

МЕТАБОЛИЗМ И ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ С РАЗНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЕ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

И.Ю. Гринштейн¹, А.А. Савченко², Ю.И. Гринштейн¹, И.И. Гвоздев²

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

²ФГБНУ «Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН», обособленное подразделение «НИИ медицинских проблем Севера»

Цель исследования: изучение особенностей хемилюминесцентного состояния и активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в нейтрофильных гранулоцитах крови у пациентов с разной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте (АСК) при остром коронарном синдроме (ОКС).

Материалы и методы. В исследование включены 53 пациентов с ОКС. Оценка резистентности или чувствительности к АСК выполнялась *in vitro* инкубированием обогащенной тромбоцитами плазмы с аденозиндифосфатом и АСК с определением уровня их агрегации. Состояние респираторного взрыва нейтрофилов исследовали методом хемилюминесценции. Активность ферментов в нейтрофилах изучалась биолюминесцентным методом.

Результаты исследования. У резистентных к АСК пациентов ОКС понижена скорость синтеза первичных и вторичных активных форм кислорода, уменьшен индекс люминол-зависимой активации нейтрофилов. Повышена интенсивность субстратной стимуляции гликолиза и окисления глюкозы по пентозофосфатному пути.

Заключение. При резистентности к АСК у больных ОКС отмечаются нарушения в метаболизме и функциональной активности нейтрофилов, что представляет интерес при изучении межклеточных взаимоотношений формирования тромба.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, нейтрофилы, респираторный взрыв, активность ферментов.

METABOLISM AND CHEMILUMINESCENT ACTIVITY OF NEUTROPHILIC GRANULOCYTES IN PATIENTS WITH DIFFERENT SENSITIVITY TO ACETYLSALICYLIC ACID IN ACUTE CORONARY SYNDROME

I.Yu. Grinshtein, A.A. Savchenko, Yu.I. Grinshtein, I.I. Gvozdev

Objective: to study the features of the chemiluminescent state and the activity of NAD (P) -dependent dehydrogenases in neutrophilic granulocytes of blood in patients with different sensitivity to acetylsalicylic acid (ASA) in acute coronary syndrome (ACS).

Materials and methods: The study included 53 patients with ACS. Evaluation of resistance or sensitivity to ASA was performed *in vitro* by incubating platelet-rich plasma with adenosine diphosphate and ASA to determine the level of aggregation. The state of respiratory explosion of neutrophils was investigated by the method of chemiluminescence. The activity of enzymes in neutrophils was studied by the bioluminescent method.

Results of the study: In patients with ACS-resistant ACS, the rate of synthesis of primary and secondary active forms of oxygen was reduced, and the index of luminol-dependent activation of neutrophils was reduced. The intensity of substrate stimulation of glycolysis and oxidation of glucose by the pentose phosphate pathway is increased.

Conclusion: With resistance to ASA in patients with ACS, there are abnormalities in the metabolism and functional activity of neutrophils, which is of interest in studying the intercellular relationships of thrombus formation.

Keywords: acute coronary syndrome, neutrophils, respiratory explosion, enzyme activity

Введение

Неспецифическое воспаление при атеросклерозе – одна из причин разрыва покрышки атеромы, атеротромбоза коронарных артерий и острого коронарного синдрома (ОКС) [1]. Нейтрофильные гранулоциты являются ключевыми клетками воспаления. Они первыми мобилизуются в очаг некроза при инфаркте миокарда и служат основным источником свободных радикалов, вызывающих окислительный стресс [2]. Имеются доказательства непосредственного участия нейтрофилов в повреждении миокарда при острой ишемии [3]. Воспринимая многочисленные сигналы о дестабилизации внутренней среды, нейтрофилы модулируют свои функции, нацеленные на ее восстановление. Активированные нейтрофилы сами становятся мощными эффекторами пусковых и регуляторных механизмов каскадных реакций, обеспечивающих развитие воспаления.

Функциональная активность нейтрофилов во многом зависит от интенсивности респираторного взрыва и состояния внутриклеточного метаболизма [4, 5]. Однако особенности функционально-метаболических процессов в нейтрофилах при развитии резистентности к АСК у пациентов ОКС до сих пор остаются неизученными.

Цель исследования: изучение особенностей хемилюминесцентного состояния и активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в нейтрофильных гранулоцитах крови у пациентов с разной чувствительностью к АСК при ОКС.

Материалы и методы

В исследование включены 53 пациента (средний возраст $61,1 \pm 1,1$ лет, 25 мужчин и 28 женщин). Критериями включения в исследование являлись: ОКС у пациентов обоего пола, в возрасте от 35 до 75 лет, в первые 24 часа поступления в стационар от начала заболевания, не принимавших до госпитализации антиагреганты и антикоагулянты, и подписавших информированное согласие. Диагноз ОКС, а в дальнейшем острого инфаркта миокарда с элевацией или депрессией сегмента ST и положительным тропонином Т устанавливался в соответствии с критериями Европейского общества кардиологов [6]. Критерии исключения: сопутствующий сахарный диабет, тяжелая сопутствующая патология (почечная недостаточность, последствия инсульта), сердечная недостаточность III стадии, кардиогенный шок при поступлении в стационар, отсутствие информированного согласия. Всем пациентам была проведена реперфузи-

онная терапия в виде чрескожного коронарного вмешательства или тромболитической терапии. В дальнейшем пациенты получали терапию антитромбоцитарными препаратами (АСК, клопидогрел), β -адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, статинами. Контрольная группа сформирована из 50 относительно здоровых добровольцев без сердечно-сосудистых заболеваний (все испытуемые были обследованы на наличие сердечно-сосудистых заболеваний), сопоставимых по полу и возрасту (средний возраст $56,9 \pm 1,4$ года, 27 мужчин и 23 женщины).

Все пациенты до начала лечения и реваскуляризации были обследованы на резистентность к АСК и, соответственно, разделены на группы чувствительных (АЧ) и резистентных к АСК (АР). Оценка резистентности/чувствительности к АСК осуществлялась *in vitro* путем последовательного инкубирования обогащенной тромбоцитами плазмы с 5 мкМ аденозиндифосфата (АДФ) и 3,36 мМ АСК и определения уровня агрегации тромбоцитов после каждого инкубирования. Сущность определения заключалась в том, что у больных до начала терапии АСК исследовали АДФ-индуцированную и АСК-зависимую агрегацию тромбоцитов и по их разнице определяли величину коэффициента ингибирования агрегации (КИА), величина $\text{КИА} < 24\%$ свидетельствует о резистентности к АСК, при $\text{КИА} \geq 24\%$ – о чувствительности к АСК [7].

Нейтрофилы выделяли из цельной гепаринизированной крови центрифугированием в двойном градиенте плотности фиколл-урографина: $\rho = 1,077 \text{ г/см}^3$ – для отделения лимфоцитов; $\rho = 1,119 \text{ г/см}^3$ – для выделения нейтрофилов. Состояние респираторного взрыва нейтрофильных гранулоцитов исследовали с помощью хемилюминесцентного анализа [8]. В качестве индикаторов хемилюминесценции использовали люминол и люцигенин. Оценка спонтанной и зимозан-индуцированной хемилюминесценции осуществлялась в течение 90 минут на 36-канальном хемилюминесцентном анализаторе “CL3606” (Россия). Определяли следующие характеристики: время выхода на максимум (T_{max}), максимальное значение интенсивности (I_{max}), а также площадь под кривой (S) хемилюминесценции. Усиление хемилюминесценции, индуцированной зимозаном, оценивали отношением площади индуцированной хемилюминесценции (Синд.) к площади спонтанной (Сспонт.) и определяли как индекс активации (Синд./Сспонт.).

Исследование активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в нейтрофилах проводили с помощью биолюминесцентного метода [9]. Метаболизм клеток оценивали по активности следующих ферментов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (ГЗФДГ), малик-фермента (НАДФМДГ), НАД- и НАДН-зависимой реакции лактатдегидрогеназы (ЛДГ и НАДН-ЛДГ), НАД- и НАДН-зависимой реакции малатдегидрогеназы (МДГ и НАДН-МДГ), НАДФ- и НАДФН-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДФГДГ и НАДФН-ГДГ), НАД- и НАДН-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДГДГ и НАДН-ГДГ), НАД- и НАДФ-зависимых изоцитратдегидрогеназ (НАДИЦДГ и НАДФИЦДГ, соответственно) и глутатионредуктазы (ГР). Активность дегидрогеназ выражали в ферментативных единицах на 10⁴ клеток, где 1 Е = 1 мкмоль/мин [10]. Исследование проводили на ферментативном препарате NAD(P): FMNоксидоредуктаза-люцифераза из *Photobacterium leiognathi* (получен в ФГБНУ «НИИ биофизики», Красноярск).

Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых и в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения науч-

ных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (С₂₅ и С₇₅, соответственно). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по Mann-Whitney U test. Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft Inc., 2004).

Результаты исследования

При исследовании люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов обнаружено снижение площади под кривой спонтанной хемилюминесценции у АР пациентов относительно показателей, выявленных у АЧ пациентов при ОКС (табл. 1). Также у АР пациентов снижена площадь под кривой зимозан-индуцированной люцигенин-зависимой хемилюминесценции как относительно контрольного диапазона, так и значений, выявленных у АЧ пациентов. Особенности люцигенин-зависимой хемилюминесценции у АЧ пациентов является сокращение времени

Таблица 1

Люцигенин-зависимая хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов у чувствительных и резистентных к АСК пациентов ОКС (Me, С₂₅ – С₇₅)

Показатели	Контроль n=50 1		Чувствительные к АСК пациенты n=34 2		Резистентные к АСК пациенты n=19 3	
	Me	С ₂₅ – С ₇₅	Me	С ₂₅ – С ₇₅	Me	С ₂₅ – С ₇₅
Спонтанная хемилюминесценция						
Tmax, сек.	2246,5	1538,0 - 3418,2	1902,5	1563,5 - 3248,0	2821,8	2113,0 - 4223,5
I _{max} , о.е. × 10 ³	7,38	2,58 - 15,61	11,98	7,00 - 20,00	10,70	5,48 - 14,70
S, о.е.г	4,28	0,44 - 24,78	6,25	1,15 - 20,34	3,52	1,01 - 15,77
						p ₂ =0,045
Зимозан-индуцированная хемилюминесценция						
Tmax, сек.	1830,9	1489,0 - 2439,1	1535,5	1262,5 - 1755,5	3084,0	2887,0 - 3724,1
						p ₁ =0,005
I _{max} , о.е. × 10 ³	14,03	7,61 - 28,49	17,45	5,12 - 34,21	17,41	14,95 - 20,31
S, о.е.г	10,77	7,14 - 43,31	7,11	2,70 - 15,68	4,37	0,81 - 12,58
						p ₁ =0,044 p ₂ =0,037
Синд./Спонт.	1,80	1,17 - 3,19	1,16	0,84 - 2,41	1,35	1,41 - 4,02

Примечания: p₁ – статистически значимые различия с контролем, p₂ – статистически значимые различия между АЧ и АР пациентами.

Таблица 2

Люминол-зависимая хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов у чувствительных и резистентных к АСК пациентов ОКС (Ме, C₂₅ – C₇₅)

Показатели	Контроль n=50 1		Чувствительные к АСК пациенты n=34 2		Резистентные к АСК пациенты n=19 3	
	Ме	C ₂₅ – C ₇₅	Ме	C ₂₅ – C ₇₅	Ме	C ₂₅ – C ₇₅
Спонтанная хемилюминесценция						
Tmax, сек.	634,0	506,5 - 1332,5	1913,0	1092,0 - 2594,0	1957,0	1595,0 - 2137,0
			p ₁ =0,049		p ₁ =0,014	
I _{max} , о.е. × 10 ³	45,21	12,60 - 61,59	31,73	17,85 - 56,16	52,04	35,39 - 68,58
S, о.е.г	3,21	1,43 - 8,51	5,23	3,28 - 70,70	5,46	4,02 - 14,98
Зимозан-индуцированная хемилюминесценция						
Tmax, сек.	664,0	580,0 - 1285,5	1091,0	987,0 - 1819,0	1559,0	1374,0 - 1692,0
			p ₁ =0,041		p ₁ =0,041	
I _{max} , о.е. × 10 ³	64,69	23,01 - 118,70	81,12	31,53 - 118,15	61,95	30,43 - 109,96
S, о.е.г	6,74	1,23 - 23,50	8,52	5,71 - 170,80	5,52	4,42 - 34,61
Синд./Спонт.	2,17	1,61 - 3,63	2,19	1,45 - 2,78	1,36	1,19 - 1,84
					p _{1,2} =0,040	

Примечания: p₁ – статистически значимые различия с контролем, p₂ – статистически значимые различия между АЧ и АР пациентами.

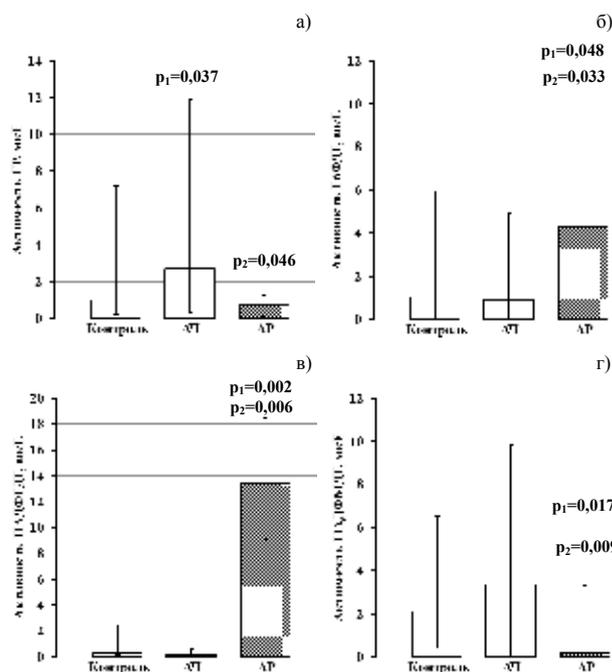


Рис. 1. Активность НАДФ-зависимых дегидрогеназ в нейтрофилах крови у чувствительных и резистентных к АСК пациентов ОКС.

Примечание к рис. 1 и 2: p₁ – статистически значимые различия с контролем, p₂ – статистически значимые различия между АЧ и АР пациентами.

выхода на максимум индуцированной хемилюминесценции.

Исследование люминол-зависимой хемилюминесценции позволило обнаружить, что независимо от чувствительности к АСК у пациентов

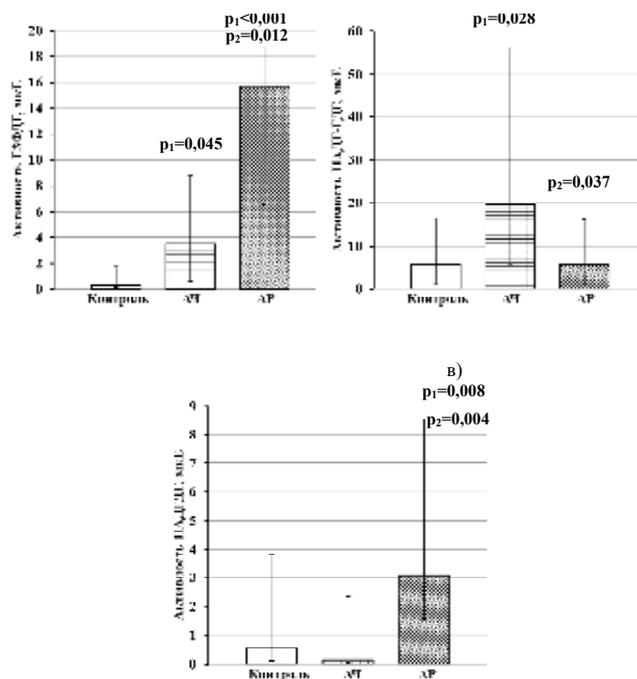


Рис. 2. Активность НАД-зависимых дегидрогеназ в нейтрофилах крови у чувствительных и резистентных к АСК пациентов ОКС.

ОКС увеличивается время выхода на максимум спонтанной и зимозан-индуцированной хемилюминесценции относительно контрольных значений (табл. 2). Кроме того, у АР, по сравнению с АЧ пациентами и контролем, снижен

индекс активации люминол-зависимой хемилюминесценции.

При исследовании активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ в нейтрофилах крови обнаружено, что у АЧ пациентов в 2,7 раза выше активность ГР по сравнению с контрольными значениями (рис. 1 а). В то же время, у АР пациентов в нейтрофилах крови активность Г6ФДГ и НАДФГДГ значительно выше, а активность НАДФМДГ ниже, чем у АЧ пациентов и контроля (рис. 1, б-в).

Изучение активности НАД-зависимых дегидрогеназ в нейтрофилах крови позволило установить, что независимо от чувствительности к АСК у пациентов ОКС повышена активность ГЗФДГ (рис. 2 а). Только у АЧ пациентов повышена активность НАДН-ГДГ относительно контроля (рис. 2 б). У АР пациентов с ОКС в нейтрофилах крови повышена активность НАДГДГ по сравнению с АЧ пациентами и контрольными значениями. (рис. 2 в).

Обсуждение полученных результатов

Активность респираторного взрыва в нейтрофилах определяется уровнями синтеза первичных и вторичных АФК [11]. Состояние респираторного взрыва было исследовано с помощью двух хемилюминесцентных индикаторов: люцигенина и люминола. Люцигенин окисляется и люминесцирует только под влиянием супероксид-радикала, который определяется как первичная АФК и синтезируется в системе НАДФН-оксидазы [8]. Люцигенин не проходит через мембрану клеток и связывается с супероксид-радикалом только во внеклеточном пространстве. Соответственно, исследование люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов позволяет охарактеризовать состояние активности НАДФН-оксидазы и уровень выделения супероксид-радикала для реализации механизма внешнего киллинга у больных ОКС.

Обнаружено, что активность НАДФН-оксидазы в нейтрофилах крови у больных ОКС зависит от их чувствительности к АСК. Так, у АЧ больных ОКС выявляются минимальные отличия кинетики люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов, которые определяются только снижением времени выхода на максимум индуцированной хемилюминесценции. Данный показатель характеризует скорость развития респираторного взрыва от момента регуляторного или антигенного воздействия на клетку до максимальной активации ферментов, синтезирующих АФК. Следовательно, у АЧ больных

ОКС состояние респираторного взрыва характеризуется повышением скорости активации синтеза первичных АФК при антигенной стимуляции функциональной активности нейтрофилов. У АР больных ОКС особенность синтеза первичных АФК нейтрофилами характеризуется снижением площади под кривой спонтанной и индуцированной люцигенин-зависимой хемилюминесценции. Подобное состояние хемилюминесцентной активности клеток отражает снижение активности НАДФН-оксидазы в синтезе супероксид-радикала.

В формировании пула вторичных АФК в нейтрофильных гранулоцитах принимают участие такие ферменты, как супероксиддисмутаза, каталаза, миелопероксидаза и др. Для оценки интенсивности синтеза вторичных АФК нейтрофилами крови нами использовалась люминол-зависимая хемилюминесценция. Необходимо отметить, что люминол способен вступать в хемилюминесцентную реакцию, как с первичными, так и вторичными АФК [8]. Особенность респираторного взрыва в нейтрофилах у АЧ больных ОКС определяется увеличением времени активации синтеза вторичных АФК. У АР пациентов особенность синтеза вторичных АФК в фагоцитирующих клетках также определяется ускоренной активацией ферментов, но при снижении величины индекса активации, который характеризует уровень активации респираторного взрыва при антигенной стимуляции нейтрофилов.

Респираторный взрыв тесно связан с основными метаболическими процессами в клетках. Так доказано, что активность НАДФН-оксидазы зависит от образования НАДФН в системе пентозофосфатного цикла [12, 13]. В связи с этим мы исследовали уровни активности НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ в нейтрофилах крови у больных ОКС в зависимости от их чувствительности к АСК.

Установлено, что метаболизм нейтрофилов у АЧ больных ОКС характеризуется повышением активности ГР и НАДН-ГДГ. ГР является ферментом глутатион-зависимой антиоксидантной системы клеток, активность которой может увеличиваться при повышении интенсивности перекисных процессов [10]. При этом повышение интенсивности перекисных процессов может привести к стимуляции активности внутриклеточных антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза, каталазы и других), что может проявляться в увеличении времени развития респираторного взрыва за счет синтеза

вторичных АФК. НАДН-ГДГ – фермент, осуществляющий НАДН-зависимое перераспределение интермедиатов с цикла трикарбоновых кислот на реакции аминокислотного обмена. В связи с тем, что у АЧ пациентов отсутствуют изменения активности ферментов лимонного цикла (НАДИЦДГ и МДГ) можно предположить, что стимуляции аминокислотного обмена не приводит к ингибированию энергетических процессов в нейтрофилах крови.

У АР больных ОКС особенности метаболизма нейтрофилов определяются выраженным повышением активности Г6ФДГ, НАДФГДГ и НАДГДГ, а также снижением активности НАДФМДГ. Г6ФДГ – инициализирующий и ключевой фермент пентозофосфатного цикла, основными продуктами которого являются рибозо-5-фосфат и НАДФН, используемые преимущественно в пластических процессах, но и, в том числе, для реализации ферментативной активности НАДФН-оксидазы [10]. Между тем, активность самой НАДФН-оксидазы в нейтрофилах у лиц данной группы снижена. Можно предположить, что метаболические процессы в нейтрофилах даже при высокой активности Г6ФДГ не могут обеспечить достаточную активность НАДФН-оксидазы. Тем более, что у АР пациентов значительно снижена активность НАДФМДГ – фермента цитоплазматического компартмента, в ходе ферментативной реакции которого также образуется НАДФН. НАДГДГ и НАДФГДГ – ферменты, преимущественно локализующиеся в митохондриальном компартменте и осуществляющие отток субстратов с реакций аминокислотного обмена на цикл трикарбоновых кислот [10]. Активация данных ферментов связана с необходимостью субстратной стимуляции энергетических процессов клетки.

ГЗФДГ – фермент, осуществляющий перенос продуктов липидного катаболизма на окислительно-восстановительные реакции гликолиза [10]. Активность фермента повышается в нейтрофилах как у АЧ, так и у АР пациентов с ОКС. Можно предположить, что подобное изменение активности данного фермента определяется необходимостью субстратной стимуляции гликолиза. Тем более, что в нейтрофилах АР пациентов более выраженное увеличение активности ГЗФДГ совпадает с активацией Г6ФДГ, которая является основным конкурентом гликолиза за субстрат.

Необходимо отметить, что особенности состояния респираторного взрыва и метабо-

лизма нейтрофилов крови у больных ОКС, зависящие от чувствительности к АСК, могут определяться как внутриклеточными процессами, так и регуляторными реакциями в иммунной системе и гемостазе. Доказано участие циклооксигеназы в реализации функциональной активности нейтрофилов [4]. Ингибирование метаболизма арахидоновой кислоты приводит к выраженному снижению фагоцитарной и переваривающей активности нейтрофильных гранулоцитов [5]. Установлено значение тромбоцитарно-нейтрофильной ассоциации в патогенезе ОКС, которая реализуется через рецепторное взаимодействие и с помощью гуморальных факторов [14].

Таким образом, у больных ОКС обнаружены изменения кинетики и интенсивности респираторного взрыва и активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в нейтрофилах крови, зависящие от чувствительности к АСК. У АЧ пациентов выявляются минимальные изменения кинетики респираторного взрыва, которые определяются ускоренной активацией синтеза первичных АФК в клетках при антигенной индукции, а также замедлением синтеза вторичных АФК. Метаболизм нейтрофилов характеризуется увеличением активности ферментов, продукты которых стимулируют энергетические процессы, а также повышением интенсивности внутриклеточных перекисных процессов. У АР больных ОКС состояние респираторного взрыва определяется понижением скорости синтеза первичных АФК, замедлением синтеза вторичных АФК и снижением индекса активации нейтрофилов по люминол-зависимой хемилюминесцентной реакции. Изменения активности ферментов в нейтрофилах АР больных также более выражены, чем при наличии чувствительности к АСК и характеризуются активацией пентозофосфатного цикла и повышением интенсивности субстратной стимуляции гликолиза, но при повышении уровня оттока интермедиатов с реакций цикла трикарбоновых кислот. При резистентности к АСК отмечается понижение функциональной активности нейтрофилов, что представляет интерес при изучении межклеточных взаимоотношений формирования тромба. Возможной причиной понижения функциональной активности нейтрофилов являются энергетические потери клетки, обусловленные повышением интенсивности субстратной стимуляции гликолиза и активацией окисления глюкозы по пентозофосфатному пути.

Литература:

1. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 7–12.
2. Borekci A., Gur M., Turkoglu C. Oxidative Stress and Spontaneous Reperfusion of infarct-Related Artery in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014; ii:1076029614546329.
3. Engler R. Free radical and granulocyte-mediated injury during myocardial ischemia and reperfusion. *Am J Cardiol* 1989; 63:19-23.
4. Domingo-Gonzalez R., Martínez-Colón G.J., Smith A.J. et al. Inhibition of Neutrophil Extracellular Trap Formation after Stem Cell Transplant by Prostaglandin E2. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193 (2): 186–197.
5. Martin M.J. Hypertonic saline inhibits arachidonic acid priming of the human neutrophil oxidase. *J Surg Res* 2013; 179 (1): 39-40.
6. Hamm C.W., Bassand J.-P., Agewall S. et al. ESC Guidelines For the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2011; 32 (23): 2999–3054.
7. Гринштейн Ю.И., Филоненко И.В., Савченко А.А. и др. Способ диагностики резистентности к ацетилсалициловой кислоте. Патент № 2413953 РФ. МПК G01N 33/86 (2006.01). Опубл. 10.03.2009. Бюл. № 7. 8 с. (Grinshtein Y.I., Filonenko I.V., Savchenko A.A. et al. A method of diagnosing resistance to acetylsalicylic acid // Patent No. 2413953 of the Russian Federation. МПК G01N 33/86 (2006.01). Publ. 10.03.2009. Bull. No. 7. 8 p.)
8. Шкапова Е.А., Куртасова Л.М., Савченко А.А. Показатели люцигенин- и люминол-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов крови у больных раком почки. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2010; 149 (2): 201–203. (Shkarova E.A., Kurtasova L.M., Savchenko A.A. The performance of lucigenin- and luminol-dependent chemiluminescence of blood neutrophils in patients with kidney cancer. *Bulletin of experimental biology and medicine* 2010; 149 (2): 201–203.)
9. Савченко А.А. Определение активности NAD(P)-зависимых дегидрогеназ в нейтрофильных гранулоцитах биолюминесцентным методом. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2015; 159 (5): 656–660. (Savchenko A.A. The determination of the NAD(P)-dependent dehydrogenases activity in neutrophilic granulocytes by a bioluminescent method // *Bulletin of experimental biology and medicine* 2015; 159 (5): 656–660.)
10. *Биохимия* /Под ред. Е.С. Северина. М., 2004: 784. (Biochemistry /Ed. by E.S. Severin. M., 2004: 784.)
11. Kobayashi Y. Neutrophil biology: an update. *EXCLI J* 2015; 14: 220–227.
12. Han C.Y., Umemoto T., Omer M. et al. NADPH oxidase-derived reactive oxygen species increases expression of monocyte chemotactic factor genes in cultured adipocytes. *J Biol Chem* 2012; 287 (13): 10379–10393.
13. Rosa A.P., Jacques C.E., de Souza L.O. et al. Neonatal hyperglycemia induces oxidative stress in the rat brain: the role of pentose phosphate pathway enzymes and NADPH oxidase. *Mol Cell Biochem* 2015; 403 (1-2): 159–167.
14. Гринштейн И.Ю., Савченко А.А., Гринштейн Ю.И. и др. Состояние гемостаза и функциональной активности нейтрофилов у больных с разной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте при остром коронарном синдроме. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2015; 14 (5):29–34. (Grinshtein I.Yu., Savchenko A.A., Grinshtein, Y.I. et al. Hemostasis and functional activity of neutrophils in patients with different sensitivity to acetylsalicylic acid in acute coronary syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2015; 14 (5):29–34.)

Информация об авторах:

Гринштейн Игорь Юрьевич, к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и здорового образа жизни с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1). Тел.: +7(391)2642718, E-mail: grinst@yandex.ru

Савченко Андрей Анатольевич, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории НИИ медицинских проблем Севера (660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 37). Тел.: +7(391)228-06-62, E-mail: aasavchenko@yandex.ru

Гринштейн Юрий Исаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии ИПО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1). Тел.: +7(391)2211540, E-mail: grinstein.yi@mail.ru

Гвоздев Иван Игоревич, младший научный сотрудник лаборатории НИИ медицинских проблем Севера (660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 37). Тел.: +7(391)228-06-62, E-mail: leshman-mult@mail.ru

Адрес для переписки: Гринштейн Юрий Исаевич, e-mail: grinstein.yi@mail.ru