

© ОРУДЖОВ Р.А., ДЖАФАРОВА Р.Э., 2017

УДК 616-099-02:615.9]-092.9

Оруджов Р.А., Джафарова Р.Э.

ИЗУЧЕНИЕ АДАПТАЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ НА ФОНЕ ИНТОКСИКАЦИИ ОРГАНИЧЕСКИМИ РАСТВОРИТЕЛЯМИ В ДОЗАХ МАЛОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ

Азербайджанский медицинский университет, AZ 1022, г. Баку, Азербайджан

Цель исследования – экспериментальное изучение адаптационных изменений организма на фоне ингаляционной интоксикации животных бензолом и ацетоном в дозах малой интенсивности.

Материал и методы. Эксперимент был проведен на 45 белых мышах, разделенных на 3 группы: 1-я группа – интактные животные, 2-я группа подвергалась ингаляционной заправке бензолом в дозе 32,6 мг/л, 3-я группа – ацетоном в дозе 99,0 мг/л. Заправка животных осуществлялась пятикратно в специальных камерах. Абсолютное число эозинофилов, нейтрофилов и лимфоцитов оценивали согласно общепринятым методикам.

Результаты и обсуждение. При 1-м ингаляционном отравлении бензолом после наркоза ректальная температура животных достоверно снижалась на 7,7°C, после 5-й заправки этот показатель уменьшался незначительно. При 1-й заправке животных после их выхода из наркоза количество лейкоцитов уменьшилось на 26,3%, эозинофилов – на 41,2%, нейтрофилов – на 87,6%, лимфоцитов – на 62,8%. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам (нейтрофилы/лимфоциты) снизилось на 39,49%. До 5-й заправки по сравнению с исходными показателями количество лейкоцитов было сниженным на 13,3%, эозинофилов – на 40%, нейтрофилов – на 1,7%, лимфоцитов – на 13,7%, а отношение нейтрофилов к лимфоцитам – на 18,9%. При выходе из наркоза 5-й заправки изменения всех этих показателей были значительно меньше, чем после 1-й заправки: количество лейкоцитов уменьшилось на 13,8%, эозинофилов – на 18,3%, нейтрофилов – на 4,8%, лимфоцитов – на 17,7%, а отношение нейтрофилов к лимфоцитам увеличилось на 16,9%.

При хронической заправке животных ацетоном было установлено, что через 1 мес после начала эксперимента при относительно небольшом увеличении общего количества лейкоцитов за счет эозинофилов, базофилов и лимфоцитов снизилось количество нейтрофилов и моноцитов.

Заключение. При многократном ингаляционном отравлении нефтепродуктами лейкоцитарный сдвиг можно рассматривать как повышение защитной реакции.

Ключевые слова: заправка бензолом; заправка ацетоном; лейкоциты; лимфоциты; эозинофилы; моноциты.

Для цитирования: Оруджов Р.А., Джафарова Р.Э. Изучение адаптационных изменений на фоне интоксикации органическими растворителями в дозах малой интенсивности. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация.* 2017; 20 (3): 148–151. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9537-2017-20-3-148-151>

Для корреспонденции: Джафарова Рена Энвер кызы, д-р биол. наук, доцент, заведующая отделом токсикологии Научно-исследовательского центра Азербайджанского медицинского университета, AZ1022, Азербайджан, г. Баку, ул. Бакиханова, д. 23. E-mail: rjafarova@bk.ru.

Orujov R.A.¹, Jafarova R.A.²

THE STUDY OF ADAPTATIONAL CHANGES AGAINST THE BACKGROUND OF THE INTOXICATION INDUCED BY LOW DOSES OF ORGANIC SOLVENTS

¹Department of Hygiene of Children, Teenagers and Occupational Hygiene of the Azerbaijan Medical University, Baku, AZ 1022, Azerbaijan;

²Research Center of the Azerbaijan Medical University, Baku, AZ 1022, Azerbaijan

Objectives of the study are the experimental study of the adaptational changes occurring in the animal organism against the background of intoxication induced by low doses of benzene and acetone.

Material and methods. There were studied 45 white mice divided into three groups: 1st group was consisted of intact animals; 2nd group included animals exposed to benzene through inhalation at a concentration of 32,6 mg/l; 3rd group included animals exposed to acetone at a concentration of 99,0 mg/l. Animals were poisoned five times in special chambers. Eosinophil, neutrophil and lymphocyte blood count (absolute) was determined according to common procedures.

Results and discussion. After general anesthesia the benzene poisoning for the first time resulted in statistically significant reduction of the body temperature by 7,7°C, while after the 5th poisoning procedure this index was reduced slightly. Upon the first poisoning procedure in the animals after their emergence from anesthesia the leukocyte count was reduced by 26,3%, while eosinophil, neutrophil and lymphocyte counts were reduced by 41,3, 87,6 and 62,8% accordingly. The neutrophil to lymphocyte ratio (neutrophil/lymphocyte) was reduced by 39,49%. Before the fifth poisoning procedure, relative to baseline values, the reduction in lymphocyte count amounted to 13,3%; in eosinophil, neutrophil and lymphocyte counts – to 40,0, 1,7 and 13,7% accordingly, while the neutrophil/lymphocyte ratio was reduced by 18,9%. After the emergence of the animals from anesthesia of the fifth poisoning procedure, the changes observed in the above-mentioned indices were much less than the changes caused by the first poisoning. Thus, reduction in lymphocyte count amounted to 13,8%; in eosinophil, neutrophil and lymphocyte counts – to 18,3, 4,8 and 17,7% accordingly, while the neutrophil/lymphocyte ratio was increased by 16,9%.

The results of chronic acetone poisoning of the animals show that after one month from the beginning of the study, the

number of neutrophils and monocytes was reduced due to the slight reduction in the quantity of eosinophils, neutrophils and lymphocytes.

Conclusion. The shifts in the leukocytic response due to repeated exposure to petroleum products through inhalation may be considered as the intensification of protective reaction.

Keywords: benzene poisoning; acetone poisoning; leucocytes; lymphocytes eosinophils; monocytes.

For citation: Orujov R.A., Jafarova R.A. The study of adaptational changes against the background of the intoxication induced by low doses of organic solvents. *Mediko-sotsial'naya ekspertiza i reabilitatsiya (Medical and Social Expert Evaluation and Rehabilitation, Russian Journal)*. 2017; 20 (3): 148–151. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9537-2017-20-3-148-151>

For correspondence: Rena E. Dzhafarova, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Chief of the Department of Toxicology of the Research Center of the Azerbaijan Medical University, Baku, AZ 1022, Azerbaijan. E-mail: rjafarova@bk.ru.

Conflict of interest The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment The study had no sponsorship.

Received 24 May 2017

Accepted 20 June 2017

Современное развитие техники и технологии в различных отраслях промышленного производства привело к существенным изменениям производственной среды с гигиенической точки зрения. Наблюдается значительное уменьшение количественных и качественных показателей производственных вредностей, снижение факторов профессионального риска здоровью работающих.

Внедрение в производство современной технологии, повышение производственной культуры на предприятиях, повсеместная механизация и автоматизация производственных операций сопровождаются существенным снижением уровня вредных факторов производства. В связи с этим формируется практически новая ситуация в производстве – наблюдается неблагоприятное действие на организм факторов малой интенсивности. В таких условиях эффект воздействия факторов малой интенсивности на организм рабочего персонала развивается медленно, сначала снижается общая реактивность, затем развивается предпатологическое состояние.

По мнению многих исследователей [1–3], важным профилактическим подходом к снижению уровня профессиональных заболеваний в области гигиены труда является своевременное диагностирование действия факторов малой интенсивности с целью выявления предпатологического состояния. Для достижения этой цели необходимы разработка и научное обоснование точных, объективных и в то же время простых и доступных тестов, направленных на выявление начальных и тонких показателей неблагоприятного воздействия.

Исследованиями многих авторов показана взаимосвязь нервной, эндокринной и других систем с системой крови. Авторами установлено, что при возбуждении симпатической системы увеличивается количество лейкоцитов, эозинофилов и нейтрофилов, а при активности адаптивных гормонов коры надпочечников уменьшается количество эозинофилов на 50% и более. Считается, что об активности минералокортикоидов можно судить по отношению нейтрофилов к лимфоцитам. Все эти изменения должны базироваться не на относительном, а на абсолютном количестве форменных элементов белой крови [4–7].

Значительное место среди вредных для здоровья факторов производственной среды отводится наиболее широко распространённым продуктам перера-

ботки нефти – бензолу и его соединениям, бензину и ацетону [8]. Интенсивный рост производства и применения этих веществ в современных условиях во всем мире повлек за собой увеличение контингента лиц, подвергающихся их воздействию. Вместе с тем установлено, что эти неэлектролиты являются весьма агрессивными веществами, которые при попадании в организм могут привести к различным патологическим реакциям в зависимости от концентрации, условий воздействия и других факторов среды [6, 9].

Цель исследования – экспериментальное изучение адаптационных изменений организма на фоне интоксикации органическими растворителями (продуктами перегонки нефти) малой интенсивности.

Материал и методы

Эксперимент был проведен на 45 белых мышах массой 18–22 г, разделённых на 3 группы по 15 животных в каждой. В 1-ю группу вошли интактные животные, 2-я группа подвергалась ингаляционной заправке бензолом в дозе 32,6 мг/л, 3-я группа – ацетоном в дозе 99,0 мг/л.

Учитывая, что адаптация к углеводородам может быть вызвана не только хроническим действием, но и при повторных острых интоксикациях, заправку животных проводили минимальными для каждого углеводорода наркотическими концентрациями с повторяющимися промежутками в 2 дня – острые эксперименты. Заправку животных осуществляли пятикратно в специальных камерах объемом 700 л. Воздух в камерах непрерывно перемешивался вентилятором.

Кровь животных обследовали общепринятым методом. Учитывая малое количество эозинофилов в лейкоцитарной формуле, в наших экспериментальных исследованиях мы оценивали абсолютное число эозинофилов камерным методом. Нейтрофилы и лимфоциты вычисляли по относительным показателям лейкоформулы с пересчётом в абсолютные величины с учётом общего количества лейкоцитов согласно общепринятым методикам.

Вне опытов все животные по содержанию и питанию находились в одинаковых условиях. Все эксперименты на животных проводились согласно Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г.).

Статистическую обработку полученных результа-

тов проводили параметрическим методом с использованием *t*-критерия Стьюдента и непараметрическим определением значений *U* для критерия Вилкоксона–Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

Результаты исследований показали, что при 1-м ингаляционном отравлении бензолом после наркоза ректальная температура животных достоверно снижалась на 7,7°C (с 36,80±0,18 до 29,10±0,48°C; $p < 0,001$). После 5-й затравки этот показатель уменьшался незначительно – с 36,70±0,17°C (до затравки) до 34,90±0,80°C (после затравки), т. е. происходила адаптация к действию бензола. Сохранение постоянной температуры тела свойственно теплокровным животным, и в этом участвуют весьма сложные механизмы. При одинаковых метеорологических условиях в эксперименте теплопродукция связана с окислительными процессами в связи с энергозатратами, но они ничтожны в условиях наркоза. Щитовидная железа усиливает окислительные процессы, что повышает температуру тела. Это состояние корригируется адаптивными гормонами коры надпочечников, что снижает температуру [2, 5]. Следовательно, в нашем эксперименте в адаптации принимали участие гормоны коры надпочечников, однако по мере развития адаптации их роль в этом снижалась.

На фоне интоксикации бензолом изучалось изменение состава форменных элементов крови. На рисунке представлена динамика изменения лейкоцитарной реакции до и после однократной и пятикратной ингаляционной затравки животных (исходные показатели перед 1-й затравкой принимали за 100%). Установлено, что при 1-й затравке животных после их выхода из наркоза количество лейкоцитов уменьшилось на 26,3% и составляло 73,7% от исходного уровня. Отмечалось также снижение количества эозинофилов – до 41,2%, нейтрофилов – до 87,6%, лимфоцитов – до 62,8%. В соответствии с этим произошло повышение отношения нейтрофилов к лимфоцитам (нейтрофилы/лимфоциты) на 39,49%. С учётом уменьшения количества эозинофилов и увеличения соотношения нейтрофилов к лимфоцитам после 1-й затравки можно сделать заключение о включении в

защитную реакцию гормонов коры надпочечников.

Эксперименты показали, что до 5-й затравки по сравнению с исходными показателями количество лейкоцитов было сниженным на 13,3%, эозинофилов – на 40%, нейтрофилов – на 1,7%, лимфоцитов – на 13,7%, а отношение нейтрофилов к лимфоцитам – на 18,9%. При выходе из наркоза 5-й затравки изменения всех этих показателей были значительно меньше, чем после 1-й затравки: количество лейкоцитов уменьшилось на 13,8%, эозинофилов – на 18,3%, нейтрофилов – на 4,8%, лимфоцитов – на 17,7%, а отношение нейтрофилов к лимфоцитам увеличилось на 16,9%. Таким образом, изменение исследуемых показателей по сравнению с исходным состоянием после 1-й затравки значительно больше, чем изменения после 5-й затравки по сравнению с показателями до 5-й затравки.

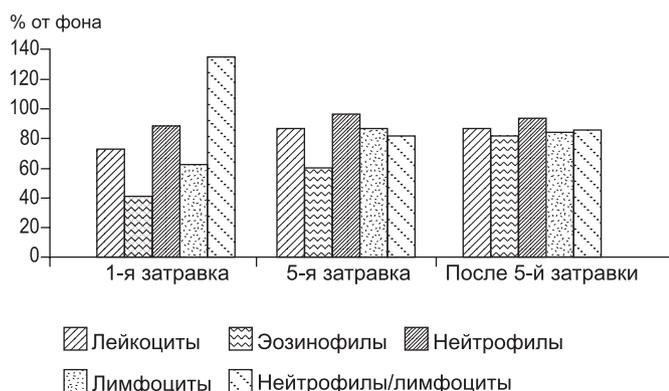
Результаты наших исследований согласуются с результатами многочисленных исследований различных авторов и подтверждают связь между лейкоцитарной реакцией при нейрогуморальных и эндокринных воздействиях различного характера [4].

Приведённые данные позволяют заключить, что в развитии адаптации принимают участие нейроэндокринные механизмы – при наступлении адаптации уменьшается роль нейроэндокринных механизмов. Работы Селье и его последователей, а также многочисленные исследования, проводившиеся разными авторами, убедительно показали, что всякое достаточно интенсивное, даже кратковременное воздействие стимулирует функцию гипофизарно-адреналовой системы. Это в большинстве случаев оказывает положительное влияние на организм, повышает сопротивляемость действующему агенту и способствует появлению неспецифической резистентности [7, 10].

Установилось мнение, что адаптацию к токсическим веществам нельзя рассматривать как благополучие. Скорее возникшие в организме изменения следует расценивать как первую фазу интоксикации. Это объясняется тем, что при отсутствии клинических проявлений защитные механизмы находятся на пределе своих возможностей, и любое дополнительное воздействие ведет к заболеванию. Эти болезни обычно рассматривают как непрофессиональные, так как не связывают их с условиями профессиональной деятельности человека. Если же «срыв» адаптации вызван продолжающимся действием того же токсического вещества, какое вызвало адаптацию, тогда наблюдаются явно специфические для данного вещества клинические проявления [5, 10].

Проведённые нами экспериментальные исследования на животных позволили установить механизм неспецифических защитных реакций на уровне целостного организма, их выраженность и последовательность вплоть до возникновения адаптации, когда более высокие концентрации по сравнению с концентрациями, вызывающими адаптацию организма, переносятся животными без последствий. Также было установлено, что чем больше выражена адаптация, тем больше погибало животных при дополнительном воздействии.

При хронической затравке животных ацетоном было показано, что через 1 мес после начала эксперимента при относительно небольшом увеличении общего количества лейкоцитов за счет эозинофилов,



Изменения абсолютного числа форменных элементов белой крови

Динамика лейкоцитарной реакции при хронической затравке животных пороговыми концентрациями ацетона

Форменные элементы белой крови	Фон	Через 1 мес, %	Через 3 мес, %
Лейкоциты	100%	135,5	268,0
Эозинофилы		327,7	639,9
Базофилы		375,2	320,4
Нейтрофилы		88,2	153,4
Лимфоциты		159,2	129,6
Моноциты		85,4	62,8

базофилов и лимфоцитов снизилось количество нейтрофилов и моноцитов (см. таблицу). Такая реакция указывает на уменьшение первой симпатомиметической фазы защитных реакций, т. е. на снижение сопротивляемости организма. Превалирование базофилов над эозинофилами симптоматично для снижения активности щитовидной железы. При этом отсутствие снижения количества эозинофилов свидетельствует о том, что адаптивные гормоны коры надпочечников не включились в защитную реакцию. Превалирование лимфоцитов над нейтрофилами служит показателем снижения активности минералокортикоидов. Вместе с тем уменьшение количества нейтрофилов и моноцитов может быть показателем снижения фагоцитарной ёмкости крови.

Через 3 мес от начала затравки продолжало увеличиваться общее количество лейкоцитов по сравнению с фоном за счет всех форменных элементов белой крови, кроме моноцитов. При этом эозинофилы превалировали над базофилами, а нейтрофилы над лимфоцитами.

Заключение

На основании проведённых исследований можно отметить, что при многократном ингаляционном отравлении нефтепродуктами – органическими растворителями сдвиг лейкоцитарной реакции можно рассматривать как повышение симпатомиметической защитной реакции, т. е. как смену фазы снижения сопротивляемости ее подъёмом без проявления адаптации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каримова Л.К., Гизатуллина Д.Ф. Ранние признаки воздействия вредных производственных факторов на организм работающих в современных нефтехимических производствах. *Гигиена и санитария*. 2012; (2): 38–40.
2. Blanco A., Blanco G. Chapter 26 – Biochemical Bases of Endocrinology (II) Hormones and Other Chemical Intermediates. *Medical Biochemistry*. 2017; 573–644.
3. Wen H., Yuan L., Wei C., Zhao Y., Qian Y., Ma P. et al. Effects of combined exposure to formaldehyde and benzene on immune cells in the blood and spleen in Balb/c mice. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2016; 45: 265–73.

4. Гриневич В.В., Волкова О.В., Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в системе: гипоталамус–гипофиз–кора надпочечников при воспалении. *Успехи современного естествознания*. 2003; (5): 10–4.
5. Geering B., Stoeckle Ch., Conus S., Hans-Uwe S. Living and dying for inflammation: neutrophils, eosinophils, basophils. *Trends in Immunology*. 2013; 34 (8): 398–409.
6. Yang J., Bai W., Niu P., Tian L., Gao A. Aberrant hypomethylated STAT3 was identified as a biomarker of chronic benzene poisoning through integrating DNA methylation and mRNA expression data. *Experimental and Molecular Pathology*. 2014; 96 (3): 346–53.
7. Kerzic P.J., Liu W.S., Pan M.T., Fu H., Zhou Y., Schnatter A.R. et al. Analysis of hydroquinone and catechol in peripheral blood of benzene-exposed workers. *Chemico-Biological Interactions*. 2010; 184 (1–2): 182–8.
8. Кушнерова Н.Ф., Фоменко С.Е., Кушнерова Т.В., Другова Е.С. Влияние ацетона на физиологические и биохимические показатели эритроцитов крыс и их коррекция экстрактом из калины (*Viburnum sargentii*). *Наркология*. 2010; (2): 48–54.
9. Злобина Л.Ю. Шпагина Л.А., Паначева Л.А. Профессионально обусловленные гемопатии и профессиональные заболевания крови. *Медицина труда и промышленная экология*. 2008; (11): 15–20.
10. Chen Y., Sun P., Guo X., Gao A. MiR-34a, a promising novel biomarker for benzene toxicity, is involved in cell apoptosis triggered by 1,4-benzoquinone through targeting Bcl-2. *Environmental Pollution*. 2017; 221: 256–65.

REFERENCES

1. Karimova L.K., Gizatullina D.F. Earlier signs of exposure to harmful production factors on the body of workers in modern petrochemical industries. *Gigiena i sanitariya*. 2012; (2): 38–40. (in Russian)
2. Blanco A., Blanco G. Chapter 26 – Biochemical Bases of Endocrinology (II) Hormones and Other Chemical Intermediates. *Medical Biochemistry*. 2017; 573–644.
3. Wen H., Yuan L., Wei C., Zhao Y., Qian Y., Ma P. et al. Effects of combined exposure to formaldehyde and benzene on immune cells in the blood and spleen in Balb/c mice. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2016; 45: 265–73.
4. Grinevich V.V., Volkova O.V., Akmaev I.G. Neuroimmunendocrine interactions in the system: the hypothalamus-pituitary-adrenal cortex in inflammation. *Uspekhi sovremennoego estestvoznaniya*. 2003; (5): 10–4. (in Russian)
5. Geering B., Stoeckle Ch., Conus S., Hans-Uwe S. Living and dying for inflammation: neutrophils, eosinophils, basophils. *Trends in Immunology*. 2013; 34 (8): 398–409.
6. Yang J., Bai W., Niu P., Tian L., Gao A. Aberrant hypomethylated STAT3 was identified as a biomarker of chronic benzene poisoning through integrating DNA methylation and mRNA expression data. *Experimental and Molecular Pathology*. 2014; 96 (3): 346–53.
7. Kerzic P.J., Liu W.S., Pan M.T., Fu H., Zhou Y., Schnatter A.R. et al. Analysis of hydroquinone and catechol in peripheral blood of benzene-exposed workers. *Chemico-Biological Interactions*. 2010; 184 (1–2): 182–8.
8. Kushnerova N.F., Fomenko S.E., Kushnerova T.V., Drugova E.S. Influence of acetone on physiological and biochemical parameters of rat erythrocytes and their correction with extract from viburnum (*Viburnum sargentii*). *Narkologiya*. 2010; (2): 48–54. (in Russian)
9. Zlobina L.Yu. Shpagina L.A., Panacheva L.A. Professionally conditioned gemepatii and professional blood diseases. *Medit-sina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2008; (11): 15–20. (in Russian)
10. Chen Y., Sun P., Guo X., Gao A. MiR-34a, a promising novel biomarker for benzene toxicity, is involved in cell apoptosis triggered by 1,4-benzoquinone through targeting Bcl-2. *Environmental Pollution*. 2017; 221: 256–65.

Поступила 24.05.17
 Принята в печать 20.06.17