

РОЛЬ ТРОМБОЦИТОВ В ОПУХОЛЕВОМ РОСТЕ И МЕТАСТАЗИРОВАНИИ

С.П. Свиридова¹, Ш.Р. Кашия¹, О.А. Обухова¹, М.В. Рубанская¹, А.В. Сотников²

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

² ФГБУ «Научно-медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова», Москва, Россия

Цель исследования. Провести анализ данных, имеющихся в современной литературе, о взаимосвязи онкологического заболевания и системы коагуляции и об использовании ингибиторов тромбоцитов, в том числе аспирин, в качестве неспецифической профилактики и целенаправленной терапии рака.

Материал и методы. В аналитический обзор включены данные англоязычных и отечественных авторов.

Результаты. Показана роль тромбоцитов как в развитии тромботических осложнений онкологической патологии, так и в развитии, прогрессировании и метастазировании злокачественного процесса, а также терапевтический эффект ацетилсалициловой кислоты в комплексном противоопухолевом лечении.

Заключение. Необходимы дальнейшие исследования, которые позволят лучше понять химиопреventивные свойства аспирина и его роль в профилактике и лечении онкологических заболеваний.

Ключевые слова: онкология, тромбоциты, опухоль-ассоциированная активация тромбоцитов.

THE ROLE OF THROMBOCYTES IN TUMOR GROWTH AND METASTASIS

S.P. Sviridova¹, Sh.R. Kashiya¹, O.A. Obukhova¹, M.V. Rubanskaya¹, A.V. Sotnikov²

¹ Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

² Federal State Budgetary Institution «N.N. Priorov National Medical Research Center of Trauma and Orthopaedics», Moscow, Russia

Objective of the study is to conduct an analysis of the data available in current literature on the relationship between cancer and coagulation system as well as on the use of platelet aggregation inhibitors including aspirin, as non-specific prevention and targeted cancer therapy.

Materials and Methods. The analytical overview comprises the data of academic articles written by English language authors and Russian authors.

Results. The work shows the role of platelets both in the development of thrombotic complications of oncologic pathology and in the development, progression and metastasis of malignant process, as well as the therapeutic effect of acetylsalicylic acid in integrated antitumor treatment.

Conclusion. Further research which will enable a better understanding of chemopreventive properties of aspirin and its role in the prevention and treatment of oncologic diseases is required.

Keywords: oncology, thrombocytes (platelets), tumor-associated platelet activation.

Достижения в области фундаментальных и клинических исследований последних десятилетий улучшили понимание роли тромбоцитов и системы коагуляции в опухолевом росте, ангиогенезе и метастазировании. Существует двухсторонняя связь между злокачественными новообразованиями и тромбозом: появление и рост злокачественной опухоли связаны с процессом непрерывной активации свертывания крови (ранее обозначаемым как хронический ДВС) и увеличе-

нием риска развития тромбозов, а активация коагуляции, в том числе в связи с гиперкальциемией и другими метаболическими изменениями, способствует опухолевому росту [1–5].[[

Многочисленные клинические исследования, проведенные со времени первого описания Armand Trousseau, представляют доказательства сильной связи венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и онкологических заболеваний. Исследование MEGA — Multiple Environmental and Genetic

Assessment (множественная экологическая и генетическая оценка факторов риска ВТЭ), проведенное у 3220 пациентов в возрасте от 18 до 70 лет, госпитализированных с первичным тромбозом нижних конечностей или легочной тромбоэмболией, показало, что у 18% обследованных было выявлено злокачественное новообразование. В течение шести месяцев после первого эпизода ВТЭ и далее в течение как минимум двух лет вероятность обнаружения злокачественного образования особенно велика, особенно при раке яичников, поджелудочной железы и печени [6, 7]. Риск развития ВТЭ у онкологических больных был в 7 раз выше: отношение шансов 6,7 при 95%-доверительном интервале от 5,2 до 8,6. При некоторых злокачественных опухолях риск ВТЭ увеличен в 28 раз, при раке легкого — в 22 раза, раке желудочно-кишечного тракта — в 20 раз, у больных с отдаленными метастазами — в 19,8 раза. ВТЭ является второй по значимости причиной смерти у больных раком [8, 9]. В первые несколько месяцев после диагностики злокачественной опухоли, а также при наличии отдаленных метастазов риск ВТЭ особенно высок [10]. В настоящее время установлено, что различные белки системы гемостаза принимают участие в разных этапах прогрессирования рака. Опухолевые клетки могут напрямую активировать коагуляционный каскад, в том числе за счет прямого взаимодействия с эндотелиальными клетками, эритроцитами, моноцитами/макрофагами и тромбоцитами [11]. По-видимому, важной является не только гиперкоагуляция, связанная с гуморальными факторами коагуляции, но и тромбоцитоз. Он является независимым фактором неблагоприятного прогноза прогрессирования и исходов [12], а существующие данные подтверждают участие тромбоцитов в развитии опухолевого процесса и метастазирования [13].

Экспериментальными и клиническими исследованиями S. Mezouar et al. выявлено, что тромбоциты, непосредственно взаимодействуя с опухолевыми клетками, играют существенную роль в развитии, прогрессировании и метастазировании злокачественного процесса, вызывая аутокринные и паракринные процессы активации, которые обуславливают фенотипические изменения в стромальных клетках, способствующие прогрессированию [3]. Тромбоз, воспаление и рак взаимосвязаны, и циркулирующие

тромбоциты являются клеточным элементом, общим для каждого процесса. Молекулярные механизмы этих процессов подробно изучены и представлены в исследованиях M. Dovizio et al. и S. Mezouar et al. [2, 3]. Современные знания о взаимодействиях опухолевых клеток с тромбоцитами и их влиянии на микроокружение опухоли описаны в обзоре M. Yan, P. Jurasz [4]. На поверхности тромбоцитов имеется широкий спектр рецепторов, участвующих не только в контроле гемостаза, но и в реализации других функций тромбоцитов, включая регуляцию воспаления, репарации, опухолевого роста и метастазирования [14].

Рецепторы тромбоцитов многообразны не только по лигандам, но и по химическому составу, и включают: многочисленные интегрины (α IIb β 3, α 2b1, α 5 β 1, α 6 β 1, α V β 3); рецепторы, богатые лейцином (LRR); гликопротеины (GPIb-V-IX, Toll-подобные рецепторы); рецепторы, ассоциированные с белком G (рецепторы PAR-1 и PAR-4) к тромбину; рецепторы P2Y1 и P2Y12 к АДФ; рецепторы TP α и TP β к ТХА2; рецепторы из семейства иммуноглобулинов (GPVI, Fc γ RIIA); C-тип лектиновый рецептор (P-селектин); тирозинкиназные рецепторы (рецепторы к тромбопоэтину, Gas-6, эфрины и Eph киназы); смешанные типы рецепторов (CD63, CD36, лиганд 1P-селектина, рецепторы фактора некроза опухоли — α -ФНО и пр.). Многие из них присутствуют и на других клетках, но некоторые экспрессируются только тромбоцитами (рис. 1) [15, 16]. Тромбоцитарный рецепторный аппарат играет ведущую роль во всех физиологических процессах, реализуемых тромбоцитами: гемостазе и тромбообразовании, ангиогенезе, иммунном ответе, репарации поврежденного эндотелия.

В силу обширного массива поверхностных рецепторов и гликопротеинов взаимодействия тромбоцитарных рецепторов с опухолевыми клетками играют определенную роль в биологии опухоли. Исследованиями установлено, что активированные опухолевыми клетками рецепторы мембраны тромбоцитов тесно связаны с прогрессированием рака [5]. Тромбоциты «притягиваются» к опухолевой среде и активируются в процессе индуцированной опухолью агрегации тромбоцитов (ТЦИРА) после прямого и опосредованного клеточного взаимодействия [17].

Мембранный гликопротеин тромбоцитов Р-селектин играет важную роль в метастазировании: связывает большое количество линий опухолевых клеток, способствует их внутрисосудистому выживанию и прикреплению к поверхности эндотелия. Адгезия тромбоцитов к опухолевым клеткам образует защитный «плащ», который помогает им избегать иммунного надзора и цитолиза натуральными Т-киллерами [18]. Взаимодействие между опухолевыми клетками, тромбоцитами и эндотелиоцитами усиливает контакт гликопротеинов мембран злокачественных клеток с селектинами на поверхности тромбоцитов и эндотелия [17]. Проточная цитометрия, флуоресцентная микроскопия и прижизненная микроскопия выявляют наличие агрегатов тромбоциты — опухолевые клетки *in vitro* и *in vivo* (рис. 2) [19, 20].

Активация тромбоцитов, индуцированная опухолевыми клетками

Экспериментальными и клиническими исследованиями установлено, что тромбоциты являются важными медиаторами злокачественного опухолевого процесса. Сложные взаимо-

действия между опухолевыми клетками и циркулирующими тромбоцитами играют важную роль в регуляции роста, распространении опухоли и ангиогенеза [21].

Особенностью тромбоцита является его способность к активации — быстрому и, как правило, необратимому переходу в новое состояние. При этом происходит выброс медиаторов, приводящих к активации тромбоцита и, соответственно, к появлению способности к агрегации у других тромбоцитов. Активации функции тромбоцитов придается большое значение не только в тромбообразовании, но и в опухолевом ангиогенезе и метастазировании. Основной причиной высоких тромботических рисков у пациентов является то, что опухолевые клетки могут индуцировать активацию тромбоцитов различными механизмами.

Опухоль выделяет медиаторы, активирующие тромбоциты, например: аденозиндифосфат (АДФ), тромбин, тромбоксан А₂ (ТХА₂), НМGB1 (группа негистоновых белков хроматина высокой подвижности-1) также может индуцировать активацию тромбоцитов путем связывания с тромбоцитарным рецептором 4 (TLR4). Опухоль экспрессирует тканевой фактор, приводящий

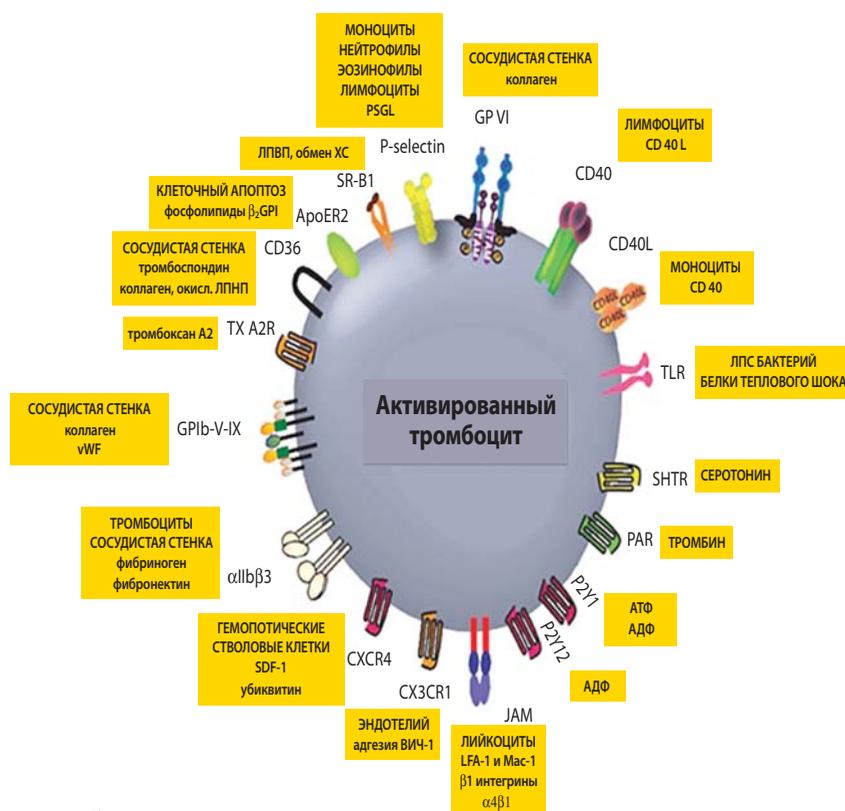


Рис. 1. Рецепторы тромбоцитов

к генерации тромбина с последующей активацией тромбоцитов, который является мощным активатором тромбоцитов [22]. Некоторые опухоли экспрессируют подопланин, который связывается с тромбоцитарным рецептором CLEC-2 (*C-type lectin-like receptor-2*) и также индуцирует активацию тромбоцитов [23]. При прогрессировании опухолевого заболевания уровень тромбоцитарного фактора 4 (PF4) и β -тромбоглобулина (β -TG) в плазме повышен, в отличие от больных, находящихся в полной ремиссии, у которых этот показатель не изменен [24].

Активация тромбоцитов опухолевыми клетками и другими стимулами усиливает адгезию тромбоцитов к опухолевым клеткам и приводит к высвобождению многочисленных медиаторов из плотных гранул и α -гранул тромбоцитов. Гранулы тромбоцитов содержат важные факторы клеточного роста (тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор роста эндотелиальных клеток сосудов (VEGF), протеины, ускоряющие рост и формирование матрицы: витронектин и фибронектин), а также различные медиаторы воспаления (фактор 4 тромбоцитов (антигепариновый фактор), интерлейкин 8, макрофагальный воспалительный протеин) и многие другие факторы, от которых зависят рост опухоли и ее диссеминация [19].

Активированные в результате взаимодействия с опухолевыми клетками тромбоциты высвобождают липидные медиаторы (тромбоксан A_2 и простагландин E_2 , вырабатываемые из арахидоновой кислоты под действием циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1)), содержащее гранул, включая АДФ и факторы роста, хемокины, протеазы и белки [1]. Кроме того, активирован-

ные тромбоциты выделяют различные везикулы — микрочастицы и экзосомы (богатые генетическим материалом, таким как мРНК и миРНК). Эти продукты, полученные из тромбоцитов, индуцируют некоторые фенотипические изменения в опухоли, что придает им высокую метастазирующую способность [2].

Помимо этого активированные тромбоциты способствуют росту опухолевых клеток, aberrantному (нерегулируемому «чрезмерному») ангиогенезу и инвазии [3]. Показана способность тромбоцитов в регуляции процессов неоангиогенеза — одного из механизмов, обеспечивающих рост и развитие опухолей за счет формирования внутри- и околоопухолевой сети кровеносных сосудов. Инициация неоангиогенеза осуществляется благодаря секреции тромбоцитами одного из основных источников фактора роста эндотелия сосудов — VEGF и основного фактора роста фибробластов — bFGF [25, 26].

Согласно современным представлениям, процесс эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП — изменения клетками эпителиального фенотипа на мезенхимальный) лежит в основе опухолевой инвазии и метастазирования. Известно, что среди множества различных сигнальных молекул, обнаруженных в крови, трансформирующий фактор роста-бета (TGF β) способствует распространению опухолевого процесса, усиливая ЭМП и инвазивность первичных карцином [27]. TGF- β играет решающую роль в дифференцировке стволовых клеток, а также в регуляции и дифференцировке Т-клеток, а TGF- β сигнальный путь является ключевым в прогрессировании опухоли и метастазировании. Тромбоциты выделяют TGF- β 1,

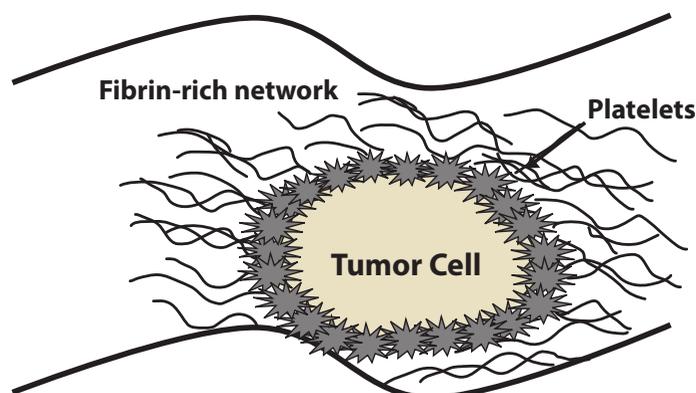


Рис. 2. Взаимодействие тромбоцитов, факторов свертывания крови и опухолевых клеток способствуют росту опухолевых клеток и их выживаемости [20]

который индуцирует фенотипические изменения эпителиального и мезенхимально-подобного перехода опухолевых клеток, тем самым облегчают их экстравазацию и распространение на отдаленные участки. Увеличение экспрессии TGF β коррелирует со злокачественностью многих видов рака и дефектом реакции ингибирования клеточного роста на TGF- β . Его иммунодепрессивные функции становятся доминирующими, что способствует онкогенезу [28].

То, что тромбоциты — самый богатый источник TGF- β 1 в организме, известно в течение почти трех десятилетий, однако роль самого TGF- β 1 в прогрессировании опухоли стала понятна относительно недавно. Генетический анализ метастазирующих клеток выявил повышенную активность генов, активируемых TGF- β . Результаты экспериментов, проведенных M. Labelle et al., показали, что понижение синтеза TGF- β тромбоцитами ингибирует метастазирование опухоли в условиях *in vivo* [29]. В α -гранулах тромбоцитов содержание трансформирующего фактора роста бета и тромбоцитарного фактора роста превышает его концентрацию в большинстве других видов клеток [30].

Конъюгированные с клетками опухоли тромбоциты высвобождают медиаторы, регулирующие проницаемость сосудов, включая метаболиты эйкозаноидов (например, тромбоксан A₂/TxA₂ и 12-НЕТЕ), АТФ, гистамин и серотонин. Эти медиаторы индуцируют ретракцию (сокращение) эндотелиальных клеток, обнажают ее мембрану и таким образом способствуют экстравазации опухолевых клеток и метастазированию [31, 32]. Тромбоцитарные микрочастицы (PDMP) могут высвободить медиаторы, такие как TxA₂ и 12-НЕТЕ, усиливая миграцию, инвазию и метастазирование [3]. Недавние исследования продемонстрировали значительную роль тромбоцитов в метастазировании. У больных с тромбоцитозом отмечается быстрое прогрессирование опухолевого процесса и отмечены более короткие сроки жизни [33]. До сих пор остается неясным вопрос, активируется ли опухолевый рост под воздействием часто применяющихся в онкологии лекарственных препаратов, вызывающих гиперкоагуляцию или подавляющих гипокоагуляцию [34, 35].

Таким образом, злокачественная опухоль оказывает активное влияние на физиологию

тромбоцитов, а активированные тромбоциты участвуют на каждом этапе развития онкологического новообразования, содействуя росту опухоли, ангиогенезу, метастазированию и тромбоцитозу, связанному с опухолевым процессом.

Тромбоцитоз при злокачественных новообразованиях

Тромбоцитоз как паранеопластический синдром часто сопровождает опухолевый рост и наблюдается у 10–57% онкологических больных [5, 22]. Такой тромбоцитоз ассоциирован с худшим прогнозом при многих типах опухолей, включая рак гортани, легкого, поджелудочной железы, желудка, пищевода, толстой кишки, почек, предстательной железы, шейки матки, эндометрия, яичников и злокачественной мезотелиомы [36–40]. Многочисленными исследованиями установлено, что созревание мегакариоцитов и тромбоцитогенез стимулируется и контролируется гуморальными факторами и цитокинами, локально секретируемыми опухолевыми клетками, в том числе интерлейкином-1, интерлейкином-6, тромбопоэтином (ТРО), колониестимулирующим фактором (G-CSF) и макрофагальным колониестимулирующим фактором (M-CSF) [41, 42].

Тромбоцитоз является плохим прогностическим фактором и отражает агрессивное поведение опухоли. Однако общее количество тромбоцитов определяется балансом между скоростью производства и потреблением тромбоцитов. Нормальное количество тромбоцитов может скрыть наличие высоко гиперкоагуляционных и провоспалительных фенотипов рака при наличии эффективных компенсаторных механизмов [43].

Средний объем тромбоцитов (MPV), наиболее часто используемый показатель размера тромбоцитов, является маркером активации тромбоцитов. Изменения уровня MPV были выявлены у больных раком желудка, яичников, немелкоклеточным раком легкого, колоректальным раком, молочной железы, раком гортани и множественной миеломой [36–40]. Результаты исследований Jung-Soo Pyo et al. показали, что уровень MPV был значительно выше при наличии злокачественных новообразований по сравнению со здоровыми добровольцами и уменьшался после лечения [44].

Недавние исследования показали, что MPV (норма 7–10 fl (1 фемтолитр = 1 кубическому микрону — мкм²) является биомаркером ранней диагностики рака желудка и прогнозирует ответ на химиотерапию у пациентов неоперабельным раком желудка [45, 46].

Ширина распределения тромбоцитов (PDW) — еще один параметр, который указывает на изменение размера тромбоцитов и дифференциальную диагностику тромбоцитопении [47].

Дисфункция костного мозга (включая мегакариоциты) может способствовать изменению PDW, который показывает разнородность (гетерогенность) клеток в определенном объеме. Анализ позволяет судить, какой процент от общего количества приходится на различные формы (большие и малые). Норма составляет 15–17%. Как MPV, так и PDW легко обнаруживаются с помощью обычных гемоцитометров. От этих значений зависят функциональные возможности клеток. По данным исследований M.M. Cui et al., изменения PDW были различными при различных типах рака [48]. Поэтому необходимы дальнейшие исследования уровня PDW при раке. Многие доклинические и клинические исследования, посвященные этому направлению, активно продолжаются.

Антитромбоцитарная терапия как противораковое лечение?

Основываясь на результатах многочисленных экспериментальных исследований, посвященных вовлечению тромбоцитов в прогрессирование рака, и результатах эпидемиологических исследований использования антитромбоцитарных препаратов для его профилактики, тромбоциты были предложены в качестве потенциальной цели снижения риска развития, распространения и смертности [3].

Ацетилсалициловая кислота, противовоспалительный и антиагрегантный препарат, оказался в центре интенсивных исследований в качестве потенциального противоопухолевого препарата благодаря способности снижать пролиферацию опухолевых клеток *in vitro* и предотвращать развитие опухолей у пациентов. Аспирин является уникальным, единственным нестероидным противовоспалительным препаратом, который необратимо инактивирует обе изоформы ферментов ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2)

[49]. Это приводит к глубокому торможению биосинтеза ТХА 2 — ключевому медиатору активации тромбоцитов.

ЦОГ-1 — белок, высоко экспрессируемый тромбоцитами. Он отвечает за образование тромбоксана А₂ (ТХА₂), который способствует активации и агрегации тромбоцитов, вазоконстрикции и пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток [50].

Аспирин, ингибируя циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2) в стромальных и трансформированных клетках, демонстрирует свои противоопухолевые свойства [2]. В опухолевой ткани основной простаноид PGE₂, продуцируемый ЦОГ-2, играет важную роль в модулировании подвижности, пролиферации и устойчивости клеток к апоптозу [51]. Ацетилирование ЦОГ-2 в тромбоцитах приводит к блокаде провоспалительных и образованию противовоспалительных медиаторов, и увеличению производства оксида азота (NO), что помогает сохранить артериальный эндотелий. Несколько исследований с использованием опухолевых клеток толстой кишки и моделей опухолей продемонстрировали, что аспирин может предотвратить рост злокачественного новообразования и вызвать апоптоз [52, 53].

Чтобы добиться антитромбоцитарного эффекта, используются дозы от 75 до 325 мг, для получения анальгетического действия — от 325 до 600 мг, для достижения противовоспалительного эффекта — до 1200 мг в сутки [54]. Анализ клинических исследований показал эффективность аспирина в антитромбоцитарных дозах в снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний и рака. Противоопухолевые эффекты аспирина были выявлены при проведении многолетних крупных рандомизированных исследований по ежедневному приему аспирина для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [55, 56]. Исследования показали, что длительное использование аспирина в дозах от 81 до 325 мг уменьшало заболеваемость и смертность от колоректального рака. Наиболее выраженным этот эффект оказался у пациентов, опухолевое заболевание которых было диагностировано на ранней стадии (ОР 0,5; 95% ДИ от 0,34 до 0,74, p = 0,0006). В последнее время аналогичные эффекты показаны и при других видах злокачественных новообразований (раке

пищевода, молочной железы, легкого, предстательной железы, печени и кожи) [57–60]. Таким образом, при различных опухолях аспирин обладает как профилактическим, так и терапевтическим эффектом [55].

Научные данные свидетельствуют о том, что обе составляющие группы аспирина (ацетил и салицилатные фрагменты) имеют различные цели в регуляции метаболического и клеточного гомеостаза, которые способствуют его противоопухолевому действию. Ацетилирование — уникальная характеристика аспирина. Оно является

критической эндогенной посттрансляционной модификацией, которая влияет на функцию широкого спектра белков в организме [52]. Способность аспирина химически ацетилировать эндогенные белки/биомолекулы, координировать и поддерживать метаболический гомеостаз имеет огромное терапевтическое значение.

Дальнейшие исследования позволят лучше понять, как огромный массив недавно идентифицированных белков/биомолекул, ацетилированных аспирином, способствует его химиопревентивным свойствам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Li N. Platelets in cancer metastasis: To help the «villain» to do evil. // *Int. J. Cancer*. — 2016. 138. — P. 2078–2087.
2. Курмуков И.А., Кашия Ш.П. Синдром гиперкальциемии при онкогематологических заболеваниях // *Онкогематология*. — 2007. — № 2. — С. 59–61.
3. Mezouar S., Frère C., Darbousset R. et al. Role of platelets in cancer and cancer-associated thrombosis: Experimental and clinical evidences // *Thrombosis Research*. — 2016. 139. — P. 65–76.
4. Yan M., Jurasz P. The role of platelets in the tumor microenvironment: From solid tumors to leukemia // *Biochim Biophys Acta*. — 2016. 1863(3). — P. 392–400. doi: 10.1016/j.bbamcr.
5. Wojtukiewicz M.Z., Hempel D., Sierko E., Tucker S.C., Honn K.V. Thrombin — unique coagulation system protein with multifaceted impacts on cancer and metastasis. // *Cancer and Metastasis Reviews*. — 2016. № 35. — P. 213–233.
6. Iodice S., Gandini S., Lohr M., Lowenfels A.B., Maisonneuve P. Venous thromboembolic events and organ-specific occult cancers: a review and meta-analysis // *J Thromb Haemost*. — 2008. 6(5). — P. 781–788.
7. Murchison J.T., Wylie L., Stockton D.L. Excess risk of cancer in patients with primary venous thromboembolism: a national, population-based cohort study // *Br J Cancer*. — 2004. — № 91. — P. 92–95.
8. Blom J.W., Doggen C.J., Osanto S., Rosendaal F.R. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis // *JAMA*. — 2005. 293. — P. 715–722.
9. Обухова О.А., Петрова М.В. Эффективность и безопасность применения низкомолекулярных гепаринов в онкологии // *Онкогинекология*. — 2017. — № 3 (23). — С. 67–76.
10. Sorensen H.T., Mellekjaer L., Olsen J.H. et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism // *N Engl J Med*. — 2000. 343. P. 1846–50.
11. Falanga A., Panova-Noeva M., Russo L. Procoagulant mechanisms in tumour cells // *Best Pract Res Clin Haematol*. — 2009. 22. — P. 49–60.
12. Bottsford-Miller J., Choi H.J., Dalton H.J. et al. Differential platelet levels affect response to taxane-based therapy in ovarian cancer // *Clin Cancer Res*. — 2015. 21. — P. 602–10.
13. Sierko E., Wojtukiewicz M.Z. Platelets and angiogenesis in malignancy // *Semin Thromb Hemost*. — 2004. 30. — P. 95–108.
14. Franco A.T., Corken A., Ware J. Platelets at the interface of thrombosis, inflammation, and cancer // *Blood*. — 2015. 30. — P. 582–588.
15. George J.N. Platelets // *Lancet*. — 2000. 355. P. 1531–1539.
16. Солтов А.В. Тромбоцитарно-лейкоцитарная адгезия в норме и патологии: дис ... д-ра мед. наук. — Чита, 2015.
17. Coupland L.A., Chong B.H., Parish C.R. Platelets and P-selectin control tumor cell metastasis in an organ-specific manner and independently of NK cells // *Cancer Research*. — 2012. 72(18). — P. 4662–4671.
18. Chen M., Geng J.G. P-selectin mediates adhesion of leukocytes, platelets, and cancer cells in inflammation, thrombosis, and cancer growth and metastasis // *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. — 2006. 54(2). P. 75–84.
19. Palumbo J.S., Talmage K.E., Massari J.V. et al. Platelets and fibrinogen increase metastatic potential by impeding natural killer cell-mediated elimination of tumor cells // *Blood*. — 2005. 105. — P. 178–185.
20. Jain S., Harris J., Ware J. Platelets: linking hemostasis and cancer // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. — 2010. 30(12). P. 2362–2367.
21. Goubran H.A., Burnouf T., Radosevic M., El-Ekiaby M. The platelet-cancer loop // *European Journal of Internal Medicine*. — 2013. 24(5). — P. 393–400.

22. *Bambace N.M., Holmes C.E.* The platelet contribution to cancer progression. // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. — 2011. 9(2). — P. 237–429.
23. *Lowe K.L., Navarro-Nunez L., Watson S.P.* Platelet CLEC-2 and podoplanin in cancer metastasis // *Thromb Res*. — 2012. 129(1). — P. 30–37.
24. *Al-Mondhiry H.* beta-Thromboglobulin and platelet-factor 4 in patients with cancer: correlation with the stage of disease and the effect of chemotherapy // *Am J Hematol*. — 1983. 14 — P. 105–111.
25. *Meikle C.K., Kelly C.A., Garg P., Wuescher L.M.* et al/ Cancer and Thrombosis: The Platelet Perspective // *Front Cell Dev Biol*. — 2016. 4. — P. 147. doi:10.3389/fcell.2016.00147
26. *Ferrara N., Gerber H.P., LeCouter J.* The biology of VEGF and its receptors // *Nat Med*. — 2003. 9(6). — P. 669–676.
27. *Oft M., Heider K.H., Beug H.* TGFbeta signaling is necessary for carcinoma cell invasiveness and metastasis // *Curr Biol*. — 1998. 8. — P. 1243–1252.
28. *Massagué J., Blain S.W., Lo R.S.* TGFbeta signaling in growth control, cancer, and heritable disorders // *Cell*. — 2000. 103(2). — P. 295–309.
29. *Labelle M., Begum S., Hynes R.O.* Direct signaling between platelets and cancer cells induces an epithelial-mesenchymal-like transition and promotes metastasis // *Cancer Cell*. — 2011. 20. — P. 576–90.
30. *Assoian R.K., Komoriya A., Meyers C.A.* et al. Transforming growth factor-beta in human platelets. Identification of a major storage site, purification, and characterization // *J Biol Chem*. — 1983. 258. P. 7155–60.
31. *Stanger B.Z., Kahn M.L.* Platelets and tumor cells: a new form of border control // *Cancer Cell*. — 2013. 24. — P. 9–11.
32. *Medina V.A., Rivera E.S.* Histamine receptors and cancer pharmacology // *Br J Pharmacol*. — 2010. 161. — P. 755–67.
33. *Bottsford-Miller J., Choi H.J., Dalton H.J.* et al. Differential platelet levels affect response to taxane-based therapy in ovarian cancer // *Clin Cancer Res*. — 2015. 21. — P. 602–10.
34. *Курмуков И.А.* Антифибринолитики — вспомогательные препараты профилактики и лечения кровотечений в онкологии // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. — 2009. — Т. 2. — № 1. — С. 59–61.
35. *Курмуков И.А.* Клиническое применение препарата рекомбинантного активированного VII фактора свертывания крови по незарегистрированным показаниям // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. — 2008. — Т. 1. — № 1. — С. 72–75.
36. *Zhang H., Liu L., Fu S., Liu Y-S.* et al. Higher platelet distribution width predicts poor prognosis in laryngeal cancer // *Oncotarget*. — 2017. 8(29). — P. 48138–48144.
37. *Wojtukiewicz M.Z., Sierko E., Hempel D., Tucker S.C., Honn K.V.* Platelets and cancer angiogenesis nexus // *Cancer and Metastasis Reviews*. — 2017. 36 (2). — P. 249–262.
38. *Chen S., Na N., Jian Z.* Pretreatment platelet count as a prognostic factor in patients with pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis // *Onco Targets Ther*. — 2018. 11. — P. 59–65. doi: 10.2147/OTT.S147715.
39. *Wang X., Cui M-M., Fu S., Li L-L.* et al. Platelet distribution with correlates with prognosis of gastric cancer. // *Oncotarget*. — 2017. 8. — P. 20213–19.
40. *Gao L., Zhang H., Zhang B., Zhang L., Wang C.* Prognostic value of combination of preoperative platelet count and mean platelet volume in patients with resectable non-small cell lung cancer // *Oncotarget*. — 2017. 8(9). P. 15632–41.
41. *Gastl G., Plante M., Finstad C.L.* et al. High IL-6 levels in ascitic fluid correlate with reactive thrombocytosis in patients with epithelial ovarian cancer // *British Journal of Haematology*. — 1993. 83. — P. 433–441.
42. *Higashihara M., Sunaga S., Tange T., Oohashi H., Kurokawa K.* Increased secretion of interleukin-6 in malignant mesothelioma cells from a patient with marked thrombosis // *Cancer*. — 1992. 70. — P. 2105–2108.
43. *Seretis C., Youssef H., Chapman M.* Hypercoagulation in colorectal cancer: what can platelet indices tell us // *Platelets*. — 2015. 26. — P. 114–8.
44. *Pyo J-S., Soh J.H., Kang G.* Diagnostic and prognostic roles of the mean platelet volume in malignant tumors: a systematic review and meta-analysis // *Platelets*. — 2016. — Early Online: 1–7. doi.org/10.3109/09537104.2016.1169265.
45. *Kilincalp S., Ekiz F., Basar O.* et al. Mean platelet volume could be possible biomarker in early diagnosis and monitoring of gastric cancer // *Platelets*. — 2014. 25. — P. 592–4.
46. *Lian L., Xia Y.Y., Zhou C., Shen X.M.* et al. Mean platelet volume predicts chemotherapy response and prognosis in patients with unresectable gastric cancer // *Oncol Lett*. — 2015. 10. — P. 3419–24.
47. *Kaito K., Otsubo H., Usui N.* et al. Platelet size deviation width, platelet large cell ratio, and mean platelet volume have sufficient sensitivity and specificity in the diagnosis of immune thrombocytopenia // *Br J Haematol*. — 2005. 128. — P. 698–702.
48. *Cui M-M., Li N., Liu X., Yun Z.* et al. Wang Platelet distribution width correlates with prognosis of non-small cell lung cancer // *Scientific Reports*. — 2017. 7. — Article number: 3456 doi:10.1038/s41598-017-03772-z.

49. *Thun M.J., Jacobs E.J., Patrono C.* The role of aspirin in cancer prevention // *Nat Rev Clin Oncol.* — 2012. 9(5). — P. 259–267.
50. *Smyth E.M., Grosser T., Wang M., Yu Y., FitzGerald G.A.* Prostanoids in health and disease // *J Lipid Res.* — 2009. 50. — P. 423–428.
51. *Wang D., Dubois R.N.* Eicosanoids and cancer. *Nat Rev // Cancer.* — 2010. 10. P. 181–193.
52. *Alfonso L., Ai G., Spitale R.C., Bhat G.J.* Molecular targets of aspirin and cancer prevention // *Br J Cancer.* — 2014. 111(1). — P. 61–67. doi: 10.1038/bjc.2014.2711
53. *Smith T., Hutchison P., Schrör K., Clària J.* et al. Aspirin in the 21st century-common mechanisms of disease and their modulation by aspirin: a report from the 2015 scientific conference of the international aspirin foundation, 28 August, London, UK. *Cancer* 9 581 / DOI: 10.3332/ecancer.2015.581.
54. *Dovizio M., Bruno A., Tacconelli S., Patrignani P.* Mode of action of aspirin as a chemopreventive agent // *Recent Results Cancer Res.* — 2013. 191. P. 39–65.
55. *Rothwell P.M., Wilson M., Elwin C.E., Norrving B.* et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials // *Lancet.* — 2010. 376. — P. 1741–50.
56. *Rothwell P.M., Fowkes F.G., Belch J.F., Ogawa H.* et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials // *Lancet.* — 2011. 377. — P. 31–41.
57. *Rothwell P.M., Wilson M., Price J.F., Belch J.F.* et al. Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials // *Lancet.* — 2012. 379(9826). — P. 1591–601. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60209-8.
58. *Jurasz P., Alonso-Escolano D., Radomski M.W.* Platelet-cancer interactions: mechanisms and pharmacology of tumour cell-induced platelet aggregation // *Br. J. Pharmacol.* — 2004. 143. — P. 819–826. doi:10.1038/sj.bjp.0706013.
59. *Huang X.Z., Gao P., Sun J.X., Song Y.X.* et al. Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs after but not before diagnosis are associated with improved breast cancer survival: a meta-analysis // *Cancer Causes Control.* — 2015. 26(4). — P. 589–600. doi:10.1007/s10552-015-0539-y.
60. *Macfarlane T.V., Murchie P., Watson M.C.* Aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drug prescriptions and survival after the diagnosis of head and neck and oesophageal cancer // *Cancer Epidemiol.* — 2015. 39(6). — P. 1015–22. doi: 10.1016/j.canep.2015.10.030.

АВТОРЫ

Свиридова Светлана Петровна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии № 1, ФГБУ «Научно-медицинский исследовательский центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; e-mail: sviridova.39@mail.ru

Sviridova Svetlana P., MD, PhD, DSc, professor, leading researcher of the ICU № 1, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of Ministry of Health of Russia; e-mail: sviridova.39@mail.ru

Рубанская Марина Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения хирургического № 2 опухолей торако-абдоминальной локализации НИИ детской онкологии и гематологии, ФГБУ «Научно-медицинский исследовательский центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Rubanskaya Marina V., Ph.D., senior researcher of the Surgical Department № 2 of thoraco-abdominal localization at the Children's Oncology and Hematology Research Institute, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of Ministry of Health of Russia

Кашия Шалва Робертович, кандидат медицинских наук, заведующий отделом функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации, ФГБУ «Научно-медицинский исследовательский центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Kashiya Shalva R., MD, PhD, head of the Department of Functional Diagnosis, Intensive Care and Rehabilitation

Обухова Ольга Аркадьевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации, ФГБУ «Научно-медицинский исследовательский центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Obukhova Olga A., MD, PhD, researcher of the Department of Functional Diagnosis, Intensive Care and Rehabilitation

Сотников Анатолий Вячеславович, доктор медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии и реанимации, ФГБУ «Научно-медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова», Москва, Россия

Sotnikov Anatolii V., MD, PhD, DSc, head of the department of ICU, N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics