

НАРУШЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У МУЖЧИН – РАБОТНИКОВ ХИМИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА

Ультразвуковая денситометрия разных отделов скелета (проксимальная фаланга III пальца кисти, большеберцовая кость, лучевая кость) у мужчин репродуктивного возраста, работающих на химическом предприятии и имеющих постоянный производственный контакт с хлорорганическими соединениями (дихлорэтан, 3-хлорпропен, 3-хлор-1,2-диоксипропан, трихлорпропан, эпихлоргидрин и др.), выявила более частое, чем в популяции, распространение остеопении и остеопороза. Показано, что ранние нарушения метаболизма костной ткани связаны с активацией свободно радикального окисления и изменением гормонального статуса в виде снижения уровня тестостерона и повышения эстрадиола.

Ключевые слова. Остеопения, остеопороз, свободнорадикальное окисление, тестостерон, эстрадиол, хлорорганические соединения.

В комплексе антропогенных воздействий на окружающую среду и здоровье населения химические загрязнители занимают одно из ведущих мест. Синтез и внедрение в промышленное производство все новых соединений неуклонно увеличивает состав и объем экотоксикантов. В структуре хронических профессиональных заболеваний в 2002-2004 гг. в России интоксикации, вызванные воздействием химических факторов, находились на 4-м месте, составляя 9,61% [14], а профессиональная заболеваемость в химической, нефтехимической и нефтеперерабатывающей промышленности составила соответственно 3,04; 2,81 и 1,69 случаев на 10 000 работающих [2]. Вредные условия труда являются причиной формирования не только профессиональной патологии, но становятся патогенетическим фактором развития и прогрессирования общих заболеваний, не относящихся к категории профессиональных. В современных условиях отмечается значительное утяжеление первично выявляемой патологии, преобладание тяжелых форм хронических заболеваний, требующих длительного лечения. Все чаще при обследовании рабочих регистрируются нарушения здоровья в виде функциональных и метаболических изменений отдельных органов и тканей, имеющие тенденцию к росту по мере увеличения стажа работы в неблагоприятных условиях труда [1].

Остеопороз относится к патологии, выявляемость которой сопоставима с сердечно-сосудистыми, онкологическими заболеваниями и сахарным диабетом [3]. Эпидемиологические исследования состояния минеральной плотности костной ткани (МПКТ)

свидетельствуют о широкой распространенности остеопороза и существенном негативном влиянии этой патологии на состояние здоровья населения. Из-за длительности доклинического периода развития заболевания и распространенности остеопороз называют «безмолвной эпидемией».

Имеющиеся литературные сведения о распространенности, социально-медицинской значимости, патогенетических механизмах развития, клинических проявлениях, эффективности профилактики и лечения остеопороза в основном касаются женского населения, а остеопороз у мужчин остается малоизученной проблемой [10]. При этом остеопороз диагностируется почти у 100% мужчин старше 75 лет [3]. В популяционной выборке жителей г. Москвы в возрасте 50 лет и старше остеопороз обнаружен у 26,9% мужчин, а остеопения – у 44,1% [9]. Остеопенические переломы у мужчин регистрируются в 2-3 раза реже, чем у женщин, но смертность мужчин в результате осложнений от переломов бедра в 1,5-2 раза выше, чем у женщин. После 65 лет частота переломов позвоночника сопоставима у обеих полов [24], но смертность среди мужчин по переломам позвоночника в 2,4 раза выше, чем у женщин с аналогичными переломами [23].

Среди факторов риска развития остеопороза у мужчин отмечают пожилой возраст, курение, алкогольную зависимость, прием медикаментов, неадекватную физическую активность, дефицит витаминов, гипогонадизм, психоэмоциональные перегрузки, вредные условия труда [3, 5]. В литературе практически отсутствуют сведения о влиянии химических факторов, загрязняющих

воздушную среду производственных помещений, на МПКТ у мужчин.

Целью настоящей работы явилось изучение распространенности остеопении и остеопороза среди мужчин фертильного возраста, работающих на химическом производстве, и выяснение некоторых патогенетических механизмов ранних изменений костного метаболизма.

Материал и методы. Исследования проведены на ЗАО «Каустик» (г. Стерлитамак, Республика Башкортостан), осуществляющем выпуск каустической соды, хлора, хлористого водорода, винилхлорида и производных на его основе, синтетического глицерина, хлорорганических и других продуктов.

У 113 мужчин в возрасте 20-61 года была исследована МПКТ на нижней трети лучевой кости, проксимальной фаланге третьего пальца руки и середине диафиза большеберцовой кости по скорости прохождения ультразвуковой волны на приборе «Omnisense 7000S» (Израиль) с применением общеевропейской программы. МПКТ оценивалась Т-критерием – количеством стандартных отклонений (SD). При этом Т-индекс SD от 2,0 до -1,0 соответствовал нормальной МПКТ, от -1,0 до -2,5 – остеопении, от -2,5 и ниже – остеопорозу.

У 92 мужчин были изучены интенсивность хемилюминесценции плазмы крови при индуцировании свечения солями Fe⁺⁺ и общая антиокислительная активность плазмы на хемилюминометре ХЛ-003 (Россия) [15].

В плазме крови лиц с остеопенией и остеопорозом исследовали содержание фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ) и лактиотропного гормонов (Immunotech A.S., Чехия) методом иммуноферментного анализа, эстрадиола и тестостерона (Immunotech SAS, Франция) радиоиммунным методом.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением пакета Biostat методом вариационной статистики с определением t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Из 113 обследованных мужчин снижение минеральной плотности костной ткани установлено у 107, что составляет 94,7%. Остеопения обнаружена у 78 (69,0%), остеопороз – у 29 (25,7%) ра-

Таблица 1. Частота остеопении и остеопороза у мужчин – работников химического производства в зависимости от возраста

| МПКТ | Возраст обследованных (годы) | | | Всего |
|------------|------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| | 20-39 | 40-49 | 50-61 | |
| Норма | 1/3,23% | 3/7,32% | 2/4,88% | 6/5,31% |
| Остеопения | 22/70,97% | 28/68,29% | 28/68,29% | 78/69,03% |
| Остеопороз | 8/25,80% | 10/24,39% | 11/26,83% | 29/25,66% |
| Итого | 31/27,44% | 41/36,28% | 41/36,28% | 113/100% |

Таблица 2. Показатели хемилюминесценции и АОА плазмы крови у рабочих химического производства

| Показатели, усл. ед. | Группы обследованных | |
|---------------------------------|----------------------------|---------------------------|
| | Контрольная (доноры), n=30 | Рабочие, n=92 |
| Спонтанная светимость, U спонт. | 0,44±0,012 | 0,89±0,053 ^{***} |
| Амплитуда быстрой вспышки, h | 4,27±0,201 | 5,29±0,258 ^{**} |
| Светосумма, SFe, усл. ед./мин. | 3,13±0,123 | 3,57±0,191 [*] |
| АОА, % | 79,4±1,16 | 73,3±2,44 [*] |

Примечание: в данной и последующих таблицах *) P<0,05, **) P<0,01 и ***) P<0,001 по сравнению с контрольной группой.

ботников. Частота выявления снижения МПКТ практически не зависела от возраста работающих (таблица 1). Обращает внимание высокая выявляемость остеопороза и остеопении у мужчин молодого возраста, младше 50 лет, в то время как после 50 лет распространенность снижения МПКТ лишь несколько превышает популяционную [9]. Целенаправленное изучение в популяции состояния минеральной плотности кости выявило следующие возрастные особенности: в 20-39 лет остеопороз поясничного отдела позвоночника не наблюдается, в возрасте 40-49 лет обнаруживается у 4,3%, 50-59 лет – у 7,5%, 60-69 лет – у 19,2%. Остеопения поясничного отдела позвоночника установлена у 34,8% в возрастной группе 20-29 лет, у 36% – 30-39 лет, у 31,9% – 40-49 лет, у 28,9% – у 50-59 лет и 20% – у 60-69 лет. Обследование бедренной кости дало еще меньшую распространенность остеопороза и остеопении. В возрасте 20-39 лет остеопороз не был установлен, в возрастной группе 40-49 лет был выявлен у 2,3% обследованных, 50-59 лет – у 5,3%, 60-69 лет – у 2,8%, а остеопения бедренной кости у мужчин 20-29 лет наблюдался у 20,0%, 30-39 лет – у 12,5%, 40-49 лет – 15,9%, 50-59 лет – у 23,7% и 60-69 лет – у 19,4% [13].

Таким образом, у мужчин – работников химического производства остеопения и остеопороз во всех возрастных группах определяются значительно чаще, чем в популяции мужчин.

Установленные нарушения метаболизма костной ткани у работников химической промышленности могут быть связаны с влиянием производственных факторов. Среди них ведущим у рабочих основных профессий является загрязнение воздуха производственных помещений химическими веществами, в частности хлором, гидрохлоридом, дихлорэтаном, 3-хлорпропаном-1, 3-хлор-1,2-эпоксипропаном, 1,2, 3-трихлорпропаном, эпихлоргидрином, пропиленом, алифатическими углеводородами и аминами, пылью CaCO_3 . При производственном контакте данные соединения накапливаются в организме и оказывают негативное воздействие на сердечно-сосудистую и нервную системы, вызывают поражения печени, почек, миокарда [7]. Первичным токсическим эффектом большинства хлорорганических соединений является интенсификация свободнорадикальных процессов и модификация липидов биологических мембран на фоне снижения антиоксидантной защиты [4, 8].

Изучение интенсивности железоиндуцированной хемилюминесценции и общей антиоксидантной активности (АОА) плазмы крови у работников основных профессий ЗАО «Каустик» выявило существенные сдвиги в балансе оксидантно-антиоксидантной системы с превалированием свободнорадикальных процессов (таблица 2). У рабочих химического предприятия статистически значимо повышены в плазме крови все показатели, характеризующие интенсификацию свободнорадикального окисления: спонтанная светимость, свидетельствующая о базальном уровне радикалообразования, увеличена в 2 раза; амплитуда быстрой вспышки, указывающая на процессы радикалообразования под влиянием ионов двухвалентного железа, и светосумма, определяющая способность липидов подвергаться окислению, – соответственно до 123,2% и 114,0%. Общая антиоксидантная активность плазмы крови у рабочих по сравнению с контролем, наоборот, снижена.

В таблице 3 представлены результаты исследования интенсивности радикалообразования и состояния АОА плазмы крови у рабочих в зависимости от стажа работы на предприятии по специальности. У рабочих со стажем работы до 5 лет обнаруживается наиболее высокий базальный уровень радикалообразования (U спонт.), который по мере увеличения стажа работы снижается, составляя у рабочих со стажем более 10 лет $0,80 \pm 0,026$ усл. ед., против $0,44 \pm 0,012$ усл. ед. у лиц контрольной группы. Амплитуда быстрой вспышки (h) также повышается у рабочих, имеющих производственный стаж до 5 лет, затем снижается и вновь увеличивается ($P < 0,01$). Противоположную динамику изменений имеет у рабочих в зависимости от продолжительности работы на данном предприятии общая антиоксидантная активность плазмы крови.

Таким образом, у рабочих основных профессий на данном химическом предприятии наблюдается усиление процессов радикалообразования на фоне изменений антирадикальной защиты. Интенсификация перекисного окисления липидов, дисбаланс процессов липопероксидации и антирадикальной защиты, приводящие к снижению минеральной насыщенности кости, ее прочностных показателей, установлены при действии таких химических загрязнителей, как пестициды, формальдегид и др. [6, 12, 16]. Важным аспектом длительного действия химических загрязнителей является не только индукция микросомального окисления, но и модифицирующее влияние химических факторов малой интенсивности, оказывающее неспецифические биологические эффекты. Основным механизмом, обеспечивающим предупреждение и минимизацию вызываемых химическими воздействиями нарушений равновесия, является развитие общего неспецифического адаптационного синдрома, который также способствует усилению свободнорадикальных процессов. Активные формы кислорода и свободные радикалы повышают функцию остеокластов, окисление полиненасыщенных жирных кислот, синтез эйкозаноидов, среди которых негативное влияние на состояние костной ткани оказывают

Таблица 3. Показатели интенсивности радикалообразования и АОА плазмы крови у рабочих химического предприятия в зависимости от производственного стажа

| Показатели, усл. ед. | Группы обследованных, стаж в годах | | | |
|-------------------------------------|------------------------------------|----------------|----------------|------------------|
| | Контрольная, n=30 | до 5 лет, n=15 | 6-10 лет, n=20 | 11 и более, n=67 |
| U спонт. | 0,44±0,012 | 1,03±0,042*** | 0,97±0,113*** | 0,80±0,061** |
| h | 4,27±0,201 | 4,84±0,363* | 4,46±0,345 | 5,59±0,433* |
| SFe ²⁺ , усл. ед. в мин. | 3,13±0,123 | 3,94±0,214* | 3,84±0,235* | 3,21±0,196 |
| АОА, % | 79,4±1,16 | 76,7±2,61 | 78,9±3,13 | 71,4±2,16* |

Таблица 4. Уровень половых и гонадотропных гормонов у мужчин – работников производства хлорорганических продуктов химического предприятия

| Возраст | Группы обследуемых | Гормоны | | | | |
|-----------|--------------------|-------------------|------------------|--------------|--------------|------------------|
| | | Тестостерон, нМ/л | Эстрадиол, пг/мл | ФСГ, Ед/л | ЛГ, Ед/л | Пролактин, нг/мл |
| 20-39 лет | Контроль, n=20 | 24,2±2,32 | 34,3±3,06 | 13,1±1,50 | 7,0±0,40 | 14,7±0,96 |
| | Рабочие, n=8 | 13,6±2,75** | 43,5±9,04 | 20,5±8,52 | 25,9±7,97*** | 3,5±0,35*** |
| 40-49 лет | Контроль, n=19 | 20,2±3,41 | 31,2±2,70 | 12,7±1,91 | 6,8±0,76 | 12,3±1,11 |
| | Рабочие, n=8 | 8,8±2,52** | 140,6±12,17*** | 41,4±10,39** | 25,0±5,93** | 20,1±4,02 |
| 50-60 лет | Контроль, n=16 | 15,6±1,83 | 38,6±3,10 | 12,0±1,38 | 4,8±0,36 | 12,0±0,86 |
| | Рабочие, n=8 | 10,3±1,42* | 128,5±27,61*** | 48,4±10,33** | 15,2±3,92** | 8,9±3,07 |

простагландины E1 и E2, что сопровождается усилением резорбции кости, развитием остеопороза [3, 17]. Общий неспецифический адаптационный синдром проявляется рядом стереотипных реакций, связанных с изменением нейроэндокринного аппарата. Хроническое воздействие химических агентов воздуха производственных помещений является сильным стрессорным фактором, приводящим к сдвигам гормонального фона [5, 11]. Особое внимание при длительном воздействии органических соединений привлекают половые гормоны, оказывающие существенное влияние на метаболизм костной ткани.

Как видно из данных, представленных в таблице 4, у мужчин с установленным остеопорозом, работающих на химическом предприятии, наблюдается снижение основного гормона – тестостерона. Снижение содержания тестостерона у мужчин в возрастных группах 40-49 лет и 50-60 лет достигает критического уровня. На этом фоне существенно повышены уровни эстрадиола, ФСГ и ЛГ. Как эстрогены, так и андрогены подавляют костную резорбцию. Андрогены на костную ткань оказывают как прямое, так и опосредованное действие. Прямое действие андрогенов заключается в их влиянии на апоптоз. Это проявляется в увеличении продолжительности жизни остеобластов [22] и остеокластов [18]. Тестостерон также стимулирует пролиферацию остеобластов [21]. Однако большая часть эффектов тестостерона на

костеобразование опосредована через действие эстрадиола [16], который образуется из андрогенов под воздействием ароматазы. Различные экспериментальные данные и клинические наблюдения [25, 26, 27] показывают, что снижение активности ароматазы, нарушение чувствительности костной ткани мужчин (снижение рецепции) к эстрадиолу даже на фоне высокого уровня тестостерона приводит к развитию остеопороза. Эти наблюдения подтверждаются эффективностью применения эстрадиола для нормализации костного метаболизма у мужчин пожилого возраста [19]. Следовательно, существенное увеличение концентрации эстрадиола в периферической крови, наблюдаемое у мужчин, работающих на химическом производстве, может оказывать благоприятный эффект на метаболизм костной ткани, значительно препятствуя снижению МПКТ. Однако не исключено, что подобное влияние эстрогенов на обмен в костной ткани эффективно только при достаточном уровне тестостерона, поскольку тестостерон и эстрадиол приносят различия в строение мужского и женского скелетов, влияют на различные этапы дифференцировки остеобластов и на различные участки костной ткани [28, 29], и снижение уровня тестостерона является одной из основных причин развития остеопороза у мужчин [20].

Заключение. У мужчин, работающих в химическом производстве и имеющих про-

фессиональный контакт с хлорорганическими соединениями, в более раннем возрасте и чаще, чем в обычной популяции, выявляются изменения метаболизма костной ткани, выражающиеся в развитии остеопении и остеопороза. Хлорорганические вещества, постоянно присутствующие в воздухе производственных помещений (дихлорэтан, 3-хлорпропен, 3-хлор-1,2-диоксипропан, эпихлоргидрин, трихлорпропан и др.), приводят к активации процессов свободно-радикаль-

ного окисления на фоне подавления механизмов антиокислительной защиты, что неблагоприятно сказывается на метаболизме костной ткани. Другой ведущей причиной развития остеопении и остеопороза является более раннее, не соответствующее возрасту снижение уровня тестостерона при повышении секреции гонадотропных гормонов. Развивающаяся при этом у мужчин гиперэстрогемия, возможно, препятствует прогрессирующему снижению МПКТ.

Список использованной литературы:

1. Измеров Н.Ф. Охрана здоровья рабочих и профилактика профессиональных заболеваний на современном этапе // Мед. труда и пром. экология, 2002. – № 1. – с.1-7.
2. Измеров Н.Ф., Халенко А.И., Родионова Г.К. и др. Профессиональный риск при воздействии химического фактора // Вестник РАМН. – 2002. – № 2. – с. 11-15.
3. Казмирко В.К., Коваленко В.Н., Мальцев В.И. Остеопороз: патогенез, клиника, профилактика и лечение. – Киев, 2006. – 160 с.
4. Карпищенко А.И., Глушков С.И., Смирнов В.В. Глутатион – зависима антиоксидантная система в некоторых тканях крыс в условиях острого отравления дихлорэтаном // Токсикол. вестник. – 1997. – № 3. – с. 17-23.
5. Козярин І. П. Вітаміні І здоров'я // Здоров'я України. – 2003. – № 2(63). – с. 25-31.
6. Леоненко О.Б. Состояние процессов перекисного окисления липидов и антирадикальной защиты при воздействии пестицидов // Влияние факторов внешней среды на реактивность организма: матер. регион. н.– практ. конф. – Киев-Ворошиловград, 1990. – т. 1. – с. 96-97.
7. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. – М., 1980. – 301с.
8. Лужников Е.А., Новиковская Т.В., Лисовик Ж.А. Поиски специфической терапии при острых отравлениях дихлорэтаном // Гигиена труда и профзаболевания. – 1989. – № 6. – с. 37-38.
9. Михайлов Е.Е., Беневолевская Л.И. Эпидемиология остеопороза и переломов / Руководство по остеопорозу. Под ред. Л.И. Беневолевской. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2003. – с. 10-15.
10. Мсахалая Г.Ж., Калинин С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин и остеопороз // Остеопороз и остеопения. – 2004. – № 1. – с. 26-31.
11. Мухорямов А.В., Кудрявцев В.П., Сагидуллин Ф.А. Содержание гонадотропных и половых гормонов у рабочих основных профессий в производстве резиновых и резинотехнических изделий /Новая идеология в единстве фундаментальной и клинической медицины: матер. региональной научно – практической конференции. – Самара: Содружество плюс, 2005. – с. 278-281.
12. Пикалюк В.С. Особенности роста, строения и формообразования скелета при токсическом поражении организма диптерексом и антиоксидантной терапии // Актуальные проблемы иммунологии, морфологии и иммунореабилитации в условиях индустриального региона Донбасса. – М. – Луганск, 1991. – с. 66.
13. Поворознюк В.В., Креслов Е.А. Возрастные особенности костной ткани у мужчин // Пробл. остеологии. – 2006. – т. 9 (прилож.) – с. 92-93.
14. Стародубов В.И. Сохранение здоровья работающего населения – одна из важнейших задач здравоохранения // Медицина труда и промышленная экология. – 2005. – №1. – с. 1-8.
15. Фархутдинов Р.Р., Лиховских В.А. Хемилюминесцентные методы исследования свободно – радикального окисления в биологии и медицине. – Уфа, 1995. – 90с.
16. Мякоткина Г.В. Особливості хімічного складу кісток скелета статевозрілих білих пацюків при впливі парів формальдегіду //Вісн. морфології. – 2000. – № 1. – с. 65-67.
17. Canalis E. Regulation of bone remodeling /Primer on Metabolic bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism. Ed. F. Favus. – N.Y.: Raven Press, 1993. – p. 31-41.
18. Chen J.R., Kousteni S., Bellido T. et. al. Gender independent induction of murine osteodast apoptosis in vitro by either estrogens or non – aromatizable androgens // J. Bone Miner. Res. – 2001.– vol. 16 (Suppl.1). – S 159.
19. Falcichati – Nini A., Riggs R.L., Atkinson E.J. et.al. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal enderby men // J. Clin. Invest. – 2000. – vol. 106. – p. 1553-1560.
20. Jackson J.A., Riggs M.W., Spiekerman A.M. Testosterone deficiency as a risk factor for hip fractures in men: a case – control study // Am. J. Med. Sci. – 1992. – vol. 304 (1). – p. 4-8.
21. Kasperk C.H., Wergedal J.E., Furley J.R. et.al. Androgens directly stimulate proliferation of bone cell in vitro // Endocrinology. – 1998. – vol. 124. – p. 1576-1578.
22. Manolagas S.C. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the patogenesis and treatment of osteoporosis // Endocr. Rev. – 2000. – vol. 21. – p. 115-137.
23. Melton E.J. 3-d Perspectives: how many women have osteoporosis nou ? // J. Bone Miner. Res. – 1995. – vol. 10. – p. 175-177.
24. OrNell T.W., Felsenberg D., Verlaw J. et.al. The prevalence of vertebral deformity in European men and women. The European Vertebral Osteoporosis Study // J. Bone Miner. Res. – 1996. – vol. 11. – p. 1010-1018.
25. Oz O.K., Zerwikh J.E., Fisher C. et.al. Bone has a sexually dimorphic response of aromatase dificiensy // Bone Miner. Res. – 2000. – vol. 15. – p. 507-514.
26. Schmidt A., Seedor J.G., Gentile M.A. et.al. Femoral bone density and length in male and female estrogen receptor – 6 (ER6) knockout mice // J. Bone Miner. Res. – 1999. – vol. 14. (Suppl. 1). – S 456.
27. Smith E.P., Boyd J., Frank G.R. et.al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen – receptor gene in a man // N. Engl. J. Med. – 1994. – vol. 331. – p. 1056-1061/
28. Turner R.T., Colvard D.S., Spelsberg T.C. Estrogen inhibition of periosteal bone formation in rat long bones: down – regulation of gene expression for bone matrix proteins // Endocrinology. – 1990. – vol. 127. – p. 1346-1351.
29. Wakley G.K., Schulte Jr. H.D., Hamion K.S. et.al. Androgen treatment prevents loss cancellons bone in the orchidectomized rat // J. Bone Miner. Res. – 1992. –vol. 6. – p. 325-330.