

Features of the Mechanism of Development and Course of Pneumonia Under Exposure to the Organism of Pesticides

Kurambaev Yakhshimurat Bekzhanovich,
Tashkent State Dental Institute,
Karimova Zevara Khadzhibaevna
Termez branch of the Tashkent Medical Academy.

Aim of inquiry: The aim of presented work is to study the features of mechanism of the development and course of experimental pneumonia against a background of body intoxication by pesticide of OPC - antio group.

Key words: pesticide, pneumonia, organophosphorous compound (OPC) - antio, respiratory diseases, hemodynamics, microcirculation, metabolism.

Subject of inquiry: 4995 people living in Buvaydin district in Fergana region, 223 cats of males and females 2,2 - 4,5 kg by mass.

Methods of inquiry: the technique of sampling complex study of common morbidity rate, physiological, morphological, electrophysiological, biochemical, statistical.

The results achieved: the work has been first carried out complex experimental and clinical study in laboratory animals (cats) with pneumonia models and spread of respiratory diseases in children, especially, pneumonia in areas of intensive pesticide use. It has been established that mechanism of the development and pneumonia course against a background of body intoxication by OPC- antio is associated, first of all, with disorders of central respiratory regulation and also function of respiratory muscles to a considerable degree and its biomechanics. It has been first demonstrated, that the specific feature of external respiration in mechanism of the development and experimental pneumonia course is the decrease of respiratory volume at the expense of elevation of resistive and elastic respiratory resistance and increase of its respiratory rate mainly at the expense of prolongation of expiration phase. Disorders of microcirculation and hemodynamics in lungs have been shown an important link of particularity of acute pneumonia against a background of body intoxication by high doses of OPC- antio, effecting on clinical course and outcome, It has been established that leading cause of the and economy of external respiration falling under the tissue hypoxia are disorders of regular respiration and function of respiratory muscles lipid peroxidation, metabolic acidosis, disturbance of phospholipid compound of lung parenchyma, and also restriction of oxygen diffusion from air into blood and from blood into tissue, First presented, that the occurrence of acute pneumonia and respiratory diseases were noted more frequently in those cotton grown regions where pesticides were used larger in comparison with cattle-breeding regions.

Practical value: the development of fundamentally new approach to correction and prevention of respiration disorders, metabolism and tissue hypoxia. It has been demonstrated that elevation of body resistance to severe is possible under the increase of oxygen consumption mainly at the expense of condition improving to diffuse it from blood into tissue. It has been established that in order to achieve the positive result contacted with pesticides, it is necessary to reduce simultaneously the degree of metabolic acidosis, POL inhibition in biological membranes and normalization of phospholipid compound of tissues. It has been first shown that antioxidant Ionol (Dibunol) can be used equally with common used antidotes additionally to traditional therapy. These data have been applied to set up principally a new approach for prediction and mode of treatment pneumonia for people living in areas of intensive pesticide use.

Degree of embed and economical effectivity: Theoretical approaches and methods developed in thesis have been used in research work of department normal and pathological physiology in Samarkand State Medical Institute and in work of departments of normal, pathological physiology and pathologic anatomy in TMA.

Sphere of usage: medicine.

Во всем мире отмечается устойчивая тенденция к росту заболеваний органов дыхания (А.Г.Чучалин, 2020; А.М.Убайдуллаев, Ш.У.Исмоилов, 2000; М.М.Илькович, А.Н.Кокосов, 2005). В Узбекистане болезни органов дыхания занимает первое место, а болезненность, за последние 5 лет увеличилась в 2,5 раза, особенно бронхиальная астма – в 1,8 раза и хронические неспецифические заболевания легких (ХНЗЛ) – в 1,3 раза (А.М.Убайдуллаев, И.В.Ливерко, 2003). Особую роль в патогенезе ХНЗЛ придают местным изменениям, которые характеризуются преобладанием дегенеративно-дистрофических процессов в слизистых оболочках дыхательных путей, что в свою очередь зависит от особенностей местного кровообращения, нервной и гуморальной её регуляции. В патогенезе воспалительных заболеваний бронхолегочной системы одним из ведущих звеньев является активация свободнорадикального окисления, способная вызвать повреждение легочных структур (С.А.Сюрин и др., 1995; И.И.Логовиненко, 1997; В.М.Боев и др., 2006; В.Н.Ракитский, Т.В.Юдина, 2006; Л.В.Хрипач и др., 2006; V.Cottinet al., 1996).

Цель исследования. Целью настоящей работы является комплексное исследование особенностей механизма развития и течения экспериментальной пневмонии на фоне отравления организма пестицидом из группы ФОС-антио.

Пневмония является одним из частых осложнений химической болезни, которая возникает в 27-60% случаев острых отравлений, с летальностью до 50,0% при острых экзотоксикозах (Е.А.Лужников, 1982; Л.Н.Зимица, 1984). В современных условиях широкое применение пестицидов приводит к снижению адаптивных возможностей организма, что может способствовать частому распространению воспалительных заболеваний легких. Однако, патогенетические механизмы развития пневмонии, в частности, патоморфологические особенности и особенности нарушения нейрогуморальной регуляции дыхания, при воздействии на организм пестицидов не исследовано. Поэтому, наша кафедра в течение длительного времени изучает (доктор мед.наук Я.К.Курамбаев) патогенетические механизмы развития пневмонии в условиях пестицидной нагрузки в эксперименте и частоту воспалительных заболеваний органов дыхания в хлопкосеющих и животноводческих хозяйствах нашей Республики в сравнительном плане.

Материалы и методы. Острую экспериментальную пневмонию моделировали у 200 беспородных кошек по методу (J.Korpas, Z.Tomogy, 1972). Для оценки действия ФОП антио в больших дозах (42,6 мг/кг) при пероральном его введении у кошек обоего пола проводили пневмотахометрическое исследование функции внешнего дыхания, электрофизиологический, ультразвуковой-доплеровский метод регистрации легочной гемодинамики (Мациевский Д.Д., 19...) газового состава крови и кислотно-основного равновесия (КОР) с помощью микрометра Аструпа-Зиггарда-Андерсена на приборе «Радиометр» (Дания). Определили PO_2 , pCO_2 , pH в крови. Содержание связанного и растворенного кислорода определили расчетным путем. Активность процесса ПОЛ определяли по накоплению его продуктов, вступающих в реакцию с тиобарбитуровой кислотой в крови (Гаврилов В.В. и соавт., 1987).

Острую экспериментальную пневмонию моделировали более чем у 200 беспородных кошек введением в просвет трахеи с помощью катетера 0,3 мл осмоленного скипидара, который через бронхи проникал в альвеолы и вызывал асептический воспалительный процесс. Очаг пневмонии формировался в течение 24 ч., на более поздних стадиях заболевания развивалась бактериальная пневмония, этиологическим фактором которой явилась сапрофитная и условно - патогенная микрофлора дыхательных путей. Осмоленный скипидар в отличие от обычного лишен токсических свойств. Морфологические изменения легких, возникающие при данной модели острой пневмонии, существенно не отличались от таковых при спонтанной пневмонии (I.Korpas, Z.Tomogy, 1972). Степень распространенности воспалительного процесса оценивалась предварительно при осмотре легкого во время торакотомии, окончательно - при морфологическом исследовании. Отравление животных антио(форматион) фирма "Sandoz" проводилось в дозе 1/5 ЛД₅₀ (острые опыты),

продолжительность опытов составляла от 3-4 часов до 5-7 дней. Гистологические срезы окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксин-фукселином и суданом III по Гольдману. Кроме этого, с целью выяснения механизмов влияния пестицидов на течение пневмонии были изучены функции внешнего дыхания, регистрировалась электрическая активность дыхательных мышц, состояние легочного и системного кровообращения, активность процессов ПОЛ, а также производилась оценка заболеваемости населения в хлопкосеющих и животноводческих районах Республики.

Морфологически начальные признаки воспаления на фоне отравления антио, как и у неотравленных контрольных животных, обнаруживались спустя 12-24 часа после введения: осмоленного скипидара. Однако, у отравленных животных процессы альтерации и экссудации носили более глубокий характер, чем у групп животных, не подвергавшихся воздействию антио. Эпителий бронхов был набухшим, местами отстоял от базальной мембраны. Вокруг бронхов и сосудов в виде муфт располагались лимфогистиоцитарные скопления, просветы бронхов были сужены и заполнялись слизисто-гнойным и геморрагическим экссудатом. В полостях альвеол просматривались свободные эритроциты. Далее обращало на себе внимание набухание альвеолоцитов, уменьшение просвета альвеол и дистелектаз. Наряду с этим отмечалось наличие обширных очагов лизиса паренхимы. В стенках альвеол - небольшие множественные диффузно разбросанные очаговые лимфоидно-клеточные инфильтраты. Однако отсутствуют общие альвеолярно-макрофагальные реакции. В целом складывалось впечатление, что комбинированное воздействие антио и скипидара создает условия для действия вторичных повреждающих факторов, способных углубить патологию и расширить спектр морфологических изменений, характерных для пневмоний в фазе их острого течения.

Вдыхание гипоксической газовой смеси (10% O₂ в N₂) на этом фоне вызывало дальнейшее увеличение легочной вентиляции (рис 1). Обычно гипоксия вызывает усиление активности инспираторных и снижение активности экспираторных нейронов.

Было установлено, что развитие и течение пневмонии на фоне отравления ФОС антио (форматион) сопровождается, прежде всего, нарушением центральной регуляции дыхания, по-видимому, непосредственно воздействующего на нейронные структуры дыхательного центра, а также в значительной степени нарушением работы дыхательной мускулатуры и её биомеханики. Специфической особенностью нарушения внешнего дыхания при этом является снижение дыхательного объема за счет возрастания резистивного и эластического сопротивления дыхания и увеличения его частоты, преимущественно за счет удлинения фазы выдоха. Характерны установленные расстройства процессов микроциркуляции и гемодинамики в легких. Было показано, что расстройства регуляции дыхания и работы дыхательных мышц, обусловленные активацией ПОЛ, метаболическим ацидозом, нарушением фосфолипидного состава легочной паренхимы, а также ограничение диффузии кислорода из воздуха в кровь и из крови в ткани, являются ведущими причинами падения эффективности и экономности внешнего дыхания в условиях тканевой гипоксии. Отмеченные выше нарушения дыхания и газообмена, а также перестройка объемно - временной структуры дыхательного цикла в условиях тяжелой интоксикации ФОС, могли быть обусловлены, главным образом, тремя факторами: сдвигами гуморальных стимулов- напряжения респираторных газов и рН крови, изменением регуляции дыхания и функции дыхательных мышц и, наконец, нарушением вентиляционной чувствительности к этим стимулам.

Изменение напряжения респираторных газов и рН крови при острой интоксикации ФОС.

Изменение важнейших регуляторов дыхания – напряжения респираторных газов и рН крови – при остром отравлении пестицидом антио из группы ФОС, несмотря на поддержание нормальных величин вентиляции легких и нормоксию в артериальной крови, развивается значительной метаболический ацидоз. Это можно рассматривать в качестве свидетельства нарушения тканевого дыхания. В то же время, реакция со сторон буферных систем крови приводит к дефициту оснований, что вызывает развитие некомпенсированного метаболического ацидоза.

Таким образом, при воздействии антио (ФОС) на организм кошек, наркотизированных пентобарбиталом, возникают глубокие нарушения дыхания, несовместимые с жизнью. Причем животные погибают через 2-3 часа после введения препарата. Вместе с тем, в литературе имеются сведения о том, что на животных, находящихся под наркозом, и не наркотизированных животных

ФОС оказывает неоднозначное влияние. Так, у животных под наркозом при влиянии ФОС происходит снижения артериального давления, угнетение дыхания. У не наркотизированных животных наблюдаются противоположные эффекты – стимуляция дыхания, повышение артериального давления. Вторая особенность заключается в том, что у не наркотизированных животных газообмен в легких в условиях токсического острого отравления также нарушается. Основными признаками его нарушения при экспериментальной пневмонии на фоне отравления антио является снижение рН «кислородного эффекта дыхательного цикла» (потребление кислорода за один дыхательный цикл) и падение эффективности оксигенации крови в легких, приводящих к росту шунтирования смешанной венозной крови в артериальное русло. Анализ полученных данных позволяет утверждать, что эти нарушения лишь частично обусловлены перестройкой внешнего дыхания. Главная их причина заключается в выраженном ограничении диффузии кислорода из воздуха в кровь.

Развитие тканевой гипоксии.

Принципиальное значение, по нашему мнению, имеет установленный факт развития гипоксии в легких, как, впрочем, и в других органах, по принципу «замкнутого круга». Именно в силу наличия такого порочного круга, первоначальное нарушение соответствия доставки кислорода к тканям по метаболическому запросу приводит к развитию целого ряда взаимосвязанных процессов, которые, в конечном итоге, дополнительно снижают транспорт кислорода. В свою очередь, ограничение доставки этого газа усиливают гипоксию и вызывает еще большее уменьшение количества O_2 , доставляемого к тканям. Если бы отсутствовали эффективные механизмы компенсации гипоксии, то вследствие развития порочного круга даже умеренное гипоксическое воздействие приводило бы к гибели организма. Однако, и в реальных условиях при тяжелых интоксикациях ФОС от гистотоксической гипоксии наркотизированные животные погибают. При этом, именно силу развития тканевой гипоксии по замкнутому кругу, даже у не наркотизированных животных состояние кислородного режима организма оказывалось крайне неустойчивым.

Главное, с нашей точки зрения, это этапы развития тканевой гипоксии представленная в виде схемы (Рис. 3.). Они включают: несоответствие доставки кислорода его запросу и снижение вследствие этого тканевого pO_2 , ограничение тканевого дыхания и компенсаторное усиление аэробной фазе гликолиза, приводящие к накоплению в крови органических кислот, в первую очередь молочной, кислоты и развитию декомпенсированного метаболического ацидоза; активацию процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ); в развитие интерстициального отека. В конечном итоге, эти изменения ограничивают диффузию кислорода из крови к тканям.

Реальность этих процессов доказано прямыми изменениями в эксперименте. в наших опытах при использовании экспериментальных моделях были зарегистрированы достоверное снижение этого показателя, что свидетельствует о выраженном несоответствие количества кислорода, доставляемого тканям в единицу времени, кислородному запросу.

Наряду с метаболическим ацидозом, в слове тяжёлый токсических гипоксий было обнаружено активизации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в периферической крови. Механизма активизации (ПОЛ) при гипоксии требует отдельного более детального изучения. В рамках данной работы можно предположить, что главным из них, по-видимому является усиление образования свободных радикалов под влиянием резко выраженного ацидоза и активизации ПОЛ за счёт избытка восстановленных форм переносчиков электронов в дыхательной цепи. Кроме того, одним из возможных механизмов активизации ПОЛ был непосредственно во время гипоксии, очевидно, может быть пространственная и временная гетерогенность напряжение кислорода в крови и тканях.

Перекисное окисление липидов в мембранах легочных сосудов, избыток его продуктов в ткани легких крови, также как и ацидоз, повреждают эндотелий капилляров. Это повреждение сосудов приводит к развитию интерстициального отека тканей легкого в очаге воспаления и активации БАВ.

Наряду с выраженным интерстициальным отёком в лёгких в очаге воспаления после предварительной интоксикации ФОС отмечать частные и полные нарушения микроциркуляции, множественные микроателектазы с инфильтрацией межальвеолярных перегородок, местами - неравномерное расширение просвета альвеол истощением и разрывом межальвеолярных перегородок, а также - десквамация альвеолярного эпителия, спазм мелких бронхов и другие. Помимо того, что такое

значительное повреждение респираторных зона легких приводит к нарушению внешнего дыхания и газообмена, она ограничивает диффузию кислорода из крови в ткани. К сожалению, надежных способов прижизненно изменения скорости диффузии кислорода из крови в легочную ткань до настоящего времени существует. Тем не менее диффузионная способность легких, мембранных компонентов которых отражает диффузию кислорода через легочную паренхиму, можно характеризовать в известной мере и условия для диффузии кислорода из крови в ткани легких.

Нарушение биомеханики дыхания.

Развитие тканевой гипоксии, сопутствующие ей энергодефицит, метаболического ацидоз и повреждение легких, нарушают процессы синтеза фосфолипидов. В тоже время, усиления ПОЛ, повышение активности фосфолипаз и ряд других факторов, свойственных гипоксии, ускоряет процессы их деструкции в сурфактанте и паренхиме. Изменения фосфолипидозного состава легкого приводит, по крайней мере, к двум важным результатам:

- нарушению ультраархитектонических свойств легочносурфактанта и снижение диффузионной способности легких. Первый из них понижает растяжимость легких, увеличивается затраты энергии на дыхания приводит к функциональной перестройки объёмно-временной организации дыхательного цикла и внешнего дыхания в целом. Ограничение диффузии кислорода из воздуха в крови снижает эффективность оксигенации крови в легких.

- в условиях естественного дыхания респираторным мышцам кроме эластического, необходимо преодолевать тоже добавочное сопротивление, возникающее за счет трения и турбулентности газового потока.

Следовательно, полученные данные свидетельствуют о том, что при гипоксии увеличивается не только эластическое, но и активное сопротивление дыханию.

Вместе с тем исследования, проведенные Б.Т. Шакаровым (1996) под нашим руководством и руководством проф. С.А.Блиновой свидетельствуют о том, что ФОС антио вызывает значительные изменения в АПУД-системе легких. В частности, при остром отравлении антио в дозах 1/10 ЛД₅₀ в легких наблюдаются гемодинамические нарушения в виде отека стенки внутрилегочных бронхов, скопление отечной жидкости в альвеолах, связанные с усиленным выделением апудоцитами легких серотонина и др. биологически активных веществ. Эти изменения могут способствовать преобладанию экссудативного компонента воспалительной реакции и быть причиной тяжелого течения пневмонии. Таким образом, в механизмах тяжелого течения: пневмонии в условиях применения пестицидов, кроме перечисленных выше изменений в центральной регуляции дыхания и др. изменений, определенную роль играют и изменения со стороны местных эндокринных клеток - апудоцитов бронхолегочной системы.

В клиническом плане сравнительное изучение заболеваемости в двух районах нашей Республики: в хлопкосеющим Бувайдинском, где применяются пестициды и животноводческом - Нуратинском, где пестициды не применяются, показало, что уровень заболеваемости детей в возрасте до 4 лет по данным обращаемости почти в 1,5 раз выше в Бувайдинском районе по сравнению с контрольным - Нуратинском. Превышение уровней заболеваемости наблюдалось по следующим классам и нозологическим формам: рахит, гипотрофия, болезни крови и кроветворных органов, болезни нервной системы и органов чувств, в том числе конъюнктивит и отит, болезни органов дыхания, в том числе 3-5 раза чаще встречаются пневмонии, ОРВИ, бронхиты, а также болезни органов пищеварения. В то же время в животноводческом районе чаще регистрировались, чем в хлопководческом, инфекционные и паразитарные болезни, в том числе кишечные инфекции в большинстве случаев. Различия в уровнях заболеваемости статистически достоверны ($p < 0,05$), за исключением класса «болезни эндокринной системы, расстройства пищеварения, нарушения обмена веществ и иммунной системы».

Следовательно, проведенные экспериментально-клинические исследования показали, что под влиянием пестицидов воспалительные процессы в легких протекают более тяжело с преобладанием альтеративных и экссудативных процессов, что, по-видимому, связано с нарушением центральной регуляции дыхания, активацией ПОЛ, метаболическим ацидозом, изменениями АПУД-системы и др. изменениями, способствующими развитию гипоксии. Эти же изменения, видимо, являются причиной

частого распространения воспалительных заболеваний и респираторной инфекции в хлопкосеющих районах, по сравнению с животноводческими районами, отличающихся по степени применения территориальных нагрузок пестицидов.

Literature

1. Abusuev S. A, Khachirov D.G, Remote effects of the usage of Pesticides and the morbidity of diabetes mellitus in rural areas. "Problems of Endocrinology" - 1996, 42, 5.12-14.
2. Akhmedova S.M, Morphology of the heart and the influence of pesticides. Tashkent 2016, "Yangi AsrAvlodi", 132.
3. Boyko TV, Gerunov VI, Gonosova MN, Comparative characteristics of morphological changes in the kidneys of rats during acute intoxication with Thiacloprid. Veterinary Potology.2012, 4.32-35.
4. Grimiv AF, Kozlov VA, Modern approaches to the creation of new
5. pesticides. Agrochemistry. 2003, 11.4-13.
6. Humenny VS, Some features of the prevalence of diseases of respiratory organs in the areas with intensive and limited usage of pesticides. Regional and biological aspects of the usage of pesticides in Central Asia and Kazakhstan. Dushanbe. Donish, 1978. 266-268.
7. Zinchenko VA, Chemical protection of plants, means, technology and
8. economic security. Textbook, 2 edition. Moscow: Colossus, 2012. 247.
9. Ivanov AV, Vasiliev VV. Health status in the areas of intensive use of pesticides. Hygiene and Sanitation. 2005, 2.24-27.
10. Karimov HY, Rizamuhammelova MZ, Boyko IB, Fibrogenic influence of pesticides and cotton-ground dust on the lungs. Med Journal of Uzbekistan, 1996, 2.68-69.
11. Kurambaev Y. Features of health of children living in the cotton-growing regions of Uzbekistan. Bulletins of the Social Research Institute of hygiene, economics and healthcare management. Moscow, 1995, 2.3-8.
12. Ubaidullaeva K. M, Clinical - functional features of chronic obstructive pulmonary disease in patients with organic chlorine pesticides in blood. The problem of tuberculosis and lung diseases. 2006, 9.21-33.
13. Khusinov AA, Pathophysiological and neuroendocrine aspects of the effects of pesticides on the course of pathological processes. Tashkent, 2001. 117.
14. Chan V.S, Chang S.S, Hsuan S.L et al., Cardiovascular effects of herbicides and formulated adjuvants on the isolated rat aorta and heart. Toxicol. in vitro. 2007, 1.512-518.
15. Eskenazi B., Bradman A., Castorina R. Exposures of children to organophosphate pesticides and their potential adverse health effects // Environ. Health Perspect. 1999. Vol. 107. Suppl. 3. P. 409—419.
16. Eskenazi B., Bradman A., Castorina R. Exposures of children to organophosphate pesticides and their potential adverse health effects // Environ. Health Perspect. 1999. Vol. 107. Suppl. 3. P. 409—419.
17. Hill R., To T., Holler J. et al. Residues of chlorinated phenols and phenoxy acid herbicides in the urine of Arkansas children // Arch. Environ. Contam. Toxicol. 1989. Vol. 18. P. 469—474.
18. Steen W., Bond A., Mage D. Agricultural Health Study-Exposure Pilot Study Report. Research Triangle Park, NC :U.S. Environmental Protection Agency, 1997. 28 p.
19. Loewenherz C, Fenske R.A., Simcox N.J. et al. Biological monitoring of organophosphorus pesticide exposure among children of agricultural workers in central Washington State // Environ. Health Perspect. 1997. Vol. 105. P. 1344—1353.
20. Eskenazi B., Bradman A., Castorina R. Exposures of children to organophosphate pesticides and their potential adverse health effects // Environ. Health Perspect. 1999. Vol. 107. Suppl. 3. P. 409—419.