

Оценка оксидантно-антиоксидантной системы крови у гериатрических пациентов с острыми отравлениями

А. Ю. Симонова^{1,2*}, К. К. Ильяшенко^{1,2}, Е. В. Клычникова¹, А. К. Евсеев¹,
М. М. Поцхверия¹, М. В. Белова¹, Е. В. Тазина¹, А. К. Шабанов^{1,3}, А. Н. Кузовлев³

¹ НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского,
Россия, 129090, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3, стр. 1

² Научно-практический токсикологический центр Федерального медико-биологического агентства России,
Россия, 129090, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3, стр. 7

³ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского
Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии,
Россия, 107031, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Для цитирования: А. Ю. Симонова, К. К. Ильяшенко, Е. В. Клычникова, А. К. Евсеев, М. М. Поцхверия, М. В. Белова, Е. В. Тазина, А. К. Шабанов, А. Н. Кузовлев. Оценка оксидантно-антиоксидантной системы крови у гериатрических пациентов с острыми отравлениями. *Общая реаниматология*. 2022; 18 (3): 38–44. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-3-38-44> [На русск. и англ.]

Резюме

Цель исследования. Изучение оксидантно-антиоксидантного статуса у гериатрических пациентов с острыми отравлениями психофармакологическими препаратами и разъедающими веществами в раннем периоде отравления.

Материалы и методы. Выполнили открытое проспективное наблюдательное исследование с ретроспективным контролем у 80 пациентов (возраст ≥ 60 лет) с острыми экзотоксикозами, из них — 49 больных в возрасте $72,1 \pm 9,55$ лет с отравлением препаратами психофармакологического действия (ОПФП), 31 — в возрасте $73,0 \pm 10,3$ года с отравлением веществами разъедающего действия (ОВРД). Критериями исключения являлись ОПФП и ОВРД легкой степени. В группе контроля обследовали 39 добровольцев в возрасте $68,3 \pm 6,3$ года. Оценивали концентрацию малонового диальдегида (МДА), общую антиокислительную активность (ОАА), содержание в крови стабильных метаболитов оксида азота нитрита/нитрата (NOx), коэффициент окислительного стресса (КМДА/ОАА) на 1-е, 3-и и 5-е сутки после поступления в стационар.

Результаты. При анализе динамики показателей системы оксиданты-антиоксиданты отметили, что для больных как с ОПФП, так и с ОВРД характерны более низкие значения исследуемых показателей по сравнению с контрольной группой. У больных с ОПФП наблюдали снижение показателей: МДА на 1-е и 3-и сутки в 1,2 раза ($p=0,002$; $p=0,008$), NOx на всех этапах исследования в 1,7 раза ($p<0,001$), КМДА/ОАА — в 2,4–2,9 раза ($p<0,001$); у больных с ОВРД отмечали снижение МДА на всем протяжении исследования в 1,1–1,2 раза ($p=0,003$; $p=0,010$; $p=0,046$), NOx — в 1,4–1,6 раза ($p=0,012$; $p=0,004$; $p=0,023$), КМДА/ОАА — в 2,3–2,4 раза ($p<0,001$). При сравнении пациентов с благоприятным и летальным исходом выявили, что при благоприятном течении заболевания к 5-ым суткам нарастал КМДА/ОАА на фоне увеличения уровня NOx при отсутствии значительных изменений МДА и ОАА, в то время как при летальных исходах КМДА/ОАА продолжал снижаться за счет продолжающегося падения уровня NOx, достигая величин в 2,8–2,9 раза ($p<0,001$) ниже контрольных значений.

Заключение. У гериатрических пациентов с острыми отравлениями психофармакологическими препаратами и веществами разъедающего действия отмечается неадекватная реакция со стороны системы оксиданты-антиоксиданты, которая проявляется снижением концентрации продуктов перекисного окисления в крови больных при нормальном или несколько сниженном содержании компонентов антиоксидантной защиты. Имеет место окислительный стресс, усугубление которого сопровождается развитием летального исхода.

Ключевые слова: острые отравления; окислительный стресс; пожилые пациенты; гериатрические пациенты; перекисное окисление липидов; антиоксидантная активность

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Parameters of the Blood Oxidant/Antioxidant System in Elderly Patients with Acute Poisoning

Anastasia Yu. Simonova^{1,2*}, Kapitolina K. Ilyashenko^{1,2}, E.V. Klychnikova¹,
Anatoly K. Evseev¹, Mikhail M. Potkhveriya¹, Maria V. Belova¹,
Elizaveta V. Tazina¹, Aslan K. Shabanov^{1,3}, Artem N. Kuzovlev³

Адрес для корреспонденции:

Анастасия Юрьевна Симонова
E-mail: simonovatoxy@mail.ru

Correspondence to:

Anastasiya Yu. Simonova
E-mail: simonovatoxy@mail.ru

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine,

3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Bldg. 1, 129090 Moscow, Russia

² Scientific and Practical Center for Toxicology, Federal Medical-Biological Agency of Russia,

3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Bldg. 7, 129090 Moscow, Russia

³ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,

25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

Summary

The aim of the study was to assess the oxidant/antioxidant status in elderly patients in the early period of acute poisoning by psychotropic drugs or corrosive substances.

Material and methods. An open prospective observational study with retrospective control was conducted in 80 patients (age ≥ 60 years) with acute poisoning, of which 49 patients aged 72.1 ± 9.55 years had psychotropic drug poisoning (PDP) and 31 subjects aged 73.0 ± 10.3 years had corrosive substance poisoning (CSP). Patients with mild poisoning were excluded from the study. The control group consisted of 39 volunteers aged 68.3 ± 6.3 years. Total antioxidant status (TAS), blood levels of malondialdehyde (MDA), stable nitric oxide metabolites (nitrite/nitrate, NOx), and oxidative stress index (MDA/TAS) were measured on days 1, 3 and 5 after hospital admission.

Results. When analyzing the changes in the parameters of the oxidant/antioxidant system, we observed lower values of the studied parameters in patients with both PDP and CSP compared to the control group. In patients with PDP, several parameters were reduced: MDA by 1.2 times on days 1 and 3 ($P=0.002$; $P=0.008$, respectively), NOx by 1.7 times ($P<0.001$) at all stages of the study, MDA/TAS by 2.4–2.9 times ($P<0.001$). In patients with CSP, MDA level decreased by 1.1–1.2 times at all study timepoints ($P=0.003$; $P=0.010$; $P=0.046$, respectively), NOx dropped 1.4–1.6-fold ($P=0.012$; $P=0.004$; $P=0.023$, respectively), and MDA/TAS decreased by 2.3–2.4 times ($P<0.001$). While comparing patients with favorable and fatal outcome, we found that in survived patients an increase of MDA/TAS along with growing NOx level was seen by day 5 with no significant changes of MDA and TAS, while in non-survivors MDA/TAS dropped continuously due to progressive fall of NOx level, reaching values 2.8–2.9 times ($P<0.001$) lower than those of the controls.

Conclusion. In elderly patients with acute poisonings due to psychotropic drugs or corrosive substances, an inadequate response of the oxidant/antioxidant system occurs manifesting as a reduced blood level of peroxidation products with simultaneous normal or slightly decreased concentration of antioxidant protection system components. Thus, the oxidative stress develops, which contributes to the death of the patients.

Keywords: acute poisoning; oxidative stress; elderly patients; lipid peroxidation; antioxidant activity

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

The full text version of the paper is available at www.reanimatology.com.

Введение

Острые отравления химической этиологии являются одной из актуальных проблем современной медицины и важным фактором, определяющим демографическую ситуацию в России, поскольку приводят к значительному медико-социальному и экономическому ущербу [1, 2]. Известно, что в патогенезе острых химических отравлений принимают участие нарушения различных функций и систем организма, включая перекисный гомеостаз [3, 4].

В настоящее время исследователи большое внимание уделяют понятию «окислительный (оксидативный) стресс», как ключевому патогенетическому фактору развития различных хронических и острых заболеваний [5–8]. Он приводит к дезорганизации клеточных структур, изменению их функциональной активности, и в конечном итоге — к их гибели [3, 7, 8].

Доказано, что перекисные процессы имеют большое значение в патогенезе острой химической травмы [3, 4, 9]. Пусковым механизмом является поступление в организм токсиканта, в последующем окислительный стресс поддерживается развитием эндотоксикоза [10]. В настоящее время существует достаточно сведений о нарушениях перекисного гомеостаза у паци-

ентов трудоспособного возраста с острым экзотоксикозом.

В то время как проблеме острых отравлений химической этиологии у гериатрических пациентов посвящено малое количество работ, в особенности — сравнительных исследований у пациентов разных возрастных групп. Хотя для лиц пожилого и старческого возраста, в отличие от лиц трудоспособного возраста, характерны, например, более высокие значения уровня малонового диальдегида ($4,2 (3,74–4,59)$ против $2,27 (2,11–2,47)$ мкмоль/л) и более низкие значения показателя общей антиоксидантной активности ($1,5 (1,28–1,59)$ против $1,61 (1,56–1,68)$ ммоль/л) [9]. На примере отравления веществами разъедающего действия было также показано отсутствие адекватной реакции на острую химическую травму у пациентов пожилого и старческого возраста, что проявлялось первичной активацией апоптоза лимфоцитов венозной крови, а только затем процессов перекисидации [9]. С возрастом снижаются изменяется структура и функциональные возможности органов и систем организма [11].

Цель работы — изучение оксиданто-антиоксидантного статуса у гериатрических пациентов с острыми отравлениями психофарма-

кологических препаратами и разъедающими веществами в раннем периоде отравления.

Материал и методы

Выполнили открытое проспективное наблюдательное исследование с ретроспективным контролем на базе отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств НИИ СП им. Н. В. Склифосовского в период 2015–2020 гг. после получения одобрения комитета по биомедицинской этике. Критериями включения в исследование являлись: отравление препаратами психофармакологического действия (ОПФП) средней и тяжелой степени, согласно классификации Е. А. Лужникова [1]; отравление веществами разъедающего действия (ОВРД) средней и тяжелой степени согласно классификации С. В. Волкова и соавт., дополн. Пинчук [12, 13]; возраст 60 лет и старше. Всем пациентам с ОВРД выполняли эзофагогастродуоденоскопию с целью определения глубины и протяженности химического ожога верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Критериями исключения являлись ОПФП и ОВРД легкой степени.

Обследовали 80 пациентов с острыми экзотоксикозами, из них — 49 больных в возрасте 72,1±9,55 лет с ОПФП, 31 человек в возрасте 73,0±10,3 года — с ОВРД. Каждую из этих групп разделили на подгруппы: с благоприятным и летальным исходом. Показатели системы прооксиданты-антиоксиданты исследовали также у 39 добровольцев в возрасте от 60 до 85 лет (средний возраст — 68,3±6,3 года) (контрольная группа). Из включенных в исследование 119 пациентов 82 (68,9%) составили женщины, 37 (31,1%) — мужчины. Среди больных с ОПФП преобладали женщины (86%), а ОВРД — мужчины (71%). Это, вероятно, связано с тем, что у мужчин чаще происходит случайные отравления ВРД на фоне алкогольного опьянения.

Пациентам с ОПФП проводили форсированный диурез, кишечный лаваж с использованием энтерального раствора, инфузионную и симптоматическую терапию. Пациентам с ОВРД — инфузионную, обезболивающую, спазмолитическую, гормональную и местную терапию.

Первичными исследовательскими точками служили концентрация малонового диальдегида (МДА), как продукта перекисного окисления липидов (ПОЛ), общая антиокислительная активность крови (ОАА) — для оценки состояния антиоксидантной защиты (АОЗ), содержание в крови стабильных метаболитов оксида азота нитрита/нитрата (NOx), коэффициент окислительного стресса (КМДА/ОАА). Вторичной точкой — летальность. Концентрацию МДА в сыворотке крови определяли по методу Гаврилова [14], ОАА — спектрофотометрическим методом на биохимическом анализаторе Olympus AU2700 (Beckman Coulter, США) с использованием набора реактивов TAS kit (Randox, Великобритания). NOx измеряли в крови по методу Голикова П. П. и Николаевой Н. Ю. [15]. КМДА/ОАА для каждого пациента рассчитывали, как отношение уровня

МДА в сыворотке крови к показателю ОАА сыворотки крови, приведенное к их нормальным значениям. Исследуемые показатели регистрировали на раннем этапе острых отравлений: на 1-е, 3-и и 5-е сутки после поступления в стационар.

Статистическую обработку материала выполнили с помощью программы IBM SPSS Statistics 27.0. Нормальность распределения данных оценивали с помощью теста Шапиро–Уилка ($n \leq 50$). При нормальном распределении определяли среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). Для непараметрических данных определяли медиану (Me), 25-й и 75-й процентиля в виде $Me (Q25–Q75)$. Количественные данные между группами сравнивали с использованием t -критерия Стьюдента ($M \pm Q$) (нормальное распределение) и критерия Манна–Уитни (независимые группы), критерия Уилкоксона с поправкой Бонферрони (связанные группы) (распределение признака отличается от нормального). Относительные показатели между группами сравнивали, используя точный критерий Фишера. Для оценки силы связей между различными показателями провели корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Спирмена (ρ). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Концентрации МДА в сыворотке крови у больных с ОПФП как на 1-е, так и на 3-и сутки пребывания в стационаре были статистически значимо ниже контрольных значений на 16%. На 5-е сутки отметили их приближение к контрольным показателям (табл. 1).

При этом на всех этапах исследования статистически значимых отличий значений ОАА от показателей контрольной группы не обнаружили. На этом фоне КМДА/ОАА у данной категории пациентов на всех этапах исследования был ниже возрастной нормы в 2,4–2,9 раз ($p < 0,001$). Содержание в крови NOx в течение всего периода наблюдения было снижено относительно значений контрольной группы в 1,7 раз ($p < 0,001$).

В табл. 2 представили сходную динамику показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у гериатрических пациентов при ОВРД.

Выявили статистически значимое снижение КМДА/ОАА на протяжении всего исследования: на первых двух этапах в 2,4 и 2,3 раза соответственно, по сравнению с показателями контрольной группы ($p < 0,001$), на 5-е сутки — его увеличение до 1,19 (0,19–1,4) ус. ед., что было в 1,9 раза ниже нормы ($p < 0,001$). Указанные изменения коэффициента окислительного стресса к 5-м суткам происходили за счет незначительного усиления процессов ПОЛ и существенного снижения антиоксидантной активности плазмы крови. Отметим статистически значимую разницу содержания в сыворотке крови метабо-

Таблица 1. Динамика показателей системы прооксиданты-антиоксиданты у гериатрических пациентов при острых отравлениях психофармакологическими препаратами.

Показатели	Значения показателей на этапах исследования			
	Контрольные	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
МДА, мкмоль/л	4,2 (3,74–4,59)	3,5 (2,9–4,22) ¹ <i>p</i> =0,002*	3,52 (3,0–4,3) ¹ <i>p</i> =0,008* ² <i>p</i> =0,584	4,0 (3,12–4,8) ¹ <i>p</i> =0,356 ² <i>p</i> =0,007* ³ <i>p</i> =0,169
ОАА, ммоль/л	1,5 (1,28–1,59)	1,47 (1,27–1,91) ¹ <i>p</i> =0,347	1,46 (1,24–1,7) ¹ <i>p</i> =0,256 ² <i>p</i> =0,437	1,57 (1,29–1,83) ¹ <i>p</i> =0,237 ² <i>p</i> =0,167 ³ <i>p</i> =0,182
КМДА/ОАА, ус. ед.	2,26 (1,86–2,76)	0,78 (0,67–1,02) ¹ <i>p</i> <0,001*	0,86 (0,73–1,06) ¹ <i>p</i> <0,001* ² <i>p</i> =0,004*	0,93 (0,71–1,33) ¹ <i>p</i> <0,001* ² <i>p</i> =0,118 ³ <i>p</i> =0,520
NOx, мкмоль/л	27,2 (18,9–31,4)	15,8 (12,4–21,9) ¹ <i>p</i> <0,001*	15,6 (8,12–23,5) ¹ <i>p</i> <0,001* ² <i>p</i> =0,846	15,4 (10,5–26,5) ¹ <i>p</i> <0,001* ² <i>p</i> =0,745 ³ <i>p</i> =0,634

Примечание. Здесь и в табл. 2: ¹ — различия показателей по сравнению с контрольными значениями (*p*<0,05) (критерий Манна–Уитни); ² — по сравнению с 1-ми сутками (*p*<0,017) (критерий Уилкоксона с поправкой Бонферрони); ³ — по сравнению с 3-ми сутками (*p*<0,017) (критерий Уилкоксона с поправкой Бонферрони). * — различия статистически значимы. Данные представлены в виде *Me* (Q25–Q75).

Таблица 2. Динамика показателей системы прооксиданты-антиоксиданты у гериатрических пациентов пожилого и старческого возраста при острых отравлениях веществами разъедающего действия.

Показатели	Значения показателей на этапах исследования			
	Контрольные	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
МДА, мкмоль/л	4,2 (3,74–4,59)	3,48 (3,34–4,05) ¹ <i>p</i> =0,003*	3,81 (3,34–4,07) ¹ <i>p</i> =0,010* ² <i>p</i> =0,312	3,92 (3,16–4,28) ¹ <i>p</i> =0,046* ² <i>p</i> =0,431 ³ <i>p</i> =0,644
ОАА, ммоль/л	1,5 (1,28–1,59)	1,35 (1,19–1,65) ¹ <i>p</i> =0,103	1,38 (1,2–1,57) ¹ <i>p</i> =0,132 ² <i>p</i> =0,312	1,19 (1,01–1,33) ¹ <i>p</i> <0,001* ² <i>p</i> <0,001* ³ <i>p</i> =0,018
КМДА/ОАА, ус. ед.	2,26 (1,86–2,76)	0,92 (0,78–1,18) ¹ <i>p</i> <0,001*	0,99 (0,76–1,2) ¹ <i>p</i> <0,001* ² <i>p</i> =0,645	1,19 (0,94–1,4) ¹ <i>p</i> <0,001* ² <i>p</i> <0,001* ³ <i>p</i> =0,265
NOx, мкмоль/л	27,2 (18,9–31,4)	18,0 (11,2–23,4) ¹ <i>p</i> =0,012*	16,7 (13,8–26,6) ¹ <i>p</i> =0,004* ² <i>p</i> =0,925	19,8 (13,3–24,1) ¹ <i>p</i> =0,023* ² <i>p</i> =0,728 ³ <i>p</i> =0,225

литов оксида азота по сравнению с контрольными показателями на всем протяжении исследования (в 1,5, 1,6 и 1,4 раза).

Из данных, представленных в табл. 3, следует, что при благоприятном течении заболевания содержание в крови МДА и ОАА на 3-и и 5-е сутки не имело статистически значимых отличий от исходных значений. При этом к 5-м суткам обнаружили рост содержания NOx в 1,3 раза по сравнению с исходным значением.

Коэффициент окислительного стресса к 5-м суткам увеличивался, превышая исходный показатель в 1,2 раза (*p*=0,049). В случаях летального исхода к 5-м суткам выявили тенденцию к увеличению МДА и ОАА при содержании NOx в 2,5 раза ниже контрольных значений (*p*<0,001). При этом коэффициент окислительного стресса на всех этапах исследования был ниже контрольных значений в 2,9, 2,5 и в 2,9 раз (*p*<0,001).

У лиц с благоприятным течением ОВРД к 5-м суткам отмечали увеличение исходно низкого содержания в крови МДА и NOx и соответствующее «расходование» ОАА (табл. 4).

Обнаружили тенденцию к росту коэффициента окислительного стресса — на 5-е сутки в 1,12 раза выше исходных значений. В случаях летального исхода отмечали снижение коэффициента окислительного стресса, к 5-м суткам он составил всего 35% от нормального значения (*p*<0,001) и был в 1,54 раза ниже исходного показателя (*p*=0,063). Это сопровождалось одновременным снижением к этому этапу наблюдения содержания в крови МДА, NOx и ОАА.

У пациентов с ОПФП выявили корреляционную связь между показателями МДА и NOx на всех этапах исследования (на 1-е сутки — *r*=0,75, *p*<0,001; на 3-и сутки — *r*=0,78, *p*<0,001; на 5-е сутки — *r*=0,84, *p*<0,001) и об-

Таблица 3. Показатели системы прооксиданты-антиоксиданты при благоприятном и летальном исходах острых отравлений психофармакологическими препаратами у гериатрических пациентов.

Показатели	Контрольные значения (n=39)	Исход					
		Благоприятный (n=33)			Летальный (n=16)		
		1-е сут.	3-и сут.	5-е сут.	1-е сут.	3-и сут.	5-е сут.
МДА, мкмоль/л	4,2 (3,74–4,59)	3,73 (2,95–4,42) ¹ p=0,028*	3,61 (2,92–4,31) ¹ p=0,015* ³ p=0,276	3,69 (3,27–4,93) ¹ p=0,026* ² p=0,435 ⁴ p=0,835	3,47 (3,18–4,05) ¹ p=0,002* ² p=0,198	3,85 (3,33–4,24) ¹ p=0,165 ² p=0,276 ³ p=0,287	4,3 (3,7–4,43) ¹ p=0,527 ² p=0,165 ³ p=0,126 ⁴ p=0,476
ОАА, ммоль/л	1,5 (1,28–1,59)	1,6 (1,33–1,92) ¹ p=0,645	1,6 (1,29–1,77) ¹ p=0,745 ² p=0,894	1,5 (1,26–1,78) ¹ p=0,832 ³ p=0,745 ⁴ p=0,834	1,4 (1,27–1,88) ¹ p=0,672 ² p=0,378	1,46 (1,29–1,77) ¹ p=0,728 ² p=0,498 ³ p=0,827	1,67 (1,47–2,0) ¹ p=0,698 ² p=0,892 ³ p=0,038 ⁴ p=0,049
КМДА/ОАА, ус. ед.	2,26 (1,86–2,76)	0,77 (0,64–1,05) ¹ p<0,001*	0,81 (0,71–0,98) ¹ p<0,001* ³ p=0,598	0,93 (0,71–1,66) ¹ p<0,001* ³ p=0,049 ⁴ p=0,167	0,79 (0,68–2,76) ¹ p<0,001* ² p=0,823	0,89 (0,76–1,03) ¹ p<0,001* ² p=0,623 ³ p=0,276	0,79 (0,65–0,96) ¹ p<0,001* ² p=0,287 ³ p=0,923 ⁴ p=0,027
NOx, мкмоль/л	27,2 (18,9–31,4)	15,7 (12,3–23,1) ¹ p<0,001*	18,8 (11,8–24,4) ¹ p<0,001* ³ p=0,267	20,2 (13,1–28,3) ¹ p=0,004* ³ p=0,105 ⁴ p=0,328	15,8 (12,8–19,3) ¹ p<0,001* ² p=0,834	11,7 (4,62–20,6) ¹ p<0,001* ² p=0,046* ³ p=0,083	11,0 (8,02–23,0) ¹ p<0,001* ² p=0,034* ³ p=0,113 ⁴ p=0,623

Примечание. Здесь и в табл. 4: ¹ — различия показателей по сравнению с контрольными значениями (p<0,05) (критерий Манна–Уитни); ² — между группами (благоприятный и летальный исход) (p<0,05) (критерий Манна–Уитни); ³ — по сравнению с 1-ми сутками (p<0,017) (критерий Уилкоксона с поправкой Бонферрони); ⁴ — по сравнению с 3-ми сутками (p<0,017) (критерий Уилкоксона с поправкой Бонферрони). * — различия статистически значимы. Данные представлены в виде Me (Q25–Q75).

ратную связь средней и высокой силы между показателями ОАА и NOx (на 1-е сутки — r=–0,67, p<0,001; на 3-и сутки — r=–0,74, p<0,001; на 5-е сутки — r=–0,78, p<0,001).

У пациентов с отравлениями ВРД на 1-е сутки имела место теснота связи средней силы между показателями NOx и ОАА (по Чеддоку — заметная сила корреляционной связи) (r=0,63, p<0,001). На втором этапе исследования корреляционная связь между данными показателями была слабой (r=0,23, p=0,025). На 5-е сутки оценка тесноты связи показала статистически значимую корреляцию средней силы (r=0,51, p=0,018).

Обсуждение

В настоящее время перекисному окислению липидов и нарушениям антиоксидантной защиты придают большое значение в течении и исходе различных заболеваний, в том числе острых отравлений [3, 4, 9]. Известно, что активные формы кислорода и свободнорадикальные реакции в условиях стресса выполняют регуляторную функцию и, при адекватном уровне продукции, увеличивают резистентность организма. Однако чрезмерное накопление перекисных продуктов приводит к развитию дисбаланса в системе ПОЛ-АОЗ, который способствует дезорганизации клеточных структур, изменению их функциональной активности [7–9, 16–23].

В патофизиологии окислительного стресса одним из важных звеньев является продукция NO. Эта активная форма кислорода, быстро взаимодействующая с супероксидным анион-радикалом, образует сильнейший окислительный агент — пероксинитрит, который участвует в инициации окислительного стресса. NO является также мощным эндогенным вазодилататором, под его влиянием меняется тканевая перфузия, снижается адгезия лейкоцитов и тромбоцитов к сосудистому эндотелию, агрегация тромбоцитов, что способствует предотвращению критической стадии воспалительного процесса [10, 24–27].

Установлено, что при системном воспалительном ответе, сепсисе, травме груди и живота и ряде заболеваний, в том числе ревматоидном артрите, системной красной волчанке и др., количество стабильных метаболитов (NOx) увеличивалось вследствие повышения активности индуцибельной NO-синтазы (NOS) [24, 26].

В ряде исследований, наоборот, наблюдали снижение концентрации NOx в крови. Так, у пациенток с преэклампсией содержание в крови NOx значительно ниже, чем у женщин с нормотензивной беременностью. Авторы связывали это с ингибированием эндотелиальной конститутивной синтазы — NOS [26, 28, 29]. У больных с инфарктом миокарда низкий уровень NOx в крови на 1-е сутки оценивали как критерий тяжелого течения заболевания и неблагопри-

Таблица 4. Сравнительная оценка показателей системы прооксиданты-антиоксиданты при благоприятном и летальном исходах острых отравлений веществами разъедающего действия у гериатрических пациентов.

Показатели	Контрольные значения (n=39)	Исход					
		Благоприятный (n=22)			Летальный (n=9)		
		1-е сут.	3-и сут.	5-е сут.	1-е сут.	3-и сут.	5-е сут.
МДА, мкмоль/л	4,2 (3,74–4,59)	3,61 (3,39–4,26) ¹ p=0,019*	3,84 (3,3–4,18) ¹ p=0,218 ³ p=0,187	4,0 (3,43–4,31) ¹ p=0,329 ² p=0,176 ⁴ p=0,285	3,35 (3,23–3,57) ¹ p=0,006*	3,56 (3,35–3,78) ¹ p=0,009* ² p=0,219 ³ p=0,295	3,16 (3,1–4,28) ¹ p=0,003* ² p=0,094 ³ p=0,385 ⁴ p=0,178
ОАА, ммоль/л	1,5 (1,28–1,59)	1,36 (1,19–1,65) ¹ p=0,179	1,37 (1,24–1,42) ¹ p=0,139 ³ p=0,829	1,23 (0,99–1,4) ¹ p=0,003* ³ p=0,003* ⁴ p=0,041	1,45 (1,29–2,43) ¹ p=0,692 ² p=0,132	1,38 (1,21–1,61) ¹ p=0,193 ² p=0,729 ³ p=0,149	1,13 (1,09–1,19) ¹ p=0,004* ² p=0,259 ³ p=0,167 ⁴ p=0,394
КМДА/ОАА, ус. ед.	2,26 (1,86–2,76)	0,96 (0,78–1,33) ¹ p<0,001*	1,07 (0,85–1,33) ¹ p<0,001* ³ p=0,828	1,08 (0,71–1,66) ¹ p<0,001* ³ p=0,729 ⁴ p=0,839	1,22 (1,02–1,48) ¹ p<0,001* ² p=0,328	0,89 (0,76–1,03) ¹ p<0,001* ² p=0,428 ³ p=0,332	0,79 (0,65–0,96) ¹ p<0,001* ² p=0,182 ³ p=0,063 ⁴ p=0,628
NOx, мкмоль/л	27,2 (18,9–31,4)	17,5 (11,8–31,7) ¹ p=0,008*	16,7 (13,9–26,1) ¹ p=0,004* ³ p=0,628	20,4 (15,7–26,0) ¹ p=0,078* ³ p=0,259 ⁴ p=0,217	22,2 (18,2–23,2) ¹ p=0,176* ² p=0,329	19,6 (14,2–26,6) ¹ p=0,093* ² p=0,294 ³ p=0,318	17,1 (13,3–19,5) ¹ p=0,021* ² p=0,145 ³ p=0,192 ⁴ p=0,584

ятного исхода [24]. Следует отметить, что противоречивые данные об уровне NOx не всегда представляется объяснить однозначно.

На всех этапах выполненного исследования у гериатрических пациентов при ОПФП и ОВРД обнаружили снижение содержания NOx в крови по сравнению с показателями контрольной группы. Однако корреляционную связь сильной тесноты между МДА и NOx выявили на всех этапах только при ОПФП. Нельзя исключить, что дефицит NO в организме связан с ингибированием активности NOS. Ранее у лиц трудоспособного возраста при отравлении лепонексом было обнаружено значительное усиление генерации NO, обусловленное активацией NOS. При отравлении метанолом, напротив, выявлено снижение продукции NO лейкоцитами в 2 раза и тромбоцитами в 6,4 раза по сравнению с контролем, а также уменьшение концентрации нитрита в крови в 16,5 раз [24]. Следует отметить, что в настоящее время не существует единого мнения о взаимодействии указанных показателей при различных заболеваниях и их роли в развитии патологического процесса.

В проведенном исследовании нарушения исследуемых показателей мы оценивали по отношению к контрольным значениям. У лиц пожилого и старческого возраста с ОПФП и ОВРД имел место неадекватный ответ со стороны системы ПОЛ-АОЗ, что проявлялось низким перекисным потенциалом, обусловленным сниженной концентрацией NO и МДА на всех этапах исследования при низких или нормальных

значениях ОАА. Коэффициент окислительного стресса в период наблюдения имел низкие значения. На наш взгляд, такая ситуация указывает на развитие окислительного стресса, что способствует более тяжелому течению заболевания у данного контингента больных по сравнению с лицами трудоспособного возраста. Нельзя исключить, что это обусловлено общим низким адаптационным потенциалом организма, ранее выявленным нами у гериатрических больных с отравлениями ПФП [30].

Сравнительная оценка показателей перекисного гомеостаза при благоприятном и неблагоприятном течении ОПФП показала, что у выживших пациентов содержание МДА и ОАА в течение периода наблюдения не отличались от исходных значений. При этом к 5-м суткам обнаружили рост содержания NOx. Такая ситуация обеспечивала тенденцию к увеличению исходно сниженного в 2,9 раз коэффициента окислительного стресса к 5-м суткам. В случаях летального исхода выявили рост МДА и ОАА к этому этапу исследования при низких значениях NOx, что вероятно, суммарно не могло обеспечить увеличение исходно низкого КМДА/ОАА. Такая ситуация может свидетельствовать о нарушении саморегуляции системы перекисного гомеостаза и усугублении окислительного стресса.

При благоприятном течении ОВРД также отметили рост окислительного потенциала и КМДА/ОАА, т. е., по нашему мнению, функционирование системы ПОЛ-АОЗ осуществлялось в физиологическом режиме. Наступление ле-

тального исхода, как и при ОПФП, сопровождалось окислительным стрессом. На это указывало снижение в крови к 5-м суткам МДА, ОАА, NOx, в результате чего происходило выраженное снижение коэффициента окислительного стресса.

Таким образом, у гериатрических пациентов с острыми отравлениями психофармакологическими препаратами и веществами разъедающего действия отмечается неадекватная реакция со стороны системы окислители-антиоксиданты, которая проявляется снижением концентрации продуктов перекисного окисления в крови больных при нормальном или несколько сниженном содержании компонентов антиоксидантной защиты. Имеет место окислительный стресс, усугубление которого способствует развитию летального исхода.

Ограничением настоящего исследования является небольшая выборка пациентов. Тре-

Литература

1. Лужников Е.А. (ред.) Медицинская токсикология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР — Медиа. 2012: 928. ISBN 978-5-9704-2971-6.
2. Хоффман Р, Нельсон Л., Хауланд М.-Э., Льюин Н., Фломентау Н., Голдфранк Л. Экстренная медицинская помощь при отравлениях. М. Практика. 2010: 1440. ISBN: 978-5-89816-095-1.
3. Белова М.В., Леженина Н.Ф., Голиков П.П., Гольдфарб Ю.С., Давыдов Б.В., Матвеев С.Б., Лисовик Ж.А., Федорова Н.В., Евграфов С.Ю. Изменения лабораторных показателей экзо- и эндотоксемии при токсико-гипоксическом энцефалопатии, возникающей вследствие острых отравлений психофармакологическими средствами. *Анестезиология и реаниматология*. 2005; (6): 15–19. ISSN 0201-7563.
4. Белова М.В., Ильяшенко К.К., Давыдов Б.В., Петров С.И., Батурова И.В., Нимаев Ж.Д., Лужников Е.А. Особенности окислительного стресса в остром периоде химической болезни. *Токсикологический вестник*. 2007; (2): 12–15.
5. Rodríguez M.L., Pérez S., Mena-Mollá S., Desco M.C., Ortega Á.L. Oxidative stress and microvascular alterations in diabetic retinopathy: future therapies. *Oxid Med Cell Longev*. 2019; 2019: 4940825. DOI: 10.1155/2019/4940825. PMID: 31814880.
6. Violi F, Loffredo L., Carnevale R., Pignatelli P., Pastori D. Atherothrombosis and Oxidative Stress: Mechanisms and Management in Elderly. *Antioxid Redox Signal*. 2017; 27 (14): 1083–1124. DOI: 10.1089/ars.2016.6963. PMID: 28816059.
7. Bielli A., Scioli M.G., Mazzaglia D., Doldo E., Orlandi A. Antioxidants and vascular health. *Life Sci*. 2015; 143: 209–216. DOI: 10.1016/j.lfs.2015.11.012. PMID: 26585821.
8. Kudryavtseva A.V., Krasnov G.S., Dmitriev A.A., Alekseev B.Y., Kardymon O.L., Sadriddinova A.E., Fedorova M.S., Pokrovsky A.V., Melnikova N.V., Kaprin A.D., Moskalev A.A., Snezhkina A.V. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in aging and cancer. *Oncotarget*. 2016; 7 (29): 44879–44905. DOI: 10.18632/oncotarget.9821. PMID: 27270647.
9. Ильяшенко К.К., Евсеев А.К., Боровкова Н.В., Клычкова Е.В., Горнчаровская И.В., Тазина Е.В., Ельков А.Н., Поцхверия М.М., Шабанов А.К., Андреев Ю.В. Особенности нарушений маркеров окислительного стресса и апоптоза клеток венозной крови в ранние сроки острых отравлений коррозионными веществами. *Токсикологический вестник*. 2021; (2): 23–32. DOI: 10.36946/0869-7922-2021-2-23-32.
10. Белова М.В., Ильяшенко К.К., Лужников Е.А. Окислительный стресс в неотложной токсикологии. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (6): 40–44. DOI: 10.15360/1813-9779-2009-6-40.
11. Кишукун А.А. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции. Рук-во для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008: 976. ISBN 978-5-9704-0786-8.
12. Волков С.В., Ермолов А.С., Лужников Е.А. Химические ожоги пищевода и желудка: эндоскопическая диагностика и лазеротерапия. М.: Медпрактика-М; 2005: 120. ISBN 5-98803-006-8.
13. Пинчук Т.П., Абакумов М.М., Лужников Е.А., Ильяшенко К.К., Савинцева Е.А., Гуляев А.А., Дементьева И.В., Тропская Н.С., Азаров Я.Б. Эзофагоимпедансометрия при химических ожогах пищевода. *Токсикологический вестник*. 2005; (3): 15–18.
14. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов по тесту с тиобарбитуровой кислотой. *Вопросы медицинской химии*. 1987; 33 (1): 118–122. PMID: 2437702.
15. Голиков П.П., Николаева Н.Ю. Метод определения нитрита/нитрата (NOx) в сыворотке крови. *Биомедицинская химия*. 2004; 50 (1): 79–85. PMID: 15108630.

буется проведение дальнейшего исследования на большем количестве пациентов.

Заключение

У гериатрических больных с острыми отравлениями психофармакологическими препаратами и веществами раздражающего однонаправленные изменения показателей ПОЛ и АОС характеризуются снижением содержания в крови МДА, NOx на фоне сниженных или субнормальных значений АОЗ.

Снижение коэффициента окислительного стресса при отравлениях психофармакологическими препаратами и веществами разъедающего действия в 2,4–2,9 раз и в 1,9–2,4 раза, соответственно, на всех этапах исследования соответственно указывает на развитие окислительного стресса.

16. Daenen K., Andries A., Mekahli D., Van Schepdael A., Jouret F., Bammens V. Oxidative stress in chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol*. 2019; 34 (6): 975–991. DOI: 10.1007/s00467-018-4005-4. PMID: 30105414.
17. Senoner T., Dichtl W. Oxidative stress in cardiovascular diseases: still a therapeutic target? *Nutrients*. 2019; 11 (9): 2090. DOI: 10.3390/nu11092090. PMID: 31487802.
18. van der Pol A., van Gilst W.H., Voors A.A., van der Meer P. Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future. *Eur J Heart Fail*. 2019; 21 (4): 425–35. DOI: 10.1002/ejhf.1320. PMID: 30338885.
19. Маткевич В.А., Поцхверия М.М., Гольдфарб Ю.С., Симонова А.Ю. Нарушения параметров гомеостаза при острых отравлениях и пути их коррекции. *Токсикологический вестник*. 2018; (3): 18–26. DOI: 10.36946/0869-7922-2018-3-18-26.
20. Farahmand S.K., Samini F., Samini M., Samarghandian S. Safranal ameliorates antioxidant enzymes and suppresses lipid peroxidation and nitric oxide formation in aged male rat liver. *Biogerontology*. 2013; 14 (1): 63–71. DOI: 10.1007/s10522-012-9409-0. PMID: 23179288.
21. Liguori I., Russo G., Curcio F., Bulli G., Aran L., Della-Morte D., Gargiulo G., Testa G., Cacciatore F., Bonaduce D., Abete P. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*. 2018; 13: 757–772. DOI: 10.2147/CIA.S158513. PMID: 29731617.
22. Choudhury G., MacNee W. Role of inflammation and oxidative stress in the pathology of ageing in COPD: potential therapeutic interventions. *COPD*. 2017; 14 (1): 122–135. DOI: 10.1080/15412555.2016.1214948. PMID: 27624918.
23. Baierle M., Nascimento S.N., Moro A.M., Brucker N., Freitas F., Gauer B., Durgante J., Bordignon S., Zibetti M., Trentini C.M., Duarte M.M., Grune T., Breusing N., Garcia S.C. Relationship between inflammation and oxidative stress and cognitive decline in the institutionalized elderly. *Oxid Med Cell Longev*. 2015; 2015: 804198. DOI: 10.1155/2015/804198. PMID: 25874023.
24. Голиков П.П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний. М.: Медпрактика-М; 2004: 180. ISBN 5-901654-84-6.
25. Förstermann U., Xia N., Li H. Roles of Vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res*. 2017; 120 (4): 713–735. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309326. PMID: 28209797.
26. Wang Z., Zhu Y. The role of plasma placental isoferritin in pathogenesis of preeclampsia and its predictive value for preeclampsia. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. (in Chinese). 2001; 36 (4): 209–211. PMID: 11783362.
27. Брюне Б., Сандау К., фон Кнетен А. Апоптотическая гибель клеток и оксид азота: механизмы активации и антагонистические сигнальные пути. *Биохимия*. 1998; 63 (7): 966–975. УДК 577.152.6.
28. Seligman S.P., Buyon J.P., Clancy R.M., Young B.K., Abramson S.B. The role of nitric oxide in the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 171 (4): 944–948. DOI: 10.1016/s0002-9378(94)70064-8. PMID: 7943106.
29. Chandrasekaran A., Idelchik M.D.P.S., Melendez J.A. Redox control of senescence and age-related disease. *Redox Biol*. 2017; 11: 91–102. DOI: 10.1016/j.redox.2016.11.005. PMID: 27889642.
30. Сухолодова Г.Н., Ильяшенко К.К., Белова М.В., Симонова А.Ю., Леженина Н.Ф. Особенности вариабельности ритма сердца в первые часы острых отравлений психофармакологическими препаратами у лиц трудоспособного и пожилого возраста. *Medline. Ru. Российский биомедицинский журнал*. 2015; 16 (1): 285–292.

Поступила 02.12.2021
Принята 24.03.2022