Rosea L. for the prevention of damage caused by the chronic effects of fluorine compounds on the body is effective.*

Keywords: *chronic fluoride intoxication; prevention; Rhodiola Rosea L. adaptogen; metabolism; morphology; liver; kidneys.*

For citation: Mikhailova N.N., Zhukova A.G., Gorokhova L.G., Bugaeva M.S., Yadykina T.K., Kiseleva A.V. Assessment of the efficiency of prevention of chronic fluorine intoxication with *Rhodiola Rosea L.* adaptogen. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2019; 98(7): 744-747. (In Russ.). DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-7-744-747

For correspondence: Anna G. Zhukova, MD, Ph.D., DSci., head of the Laboratory of molecular-genetic and experimental researches, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation. E-mail: nyura_g@mail.ru

Information about the author:

Zhukova A.G., <http://orcid.org/0000-0002-4797-7842>; Gorokhova L.G., <http://orcid.org/0000-0002-0545-631X>; Bugaeva M.S., <https://orcid.org/0000-0003-3692-2616>; Yadykina T.K., <https://orcid.org/0000-0001-7008-1035>

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Contribution: editing, approval of the final article – Mikhailova N.N.; the concept and design of the study, writing and editing the text, the responsibility for the integrity of all parts of the article – Zhukova A.G.; collection and processing of experimental material – Gorokhova L.G.; collection and processing of experimental material – Bugaeva M.S.; statistical data processing – Yadykina T.K.; statistical data processing – Kiseleva A.V.

Received: 21 February 2019

Accepted: 27 May 2019

Published: August 2019

Введение

Фтор и его соединения являются производственным загрязнителем, вызывающим при длительном поступлении в организм развитие хронической фтористой интоксикации (ХФИ) [1, 2]. Данный галоген не метаболизируется, а аккумулируется в организме с дальнейшим выведением его избытка с мочой. При этом максимальное его накопление выявлено в костной ткани, почках, меньшее – в головном мозге и отсутствие – в печени [1, 3]. Показано, что при ХФИ наблюдаются нарушения в обменных процессах [1, 4, 5] и морфологические изменения в сердце, лёгких, почках и печени [6, 7]. Поэтому поиск новых способов органопротекторной профилактики и коррекции повреждений, вызываемых ХФИ, является одной из важных медико-биологических проблем.

Ранее при моделировании ХФИ в эксперименте нами был предложен способ профилактики фтористой остеопатии с помощью витаминно-минерального комплекса с кальцием и магнием [8]. Такая профилактика положительно влияла на метаболизм в костной ткани, но не предотвращала токсические эффекты фтора в печени и почках.

В настоящее время перспективным направлением является оценка возможности профилактики и коррекции повреждений при ХФИ с помощью средств растительного происхождения, обладающих адаптогенным действием [9, 10, 11]. Так, добавка к пище экспериментальных крыс с фтористым воздействием листьев *Tamarindus indica L.* (содержат фитостерины, сапонины, полифенолы, флавоноиды и витамин С) приводила к нормализации углеводного и липидного обмена [11]. Этот способ профилактики ХФИ имеет свои недостатки: краткое действие препарата в течение 30 дней и не рассматриваются защитные эффекты *Tamarindus indica L.* при длительной интоксикации фтором.

К препаратам, повышающим адаптацию организма к неблагоприятным воздействиям, относится Родиола розовая (*Rhodiola rosea L.*) – многолетнее травянистое растение семейства толстянковых (*Crassulaceae*) [9, 10, 12]. В медицине используют экстракты её корней и корневищ. Показано, что воздействие Родиолы розовой на организм затрагивает эндокринную регуляцию и обменные процессы, в результате чего повышается неспецифическая устойчивость к неблагоприятным условиям внешней среды [9, 10, 13].

Поэтому цель нашего исследования – в эксперименте оценить эффективность органопротекторной профилактики хронической фтористой интоксикации адаптогенным препаратом, содержащим *Rhodiola rosea L.*

Материал и методы

Работа проведена на белых крысах-самцах массой 200–250 г. Животные в количестве 45 были разделены на группы по 15 особей: контрольные крысы; крысы с хроническим воздействием фторида натрия (NaF) в течение 12 нед (ежедневно, в свободном доступе раствор NaF в концентрации 10 мг/л, что соответствует суточной дозе фтора 1,2 мг/кг массы тела) [14, 15]; крысы,

получавшие раствор NaF с одновременным введением Родиолы розовой экстракт-ВИС в дозе 27 мг/кг в 1% крахмальном геле перорально с помощью канюли индивидуально каждому животному [16]. Крахмальный гель приготавливали путём растворения крахмала в горячей воде в соотношении 1:100. Содержание животных и проведение экспериментов проводилось 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, № 267). На проведение исследования было получено разрешение биоэтического комитета НИИ КППЗ (протокол № 3 от 22 ноября 2017 г.).

Через 12 нед эксперимента для биохимических и гистологических исследований осуществляли забор крови и тканей (печень, почки) после декапитации под эфирным наркозом.

Биохимический спектр исследования крови осуществлялся унифицированными методами с помощью реактивов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск) на фотометре РМ-750 (Robert Riele, Германия) и включал:

- определение активности аспаратаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтрансферазы (γ -ГТ);
- определение уровня общего белка, альбумина, глюкозы, общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП); концентрацию липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридляльда;
- определение концентрации кальция, магния и фосфора.

Проводили гистологическое исследование ткани печени и почек. В качестве фиксатора использовали 12% раствор формалина. Срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином-эозином по методу Ван Гизона. Морфологическое изучение гистологических препаратов проводили на микроскопе Nikon Eclipse E 200, с передачей цифрового изображения на монитор и обработкой в программе BioVision 4.0.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ STATISTICA 6.0. Нормальность распределения количественных признаков оценивали по *W*-критерию Шапиро–Уилка. Рассчитывали средние значения показателей (*M*) и стандартные ошибки среднего значения ($\pm m$). Для сравнения независимых выборок использовали непараметрический Mann–Whitney *U* Test. Для сравнения зависимых выборок использовали Wilcoxon Matched Pairs Test. Различия между выборками считались достоверными при $p \leq 0,001$, $p \leq 0,01$ и $p \leq 0,05$.

Результаты

Показано, что соединения фтора при длительном поступлении в организм нарушают обменные процессы за счёт ингибирования активности ферментов основных метаболических путей [17, 18]. В наших экспериментах ХФИ приводила к разнонаправ-

Таблица 1

Влияние Родиолы розовой на активность ферментов в крови крыс с хронической фтористой интоксикацией ($M \pm m$)

Показатель	Серия эксперимента		
	контроль	ХФИ	ХФИ + Родиола
Белок, г/л	75,4 ± 6,4	80,8 ± 6,2*	75,5 ± 4,4
Альбумин, г/л	43,5 ± 4,5	38,7 ± 5,7*	46,9 ± 4,2*
Глюкоза, ммоль/л	6,7 ± 0,79	5,5 ± 0,5***	6,1 ± 0,2*
АсАТ, Е/л	178,5 ± 14,1	210,0 ± 22,3**	204,5 ± 32,6
АлАТ, Е/л	53,4 ± 7,3	44,6 ± 9,1**	56,8 ± 11,3**
γ-ГТ, Е/л	7,4 ± 1,7	5,5 ± 0,9***	7,4 ± 1,1**
ЩФ, Е/л	410,8 ± 70,3	240,3 ± 38,8***	312,3 ± 46,8**

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$; *** – $p \leq 0,001$ – достоверные различия по сравнению с контрольной группой (U-тест Манна–Уитни); • – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$ – достоверные различия по сравнению с группой крыс с ХФИ (критерий Вилкоксона).

Таблица 2

Влияние Родиолы розовой на параметры липидного обмена в крови крыс с хронической фтористой интоксикацией ($M \pm m$)

Показатель	Серия эксперимента		
	контроль	ХФИ	ХФИ + Родиола
ТГ, ммоль/л	0,62 ± 0,09	0,47 ± 0,06***	0,56 ± 0,08*
Общий ХС, ммоль/л	1,34 ± 0,16	1,24 ± 0,18	1,41 ± 0,15
ЛПОНП, ммоль/л	0,28 ± 0,04	0,21 ± 0,02***	0,26 ± 0,03*
ЛПНП, ммоль/л	0,44 ± 0,17	0,83 ± 0,20***	0,50 ± 0,19***
ЛПВП, ммоль/л	0,70 ± 0,15	0,51 ± 0,07***	0,63 ± 0,12**

Примечание. *** – $p \leq 0,001$ – достоверные различия по сравнению с группой крыс с ХФИ (критерий Вилкоксона).

ленным изменениям активности ферментов в сыворотке крови крыс. Из табл. 1 видно, что в 1,2, 1,3 и 1,7 раза снижена активность АлАТ, γ-ГТ и ЩФ соответственно и в 1,2 раза повышена активность АсАТ. ХФИ приводила к снижению уровня глюкозы и альбумина и к увеличению общего белка.

Длительное поступление фтора в организм нарушало синтетическую функцию печени, что приводило к изменению параметров липидного обмена (табл. 2). Так, в крови экспериментальных крыс с ХФИ зарегистрировано снижение в 1,3–1,4 раза уровня ТГ, ЛПВП и ЛПОНП на фоне повышения почти в 2 раза ЛПНП.

Кроме того, при ХФИ происходило нарушение гомеостатических функций почек, что проявлялось увеличением в 1,2 раза концентрации кальция и снижением в 1,3 раза уровня магния в крови экспериментальных крыс (табл. 3).

Изменения, выявленные на биохимическом уровне, согласуются с данными морфологических исследований в печени и почках. Так, в печени ХФИ приводила к нарушению балочной структуры, к ярко выраженной белковой дистрофии гепатоцитов. В почках к 12-й неделе фтористого воздействия увеличивались: 1) размеры клубочков за счёт утолщения стенок капиллярных петель и 2) зоны фиброза со сдавлением канальцев и утолщением базальной мембраны клубочков. Кроме того, в ткани печени было выявлено большое количество фокусов некроза, а в почках – эпителий канальцев в состоянии некронефроза.

Профилактическое применение экстракта Родиолы розовой оказало положительное влияние на обменные процессы при ХФИ (см. табл. 1, 2), что проявлялось восстановлением до контрольных значений активности ферментов АлАТ, ЩФ и γ-ГТ. В результате действия адаптогенного препарата восстановилась синтетическая функция печени, о чём свидетельствовало повышение до контрольных значений в сыворотке крови концентрации глюкозы, альбумина, ТГ, ЛПОНП и ЛПВП.

Ежедневное введение экстракта Родиолы розовой в течение 12 нед крысам с длительным воздействием фтора восстанавли-

Таблица 3

Влияние Родиолы розовой на концентрацию ионов в крови крыс с хронической фтористой интоксикацией ($M \pm m$)

Показатель	Серия эксперимента		
	контроль	ХФИ	ХФИ + Родиола
Фосфор, ммоль/л	2,3 ± 0,14	2,4 ± 0,22	2,2 ± 0,3
Кальций, ммоль/л	2,2 ± 0,15	2,7 ± 0,04***	2,2 ± 0,16**
Магний, ммоль/л	1,2 ± 0,08	0,96 ± 0,04***	1,2 ± 0,1**

вало гомеостатические функции почек – в сыворотке крови до контрольных значений снижалась концентрация ионов кальция, а ионов магния повышалась (см. табл. 3).

Защитный эффект адаптогенного препарата с Родиолой розовой при ХФИ проявлялся и на морфологическом уровне. Так, в печени отмечалось снижение выраженности зернистой и баллонной дистрофии гепатоцитов и уменьшение размеров фокусов некроза. В почках экстракт Родиолы розовой также уменьшал дистрофические изменения клеток нефроэпителия и приводил к сохранению целостности цитоплазматических мембран и ядер в большей части нефроцитов.

Обсуждение

Анализ полученных результатов позволяет предположить, что введение Родиолы розовой при ХФИ оказывает комплексное, направленное действие на различные метаболические пути. В настоящем исследовании показано, что длительное фтористое воздействие приводило к нарушению синтетической и детоксикационной функций печени. Это подтверждается изменением показателей липидного обмена (см. табл. 2), а также снижением активности ферментов, участвующих в работе глюкозо-аланинового шунта (АлАТ) и протеолизе денатурированных белков и выведении из организма ксенобиотиков (γ-ГТ) (см. табл. 1). Эти данные соответствуют результатам Y.Q. Не с соавт. [19] и Pereira H.A.V.d.S. с соавт. [20] об ингибировании соединениями фтора ферментов, участвующих в синтезе аденозинтрифосфата (АТФ) (АТФ-синтаза H⁺), в работе цикла Кребса и биотрансформации ксенобиотиков (микросомальная глутатион-S-трансфераза 1). Кроме того, ХФИ приводила к нарушению баланса ионов в сыворотке крови (см. табл. 3).

Длительное введение экстракта Родиолы розовой крысам с ХФИ стимулировало процессы восстановления как на молекулярном, так и на морфологическом уровнях:

- 1) до контрольных значений повышалась активность ферментов основных метаболических путей – АлАТ, ЩФ и γ-ГТ;
- 2) улучшалась синтетическая функция печени – в сыворотке крови зарегистрированы рост концентрации глюкозы и альбумина по сравнению с данными крыс без профилактики и нормализация показателей липидного обмена – ТГ, ЛПОНП и ЛПВП;
- 3) сохранялась гомеостатическая функция почек – до физиологических значений в крови снижалась концентрация ионов кальция, а ионов магния повышалась;
- 4) в печени и почках выявлено уменьшение дистрофических изменений в клетках и значительное сокращение зон некроза.

Перечисленные положительные эффекты экстракта Родиолы розовой могут быть обусловлены стабилизирующим действием компонентов препарата на клеточные мембраны тканей и окислительный метаболизм. Так, основным компонентом корней и корневищ *Rhodiola rosea* L. является салидрозид – водорастворимое соединение. Показано, что салидрозид влияет на компоненты клеточных мембран, в том числе на связанные с ней рецепторы, участвует в регуляции уровня глюкозы и синтеза АТФ в клетках, а также является индуктором синтеза индуцибельных и конститутивных белков семейства HSP в различных тканях [10, 12, 21].

Ранее было показано ингибирование экспрессии в разных тканях как индуцибельных, так и конститутивных белков семейства HSP – HSP72 и HSC70 – на поздних сроках хронического фтористого воздействия [11, 14, 22, 23]. Возможно, что наблюдаемый защитный эффект при ХФИ можно объяснить индуцирующим действием Родиолы розовой на экспрессию белков HSP72 и HSC70 [16, 18, 21]. Известно, что HSC70 проявляет шаперонную

активность к большинству белков, обеспечивающих адаптацию организма, тогда как HSP72 повышает неспецифическую устойчивость тканей к действию повреждающих факторов [24, 25].

В настоящее время защитные эффекты адаптогенов, в том числе и *Rhodiola rosea L.*, объясняют регуляторным действием на гомеостаз через ряд молекулярных механизмов:

1) влияние на активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и снижение уровня основных медиаторов стресс-реакции, в частности глюкокортикоидных гормонов [10, 21];

2) увеличение активности стресс-активируемых протеинкиназ – JNK1 (с-Jun N-terminalprotein kinase 1), AMPK (АМФ-зависимая протеинкиназа), которые фосфорилируют белки, участвующие в окислительном метаболизме [10, 26, 27];

3) индукция защитных белков, обеспечивающих адаптацию организма к повреждающим воздействиям, например транскрипционного фактора FOXO, участвующего в регуляции клеточного цикла, в повышении устойчивости клеток к стрессорным повреждениям [10, 28, 29, 30];

4) действие на внутриклеточные сигнальные пути, ведущие к повышению экспрессии защитных белков с шаперонной и антиоксидантной активностью [10, 12, 21; 27].

Заклучение

Таким образом, применение адаптогенного препарата, содержащего *Rhodiola rosea L.*, для профилактики повреждений, вызываемых хроническим воздействием соединений фтора на организм, является эффективным, поскольку:

1) нормализует окислительный метаболизм в тканях;

2) сокращает выраженность дегенеративных, дистрофических и некротических изменений в печени и почках;

3) восстанавливает синтетическую и детоксикационную функции печени, а также сохраняет гомеостатическую функцию почек.

Л и т е р а т у р а

(пп. 3–5, 7, 10–13, 17–20, 22, 23, 26–30 см. References)

- Агалакова Н.И., Гусев Г.П. Влияние неорганических соединений фтора на живые организмы различного филогенетического уровня. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 2011; 47(5): 337–47.
- Рослая Н.А., Лихачева Е.И., Оранский И.Е., Одинокая В.А., Плотнок Э.Г., Жовтык Е.П. и др. Клинико-патогенетические особенности хронической профессиональной интоксикации соединениями фтора в современных условиях. *Медицина труда и промышленная экология*. 2012; (11): 17–22.
- Михайлова Н.Н., Захаренков В.В., Бугаева М.С., Бондарев О.И., Казичка А.С., Кизиченко Н.В. и др. Специфичность морфологических изменений в органах-мишенях, ассоциированных с воздействием на организм угольной-породной пыли и соединений фтора. *Медицина труда и промышленная экология*. 2016; (5): 11–5.
- Уланова Е.В., Михайлова Н.Н., Данилов И.П., Анохина А.С., Фоменко Д.В., Кизиченко Н.В. Способ профилактики хронической фтористой остеопатии при моделировании фтористой интоксикации в эксперименте. Патент РФ № 2300374; 2007.
- Краснов Е.А. Флора Сибири – источник биологически активных веществ и лекарственных средств. *Бюллетень сибирской медицины*. 2006; (Приложение 2): 11–8.
- Алехина Д.А., Жукова А.Г., Сазонтова Т.Г. Влияние малых доз неорганических соединений фтора на уровень свободнорадикального окисления и внутриклеточных защитных систем в сердце, лёгких и печени. *Технологии живых систем*. 2016; 13(6): 49–56.
- Жукова А.Г., Горохова Л.Г., Киселёва А.В., Сазонтова Т.Г., Михайлова Н.Н. Экспериментальное исследование действия низких концентраций фтора на уровень белков семейства HSP в тканях. *Гигиена и санитария*. 2018; 97(7): 604–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-7-604-608>.
- Михайлова Н.Н., Жукова А.Г., Горохова Л.Г., Кизиченко Н.В., Бугаева М.С. Способ профилактики хронической фтористой интоксикации при моделировании в эксперименте. Патент РФ № 2673488; 2018.
- Андреева Л.И., Бойкова А.А., Никифорова Д.В. Оценка адаптогенных свойств Родиолы розовой в культуре изолированных мононуклеарных клеток крови человека и в тканях крысы. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2013; 76(2): 23–7.
- Андреева Л.И., Бойкова А.А., Маргулис Б.А. Особенности внутриклеточного содержания и функциональная роль белков теплового шока семейства 70 кДа при стрессе и адаптации. *Технологии живых систем*. 2009; 6(3): 11–7.
- Евдонин А.Л., Медведева Н.В. Внеклеточный белок теплового шока 70 и его функции. *Цитология*. 2009; 51(2): 130–7.

References

- Agalakova N.I., Gusev G.P. Effect of inorganic fluoride on living organisms of different phylogenetic level. *Zhurnal evolyutsionnoy biokhimii i fiziologii*. 2011; 47(5): 337–47. (in Russian)

- Roslava N.A., Likhachyova E.I., Oransky I.E., Odiokaya V.A., Plotko E.G., Zhovtyak E.P. et al. Clinical and pathogenetic aspects of the chronic occupational intoxication with fluorine compounds in modern reality. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2012; (11): 17–22. (in Russian)
- Zhou Z., Wang H., Zheng B. et al. A rat experimental study of the relationship between fluoride exposure and sensitive biomarkers. *Biol Trace Elem Res*. 2017; Published online: 12 March 2017. DOI: 10.1007/s12011-017-0984-4.
- Barbier O., Arreola-Mendoza L., Del Razo L.M. Molecular mechanisms of fluoride toxicity. *Chem Biol Interact*. 2010; 188(2): 319–33. DOI: 10.1016/j.cbi.2010.07.011.
- Chouhan S., Lomash V., Flora S.J. Fluoride-induced changes in haem biosynthesis pathway, neurological variables and tissue histopathology of rats. *J. Appl. Toxicol*. 2010; 30(1): 63–73. DOI: 10.1002/jat.1474.
- Mikhailova N.N., Zakharenkov V.V., Bugaeva M.S., Bondarev O.I., Kazitskaya A.S., Kizichenko N.V. et al. Specificity of morphologic changes in target organs associated with exposure to coal rock dust and fluorine compounds. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2016; (5): 11–5. (in Russian)
- Basha M.P., Sujitha N.S. Chronic fluoride toxicity and myocardial damage: antioxidant offered protection in second generation rats. *Toxicol. Int*. 2011; 18(2): 99–104. DOI: 10.4103/0971-6580.84260.
- Ulanova E.V., Mikhailova N.N., Danilov I.P., Anokhina A.S., Fomenko D.V., Kizichenko N.V. A method for the prevention of chronic fluoride osteopathy in the modeling fluoride intoxication in the experiment. Patent RF N 2300374; 2007. (in Russian)
- Krasnov Ye.A. Flora of the Siberia is the source of biologically active preparations and drugs. *Bulleten' sibirskoy meditsiny*. 2006; (Suppl. 2): 11–8. (in Russian)
- Panosian A., Wikman G. Effects of adaptogens on the central nervous system and the molecular mechanisms associated with their stress-protective activity. *Pharmaceuticals*. 2010; 3(1): 188–224. DOI: 10.3390/ph3010188.
- Vasant R.A., Narasimhacharya A.V. Ameliorative effect of Tamarind leaf on fluoride-induced metabolic alterations. *Environ Health Prev Med*. 2012; 17(6): 484–93. DOI: 10.1007/s12199-012-0277-7.
- Wiegant F.A., Limandjaja G., de Poot S.A.H. et al. Plant adaptogens activate cellular adaptive mechanisms by causing mild damage. In: Lukyanova L., Takeda N., Singal P.K., eds. *Adaptation Biology and Medicine: Health Potentials*. Vol. 5. New Delhi: Narosa Publishers; 2008: 319–32.
- Panosian A., Wikman G., Kaur P., Asea A. Adaptogens exert a stress-protective effect by modulation of expression of molecular chaperones. *Phytomedicine*. 2009; 16(6–7): 617–22. DOI: 10.1016/j.phymed.2008.12.003.
- Alekhina D.A., Zhukova A.G., Sazontova T.G. Low dose of fluoride influences to free radical oxidation and intracellular protective systems in heart, lung and liver. *Tekhnologii zhivyykh sistem*. 2016; 13(6): 49–56. (in Russian)
- Zhukova A.G., Gorokhova L.G., Kiseleva A.V., Sazontova T.G., Mikhailova N.N. Experimental study of the impact of low fluorine concentrations on the tissue level of HSP family proteins. *Gigiena i sanitariya [Hygiene and Sanitation, Russian journal]*. 2018; 97(7): 604–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-7-604-608>. (in Russian)
- Mikhailova N.N., Zhukova A.G., Gorokhova L.G., Kizichenko N.V., Bugaeva M.S. A method of preventing chronic fluoride intoxication when modeling in the experiment. Patent RF N 2673488; 2018. (in Russian)
- Garcia-Montalvo E.A., Reyes-Pérez H., Del Razo L.M. Fluoride exposure impairs glucose tolerance via decreased insulin expression and oxidative stress. *Toxicology*. 2009; 263(2–3): 75–83. DOI: 10.1016/j.tox.2009.06.008.
- Bergandi L., Aina V., Garetto S., Malavasi G., Aldieri E., Laurenti E. et al. Fluoride-containing bioactive glasses inhibit pentose phosphate oxidative pathway and glucose 6-phosphate dehydrogenase activity in human osteoblasts. *Chem Biol Interact*. 2010; 183(3): 405–15. DOI: 10.1016/j.cbi.2009.11.021.
- He Y.Q., Pan Y., Ying L.J., Zhao R. Differential expression ESTs associated with fluorosis in rats liver. *Comparative and Functional Genomics*. 2012; 2012: Article ID 208390, 7 pages. DOI: 10.1155/2012/208390.
- Pereira H.A.B.d.S., Leite A.d.L., Charone S., Lobo J.G.V.M., Cestari T.M., Peres-Buzalaf C. et al. Proteomic analysis of liver in rats chronically exposed to fluoride. *PLoS ONE*. 2013; 8(11): e75343. DOI: 10.1371/journal.pone.0075343.
- Andreeva L.I., Boikova A.A., Nikiforova D.V. Evaluating adaptogenic properties of *Rhodiola rosea* extract in human mononuclear cell culture and rat tissues. *Ekspiermental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2013; 76(2): 23–7. (in Russian)
- Chen Q., Wang Z., Xiong Y., Xue W., Kao X., Gao Y. et al. Selenium increases expression of HSP70 and antioxidant enzymes to lesser oxidative damage in Fincoal-type fluorosis. *J. Toxicol. Sci*. 2009; 34(4): 399–405.
- Chattopadhyay A., Podder S., Agarwal S. Fluoride-induced histopathology and synthesis of stress protein in liver and kidney of mice. *Arch Toxicol*. 2010; 85(4): 327–35.
- Andreeva L.I., Boikova A.A., Margulis B.A. Peculiarities of intracellular content and functional role of heat shock proteins 70 kDa under stress and adaptation. *Tekhnologii zhivyykh sistem*. 2009; 6(3): 11–7. (in Russian)
- Evdonin A.L., Medvedeva N.D. The extracellular heat shock protein 70 and its functions. *Tsitologiya*. 2009; 51(2): 130–7. (in Russian)
- Kola B., Boscaro M., Rutter G.A., Grossman A.B., Korbonits M. Expanding role of AMPK in endocrinology. *Trends Endocrinol. Metab*. 2006; 17(5): 205–15. DOI: 10.1016/j.tem.2006.05.006.
- Huang S.C., Lee F.T., Kuo T.Y., Yang J.H., Chien C.T. Attenuation of long-term *Rhodiola rosea* supplementation on exhaustive swimming-evoked oxidative stress in the rat. *Chin. J. Physiol*. 2009; 52(5): 316–24.
- Putker M., Madl T., Vos H.R., de Ruiter H., Visscher M., van den Berg M.C. et al. Redox-dependent control of FOXO/DAF-16 by transportin-1. *Mol. Cell*. 2013; 49(4): 730–42. DOI: 10.1016/j.molcel.2012.12.014.
- Webb A.E., Kundaje A., Brunet A. Characterization of the direct targets of FOXO transcription factors throughout evolution. *Aging Cell*. 2016; 15(4): 673–85. DOI: 10.1111/acel.12479.
- Sun X., Chen W.D., Wang Y.D. DAF-16/FOXO transcription factor in aging and longevity. *Front. Pharmacol*. 2017; 8: 548. DOI: 10.3389/fphar.2017.00548. eCollection 2017.