

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ633929> EDN: GHUNAV

Тромбоцитарные микровезикулы у пациентов с раком яичников как предиктор развития тромбоэмболических осложнений

А.С. Сафонов¹, И.Г. Мустафин², М.В. Забелин¹, З.Р. Мухаметзянова², Р.Р. Камилова¹¹ Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна, г. Москва, Россия;² Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Тромбоцитарные микровезикулы представляют собой перспективный маркер, определяющий активность и динамику онкологического процесса, что позволяет прогнозировать осложнения у онкобольных для принятия решений о тактике ведения данной категории пациентов.

Цель. Оценка роли тромбоцитарных микровезикул в реализации осложнений у пациентов с раком яичников.

Материал и методы. Исследование по оценке прогностической роли тромбоцитарных микровезикул в развитии осложнений у пациентов с раком яичников ($n=71$) проведено на базе онкологического отделения Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна (г. Москва) в период 2020–2023 гг. Для сравнения с показателями системы гемостаза здоровых добровольцев и пациентов с тромбозом была сформирована выборка из пациентов ($n=100$), находящихся в гастрохирургическом отделении ФМБА им. А.И. Бурназяна в послеоперационном периоде и сформирована контрольная группа здоровых добровольцев (доноры отделения переливания крови, $n=50$). Проводили тромбоэластографию, определяли общую тенденцию коагуляции, функциональную активность тромбоцитов и фибриногена, активность фибринолиза и физико-механические свойства образовавшихся сгустков. Исследование агрегации тромбоцитов осуществляли с помощью лазерного анализатора агрегации тромбоцитов. Цитофлуориметрический анализ проводили на стандартном потоковом цитометре с использованием специализированного программного обеспечения. Полученные данные были обработаны с применением статистического пакета Statistica 10.0. Проверку на нормальность распределения фактических данных выполняли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для описания групп использовали медиану и межквартильный интервал. Дисперсионный анализ проводили с помощью критерия Краскела–Уоллиса (для независимых наблюдений) и Фридмана (для повторных наблюдений).

Результаты. У онкологических пациентов выявлено значительное повышение содержания микровезикул в периферической крови ($43,8 \times 10^6$ на мл плазмы; $p=0,0001$) по сравнению с пациентами хирургического профиля. Высокий уровень содержания микровезикул сопровождается гиперагрегацией тромбоцитов: низкие показатели агрегации тромбоцитов соответствовали низким показателям содержания микровезикул ($p=0,001$), при этом пациенты с летальным исходом от тромбоэмболических осложнений и пациенты с раком яичников преимущественно находятся в группе с высоким уровнем тромбоцитарных микровезикул ($>35 \times 10^6$ на мл плазмы, $p=0,0001$). При оценке в качестве предиктора развития летальности уровня микровезикул у пациентов с раком яичников обнаружена чувствительность — 61,5% (54,7–82,3) и специфичность — 93,6% (83,5–98,1).

Заключение. У пациентов с раком яичников регистрируется высокий уровень циркулирующих прокоагулянтных микровезикул.

Ключевые слова: онкогенез; гемостаз; тромбоцитарные микровезикулы; коагулопатии; тромбоз.

Как цитировать:

Сафонов А.С., Мустафин И.Г., Забелин М.В., Мухаметзянова З.Р., Камилова Р.Р. Тромбоцитарные микровезикулы у пациентов с раком яичников как предиктор развития тромбоэмболических осложнений // Казанский медицинский журнал. 2025. DOI: 10.17816/KMJ633929 EDN: GHUNAV

ORIGINAL STUDY

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ633929> EDN: GHUNAV

Platelet Microvesicles as a Predictor of Thromboembolic Complications in Patients With Ovarian Cancer

Anton S. Safonov¹, Ilshat G. Mustafin², Maxim V. Zabelin¹,
Zarina R. Mukhametzyanova², Regina R. Kamilova¹¹ State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia;² Kazan State Medical University, Kazan, Russia**ABSTRACT****BACKGROUND:** Platelet microvesicles are a promising marker of oncological process activity and dynamics, which allows predicting complications in patients with cancer to guide further management.**AIM:** This work aimed to evaluate the role of platelet microvesicles in complication development in patients with ovarian cancer.**MATERIAL AND METHODS:** The prognostic role of platelet microvesicles in complication development was studied in 71 patients with ovarian cancer at the Department of Oncology of A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center (FMBC, Moscow, 2020–2023). To compare the hemostasis parameters in healthy volunteers and patients with thrombosis, a sample of patients ($n = 100$) in the Department of Gastric Surgery of A.I. Burnasyan FMBC during the postoperative period and a control group of healthy volunteers (donors from the Department of Blood Transfusion, $n = 50$) were formed. We performed thromboelastography and determined the general tendency of coagulation, functional activity of platelets and fibrinogen, activity of fibrinolysis and physical and mechanical properties of the formed clots.

Platelet aggregation was evaluated using a laser platelet aggregation analyzer. Cytofluorimetric analysis was performed on a standard flow cytometer using specialized software. The obtained data were processed using Statistica 10.0 statistical package. The normality of distribution of the actual data was determined using the Shapiro–Wilk test. The median and interquartile range were used to describe the groups. Analysis of variance was performed using the Kruskal–Wallis (for independent observations) and Friedman (for repeated observations) tests.

RESULTS: Patients with cancer had significantly increased levels of microvesicles in peripheral blood (43.8×10^6 per mL of plasma; $p = 0.0001$) compared with surgical patients. High levels of microvesicles are accompanied by platelet hyperaggregation: low platelet aggregation rates corresponded to low microvesicle levels ($p = 0.001$), and patients with fatal thromboembolic complications and patients with ovarian cancer were predominantly in the group with high platelet microvesicle levels ($>35 \times 10^6$ per mL of plasma, $p = 0.0001$). When evaluated as a mortality predictor, the level of microvesicles in patients with ovarian cancer was found to have a sensitivity of 61.5% (54.7–82.3) and a specificity of 93.6% (83.5–98.1).**CONCLUSION:** Patients with ovarian cancer have high levels of circulating procoagulant microvesicles.**Keywords:** oncogenesis; hemostasis; platelet microvesicles; coagulopathies; thrombosis.**To cite this article:**Safonov AS, Mustafin IG, Zabelin MV, Mukhametzyanova ZR, Kamilova RR. Platelet microvesicles as a predictor of thromboembolic complications in patients with ovarian cancer. *Kazan Medical Journal*. 2025. DOI: 10.17816/KMJ633929 EDN: GHUNAV

АКТУАЛЬНОСТЬ

Опухолевый рост оказывает существенное влияние на ряд ключевых реакций гемостаза. Многочисленные исследования подтверждают наличие связи между гиперкоагуляцией с риском тромбозомболических осложнений и онкопроцессом [1]. Согласно эпидемиологическим данным, риск венозной тромбозомболии у онкологических пациентов примерно в 9 раз выше [2]. Венозная тромбозомболия является второй наиболее распространённой причинной смерти у пациентов с онкологией [3].

Среди процессов, ведущих к тромбозу, выделяют повреждение эндотелия сосудов, нарушение микроциркуляции и, собственно, гиперкоагуляцию. У онкологических пациентов выявляются факторы, предрасполагающие к тромбообразованию. При различных видах рака выявлена повышенная экспрессия прокоагулянтных субстанций, среди которых тканевой фактор (ТФ) — ведущий [4–6].

У пациентов наблюдается повышение концентрации микровезикул (МВ) [7, 8], в т. ч. несущих активные факторы и активирующих свёртывание, при самых различных заболеваниях, состояниях и процедурах [9–12]: инсульте, травмах, онкологических заболеваниях, химиотерапии, беременности. При этом мы не знаем ответа на главный вопрос — тромботические осложнения вызывают повышение МВ или повышенная микровезикуляция является следствием тромбоза?

Хотя раковые клетки могут вносить прямой вклад в пул циркулирующих прокоагулянтов МВ (как отмечалось ранее), их влияние может быть и опосредованным, например, через высвобождение растворимых медиаторов, которые мобилизуют и активируют другие клетки (тромбоциты, фагоциты, эндотелиальные клетки или фибробласты) [13–14]. Учитывая растущую роль МВ в развитии коагулопатии, связанной с раком [14, 15], терапевтические стратегии, нацеленные на МВ, могут представлять собой интересный и относительно неизученный вариант в этой конкретной ситуации. В этом отношении потенциально могут представлять интерес некоторые новые антитромботические агенты, направленные на ПС, особенно дианнексин [15–17]. МВ также могут содержать или индуцировать антикоагулянтные и фибринолитические белки, включая ингибитор пути тканевого фактора (TFPI) [18], активированный белок C и его рецептор, тромбомодулин или урокиназа [19]. Хотя прокоагулянтные (и антикоагулянтные) МВ, связанные с раком, обладают потенциалом модулировать не только коагулопатию, но также опухолевый ангиогенез, прогрессирование и метастазирование, лишь немногие исследования подробно изучали эти последние вопросы [20]. Изучение процессов микровезикуляции при онкопатологии, таким образом, является актуальной задачей.

Цель данной статьи — оценка роли тромбоцитарных МВ в реализации осложнений у пациентов с раком яичников.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое проспективное когортное исследование на базе онкологического отделения ФМБА им. А.И. Бурназяна в период 2020–2023 гг. по оценке прогностической значимости тромбоцитарных МВ в предикции осложнений у пациентов с раком яичников. Исследование выполнено в два этапа:

1. Оценено содержание МВ у пациентов с раком яичника и проведено сравнение со значениями здоровых добровольцев и пациентов, подвергшихся хирургическому лечению по другим причинам.

2. Изучена физиологическая роль МВ в онкогенезе рака яичников и определена прогностическая значимость их содержания в развитии тромботических осложнений у данной категории пациентов.

Для сравнения с показателями системы гемостаза у здоровых добровольцев и пациентов с тромбозом были сформированы следующие группы: контрольная группа ($n=100$) — пациенты гастрохирургического отделения ФМБА им. А.И. Бурназяна после оперативного вмешательства; группа здоровых добровольцев (доноры отделения переливания крови, $n=50$); группа пациентов онкологического отделения с верифицированным новообразованием ($n=100$). Все пациенты однородны по основным критериям: возраст, масса тела, пол и сопутствующие заболевания.

В табл. 1 представлены демографические и клинические показатели пациентов, включённых в исследование.

Забор крови проводили на момент поступления пациентов в онкологическое или хирургическое отделение, используя системы вакуумного забора крови BD Vacutainer® (Dickinson and Company, США). В качестве стабилизатора венозной крови использовали 3,8% раствор цитрата натрия в соотношении 9:1.

Тромбоэластографию выполняли на аппарате TEG 5000 (Haemoscope Corporation, США). При анализе тромбоэластограмм определяли следующие параметры коагуляции: общую тенденцию коагуляции (R), функциональную активность тромбоцитов и фибриногена (MA, Angle), активность фибринолиза (CLT) и физико-механические свойства образовавшихся сгустков (G). В качестве активатора тромбоэластографии использовали 0,2 М раствор CaCl_2 , 20 мкг рекомбинантного ТФ (Innovin®, Dade Behring, Германия) и 3 МЕ/мл тромбина («Технология-Стандарт», Россия).

Агрегационную активность тромбоцитов исследовали с помощью лазерного анализатора агрегации тромбоцитов «АТ-02» (НПФ «Медтех», Россия), используя в качестве индуктора агрегации аденозиндифосфат в концентрации 20 мкг/мл, коллаген — 5 мг/мл, адреналин — 5 мкг/мл, производства «Технология Стандарт» (Россия).

Цитратную кровь центрифугировали 15 мин при 1500 g, отделяя таким образом бесклеточную плазму, которую далее разбавляли раствором Cell Wash (Becton Dickinson) в соотношении 1:50. Абсолютное количество PMVs в 1 мкл оценивали по светорассеиванию за фиксированное время

Таблица 1. Клинические и демографические характеристики здоровых добровольцев и пациентов, включённых в исследование**Table 1.** Clinical and demographic characteristics of healthy volunteers and study patients

Характеристика	Все участники исследования, n=250 (1)	Контрольная группа (здоровые), n=50 (2)	Контрольная группа (операция), n=100 (3)	p между (2) и (3)	Онкологическая группа, n=100 (4)	p между (2) и (4)
Возраст, годы	56,8±9,1	54,6±7,6	57,4±8,5	0,81	55,4±7,3	0,52
Мужской пол, абс. (%)	97 (38,8)	17 (34,0)	35 (35,0)	0,75	35 (35,0)	0,87
Сопутствующая патология, абс. (%)						
Сахарный диабет	16 (6,4)	4 (8,0)	6 (6,0)	0,92	6 (6,0)	0,78
Курение	19 (7,6)	4 (8,0)	7 (7,0)	0,79	8 (8,0)	0,45
Нарушение ритма	4 (1,7)	0 (0,0)	2 (2,0)	0,34	2 (2,0)	0,57
Артериальная гипертензия	4 (1,7)	0 (0,0)	2 (2,0)	0,63	2 (2,0)	0,77
Ишемическая болезнь сердца	2 (0,8)	0 (0,0)	1 (1,0)	0,74	1 (1,0)	0,93
ХОБЛ	2 (0,8)	0 (0,0)	1 (1,0)	0,74	1 (1,0)	0,93

Примечание. *p* — уровень статистической значимости между группами. ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких.

Таблица 2. Показатели системы гемостаза здоровых добровольцев, пациентов хирургического профиля и пациентов с верифицированным онкологическим заболеванием, Me (25–75%)**Table 2.** Hemostasis system parameters in healthy volunteers, surgical patients and patients with verified cancer, Me (25%–75%)

Группа	МВ, ×10 ⁶ на мл	АДФ, мм	Коллаген, мм	Адреналин, мм	МА ТЭГ, мм	СИ ТЭГ, %
Контрольная группа (здоровые)	26,9 (24,3–31,8)	46,5 (36,3–54,1)	43,2 (38,5–54,7)	41,5 (37,2–51,3)	48,9 (37,5–53,6)	0,1 (0,0–1,2)
Онкологическая группа	43,8 (40,2–45,8) <i>p</i> =0,003	71,4 (69,1–74,7) <i>p</i> =0,001	69,8 (65,3–75,1) <i>p</i> =0,005	71,1 (68,1–75,4) <i>p</i> =0,002	73,2 (70,2–76,4) <i>p</i> =0,007	2,4 (1,9–2,7) <i>p</i> =0,001
Контрольная группа (операция)	34,5 (30,5–36,9)	50,4 (42,7–56,3)	41,8 (37,2–56,1)	43,2 (38,7–54,1)	47,6 (34,8–56,4)	1,2 (0,8–1,4)

Примечание. *p* — показатели группы контроля vs группы онкологии или операции. АДФ — аденозиндифосфат; МА ТЭГ — максимальная амплитуда тромбоэластограммы; СИ ТЭГ — коагуляционный индекс тромбоэластограммы.

(60 с) с использованием программы Cell Quest, регистрируя количество событий за единицу времени. У МВ проводили оценку экспрессии на частицах тромбоцитарных маркеров с моноклональными антителами CD41a, мечеными PE (фикоэритрином), CD61, мечеными FITC (флуоресцеинизотиоционатом), и CD62, мечеными APC (алофи-коцианином), лейкоцитарных и эритроцитарных маркеров, определяемых по CD45, мечеными PE (фикоэритрином), и CD235, мечеными FITC (флуоресцеинизотиоционатом), а также фосфатидилсерина, определяемого по связыванию аннексина V, меченного флуорохромом (Becton Dickinson, США) согласно рекомендациям производителя. Цитофлуориметрический анализ проводили на приборе BD FACSCanto II (Becton Dickinson Immunocytometry Systems, США), используя программное обеспечение FACSDiva. Проводили регистрацию прямого малоуглового (FSC) и бокового (SSC) светорассеивания в логарифмическом режиме, что позволяло дискриминировать МВ в отдельной зоне.

Полученные данные обработали с применением статистического пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Проверку на нормальность распределения фактических

данных выполняли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для описания групп использовали медиану и межквартильный интервал. Дисперсионный анализ проводили с помощью критерия Краскела–Уоллиса (для независимых наблюдений) и Фридмана (для повторных наблюдений). Сравнение категориальных переменных осуществляли с использованием теста χ^2 или точного критерия Фишера. Критический уровень значимости *p* для статистических критериев принимали равным 0,05. Для оценки прогностического значения уровня тромбоцитарных МВ в развитии тромботических осложнений и летальности использовали метод ROC-анализа (Receiving Operating Characteristics), учитывая истинно- и ложноположительные результаты и вычисляя зону под ROC-кривыми и критерия согласия (goodness-of-fit).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе исследования провели количественную и качественную оценку содержания МВ в крови пациентов и здоровых добровольцев. Показатели системы гемостаза исследуемых групп представлены в табл. 2.

Таблица 3. Распределение пациентов по содержанию тромбоцитарных микровезикул в крови**Table 3.** Patient distribution according to the blood level of platelet microvesicles

Характеристика	1-я группа, n=120	2-я группа, n=79	3-я группа, n=51	Всего, n=250
Возраст $\pm$ SD, годы	52,8 $\pm$ 7,4	58,2 $\pm$ 9,1	53,9 $\pm$ 7,2	57,4 $\pm$ 8,3
Мужской пол (%)	24 (20,0)	28 (35,4)	45 (88,2)	97 (38,8)
Диагноз на момент поступления, n (%)				
Здоров	50 (41,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	50 (20,0)
Рак ЖКТ	5 (4,2)	19 (24,1)	5 (9,8)	30 (12,0)
ЖКБ	61 (50,8)	34 (43,0)	5 (9,8)	100 (40,0)
Рак яичников	4 (3,3)	26 (32,9)	41 (80,4)*	70 (28,0)
Летальность, n (%)	1 (0,8)	2 (2,5)	12 (23,5)*	13 (5,2)

Примечание. * $p=0,0001$. ЖКБ — желчнокаменная болезнь; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

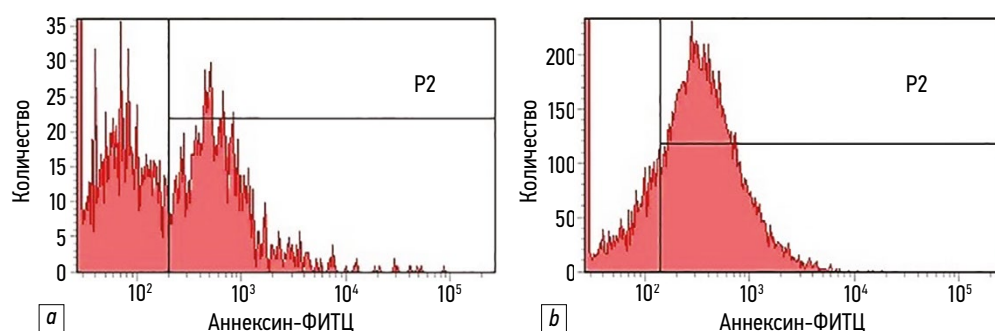


Рис. 1. Гистограмма экспрессии фосфатидилсерина на микровезикулах, определяемая по связыванию аннексина V в контрольной группе (а) и в группе с раком яичников (б). ФИТЦ — флуоресцеин изотиоцианат.

Fig. 1. Histogram of phosphatidylserine expression on microvesicles determined by annexin V binding in the control group (a) and in the ovarian cancer group (b). FITC, fluorescein isothiocyanate.

Из данных табл. 2 видно, что в периферической крови у пациентов с верифицированным онкологическим заболеванием значительно повышено содержание МВ.

На следующем этапе, на основании лабораторной оценки МВ, всех участников исследования перераспределяли в группы исследования (табл. 3). В 1-ю группу вошли пациенты с низким значением МВ (<25 млн/мл); во 2-ю группу — пациенты с промежуточным значением уровня МВ (25–35 млн/мл); 3-ю группу составили пациенты с высоким уровнем МВ (>35 млн/мл).

Установлено, что высокий уровень МВ сопровождается гиперагрегацией тромбоцитов (см. табл. 2): низкие показатели агрегации тромбоцитов соответствовали низким показателям содержания МВ, при этом пациенты с летальным исходом от тромботических осложнений и пациенты с раком яичников (см. табл. 3) преимущественно распределились в группу с высоким уровнем тромбоцитарных МВ. Дальнейшие исследования проведены на МВ, полученных от пациентов с раком яичника.

Следует отметить, что микровезикулярная мембрана, как и цитоплазматическая оболочка, содержит фосфатидилсерин (ФС), который постоянно присутствует на внешнем слое мембраны МВ, в отличие от остальных видов клеток, ввиду отсутствия АТФ-зависимых механизмов поддержки мембраны в асимметричном состоянии. Так,

основным неклеточным источником прокоагулянтной поверхности в плазме крови выступают преимущественно МВ, соперничая в этом даже с тромбоцитами. Экспрессия ФС на МВ обследованных пациентов существенно различалась как по процентному соотношению, так и по интенсивности флуоресценции, определяемой методом проточной цитофлуориметрии (рис. 1).

Однако прокоагулянтную активность МВ плазмы крови нельзя ограничивать лишь их способностью нести отрицательно заряженные участки инициации свёртывания крови (ФС-позитивные) [10]. Циркулирующие МВ могут переносить на себе активные факторы свёртывания, такие как IXa, XIa или XIIa, что было продемонстрировано в ряде научных исследований [19]. Тромбоцитарные и эритроцитарные МВ непосредственно иницируют процесс свёртывания крови по контактному пути, в то время как моноцитарные МВ, несущие ТФ, активируют свёртывание по внешнему пути. Протромботический эффект может быть опосредован и экспрессией ТФ как клетками опухоли, так и эндотелием сосудов при воспалении. Кроме того, рядом исследователей была выявлена циркуляция в периферической крови внеклеточных везикул, позитивных по ТФ [17]. Среди внеклеточных везикул выделяют МВ, которые обладают прокоагулянтной активностью.

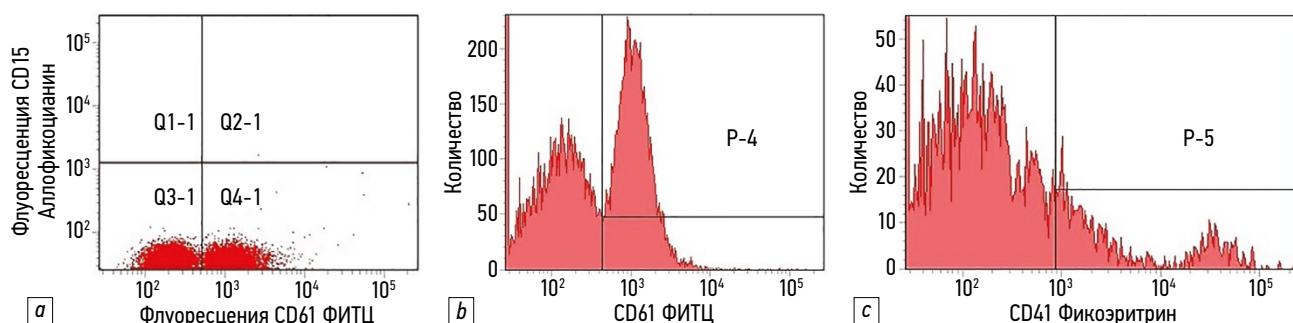


Рис. 2. Результаты исследования фенотипа тромбоцитарных микровезикул: *a* — гистограмма экспрессии маркера CD61, меченного ФИТЦ-Н, на микровезикулах пациентов с раком яичников; *b* — гистограмма экспрессии маркера CD61, меченного ФИТЦ-А, на микровезикулах пациентов с раком яичников; *c* — гистограмма экспрессии маркера CD41, меченного PE-A, на микровезикулах пациентов с раком яичников. ФИТЦ — флуоресцеин изотиоцианат.

Fig. 2. Results of platelet microvesicle phenotype study: *a*, histogram of expression of FITC-H-labelled CD61 marker on microvesicles of patients with ovarian cancer; *b*, histogram of expression of FITC-A-labelled CD61 marker on microvesicles of patients with ovarian cancer; *c*, histogram of expression of PE-A-labelled CD41 marker on microvesicles of patients with ovarian cancer. FITC, fluorescein isothiocyanate.

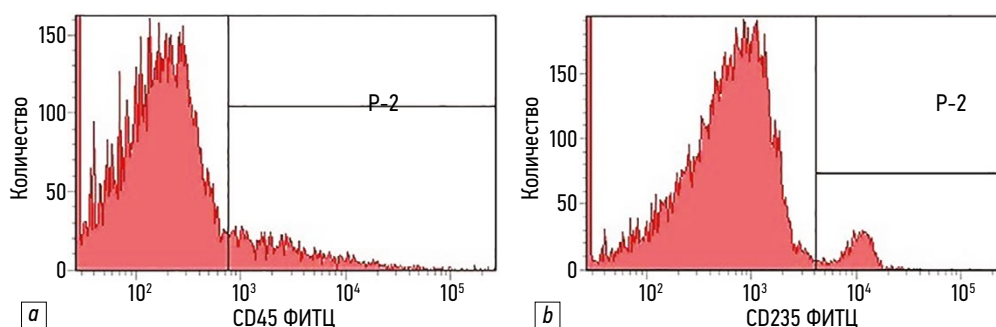


Рис. 3. Результаты исследования фенотипа тромбоцитарных микровезикул: *a* — гистограмма экспрессии маркера CD45 на микровезикулах пациентов с раком яичников; *b* — гистограмма экспрессии маркера CD235 на микровезикулах пациентов с раком яичников. ФИТЦ — флуоресцеин изотиоцианат.

Fig. 3. Results of platelet microvesicle phenotype study: *a*, histogram of CD45 marker expression on microvesicles of patients with ovarian cancer; *b*, histogram of CD235 marker expression on microvesicles of patients with ovarian cancer. FITC, fluorescein isothiocyanate.

Проведённые нами исследования фенотипа МВ у пациентов со злокачественными новообразованиями яичников демонстрируют преобладание в периферической крови МВ тромбоцитарного происхождения, определяемых методом проточной цитофлуориметрии по экспрессии на частицах тромбоцитарных маркеров CD41 и CD61 (рис. 2).

В исследуемых образцах от больных со злокачественными новообразованиями яичников были обнаружены МВ лейкоцитарного и эритроцитарного происхождения, определяемые по клеточным маркерам CD45 и CD235 (рис. 3).

Определение экспрессии ТФ на МВ периферической крови в группе пациентов с раком яичников показало наличие позитивных по данному маркеру микрочастиц (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, у пациентов со злокачественными новообразованиями яичников появление в периферической крови позитивных по ТФ МВ, обладающих прямой прокоагулянтной активностью, может свидетельствовать о возможном риске развития тромботического состояния.

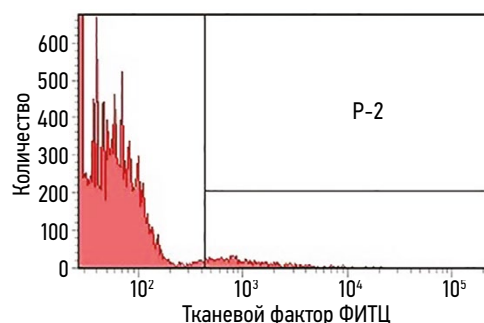


Рис. 4. Пример гистограммы экспрессии тканевого фактора на микровезикулах пациентов с раком яичников. ФИТЦ — флуоресцеин изотиоцианат.

Fig. 4. Typical histogram of tissue factor expression on microvesicles of patients with ovarian cancer. FITC, fluorescein isothiocyanate.

Следующим этапом оценили прогностическую значимость определения уровня тромбоцитарных МВ крови как фактора развития тромбоза (табл. 4) и предиктора развития осложнения (рис. 5).

Установлено, что медиана чувствительности диагностического теста соответствует 86,9%, а специфичности — 31,2%. Прогностическая ценность положительного

Таблица 4. Оценка прогностической ценности уровня тромбоцитарных микровезикул в диагностике развития тромботических осложнений у пациентов с раком яичников

Table 4. Evaluation of the prognostic value of platelet microvesicle levels in the diagnosis of thrombotic complications in patients with ovarian cancer

Показатель	Значение
Диагностическая чувствительность, %	86,9 (78,3–95,2)
Диагностическая специфичность, %	31,2 (25,3–47,9)
Прогностическая ценность положительного результата, %	97,8 (91,5–98,7)
Прогностическая ценность отрицательного результата, %	26,3 (21,1–34,5)

результата составила 97,8% (вероятность развития тромбоза у пациента с высоким содержанием МВ), а прогностическая ценность отрицательного результата — 26,3% (вероятность развития тромбоза у пациентов с низким содержанием МВ).

Завершили исследование анализом соответствия уровня летальности с уровнем МВ. Летальность от тромбозов в течение 28 дней после госпитализации составляла 23,5% в группе с высоким и 0,8% в группе с низким уровнем МВ. Площадь под ROC-кривой (W) для уровня содержания МВ оказалась равной $0,831 \pm 0,083$, 95% доверительный интервал (ДИ) $0,719–0,941$. Чувствительность — 61,5% (54,7–82,3), специфичность — 93,6% (83,5–98,1). Оптимальная точка разделения составила 0,88. Положительный предсказывающий уровень составил 74,5%, отрицательный — 87,5%.

Таким образом, уровень тромбоцитарных МВ в крови может быть использован в качестве предиктора развития тромботических осложнений у онкологических пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. З.М.В. — концептуализация, анализ, редактирование рукописи, общее руководство; С.А.С. — научное руководство, валидация результатов; М.И.Г. — предоставление ресурсов, проведение исследования; М.З.Р. — проведение исследования; К.Р.Р. — написание черновика рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Этическая экспертиза. Работа одобрена локальным этическим комитетом ФМБЦ им. А.И. Бурназяна (протокол № 118/3 от 11.10.2020). Все участники исследования добровольно подписали форму информированного согласия до включения в исследование.

Согласие на публикацию. Авторы получили письменное информированное добровольное согласие пациента на публикацию персональных данных, в том числе фотографий (с закрытием лица), в научном журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 20.11.2020). Объём публикуемых данных с пациентом согласован.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

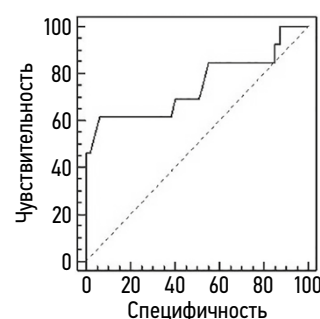


Рис. 5. Чувствительность и специфичность определения микровезикул как предиктора развития тромбоза у пациентов с раком яичников.

Fig. 5. Sensitivity and specificity of microvesicle detection as a predictor of thrombosis in patients with ovarian cancer.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тромбоцитарные МВ обладают прокоагулянтной активностью, обусловленной наличием на них ФС и ТФ.

Среди пациентов с установленным онкологическим заболеванием наибольшая микровезикуляция наблюдалась в популяции пациентов с раком яичников, что соответствует высокой степени риска развития тромботических осложнений.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима, новые данные не собирали и не создавали.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: Z.M.V.: conceptualization, formal analysis, writing—review & editing, supervision; S.A.S.: supervision, validation; M.I.G.: resources, investigation; M.Z.R.: investigation; C.R.R.: writing—original draft. All authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Ethics approval: The work was approved by the Local Ethics Committee of A.I. Burnasyan FMBC (Protocol No. 118/3 dated October 11, 2020). All participants provided written informed consent prior to inclusion in the study.

Informed consent: The authors obtained written informed consent from the patients for the publication of relevant personal data, including photographs with concealed facial features, in a scientific journal and its online version (signed on November 20, 2020). The scope of the published data was approved by the patient.

Funding sources: No funding.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: No previously published material (text, images, or data) was used in this work.

Data availability statement: The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, as no new data was collected or created.

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this paper.

Provenance and peer review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The review process involved two external reviewers, a member of the editorial board, and the in-house scientific editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Moik F, Ay C. Hemostasis and cancer: impact of haemostatic biomarkers for the prediction of clinical outcomes in patients with cancer. *J Thromb Haemost.* 2022;20(12):2733–2745. doi: 10.1111/jth.15880 EDN: GXDUIV
- Suzuki-Inoue K. Platelets and cancer-associated thrombosis: focusing on the platelet activation receptor CLEC-2 and podoplanin. *Blood.* 2019;134(22):1912–1918. doi: 10.1182/blood.2019001388
- Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, et al. Cancer-associated venous thromboembolic disease, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(10):1181–1201. doi: 10.6004/jnccn.2021.0047 EDN: AMYJWY
- Li H, Yu Y, Gao L, et al. Tissue factor: a neglected role in cancer biology. *J Thromb Thrombolysis.* 2022;54(1):97–108. doi: 10.1007/s11239-022-02662-0 EDN: RKDVHL
- Tyurin AV, Salimgareeva MK, Miniakhmetov IR, et al. Correlation of the imbalance in the circulating lymphocyte subsets with C-Reactive protein and cardio-metabolic conditions in patients with COVID-19. *Frontiers in Immunology.* 2022;13:856883. doi: 10.3389/fimmu.2022.856883 EDN: UHMOMB
- Koizume S, Miyagi Y. Tissue factor in cancer-associated thromboembolism: possible mechanisms and clinical applications. *Br J Cancer.* 2022;127(12):2099–2107. doi: 10.1038/s41416-022-01968-3 EDN: MNQBOI
- Nazari M, Javandoost E, Talebi M, et al. Platelet microparticle controversial role in cancer. *Adv Pharm Bull.* 2021;11(1):39–55. doi: 10.34172/apb.2021.005 EDN: KKLLDC
- Puhm F, Boilard E, Machlus KR. Platelet extracellular vesicles: beyond the blood. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41(1):87–96. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314644 EDN: ILHUGW
- Panteleev V, Nartaylakov M, Mustafin A, et al. Surgical treatment of liver echinococcosis and alveococcosis. *Infezioni in Medicina.* 2019;27(4):422–428. EDN: UKMAPF
- Yan J, Bao H, Fan YJ, et al. Platelet-derived microvesicles promote endothelial progenitor cell proliferation in intimal injury by delivering TGF- β 1. *FEBS J.* 2020;287(23):5196–5217. doi: 10.1111/febs.15293 EDN: GUJXRD
- Martin GE, Pugh AM, Moran R, et al. Microvesicles generated following traumatic brain injury induce platelet dysfunction via adenosine diphosphate receptor. *J Trauma Acute Care Surg.* 2019;86(4):592–600. doi: 10.1097/TA.0000000000002171
- Melki I, Tessandier N, Zufferey A, Boilard E. Platelet microvesicles in health and disease. *Platelets.* 2017;28(3):214–221. doi: 10.1080/09537104.2016.1265924 EDN: YEXOGZ
- Yang J, Wang M, Xu Y, et al. Discovery of 4-oxo-N-phenyl-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide derivatives as novel anti-inflammatory agents for the treatment of acute lung injury and sepsis. *Eur J Med Chem.* 2023;249:115144. doi: 10.1016/j.ejmech.2023.115144 EDN: DTUJFL
- Hagbin M, Hashemi TA, Kamravan M, Sotoodeh JA. Platelet-derived procoagulant microparticles as blood-based biomarker of breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2021;22(5):1573–1579. doi: 10.31557/APJCP.2021.22.5.1573 EDN: FAKIOX
- Morozova JE, Gilmullina ZR, Voloshina AD, et al. Calix[4]Resorcinarene carboxybetaines and carboxybetaine esters: synthesis, investigation of in vitro toxicity, anti-platelet effects, anticoagulant activity, and BSA binding affinities. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23):15298. doi: 10.3390/ijms232315298 EDN: RJBPH
- Lazar S, Goldfinger LE. Platelets and extracellular vesicles and their cross talk with cancer. *Blood.* 2021;137(23):3192–3200. doi: 10.1182/blood.2019004119 EDN: ZGGNIW
- Battaglia A, Piermattei A, Buzzonetti A, et al. PD-L1 expression on circulating tumour-derived microvesicles as a complementary tool for stratification of high-grade serous ovarian cancer patients. *Cancers.* 2021;13(20):5200. doi: 10.3390/cancers13205200 EDN: GRVRZJ
- Bogdanov A, Tsivileva O, Voloshina A, et al. Synthesis and diverse biological activity profile of triethyl-ammonium isatin-3-hydrazones. *ADMET and DMPK.* 2022;10(2):163–179. doi: 10.5599/admet.1179 EDN: PUGFYX
- Wang B, Gu B, Zhang T, et al. Good or bad: paradox of plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) in digestive system tumors. *Cancer Lett.* 2023;559:216117. doi: 10.1016/j.canlet.2023.216117 EDN: RQDFOU
- Oncul S, Cho MS. Interactions between platelets and tumor microenvironment components in ovarian cancer and their implications for treatment and clinical outcomes. *Cancers.* 2023;15(4):1282. doi: 10.3390/cancers15041282 EDN: KOVSBM

ОБ АВТОРАХ

*** Сафонов Антон Сергеевич**, канд. мед. наук, доцент, отделение онкологии, каф. хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства; адрес: Россия, 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23; ORCID: 0000-0001-5398-5585; eLibrary SPIN: 2869-1138; e-mail: i.krylova16@yandex.ru

Мустафин Ильшат Ганиевич, д-р мед. наук, профессор, каф. биохимии; ORCID: 0000-0001-9683-3012; eLibrary SPIN: 1588-6988; e-mail: ilshat64@mail.ru

Забелин Максим Васильевич, д-р мед. наук, профессор, каф. онкологии и радиационной медицины с курсом медицинской физики; ORCID: 0000-0001-9816-3614; eLibrary SPIN: 6905-6549; e-mail: maximzabelin@mail.ru

Мухаметзянова Зарина Рамисовна, аспирант, каф. биохимии и КЛД; ORCID: 0000-0002-7525-7455; eLibrary SPIN: 1117-8860; e-mail: zarinam75@gmail.com

Камилова Регина Руслановна, курсант, каф. хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства; ORCID: 0000-0001-9983-8871; eLibrary SPIN: 7224-1208; e-mail: Reginakamilova5@gmail.com

AUTHORS' INFO

*** Anton S. Safonov**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor, Depart. of Oncology, Depart. of Surgery with courses in Oncosurgery, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantology and Organ Donation; address: 23 Marshala Novikova st, Russia, Moscow, 123098; ORCID: 0000-0001-5398-5585; eLibrary SPIN: 2869-1138; e-mail: i.krylova16@yandex.ru

Ilshat G. Mustafin, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Depart. of Biochemistry; ORCID: 0000-0001-9683-3012; eLibrary SPIN: 1588-6988; e-mail: ilshat64@mail.ru

Maxim V. Zabelin, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Depart. of Oncology and Radiation Medicine with a course in Medical Physics; ORCID: 0000-0001-9816-3614; eLibrary SPIN: 6905-6549; e-mail: maximzabelin@mail.ru

Zarina R. Mukhametzyanova, Postgraduate student, Depart. of Biochemistry and KLD; ORCID: 0000-0002-7525-7455; eLibrary SPIN: 1117-8860; e-mail: zarinam75@gmail.com

Regina R. Kamilova, student, Depart. of Surgery with courses in Oncosurgery, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantology and Organ Donation; ORCID: 0000-0001-9983-8871; eLibrary SPIN: 7224-1208; e-mail: Reginakamilova5@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author