

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА В ГИГИЕНЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИИ

УДК 613.6+665.71

DOI: 10.21668/health.risk/2017.4.12

ИЗМЕНЕНИЕ СОСТОЯНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ НА ФОНЕ ИНТОКСИКАЦИИ БЕНЗОЛОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Р.А. Оруджев, Р.Э. Джафарова

Азербайджанский медицинский университет, Азербайджан, AZ1022, г. Баку, ул. Бакиханова, 23

Бензол является распространенным фактором химического риска для здоровья человека. Целью исследований явилось изучение состояния нервной системы и системы крови на фоне интоксикации бензолом в эксперименте. Острый эксперимент был поставлен на 45 белых мышах пятикратной заправкой бензолом; хронический – на 72 кроликах, подвергавшихся ингаляционному воздействию бензолом на протяжении 4 месяцев повышающимися и колеблющимися концентрациями. В крови определяли число ретикулоцитов, эозинофилов, базофилов, эритроцитов, скорость оседания эритроцитов, время свертывания крови, ретракцию кровяного сгустка, время рекальцификации плазмы, толерантность плазмы к гепарину, протромбиновое время, протромбиновый индекс, концентрацию фибриногена, фибринолитическую активность крови, содержание ацетилхолина, холинэстеразы. В моче – содержание адреналина, норадреналина, дофамина и диоксифенилаланина.

Результаты острых экспериментов показали, что однократное действие бензола оказывает на центральную нервную систему наркотический эффект, характеризующийся фазами возбуждения и торможения. Повторная экспозиция бензолом сопровождалась сокращением времени пребывания животных в наркотическом состоянии. При этом сначала происходит повышение градиента «нейтрофил/лейкоцит» до 139,50 % от фонового показателя, а в последующих заправках этот показатель снижается.

При хроническом воздействии интермиттирующими и возрастающими концентрациями бензола со стороны морфологической картины периферической крови животных, центральной и вегетативной нервной системы происходят соответствующие изменения.

Таким образом, исследования выявили, что действие бензола в малых концентрациях вызывает выраженные сдвиги со стороны белой крови и катехоламинов (адреналина, норадреналина, дофамина и дигидроксифенилаланина). Выявление признаков истощения эндогенного резерва катехоламинов – дигидроксифенилаланина, а также эозинофило-базофильная диссоциация являются прогностически неблагоприятным признаком, так как именно в эти сроки (на 4-м месяце заправки) появляются уже существенные изменения в крови – лейкопения, нейтропения, лимфо- и моноцитопения. Причем режим колеблющейся концентрации бензола оказывает более выраженное токсическое действие по сравнению с действием режима возрастающей концентрации токсиканта.

Ключевые слова: заправка бензолом, интоксикация, нервная система, наркотическое состояние, гематограмма, катехоламины, ацетилхолин, холинэстеразы.

Предприятия нефтеперерабатывающей и нефтехимической промышленности с гигиенической точки зрения характеризуются наличием в воздухе рабочей зоны многочисленных потенциально опасных веществ, являющихся химическими факторами риска как для здоро-

вья работников этих предприятий, так и для всего населения [12, 15].

Среди продукции нефтехимической промышленности наиболее широко применяемыми считаются бензин, ацетон и бензол. Самый токсичный из них – бензол [5, 10]. Это вещество

© Оруджев Р.А., Джафарова Р.Э., 2017

Оруджев Рагим Алмамед оглы – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гигиены детей, подростков и гигиены труда (e-mail: rjafarova@bk.ru; тел: (+99450) 551-68-32).

Джафарова Рена Энвер кызы – доктор биологических наук, заведующий отделом токсикологии Научно-исследовательского центра (e-mail: renaenver@gmail.com; тел: (+99412) 594-54-16)

в больших концентрациях действует на центральную нервную систему (ЦНС) как наркотик, а при хроническом действии малых доз – становится ядом крови и кроветворных органов [13, 14, 17]. Также известно, что в зависимости от концентрации бензол, попадая в организм, может приводить к различным патологическим реакциям. Клинических проявлений при этом может не быть на протяжении длительного времени, но воздействие бензола на организм представляет значительную опасность в плане отдаленных последствий: развития лейкозов, генетических нарушений, истощения всего комплекса защитно-приспособительных реакций [12, 15].

На сегодняшний день установлена связь между лейкоцитарной реакцией и нейрогуморальными и эндокринными изменениями организма [9, 14]. Так, при возбуждении симпатической нервной системы увеличивается число лейкоцитов, эозинофилов и нейтрофилов, а при активности адаптивных гормонов коры надпочечников уменьшается количество эозинофилов на 50 % и более [4, 9]. Считается, что по величине отношения нейтрофилов к лимфоцитам можно судить об активности минералокортикоидов [9, 17].

Учитывая тесную взаимосвязь между состоянием нейроэндокринной системы и периферической кровью, определена **цель работы** – изучить состояние этих двух систем на фоне острой и хронической интоксикации бензолом.

Материалы и методы. Проведены острые и хронические эксперименты на двух видах лабораторных животных (белые мыши, кролики).

Острый эксперимент был поставлен на 45 безлинейных белых мышах, выращенных в виварии Научно-исследовательского центра Азербайджанского медицинского университета. Вес мышей – 18–22 г. Животные были разделены на две группы: 1-я – интактные животные, 2-я – подвергающиеся ингаляционной затравке бензолом в дозе 32,6 мг/л с повторяющимися промежутками в два дня.

Хронической затравке бензолом подвергались 72 кролика рода «шиншилла». Интоксикация проводилась ежедневно на протяжении 4 месяцев, по 4 часа, с одним свободным от затравки днем в неделю, с месячным восстановительным периодом после завершения затравки. Средняя затравочная концентрация бензола

в камерах состояла в пределах 1240 ± 82 мг/м³. Животные были разделены на три группы: I группа подвергалась затравке повышающимися концентрациями бензола, II группа – колеблющимися (интермиттирующими) концентрациями, III группа – действию бензола не подвергалась (животные группы контроля).

В качестве затравочного материала использовался бензол ЧДА (чистый для анализа) (ГОСТ 5055-75)¹. Концентрацию бензола в затравочных камерах проверяли регулярно путем анализа воздуха. Воздух в камерах непрерывно перемешивался вентилятором.

Режим повышающихся концентраций создавался путем введения в камеру по 0,25 пороговой концентрации каждые 15 минут, учитывая, что порог вредного действия бензола составляет 2000 мг/м³ [13].

При режиме колеблющихся концентраций бензол в камеру подавался через 30 мин в таком количестве, чтобы концентрации резко колебались. В отдельные периоды камера открывалась для проветривания на 20 минут. При этом последовательность концентраций каждого дня менялась на протяжении 12 дней (табл. 1), а затем повторялась в таком же порядке в течение 4 месяцев.

Таблица 1

Режим затравки животных колеблющимися (интермиттирующими) концентрациями бензола

День затравки	Концентрации бензола в камере, в долях от пороговой								
	1-й	0,25	2,0	0	5,25	0,5	0	6,0	0
2-й	5,0	0	1,75	0	4,0	0,25	0	4,5	0,5
3-й	4,5	0,25	0	3,75	0	0,5	0	1,5	5,5
4-й	2,0	0	4,5	0	2,5	0	5,0	0,25	1,75
5-й	1,75	0,25	0	4,75	0	1,25	0	6,0	2,0
6-й	1,25	6,0	0	0,25	0	5,5	0	2,0	1,0
7-й	0,25	0	2,5	0	4,75	1,5	0	3,75	3,25
8-й	0,5	1,25	0	5,75	0	2,5	0	1,5	4,5
9-й	4,75	0	1,25	0	4,5	0	1,5	2,25	1,75
10-й	2,0	0,25	0	6,75	0	4,0	0	0,5	2,5
11-й	4,0	0	0,25	0	5,75	0,5	1,5	0	4,0
12-й	0,25	4,75	1,0	0	3,75	0	1,25	0	5,0

Кровь для исследования брали утром до кормления из краевой вены уха кроликов и хвостовой вены мышей. Число ретикулоцитов подсчитывали в препаратах, крашенных бриллиантовым крезиловым синим методом Паппенгейма.

¹ ГОСТ 5955-75. Реактивы. БЕНЗОЛ: Государственный стандарт союза ССР [Электронный ресурс]. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/gost-5955-75> (дата обращения: 08.07.2017).

Для камерного подсчета эозинофилов кровь разводили жидкостью, предложенной И.С. Пиралашвили [11], камерный подсчет базофилов производили по модификации М.П. Вильчинского [2].

Исследованы также скорость оседания эритроцитов, кислотоустойчивость эритроцитов. Кислотная стойкость эритроцитов определялась по методу И.А. Терскова и И.И. Гительзона в модификации А.И. Воробьева [2]; ацетилхолин (АХ) – по методу С. Хестрина [16], холинэстеразы (ХЭ) – по методу Э.Ш. Матлина [7]. Был применен триоксииндоловый флуориметрический метод определения адреналина (А), норадреналина (НА), дофамина (ДА) и диоксифенилаланина (ДОФА) в одной порции мочи [13]. Для выяснения состояния свертывающей системы крови определялось время свертывания крови (ВСК), ретракция кровяного сгустка (РКС), время рекальцификации плазмы (ВРП), толерантность плазмы к гепарину (ТПГ), протромбиновое время и протромбиновый индекс, концентрация фибриногена, фибринолитическая активность крови (ФА) [1, 6].

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.)².

Установление статистически значимых различий между сравниваемыми группами проводилось с использованием параметрического критерия Стьюдента. Выявление причинно-следственных связей между факторами воздействия и эффектом осуществлялось применением многофакторных корреляционных анализов и других методов математической статистики.

Результаты и их обсуждение. Данные острых экспериментов показали, что однократное действие бензола оказывает на ЦНС наркотический эффект, характеризующийся фазами возбуждения и торможения. Причем повторная экспозиция бензолом сопровождается сокращением времени пребывания животных в наркотическом состоянии. Например, при 5-кратном воздействии на животных бензолом время сокращается от $34,60 \pm 3,05$ мин до $12,27 \pm 3,71$ мин, что оценивается как наступление адаптации животных к действию бензола [9, 10].

Картина элементов лейкоформулы при однократном и повторном воздействии бензола (в % от фона, взятого за 100)

Показатель	Режим действия вещества	
	однократное действие	повторное действие
Лейкоциты	73,70	86,70
Эозинофилы	41,20	60,0
Нейтрофилы	87,60	98,30
Лимфоциты	62,80	86,30
Нейтрофилы/лимфоциты (Н/Л)	139,50	81,10

Из материалов табл. 2, отражающих изменение картины крови при разных режимах воздействия бензола, видно, что после выхода животных из наркотического состояния происходит достоверное снижение количества лейкоцитов и их специфических форм. Значительное уменьшение количества лимфоцитов способствует возрастанию градиента «нейтрофил/лейкоцит» (Н/Л) до 139,50 % от фонового показателя.

При повторном действии токсиканта произошли изменения состояния компонентов крови, отличающиеся от исходного состояния показателей до первой затравки. Эти изменения выразились в увеличении числа лейкоцитов при снижении градиента Н/Л. Абсолютное число эозинофилов вернулось к исходному числу до первой затравки (см. табл. 2).

При хроническом воздействии интермиттирующими и возрастающими концентрациями бензола со стороны морфологической картины периферической крови животных (кроликов) наблюдалось значительное снижение количества эритроцитов (рис. 1) и гемоглобина, более заметно проявляющихся на 1-м месяце хронической затравки интермиттирующими концентрациями.

К концу наблюдаемого периода происходила некоторая нормализация состава красной крови, о чем свидетельствует приближенное к фоновому показателю и контрольному уровню количество эритроцитов (у подопытных животных – $(9,20 \pm 0,30) \cdot 10^{12}/л$, у контрольных животных – $(10,40 \pm 0,15) \cdot 10^{12}/л$, фоновый уровень – $(11,30 \pm 0,40) \cdot 10^{12}/л$).

² Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях [Электронный ресурс]. – Страсбург, 18 марта 1986 г. – 13 с. – URL: https://www.google.ru/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKewiN3a_4xYnYAhWEdpoKHZgKA28QFggoMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.msu.ru%2Fbioetika%2Fdoc%2Fkonv.doc&usq=AOvVaw3WKRaGp7t3GzjhmVfzym7 (дата обращения: 10.06.2017).

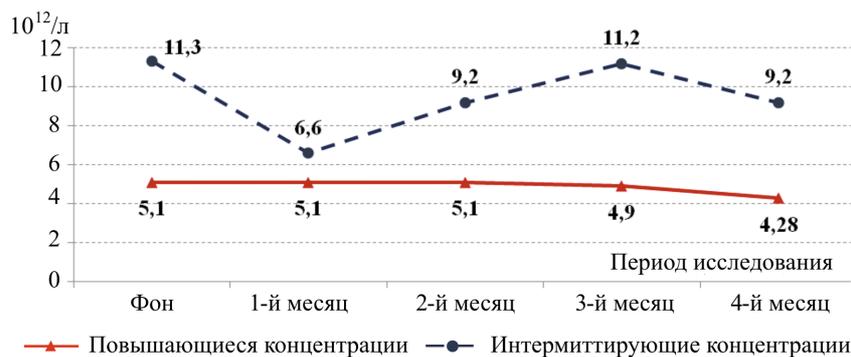


Рис. 1. Динамика изменения количества эритроцитов в периферической крови у животных при разных режимах воздействия малых концентраций бензола (показатели достоверны по сравнению с контролем, $p < 0,01$)

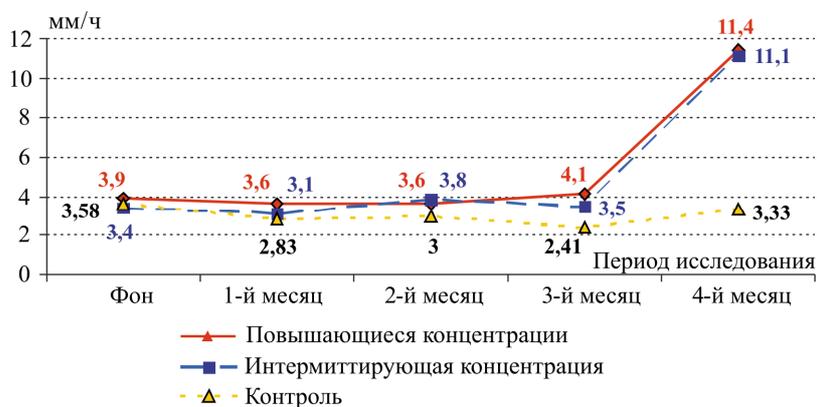


Рис. 2. Динамика изменения общей скорости оседания эритроцитов периферической крови животных при хронической ингаляционной заправке бензолом (показатели достоверны по сравнению с контролем, $p < 0,05$)

У этой группы животных установлено также увеличение скорости оседания эритроцитов, более выраженно проявляющееся к концу 4-го месяца хронического действия бензола (рис. 2).

Наряду с некоторыми количественными изменениями, исследования показали ряд качественных сдвигов в картине красной крови, о чем свидетельствуют изменения кислотоустойчивости эритроцитов, выражающиеся в отклонении кислотных эритрограмм вправо. Появление этих изменений в конце 2-го месяца воздействия бензола указывает на образование в периферической крови молодых, более устойчивых к воздействию кислой среды эритроцитов.

Как видно из табл. 3, месячная экспозиция бензолом животных привела к снижению эозинофильно-базофильного градиента на 61,80 % за счет резкого повышения числа базофилов (187,70 %, $p < 0,01$) при малозначимом повышении числа эозинофилов (107,70 %, $p < 0,05$).

Таблица 3

Динамика показателей свертывающей системы крови и эозинофильно-базофильной ассоциации

Показатель	Срок исследования и величина показателя (в % от исходного уровня)			
	1-й месяц	2-й месяц	3-й месяц	4-й месяц
Эозинофилы/базофилы	61,80	110,20	100,0	112,40
Ретракция кровяного сгустка	123,1*	128,4*	140,4*	140,0*
Время свертывания крови	112,70	125,50*	144,50*	147,50*
Время рекальцификации плазмы	109,30	101,20	107,60	106,70
Протромбиновое время	04,50	94,0	97,80*	94,0
Протромбиновый индекс	94,10	102,30	99,30	101,20
Толерантность плазмы к гепарину	115,40	97,60	145,9*	178,8*

Примечание: * – показатели, достоверно отличные от контроля ($p < 0,02$).

Указанные изменения сопровождались, главным образом, повышением показателя ретракции кровяного сгустка (123,1 %, $p < 0,02$). Также наблюдалась тенденция к удлинению времени свертывания крови (112,7 %, $p < 0,02$) и рекальцификации плазмы (109,3 %, $p < 0,02$).

В последующие месяцы эксперимента постепенно возрастало время свертывания крови (125,50–147,50 %, $p < 0,001$), ретракция кровяного сгустка (128,4–140,0 %, $p < 0,01$) и только через три месяца повысилась толерантность плазмы к гепарину (145,9–178,8 %, $p < 0,02$) (см. табл. 3). Эти данные свидетельствуют о постепенном увеличении антикоагуляционных свойств крови. Вместе с тем на фоне отмеченных изменений в свертывающей системе крови нами не наблюдалось специфического для бензола кровотечения, чему соответствуют данные об отсутствии эозинофильно-базофильной диссоциации. Последнее объясняется увеличением числа эозинофилов.

Под влиянием повышающихся концентраций бензола максимальное отклонение количества лейкоцитов от исходных значений наступило на 2-м месяце воздействия в сторону повышения: от 9,95 до $13,08 \cdot 10^3$ мкл (рис. 4). К концу 4-го месяца заправки у этой группы животных количество лейкоцитов снизилось до $5,95 \pm 0,49 \cdot 10^3$ мкл.

Восстановление показателей до исходного уровня в течение месяца после прекращения заправки животных свидетельствует об обратимости наступивших изменений.

Сдвиги в лейкоцитарной формуле животных второй группы носили более выраженный характер. Так, волнообразные изменения содержания лейкоцитов и их специфических элементов при воздействии бензола в режиме интермиттирующей концентрации сопровождалось увеличением числа лейкоцитов на 1-м месяце заправки (от 10,13 до $13,94 \cdot 10^3$ мкл). К концу

периода наблюдений выявлено существенное снижение количества лейкоцитов у подопытных кроликов ($5,30 \cdot 10^3$ мкл). Следует отметить, что статистически достоверный (по сравнению с исходным уровнем) низкий уровень количества лейкоцитов в конце месячного восстановительного периода (исходный уровень – $10,13 \pm 0,60 \cdot 10^3$ мкл, уровень в восстановительном периоде – $6,18 \pm 0,73 \cdot 10^3$ мкл) может свидетельствовать о значительном снижении реактивности организма животных при воздействии интермиттирующей концентрации бензола.

Изменения в показателях лейкоцитарной формулы появились в конце 1-го месяца заправки. Эти изменения характеризовались увеличением количества нейтрофилов (нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево), а также лимфоцитозом и моноцитозом. К концу заправочного периода сдвиги в лейкоцитарной формуле у подопытных животных имели противоположную направленность: отмечались абсолютная нейтропения, лимфоцитопения и моноцитопения. Через один месяц после прекращения контакта животных с бензолом полного восстановления показателей (возвращение к исходным величинам) не произошло, что может свидетельствовать либо о недостаточном восстановительном периоде, либо о значительном снижении реактивности организма.

Таким образом, изучение состояния лейкоцитарной реакции подопытных животных на действие бензола в разных режимах интоксикации показало, что режим колеблющейся концентрации бензола оказывает более выраженное действие по сравнению с действием режима возрастающей концентрации токсиканта. Так, достоверное снижение уровня лейкоцитов, соответствующее 3-м и 4-м месяцам заправки при обоих режимах интоксикации животных,

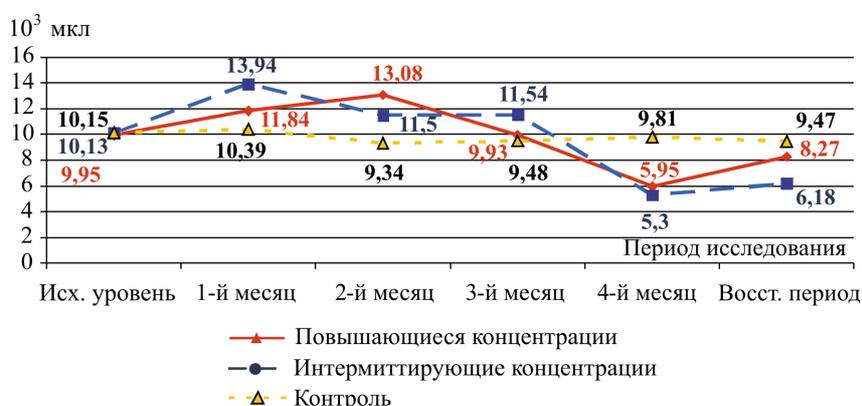


Рис. 3. Динамика изменений лейкоцитов в периферической крови животных, подвергавшихся хронической заправке бензолом (показатели достоверны по сравнению с контролем, $p < 0,01$)

не нормализовалось в месячном восстановительном периоде у животных, находящихся в условиях интермиттирующей концентрации бензола. Следовательно, колеблющиеся в течение затравочного периода концентрации вещества вызывали более значимые изменения в организме животных, что приводило к истощению адаптационных механизмов.

Полученные нами данные экспериментальных исследований были проанализированы по обмену катехоламинов, системы ацетилхолин – холинэстераза. Установлено, что реактивные изменения симпатoadренальной системы характеризуются определенным, неоднозначным в различные сроки действия интермиттирующих концентраций бензола уровнем активности процессов биосинтеза, секреции, элиминации и метаболизма катехоламинов. Первая стадия реакции возникла на 1-м месяце опыта и характеризовалась синхронной активацией симпатoadренальной системы (САС), когда увеличивалась экскреция адреналина, норадреналина, дофамина и ДОФА с мочой (рис. 4). Причем на этой стадии у подопытных кроликов более существенно увеличивалась активность симпатической нервной системы, так как количество НА – основного медиатора симпатической нервной системы, возрастало несколько больше, что вызывало относительное снижение отношения А/НА.

К концу периода экспозиции отмечалась вторая стадия реакции, которую можно обозначить как фазу диссоциации секреторно-

симпатической активности. При этом выявлено дальнейшее повышение концентрации НА, некоторое относительное снижение уровня А, дофамина и ДОФА в моче.

После первоначального повышения резервных возможностей САС и увеличения уровня предшественников в моче во второй стадии наблюдаются признаки истощения эндогенного резерва катехоламинов – ДОФА (рис. 4).

Одновременно с активацией симпатической нервной системы определялась и активация сопряженной с ней парасимпатической нервной системы, что выражалось в увеличении содержания ацетилхолина в крови, повышении активности ацетилхолинэстеразы и снижении бутирилхолинэстеразы. К концу периода наблюдений активность бутирилхолинэстеразы снизилась, а уровень АХ оставался высоким (табл. 4).

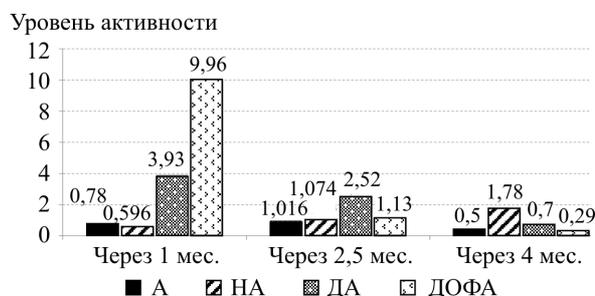


Рис. 4. Содержание катехоламинов и их предшественников в суточной моче у кроликов при хронической затравке интермиттирующими концентрациями бензола (А – адреналин, НА – норадреналин, ДА – дофамин, ДОФА – диоксифенилаланин)

Т а б л и ц а 4

Содержание ацетилхолина и активность холинэстеразы у кроликов при воздействии малых концентраций бензол

Группа животных и режим затравки	Период исследования, мес.	Исследуемые показатели и их величины		
		АХ, мкг %	ИХ, мкг/мин	ЛХ, мкг/мин
I. Повышающиеся концентрации	Исходный уровень (фон)	0,20 ± 0,02	0,89 ± 0,05	0,29 ± 0,05
	Через 1	0,33 ± 0,04	0,66 ± 0,06	0,38 ± 0,10
	Через 2	0,46 ± 0,03	0,92 ± 0,03	0,32 ± 0,02
	Через 3	0,49 ± 0,03	0,98 ± 0,04	0,20 ± 0,01
	Через 4	0,40 ± 0,02	0,99 ± 0,08	0,19 ± 0,01
II. Интермиттирующие концентрации	Исходный уровень (фон)	0,22 ± 0,03	0,94 ± 0,14	0,28 ± 0,04
	Через 1	0,34 ± 0,05	0,69 ± 0,09	0,44 ± 0,12
	Через 2	0,50 ± 0,06	1,14 ± 0,04	0,32 ± 0,02
	Через 3	0,51 ± 0,04	1,26 ± 0,08	0,21 ± 0,01
	Через 4	0,46 ± 0,04	1,08 ± 0,12	0,18 ± 0,01
Контроль	Исходный уровень (фон)	0,21 ± 0,01	0,87 ± 0,07	0,27 ± 0,03
	Через 1	0,22 ± 0,02	0,89 ± 0,08	0,26 ± 0,03
	Через 2	0,20 ± 0,02	0,93 ± 0,03	0,27 ± 0,03
	Через 3	0,22 ± 0,02	0,90 ± 0,04	0,26 ± 0,04
	Через 4	0,21 ± 0,02	0,87 ± 0,04	0,25 ± 0,03

Результаты наших исследований и работы других ученых [8, 12, 13, 17] показывают, что первичная реакция организма на токсическое действие бензола проявляется со стороны системы периферической крови, которая в свою очередь дает информацию о состоянии симпатической нервной системы. Следовательно, первичная реакция организма на эндогенное раздражение выражается в возбуждении симпатической нервной системы с соответствующим повышением симпатической активности крови. Первичное усиление симпатической активности крови является «пусковым» моментом для компенсаторной реакции парасимпатической нервной системы и других корригирующих систем [9, 15].

Выводы. Таким образом, действие бензола в малых концентрациях вызывало перестройку ряда регулирующих систем в организме подопытных животных. Причем наиболее

выраженные и ранние сдвиги определялись со стороны белой крови и катехоламинов (адреналина, норадреналина, дофамина и ДОФА). Выявление признаков истощения эндогенного резерва катехоламинов – ДОФА, а также эозинофильно-базофильная диссоциация являются прогностически неблагоприятным признаком, так как именно в эти сроки (на 4-м месяце заправки) появляются уже существенные изменения в крови – лейкопения, нейтропения, лимфо- и моноцитопения. При этом режим колеблющейся концентрации бензола оказывает более выраженное токсическое действие по сравнению с действием режима возрастающей концентрации токсиканта. В восстановительном периоде у животных, находящихся в условиях интермиттирующей концентрации бензола, сниженный на 3-м и 4-м месяце уровень лейкоцитов не доходил до нормальных значений.

Список литературы

1. Баландина А.Н., Пантелеев М.А., Атауллаханов Ф.И. Система свертывания крови и ее регуляция // *Природа*. – 2011. – № 3. – С. 32–38.
2. Вильчинский М.П. Упрощенная методика избирательной окраски базофильных гранулоцитов крови // *Лабораторное дело*. – 1972. – № 1. – С. 58–59.
3. Воробьев А.И. Изучение кислотоустойчивости эритроцитов в гематологической клинике // *Актуальные вопросы гематологии*. – 1960. – № 2. – С. 314–316.
4. Зюбина Л.Ю., Шпагина Л.А., Паначева Л.А. Профессионально обусловленные гемопатии и профессиональные заболевания крови // *Медицина труда и промышленная экология*. – 2008. – № 11. – С. 15–20.
5. Куценко С.А. Основы токсикологии. – СПб., 2004. – 570 с.
6. Лабораторные методы исследования системы свертывания крови: методические рекомендации / И.Н. Бокарев, А.М. Доронина, Т.В. Козлова [и др.]. – М.: АТГПСС им. А. Шмидта-Б.А. Кудряшова, 2011. – 15 с.
7. Матлина Э.Ш., Прихожан В.М. К методике определения холинэстеразы в крови // *Лабораторное дело*. – 1961. – № 6. – С. 10–12.
8. Михайлова И.В. Оценка воздействия бензола и хрома на факторы естественной резистентности в эксперименте // *Российский иммунологический журнал*. – 2014. – Т. 8, № 3 (17). – С. 454–457.
9. Оруджев Р.А. Некоторые показатели адаптационных сдвигов организма при повторных острых интоксикациях углеводородами // *Здоровье*. – 2014. – № 3. – С. 112–117.
10. Оруджев Р.А. Различия в действии промышленных наркотиков на примере бензола, бензина и ацетона // *Азмеджурнал*. – 2014. – № 2. – С. 95–98
11. Пиралашвили И.С. К методике подсчета эозинофилов в периферической крови // *Лабораторное дело*. – 1962. – № 3. – С. 20–22.
12. Aberrant hypomethylated STAT3 was identified as a biomarker of chronic benzene poisoning through integrating DNA methylation and mRNA expression data / J. Yang, W.n Bai, P. Niu, L. Tian, A. Gao // *Experimental and Molecular Pathology*. – 2014. – Vol. 96, № 3. – P. 346–353
13. Analysis of hydroquinone and catechol in peripheral blood of benzene-exposed workers / P.J. Kerzic [et al.] // *Chemico-Biological Interactions*. – 2010. – Vol. 184. – P. 182–188
14. Cortisol levels and leukocyte population values in transported and exercised horses after acupuncture needle stimulation / M. Rizzo [et al.] // *Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research*. – 2017. – Vol. 18. – P. 56–61
15. Effects of combined exposure to formaldehyde and benzene on immune cells in the blood and spleen in Balb/c mice / H. Wen, L. Yuan, C. Wei, Y. Zhao, Y. Qian, P. Ma, S. Ding, X. Yang, X. Wang // *Environmental Toxicology and Pharmacology*. – 2016. – Vol. 45. – P. 265–273.

16. Hestrin S. The relation acetylcholine and other carbocholine acidi derivatwes with hydroxylamine and its analytical application // J. biol. Chem. – 1949. – Vol. 180, № 1. – P. 249–251.

17. Living and dying for inflammation: neutrophils, eosinophils, basophils / B. Geering, Ch. Stoeckle., S. Conus, S. Hans-Uwe // Trends in Immunology. – 2013. – Vol. 34, № 8. – P. 398–409.

Оруджев Р.А., Джафарова Р.Э. Изменение состояния нервной системы и показателей периферической крови на фоне интоксикации бензолом в эксперименте // Анализ риска здоровью. – 2017. – № 4. – С. 108–116. DOI: 10.21668/health.risk/2017.4.12

UDC 613.6+665.71

DOI: 10.21668/health.risk/2017.4.12.eng

CHANGES IN THE NERVOUS SYSTEM STATE AND PERIPHERAL BLOOD PARAMETERS UNDER BENZENE INTOXICATION DURING AN EXPERIMENT

R.A. Orujov, R.E. Dzhafarova

Azerbaijan Medical University, 23 Bakikhanova Str., Baku, AZ1022, Azerbaijan

Benzene is a widely spread chemical health risk factor. Our research goal was to examine the nervous system state and the blood system state under benzene intoxication during an experiment. An acute experiment was performed on 45 white mice with 5-fold poisoning with benzene; a chronic one was performed on 72 rabbits being under inhalation exposure to benzene during 4 months, its concentrations increasing and fluctuating. We determined the following blood parameters: number of reticulocytes, eosinophils, basocytes, and erythrocytes; erythrocytes sedimentation rate; blood clotting period; blood clot retraction; plasma re-calcification period; plasma tolerance to heparin; prothrombin time; prothrombin index; fibrinogen concentration; blood fibrinolytic activity; acetylcholine and choline esterase contents. We also determined adrenalin, noradrenalin, dopamine, and dihydroxyphenylalanine contents in urine.

Acute experiments results revealed that one-time exposure to benzene exerted a narcotic effect on the central nervous system which had an excitation phase and inhibition phase. Under a repeat exposure to benzene animals' drug intoxication was shorter. And here neutrophils / leucocytes gradient first increased to 139.5 % from its standards value and then when down under consequent intoxications.

We detected relevant changes in morphological picture of animals' peripheral blood and their central and vegetative nervous system under chronic exposure to intermittent and increasing benzene concentrations.

So, our research revealed that effects exerted by benzene in small concentrations led to apparent shifts in white blood and catecholamines (adrenalin, noradrenalin, dopamine, and dihydroxyphenylalanine). We also detected certain signs that catecholamines endogenous reserves (dihydroxyphenylalanine) were depleted and, and also signs of eosinophils-basocytes dissociation; such prognostic signs were considered to be unfavorable as it was exactly at that moment of time (the 4th month of poisoning) when substantial changes (leucopenia, granulopenia, lymphopenia, and monocytopenia) occurred in blood. Fluctuating benzene concentrations exerted more apparent toxic effects in comparison with simply increasing toxicant concentrations.

Key words: benzene poisoning, intoxication, nervous system, drug intoxication, hemogram, catecholamines, acetylcholine, choline esterase.

References

1. Balandina A.N., Pantelev M.A., Ataulakhanov F.I. Sistema svertyvaniya krovi I ee regulyatsiya [Blood clotting system and its regulation]. *Priroda*, 2011, no. 3, pp. 32–38 (in Russian).

2. Vil'chinskii M.P. Uproshchennaya metodika izbiratel'noi okraski bazofil'nykh granulotsitov krovi [Simplified methodology for selective stain of blood basocyte granulocytes]. *Laboratornoe delo*, 1972, no. 1, pp. 58–59 (in Russian).

© Orujov R.A., Dzhafarova R.E., 2017

Ragim A. Orujov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at Children and Teenagers Hygiene and Occupational Hygiene Department (e-mail: rjafarova@bk.ru; tel.: +9 (9450) 551-68-32).

Rena E. Dzhafarova – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Toxicology of the Scientific Research Center (e-mail: renaenver@gmail.com; tel.: +9 (9412) 594-54-16).

3. Vorob'ev A.I. Izuchenie kislotoustoichivosti eritrotsitov v gematologicheskoi klinike [Examination of erythrocytes resistance to acid in a hematological clinic]. *Aktual'nye voprosy gematologii*, 1960, no. 2, pp. 314–316 (in Russian).
4. Zyubina L.Yu., Shpagina L.A., Panacheva L.A. Professional'no obuslovlennye gemopatii i professional'nye zabolevaniya krovi [Industrially mediated hemopathies and occupational diseases of blood]. *Meditsinatruda i promyshlennayaekologiya*, 2008, no. 11, pp. 15–20 (in Russian).
5. Kutsenko S.A. Osnovy toksikologii [Basics of toxicology]. St. Petersburg, 2004, 570 p. (in Russian).
6. Bokarev I.N., Doronina A.M., Kozlova T.V. [et al.]. Laboratornye metody issledovaniya sistemy svertyvaniya krovi: metodicheskie rekomendatsii [Laboratory techniques for blood clotting system examination: methodical guidelines]. Moscow, ATGPSS, Publ., 2011, 15 p. (in Russian).
7. Matlina E.Sh., Prikhozhan V.M. K metodike opredeleniya kholinesterazy v krovi [On methodology for choline esterase detection in blood]. *Laboratornoe delo*, 1961, no. 6, pp. 10–12 (in Russian).
8. Mikhailova I.V. Otsenka vozdeistviya benzola i khroma na faktory estestvennoi rezistentnosti v eksperimente [Impact assessment of benzene and chrome on the natural resistance factors in the experiment]. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal*, 2014, vol. 8, no. 3 (17), pp. 454–457 (in Russian).
9. Orujov R.A. Nekotorye pokazateli adaptatsionnykh sdvigoov organizma pri povtornykh ostrykh intoksikatsiyakh uglevodorodami [Specific parameters of adaptation shifts in a body under repeat acute intoxications with hydrocarbons]. *Zdorov'e*, 2014, no. 3, pp.112–117 (in Russian).
10. Orujov R.A. Razlichie v deistvii promyshlennykh narkotikov na primere benzola, benzina i atsetona [Differences in effects exerted by industrial drugs on the examples of benzene, petrol, and acetone]. *Azmedzhurnal*, 2014, no. 2, pp. 95–98 (in Russian).
11. Piralashvili I.S. K metodike podscheta eozinofilov v perifericheskoi krovi [On methodology for calculating eosinophils in peripheral blood]. *Laboratornoe delo*, 1962, no. 3, pp. 20–22 (in Russian).
12. Yang J., Bai W.n, 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, vol. 96, no. 3, pp. 346–353.
13. Wen H., Yuan L., Wei C., Zhao Y., Qian Y., Ma P., Ding S., Yang X., Wang X. 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, vol. 45, pp. 265–273.
14. Hestrin S. The relation acetylcholine and other carbocholine acidi derivatwes with hydroxylamine and its analytical application. *J. biol. Chem*, 1949, vol.180, no.1, pp. 249–251.
15. Kerzic P.J. [et al.]. Analysis of hydroquinone and catechol in peripheral blood of benzene-exposed workers. *Chemico-Biological Interactions*, 2010, vol. 184, pp. 182–188.
16. Geering B., Stoeckle Ch., Conus S., Hans-Uwe S. Living and dying for inflammation: neutrophils, eosinophils, basophils. *Trends in Immunology*, 2013, vol. 34, no. 8, pp. 398–409.
17. Rizzo M. [et al.]. Cortisol levels and leukocyte population values in transported and exercised horses after acupuncture needle stimulation. *Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research*, 2017, vol. 18, pp. 56–61.

Orujov R.A., Dzhafarova R.E. Changes in the nervous system state and peripheral blood parameters under benzene intoxication during an experiment. Health Risk Analysis, 2017, no. 4, pp. 108–116. DOI: 10.21668/health.risk/2017.4.12.eng

Получена: 11.07.2017

Принята: 18.12.2017

Опубликована: 30.12.2017