

УДК 616.13-005.6-085.225

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2016.4.61-65

## Особенности респираторного взрыва и метаболизма нейтрофилов крови у больных с разной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте при остром коронарном синдроме

И.Ю. Гринштейн<sup>1</sup>, А.А. Савченко<sup>2</sup>, Ю.И. Гринштейн<sup>1</sup>, И.И. Гвоздев<sup>2</sup>, М.М. Петрова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1а), <sup>2</sup> НИИ медицинских проблем Севера (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3з)

Обследованы 53 пациента с острым коронарным синдромом (ОКС). Резистентность/чувствительность к ацетилсалициловой кислоте (АСК) изучали *in vitro*, инкубируя тромбоциты с аденозиндифосфатом и АСК. Состояние респираторного взрыва нейтрофилов изучали методом хемилюминесценции, а активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ – биолюминесцентным методом. У резистентных к АСК больных оказалась пониженной скорость синтеза первичных и вторичных активных форм кислорода и уменьшен индекс люминол-зависимой активации нейтрофилов. У них повышалась интенсивность субстратной стимуляции гликолиза и окисления глюкозы по пентозофосфатному пути.

**Ключевые слова:** атеротромбоз, нейтрофильные гранулоциты, активные формы кислорода, дегидрогеназы.

Неспецифическое воспаление при атеросклерозе – одна из причин диссекции покрышки атеромы, атеротромбоза коронарных артерий и острого коронарного синдрома (ОКС) [10]. Нейтрофильные гранулоциты, являясь ключевыми клетками воспаления, представляют собой высокореактивное звено в иммунной системе. Они первыми мобилизуются в очаг некроза при инфаркте миокарда и служат основным источником свободных радикалов, вызывающим окислительный стресс [7]. Имеются доказательства непосредственного участия нейтрофилов в повреждении миокарда при острой ишемии [9]. От их фагоцитарной активности во многом зависит эффективность противомикробной защиты организма [4, 13]. 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 воспаление.

Функциональная активность нейтрофилов во многом зависит от интенсивности респираторного взрыва и состояния внутриклеточных метаболических процессов [4, 8, 14]. В частности, активно обсуждается значение синтеза ряда активных форм кислорода в системе внешнего киллинга. Однако особенности функционально-метаболических процессов в нейтрофилах при развитии резистентности к ацетилсалициловой кислоте (АСК) у пациентов с ОКС до сих пор остаются неизученными.

Целью исследования стал анализ особенностей респираторного взрыва и активности никотинамидадениндинуклеотидфосфат-зависимых (НАДФ-зависимых) дегидрогеназ в нейтрофилах крови у чувствительных и резистентных к АСК пациентов с ОКС.

Гринштейн Игорь Юрьевич – канд. мед. наук, ассистент кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и здорового образа жизни с курсом ПО КрасГМУ; e-mail: grinst@yandex.ru

### Материал и методы

В исследование включены 53 пациента (25 мужчин и 28 женщин) в первые 24 часа от развития ОКС. Критериями включения в исследование стали возраст от 35 до 75 лет, неприем до госпитализации антиагрегантов и антикоагулянтов, информированное согласие. Диагноз ОКС, а в дальнейшем – острого инфаркта миокарда с элевацией или депрессией сегмента ST и положительным тестом на тропонин T устанавливался в соответствии с критериями Европейского общества кардиологов [11]. Критерии исключения: сахарный диабет и другая тяжелая сопутствующая патология (почечная недостаточность, последствия инсульта), сердечная недостаточность III стадии, кардиогенный шок при поступлении, отсутствие информированного согласия. Во всех случаях была проведена реперфузионная терапия в виде чрескожного коронарного вмешательства или тромболитизиса. 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, сопоставимых по полу (27 мужчин и 23 женщины) и возрасту.

Все пациенты до начала лечения и реваскуляризации были обследованы на резистентность к АСК и, соответственно, разделены на группы чувствительных и резистентных к АСК: 34 и 19 человек, соответственно. Оценка резистентности/чувствительности осуществлялась *in vitro* путем последовательного инкубирования обогащенной тромбоцитами плазмы с 5 мкМ аденозиндифосфата 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 аденониндифосфат-индуцированную и АСК-зависимую

агрегации тромбоцитов и по их разнице определяли величину коэффициента ингибирования агрегации: коэффициент менее 0,24 свидетельствует о резистентности, а равный 0,24 или больший – о чувствительности к АСК [3].

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 [6]. 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, максимальное значение интенсивности, площадь под кривой хемилюминесценции. Усиление хемилюминесценции, индуцированной зимозаном, оценивали отношением площади индуцированной к площади спонтанной хемилюминесценции и определяли их соотношение – индекс активации.

Активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ в нейтрофилах исследовали с помощью билюминесцентного метода [5]. Метаболизм клеток оценивали по активности следующих ферментов: глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы, глицерол-3-фосфатдегидрогеназы, малик-фермента, а также НАД- и НАДН-зависимых лактатдегидрогеназ, НАД- и НАДН-зависимых малатдегидрогеназ, НАДФ- и НАДФН-зависимых глутаматдегидрогеназ, НАД- и НАДН-зависимых глутаматдегидрогеназ, НАД- и НАДФ-зависимых изоцитратдегидрогеназ и глутатионредуктазы. Активность дегидрогеназ выражали в ферментативных единицах на  $10^4$  клеток, где  $1 \text{ E} = 1 \text{ мкмоль/мин}$  [1]. Исследование проводили на ферментативном препарате НАДФ – FMNоксидоредуктаза-люциферазы из *Photobacterium leiognathi* (получен в НИИ биофизики, Красноярск).

Все исследования выполнены в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (с поправками от 2013 г.) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г.

Выборку описывали с помощью подсчета медианы

и интерквартильного размаха в виде 25-го и 75-го процентов. Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по Mann-Whitney (U test).

#### Результаты исследования

При исследовании люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов обнаружено снижение площади под кривой спонтанной хемилюминесценции у резистентных относительно показателей чувствительных к АСК пациентов при ОКС. Также у резистентных пациентов оказалась снижена площадь под кривой зимозан-индуцированной люцигенин-зависимой хемилюминесценции как относительно контрольного диапазона, так и значений, выявленных у чувствительных пациентов. Особенностью люцигенин-зависимой хемилюминесценции у чувствительных к АСК лиц стало сокращение времени выхода на максимум индуцированной хемилюминесценции (табл. 1).

Исследование люминол-зависимой хемилюминесценции позволило обнаружить, что независимо от чувствительности к АСК у пациентов с ОКС увеличилось время выхода на максимум спонтанной и зимозан-индуцированной хемилюминесценции. Кроме того, у резистентных в АСК лиц по сравнению с чувствительными пациентами и контролем снижался индекс активации люминол-зависимой хемилюминесценции (табл. 2).

При анализе активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ в нейтрофилах крови обнаружено, что у чувствительных к АСК пациентов в 2,7 раза выше активность глутатионредуктазы по сравнению с контрольными значениями. В то же время, у резистентных к АСК лиц в нейтрофилах крови активность глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы и НАДФ-зависимой

Таблица 1

Люцигенин-зависимая хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов у чувствительных и резистентных к АСК пациентов с ОКС

Показатель <sup>1</sup>	Контроль		Чувствительные		Резистентные	
	Me	C <sub>25</sub> –C <sub>75</sub>	Me	C <sub>25</sub> –C <sub>75</sub>	Me	C <sub>25</sub> –C <sub>75</sub>
Спонтанная хемилюминесценция						
Tmax	2246,5	1538,0–3418,2	1902,5	1563,5–3248,0	2821,8	2113,0–4223,5
Imax	7,38	2,58–15,61	11,98	7,00–20,00	10,70	5,48–14,70
S	4,28	0,44–24,78	6,25	1,15–20,34	3,52	1,01–15,77 <sup>3</sup>
Индуцированная хемилюминесценция						
Tmax	1830,9	1489,0–2439,1	1535,5	1262,5–1755,5 <sup>2</sup>	3084,0	2887,0–3724,1 <sup>3</sup>
Imax	14,03	7,61–28,49	17,45	5,12–34,21	17,41	14,95–20,31
S	10,77	7,14–43,31	7,11	2,70–15,68	4,37	0,81–12,58 <sup>2,3</sup>
Синд./Спонт.	1,80	1,17–3,19	1,16	0,84–2,41	1,35	1,41–4,02

Здесь и в табл. 2:

<sup>1</sup> Tmax – время выхода на максимум, с; Imax – максимальное значение интенсивности, о.е. $\times 10^3$ ; S – площадь под кривой хемилюминесценции, о.е. $\times \text{с} \times 10^6$ ; Синд. – площадь индуцированной хемилюминесценции, Спонт. – площадь спонтанной хемилюминесценции, Синд./Спонт. – индекс активации.

<sup>2</sup> Разница с контролем статистически значима.

<sup>3</sup> Разница с АСК-чувствительными пациентами статистически значима.

*Люминол-зависимая хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов у чувствительных и резистентных к АСК пациентов с ОКС*

**Таблица 2**

активность НАДН-зависимой глутаматдегидрогеназы. У резистентных к АСК лиц в нейтрофилах крови выше оказалась активность НАД-зависимой глутаматдегидрогеназы (рис. 2).

Показатель <sup>1</sup>	Контроль		Чувствительные		Резистентные	
	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>
Спонтанная хемилюминесценция						
Tmax	634,0	506,5–1332,5	1913,0	1092,0–2594,0 <sup>2</sup>	1957,0	1595,0–2137,0 <sup>2</sup>
I <sub>max</sub>	45,21	12,60–61,59	31,73	17,85–56,16	52,04	35,39–68,58
S	3,21	1,43–8,51	5,23	3,28–70,70	5,46	4,02–14,98
Индукцированная хемилюминесценция						
Tmax	664,0	580,0–1285,5	1091,0	987,0–1819,0 <sup>2</sup>	1559,0	1374,0–1692,0 <sup>2</sup>
I <sub>max</sub>	64,69	23,01–118,70	81,12	31,53–118,15	61,95	30,43–109,96
S	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 <sup>2,3</sup>

**Обсуждение полученных данных**

Активность респираторного взрыва в нейтрофилах определяется уровнями синтеза первичных и вторичных активных форм кислорода [4, 13]. Состояние респираторного взрыва было изучено с помощью двух хемилюминесцент-

ных индикаторов: люцигенина и люминола. Люцигенин окисляется и люминесцирует только под влиянием супероксид-радикала, который определяется как первичная активная форма кислорода и синтезируется в системе НАДФН-оксидазы [4, 6]. Люцигенин не проходит через мембрану клеток и связывается с супероксид-радикалом только во внеклеточном пространстве. Соответственно, исследование люцигенин-зависимой

активности НАДН-зависимой глутаматдегидрогеназы значительно выше, а активность малик-фермента ниже, чем у чувствительных пациентов и в контроле (рис. 1). Изучение активности НАД-зависимых дегидрогеназ в нейтрофилах крови позволило установить, что независимо от чувствительности к АСК у пациентов с ОКС повышена активность глицерол-3-фосфатдегидрогеназы. Только у чувствительных пациентов была повышена

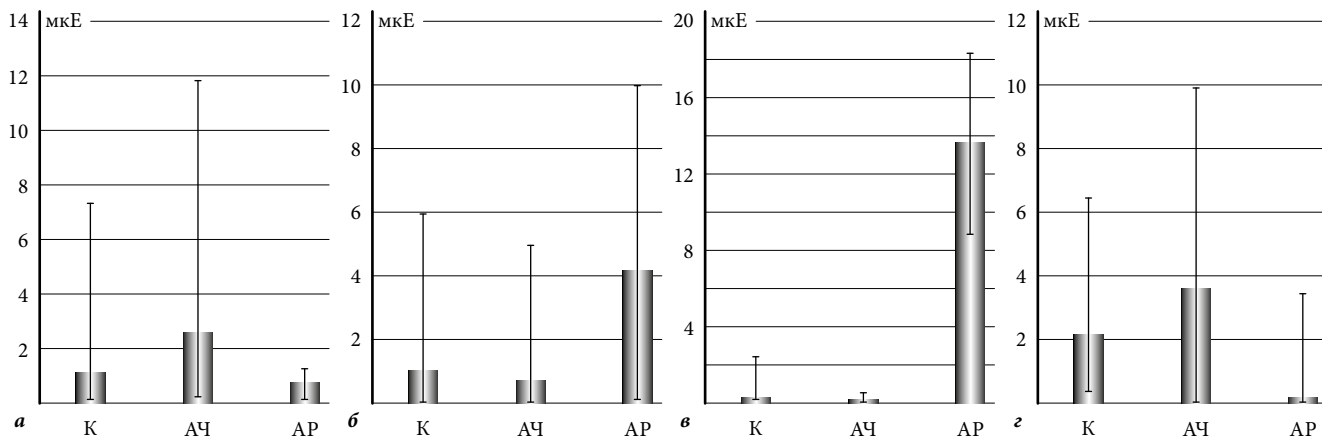


Рис. 1. Активность НАДФ-зависимых дегидрогеназ в нейтрофилах крови у чувствительных (АЧ) и резистентных (АР) к АСК пациентов с ОКС (К – контроль):

*а – глутатионредуктазы, б – глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы, в – НАДФ-глутаматдегидрогеназы, НАДФ-малатдегидрогеназы.*

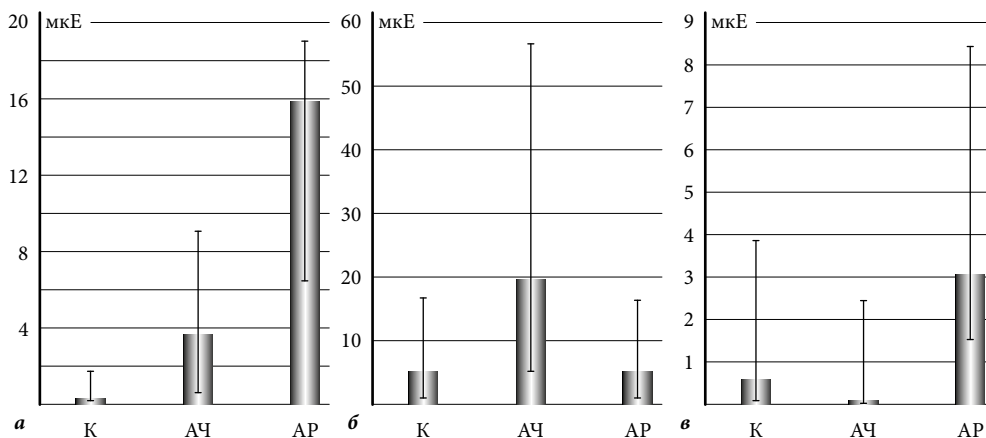


Рис. 2. Активность НАД-зависимых дегидрогеназ в нейтрофилах крови у чувствительных (АЧ) и резистентных (АР) к АСК пациентов с ОКС (К – контроль):

*а – глицерол-3-фосфатдегидрогеназы, б – НАДН-глутаматдегидрогеназы, в – НАД-глутаматдегидрогеназы.*

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 нейтрофилов при ОКС зависит от их чувствительности к АСК. Так, у чувствительных больных выявлялись минимальные отличия кинетики люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов, которая определяется только снижением времени выхода на максимум индуцированной хемилюминесценции. Данный показатель характеризует скорость респираторного взрыва от момента регуляторного или антигенного воздействия на клетку до максимальной активации ферментов, синтезирующих активный кислород. Следовательно, у чувствительных к АСК больных состояние респираторного взрыва характеризуется повышением скорости синтеза первичных активных форм кислорода при антигенной стимуляции функциональной активности нейтрофилов. У резистентных к АСК лиц синтез первичных активных форм кислорода 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 активных форм кислорода в нейтрофильных гранулоцитах принимают участие супероксиддисмутаза, каталаза, миелопероксидаза и др. Для оценки интенсивности синтеза этих форм кислорода использовалась люминол-зависимая хемилюминесценция. Необходимо отметить, что люминол способен вступать в хемилюминесцентную реакцию как с первичными, так и с вторичными активными формами кислорода [4, 6]. Особенность респираторного взрыва в нейтрофилах у чувствительных к АСК пациентов определялась увеличением времени активации синтеза вторичных активных форм кислорода. У резистентных пациентов особенность синтеза здесь определялась также 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, 15].

Установлено, что метаболизм нейтрофилов у чувствительных к АСК больных характеризуется повышением активности глутатионредуктазы и НАДН-зависимой глутаматдегидрогеназы. Глутатионредуктаза – фермент глутатион-зависимой антиоксидантной системы клеток, активность которой может увеличиваться при повышении интенсивности перекисных процессов [1]. При этом повышение интенсивности перекисных процессов может привести к стимуляции внутриклеточных антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза, каталазы и других), что проявляется увеличением времени

развития респираторного взрыва за счет синтеза вторичных активных форм кислорода. НАДН-зависимая глутаматдегидрогеназа – фермент, осуществляющий перераспределение интермедиатов с цикла трикарбоновых кислот на реакции аминокислотного обмена. В связи с тем, что у чувствительных к АСК пациентов отсутствуют изменения активности ферментов лимонного цикла (НАД-зависимой изоцитратдегидрогеназы и малатдегидрогеназы) можно предположить, что стимуляции аминокислотного обмена не приводят к ингибированию энергетических процессов в нейтрофилах крови.

У резистентных к АСК больных особенности метаболизма нейтрофилов определяются выраженным повышением активности глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы, НАДФ- и НАД-зависимой глутаматдегидрогеназы, а также снижением активности малик-фермента. Глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа – инициализирующий и ключевой фермент пентозофосфатного цикла, основными продуктами которого являются рибозо-5-фосфат и НАДФН, используемые не только в пластических процессах, но и для реализации ферментативной активности НАДФН-оксидазы [1]. Между тем активность самой НАДФН-оксидазы в нейтрофилах у лиц данной группы снижена. Можно предположить, что метаболические процессы в нейтрофилах даже при высокой активности глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы не могут обеспечить достаточную активность НАДФН-оксидазы. Тем более, что у резистентных пациентов значительно снижена активность малик-фермента – фермента цитоплазматического компартмента, в ходе ферментативной реакции которого также образуется НАДФН. НАД- и НАДФ-зависимая глутаматдегидрогеназы – соединения, в основном локализующиеся в митохондриальном компартменте и осуществляющие отток субстратов с реакций аминокислотного обмена на цикл трикарбоновых кислот [1]. Активация данных ферментов связана с необходимостью субстратной стимуляции энергетических процессов клетки.

Глицерол-3-фосфатдегидрогеназа – фермент, ответственный за перенос продуктов липидного катаболизма на окислительно-восстановительные реакции гликолиза [1]. Его активность повышалась в нейтрофилах как у чувствительных, так и у нечувствительных к АСК пациентов с ОКС. Можно предположить, что подобное изменение активности определяется необходимостью субстратной стимуляции гликолиза. Тем более что в нейтрофилах нечувствительных к АСК пациентов более выраженное увеличение активности глицерол-3-фосфатдегидрогеназы совпадало с активацией глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы, которая является основным соперником гликолиза в борьбе за субстрат.

Необходимо отметить, что особенности респираторного взрыва и метаболизма 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 [8]. Ингибирование метаболизма арахидоновой кислоты

приводит к выраженному снижению фагоцитарной и переваривающей активности нейтрофильных гранулоцитов [14]. Установлено значение тромбоцитарно-нейтрофильной ассоциации в патогенезе ОКС, которая реализуется через рецепторное взаимодействие и с помощью гуморальных факторов [2].

#### Заключение

У больных ОКС обнаружены изменения кинетики и интенсивности респираторного взрыва и активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ в нейтрофилах крови, подверженные чувствительности к АСК. У восприимчивых пациентов выявляются минимальные перемены кинетики респираторного взрыва, которые определяются ускоренным синтезом первичных и замедленным синтезом вторичных активных форм кислорода. Метаболизм нейтрофилов характеризуется увеличением активности ферментов, продукты которых стимулируют энергетические механизмы, а также повышением интенсивности внутриклеточных перекисных процессов. У резистентных к АСК больных ОКС состояние респираторного взрыва определяется понижением скорости синтеза активных форм кислорода и снижением индекса активации нейтрофилов. Изменения активности ферментов в нейтрофилах резистентных лиц также более выражены, чем при чувствительности к АСК, и характеризуются активацией пентозфосфатного цикла и усилением интенсивности субстратной стимуляции гликолиза, но при повышении уровня оттока интермедиатов с реакций цикла трикарбоновых кислот. При резистентности к АСК отмечается понижение активности нейтрофилов, что представляет интерес при изучении межклеточных взаимоотношений при формировании тромба. Возможной причиной замедления активности нейтрофилов являются энергетические потери клетки, обусловленные повышением интенсивности субстратной стимуляции гликолиза и активацией окисления глюкозы по пентозофосфатному пути.

#### References

1. Biochemistry / edited by E.S. Severina. M.: GEOTAR-Media, 2004. 784 p.
2. Grinstein I.Yu., Savchenko A.A., Grinstein Yu.I. [et al.]. Hemostatic and neutrophil functional activity in patients with different sensitivity to acetylsalicylic acid in acute coronary syndrome // Cardiovascular Therapy and Prevention. 2015. Vol. 14, No. 5. P. 29–34.
3. Grinstein Yu.I., Filonenko I.V., Savchenko A.A. [et al.]. A method for diagnosing the resistance to the acetylsalicylic acid: patent No. 2413953 RF. MPK G01N 33/86 (2006.01). Published. 03.10.2009. Bull. No. 7. 8 p.
4. Savchenko A.A., Zdzitovetskiy D.E., Borisov A.G. Immune disorders with the extensive purulent peritonitis. Novosibirsk: Nauka, 2013. 142 p.
5. Savchenko A.A. Determination of NAD(P)-dependent dehydrogenases activity in neutrophil granulocytes with the bioluminescent method // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2015. Vol. 159, No. 5. P. 656–660.
6. Shkapova E.A., Kurtasova L.M., Savchenko A.A. Indicators of lucigenin- and luminol-dependent chemical luminescence of the blood neutrophils in patients with renal cancer // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2010. Vol. 149, No. 2. P. 201–203.

7. 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; pii: 1076029614546329.
8. 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. Vol. 193, No. 2. P. 186–197.
9. Engler R. Free radical and granulocyte-mediated injury during myocardial ischemia and reperfusion // Am. J. Cardiol. 1989. Vol. 63. P. 19–23.
10. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis // J. Am. Coll. Cardiol. 2006. Vol. 47. P. 7–12.
11. 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 in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the ESC // European Heart Journal. 2011. Vol. 32, No. 23. P. 2999–3054.
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. Vol. 287, No. 13. P. 10379–10393.
13. Kobayashi Y. Neutrophil biology: an update // EXCLI J. 2015. Vol. 14. P. 220–227.
14. Martin M.J. Hypertonic saline inhibits arachidonic acid priming of the human neutrophil oxidase // J. Surg. Res. 2013. Vol. 179, No. 1. P. 39–40.
15. 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. Vol. 403, No. 1–2. P. 159–167.

Поступила в редакцию 12.05.2016.

#### RESPIRATORY BURST AND METABOLISM OF BLOOD NEUTROPHILS IN PATIENTS WITH DIFFERENT TOLERANCE TO ACETYSALICYLIC ACID WITH AN ACUTE CORONARY SYNDROME

I.Yu. Grinstein<sup>1</sup>, A.A. Savchenko<sup>2</sup>, Yu.I. Grinstein<sup>1</sup>, I.I. Gvozdev<sup>2</sup>, M.M. Petrova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voynovskiy (1a Partizana Zheleznyaka St. Krasnoyarsk 660022 Russian Federation), <sup>2</sup> Research Institute of Medical Problems of the North (3z Partizana Zheleznyaka St. Krasnoyarsk 660022 Russian Federation)

**Objective.** The research objective is an analysis of the characteristics of a respiratory burst and the activity of NAD(P)-dependent dehydrogenases in blood neutrophils in sensitive and resistant to acetylsalicylic acid (ASA) patients with acute coronary syndrome (ACS).

**Methods.** The study included 53 patients with ACS. The resistance / sensitivity to ASA was studied *in vitro*, incubating the platelets to adenosine diphosphate and ASA. Status respiratory burst of neutrophils was studied by chemical luminescence, and the activity of NAD(P)-dependent dehydrogenases – by bioluminescent method.

**Results.** In patients resistant to ASA the rate of synthesis of primary and secondary reactive oxygen lowered, the index of luminol-dependent activation of neutrophils decreased, of substrate stimulation of glycolysis and glucose oxidation by the pentose phosphate pathway increased.

**Conclusions.** In patients with ACS resistant to ASA is marked a decrease in functional activity and disturbances in the metabolism of neutrophils. The possible cause of the condition described above is energy losses of a cell, associated with the increase of the intensity and substrate stimulation of glycolysis and glucose oxidation by the pentose phosphate pathway.

**Keywords:** atherothrombosis, neutrophilic granulocytes, reactive oxygen species, dehydrogenases.