

УДК 615.9

DOI: 10.36946/0869-7922-2021-2-23-32.

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ МАРКЕРОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И АПОПТОЗА КЛЕТОК ВЕНОЗНОЙ КРОВИ В РАННИЕ СРОКИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ КОРРОЗИВНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ

К.К. Ильяшенко,
А.К. Евсеев, Н.В. Боровкова,
Е.В. Клычникова,
И.В. Горончаровская,
А.Ю. Симонова, Е.В. Тазина,
А.Н. Ельков, М.М. Поцхверия,
А.К. Шабанов, Ю.В. Андреев

ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского
ДЗМ», 129090, г. Москва, Российская
Федерация

Был изучен характер нарушений маркеров окислительного стресса и апоптоза лимфоцитов в венозной крови у больных с отравлениями коррозивными веществами в ранние сроки заболевания. В первые 5 суток для оценки выраженности окислительного стресса определяли продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ), состояние антиоксидантной системы (АОС) и величину потенциала платинового электрода при разомкнутой цепи (ПРЦ), для исследования апоптоза - концентрацию апоптотических лимфоцитов и погибших лейкоцитов. Было выявлено, что у пациентов моложе 60 лет в ответ на поступление в организм токсиканта первыми активизируются перекисные процессы, о чем свидетельствует развитие окислительного стресса и его нарастание в динамике. Процессы апоптоза активизируются только по мере нарастания интенсивности окислительного стресса, что указывает на развитие у лиц работоспособного возраста адекватной реакции на острую химическую травму. Напротив, у лиц старше 60 лет первично активируется апоптоз лимфоцитов венозной крови, а затем процессы перекисной окисления. Причем, отмечается низкая активность системы ПОЛ/АОС в целом. Данное обстоятельство свидетельствует об отсутствии адекватной реакции на острую химическую травму у данной категории пациентов.

Ключевые слова: острое отравление, коррозивное вещество, окислительный стресс, апоптоз, антиоксидантная активность, возраст пациента.

Цит: К.К. Ильяшенко, А.К. Евсеев, Н.В. Боровкова, Е.В. Клычникова, И.В. Горончаровская, А.Ю. Симонова, Е.В. Тазина, А.Н. Ельков, М.М. Поцхверия, А.К. Шабанов, Ю.В. Андреев. Особенности нарушений маркеров окислительного стресса и апоптоза клеток венозной крови в ранние сроки острых отравлений коррозивными веществами. Токсикологический вестник. 2021; 2:23-32.

Ильяшенко Капиталина Константиновна (Ilyashenko Kapitalina Konstantinovna), доктор медицинских наук, профессор, научный консультант ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», г. Москва, toxikapa@mail.ru;
Евсеев Анатолий Константинович (Evseev Anatoly Konstantinovich), доктор химических наук, ведущий научный сотрудник ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», г. Москва, anatolevseev@gmail.com;
Боровкова Наталья Валерьевна (Borovkova Natalya Valer'evna), доктор медицинских наук, заведующая научным отделением ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», г. Москва, borovkovanv@yandex.ru;
Клычникова Елена Валерьевна (Klychnikova Elena Valer'evna), кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», г. Москва, klychnikovaev@mail.ru;
Горончаровская Ирина Викторовна (Goroncharovskaya Irina Viktorovna), кандидат химических наук, старший научный сотрудник ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», г. Москва, goririna22@gmail.com;
Симонова Анастасия Юрьевна (Simonova Anastasiya Yur'evna), кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», г. Москва, simonovatox@mail.ru;
Тазина Елизавета Владимировна (Tazina Elizaveta Vladimirovna), кандидат фармацевтических наук, старший научный сотрудник ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», г. Москва, TazinaEV@sklif.mos.ru;
Ельков Александр Никанорович (El'kov Aleksander Nikanorovich), кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», г. Москва, 2bobika@mail.ru;
Поцхверия Михаил Михайлович (Potskhveriya Mikhail Mikhailovich), кандидат медицинских наук, заведующий отделением ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», г. Москва, potskhveriya@mail.ru;
Шабанов Аслан Курбанович (Shabanov Aslan Kurbanovich), доктор медицинских наук, старший научный сотрудник ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», г. Москва, aslan_s@mail.ru;
Андреев Юлий Вадимович (Andreev Yuliy Vadimovich), кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», г. Москва, AndreevYV@sklif.mos.ru.

Список сокращений

АОС – антиоксидантная система,
 АФК – активные формы кислорода,
 DC – погибшие лейкоциты,
 К – коэффициент окислительного стресса,
 KB – коррозионное вещество,
 МДА – малоновый диальдегид,
 NOx – метаболиты оксида азота,
 ОАА – общая антиоксидантная активность,
 ПОЛ – продукты перекисного окисления липидов,
 ПРЦ – потенциал при разомкнутой цепи,
 ПА – лимфоциты на поздних стадиях апоптоза,
 РА – лимфоциты на ранних стадиях апоптоза.

Введение. Острые заболевания химической этиологии в Российской Федерации остаются серьезной медико-социальной проблемой: регулярная встречаемость, внушительный уровень летальных исходов, нередко инвалидизация [1]. По данным Федеральной службы государственной статистики за 2017 г. показатель заболеваемости в РФ в группе «травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин» составляет 88,2 на 1000 населения [2], в США только при отравлениях этот показатель варьируется в пределах от 338 до 1521 случаев на 100 тыс. населения для взрослых и детей, соответственно [3].

Несмотря на изменения, произошедшие в структуре острых экзотоксикозов в новом тысячелетии, одну из ведущих позиций среди них продолжают занимать отравления коррозионными веществами (KB). Они отличаются тяжелым течением и частым развитием осложнений, приводящих к инвалидизации, иногда к летальному исходу [4,5]. Летальность в разных регионах РФ в настоящее время составляет от 4,4 до 33,3% [6].

Ведущим симптомом в клинической картине отравления KB является химический ожог верхних отделов желудочно-кишечного тракта различной протяженности и степени тяжести [7]. Он может сопровождаться различными осложнениями, в том числе: экзотоксическим шоком, кровотечениями, гемолизом, развитием почечной и печеночной недостаточности, стриктур пищевода и желудка, пневмонии, а также нарушениями лабораторных показателей гомеостаза [4].

Данные литературы свидетельствуют о том, что до настоящего времени основное внимание было уделено диагностике и лечению химических ожогов пищевода и желудка, а сведения о нарушениях гомеостаза носят единичный характер, касающийся отдельных систем организма [8-10]. Это не позволяет составить целостное представление о патогенезе этих заболеваний и совершенствовать их патогенетическое лечение. В настоящее время значительно расширились границы лабораторной диагностики, что дает

возможность получать новые сведения по интересующей проблеме.

Цель - изучить характер нарушений маркеров окислительного стресса и апоптоза лимфоцитов в венозной крови у больных с отравлениями коррозионными веществами в ранние сроки заболевания.

Материалы и методы исследования. Обследован 61 больной с острым отравлением KB в возрасте от 18 до 91 года, из них 47 мужчин, 14 женщин. Проведенные нами ранее исследования показали, что у возрастных пациентов окислительно-восстановительные процессы протекают иначе, чем у молодых [11]. Ранее нами была сформирована контрольная группа из 25 добровольцев пожилого и старческого возраста для объективной оценки изменений некоторых лабораторных показателей гомеостаза у пациентов с острыми отравлениями [12]. В настоящем исследовании пациенты были разделены на две возрастные группы: лица моложе 60 лет (38 человек, медиана возраста 41 год (33,47,5)) и старше 60 лет (23 пациента, медиана возраста 70 лет (64, 78)), показатели в которых сравнивали с параметрами соответствующих возрастных контрольных групп.

Цельную кровь получали с помощью вакуумной системы для забора крови; использовали пробирки Vacutainer® LH 102 I.U., Vacutainer® SST™ II Advance и Vacutainer® EDTA (BD, Великобритания). Плазму и сыворотку крови получали центрифугированием цельной крови при 1500g в течение 15 минут.

Для оценки выраженности окислительного стресса определяли продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ), состояние антиоксидантной системы и величину потенциала платинового электрода при разомкнутой цепи (ПРЦ). Содержание продуктов ПОЛ изучали по уровню малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови, который определяли по методу В.Б. Гаврилова [13]. Состояние антиоксидантной системы (АОС) оценивали по показателю общей антиокислительной активности (ОАА) сыворотки крови, которую измеряли спектрофотометрическим методом на биохимическом анализаторе Olympus AU2700 (Beckman Coulter, США) с использованием набора реактивов TAS kit (Randox, Великобритания). Измерение ПРЦ платинового электрода в плазме крови проводили на потенциостате IPC Compact (ООО «НТФ «Вольта», Россия) по методике [14]. Нарушение эндогенной сосудистой регуляции оценивали по содержанию в сыворотке стабильных метаболитов оксида азота нитрита/нитрата (NOx) по методу [15]. Коэффициент окислительного стресса (К) рассчитывали, как отношение уровня МДА в сыворотке крови к показателю ОАА сыворотки крови.

Методом проточной цитометрии на приборе Cytomic FC500 (Beckman Coulter, США) определяли концентрацию апоптотических лимфоцитов и погибших лейкоцитов крови (DC). Концентрацию лимфоцитов, находящихся в процессе апоптотической гибели, определяли с помощью набора Annexin V-FITC/7AAD Kit (Beckman Coulter, США) с применением витального ДНК-специфичного красителя 7-амино-актиномицином D (7AAD): лимфоцитов на ранних стадиях апоптоза (РА) (Annexin V+/7AAD-), лимфоцитов на поздних стадиях апоптоза (ПА) (Annexin V+/7AAD+).

Статистический анализ данных проводился с помощью пакета программы Statistica 10 (StatSoft, Inc., США). Описательная статистика количественных признаков представлена медианами и квартилями в формате Me (LQ; UQ). При анализе данных высчитывали коэффициент корреляции Спирмена (r), U-критерий Манна-Уитни и критерий Уилкоксона. Пороговый уровень значимости принят равным 0,05. Для характеристики динамики показателей окислительного стресса и апоптоза при острых отравлениях КВ использовали центроидный метод факторного анализа [17]. При анализе учитывали признаки с коэффициентом нагрузки более 0,4. Факторный анализ был ограничен тремя первыми факторами, на которые приходится до 87% объединенной дисперсии всех факторов.

Результаты и обсуждение. При сравнении динамики показателей окислительного стресса и апоптоза клеток венозной крови у пациентов двух возрастных групп были обнаружены некоторые различия (табл. 1 и 3).

Данные, представленные в таблице 1 свидетельствуют о том, что у пациентов моложе 60 лет на ранних сроках острого отравления КВ развивался окислительный стресс, коэффициент К превышал соответствующие контрольные значения на этапах исследования от 1,65 до 1,9 раза. Это происходило за счет преобладания в системе продуктов ПОЛ. Так, содержание в крови МДА прогрессивно увеличивалось, превышая контрольные значения от 1,5 раз исходно до 1,7 раза в динамике. При этом значения ОАА обнаруживали только тенденцию к снижению во все сроки исследования. Наличие окислительного стресса при внедрении токсикантов в организм было обнаружено нами в ранее проведенных исследованиях [17]. Содержание в крови NOx на первых двух этапах исследования обнаруживало тенденцию к снижению, и лишь на 5-е сутки не значимо в 1,1 раза превышало контрольный показатель. Вероятно, это было обусловлено его расходом на перекисные процессы. Известно, что NO, как одна из активных форм кислорода (АФК), играет важную роль в механизме инициации

окислительного стресса, снижение NOx происходит вследствие взаимодействия NO с супероксидным анион-радикалом, приводящим к образованию пероксинитрита, который участвует в реализации окислительного стресса [18].

Значения ПРЦ на первых двух этапах исследования смещались в сторону менее отрицательных значений контрольного показателя и были выше него более чем в 7 раз. Указанные изменения происходили на фоне интенсификации процессов ПОЛ и снижения антиоксидантной активности плазмы крови. Это согласуется с данными, полученными ранее М.М. Поцхверия и соавторами при изучении ПРЦ и параметров окислительного стресса у больных с острыми отравлениями КВ [19].

Умеренный лейкоцитоз, выявленный у данного контингента больных на раннем этапе заболевания, как следствие воспалительного процесса в результате химического ожога верхних отделов желудочно-кишечного тракта, сопровождался увеличением относительного (в 1,3-1,5 раза) и абсолютного (в 2,5-2,0 раза) количества погибших лейкоцитов. Это указывало на развитие интоксикации на фоне ожогового процесса. Количество лимфоцитов на ранних стадиях апоптоза было выше контрольного показателя в 3,9 раза при проведении первого исследования и в 5,2 раза в последней точке. На поздних стадиях апоптоза в первые сутки количество лимфоцитов не имело значимых различий с контрольным показателем, на последующих 2 этапах исследования было выше него в 1,5 и 2,0 раза соответственно.

Результаты статистической обработки полученных данных (табл. 2) показывают, что у пациентов моложе 60 лет выявлена высокая обратная теснота корреляционной связи между ОАА и NOx на первых двух этапах исследования и умеренная на 5-е сутки. Этот факт указывает на то, что NOx, являясь компонентом окислительных процессов, расходуясь, способствует снижению антиокислительного потенциала плазмы крови. Наряду с этим, обнаружена в основном умеренная теснота корреляционных связей между показателями, отражающими окислительный потенциал плазмы крови, а также параметрами клеточной токсемии. На наш взгляд, представляет интерес взаимоотношение параметров окислительного стресса и апоптоза лимфоцитов периферической крови. Обращает внимание тот факт, что на всех этапах проводимых исследований прослеживается умеренная теснота корреляционных связей между количеством лимфоцитов крови на ранних и поздних стадиях апоптоза и компонентами перекисного гомеостаза.

На настоящий момент неоспоримым является факт облигатного участия активных форм кислорода и свободнорадикальных реакций в апоп-

**Динамика показателей окислительного стресса и апоптоза клеток крови у пациентов
моложе 60 лет с отравлениями коррозивными веществами (N=38)**

Показатель	Контрольные значения	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
МДА, мкмоль/л	2,27 (2,11; 2,47)	3,40 (3,09; 3,82) (n=39) p* < 0,00001	3,78 (3,12; 4,00) (n=26) p* < 0,00001	3,81 (3,14; 4,18) (n=29) p* < 0,00001
ОАА, ммоль/л	1,61 (1,56; 1,68)	1,51 (1,33; 1,77) (n=37)	1,37 (1,17; 1,60) (n=25) p* = 0,00522	1,45 (1,16; 1,63) (n=29) p* = 0,03365
К, ус. ед.	0,96 (0,91; 1,11)	1,59 (1,32; 1,97) (n=37) p* = 0,00002	1,77 (1,37; 2,51) (n=25) p* = 0,00001	1,86 (1,72; 2,31) (n=29) p* < 0,00001
NOx, мкмоль/л	18,61 (17,70; 23,62)	16,33 (11,09; 21,45) (n=38)	15,66 (12,21; 21,55) (n=26) p* = 0,00671	20,66 (11,43; 25,62) (n=29)
ПРЦ, мВ	-39,26 (-18,97; -49,04)	-5,52 (-38,99; 6,11) (n=28) p* = 0,00341	-5,33 (-24,75; 13,60) (n=19) p* = 0,00155	-10,26 (-36,87; 14,08) (n=20) p* = 0,00282
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,40 (6,17; 6,63)	11,15 (9,70; 15,10) (n=20) p* = 0,00001	11,00 (7,95; 13,85) (n=15) p* = 0,00003	8,60 (6,65; 10,25) (n=10) p* = 0,00453
DC(%)	0,65 (0,56; 0,71)	0,85 (0,60; 1,33) (n=20)	0,89 (0,55; 0,90) (n=15)	0,90 (0,57; 1,15) (n=10)
DC(абс), ·10 ⁶ /л	41,00 (35,00; 46,00)	101,30 (76,10; 161,90) (n=20) p* = 0,00562	83,00 (66,20; 105,15) (n=15) p* = 0,00325	81,66 (50,60; 91,88) (n=10) p¹ = 0,02842
РА, %	2,74 (2,70; 2,98)	10,68 (6,15; 16,23) (n=20) p* < 0,00001	10,00 (5,56; 12,10) (n=15) p* = 0,00002	14,52 (13,35; 17,25) (n=10) p* < 0,00001
ПА, %	0,10 (0,08; 0,12)	0,10 (0,07; 0,20) (n=20) p* = 0,00240	0,15 (0,10; 0,20) (n=15) p* = 0,02206	0,20 (0,11; 0,28) (n=10) p* = 0,00143

Примечание: * - отличие от показателя в контрольной группе (p<0,05), ¹ - отличие от исходного показателя в группе (p<0,05).

тозе [20,21]. В частности, предполагается, что при реализации апоптоза выявляются клетки с чрезмерно повышенной концентрацией АФК. Неоспоримо, что процессы синтеза АФК протекают постоянно во всех аэробных клетках, находясь под контролем антиоксидантной системы [22,23] Установлено, в частности, что при гипоксических состояниях инициированный глюкокортикоидными гормонами апоптоз тимоцитов выраженно ингибируется [24]. Напротив, при непосредственном действии перекиси водорода, оксида азота, пероксинитрита, радиационного и ультрафиолетового излучений, а также фармакологических соединений имеет место стимуляция процессов апоптоза. Следует отметить, что индукция данного процесса сопряжена с ингибированием де-

ятельности антиоксидантных систем. На данном фоне клетки, исходно характеризующиеся недостаточностью антиоксидантных резервов, в максимальной степени подвержены апоптозу, что детерминирует отчетливое протективное действие соединений с антиоксидантной активностью на указанный процесс [25, 26].

Из таблицы 3 следует, что у лиц старше 60 лет на всех этапах исследования содержание в крови вторичных продуктов ПОЛ ниже показателей соответствующей контрольной группы от 11 до 29%. При этом отмечено снижение в крови NOx во время первого и третьего исследования на 40 и 11%, соответственно. Нельзя исключить, что у лиц этой возрастной группы в реализации перекисных процессов большую роль играет NOx. В

Таблица 2

Значения коэффициентов корреляции Спирмена (r) между показателями окислительного стресса и апоптоза клеток венозной крови у пациентов младше 60 лет с отравлениями коррозивными веществами

Группа	1-е сутки		3-и сутки		5-е сутки	
	пара	r	пара	r	пара	r
Маркеры окислительного стресса	МДА-NOx	0,55	МДА-NOx	0,60	МДА-ПРЦ	0,46
	ОАА-NOx	-0,82	ОАА-NOx	-0,71	ОАА-NOx	-0,54
	ПРЦ-NOx	0,52				
Маркеры апоптоза	Лейкоциты-DC(абс)	0,44	Лейкоциты-DC(%)	-0,43	Лейкоциты-DC(абс)	0,56
	DC(%) - PA	0,41	PA-PA	0,52	Лейкоциты-PA	0,44
					DC(%) - PA	0,49
					DC(абс) - PA	0,70
Маркеры окислительного стресса – Маркеры апоптоза	ОАА-PA	-0,61	NOx-DC(абс)	0,48	МДА-Лейкоциты	0,75
	NOx-PA	0,55	К-Лейкоциты	-0,5	ОАА-Лейкоциты	0,46
	ПРЦ-PA	0,60	ПРЦ-PA	0,45	ОАА-PA	-0,41
	ПРЦ-PA	0,46	ПРЦ-PA	0,44	NOx-DC(%)	-0,41
					NOx-PA	0,40
					К-DC(%)	-0,49
					ПРЦ-PA	-0,64

целом суммарный перекисный потенциал приводит к незначительному на 1-е сутки и умеренному расходованию антиоксидантов на 5-е сутки от момента отравления, ОАА снижена на 10-25% относительно показателя контрольной группы. Имеет место низкий коэффициент К как исходно, так и при исследовании в динамике. Из изложенного выше следует, что у пациентов с отравлениями КВ старшей возрастной группы в раннем периоде заболевания система ПОЛ и АОС работает не продуктивно, реакция на химический стресс носит не адекватный, запоздалый характер. При этом обращает на себя внимание тот факт, что смещение значений ПРЦ в сторону положительных значений у лиц этой группы происходит более активно, чем в более молодом возрасте. Возможно, этот показатель отражает суммарный окислительный потенциал организма.

У больных старшей возрастной группы лейкоцитоз имел более выраженный характер по сравнению с лицами более молодого возраста на проводимых этапах исследования. Относительное количество погибших лейкоцитов в первые сутки было ниже контрольного значения на 36%, в дальнейшем обнаруживало тенденцию к увеличению и на 5 сутки значимо не отличалось от контрольного значения. Абсолютное количество погибших лейкоцитов превышало контрольное значение от 10 % на 1-е до 70% на 5-е сутки исследования пребывания больных в стационаре. Количество лимфоцитов на ранних ста-

диях апоптоза было в 1,4-1,6 раз выше показателя контрольной группы на 1-е и 3-и сутки, соответственно и нормализовалось к 5 суткам. Отметим, что у пациентов моложе 60 лет на 5 сутки исследования количество лимфоцитов в раннем апоптозе было более, чем в 5 раз выше значений контрольной группы, и в 1,5 раза выше исходного значения. Количество лимфоцитов на поздних стадиях апоптоза исходно было выше показателя соответствующей контрольной группы на 30%, в дальнейшем снижалось, и на 5 сутки было ниже контрольного значения на 16%. Следовательно, этапы апоптоза лимфоцитов периферической крови у лиц старшей возрастной группы, так же, как и процессы перекисидации липидов, протекали менее активно, чем у пациентов работоспособного возраста.

Из таблицы 4 следует, что у пациентов старше 60 лет, также, как и в группе сравнения, имеет место умеренная и высокая теснота внутрисистемных корреляционных связей. При анализе корреляционных связей между показателями окислительного стресса и клеточной токсемии обращает на себя внимание высокие значения коэффициентов корреляции между ПРЦ относительным и абсолютным количеством погибших лейкоцитов, а также умеренные его значения между К и ПА на 1-е сутки исследования. Статистический анализ результатов, полученных на 3-и сутки исследования, выявил высокие коэффициенты корреляции между: МДА и

Динамика показателей окислительного стресса и апоптоза клеток венозной крови у пациентов старше 60 лет с отравлениями коррозивными веществами(N=23)

Показатель	Контрольные значения	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
МДА, мкмоль/л	4,59 (4,09; 5,98)	3,48 (3,19; 3,84) (n=24) p* = 0,00003	3,92 (3,53; 4,10) (n=14) p* = 0,00389	3,50 (3,13; 4,19) (n=17) p* = 0,00161
ОАА, ммоль/л	1,55 (1,49; 1,64)	1,36 (1,25; 1,65) (n=23) p* = 0,04456	1,37 (1,21; 1,42) (n=13) p* = 0,01289	1,24 (1,01; 1,43) (n=17) p* = 0,00018 p¹ = 0,03316
К, ус. ед.	2,33 (2,00; 2,73)	0,80 (0,71; 0,98) (n=23) p* < 0,00001 p² < 0,00001	0,84 (0,70; 1,12) (n=13) p* < 0,00001 p² = 0,00006	0,93 (0,87; 1,12) (n=17) p* < 0,00001 p¹ = 0,02454 p² < 0,00001
NOx, мкмоль/л	22,82 (18,18; 30,26)	16,23 (10,10; 23,85) (n=24) p* = 0,03103	23,29 (13,91; 28,92) (n=14)	19,83 (13,141; 24,14) (n=17)
ПРЦ, мВ	-39,26 (-18,97; -49,04)	-9,39 (-29,86; 13,72) (n=18) p* = 0,00082	-4,08 (-25,71; 8,65) (n=12) p* = 0,00048	9,16 (-10,74; 16,22) (n=13) p* = 0,00001
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	6,00 (5,10; 7,45)	12,70 (9,35; 13,98) (n=16) p* = 0,00007	10,00 (8,85; 11,40) (n=7) p* = 0,00121	11,00 (8,35; 18,10) (n=11) p* = 0,00077
DC(%)	0,93 (0,60; 1,29)	0,68 (0,40; 1,04) (n=16)	0,77 (0,60; 1,10) (n=7)	1,00 (0,60; 1,55) (n=11)
DC(абс), ·10 ⁶ /л	59,00 (38,00; 75,00)	76,20 (48,64; 138,27) (n=16)	66,00 (56,35; 122,60) (n=7)	99,50 (73,35; 218,40) (n=11) p* = 0,01111
РА, %	7,25 (5,87; 12,71)	10,00 (7,00; 14,39) (n=16)	11,80 (7,40; 13,89) (n=7)	7,80 (5,00; 13,79) (n=11) p² = 0,03174
ПА, %	0,12 (0,07; 0,20)	0,16 (0,07; 0,30) (n=16)	0,15 (0,04; 0,29) (n=7)	0,10 (0,07; 0,19) (n=11)

Примечание: * - отличие от показателя в контрольной группе (p<0,05), ¹ - отличие от исходного показателя в группе (p<0,05), ² - отличие от показателя в группе пациентов младше 60 лет (p<0,05).

общим количеством лейкоцитов; NOx и общим количеством лейкоцитов, абсолютным и относительным количеством погибших лимфоцитов; умеренные значения между NOx и РА, ПА. На 3-и сутки прослеживается корреляционная связь между МДА относительным и абсолютным числом погибших лейкоцитов, ПА. Обобщая полученные данные, нельзя исключить, что у больных с КВ пожилого и старческого возраста исходно высокий уровень РА и ПА стимулирует перекисные процессы. Скулачев В.П. высказал предположение, что в результате апоптоза вырабатываются клетки с аномально высоким уровнем

продукции активных метаболитов кислорода [27].

Обработка полученных результатов исследований с применением факторного анализа у пациентов младше 60 лет (табл. 5) практически за весь период наблюдения выявила высокие факторные нагрузки показателей окислительного стресса в первых факторах: уровень МДА и К на 1-е сутки; ОАА и К на 3-и сутки; МДА и ОАА на 5-е сутки. В то время как высокие факторные нагрузки показателей апоптоза на этапах исследования наблюдали во втором и третьем факторах. Данное обстоятельство

Таблица 4

Значения коэффициентов корреляции Спирмена (r) между показателями окислительного стресса и апоптоза клеток крови у пациентов старше 60 лет с отравлениями коррозивными веществами

Группа	1-е сутки		3-и сутки		5-е сутки	
	пара	r	пара	r	пара	r
Маркеры окислительного стресса	ОАА-NOx ОАА-К NOx-К	-0,85 0,64 -0,52	МДА-NOx МДА-К ОАА-К	0,66 0,62 0,58	МДА-NOx МДА-К ОАА-NOx NOx-К NOx-ПРЦ	0,67 -0,43 -0,76 -0,45 0,51
Маркеры апоптоза	Лейкоциты-DC(абс)	0,43	Лейкоциты-DC(%) Лейкоциты-DC(абс) Лейкоциты-РА Лейкоциты-ПА DC(%)-РА DC(%)-ПА DC(абс)-РА DC(абс)-ПА РА-ПА	0,65 0,70 0,66 0,55 0,77 0,64 0,84 0,66 0,45	Лейкоциты-DC(абс) DC(%)-ПА DC(абс)-ПА	0,60 0,61 0,56
Маркеры окислительного стресса - Маркеры апоптоза	МДА-DC(%) МДА-DC(абс) ОАА-Лейкоциты NOx-Лейкоциты NOx-ПА К-Лейкоциты К-ПА ПРЦ-Лейкоциты ПРЦ-DC(%) ПРЦ-DC(абс)	0,45 0,49 -0,63 0,44 -0,43 -0,57 0,65 0,51 0,71 0,82	МДА-Лейк МДА-DC(%) МДА-DC(абс) МДА-ПА ОАА-DC(%) ОАА-DC(абс) ОАА-ПА NOx-Лейкоциты NOx-DC(%) NOx-DC(абс) NOx-РА NOx-ПА К- Лейкоциты К-DC(%) К-DC(абс) К-РА ПРЦ-DC(%) ПРЦ-РА	0,82 0,62 0,68 0,67 0,42 0,44 0,54 0,79 0,78 0,71 0,67 0,50 0,68 0,63 0,65 0,61 -0,53 -0,51	МДА-DC(%) МДА-DC(абс) МДА-ПА NOx-DC(%) NOx-DC(абс) К-ПА ПРЦ-DC(абс) ПРЦ-ПА	0,65 0,75 0,70 0,57 0,76 -0,57 0,51 0,41

указывает на превалирующий вклад окислительно-восстановительного баланса организма в патогенез заболевания по сравнению с показателями апоптоза.

Для пациентов старше 60 лет наблюдали несколько другую картину (табл. 6). Высокими факторными нагрузками в первом и втором факторах за весь период наблюдения преимущественно были отмечены практически все показатели апоптоза. Показатели окислительного стресса ОАА и ПРЦ имели высокие факторные нагрузки в первом и втором факторах лишь на 1-е сутки, тогда как в третьем факто-

ре высокая факторная нагрузка обнаружена у МДА на 3-и сутки и показателем ОАА и значением К на 5-е сутки. Таким образом, в развитии заболевания у пациентов старше 60 лет преобладали нарушения апоптоза лимфоцитов периферической крови.

Заключение. Проведенные исследования выявили особенности нарушений в системах перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты крови, а также апоптоза лимфоцитов венозной крови в первые 5 суток от момента отравления. У пациентов моложе 60 лет в ответ на поступление в организм токсиканта первыми ак-

Таблица 5

Факторный анализ показателей окислительного стресса и апоптоза для пациентов младше 60 лет (N=38)

Показатель	1-е сутки			3-и сутки			5-е сутки		
	Факторы			Факторы			Факторы		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
МДА, мкмоль/л	-0,94	-0,28	0,12	-0,07	-0,03	-0,16	0,64	0,50	0,02
ОАА, ммоль/л	0,17	-0,21	0,05	-0,92	0,15	-0,10	0,46	0,25	0,25
К, ус. ед.	-0,90	0,10	0,01	0,51	-0,33	-0,01	0,09	0,28	-0,18
НОх, мкмоль/л	-0,05	0,16	-0,18	-0,11	0,07	-0,91	-0,12	0,14	-0,17
ПРЦ, мВ	-0,35	-0,17	-0,04	0,11	0,22	-0,03	0,21	0,16	-0,09
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	0,13	0,10	0,19	-0,08	-0,10	0,31	0,02	0,95	0,13
DC(%)	-0,08	0,10	0,97	0,21	-0,65	-0,06	0,06	-0,27	0,86
DC(абс), ·10 ⁶ /л	-0,02	0,05	0,89	0,12	-0,93	0,10	0,13	0,24	0,96
РА, %	0,11	0,23	0,30	0,10	0,20	-0,30	-0,26	0,35	0,70
ПА, %	-0,01	0,16	0,04	0,10	0,02	0,03	0,18	-0,01	0,09

Таблица 6

Факторный анализ показателей окислительного стресса и апоптоза для пациентов старше 60 лет (N=23)

Показатель	1-е сутки			3-и сутки			5-е сутки		
	Факторы			Факторы			Факторы		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
МДА, мкмоль/л	-0,03	0,24	0,03	-0,13	-0,03	0,94	0,25	-0,01	-0,19
ОАА, ммоль/л	0,57	0,22	0,08	0,12	0,17	0,06	0,09	0,09	0,98
К, ус. ед.	-0,33	0,06	-0,12	-0,31	-0,25	0,03	0,12	0,03	-0,76
НОх, мкмоль/л	0,28	0,10	0,07	0,02	0,26	-0,01	-0,18	-0,19	0,23
ПРЦ, мВ	0,93	0,04	-0,08	0,79	0,05	0,01	-0,24	0,89	-0,15
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	0,93	0,08	-0,03	0,46	0,21	-0,06	-0,03	0,98	0,12
DC(%)	-0,06	1,00	0,03	-0,07	-0,21	0,42	0,17	-0,11	-0,17
DC(абс), ·10 ⁶ /л	-0,27	0,52	0,12	-0,87	0,30	0,25	-0,39	-0,70	-0,20
РА, %	0,62	0,64	-0,04	0,23	-0,92	-0,03	0,93	-0,04	0,04
ПА, %	0,51	0,81	0,02	-0,01	-0,93	0,09	0,54	-0,40	-0,09

тивизируются перекисные процессы, о чем свидетельствует развитие окислительного стресса и его нарастание в динамике. В тоже время, несмотря на первичное увеличение количества лимфоцитов на ранних стадиях апоптоза, показатель позднего апоптоза соответствует контрольному значению. И только по мере нарастания интенсивности окислительного стресса активизируются процессы апоптоза. Это указывает на развитие у лиц работоспособного возраста адекватной реакции на острую химическую травму.

У лиц старше 60 лет как в момент отравления, так и на протяжении 5-и суток, отмечается значительное смещение баланса в системе ПОЛ и АОС в сторону антиоксидантной системы крови, это подтверждается низкими значениями показателя окислительного стресса. При этом отмечается низкая активность системы в целом. Первично активируется апоптоз лимфоцитов венозной крови, а затем процессы перекисидации. Следовательно, у этой категории больных отсутствует адекватная реакция на острую химическую травму.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Остапенко Ю.Н., Ковалев А.В., Гасимова З.М., Зайковский В.В. Токсикологическая помощь населению российской федерации: состояние и проблемы. Токсикологический вестник. 2014; (3): 2-8.
2. Данные Федеральной службы государственной статистики. Заболеваемость населения по основным классам болезней. Available at: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/zdrav/zdr2-1.xls (accessed 25 may 2020).
3. Gummin D.D., Mowry J.B., Spyker D.A., Brooks D.E., Osterthaler K.M., Banner W. 2017 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 35th Annual Report. Clinical toxicology. 2018; 56(12): 1213-415.
4. Лужников Е.А., ред. Медицинская токсикология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2012.
5. Орлов Ю.П., Орлова Н.В., Михеев Е.Ю., Бенескриптов И.С. Отравления уксусной кислотой. Новый взгляд на старую проблему «русской болезни»: методическое пособие для врачей. Омск: Тактик-Студио; 2015.
6. Шикалова И.А., Лодягин А.Н., Барсукова И.М., Насибуллина А.Р., Каллойда Д.А. Анализ токсикологической ситуации по данным трех специализированных центров Российской Федерации. Неотложная медицинская помощь. 2019; 8(4): 373-378.
7. Прохоровская А.Г., Кувакова Р.И., Мокрушин А.В., Ильашенко К.К., Суходолова Г.Н., Белова М.В. Федеральные клинические рекомендации. Токсическое действие разъедающих веществ. Токсическое действие мыл и детергентов. Москва; 2014.
8. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. 3-е изд. Москва: Медицина; 1999.
9. Клодченко Н.П. Гемокоагуляционные нарушения при отравлениях уксусной кислотой. Клиническая медицина. 1973; 51(9): 123-127.
10. Белова М.В., Ильашенко К.К., Лужников Е.А., Нимаев Ж.Ц., Пинчук Т.П. Окислительный стресс при острых отравлениях веществами прижигающего действия. Токсикологический вестник. 2007; (6): 33-37.
11. Царькова Т.Г., Евсеев А.К., Поцхверия М.М., Симонова А.Ю. Мониторинг потенциала при разомкнутой цепи в плазме крови у пациентов с острыми отравлениями веществами прижигающего действия. Успехи в химии и химической технологии. 2017; 31(6): 8-10.
12. Ильашенко К.К., Белова М.В., Симонова А.Ю., Боровкова Н.В., Андреев Ю.В., Поцхверия М.М. Апоптоз клеток крови у геронтологических больных с острыми отравлениями психофармакологическими препаратами. Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2017; 6(3): 210-215.
13. 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.
14. Хубутия М.Ш., Евсеев А.К., Колесников В.А., Гольдин М.М., Давыдов А.Д., Волков А.Г. и др. Измерения потенциала платинового электрода в крови, плазме и сыворотке крови. Электрохимия. 2010; 46(5): 569-573.
15. Голиков П.П., Николаева Н.Ю. Метод определения нитрита/нитрата (NOx) в сыворотке крови. Биомедицинская химия. 2004; 50(1): 79-85.
16. Калинина В.Н., Соловьев В.И. Введение в многомерный статистический анализ: учебное пособие. Москва; 2003.
17. Белова М.В., Ильашенко К.К., Лужников Е.А. Окислительный стресс в неотложной токсикологии. Общая реаниматология. 2009; 5(6): 40-5.
18. Клычникова Е.В., Тазина Е.В., Смирнов С.В., Спиридонова Т.Г. Жиркова Е.А., Борисов В.С. и др. Взаимосвязь биохимических показателей окислительного стресса, эндогенной интоксикации и регуляции сосудистого тонуса у больных с ожоговой травмой. Анестезиология и реаниматология. 2015; (1): 45-9.
19. Поцхверия М.М., Евсеев А.К., Симонова А.Ю., Боровкова Н.В., Горончаровская И.В., Маткевич В.А. и др. Взаимосвязь потенциала платинового электрода при разомкнутой цепи в плазме крови и коэффициента окислительного стресса у пациентов с острыми отравлениями веществами прижигающего действия. Токсикологический вестник 2018; (2): 7-12.
20. Bendich A., D'Apolito P., Gabriel E., Machlin I.J. Modulation of the immune system function of guinea pigs by dietary vitamin E and C following exposure to oxygen. Federation Proceedings. 1983; 42(4): 923.
21. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy. Lancet. 1984; 323(8391): 1396-1397.
22. Бобырев В.Н., Почерняева В.Ф., Стародубцев С.Г., Бобырева Л.Е., Дубинская Г.М., Воскресенский О.Н. Специфичность системы антиоксидантной защиты органов и тканей - основа дифференцированной фармакотерапии антиоксидантами. Экспериментальная и клиническая фармакология. 1994; 57(1): 47-54.
23. Клебанов Г.И., Теселкин Ю.О., Бабенкова И.В., Любицкий О.Б., Владимиров Ю.А. Антиоксидантная активность сыворотки крови. Вестник РАМН. 1999; (2): 15-22.
24. Vilmaz T., Kogan E.G. The role of oxidants and antioxidants in adenoid hypertrophy in children. International journal of pediatric otorhinolaryngology. 2004; 68(8): 1053-1058.
25. Anderson R., Lukey P.T., Theron A.J., Dippenaar U. Ascorbate and cysteine-mediated selective neutralisation of extracellular oxidants during N-formyl peptide activation of human phagocytes. Agents Actions. 1987; 20(1-2): 77-86.
26. Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. Москва: Слово; 2006.
27. Skulachev V.P. Bioenergetic aspects of apoptosis, necrosis and mitoptosis. Apoptosis. 2006; 11 (4): 473-485.

REFERENCES:~

1. Ostapenko Y.N., Kovalev A.V., Gasimova Z.M., Zaikovskiy V.V. Toxicological aid to population of the Russian Federation: status and problems. Toxicological Review. 2014; (3): 2-8 (in Russian).
2. Data from the Federal State Statistics Service. The incidence of the population according to the main disease classes. Available at: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/zdrav/zdr2-1.xls (accessed 25 may 2020).
3. Gummin D.D., Mowry J.B., Spyker D.A., Brooks D.E., Osterthaler K.M., Banner W. 2017 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 35th Annual Report. Clinical toxicology. 2018; 56(12): 1213-1415.
4. Luzhnikov E.A., ed. Medical toxicology. Moscow: GEOTAR Media; 2012 (in Russian).
5. Orlov Y.P., Orlova N.V., Mikheev E.Y., Benescriptov I.S. Acetic acid poisoning. A new look at the old "Russian disease" problem. Omsk: Taktik-Studio; 2015 (in Russian).
6. Shikalova I.A., Lodyagin A.N., Barsukova I.M., Nasibullina A.R., Kalloyda D.Y. The analysis of toxicological situation according to three specialized centers of Russian Federation. Russian Sklifosovskiy Journal "Emergency Medical Care". 2019; 8(4):373-378 (in Russian).
7. Prokhorovskaya A.G., Kuvakova R.I., Mokrushin A.V., Ilyashenko K.K., Sukhodolova G.N. Federal clinical guidelines. Toxic effect of corrosive substances. Toxic effects of soaps and detergents. Moscow; 2014 (in Russian).
8. Luzhnikov E.A. Clinical toxicology. Moscow: Meditsina; 1999 (in Russian).
9. Klodchenko N.P. Hematology and coagulation disorders in case of acetic acid poisoning. Clinical Medicine. 1973; 51(9): 123-127 (in Russian).
10. Belova M.V., Ilyashenko K.K., Luzhnikov E.A., Nimaev Z.T., Pinchuk T.P. Oxidative stress in acute poisoning by cauterant agents. Toxicological Review. 2007; (6): 33-37 (in Russian).
11. Tsarkova T.G., Evseev A.K., Potshkveriya M.M., Simonova A.Yu. Blood plasma open circuit potential monitoring in patients with acute poisoning by cauterants. Advances in chemistry and chemical technology. 2017; 31(6): 8-10 (in Russian).
12. Ilyashenko K.K., Belova M.V., Simonova A.Y., Bоровкова N.V., Andreyev Y.V., Potshkveriya M.M. Apoptosis of blood cells in geriatric patients with psychopharmacological drug. Russian Sklifosovskiy Journal "Emergency Medical Care". 2017; 6(3): 210-215 (in Russian).
13. Gavrilov V.B., Gavrilova A.R., Mazhul' L.M. Methods of determining lipid peroxidation products in the serum using a thiobarbituric acid test. Questions of medical chemistry. 1987; 33 (1): 118-122 (in Russian).
14. Khubutiya M.Sh., Evseev A.K., Kolesnikov V.A., Goldin M.M., Davydov A.D., Volkov A.G. et al. Measurements of platinum electrode potential in blood and plasma and serum. Electrochemistry. 2010; 46 (5): 569-573 (in Russian).
15. Golikov P.P., Nikolaeva N.Yu. Analysis of nitrites/nitrates (NOx) in serum. Biomedical chemistry. 2004; 50(1): 79-85 (in Russian).
16. Kalinina V.N., Soloviev V.I. Introduction to multivariate statistical analysis. Tutorial. Moscow; 2003 (in Russian).
17. Belova M.V., Ilyashenko K.K., Luzhnikov Y.A. Oxidative stress in emergency toxicology. General Reanimatology. 2009; 5(6): 40-45 (in Russian).
18. Klychnikova E.V., Tazina E.V., Smirnov S.V., Spiridonova T.G., Zhirkova E.A., Borisov V.S. et al. Correlation between biochemical parameters of oxidative stress, endogenous intoxication and regulation of vascular tone in patients with burn injury.

- Anesthesiology and resuscitation. 2015; (1): 45-49 (in Russian).
19. *Potskhveriya M.M., Evseev A.K., Simonova A.Y., Klychnikova E.V., Goroncharovskaya I.V., Matkevich V.A. et al.* Interrelation of platinum electrode open circuit potential in the blood plasma and oxidative stress coefficient in patients with acute poisoning by cauterant agents. *Toxicological Review.* 2018; (2): 7-12 (in Russian).
20. *Bendich A., D'Apolito P., Gabriel E., Machlin I.J.* Modulation of the immune system function of guinea pigs by dietary vitamin E and C following exposure to oxygen. *Federation Proceedings.* 1983; 42(4): 923.
21. *Halliwell B., Gutteridge J.M.C.* Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy. *Lancet.* 1984; 323(8391): 1396-1397.
22. *Bobyrev V.N., Pochernyaeva V.F., Starodubtsev S.G., Bobyreva L.E., Dubinskaya G.M., Voskresensky O.N.* The specificity of the antioxidant protection systems of the organs and tissues - a basis for the differentiated pharmacotherapy with antioxidants. *Experimental and clinical pharmacology.* 1994; 57(1): 47-54 (in Russian).
23. *Klebanov G.I., Teselkin Yu.O., Babenkova I.V., Lyubitsky O.B., Vladimirov Yu.A.* Serum antioxidative activity. *Vestnik RAMN.* 1999; (2): 15-22 (in Russian).
24. *Vilmaz T., Kogan E.G.* The role of oxidants and antioxidants in adenoid hypertrophy in children. *International journal of pediatric otorhinolaryngology.* 2004; 68(8): 1053-1058.
25. *Anderson R., Lukey P.T., Theron A.J., Dippenaar U.* Ascorbate and cysteine-mediated selective neutralisation of extracellular oxidants during N-formyl peptide activation of human phagocytes. *Agents Actions.* 1987; 20(1-2): 77-86.
26. *Menshchikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K., Bondar' I.A., Krugovykh N.F., Trufakin V.A.* Oxidative stress. Prooxidants and antioxidants. Moscow: Slovo; 2006. (in Russian).
27. *Skulachev V.P.* Bioenergetic aspects of apoptosis, necrosis and mitoptosis. *Apoptosis.* 2006; 11 (4): 473-485.

K.K. Il'yashenko, A.K. Evseev, N.V. Borovkova, E.V. Klychnikova, I.V. Goroncharovskaya, A.Yu. Simonova, E.V. Tazina, A.N. El'kov, M.M. Potskhveriya, A.K. Shabanov, Yu.V. Andreev

FEATURES OF DISTURBANCE OF OXIDATIVE STRESS MARKERS AND VENOUS BLOOD CELLS APOPTOSIS IN THE EARLY STAGE OF ACUTE POISONING BY CORROSIVE SUBSTANCES

Skifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Public Healthcare Institution of Moscow Healthcare Department, 129090, Moscow, Russian Federation

The character of disturbance of oxidative stress markers and venous blood cells apoptosis in patients with corrosive substances poisoning in early stage was studied. In the first 5 days for the estimation of the oxidative stress severity the lipid peroxidation (LPO) products, antioxidant system (AOS) state and value of the platinum electrode open circuit potential (OCP) were determined. Apoptosis was studied by measuring of apoptotic lymphocytes and dead leukocytes concentration. It was found that in patients younger than 60 years in response to the intake of corrosive substance, peroxidation processes are the first to activate, as evidenced by the oxidative stress development and its increase in dynamics. The apoptosis processes are activated only as oxidative stress severity increase which indicates the development of an adequate reaction to the acute chemical trauma in persons of working age. Contrariwise, in patients older than 60 years apoptosis of venous blood lymphocytes is first activated followed by peroxidation processes activation. Moreover, the low activity of LPO/AOS system is noted in the whole. This fact indicates the absence of an adequate reaction to the intake of corrosive substance in this category of patients.

Keywords: acute poisoning, corrosive substance, oxidative stress, apoptosis, antioxidant activity, patient age.

Quote: K.K. Il'yashenko, A.K. Evseev, N.V. Borovkova, E.V. Klychnikova, I.V. Goroncharovskaya, A.Yu. Simonova, E.V. Tazina, A.N. El'kov, M.M. Potskhveriya, A.K. Shabanov, Yu.V. Andreev. Features of disturbance of oxidative stress markers and venous blood cells apoptosis in the early stage of acute poisoning by corrosive substances *Toxicological Review.* 2021; 2:23-32.

Материал поступил в редакцию 09.06.2020 г.

