



Лейкоцитарная реакция как маркер предпатологических сдвигов при бензольной интоксикации

Азербайджанский медицинский университет, Баку

Резюме. Бензол является одним из распространенных загрязнителей окружающей среды и даже в малых дозах приводит к снижению резистентности организма. В этой связи должен быть установлен критерий, позволяющий выявлять ранние стадии отравления. С этой целью изучено изменение форменных элементов периферической крови на фоне затравки экспериментальных животных малыми дозами бензола. Эксперименты проводились на 36 кроликах, разделенных на 3 группы: 1-я группа подвергалась затравке повышающимися концентрациями бензола, 2-я группа колеблющимися, 3-я группа – контрольные животные. Хронические затравки проводились на протяжении 4 месяцев. Определение в периферической крови животных общего числа лейкоцитов, эозинофилов, базофилов, нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов, а также их качественных характеристик (форма клеток ядра, наличие цитоплазматической зернистости, вакуолей и т. п.) показало, что по сравнению с контрольной группой в 1-й группе происходят значительные изменения изучаемых показателей. Максимум изменений приходился на конец третьего месяца. При этом на фоне лейкоцитоза и эозинофилии происходил нейтрофильный сдвиг влево регенераторного типа, а содержание лимфоцитов достигло верхней границы нормы. Через месяц после прекращения контакта с бензолом показатели нормализовались, достигнув исходных и контрольных значений. Во 2-й группе через месяц произошло значительное увеличение общего числа лейкоцитов и эозинофилов. К концу эксперимента наступила лейкопения. Через месяц после прекращения контакта с бензолом не все показатели вернулись к уровню исходных значений, что указывает на недостаточный восстановительный период для данного режима затравки.

Ключевые слова: отравление, бензол, лейкоциты, эозинофилы, базофилы, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, форменные элементы периферической крови, нейтрофильный сдвиг влево, восстановительный период, резистентность организма.

Введение. При решении задач раннего выявления действия на организм химических веществ важное место отводится разработке методик, интегрально отражающих изменения функционального состояния целостного организма или отдельных его функций. Особое значение имеют методики, характеризующиеся высокой чувствительностью к действию тех концентраций химических веществ, которые встречаются в реальных условиях, к примеру, компонентов нефти и нефтепродуктов. Известно, что малые концентрации углеводородов нефти не всегда вызывают специфические сдвиги. Эти сдвиги часто бывают едва уловимы в тех или иных функциях организма и расцениваются как неспецифические [2–6]. Поэтому при характеристике реакций организма на воздействие химического раздражителя малой интенсивности оправдывает себя выбор лабильных систем и функций. К ним в первую очередь относится гомеостаз крови и состояние форменных элементов крови. Наиболее обширную и разнообразную информацию об изменениях в организме человека несут лейкоциты.

Изучение морфологических сдвигов периферической крови при хронической бензольной интоксикации привлекало к себе внимание многих исследователей [7–11] в связи с токсическим и прежде всего лейкотоксическим действием бензола. Однако большинство опубликованных работ посвящено описанию вы-

раженных, а порой и далеко зашедших случаев хронического отравления бензолом. Изменения крови, обнаруживаемые в подобных случаях, могут служить симптомом, характеризующим течение и тяжесть болезненного процесса, но не сигналом, предупреждающим о надвигающейся опасности.

Таким образом, бензол, являясь одним из наиболее распространенных загрязнителей окружающей среды, в производственных условиях приводит к снижению резистентности организма. В связи с этим очень важно найти критерий, позволяющий выявить именно стадию предпатологии.

Цель исследования. Изучение изменений форменных элементов периферической крови на фоне затравки экспериментальных животных малыми дозами бензола.

Материалы и методы. Эксперименты проводились на 36 кроликах-самцах массой тела 2,1–2,3 кг в начале опыта. Кролики были разделены на три равные группы: 1-я группа подвергалась затравке повышающимися концентрациями бензола, 2-я – колеблющимися, в 3-ю группу входили контрольные животные, не подвергающиеся действию бензола. Вне опытов все животные по содержанию и питанию находились в одинаковых условиях. Все эксперименты на живот-

ных проводились согласно Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях [1].

Хронические затравки осуществлялись на протяжении 4 месяцев, ежедневно по 4 ч с одним свободным от затравки днем в неделю. В постановке эксперимента максимально имитировались условия производства, где рабочие чаще всего подвергались воздействию химических веществ, концентрация которых постоянно изменялась в течение рабочего дня. Поэтому эксперименты проводились в двух вариантах. В одном из них концентрации химических веществ постепенно на протяжении каждого дня повышались, а в другом – резко колебались, при этом средняя за время затравки концентрация не превышала пороговую по расчету. Фактически (судя по анализам) средняя концентрация бензола находилась в пределах 1240 ± 82 мг/м³. Подсчет форменных элементов (лейкоцитов, эозинофилов, базофилов, нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов) в периферической крови животных всех групп производился до эксперимента (до начала затравок), во время затравок в конце каждого месяца (на протяжении 4 месяцев), а также спустя месяц после прекращения контакта с бензолом. При этом определялись не только количественные, но и качественные характеристики (форма клеток ядра, наличие цитоплазматической зернистости, вакуолей и т. п.).

Результаты и их обсуждение. Выявлено, что исходные показатели лейкоцитарной формулы у животных всех групп были практически одинаковы. Показатели лейкоцитарной формулы контрольной группы представлены в таблице 1.

В периферической крови животных 1-й группы (табл. 2) через месяц после начала эксперимента достоверно увеличилось число лейкоцитов и базофилов, появилась тенденция к росту эозинофилов. В формуле нейтрофилов существенных изменений не произошло, за исключением увеличения числа палочкоядерных клеток; незначительно снизилось число лимфоцитов. Однако уже через два месяца произошли заметные количественные и качественные изменения как по сравнению с исходными, так и данными контрольной группы. При этом продолжало увеличиваться общее число лейкоцитов, эозинофилов; в формуле нейтрофилов произошел сдвиг влево. Вместе с тем в отдельных мазках были обнаружены юные формы клеток, уменьшилось относительное содержание сегментоядерных нейтрофилов по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$). Содержание лимфоцитов и моноцитов не претерпело достоверных изменений.

Максимум сдвигов в показателях пришелся на конец третьего месяца. При этом произошли изменения всех показателей по сравнению с исходными

Таблица 1

Динамика показателей лейкоцитарной формулы кроликов контрольной группы, %

Показатель	Эозинофилы	Базофилы	Нейтрофилы				Лимфоциты	Моноциты
			М	Ю	П	С		
Исходный фон	5,9±1,0	0,6±0,09	–	–	2,7±0,4	56,8±2,8	29,0±2,6	5,4±1,1
Через 1 мес.	6,9±0,7	0,4±0,1	–	–	2,7±0,4	53,1±3,0	31,3±2,0	5,8±0,9
Через 2 мес.	7,8±1,0	0,7±0,08	–	–	3,0±0,6	50,8±3,4	32,7±1,9	5,8±0,5
Через 3 мес.	7,5±1,0	0,8±0,1	–	–	3,5±0,6	49,6±3,5*	32,5±3,1	6,5±0,7
Через 4 мес.	8,3±1,4	0,8±0,05	–	–	2,8±0,5	51,3±2,9	29,6±2,5	6,9±1,2
Через 1 мес. после эксперимента	7,2±1,3	0,7±0,06	–	–	2,8±0,3	52,8±2,5	30,5±1,8	6,3±1,0

Примечание: * – различия с фоновым значением, $p < 0,05$.

Таблица 2

Динамика показателей лейкоцитарной формулы кроликов 1-й группы при повышающихся концентрациях бензола, %

Показатель	Эозинофилы	Базофилы	Нейтрофилы				Лимфоциты	Моноциты
			М	Ю	П	С		
Исходный фон	6,1±0,8	0,7±0,06	–	–	2,9±0,6	50,4±4,5	33,1±3,8	6,3±0,8
Через 1 мес.	4,6±0,7	0,4±0,05*	–	–	1,9±0,3	47,8±2,5	39,3±2,3	4,6±0,5*
Через 2 мес.	3,5±0,8*	–	–	–	2,7±0,4	45,9±1,1	42,8±2,4*	4,5±0,3*
Через 3 мес.	4,8±1,3	–	–	–	1,7±0,3*	56,8±4,5	3,7±5,9	5,6±0,6
Через 4 мес.	11,9±1,4*	–	–	–	3,8±0,5	55,0±3,3	20,8±5,1*	9,7±0,9*
Через 1 мес. после эксперимента	6,4±0,9	0,6±0,04	–	–	22,5±0,5	52,1±2,7	1,7±1,6	5,0±0,4

Примечание: * – различия с фоновым значением, $p < 0,05$.

Таблица 3

Динамика показателей лейкоцитарной формулы кроликов 2-й группы при колеблющихся концентрациях бензола, %

Показатель	Эозинофилы	Базофилы	Нейтрофилы				Лимфоциты	Моноциты
			М	Ю	П	С		
Исходный фон	7,1±1,0	0,8±0,1	–	–	2,4±0,3	58,3±3,5	26,0±3,4	5,0±0,7
Через 1 мес.	15,5±1,2*	–	–	1,3±0,2	3,8±0,3*	3,0±2,7*	36,9±2,8*	9,4±1,5*
Через 2 мес.	13,8±1,9*	–	–	1,1±0,3	4,4±0,5*	0,6±1,9*	24,7±3,6	5,1±0,7
Через 3 мес.	10,2±0,9*	–	–	–	7,0±0,6*	58,5±2,0	19,6±1,2*	4,7±0,3
Через 4 мес.	4,4±0,6*	0,7±0,08	–	–	16,2±1,7*	55,2±3,1	20,6±1,2*	1,6±0,4*
Через 1 мес. после эксперимента	4,9±0,8*	0,6±0,1	–	–	9,7±2,3*	4,1±4,0*	44,1±4,0*	2,8±0,8*

Примечание: * – различия с фоновым значением, $p < 0,05$.

величинами: на фоне лейкоцитоза и эозинофилии нейтрофильный сдвиг влево регенераторного типа стал более выраженным, а содержание лимфоцитов достигло верхней границы нормы, достоверно ($p < 0,05$) увеличившись по сравнению с контрольной группой.

К концу эксперимента наступило угнетение лейкопоэза – снижение общего числа лейкоцитов ниже исходных и контрольных цифр ($p < 0,05$), уменьшилась степень эозинофилии и количество юных форм нейтрофилов, сохранилась тенденция к относительно лимфоцитозу. Через месяц после прекращения контакта с бензолом показатели нормализовались, достигнув исходных и контрольных значений.

Таким образом, выявлена высокая чувствительность исследуемых показателей периферической крови к действию повышающихся концентраций бензола. При этом максимум напряжения компенсаторно-приспособительных реакций пришелся на конец третьего месяца эксперимента, а затем наступило истощение и угнетение компенсаторных механизмов. Восстановление показателей в течение месяца свидетельствует об обратимости наступивших изменений.

Во 2-й группе животных, подвергшихся действию колеблющихся концентраций бензола, динамика показателей носила несколько иной характер. В целом, изменения показателей во 2-й группе отличаются от показателей 1-й группы, носят более ранний и выраженный характер (табл. 3). Так, уже через месяц произошло значительное увеличение общего числа лейкоцитов и эозинофилов. Среди нейтрофилов произошел сдвиг влево; появилась тенденция к моноцитозу и относительно лимфоцитозу. Еще через месяц активация лейкопоэза сменилась его угнетением, достоверным по сравнению с исходной и контрольной величинами.

К концу третьего месяца вновь был выявлен лейкоцитоз со сдвигом формулы влево до юных форм нейтрофилов, при этом изменения носили более выраженный характер, а в ряде клеток появилась токсическая цитоплазматическая зернистость. К концу эксперимента наступило угнетение лейкопоэза, развилась лейкопения, увеличилось число палочкоядер-

ных нейтрофилов с дегенеративными изменениями в клетках. Через месяц после прекращения контакта с бензолом не все показатели вернулись к уровню исходных значений, что говорит о недостаточном восстановительном периоде для данного режима затравки.

Заключение. Установлено, что показатели белой крови высокочувствительны к действию бензола. При этом колеблющиеся в течение дня концентрации вещества вызывают более резкие сдвиги, что приводит к быстрейшему и более глубокому срыву адаптации.

Литература

1. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях / Серия европейских договоров № 123. – Страсбург, 1986. – 13 с.
2. Искандаров, А.Б. Оценка загрязнения атмосферного воздуха в Ташкенте / А.Б. Искандаров // Гиг. и санит. – 2010. – № 1. – С. 34–56.
3. Логвиненко, И.И. Интегральный методический подход к сохранению профессионального здоровья нефтяников на севере-западной Сибири / И.И. Логвиненко [и др.] // Мед. труда и пром. экол. – 2011. – № 2. – С. 9–12.
4. Оруджов, Р.А. Влияние производственных вредностей малой интенсивности на организм работающих / Р.А. Оруджов // Акт. вопр. гигиены в условиях науч.-тех. прогресса. V съезд гигиенистов, сан. врачей, эпидемиологов, микробиологов и инфекционистов. – Ташкент, 1987. – С. 194–196.
5. Оруджов, Р.А. Ранняя диагностика и профилактика при интоксикации бензолом малой интенсивности: учебно-методическое пособие / Р.А. Оруджов – Баку: АМУ, 2010. – 11 с.
6. Тарасова, Л.А. Современные формы профессиональных заболеваний / Л.А. Тарасова, Н.С. Сорокина // Мед. труда и пром. экол. – 2003. – № 5. – С. 29–33.
7. Bogdanský, D.F. Benzol poisoning as a possible hazard in chemical laboratories / D.F. Bogdanský // Biochem. Biophys. acta. – 1970. – Vol. 211. – P. 521–524.
8. Hestrin, S. The relation acetylcholine and other carbocholine acidi derivatwes with hydroxylamine and its analytical application / S. Hestrin // J. biol. Chem. – 1949. – Vol. 180, № 1. – P. 249–251.
9. Huaxiao, W. Effects of combined exposure to formaldehyde and benzene on immune cells in the blood and spleen in Balb c mice / W. Huaxiao [et al.] // Environmental Toxicology and Pharmacology. – 2016. – Vol. 45. – P. 265–273.
10. Jing, Y. Aberrant hypomethylated STAT3 was identified as a biomarker of chronic benzene poisoning through integrating

DNA methylation and mRNA expression data / Y. Jing [et al.] // Experimental and Molecular Pathology. – 2014. – Vol. 96, Issue 3. – P. 346–353.

11. Kerzic, P.J. Analysis of hydroquinone and catechol in peripheral blood of benzene-exposed workers / P.J. Kerzic [et al.] // Chemico-Biological Interactions. – 2010. – Vol. 184, Issues 1–2. – P. 182–188.

R.A. Orujev, R.E. Jafarova

Leukocytic reaction as a marker of prepathological shifts in cases of benzene poisoning

Abstract. Benzene is one of the most widespread environmental contaminants, which is able to reduce the body resistance even at low doses. Therefore, certain criteria should be developed that allow to identify the early stages of intoxication. With this objective in view, we studied the changes occurring in peripheral blood elements against the background of intoxication of the experimental animals with low doses of benzene. 36 experimental rabbits, divided into three groups, were used for the study. The rabbits in the first and second group were exposed accordingly to gradually increased and fluctuated concentrations of benzene, whereas the third group was used as the control group. Chronic exposure to benzene continued for 4 months. Determination of peripheral blood total leukocyte, eosinocyte, basocyte, neutrophil, lymphocyte and monocyte counts as well as their qualitative characterization (such as cell nucleus shape, existence of cytoplasmic grains and vacuoles and etc.) revealed that the study characteristics of the 1st group exhibit significant changes as compared to the control group. The maximal amplitudes of these changes were observed at the end of the third month. At the same time, left neutrophilic shift of regenerative type was observed, while the lymphocyte count reached the upper normal level. One month after the benzene exposure termination all indicators were normalized and returned to baseline and control levels. In the 2nd group, the total count of leukocytes and eosinocytes significantly increased one month after the beginning of the study. The rabbits within the group developed leukopenia by the end of the study. Not all indicators returned to baseline levels one month after termination of benzene exposure, which reflects the insufficiency of this period for the recovery after such scheme of exposure.

Key words: poisoning, intoxication, benzene, leukocytes, eosinocytes, basocytes, neutrophils, lymphocytes, monocytes, formed elements of peripheral blood, neutrophil shift to the left, recovery period, organism resistance.

Контактный телефон: +994-505-516-832; e-mail: rjafarova@bk.ru