

## УРОВЕНЬ ЭЙКОЗАНОИДОВ В КРОВИ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ У ШАХТЕРОВ

О.В. Синяченко, И.А. Козинская, В.К. Гринь, Е.Д. Егудина

Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького

**Ключевые слова:** остеоартроз, шахтеры, эйкозаноиды.

Эйкозаноиды, являющиеся продуктами арахидоновой кислоты, при остеоартрозе (ОА) стимулируют местные воспалительные процессы в суставах и модулируют системные физиологические ответы [13]. Арахидоновая кислота сначала метаболизируется в простагландин (P<sub>g</sub>) G<sub>2</sub>, затем (под действием циклооксигеназы) в H<sub>2</sub> и завершаются превращения в P<sub>g</sub>D<sub>2</sub>, P<sub>g</sub>E<sub>2</sub>, P<sub>g</sub>F<sub>2</sub>, P<sub>g</sub>I<sub>2</sub> [1]. Циклооксигеназа играет ключевую роль во многих физиологических процессах (апоптозе хондроцитов, пролиферации синовиоцитов, метаболизме костей), а экспрессия этого фермента отвечает участкам экспрессии индуцированной оксидазотной синтетазы (стимулятор синтеза оксида азота), доказывая взаимодействие между двумя воспалительными медиаторами [3]. Оксид азота повреждает матрикс суставного хряща [7], усиливает апоптоз хондроцитов [8, 10], а за счет активации циклооксигеназы усиливает продукцию P<sub>g</sub> [16, 17].

Профессия шахтера является фактором риска развития ОА [4, 15]. Интегральный коэффициент заболеваемости ОА с временной утратой трудоспособности у горнорабочих угольных шахт превышает показатели в мужской популяции того же региона Украины в 12 (!) раз [2, 5]. Установлено повышение уровня эйкозаноидов в крови практически здоровых шахтеров [6]. Поэтому определенный интерес представляло изучение этих медиаторов воспаления у горняков с ОА, что и стало целью данной работы. Проанализированы изменения P<sub>g</sub> и тромбоксана (Tx) в крови в зависимости от клинко-рентгенологического течения заболевания, профессии шахтеров и горно-геологических условий их шахт.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 266 шахтеров-угольщиков основных профессиональных групп с ОА в возрасте от 21 года до 68 лет: (43,1 ± 0,59) года. Длительность заболевания составила (7,8 ± 0,37) года, а подземный стаж горняков — (18,4 ± 0,54) года. Среди обследованных больных было 31,2% проходчиков (Прох), 25,6% — подземных горнорабочих (ПГР), 24,1% — горнорабочих очистных забоев

(ГРОЗ), 15,0% — подземных электрослесарей (ПЭС), 4,1% — крепильщиков (Креп). От начала трудовой деятельности в шахте срок манифестации ОА у Прох был равен (11,9 ± 0,80) года, у ПГР — (13,7 ± 2,14) года, у ГРОЗ — (12,4 ± 0,91) года, у ПЭС — (8,5 ± 0,66) года, у Креп — (8,9 ± 1,10) года; в среднем — (10,6 ± 0,42) года. Таким образом, наибольшие темпы развития заболевания выявлены у ПЭС, а наименьшие — у ПГР (P = 0,017). Перенесенные травмы суставов отмечены в 11,7% случаев ОА, бурситы — в 7,5% (в том числе у 14,1% ГРОЗ, у 8,8% — ПГР, у 4,8% — Прох и у 2,5% ПЭС).

Средние горно-геологические показатели шахт, где работали обследованные больные ОА, следующие: глубина разработок угля — (791,7 ± 10,63) м, температура рабочей зоны — (25,6 ± 0,14) °C, мощность угольных пластов — (102,4 ± 0,49) см, угол наклона угольных пластов — (33,2 ± 0,39) °, величина шахтных водопритоков — (303,2 ± 2,51) м<sup>3</sup>/ч, влажность рабочей зоны — (86,7 ± 0,25) %, запыленность — (168,3 ± 4,55) мг/м<sup>3</sup>, скорость потока воздуха — (2,2 ± 0,04) м/с.

Концентрации в сыворотке крови P<sub>g</sub>E<sub>2</sub>, P<sub>g</sub>F<sub>2α</sub>, P<sub>g</sub>I<sub>2</sub> и Tx<sub>A<sub>2</sub></sub> определяли иммуноферментным методом (ридер «PR2100 Sanofi diagnostic pasteur», Франция, наборы «ProCoo», Россия). В качестве контроля показатели изучены у 20 практически здоровых подземных шахтеров основных профессиональных групп в возрасте от 20 до 59 лет.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена на персональном компьютере (программы «Microsoft Excel» и «Statistica for Windows»). Оценивали средние значения (M), их ошибки (m), коэффициенты корреляции (r), критерии Стьюдента (S), Вилкоксона (W), Рао (R), Брауна—Форсите (BF), Левена (L) и уровень значимости статистических показателей (P).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели эйкозаноидов в крови больных и здоровых шахтеров представлены в табл. 1. Уровень P<sub>g</sub>E<sub>2</sub> и P<sub>g</sub>F<sub>2α</sub> с увеличением возраста больных уменьшался (соответственно r = -0,211, P = 0,027 и r = -0,219, P = 0,021). Подземный стаж горня-

Таблиця 1. Показатели эйкозаноидов в крови больных и здоровых шахтеров ( $M \pm m$ ), нг/мл

Показатель	Группы обследованных шахтеров		Статистические отличия	
	Больные	Здоровые	S	P
PgE <sub>2</sub>	3,0 ± 0,10	2,4 ± 0,08	2,59	0,010
PgF <sub>2α</sub>	15,2 ± 0,43	10,2 ± 0,19	4,49	< 0,001
PgI <sub>2</sub>	82,5 ± 7,06	77,6 ± 11,81	0,34	0,735
TxA <sub>2</sub>	11,0 ± 1,48	7,8 ± 1,69	1,08	0,282

ков, страдающих ОА, обратно коррелировал с концентрацией в крови PgF<sub>2α</sub> ( $r = -0,209$ ,  $P = 0,029$ ) и прямо соотносился с показателями простациклинемии ( $r = +0,201$ ,  $P = 0,035$ ). Увеличение продолжительности заболевания сопровождалось только возрастанием содержания PgI<sub>2</sub> ( $r = +0,218$ ,  $P = 0,022$ ).

В целом подземный стаж шахтеров и длительность болезни от начала ее клинических проявлений влияли на уровень эйкозаноидов в крови (соответственно  $W = 0,627$ ,  $R = 2,067$ ,  $P = 0,003$  и  $W = 0,433$ ,  $R = 1,947$ ,  $P = 0,008$ ), что было нехарактерно для возраста пациентов и их профессии. Последний фактор не оказывал своего воздействия на отдельные показатели простагландинемии. Самые высокие значения PgE<sub>2</sub> установлены у Прох и ПЭС, а наиболее низкие — у ГРОЗ, наибольшие параметры PgF<sub>2α</sub> имели место у ПГР, а наименьшие — у ГРОЗ, PgI<sub>2</sub> — соответственно у ПГР и Креп, TxA<sub>2</sub> — у Прох и у ПЭС. Эти данные отражены в табл. 2.

Уровень простациклинемии у шахтеров с ОА обратно коррелировал с влажностью рабочей зоны ( $r = -0,230$ ,  $P = 0,016$ ) и скоростью потока воздуха в шахте ( $r = -0,231$ ,  $P = 0,015$ ), хотя степень влияния этих горно-геологических факторов на содержание в крови PgI<sub>2</sub> оказалась несущественной.

Концентрации PgE<sub>2</sub> и TxA<sub>2</sub> прямо соотносились с функциональной тяжестью ОА, оцененной по индексу Лансбури (соответственно  $r = +0,233$ ,

$P = 0,014$  и  $r = +0,211$ ,  $P = 0,027$ ). На показатели в крови PgF<sub>2α</sub> и TxA<sub>2</sub> влияла выраженность суставного синдрома с учетом индекса Ричи (BF = 2,02,  $P = 0,006$  и BF = 2,44,  $P = 0,002$ ). Мы считаем, что параметры в крови TxA<sub>2</sub> более 15 нг/мл (> M + 3m больных) у шахтеров с ОА отражают тяжесть течения заболевания.

Как и предполагалось, уровень эйкозаноидов в крови горнорабочих с ОА зависел от реактивного синовита ( $W = 0,883$ ,  $R = 3,475$ ,  $P = 0,011$ ), причем это высоко достоверно ( $P < 0,001$ ) касалось и PgE<sub>2</sub> ( $L = 15,51$ ), и PgF<sub>2α</sub> ( $L = 7,38$ ), и PgI<sub>2</sub> ( $L = 17,94$ ), и TxA<sub>2</sub> ( $L = 5,66$ ). При вторичном воспалении суставной мембраны у шахтеров с ОА средние значения PgE<sub>2</sub>, PgF<sub>2α</sub> и PgI<sub>2</sub> мало отличаются от таковых при отсутствии синовита. В свою очередь, показатели TxA<sub>2</sub> у больных с синовитом оказались в 1,9 раза большими по сравнению с остальными обследованными ( $S = 2,31$ ,  $P = 0,023$ ). Следовательно, высокий уровень тромбоксанемии отражает наличие у больных реактивного воспаления синовии и еще раз указывает на тяжесть течения заболевания.

Не обнаружено влияния на уровень эйкозаноидов в крови шахтеров с ОА сопутствующей вибрационной болезни. Вместе с тем эти показатели зависели от тяжести поражения коленных ( $W = 0,831$ ,  $R = 2,529$ ,  $P = 0,012$ ) и тазобедренных ( $W = 0,775$ ,  $R = 2,297$ ,  $P = 0,008$ ) суставов. Если выраженность

Таблиця 2. Показатели уровня эйкозаноидов в крови при ОА у шахтеров разных профессиональных групп ( $M \pm m$ ), нг/мл

Профессия	Эйкозаноиды			
	PgE <sub>2</sub>	PgF <sub>2α</sub>	PgI <sub>2</sub>	TxA <sub>2</sub>
Прох	3,2 ± 0,19	15,8 ± 0,78	95,6 ± 15,11	14,9 ± 2,77
ПГР	3,0 ± 0,51	16,8 ± 1,65	112,6 ± 39,55	3,3 ± 1,70
ГРОЗ	2,8 ± 0,17	14,0 ± 0,76	93,4 ± 15,77	14,1 ± 4,20
ПЭС	3,2 ± 0,27	15,0 ± 1,24	70,2 ± 18,11	2,9 ± 4,20
Креп	3,0 ± 0,23	15,5 ± 0,92	67,4 ± 9,89	9,8 ± 2,49

коксартроза оказывала воздействие ( $P < 0,001$ ) на содержание  $PgE_2$  ( $L = 3,76$ ),  $PgF_{2\alpha}$  ( $L = 5,97$ ),  $PgI_2$  ( $L = 11,42$ ) и  $TxA_2$  ( $L = 2,54$ ), то гонартроз влиял лишь ( $P = 0,001$ ) на концентрации простаглицина ( $L = 2,34$ ) и тромбоксана ( $L = 2,70$ ). Последний к тому же еще и прямо коррелировал с тяжестью поражения коленных суставов ( $r = +0,251$ ,  $P = 0,008$ ).

Многофакторный дисперсионный анализ показал, что рентгенологические признаки ОА у шахтеров не сказывались на уровне эйкозаноидов в крови, причем это в полной мере касалось сужения суставной щели, остеокистоза, остеофитоза, субхондрального склероза, эпифизарного остеопороза, кальцификатов и лигаментоза.

У шахтеров с ОА эйкозаноиды могут способствовать высвобождению металлопротеиназы-3 (коллагеназы, стромелизина) и металлопротеиназы-9 (желатиназы) из суставных тканей — наиболее агрессивных в отношении хряща и синовиальной жидкости ферментов, что обычно коррелирует со степенью тяжести патологического процесса [9]. Металлопротеиназы взаимно активируют друг друга путем энзиматического расщепления [11]. Под влиянием этих ферментов у шахтеров с ОА может осуществляться деполимеризация протеогликанов с образо-

ванием более мелких белково-полисахаридных комплексов, которые будут покидать хрящ и вызывать протеогликановую недостаточность. В целом при ОА хрящ подвергается катаболическим (резорбция) и анаболическим (формация) процессам, причем первые превышают вторые, что ведет к потере субстанции матрикса и определяется действием гормонов, факторов роста и цитокинов, индуцирующих выработку эйкозаноидов [4, 12, 14].

### ВЫВОДЫ

1. У шахтеров с ОА возрастают в крови концентрации эйкозаноидов (в первую очередь  $PgE_2$  и  $PgF_2$ ), которые способны вызывать деструкцию суставного хряща и реактивное воспаление синовиальной мембраны.

2. Содержание эйкозаноидов при ОА зависит от продолжительности заболевания и подземного стажа работы горняков, обратно коррелирует с возрастом больных, определяется их профессиональной деятельностью, связано с влажностью рабочей зоны, скоростью воздушных потоков в шахте, выраженностью гонартроза и коксартроза.

3. Тяжесть течения ОА у шахтеров отражают показатели тромбоксанемии.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дзяк Г., Симонова Т., Гетман М. Нимесулід в лечении больных ревматоидным артритом и остеоартрозом. Doctor.— 2002.— № 1.— С. 48—51.
2. Ігнатенко Г.А. Остеоартроз у шахтарів // Укр. ревматол. журн., додаток.— 2001.— № 6 (4).— С. 26—27.
3. Лапчинська І.І., Стефанюк М.Ф. Циклооксигеназа-2: активатор чи інгібітор атерогенезу? // Укр. ревматол. журн.— 2003.— № 11 (1).— С. 72—75.
4. Поворознюк В.В. Остеоартроз // Мистецтво лікування.— 2004.— № 9 (3).— С. 16—23.
5. Сняченко О.В., Баринів Е.Ф., Руднев А.С. і др. Распространенность и течение остеоартроза у шахтеров // Арх. клин. експер. мед.— 1995.— № 4 (1).— С. 30—33.
6. Сняченко О.В., Ігнатенко Г.А., Здоховська І.І. і др. Изменения у шахтеров различных видов обмена, системы иммунитета и гормонального статуса в зависимости от горно-геологических условий шахт // Вестн. гигиены эпидем.— 1998.— № 2 (2).— С. 162—165.
7. Яременко О.Б. Сучасна медикаментозна терапія остеоартрозу // Укр. ревматол. журн.— 2003.— № 13 (3).— С. 24—32.
8. Chikanza I., Fernandes L. Novel strategies for the treatment of osteoarthritis // Exp. Opin. Inv. Drugs.— 2000.— N 9 (7).— P. 1499—1510.
9. Hembry R.M., Bagga M.R., Reynolds J.J., Hamblen D.L. Immunolocalisation studies on six matrix metalloproteinases and their inhibitors, TIMP-1 and TIMP-2 in synovia from patients with osteo- and rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis.— 1995.— N 54.— P. 25—32.
10. Kim H.A., Song Y.W. Apoptotic chondrocyte death in rheumatoid arthritis // Arthr. Rheum.— 1999.— N 42 (7).— P. 1528—1537.
11. Koolwijk P., Miltenburg A.M.M., van Erck M.G.M. Activated gelatinase-B (MMP-9) and urokinase-type plasminogen activator in synovial fluids of patients with arthritis: correlation with clinical and experimental variables of inflammation // J. Rheumatol.— 1995.— N 22.— P. 385—393.
12. Lawrence R.C., Helmick C.G., Arnett F.C. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States // Arthr. Rheum.— 1998.— N 41 (5).— P. 778—799.
13. Massy Z.A., Swan S.K. Cyclooxygenase-2 and atherosclerosis: friend or foe? // Nephrol. Dial. Transplant.— 2001.— N 16.— P. 2286—2289.
14. Mehraban F., Tindal M.H., Proffitt M.M., Moskowitz R.W. Temporal pattern of cysteine endopeptidase (cathepsin B) expression in cartilage and synovium from rabbit knees with experimental osteoarthritis: gene expression in chondrocytes in response to interleukin-1 and matrix depletion // Ann. Rheum. Dis.— 1997.— N 56.— P. 108—115.
15. Rossignol M., Leclerc A., Hilliquin P. Primary osteoarthritis and occupations: a national cross sectional survey of 10412 symptomatic patients // Occup. Environ. Med.— 2003.— N 60 (11).— P. 882—886.
16. Salvemini D., Misko T. P., Masferrer J. Nitric oxide activates cyclooxygenase enzymes // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.— 1999.— N 90.— P. 7240—7244.
17. Uno H., Arakawa T., Fukuda T. Nitric oxide stimulates prostaglandin synthesis in cultured rabbit gastric cells // Prostaglandins.— 1997.— N 53.— P. 153—162.

**РІВЕНЬ ЕЙКОЗАНОЇДІВ У КРОВІ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗІ У ШАХТАРІВ****О.В. Сняченко, І.А. Козинська, В.К. Гринь, Є.Д. Єгудіна**

У шахтарів з остеоартрозом зростають у крові концентрації ейкозаноїдів (в першу чергу простагландинів  $E_2$  і  $F_{2\alpha}$ ), що залежить від тривалості захворювання та підземного стажу роботи гірників, обернено корелює з віком хворих, визначається їх професійною діяльністю, пов'язано з вологістю робочої зони, швидкістю повітряних потоків у шахті, виразністю гонартрозу й коксартрозу, а тяжкість перебігу хвороби відображають показники тромбоксанемії.

**BLOOD LEVELS OF EICOSANOIDS AT AN OSTEOARTHRISIS OF MINERS****O.V. Sinyachenko, I.A. Kozinskaya, V.K. Grin, E.D. Egudina**

It has been revealed that in miners with an osteoarthrosis blood eicosanoids levels (first of all of prostaglandins  $E_2$  and  $F_{2\alpha}$ ) were increased and depended on the disease duration and underground experience of work of the miners. They inversely correlated with patients' age and were determined by their professional activity: humidity of a working area, rate of air currents in shaft, expressiveness of gonarthrosis and coxarthrosis. At this the indices of thromboxanemia showed the severity of disease course.