

© Коллектив авторов, 2021

УДК 616.13-004.6-005.6

Гончаров М.Д.<sup>1,2</sup>, Гринштейн Ю.И.<sup>1</sup>, Савченко А.А.<sup>1,3</sup>, Косинова А.А.<sup>1</sup>

## Хемилюминесцентная активность и агрегация тромбоцитов при хронической коронарной болезни сердца на фоне терапии ацетилсалициловой кислотой до и после коронарного шунтирования

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, 660022, Красноярск, Россия, ул. Партизана Железняка, д. 1;

<sup>2</sup>ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, 660020, Красноярск, Россия, ул. Караульная, д. 45;

<sup>3</sup>ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «НИИ медицинских проблем Севера», 660022, Красноярск, Россия, ул. Партизана Железняка, д. 3Г

**Введение.** При использовании ацетилсалициловой кислоты (АСК) в качестве антиагреганта после операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) может встречаться феномен резистентности к АСК, генез которого недостаточно изучен. С помощью хемилюминесцентного (ХЛ) анализа изучена функциональная активность тромбоцитов резистентных и чувствительных к АСК.

**Методика.** Обследовано 104 пациента с хронической коронарной болезнью (ХКБ). Контрольная группа - 30 здоровых доноров. Забор крови проводили до АКШ, в 1-е и на 8-е – 10 сут после АКШ. Определяли агрегацию с коллагеном, адреналином, АДФ и резистентность тромбоцитов к АСК с помощью оптической агрегометрии с арахидоновой кислотой при уровне  $\geq 20\%$ . Исследовали спонтанную и АДФ-индуцированную ХЛ тромбоцитов с люминолом и люцигенином на биохемилюминесцентном анализаторе.

**Результаты.** 71 пациент с ХКБ оказался чувствительным к АСК (чАСК), 33 - резистентными (рАСК). У чАСК пациентов большинство показателей ХЛ было выше, чем в контрольной группе в течение всего периода наблюдения, у рАСК пациентов таковые были на уровне контрольных значений. До АКШ у чАСК пациентов значения показателей ХЛ с люцигенином выше, чем у рАСК. В группе чАСК пациентов на 1-е сут после АКШ наблюдалось снижение ХЛ с люцигенином, а на 8-10-е сут повышение ХЛ с люминолом по сравнению с уровнем до операции. У рАСК пациентов наблюдается положительная корреляция показателей ХЛ и агрегации тромбоцитов.

**Заключение.** С помощью ХЛ можно судить о функциональной активности тромбоцитов при ХКБ. Исследование показателей ХЛ позволяет до операции АКШ выявить рАСК пациентов. Наличие динамики в показателях ХЛ тромбоцитов у чАСК пациентов до и после АКШ, отсутствие таковой у рАСК пациентов позволяет сделать предположения о зависимости резистентности к АСК не только от внутреннего состояния тромбоцитов, но и от межклеточных связей.

**Ключевые слова:** хроническая коронарная болезнь; резистентность; ацетилсалициловая кислота; тромбоцит; хемилюминесценция; активные формы кислорода

**Для цитирования:** Гончаров М.Д., Гринштейн Ю.И., Савченко А.А., Косинова А.А. Хемилюминесцентная активность и агрегация тромбоцитов при хронической коронарной болезни сердца на фоне терапии ацетилсалициловой кислотой до и после коронарного шунтирования. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2021; 65(1): 42-51.

DOI: 10.25557/0031-2991.2021.01.42-51

**Для корреспонденции:** Гончаров Максим Дмитриевич, e-mail: adimax07@mail.ru

**Участие авторов:** сбор и обработка материала, написание текста – Гончаров М.Д.; разработка концепции и дизайна исследования, редактирование – Гринштейн Ю.И.;

статистическая обработка данных, редактирование – Савченко А.А.; редактирование – Косинова А.А.

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, Правительства Красноярского края, Красноярского краевого фонда науки в рамках научного проекта: № 18-415-243003 «Персонализация антитромбоцитарной терапии пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от уровня экспрессии гена Р-селектина, выраженности межклеточного взаимодействия и воспаления».

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 14.04.2020

Принята к печати 21.01.2021

Опубликована 10.03.2021

Goncharov M.D.<sup>1,2</sup>, Grinshtein Yu.I.<sup>1</sup>, Savchenko A.A.<sup>1,3</sup>, Kosinova A.A.<sup>1</sup>

## Chemiluminescent activity and platelet aggregation in chronic coronary heart disease during the acetylsalicylic acid therapy before and after coronary bypass surgery

<sup>1</sup>Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. 1, Partizanaa Zheleznaya Str., Krasnoyarsk 660022, Russian Federation;

<sup>2</sup>Federal Center of Cardiovascular Surgery, Karaul'naya Str. 45, Krasnoyarsk 660020, Russian Federation;

<sup>3</sup>Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center", Research Institute of Medical Problems of the North, Partizana Zheleznaya Str. 3G, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

**Introduction.** Some patients after coronary artery bypass grafting (CABG) may be resistant to acetylsalicylic acid (ASA) used as an antiplatelet agent. The mechanisms of this condition are still under discussion. We studied the functional activity of ASA-resistant and -sensitive platelets using a chemiluminescent (CL) analysis.

**Methods.** 104 patients with chronic coronary disease (CCD) were evaluated. The control group consisted of 30 healthy donors. Blood sampling was performed prior to CABG and at one and 8-10 days after CABG. Platelet aggregation with collagen, adrenaline, and ADP and platelet resistance to ASA were determined by optical aggregometry with arachidonic acid at a level  $\geq 20\%$ . Spontaneous and ADP-induced CL of platelets with luminol and lucigenin was studied with a biochemiluminescence analyzer.

**Results.** 71 patients with CCD were found to be sensitive to ASA (sASA) whereas 33 patients were resistant to ASA (rASA). Most of CL indexes were higher in sASA patients than in the control group during the entire observation period; in rASA patients, values of these indexes were at the control level. Pre-CABG values of CL indexes were higher in rASA patients than in sASA patients. Lucigenin-enhanced CL was decreased in rASA patients on the first day after CABG and increased on days 8-10 compared to the pre-operative level. CL indexes positively correlated with platelet aggregation in rASA patients.

**Conclusion.** The CL method allows assessing the functional activity of platelets in CCD. The study of CL indexes may identify rASC patients before the CABG surgery. The dynamics of CL index values in sASK patients before and after surgery and the absence of such dynamics in patients with rASC suggests that aspirin resistance depends not only on the internal condition of platelets but also on intercellular relations.

**Keywords:** chronic coronary disease; resistance; acetylsalicylic acid; platelet; chemiluminescence; reactive oxygen species

**For citation:** Goncharov M.D., Grinshtein Yu.I., Savchenko A.A., Kosinova A.A. Chemiluminescent activity and platelet aggregation in chronic coronary heart disease during the acetylsalicylic acid therapy before and after coronary bypass surgery. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2021; 65(1): 42-51. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2021.01.42-51

**Contribution:** collection and processing of material, writing text – Goncharov M.D.; research concept and design development, editing – Grinshtein Yu.I.; statistical data processing, editing – Savchenko A.A.; editing – Kosinova A.A.

**For correspondence:** Maxim D. Goncharov, Doctoral Student, Chair of Therapy, Krasnoyarsk State Medical University; Laboratory Diagnosis Doctor Krasnoyarsk Federal Center for Cardiovascular Surgery (Krasnoyarsk), 45 Karaul'naya str., Krasnoyarsk 660020, Russian Federation, e-mail: adimax07@mail.ru

**Acknowledgment.** This study was supported by the Russian Foundation for Basic Research, the Government of the Krasnoyarsk Territory, and the Krasnoyarsk Regional Fund of Science (project "Personification of the antiplatelet therapy for patients with coronary heart disease (CHD) based on the level of P-selectin gene expression, intensity of intercellular interaction, and inflammation).

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

### Information about the authors:

Goncharov M.D., <https://orcid.org/0000-0001-5583-7412>

Grinshtein Yu.I., <https://orcid.org/0000-0002-4621-1618>

Savchenko A.A., <https://orcid.org/0000-0001-5829-672x>

Kosinova A.A., <https://orcid.org/0000-0002-7412-2516>

Received 14.04.2020

Accepted 21.01.2021

Published 10.03.2021

## Введение

Известно, что после операции аортокоронарного шунтирования (АКШ), для снижения рисков окклюзии сосудов и шунтов назначают ацетилсалициловую кислоту (АСК) [1]. АСК является одним из наиболее старых и широко используемых антиагрегантов, необратимо блокирует фермент циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1)

в тромбоцитах, препятствует их склеиванию и образованию тромбов [2]. Однако применение препаратов АСК не всегда успешно профилактирует возникновение тромбоза шунтов с развитием ишемии миокарда, что обусловлено так называемым феноменом резистентности к АСК [3, 4]. Стандартного метода определения этого явления нет, но многие исследователи

основываются на измерении остаточной активности тромбоцитов после воздействия на них АСК (*in vivo* либо *in vitro*) с помощью агрегометрии с различными индукторами [5, 6]. Из-за вариабельности условий исследования, различий в применяемых анализаторах и реагентах отличаются и данные по количеству резистентных пациентов, от 1% до 50% [7].

При реализации функциональной и регуляторной активности тромбоциты генерируют активные формы кислорода (АФК). Эти молекулы выступают в роли мессенджеров внутри клетки, при межклеточных контактах, выполняют защитную функцию [8, 9]. В состоянии относительного покоя клетки продукция АФК является базовой, а при активации она может значительно изменяться. Для определения уровня и интенсивности синтеза АФК используют метод хемилюминесценции (ХЛ). В реакционную смесь к клеткам добавляют ХЛ индикаторы (например, люминол или люцигенин), которые усиливают сигнал и помогают разграничить первичные и вторичные АФК. Люцигенин не проникает в клетку, взаимодействует только с супероксид анион-радикалом, который относится к первичным формам кислорода, а люминол способен проходить сквозь мембрану клетки, что позволяет ему взаимодействовать со всеми видами АФК [10]. Введение дополнительных модуляторов при проведении ХЛ анализа позволяет оценить функциональные резервы клеток и их физиологическое состояние. Например, добавление к тромбоцитам пациентов с острым коронарным синдромом фактора активации тромбоцитов приводит к увеличению ХЛ с люминолом, также как и добавление АДФ к тромбоцитам здоровых доноров, а исследование базового уровня ХЛ позволяет судить об изначальном состоянии этих клеток [11, 12]. В связи с тем, что ХЛ метод дает возможность оценить функциональный статус тромбоцитов, их потенциал на момент исследования, что зависит от влияния активирующих и ингибирующих эти клетки агентов (в том числе АСК), представляется важным и перспективным исследование продукции АФК тромбоцитами для понимания некоторых механизмов резистентности к АСК.

**Цель исследования** – изучение функционального состояния тромбоцитов чувствительных и резистентных к действию АСК с помощью ХЛ метода, а также влияния искусственного кровообращения (ИК) при АКШ на показатели ХЛ у пациентов с хронической коронарной болезнью (ХКБ).

#### Методика

На базе Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии г. Красноярск было обследовано 104 пациен-

та с хронической коронарной болезнью (79 мужчин 25 женщин) в возрасте  $61 \pm 5,5$  лет, с II-IV функциональным классом стабильной стенокардии, согласно Канадской классификации, которым показана операция АКШ. Атеросклеротическое поражение коронарных артерий, с наличием гемодинамически значимых стенозов, подтверждалось коронароангиографией. Критериями исключения из обследования являлись хроническая болезнь почек (клубочковая фильтрация по клиренсу креатинина  $< 60$  мм/мин/1,73 м<sup>2</sup>), печеночная недостаточность, язвенная болезнь желудка и/или 12-перстной кишки в стадии обострения, непереносимость АСК. Минимум за 5 сут до АКШ пациенты прекращали прием АСК, а с первых суток после операции им назначалось 100 мг/сут кишечнорастворимой формы АСК. Забор крови проводили до АКШ на фоне отмены АСК (1-я точка наблюдения), в 1-е сутки после АКШ до терапии (2-я точка наблюдения) и на 8-е – 10-е сут после операции на фоне терапии АСК (3-я точка наблюдения). Контрольную группу составили 30 здоровых доноров.

Определяли резистентность тромбоцитов к АСК в богатой тромбоцитами плазме (центрифугирование крови при 400g в течение 10 мин, используется насадок) на оптическом агрегометре CHRONO-LOG 490. Критерием служил уровень агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой (0,5мМ)  $\geq 20\%$  хотя бы в одной точке наблюдения: при инкубации с раствором 3,36 ммоль АСК (Sigma, USA) *in vitro* до операции, в 1-е сут после АКШ и на 8-е – 10-е сут терапии АСК. Также определяли агрегацию тромбоцитов с коллагеном (2 мкг/мл), адреналином (10 мкМ) и АДФ (5 мкМ). Параллельно проводили исследование ХЛ тромбоцитов, выделенных из венозной крови (с 3,2% цитратом натрия в соотношении 9:1) поэтапным центрифугированием [13]. Для исследования ХЛ на анализаторе БЛМ-3607 (ООО «МедБиоТех», Россия) к буферу (130 мМ NaCl, 20 мМ Трис-HCl буфер, 30 мМ Na<sub>2</sub>-EDTA, 15 мМ глюкоза, pH 7,4) добавляли  $2 \times 10^7$  клеток на пробу. В качестве ХЛ индикаторов использовали люцигенин и люминол (Sigma, USA) в концентрациях 50 мкг/мл. Оценивали следующие показатели спонтанной и АДФ-индуцированной ХЛ тромбоцитов (50 мкл 0,1 М АДФ (AppliChem GmbH, Германия)): время выхода на максимум интенсивности (Tmax), максимальное значение интенсивности (Imax) и площадь (S) под кривой ХЛ. Усиление индуцированной ХЛ оценивали соотношением площади под кривой индуцированной (Синд.) к площади под кривой спонтанной (Спонт.) ХЛ и показатель определяли, как индекс активации (ИА) [14].

Исследование было выполнено с учетом информированного согласия испытуемых в соответствии с

## Результаты

Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» 1975 г. и ее пересмотренным вариантом 2008 г. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

Проверку нормальности распределения количественных показателей проводили с применением критерия Шапиро-Уилка для  $8 \leq n \leq 50$  и с использованием критерия Колмагорова-Смирнова для  $n > 50$ . Распределение всех выборок в нашем исследовании отличалось от нормального, поэтому в дальнейшем применялись непараметрические критерии. Статистическую обработку данных проводили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей ( $C_{25}$  и  $C_{75}$ ). Статистическую значимость различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни (Mann-Whitney U test). Дополнительно применялся однофакторный дисперсионный анализ по Крускалу-Уоллису (Kruskal-Wallis ANOVA test) с последующей обработкой по критерию множественных сравнений (Multiple of mean ranks for all groups). Значимость различий в динамике лечения определяли по критерию Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test) и ранговому дисперсионному анализу Фридмана (Friedman ANOVA by Ranks). Для исследования силы взаимосвязей показателей вычислялся коэффициент ранговой корреляции по Спирмену (Spearman rank R). Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2007).

При проведении анализа на резистентность тромбоцитов к АСК все пациенты с ХКБ были разделены на 2 основные большие группы: чувствительные к АСК (чАСК) 71 человек, (68,3%) и резистентные к АСК (рАСК) 33 человека (31,7%), что согласуется с рядом данных литературы [15, 16].

Установлены значительные различия в большинстве показателей ХЛ тромбоцитов у пациентов с ХКБ в зависимости от чувствительности к АСК, как до операции АКШ, так и в послеоперационном периоде на фоне терапии АСК. У чАСК пациентов с ХКБ по сравнению с контрольной группой на всем периоде наблюдения (в тех или иных точках) выявляются повышенные уровни  $I_{max}$ ,  $S$ ,  $T_{max}$  спонтанной и индуцированной ХЛ с люминолом и с люцигенином. У рАСК пациентов с ХКБ наблюдается лишь повышение  $T_{max}$  индуцированной ХЛ с люцигенином относительно значений в контрольной группе и только до операции, в остальных точках наблюдения значимых различий обнаружено не было (табл. 1-6).

До операции АКШ у чАСК пациентов с ХКБ значения ХЛ с люцигенином ( $I_{max}$  и  $S$  индуцированной и  $T_{max}$  спонтанной) оказались выше, чем у рАСК (табл. 1). Причем, статистическая значимость различий подтверждается с помощью однофакторного дисперсионного анализа по Крускалу-Уоллису и последующим анализом по критерию множественного сравнения: для  $T_{max}$  спонтанной ( $N=6,41$ ,  $p=0,041$  без статистической значимости между обследуемыми групп-

Таблица 1

Хемилюминесцентная активность тромбоцитов с люцигенином у пациентов с ХКБ до АКШ [Me ( $C_{25}$  –  $C_{75}$ )]

Показатели	Контроль ( $n=30$ ) 1	чАСК ( $n=71$ ) 2	рАСК ( $n=33$ ) 3
Спонтанная хемилюминесценция			
$T_{max}$ , секунды (с)	213 (80-354);	813 (222-2841); $p_1=0,047$	212 (35-286); $p_2=0,024$
$I_{max}$ , о.е. $\times 10^3$	0,08 (0,07-0,09);	0,12 (0,09-0,50)	0,09 (0,08-0,38)
$S$ , о.е. $\times c \times 10^6$	0,23 (0,19-0,26)	0,30 (0,18-0,79); $p_1=0,038$	0,22 (0,19-0,31)
Индуцированная хемилюминесценция			
$T_{max}$ , с	96 (49-230);	1036 (445-3745); $p_1 < 0,001$	764 (287-1201); $p_1=0,027$
$I_{max}$ , о.е. $\times 10^3$	0,08 (0,07-0,08);	0,13 (0,08-0,43); $p_1=0,006$	0,08 (0,07-0,12); $p_2=0,045$
$S$ , о.е. $\times c \times 10^6$	0,27 (0,18-0,29)	0,41 (0,25-1,11); $p_1=0,038$	0,23 (0,20-0,29); $p_2=0,042$
Синд./Спонт.	1,03 (0,95-1,66)	1,06 (0,89-1,28)	0,96 (0,91-1,15)

**Примечание.**  $p_1$  – уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями контрольной группы;  $p_2$  – уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями чувствительных к АСК пациентов;  $p_3$  – уровень статистической значимости различий по сравнению с аналогичными показателями в данной группе до операции АКШ.

мами),  $T_{\max}$  спонтанной ( $N=8,03$ ,  $p=0,018$  при значимости между показателями чАСК пациентов и лиц контрольной группы,  $p=0,023$ ),  $T_{\max}$  индуцированной ( $N=8,37$ ,  $p=0,015$  при значимости различий между показателями чАСК пациентов и лиц контрольной группы,  $p=0,012$ ) и  $T_{\max}$  индуцированной ХЛ ( $N=11,15$ ,  $p=0,004$  при значимости между показателями чАСК пациентов и лиц контрольной группы  $p=0,014$ ).

Такая же тенденция наблюдается и на 1-е сут после операции, однако только по показателю  $T_{\max}$  спонтанной ХЛ с люцигенином (табл. 2), а однофакторный дис-

персионный анализ по Крускалу-Уоллису и последующий анализ критерием множественного сравнения показали значимые различия между группами сравнения по показателям  $T_{\max}$  спонтанной ХЛ с люцигенином ( $N=9,05$ ,  $p=0,01$  при значимости между показателями чАСК и рАСК пациентов  $p=0,023$ ),  $T_{\max}$  спонтанной ( $N=7,99$ ,  $p=0,018$  при значимости между показателями чАСК пациентов и лиц контрольной группы,  $p=0,015$ ) и  $T_{\max}$  индуцированной ХЛ с люминолом ( $N=11,57$ ,  $p=0,003$  при значимости между показателями чАСК пациентов и лиц контрольной группы,  $p=0,0025$ ).

Таблица 2

**Хемилюминесцентная активность тромбоцитов с люцигенином у пациентов с ХКБ в первые сутки после АКШ [Me ( $C_{25} - C_{75}$ )]**

Показатели	Контроль (n=30) 1	чАСК (n=71) 2	рАСК (n=33) 3
Спонтанная хемилюминесценция			
$T_{\max}$ , секунды (с)	213 (80-354);	494 (255-2043); $p_1=0,011$	89 (33-203); $p_1=0,048$ $p_2=0,001$
$I_{\max}$ , о.е. $\times 10^3$	0,08 (0,07-0,09)	0,1 (0,08-0,30); $p_1=0,017$ ; $p_3=0,045$	0,09 (0,09-0,13)
S, о.е. $\times c \times 10^6$	0,23 (0,19-0,26)	0,35 (0,21-0,56); $p_1=0,036$	0,28 (0,21-0,39)
Индуцированная хемилюминесценция			
$T_{\max}$ , с	96 (49-230)	458 (177-985); $p_1=0,014$ ; $p_3=0,041$	269 (68-404)
$I_{\max}$ , о.е. $\times 10^3$	0,08 (0,07-0,08)	0,1 (0,08-0,45); $p_1=0,049$ ; $p_3=0,044$	0,08 (0,08-0,10)
S, о.е. $\times c \times 10^6$	0,27 (0,18-0,29)	0,32 (0,21-0,67); $p_1=0,025$	0,23 (0,20-0,31)
Синд./Спонт.	1,03 (0,95-1,66)	1,03 (0,97-1,17)	0,96 (0,91-1,15)

Примечание: то же, что и для табл. 1.

Таблица 3

**Хемилюминесцентная активность тромбоцитов с люцигенином у пациентов с ХКБ на 8–10-е сут после АКШ на фоне терапии АСК [Me ( $C_{25} - C_{75}$ )]**

Показатели	Контроль (n=30) 1	чАСК (n=71) 2	рАСК (n=33) 3
Спонтанная хемилюминесценция			
$T_{\max}$ , секунды (с)	213 (80-354)	611 (185-2198); $p_1=0,010$	177 (75-526)
$I_{\max}$ , о.е. $\times 10^3$	0,08 (0,07-0,09);	0,11 (0,09-0,34); $p_1=0,017$	0,09 (0,08-0,12)
S, о.е. $\times c \times 10^6$	0,23 (0,19-0,26)	0,32 (0,20-0,85)	0,30 (0,18-0,35)
Индуцированная хемилюминесценция			
$T_{\max}$ , с	96 (49-230)	1625 (161-3099); $p_1=0,012$	532 (106-1123)
$I_{\max}$ , о.е. $\times 10^3$	0,08 (0,07-0,08);	0,12 (0,09-0,53); $p_1=0,001$	0,10 (0,08-0,12)
S, о.е. $\times c \times 10^6$	0,27 (0,18-0,29)	0,35 (0,28-1,47); $p_1=0,044$	0,32 (0,24-0,36)
Синд./Спонт.	1,03 (0,95-1,66)	1,10 (0,88-1,95)	1,09 (0,95-1,35)

Примечание. То же, что и для табл. 1.

На 8–10-е сут после АКШ на фоне терапии АСК одноклассный дисперсионный анализ по Крускалу-Уоллису и последующий анализ критерием множественного сравнения показали значимые различия между группами сравнения по показателям  $I_{\max}$  спонтанной ( $N=8,08, p=0,017$  при значимости между показателями чАСК пациентов и лиц контрольной группы,  $p=0,014$ ) и  $I_{\max}$  индуцированной ХЛ с люцигенином ( $N=8,02, p=0,018$  при значимости между показателями чАСК пациентов и лиц контрольной группы,  $p=0,022$ ),  $I_{\max}$  спонтанной ( $N=6,7, p=0,035$  при значимости между показателями чАСК пациентов и лиц контрольной группы,  $p=0,03$ ) и  $I_{\max}$  индуцированной ХЛ с люминолом ( $N=10,07, p=0,006$  при значимости между показателями чАСК пациентов и лиц контрольной группы,

$p=0,005$ ),  $S$  спонтанной ХЛ с люминолом ( $N=6,93, p=0,031$  при значимости между показателями чАСК пациентов и лиц контрольной группы,  $p=0,025$ ).

Таким образом при множественном сравнении наблюдаются значимые различия по многим показателям ХЛ во всех периодах наблюдения в сравниваемых группах, по большинству параметров значения этих показателей в группе чАСК пациентов оказались выше, чем в контрольной группе.

В группе чАСК пациентов с ХКБ на 1-е сут после операции АКШ наблюдалось снижение ХЛ с люцигенином ( $T_{\max}$  и  $I_{\max}$  индуцированной и  $I_{\max}$  спонтанной), а на 8-е – 10-е сут повышение ХЛ с люминолом ( $S$  спонтанной и  $I_{\max}$  и  $S$  индуцированной) по сравнению с начальным уровнем до операции (таблицы 1,

Таблица 4

**Хемилюминесцентная активность тромбоцитов с люминолом у пациентов с ХКБ до АКШ [Ме ( $C_{25} - C_{75}$ )]**

Показатели	Контроль (n=30) 1	чАСК (n=71) 2	рАСК (n=33) 3
Спонтанная хемилюминесценция			
$T_{\max}$ , секунды, (с)	71 (0-442,7)	229,5 (40,2-1833,5)	71 (70-252)
$I_{\max}$ , о.е. $\times 10^3$	0,08 (0,07-0,09)	0,12(0,08-0,55); $p_1=0,026$	0,08 (0,08-0,45)
$S$ , о.е. $\times c \times 10^6$	0,26 (0,22-0,29)	0,29 (0,2-0,95)	0,3 (0,22-0,34)
Индуцированная хемилюминесценция			
$T_{\max}$ , секунды, с	154 (0-261)	454,5 (0-1800,25); $p_1=0,011$	71 (65,5-1808,5)
$I_{\max}$ , о.е. $\times 10^3$	0,07 (0,07-0,08);	0,113 (0,08-0,5); $p_1=0,01$	0,09 (0,07-0,27)
$S$ , о.е. $\times c \times 10^6$	0,23 (0,2-0,24)	0,3 (0,22-0,88)	0,32 (0,17-0,35)
Синд./ Спонт.	0,96 (0,77-1,18)	0,98 (0,75-1,13)	1,09 (0,78-1,19)

Примечание. То же, что и для табл. 1.

Таблица 5

**Хемилюминесцентная активность тромбоцитов с люминолом у пациентов с ХКБ в первые сутки после АКШ [Ме ( $C_{25} - C_{75}$ )]**

Показатели	Контроль (n=30) 1	чАСК (n=71) 2	рАСК (n=33) 3
Спонтанная хемилюминесценция			
$T_{\max}$ , секунды, (с)	71 (0-442,7)	141 (0-1107)	389 (12,75-1909)
$I_{\max}$ , о.е. $\times 10^3$	0,8 (0,07-0,09)	0,15 (0,086-0,46); $p_1=0,007$	0,12 (0,09-0,63)
$S$ , о.е. $\times c \times 10^6$	0,26 (0,22-0,29)	0,33 (0,22-0,86)	0,34 (0,32-0,73)
Индуцированная хемилюминесценция			
$T_{\max}$ , с	154 (0-261)	198 (0-1529)	80 (0-648,5)
$I_{\max}$ , о.е. $\times 10^3$	0,07 (0,07-0,08);	0,130 (0,09-0,45); $p_1=0,001$	0,09 (0,08-0,55)
$S$ , о.е. $\times c \times 10^6$	0,23 (0,2-0,24)	0,33 (0,17-1,05)	0,33 (0,31-0,55)
Синд./ Спонт.	0,96 (0,77-1,18)	0,94 (0,83-1,1)	0,88 (0,7-1,07)

Примечание. То же, что и для табл. 1.

2, 4, 6). У рАСК пациентов с ХКБ в динамике различий не было выявлено. Динамика изменений исследуемых показателей на протяжении всего периода исследования также подтверждается методом рангового дисперсионного анализа Фридмана у чАСК пациентов с ХКБ -  $I_{\max}$  спонтанной люминол-зависимой ХЛ ( $\chi^2=28,53, p<0,001$ ).

В группе рАСК пациентов с ХКБ до операции АКШ выявлена прямая корреляция между  $I_{\max}$  индуцированной ХЛ с люцигенином и люминолом и уровнем агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой ( $r=0,85; p=0,004$  и  $r=0,72; p=0,026$ ), а также  $S$  индуцированной ХЛ с люцигенином и люминолом и уровнем агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой ( $r=0,7; p=0,04$  и  $r=0,91; p<0,001$ ). У этой категории пациентов после операции АКШ наблюдались положительные корреляционные связи показателей спонтанной и индуцированной люминолом и люцигенином ХЛ с уровнем агрегации тромбоцитов с коллагеном, АДФ и адреналином ( $r>0,7; p<0,05$ ). Наличие корреляций между продукцией АФК и агрегацией тромбоцитов с различными индукторами указывает на то, что ХЛ метод отражает активность клеток тромбоцитов в данный момент исследования, по которому можно судить о базовом и потенциальном состоянии тромбоцитов при ХКБ как до, так и после АКШ.

### Обсуждение

Вопрос резистентности к АСК остается весьма дискуссионным, так как обнаружено множество возможных факторов влияющих на функциональную активность тромбоцитов, которые можно разделить на кли-

нические, клеточные, генетические. К клиническим факторам относятся нарушение всасываемости и снижение биодоступности АСК, взаимодействие с ибупрофеном, гипергликемия, застойная сердечная недостаточность, системное воспаление, курение, стресс, использование искусственного кровообращения (ИК) во время операции. Клеточные факторы как причина резистентности, это изначально функциональное состояние тромбоцитов, недостаточное угнетение циклооксигеназы (ЦОГ)-1, избыточная экспрессия ЦОГ-2 на мРНК, индуцированная эритроцитами активация тромбоцитов, контакты тромбоцитов с другими клетками крови и эндотелием сосудов, и наконец генетические факторы – полиморфизмы генов ЦОГ-1 и тромбоцитарных рецепторов [17, 18]. В ряде случаев можно свести к минимуму феномен резистентности к АСК, применив определенные действия, в частности сократить время между забором крови и измерением устойчивости тромбоцитов к АСК, увеличив концентрацию АСК в крови, используя таблетки АСК без покрытия, четко соблюдая схемы приема препарата, исключив взаимодействие с ибупрофеном, улучшая состояние мембран тромбоцитов с помощью веществ мембранотропного действия ( $\omega$ -3 полиненасыщенные жирные кислоты) [19, 20]. Но, тем не менее, в ряде случаев даже всё вышеперечисленное не приводит к достижению должного эффекта от АСК, резистентность имеет место быть и необходимо контролировать и корректировать данный феномен с целью профилактики нежелательных сосудистых событий.

У чАСК пациентов с ХКБ наблюдается повышенная базовая и АДФ-индуцированная продукция тром-

Таблица 6

**Хемилюминесцентная активность тромбоцитов с люминолом у пациентов с ХКБ на 8-10 сутки после АКШ на фоне терапии АСК [Me ( $C_{25} - C_{75}$ )]**

Показатели	Контроль (n=30) 1	чАСК (n=71) 2	рАСК (n=33) 3
Спонтанная хемилюминесценция			
T <sub>max</sub> , секунды, (с)	71 (0-442,7)	264 (0-1164)	71 (17,75-2754)
I <sub>max</sub> , о.е. $\times 10^3$	0,8 (0,07-0,09);	0,14 (0,09-1,253); $p_1=0,001$	0,13 (0,1-1,12)
S, о.е. $\times c \times 10^6$	0,26 (0,22-0,29);	0,4 (0,3-2,35); $p_1=0,001; p_3=0,008$	0,32 (0,3-1,79)
Индуцированная хемилюминесценция			
T <sub>max</sub> , сек.	154 (0-261)	492 (84,5-1876,5); $p_1=0,028$	71 (17,75-2329,75)
I <sub>max</sub> , о.е. $\times 10^3$	0,07 (0,07-0,08);	0,18 (0,09-1,57); $p_1=0,001; p_3=0,037$	0,11 (0,09-0,265)
S, о.е. $\times c \times 10^6$	0,23 (0,2-0,24)	0,41 (0,22-2,27); $p_1=0,037; p_3=0,037$	0,31 (0,23-0,5)
Синд./ Спонт.	0,96 (0,77-1,18)	0,9 (0,62-1,5)	0,91 (0,67-1,01)

**Примечание.** То же, что и для табл. 1.

боцитами первичных и вторичных АФК до и после операции АКШ, что указывает на высокую активность данных клеток крови, а именно их ферментов, участвующих в синтезе АФК (НАДФН-оксидаза, ЦОГ-1, супероксиддисмутаза, NO-синтаза, миелопероксидаза и др.). При этом, на 1-е сут после оперативного вмешательства уровень спонтанной и АДФ-индуцированной продукции супероксид анион-радикала снижается, что может быть связано с использованием аппарата искусственного кровообращения (ИК). Применение ИК при АКШ сопровождается контактом крови с «неэндотелиальной» поверхностью контура аппарата, использованием нефракционированного гепарина, протамин сульфата, увеличением экспрессии Р-селектина, тромбоцитарного фактора-4, увеличением содержания тромбина, активацией провоспалительных цитокинов, когда происходит снижение активности НАДФН-оксидазы, как основного источника данной АФК [21, 22]. Помимо тромбоцитов, активируются лейкоциты и эндотелиальные клетки из-за контакта крови с инородными поверхностями и воздухом во время ИК, возникает воспалительная реакция, что подтверждается увеличением в послеоперационном периоде продукции IL-6, IL-8, С-реактивного белка, нейтрофильной эластазы, TNF- $\alpha$  [23]. Так как тромбоциты являются активными участниками воспалительных процессов, их контакт в очаге с другими клетками (эндотелиальные клетки, клетки лейкоцитарного ряда) приводит к дополнительной стимуляции, в результате чего они функционально и метаболически истощены в тесте *in vitro* [24]. На 8–10-е сут (данный период совпадает со средней продолжительностью жизни тромбоцитов) активность тромбоцитов восстанавливается, вероятно, в результате поступления в кровоток молодых форм с высоким потенциалом, что характеризуется повышенной продукцией всех форм АФК как в спонтанном, так и в АДФ-индуцированном тесте.

Группа рАСК пациентов с ХКБ характеризуется стабильностью по продукции АФК до и после АКШ без значимых изменений в послеоперационном периоде. Только до операции для достижения максимального уровня АДФ-индуцированной продукции супероксид анион-радикала требуется больше времени, по сравнению с контрольной группой (табл. 1), что свидетельствует о пролонгированном периоде активации в связи с рефрактерностью к стимулирующим агентам. Это может быть вызвано резистентностью тромбоцитов не только к АСК, но и другим факторам. «Поломка» и замедление метаболических и регуляторных механизмов в резистентных к АСК тромбоцитах может являться результатом сбоя межклеточных взаимодей-

ствий, в частности с нейтрофилами, которые способны снабжать тромбоциты субстратами (например, арахидоновой кислотой) с помощью микровезикул, а также активировать их на уровне рецепторов [25]. Тромбоцитарные микровезикулы, как дополнительный инструмент обмена информацией, могут содержать митохондрии в активном состоянии с обеспечением клеточного дыхания (являются также источником супероксид анион-радикала) [26]. Для образования микровезикул необходима стимуляция клетки тромбином, медиаторами воспаления, АДФ, воздействием АФК, гипоксией, стрессом [27]. Нейтрофильные микровезикулы могут вызвать повышенную коагуляцию и адгезию тромбоцитов, приводящую к микротромбозам, системному воспалению сосудов [28].

Логично, что любые сбои в рецепторном аппарате, в передаче сигналов и метаболитов между взаимодействующими клетками, особенно при различных патологических состояниях, в том числе и сердечно-сосудистых заболеваниях, оказывают влияние на процессы протекающие как внутри, так и снаружи клетки. Резистентность тромбоцитов обусловлена невосприимчивостью ЦОГ-1 к действию АСК, а с другой стороны, работа ЦОГ-1 по образованию из арахидоновой кислоты тромбоксана А<sub>2</sub> сопровождается работой АФК [29]. Сниженная до АКШ продукция первичных АФК при стимуляции АДФ у рАСК пациентов в сравнении с чАСК подтверждает данное предположение, так как в результате возможного нарушения связи с нейтрофилами (на уровне микровезикул или рецепторного аппарата), выработка АФК и метаболизм арахидоновой кислоты в резистентных тромбоцитах могут быть снижены, а ЦОГ-1, как точка приложения АСК, становится неактуальной у данной категории пациентов.

### Заключение

Таким образом, наше исследование подтверждает тот факт, что ХЛ анализ дает возможность оценивать функциональную активность тромбоцитов, а исследование показателей ХЛ тромбоцитов позволяет выявить резистентных к АСК пациентов с ХКБ, готовящихся к операции АКШ. У рАСК пациентов с ХКБ продукция первичных АФК значительно ниже до АКШ, чем у чАСК. У рАСК пациентов с ХКБ уровень ХЛ активность тромбоцитов находится на уровне контрольных значений, причем операция АКШ не оказывает значительного влияния на показатели ХЛ. У чАСК пациентов с ХКБ наблюдается повышенная спонтанная и АДФ-индуцированная ХЛ активность тромбоцитов по сравнению с контрольной группой в до и послеопера-

ционном периоде, со снижением в 1-е сут после АКШ продукции первичных АФК и увеличением на 8 – 10-е сут АКШ первичных и вторичных АФК по сравнению с исходными значениями до операции. Наличие динамических изменений в показателях ХЛ чувствительных к АСК тромбоцитов до и после АКШ и отсутствие такового у резистентных к АСК тромбоцитов позволяет сделать предположение о различиях в метаболическом статусе чувствительных и резистентных к АСК тромбоцитов, что может лежать в основе резистентности последних к АСК. При этом нельзя исключить роль межклеточного взаимодействия тромбоцитов в генезе недостаточного ответа тромбоцитов на АСК. Изучение возможных механизмов данного явления на межклеточном уровне перспективно в плане поиска методов преодоления невосприимчивости тромбоцитов к АСК.

### Литература

(п.п. 2; 3; 15; 17; 19; 21; 23; 23; 29 см. References)

1. Жердев Н.Н. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. Адаптированный перевод на русский язык: Российское кардиологическое общество. *Российский кардиологический журнал*. 2019; 24(8): 151-226.
4. Гринштейн И.Ю., Савченко А.А., Гринштейн Ю.И., Савченко Е.А., Петрова М.М. Активность НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ тромбоцитов у аспирирезистентных больных стабильной стенокардией. *Сибирское медицинское обозрение*. 2013; 3: 33-6.
5. Гринштейн Ю.И., Савченко Е.А., Филоненко И.В., Гринштейн И.Ю., Савченко А.А. Зилт у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий после аортокоронарного шунтирования. Предварительные результаты открытого, рандомизированного, сравнительного исследования ЗЕВС. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008; 7(6): 43-9.
6. Политидис Р.Р., Лянг О.В., Кобелевская Н.В., Огурцов П.П., Кочетов А. Г. Клинические и лабораторные предикторы развития агрегационной аспирирезистентности у больных с ИБС. *Вестник последилового медицинского образования*. 2017; 4: 55-63.
7. Комаров А.Л., Панченко Е.П. Тестирование функции тромбоцитов для оценки риска тромбозов и кровотечений у больных ИБС, получающих антиагреганты. *Российский кардиологический журнал*. 2015; 3(119): 25-34.
9. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2015; 14(2): 13-22.
10. Владимиров Ю.А., Проскурнина Е.В., Измайлов Д.Ю. Кинетическая хемиллюминесценция как метод изучения реакций свободных радикалов. *Биофизика*. 2011; 56(6): 1081-90.
11. Кривохижина Л.В., Кантюков С.А., Ермолаева Е.Н., Кривохижин Д.Н. Хемиллюминесценция тромбоцитов. Использование метода хемиллюминесценции для определения активности тромбоцитов. *Вестник Тюменского государственного университета. Медико-биологические науки*. 2013; 6: 174-81.
12. Рыжкова Е.В., Рязанкина Н.Б., Лебедева А.М., Албакова Т.М., Албакова Р.М., Габбасов З.А. и др. Хемиллюминесценция тромбоцитов и эндотелиальная дисфункция у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Креативная кардиология*. 2016; 10(3): 195-200.
13. Савченко Е.А., Савченко А.А., Герасимчук А.Н., Грищенко Д.А. Оценка метаболического статуса тромбоцитов в норме и при ишемической болезни сердца. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2006; 5: 33-6.
14. Савченко А.А., Гончаров М.Д., Гринштейн Ю.И., Гвоздев И.И., Монгуш Т.С., Косинова А.А. Анализ синтеза активных форм кислорода тромбоцитами больных ишемической болезнью сердца с помощью хемиллюминесцентного метода. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2020; 169(4): 525-8.
16. Гринштейн И.Ю., Савченко А.А., Гринштейн Ю.И., Савченко Е.А. Метаболические особенности тромбоцитов у больных стабильной стенокардией, резистентных и чувствительных к аспирину. *Креативная кардиология*. 2014; 8(1): 15-24.
18. Коронарное шунтирование: исходы и эффективность антитромбоцитарной терапии. *Креативная кардиология*. 2020; 14(2): 138-49.
20. Пучиньян Н.Ф., Фурман Н.В., Малинова Л.И., Долотовская П.В. Проблема контроля эффективности антитромбоцитарной терапии в кардиологической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017; 13(1): 107-15.
22. Корнев В.И., Шелухин Д.А. Гемостаз при мининвазивном искусственном кровообращении. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2019; 23(3): 84-97.
25. Свиридова С.П., Соменова О.В., Кашия Ш.Р., Обухова О.А., Сотников А.В. Роль тромбоцитов в воспалении и иммунитете. *Исследования и практика в медицине*. 2018; 5(3): 40-52.
26. Пинегин Б.В., Воробьева Н.В., Пашенков М.В., Черняк Б.В. Роль митохондриальных активных форм кислорода в активации врожденного иммунитета. *Иммунология*. 2018; 39(4): 221-9.
27. Момот А.П., Царигородцева Н.О., Фёдоров Д.В., Бишевский К.М., Вострикова Н.В., Климова Е.Е. Тромбоцитарные микровезикулы и их роль в обеспечении гемостатического потенциала (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40(2): 4-14.
28. Маркова К.Л., Коган И.Ю., Шевелева А.Р., Михайлова В.А., Сельков С.А., Соколов Д.И. Микровезикулы лейкоцитарного происхождения. *Вестник РАМН*. 2018; 73(6): 378-87.

### References

1. Zherdev N.N. ESC/EACTS recommendations for myocardial revascularization 2018. Adapted translation into Russian: Russian Society of Cardiology. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2019; 24(8): 151-226. (in Russian)
2. Wang M.M., Xue M., Xu Y.G., Miao Y., Kou N., Yang L., et al. Panax notoginseng saponin is superior to aspirin in inhibiting platelet adhesion to injured endothelial cells through COX pathway in vitro. *Thrombosis research*. 2016; 141: 146-52.
3. Macchi L., Sorel N., Christiaens L. Aspirin resistance: definitions, mechanisms, prevalence, and clinical significance. *Current pharmaceutical design*. 2006; 12(2): 251-8.
4. Grinshtein I.Yu., Savchenko A.A., Grinshtein Yu.I., Savchenko E.A., Petrova M.M. Activity of NAD- and NADP-dependent platelet dehydrogenases in aspirin-resistant patients with stable angina pectoris. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2013; 3: 33-6. (in Russian)
5. Grinshtein Yu.I., Savchenko E.A., Filonenko I.V., Grinshtein I.Yu., Savchenko A.A. Zyllt in coronary atherosclerosis patients after coronary artery bypass graft surgery. Preliminary results of an open, ran-

- domized, comparative ZEUS Study. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2008; 7(6): 43-9. (in Russian)
6. Politidis R.R., Lyang O.V., Kobelevskaya N.V., Ogurtsov P.P., Kochetov A. G. Clinical and laboratory predictors of the development of aggregation aspirin resistance in patients with coronary artery disease. *Vestnik posle diplomnogo meditsinskogo obrazovaniya*. 2017; 4: 55-63. (in Russian)
  7. Komarov A.L., Panchenko E.P. Testing platelet function to assess the risk of thrombosis and bleeding in patients with coronary artery disease receiving antiplatelet drugs. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2015; 3(119): 25-34. (in Russian)
  8. Zhang P., Du J., Zhao L., Wang X., Zhang Y., Yan R., et al. The role of intraplatelet reactive oxygen species in the regulation of platelet glycoprotein Iba ectodomain shedding. *Thrombosis research*. 2013; 132(6): 696-701.
  9. Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. Reactive oxygen species in cell physiology and pathology. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. 2015; 14(2): 13-22. (in Russian)
  10. Vladimirov Yu.A., Proskurnina E.V., Izmaylov D.Yu. Kinetic chemiluminescence as a method for studying the reactions of free radicals. *Biofizika*. 2011; 56(6): 1081-90. (in Russian)
  11. Krivokhizhina L.V., Kantyukov S.A., Ermolaeva E.N., Krivokhizhin D.N. Platelet chemiluminescence. Using the chemiluminescence method to determine the activity of platelets. *Vestnik Tyumenskogo gosudarstvennogo universiteta. Mediko-biologicheskie nauki*. 2013; 6: 174-81. (in Russian)
  12. Ryzhkova E.V., Ryazankina N.B., Lebedeva A.M., Albakova T.M., Albakova R.M., Gabbasov Z.A., et al. Platelet chemiluminescence and endothelial dysfunction in patients with acute myocardial infarction. *Kreativnaya kardiologiya*. 2016; 10(3): 195-200. (in Russian)
  13. Savchenko E.A., Savchenko A.A., Gerasimchuk A.N., Grishchenko D.A. Assessment of the metabolic status of platelets in health and in ischemic heart disease. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2006; 5: 33-6. (in Russian)
  14. Savchenko A.A., Goncharov M.D., Grinshtein Yu.I., Gvozdev I.I., Mongush T.S., Kosinova A.A. Analysis of the active oxygen form synthesis by thrombocytes of patients with ischemic heart disease by the chemiluminescent method. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2020; 169(4): 525-8. (in Russian)
  15. Lev E.I. Aspirin resistance: transient laboratory finding or important clinical entity? *Journal of the American college of cardiology*. 2009; 53(8): 678-80.
  16. Grinshtein I.Yu., Savchenko A.A., Grinshtein Yu.I., Savchenko E.A. Platelet metabolic features in patients with stable angina regarding aspirin resistant. *Kreativnaya kardiologiya*. 2014; 8(1): 15-24. (in Russian)
  17. Wang T.H., Bhatt D.L., Topol E.J. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. *European Heart Journal*. 2006; 27(6): 647-54.
  18. Grinshtein Yu.I., Kosinova A.A., Mongush T.S., Goncharov M.D. Bypass grafting: outcomes and efficiency of antiplatelet treatment. *Kreativnaya kardiologiya*. 2020; 14(2): 138-49. (in Russian)
  19. Grosser T., Fries S., Lawson J.A., Kapoor S., Grant G., FitzGerald G. Drug resistance and pseudoresistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin. *Circulation*. 2013; 127(3): 377-85.
  20. Puchin'yan N.F., Furman N.V., Malinova L.I., Dolotovskaya P.V. The problem of monitoring the effectiveness of antiplatelet therapy in cardiological practice. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2017; 13(1): 107-15. (in Russian)
  21. Bauer A., Hausmann H., Schaarschmidt J., Scharpenberg M., Troitzsch D., Johansen P. et al. Shed-blood-separation and cell-saver: an integral part of MiECC? Shed-blood-separation and its influence on the perioperative inflammatory response during coronary revascularization with minimal invasive extracorporeal circulation systems a randomized controlled trial. *Perfusion*. 2018; 33(2): 136-47.
  22. Kornev V.I., Shelukhin D.A. Haemostasis and minimally invasive extracorporeal circulation. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 2019; 23(3): 84-97. (in Russian)
  23. Elçi M.E., Kahraman A., Mutlu E., Ispir C.S. Effects of minimal extracorporeal circulation on the systemic inflammatory response and the need for transfusion after coronary bypass grafting surgery. *Cardiology research and practice*. 2019; 2019: 1-8.
  24. Jenne C.N., Urrutia R., Kubus P. Platelets: bridging hemostasis, inflammation, and immunity. *International journal of hematology*. 2013; 35(3): 254-61.
  25. Sviridova S.P., Somonova O.V., Kashiya Sh.R., Obukhova O.A., Sotnikov A.V. The role of platelets in inflammation and immunity. *Issledovaniya i praktika v meditsine*. 2018; 5(3): 40-52. (in Russian)
  26. Pinegin B.V., Vorob'eva N.V., Pashchenkov M.V., Chernyak B.V. The role of mitochondrial reactive oxygen species in activation of innate immunity. *Immunologiya*. 2018; 39(4): 221-9. (in Russian)
  27. Momot A.P., Tsarigorodtseva N.O., Fedorov D.V., Bishevskiy K.M., Vostrikova N.V., Klimova E.E. Platelet microvesicles and their role in providing hemostatic potential (literature review). *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal*. 2020; 40(2): 4-14. (in Russian)
  28. Markova K.L., Kogan I.Yu., Sheveleva A.R., Mikhaylova V.A., Sel'kov S.A., Sokolov D.I. Microvesicles of leukocyte origin. *Vestnik RAMN*. 2018; 73(6): 378-87. (in Russian)
  29. Xiao Y., Gu Y., Purwaha P. Characterization of free radicals formed from COX-catalyzed DGLA peroxidation. *Free radical biology and medicine*. 2011; 50(9): 1163-70.

#### Сведения об авторах:

**Гончаров Максим Дмитриевич**, соискатель, каф. терапии Института последипломного образования, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; врач клинической лабораторной диагностики клиничко-диагностической лаб. ФЦССХ, e-mail: adimax07@mail.ru;

**Гринштейн Юрий Исаевич**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. терапии Института последипломного образования, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого;

**Савченко Андрей Анатольевич**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. физиологии им. проф. А.Т. Пшоники, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, руководитель лаб. клеточно-молекулярной физиологии и патологии ФГБНУ ФИЦ «Красноярский научный центр СО РАН», обособленное подразделение «НИИ медицинских проблем Севера»;

**Косинова Александра Александровна**, канд. мед. наук, ассистент, каф. терапии Института последипломного образования, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.