

НАРУШЕНИЯ АПОПТОЗА ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ МОЛОЖЕ И СТАРШЕ 60 ЛЕТ С ОТРАВЛЕНИЯМИ ГИПОТЕНЗИВНЫМИ И АНТИАРИТМИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ

К.К. ИЛЬЯШЕНКО¹, М.В. БЕЛОВА^{1,2,3}, Г.Н. СУХОДОЛОВА¹, Н.В. БОРОВКОВА¹,
А.Ю. СИМОНОВА¹, Ю.В. АНДРЕЕВ¹, М.М. ПОЦХВЕРИЯ^{1,3}

¹НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский университет), Россия

³Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования, Москва

PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTE APOPTOSIS DISTURBANCES IN PATIENTS UNDER AND OVER 60 YEARS OF OLD WITH HYPOTENSIVE AND ANTIARRHYTHMIC DRUGS POISONING

K.K. ILYASHENKO¹, M.V. BELOVA^{1,2,3}, G.N. SUKHODOLOVA¹, N.V. BOROVKOVA¹,
A.YU. SIMONOVA¹, YU.V. ANDREEV¹, M.M. POTSKHVERIA^{1,3}

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

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russia

³Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Moscow

Цель. Выявить особенности нарушения показателей апоптоза у пациентов моложе и старше 60 лет с отравлениями гипотензивными и антиаритмическими препаратами.

Материал и методы. Проведен анализ нарушений показателей апоптоза у 22 больных моложе 60 лет и 19 старше 60 лет с отравлениями гипотензивными и антиаритмическими препаратами.

Результаты. В первые сутки пребывания в стационаре в обеих группах больных выявлен умеренный лейкоцитоз. У пациентов моложе 60 лет на этапах исследования обнаружено снижение абсолютного и относительного количества погибших лейкоцитов в венозной крови и увеличение доли лимфоцитов на ранней и поздней стадиях апоптоза. В группе пациентов старше 60 лет выявлено повышенное абсолютное количество погибших лейкоцитов в венозной крови при нормальном их относительном содержании, а также уменьшение доли лимфоцитов на ранней и поздней стадиях апоптоза на всех этапах исследования. Концентрация CD95+лимфоцитов, экспрессирующих на поверхности Fas-рецептор у лиц моложе 60 лет, в целом не отличалась от нормы, а в старшей возрастной группе превышала ее на всех этапах исследования.

Заключение. У больных геронтологического и трудоспособного возраста некоторые одноименные показатели как исходно, так и в динамике имеют разную направленность значений по отношению к соответствующим возрастным нормам.

Ключевые слова: апоптоз, отравления гипотензивные, антиаритмические средства.

Aim. To reveal the features of violation of apoptosis indicators in patients younger and older than 60 years with poisoning by antihypertensive and antiarrhythmic drugs.

Material and methods. The analysis of violations of apoptosis indicators in 22 patients younger than 60 years and 19 patients older than 60 years with poisoning by antihypertensive and antiarrhythmic drugs was carried out.

Results. Moderate leukocytosis was revealed in both groups of patients on the first day of hospitalization. In patients under 60 years of age, at the stages of the study, a decrease in the absolute and relative number of dead leukocytes in venous blood and an increase in the proportion of lymphocytes in the early and late stages of apoptosis were found. In the group of patients older than 60 years, an increased absolute number of dead leukocytes in venous blood was revealed with their normal relative content, as well as a decrease in the proportion of lymphocytes in the early and late stages of apoptosis at all stages of the study. The concentration of CD95+ lymphocytes expressing the Fas receptor on the surface in persons under 60 years of age did not generally differ from the norm, and in the older age group it exceeded it at all stages of the study.

Conclusion. In patients of gerontological and working age, some indicators of the same name, both initially and in dynamics, have a different direction of values in relation to the corresponding age norms.

Key words: apoptosis, poisoning, antihypertensive and antiarrhythmic drugs.

В настоящее время проблема острых отравлений остается актуальной. Класс заболеваний «травмы, отравления и некоторые другие последствия внешних причин» в Российской Федерации занимает 3-е место в структуре смертности трудоспособного населения – 94,6 случая на 100 тысяч населения за 2017 год и в среднем 136,1 случая за 2007–2017 гг. [18]. Отравления в данном классе заболеваний занимают второе место, а их доля составляет 7,8–9,8% [10]. Летальность от острых отравлений химической этиологии на догоспитальном этапе по РФ составляет 17,6%, в 2012 году по Московской области достигала 41,6% [14]. На современном этапе произошли изменения в общей структуре острых отравлений, которые имеют свои особенности в различных регионах РФ [2, 8].

Обращает внимание рост отравлений лекарственными средствами, влияющими на сердечно-сосудистую систему, с летальностью от 4,35 до 8,25% [2, 11, 19]. Одной из его причин является широкая распространенность заболеваний сердечно-сосудистой системы и употребление гипотензивных и антиаритмических препаратов с лечебной целью. Некоторые из них отпускаются в аптечной сети без рецепта, т.к. включены в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, что увеличивает риск отравлений [12].

В последние годы медицинское сообщество среди нарушений гомеостаза уделяет большое внимание изучению апоптоза и его роли в развитии различных патологических процессов [3, 7, 9].

Апоптоз – закономерный и естественный итог рецепторно-опосредованных механизмов самоуничтожения клетки. Он служит эффективным способом удаления из организма нежелательных для него по каким-либо причинам нормальных или патологических клеток. Уничтожение пораженных клеток путем апоптоза обеспечивает минимальное повреждение ткани по сравнению с другим механизмом смерти. При этом фрагментация ДНК имеет исключительное биологическое значение – предотвращает перенос генетического материала при фагоцитировании апоптотических телец [13].

Начальные пусковые механизмы апоптоза многообразны и зависят как от тканевой принадлежности клеток, так и от внешних условий. Данный процесс инициируется множеством внешних и внутренних факторов. Это гормоны, цитокины, активные формы кислорода, разнообразные физические факторы и химические агенты [15, 20].

Нарушения апоптоза и их роль в патогенезе острых отравлений, в том числе гипотензивными и антиаритмическими препаратами, изучены недостаточно.

Цель. Выявить особенности нарушения показателей апоптоза у пациентов моложе и старше 60 лет с отравлениями гипотензивными и антиаритмическими препаратами.

Материал и методы

Под наблюдением находился 41 пациент, госпитализированный в отделение острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств НИИ СП им. Н.В. Склифосовского в период 2020–2021 гг. в связи с острым отравлением гипотензивными (эналаприл, периндоприл, амлодипин, верапамил, нифедипин) и антиаритмическими (атенолол, бисопролол, метопролол) препаратами средней и тяжелой степени тяжести в возрасте от 18 до 86 лет. Согласно поставленной цели, пациенты были разделены на 2 группы. В одну вошли 22 человека моложе 60 лет, средний возраст в группе составил 42,8±1,9 года, мужчин было 5, женщин 17. Другую группу составили 19 пациентов старше 60 лет в возрасте 75,9±1,5 года, из них 8 мужчин и 11 женщин. У всех больных диагноз «отравление» был подтвержден резуль-

татами химико-токсикологических исследований. Так как в настоящее время не существует унифицированной классификации тяжести острых отравлений гипотензивными и антиаритмическими препаратами, нами за основу был принят уровень артериального давления ($AD_{сисст.} \leq 100$ мм рт.ст.) и нарушения сердечного ритма и проводимости на электрокардиограммах при поступлении больных в стационар.

Параметры апоптоза лимфоцитов периферической крови исследовали на 1-е, 2-е и 3-и сутки пребывания больных в стационаре. 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 (PA) (Annexin V+/7AAD–), лимфоцитов на поздних стадиях апоптоза (ПА) (Annexin V+/7AAD+).

Статистическая обработка проведена с использованием пакетов Microsoft Excel и Statistica 10. Нормальность распределения данных оценивали с помощью теста Шапиро-Уилка ($n \leq 50$). Параметрические количественные данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), непараметрические данные – в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го процентилей (Q1; Q3). Сравнение количественных данных для несвязанных выборок проводили с использованием критерия Манна-Уитни (кр. M-W) и с использованием критерия Уилкоксона для связанных выборок. Для сравнения категориальных данных между группами применяли точный критерий Фишера. Уровень значимости, при котором отвергалась нулевая гипотеза об отсутствии статистически значимых различий, был принят $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Данные, представленные в таблице 1, показывают, что у лиц моложе 60 лет в 1-е сутки после отравления имел место лейкоцитоз. По нашему мнению, повышение в периферической крови содержания лейкоцитов является реакцией организма на стресс, обусловленный поступлением извне токсикантов. Подтверждением этому служит нормализация общего количества лейкоцитов в периферической крови к 3-м суткам пребывания больных в стационаре после проведения детоксикационных мероприятий. Возможно, лейкоцитоз носит перераспределительный характер и возникает под влиянием гормонов адаптации [1].

Относительное содержание погибших лимфоцитов статистически не значимо превышало норму на этапах исследования от 14 до 38%. При этом их абсолютное содержание также было увеличено, и на 1-е сутки было выше нормы в 1,7 раза ($p < 0,05$), нормализуясь к 3-м суткам.

Концентрация CD95+ лимфоцитов на первых двух этапах исследования находилась в пределах нормальных значений, а на 3-и сутки была статистически значимо снижена, возможно, это было обусловлено угнетением активационных процессов в иммунной системе. При этом содержание лимфоцитов, вступивших в процесс апоптотической гибели, во все сроки исследования было статистически значимо выше нормы в 2–2,5 раза. Такую ситуацию, по нашему мнению, можно объяснить развитием апоптоза по внутреннему пути. Внутренний (митохондриальный) путь индукции апоптоза связан с действием на клетки токсикантов, избыточным накоплением радикалов кислорода, гипоксией,

Таблица 1. Динамика показателей апоптоза лимфоцитов периферической крови у пациентов моложе 60 лет с отравлениями гипотензивными и антиаритмическими препаратами, Ме (Q1; Q3)

Показатель	Норма	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки
Лейкоциты, %	6,40 (6,17; 6,63)	9,20 (7,50; 11,10)*	7,40 (6,00; 10,10)	6,45 (4,85; 9,35)
DC, %	0,65 (0,56; 0,71)	0,80 (0,46; 1,03)	0,74 (0,56; 0,92)	0,90 (0,66; 1,49)
DC абс, 10 ⁶ /л	41,00 (35,00; 46,00)	71,74 (41,44; 95,48)*	51,14 (37,50; 70,54)	45,60 (42,60; 47,9)
CD95+лф, %	44,50 (43,80; 45,30)	41,10 (33,20; 44,40)	42,10 (35,60; 45,60)	37,62 (24,28; 39,72)*
РА, %	2,74 (2,70; 2,98)	5,90 (3,69; 10,58)*	5,43 (3,885; 8,25)*	6,99 (5,05; 12,60)*
ПА, %	0,1 (0,08; 0,12)	0,05 (0,03; 0,10)	0,08 (0,03; 0,115)	0,06 (0,025; 0,095)
CD14+HLA-DR+, %	Более 80,0	80,24 (69,11; 87,04)	70,76 (54,20; 86,75)	67,39 (54,34; 78,76)

Примечание: *статистически значимое отличие от нормы ($p < 0,05$, по критерию Манна-Уитни). РА – ранний апоптоз, ПА – поздний апоптоз.

гипертермией и др. Проапоптозные стимулы опосредуют поступление из митохондрий цитохрома С, участвующего во многих процессах в клетке, в том числе в инициации апоптоза, за счет связывания с фактором активации апоптотической протеазы (Араф-1). Результатом является активация каспазы 9.

Каспаза-8 и каспаза-9 активируют эффекторные каспазы, участвующие в протеолизе и вызывающие апоптоз. Каспазы – протеолитические ферменты, осуществляющие каскад реакций протеолиза регуляторных белков и тем самым влияющие на разные стороны метаболизма клетки. Их участие в апоптозе – это только одна из сторон их функциональной активности. Другая, не менее важная, – снятие блока контактного торможения пролиферации.

Несмотря на кардинальные морфологические изменения, которые происходят в клетках во время апоптоза, в них, как правило, отсутствует тотальный протеолиз внутриклеточного содержимого, и лишь отдельные белки становятся мишенями для каспаз. К внутренним мишеням каспаз относятся белки – регуляторы клеточного цикла – циклины и ферменты, ответственные за репарацию ДНК.

Помимо регуляторных, атаке каспаз подвергаются и структурные белки ядра и цитоскелета – ламины, актины и α -фодрины. Показано участие каспаз в перераспределении фосфатидилсерина во внешний слой цитоплазматической мембраны, что позволяет клеткам макрофагальной системы «узнавать» апоптирующие клетки.

Таким образом, активация каспаз объясняет ряд проявлений апоптоза: остановку клеточного цикла, ингиби-

рование гомеостатических, репарационных механизмов; разрушение клеточных и клеточно-матриксных контактов и «маркировку» апоптозных клеток для их последующего поглощения окружающими клетками и фагоцитами [16, цитируется на с. 161].

Доля лимфоцитов на поздней стадии апоптоза исходно и при исследовании в динамике обнаруживала тенденцию к снижению по отношению к нормальному показателю. Содержание моноцитов с фенотипом CD14+ HLA-DR+ на 2-е и 3-и сутки лечения было ниже нормального значения.

В таблице 2 представлены результаты оценки показателей апоптоза лимфоцитов периферической крови пациентов старше 60 лет. Из нее следует, что у пациентов старшей возрастной группы, как и в группе лиц трудоспособного возраста, исходно имел место умеренный лейкоцитоз, являющийся отражением стресс-реакции [17]. В отличие от сравниваемой группы он сохранялся и при последующих исследованиях. При этом отмечено увеличение абсолютного количества погибших лейкоцитов – на 1-е и 2-е сутки по сравнению с нормой в 1,4 ($p > 0,05$) и 1,5 ($p > 0,05$) раза соответственно; на 3-и сутки увеличение составляло 1,8 раза ($p \leq 0,05$). Относительное содержание погибших лейкоцитов на этапах исследования не имело статистически значимого различия с показателем возрастной нормы. Сохраняющийся лейкоцитоз при исследовании в динамике в совокупности с увеличенным абсолютным количеством погибших лейкоцитов указывают на развитие эндотоксикоза на раннем этапе острого отравления у пациентов данной возрастной группы.

Таблица 2. Динамика показателей апоптоза лимфоцитов периферической крови у пациентов 60 лет и старше с отравлениями гипотензивными и антиаритмическими препаратами, Ме (Q1; Q3)

Показатель	Норма	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,0 (5,1; 7,45)	9,9 (8,4; 15,6)*	8,8 (7,7; 11,6)	9,3 (7,70; 12,5)*
DC, %	0,93 (0,60; 1,29)	0,84 (0,47; 1,16)	0,82 (0,70; 0,96)	0,94 (0,76; 1,10)
DC абс, 10 ⁹ /л	59,00 (38; 75)	85,0 (64,26; 114,84)	87,36 (58,80; 160,56)	105,28 (74,40; 137,50)*
CD95+лф, %	26,6 (24,3; 30,7)	35,60 (28,49; 45,50)	52,33 (29,20; 55,50)*	45,34 (27,70; 49,00)
РА, %	7,25 (5,87; 12,71)	5,31 (3,07; 9,00)	6,00 (4,67; 13,85)	4,63 (2,71; 6,78)
ПА, %	0,12 (0,07; 0,20)	0,06 (0,03; 0,09)	0,03 (0,02; 0,05)*	0,09 (0,03; 0,10)
CD14+HLA-DR+, %	Более 80	68,62 (36,84; 87,05)	58,50 (33,90; 76,70)	42,33 (14,60; 71,34)

Примечание: *статистически значимое отличие от нормы ($p < 0,05$, по критерию Манна-Уитни). РА – ранний апоптоз, ПА – поздний апоптоз.

Концентрация CD95+лимфоцитов была увеличена на всех этапах исследования, при этом статистически значимо в 1,9 раза на 2-е сутки исследования. Это указывает на реализацию апоптоза у пациентов старшей возрастной группы по внешнему пути «рецепторов смерти». Этот путь запускается при связывании лиганда с рецептором смерти, находящимся на плазматической мембране различных клеток. [18].

Доля лимфоцитов на ранней стадии апоптоза обнаруживала тенденцию к снижению по сравнению с нормальными значениями на всех этапах исследования от 1,2 до 1,5 раза. Аналогичную ситуацию наблюдали и со стороны доли лимфоцитов на поздней стадии апоптоза. Наиболее выраженное ее снижение обнаружено на 2-е сутки пребывания в стационаре, когда она составляла лишь 25% от нормы. К 3-им суткам появлялась тенденция к нормализации этого показателя. Существует мнение, что на ранних стадиях развития апоптоз обратим, если мощность систем антиоксидантной защиты достаточна для нейтрализации активных форм кислорода. Только в условиях окислительного сдвига редокс-потенциала клетка подвергается апоптозу, а при восстановительном сдвиге вступает в пролиферацию [16]. Ранее нами было установлено, что у лиц пожилого и старческого возраста в ранние часы химической травмы происходит снижение окислительного потенциала относительно возрастной нормы, при этом антиоксидантная активность крови находится в области референтных значений [6]. Возможно, это объясняет наблюдаемое состояние процессов раннего и позднего апоптоза у лиц старшего возраста.

Концентрация антигенпрезентирующих моноцитов (CD14+HLA-DR+, %) имела тенденцию, аналогичную показателю сравниваемой группы, при этом снижение к 3-м суткам было более выраженным. Известно, что снижение содержания моноцитов с фенотипом CD14+HLA-DR+ характерно для генерализации воспалительной реакции и сепсиса. Кроме того, рецептор CD14 участвует в распознавании различий в полисахаридной цепи липополисахаридов (эндотоксинов) [5]. Снижение этого показателя в обеих рассматриваемых группах, по нашему мнению, отражает выраженность развития эндотоксикоза и системного воспаления на этапах исследования.

Из изложенного выше следует, что у больных геронтологического и трудоспособного возраста некоторые отдельные показатели как исходно, так и в динамике имеют разную направленность значений по отношению к соответствующим возрастным нормам.

Заключение

В первые сутки отравления у лиц старше и моложе 60-и лет реакция на стресс проявляется умеренным лейкоцитозом. У пациентов моложе 60 лет на этапах исследования обнаружено снижение абсолютного и относительного количества погибших лейкоцитов в венозной крови и увеличение доли лимфоцитов на ранней и поздней стадиях апоптоза. В группе пациентов старше 60 лет выявлено повышенное абсолютное количество погибших лейкоцитов в венозной крови при нормальном их относительном содержании, а также уменьшение доли лимфоцитов на ранней и поздней стадиях апоптоза на всех этапах исследования.

Литература

1. Алехнович А.В., Иванов В.Б., Ильяшенко К.К., Ельков А.Н. Компенсаторные механизмы и приспособительные процессы при острых отравлениях психотропными препаратами. Москва Ваш полиграфический партнер. 2010; 300 [Alekhnovich A.V.,

Ivanov V.B., Il'yashenko K.K., El'kov A.N. Kompensatornye mekhanizmy i prispособitel'nye protsessy pri ostrykh otravleniyakh psikhotroпnymi preparatami. Moskva Vash poligraficheskiy partner. 2010; 300. In Russian].

2. Белова М.В., Ключев А.Е., Поцхверия М.М. Особенности химико-токсикологической диагностики острых отравлений на современном этапе (по данным НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского). Московская медицина 2019; 6(34):22–23 [Belova M.V., Klyuev A.E., Potshkveriya M.M. Osobennosti khimiko-toksikologicheskoy diagnostiki ostrykh otravleniy na sovremenном etape (po dannym NII skoroy pomoshchi im. N.V. Sklifosovskogo). Moskovskaya meditsina 2019; 6(34):22–23. In Russian].
3. Боровкова Н.В., Дамиров М.М., Олейникова О.Н. Апоптоз клеток эндометрия в норме и при пролиферативных заболеваниях матки. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь 2016; (2): 48–53 [Borovkova N.V., Damirov M.M., Oleynikova O.N. Apoptoz kletok endometriya v norme i pri proliferativnykh zabolevaniyakh matki. Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch' 2016; (2): 48–53. In Russian].
4. Варга О.Ю., Рябков В.А. Апоптоз: понятие, механизмы реализации, значение. Экология человека. 2006; (7):28–32 [Varga O.Yu., Ryabkov V.A. Apoptoz: ponyatie, mekhanizmy realizatsii, znachenie. Ekologiya cheloveka. 2006; (7):28–32. In Russian].
5. Зубова С.В., Серов Д.А., Кабанов Д.С., Прохоренко И.Р. Участие белков рецепторного комплекса TLR4/CD14/CD11B в активации NF- κ B при стимуляции моноцитов эндотоксинами. В сб.: Зинченко В.П., Бережнов А.В. (ред.) Рецепторы и внутриклеточная сигнализация. Пушкино 2015:108–112 [Zubova S.V., Serov D.A., Kabanov D.S., Prokhorenko I.R. Uchastie belkov retseptornogo kompleksa TLR4/CD14/CD11B v aktivatsii NF- κ B pri stimulyatsii monotsitov endotoksinami. V sb.: Zinchenko V.P., Berezhnov A.V. (red.) Retseptory i vnutrikletchnaya signalizatsiya. Pushchino 2015:108–112. In Russian].
6. Ильяшенко К.К., Евсеев А.К., Боровкова Н.В., Клычникова Е.В., Горончаровская И.В., Симонова А.Ю., и др. Особенности нарушений маркеров окислительного стресса и апоптоза клеток венозной крови в ранние сроки острых отравлений коррозионными веществами. Токсикологический вестник. 2021; (2):23–32 [Il'yashenko K.K., Evseev A.K., Borovkova N.V., Klychnikova E.V., Goroncharovskaya I.V., Simonova A.Yu., i dr. Osobennosti narusheniy markerov oksislitel'nogo stressa i apoptoza kletok venoznoy krovi v rannye sroki ostrykh otravleniy korrozivnymi veshchestvami. Toksikologicheskiy vestnik. 2021; (2):23–32. In Russian]. doi: 10.36946/0869-7922-2021-2-23-32.
7. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Климентова Э.А., Егоров А.А., Поваров В.О. Апоптоз в сосудистой патологии: настоящее и будущее. Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова 2020; 28(1):79–87 [Kalinin R.E., Suchkov I.A., Klimentova E.A., Egorov A.A., Povarov V.O. Apoptoz v sosudistoy patologii: nastoyashchee i budushchee. Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik im. akademika I.P. Pavlova 2020; 28(1):79–87. In Russian]. doi: 10.23888/PAVLOVJ202028179-87.
8. Музуров К.В., Халимов Ю.Ш., Башарин В.А., Фомичев А.В., Кузьмин В.Г., Ветряков О.В. и др. Динамика структуры острых отравлений по данным отделе-

- ния реанимации и интенсивной терапии клиники военно-полевой терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова за период 2000–2015 гг. Вестник Российской военно-медицинской академии 2016; 3(55):23–25 [Muzurov K.V., Khalimov Yu.Sh., Basharin V.A., Fomichev A.V., Kuz'min V.G., Vetryakov O.V. i dr. Dinamika struktury ostrыkh otravleniy po dannym otdeleniya reanimatsii i intensivnoy terapii kliniki voenno-polevoy terapii Voennno-medsitsinskoй akademii im. S.M. Kirova za period 2000–2015 gg. Vestnik Rossiyskoy voenno-medsitsinskoй akademii 2016; 3(55):23–25. In Russian].
9. Наумов М.Д., Булатецкий С.В. Апоптоз: физиология или патология, роль в современной медицине. В сб.: *Фундаментальная наука в современной медицине – 2021: материалы сател. дистанцион. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых. Минск БГМУ: 467–471* [Naumov M.D., Bulatetskiy S.V. Apoptoz: fiziologiya ili patologiya, rol' v sovremennoy meditsine. V sb.: *Fundamental'naya nauka v sovremennoy meditsine – 2021: materialy satel. distantsion. nauch.-prakt. konf. studentov i molodykh uchenykh. Minsk BGMU: 467–471. In Russian*].
 10. Об итогах работы Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2013 году и задачи на 2014 год: отчет Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва 2014; 110 [Ob itogakh raboty Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii v 2013 godu i zadachi na 2014 god: otchet Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii. Moskva 2014; 110. In Russian].
 11. Пуговкина О.Д., Холмогорова А.Б., Поцхверия М.М., Суходолова Г.Н. Самоотравления гипотензивными препаратами: клинико-психологические и социально-демографические факторы и общие подходы к профилактике. Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь» 2021; 10(4):719–727. [Pugovkina O.D., Kholmogorova A.B., Potshkveriya M.M., Sukhodolova G.N. Samoottravleniya gipotenzivnymi preparatami: kliniko-psikhologicheskie i sotsial'no-demograficheskie faktory i obshchie podkhody k profilaktike. Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo «Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'» 2021; 10(4):719–727. In Russian]. doi: 10.23934/2223-9022-2021-10-4-719-727.
 12. Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 год» URL: <http://static.government.ru/media/files/K1fPEUszF2gmvwTkW74iPOASarj7KggI.pdf> Изменения, внесенные распоряжением Правительства РФ от 23 декабря 2021 г. № 3781-р, вступающие в силу с 1 января 2022 года [Rasporyazhenie Pravitel'stva RF ot 12.10.2019 № 2406-r «Ob utverzhdenii perechnya zhizненно neobkhodimykh i vazhneyshikh lekarstvennykh preparatov na 2020 god». In Russian].
 13. Симоненко В.Б., Бойцов С.А., Глухов А.А. Апоптоз и патология миокарда. Клиническая медицина 2000; (8):12–16 [Simonenko V.B., Boytsov S.A., Glukhov A.A. Apoptoz i patologiya miokarda. Klinicheskaya meditsina 2000; (8):12–16. In Russian].
 14. Тарасова Ф.В. Динамика и структура острых отравлений химической этиологии в Московской области за 2011–2013 гг. 2014; 4 [Tarasova F.V. Dinamika i struktura ostrыkh otravleniy khimicheskoy etiologii v Moskovskoy oblasti za 2011–2013 gg. [b.m.]. 2014; 4. In Russian].
 15. Фомченко Н.Е., Воропаев Е.В. Биологические аспекты апоптоза (обзор литературы). Проблемы здоровья и экологии 2013; (1):39–45 [Fomchenko N.E., Voropaev E.V. Biologicheskie aspekty apoptoza (obzor literatury). Problemy zdorov'ya i ekologii 2013; (1):39–45. In Russian].
 16. Шилов В.Н. Молекулярные механизмы структурного гомеостаза. Москва Интерсигнал. 2006; 288 [Shilov V.N. Molekulyarnye mekhanizmy strukturnogo gomeostaza. Moskva Intersignal 2006; 288. In Russian].
 17. Шилова Ю.А., Шилов Д.Ю., Шилов Ю.И. Влияние стресса на активность лейкоцитов периферической крови. Успехи современного естествознания. 2010; (7): 54–55 [Shilova Yu.A., Shilov D.Yu., Shilov Yu.I. Vliyanie stressa na aktivnost' leykotsitov perifericheskoy krovi. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya. 2010; (7): 54–55. In Russian].
 18. Щепин В.О., Шишкин Е.В. Роль травм, отравлений и некоторых других последствий воздействия внешних причин в смертности населения Российской Федерации. Менеджмент здравоохранения 2018; (6):18–20 [Shchepin V.O., Shishkin E.V. Rol' travm, otravleniy i nekotorykh drugikh posledstviy vozdeystviya vneshnikh prichin v smertnosti naseleniya Rossiyskoy Federatsii. Menedzhment zdravookhraneniya 2018; (6):18–20. In Russian].
 19. Belova M.V., Ilyashenko K.K., Ostapenko Yu.N., Sukhodolova G.N., Potshkveriya M. M. General characteristics of acute poisonings by hypotensive and antiarrhythmic drugs in Moscow, 2010–2017. In: 40th International Congress of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists (EAPCCT) 19–22 May 2020, Tallinn, Estonia. Clinical toxicology. 2020; 58(6):612–613.
 20. Thompson C.B. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. Science 1995; 267(5203):1456–1462. doi: 10.1126/science.7878464.

Сведения об авторах:

Ильяшенко Капиталина Константиновна – доктор медицинских наук, профессор, научный консультант отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств ГБУЗ НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия, 129090. Тел.: +7 9164761701. E-mail: toxikapa@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6137-8961>.

Information about authors:

Ilyashenko Kapitalina Konstantinovna – MD, PhD, Professor, Scientific Consultant, Department of Acute Poisonings and Somatopsychiatric Disorders, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow Health Department. Тел.: +7 9164761701. E-mail: toxikapa@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6137-8961>.

Белова Мария Владимировна – доктор биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств ГБУЗ НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, профессор кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России, доцент кафедры клинической токсикологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Москва, Россия.
E-mail: maniaabel@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0861-5945>.

Суходолова Галина Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, старший научный сотрудник отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств ГБУЗ НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия.
E-mail: sukhodol56@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7838-4612>.

Боровкова Наталья Валерьевна – доктор медицинских наук, заведующая научным отделением биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия, 129090.
E-mail: borovkovanv@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8897-7523>.

Симонова Анастасия Юрьевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств ГБУЗ НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия, 129090.
E-mail: simonovatoxy@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4736-1068>.

Андреев Юлий Вадимович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научного отделения биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия, 129090.
E-mail: AndreevUV@sklif.mos.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8151-940X>.

Потсхверия Михаил Михайлович – кандидат медицинских наук, заведующий научным отделением острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств ГБУЗ НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия, 129090; доцент кафедры клинической токсикологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Москва, Россия.
Тел.: +7 9037900182. E-mail: potskhveriya@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0117-8663>.

Поступила в редакцию: 13.12.2021.

Maria V. Belova – BD, PhD, Leading Researcher, Department of Acute Poisonings and Somatopsychiatric Disorders, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow Health Department.
E-mail: maniaabel@gmail.com.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0861-5945>.

Galina N. Sukhodolova – BD, PhD, Senior Researcher, Department of Acute Poisonings and Somatopsychiatric Disorders, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow Health Department.
E-mail: sukhodol56@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7838-4612>.

Natal'ya V. Borovkova – MD, PhD, Head of the Scientific Department of Biotechnology and Transfusiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow Health Department.
E-mail: borovkovanv@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8897-7523>.

Anastasia Yu. Simonova – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Acute Poisonings and Somatopsychiatric Disorders, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow Health Department.
E-mail: simonovatoxy@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4736-1068>.

Yulii V. Andreev – BD, PhD, Senior Researcher, Scientific Department of Biotechnology and Transfusiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow Health Department.
E-mail: AndreevUV@sklif.mos.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8151-940X>.

Michael M. Potskhveriya – MD, PhD, Leader, Department of Acute Poisonings and Somatopsychiatric Disorders, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow Health Department.
E-mail: potskhveriya@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0117-8663>.

Received: 13.12.2021.