

Марковский А.В., Гурулева О.А., Колобова А.В.

## РОЛЬ ТРОМБОЦИТОВ В ОНКОГЕНЕЗЕ: МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ОПУХОЛЕВЫМИ КЛЕТКАМИ

*ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, 672000, Россия, Чита, ул. Горького, 39а*

**Резюме.** В обзоре систематизированы современные данные о ключевой роли тромбоцитов в прогрессировании онкологических заболеваний. Детально проанализированы механизмы, выходящие за рамки гемостаза: активация тромбоцитов опухолевыми клетками (TCIPA) и их роль в создании прокоагулянтного состояния; стимуляция ангиогенеза через секрецию VEGF, PDGF и других факторов; прямое влияние на метастатический каскад через образование стабилизирующих агрегатов с циркулирующими опухолевыми клетками и опосредованное нарушение целостности эндотелиального барьера через АТФ/P2Y<sub>2</sub>-сигнальный путь. Особое внимание уделено молекулярным основам рак-ассоциированного тромбоза, включая вклад микровезикул (PDMP) и синдрома Труссо. Обсуждается петля положительной обратной связи «опухоль — тромбоциты», опосредованная выработкой IL-6 и тромбopoэтина. Сделан вывод, что тромбоциты являются активным участником опухолевой прогрессии, а их таргетинг представляет перспективное направление для адъювантной терапии.

**Ключевые слова:** тромбоциты, тромбоцитоз, онкологические заболевания, ангиогенез, метастазирование, тромбоз

Markovsky A.V., Guruleva O.A., Kolobova A.V.

## THE ROLE OF PLATELETS IN ONCOGENESIS: MECHANISMS OF INTERACTION WITH TUMOR CELLS

*Chita State Medical Academy, 39a Gorky St., Chita, Russia, 672000*

**Summary.** This review systematizes current data on the pivotal role of platelets in cancer progression. It details mechanisms beyond hemostasis: platelet activation by tumor cells (TCIPA) and their contribution to a procoagulant state; stimulation of angiogenesis via the secretion of VEGF, PDGF, and other factors; and the direct promotion of metastasis through the formation of protective aggregates with circulating tumor cells and ATP/P2Y<sub>2</sub>-mediated disruption of the endothelial barrier. Specific focus is given to the molecular basis of cancer-associated thrombosis, including the role of platelet-derived microparticles (PDMP) and Trousseau's syndrome. The positive feedback loop of the "tumor-platelet axis", mediated by IL-6 and thrombopoietin production, is discussed. It is concluded that platelets are active participants in tumor progression, and their targeting represents a promising avenue for adjuvant therapy.

**Keywords:** platelets, thrombocytosis, oncological diseases, angiogenesis, metastasis, thrombosis

Многочисленные исследования свидетельствуют о связи тромбоцитоза с развитием различных типов рака, включая рак молочной железы, простаты, легких и другой локализации [1, 2]. Тромбоциты, помимо своей основной роли в процессах свертывания крови и воспаления, активно участвуют в создании микроокружения, способствующего росту и метастазированию опухолевых клеток. Их повышенный уровень может стимулировать ангиогенез, усиливать адгезию опухолевых клеток к эндотелию и способствовать формированию тромбозов, что ухудшает прогноз у онкологических пациентов.

Тромбоциты могут непосредственно взаимодействовать с опухолевыми клетками, участвуя во многих ключевых процессах опухолевого роста. При контакте с опухолевыми клетками или

факторами микроокружения тромбоциты активируются и секретируют многочисленные медиаторы: лизофосфатидовую кислоту, тромбоцитарный фактор-4 (PF4), тромбоспондин-1, микроРНК и микровезикулы (микропузырьки) [3] и др. Эти молекулы могут усиливать пролиферацию, инвазию и ангиогенез опухолевых клеток.

Тромбоциты являются важным источником провазкулярных факторов (фактор роста тромбоцитов (PDGF), васкулярный эндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор роста эндотелия (EGF), angiopoietin-1 и др.), которые способствуют неоангиогенезу внутри опухолевой ткани. Через выделение этих медиаторов и взаимодействие с эндотелием тромбоциты поддерживают рост сосудистой сети, необходимой для питания и роста опухоли [4]. Повышенная активация тромбоцитов у онкологических пациентов усиливает прокоагулянтное состояние и риск венозных тромбоэмболий (VTE), что само по себе ухудшает прогноз. Более того, микротромбы и микрообструкции могут нарушать кровоток, способствуя гипоксии и отбору агрессивных клонов опухолевых клеток [5].

Активация тромбоцитов стимулирует выделение микровезикул (platelet-derived microparticles, PDMP), несущих в себе белки, цитокины, мРНК и микроРНК, которые могут быть захвачены опухолевыми или эндотелиальными клетками и влиять на их поведение [6]. Например, доставка miR-223 через тромбоцитарные микровезикулы стимулирует инвазию клеток лёгкого путём подавления супрессора EPB41L3. Другие микроРНК (miR-126, miR-24 и др.) могут действовать про- или антипролиферативно, в зависимости от контекста [7].

Тромбоциты могут формировать агрегаты с опухолевыми клетками, способствуя их защите от иммунного надзора (в частности, от клеток NK) и их фиксации на стенке сосудов при метастазировании. Кроме того, экспрессия P-селектинов и активированных интегринов позволяет тромбоцитам опосредовать взаимодействие опухолевых клеток с эндотелием и субэндотелием [2].

Опухолевые клетки могут продуцировать факторы, стимулирующие тромбоцитопоз, такие как IL-6, G-CSF и GM-CSF, а также тромбопоэтин. Повышенный уровень этих цитокинов может стимулировать экспансию мегакариоцитов и секрецию тромбоцитов, создавая замкнутую петлю «опухоль — тромбоциты» [8]. Например, IL-6, продукция которой определяется опухолевыми и клетками микроокружения, часто коррелирует с тромбоцитозом у онкологических пациентов и с худшим прогнозом.

Таким образом, повышенное количество тромбоцитов не просто является эпифеноменом, но может выступать активным «союзником» опухоли, усиливая её рост и метастазирование. В связи с этим развивается интерес к антитромбоцитарной терапии (аспирин, ингибиторы P-селектинов, антитела против рецепторов тромбоцитов) как потенциальному адьюванту противоопухолевой терапии.

В представленном обзоре предпринята попытка систематизации данных современных научных публикаций, как зарубежных, так и отечественных, сфокусированных на многогранной роли тромбоцитов в патогенезе злокачественных новообразований и раскрывающих молекулярные и клеточные механизмы влияния тромбоцитов на ключевые этапы онкогенеза: ангиогенез, метастазирование и развитие жизнеугрожающих тромботических осложнений.

#### **Морфофункциональная характеристика тромбоцитов.**

Тромбоциты, или кровяные пластинки, — это лишённые ядра фрагменты цитоплазмы, которые в норме циркулируют в крови в количестве  $150\text{--}350 \times 10^9/\text{л}$ . Их средняя продолжительность жизни не превышает 8–10 суток, после чего они утилизируются фагоцитирующими клетками селезёнки и печени. Хотя основная функция тромбоцитов связана с поддержанием гемостаза, они также активно участвуют в регуляции воспалительных реакций, формировании новых кровеносных сосудов и модуляции иммунного ответа. При патологических состояниях, таких как тромбоцитоз или повышенная активность тромбоцитов, эти клетки могут способствовать развитию ряда заболеваний, включая сердечно-сосудистые патологии и артериальный тромбоз.

Образование тромбоцитов происходит в костном мозге и легких, где мегакариоциты, являющиеся их клетками-предшественниками, выделяют тромбоциты из своей цитоплазмы [9]. Ведущим регулятором этого процесса служит тромбопоэтин — гормон, синтезируемый гепатоцитами, клетками почек и стромы костного мозга. Связываясь со своим рецептором c-Mpl на поверхности мегакариоцитов,

тромбопоэтин активирует внутриклеточный сигнальный каскад JAK/STAT, что в конечном итоге стимулирует терминальную дифференцировку мегакариоцитов и выход тромбоцитов в кровотоки [10].

Одним из ключевых вкладов в развитие клинической медицины стала лекция французского клинициста Армана Труссо, известная как «Phlegmasia Alba Dolens» (1865 г.). В этой лекции Труссо выдвинул гипотезу о связи между идиопатическими венозными тромбозами и наличием злокачественных опухолей. Труссо обратил внимание на то, что мигрирующие тромбофлебиты нередко выступают в роли первого клинического проявления онкопатологии, опережая появление специфических симптомов [11].

Спустя десятилетия эта связь была подтверждена, и дальнейшие исследования показали, что венозные тромбозы особенно часто сопутствуют раку поджелудочной железы. Одно из первых проспективных исследований установило, что у 9% пациентов с идиопатическим тромбофлебитом впоследствии выявляются злокачественные опухоли, чаще всего – карцинома поджелудочной железы. Эти данные были верифицированы при анализе аутопсий пациентов с подтвержденным раком поджелудочной железы, у многих из которых при жизни отмечались венозные тромбозы [12].

Помимо связи между венозными тромбозами и злокачественными опухолями, были проведены исследования, направленные на изучение роли тромбоцитов в процессе метастазирования, в частности, в образовании в кровотоке конгломератов «тромбоцит – опухолевая клетка». С развитием методов электронной микроскопии удалось визуализировать отдельные аспекты этого взаимодействия, включая механизмы адгезии и активации. Тем не менее, несмотря на накопленный массив данных, в научном мире сохраняется определённый скептицизм относительно непосредственного участия тромбоцитов в инициации метастатического каскада [13].

#### **Регуляция активности тромбоцитов.**

В интактной сосудистой системе тромбоциты пребывают в неактивном состоянии благодаря постоянному воздействию ингибиторов агрегации, продуцируемых эндотелием. Ключевыми вазодилататорами, подавляющими активацию тромбоцитов, являются простагландин (PGI<sub>2</sub>) и оксид азота (NO). Связывание PGI<sub>2</sub> со специфическими рецепторами приводит к активации аденилатциклазы, повышению уровня цАМФ и активации протеинкиназы А (PKA). NO стимулирует гуанилатциклазу, увеличивая синтез цГМФ и активируя протеинкиназу G (PKG). Оба фермента, PKA и PKG, ингибируют ключевые этапы активации тромбоцитов.

Переход в активированное состояние инициируется при взаимодействии с агонистами: коллагеном, тромбином, АДФ, АТФ, тромбоксаном A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) и фактором фон Виллебранда (vWF). Контакт с компонентами обнаженного внеклеточного матрикса (ECM), такими как коллаген и vWF, служит мощным стимулом. Например, vWF, высвобождаемый эндотелием при повреждении, связывается с рецептором GPIIb, опосредуя адгезию тромбоцитов. Коллаген, взаимодействуя с рецептором GPIIb/IIIa, запускает сигнальные каскады, приводящие к активации интегрина αIIbβ3 и секреции вторичных медиаторов (АДФ, TxA<sub>2</sub>). Эти процессы, наряду с действием тромбина, активируют G-белковые рецепторы, что знаменует полную активацию тромбоцита. Тромбин, взаимодействуя с рецепторами, активируемыми протеазой (PAR), а также катализируя превращение фибриногена в фибрин, играет центральную роль в стимуляции агрегации тромбоцитов и формировании тромба [14].

#### **Молекулярные механизмы рак-ассоциированного тромбоза.**

Несколько исследований выявили молекулярные механизмы, лежащие в основе развития рак-ассоциированного тромбоза. Одним из ключевых факторов является способность некоторых видов раковых клеток продуцировать тромбопоэтин. У пациентов с онкологическими заболеваниями и реактивным тромбоцитозом обнаружены повышенные уровни тромбопоэтина в крови [15]. Интересно, что у многих таких пациентов также наблюдается повышенная концентрация интерлейкина-6 в плазме крови. Оба этих показателя, тромбопоэтин и IL-6, коррелируют с прогрессированием заболевания и неблагоприятным прогнозом [16].

Помимо увеличения количества тромбоцитов, у пациентов с раком также наблюдается повышение их функциональной активности. Это выражается в повышенной экспрессии маркеров активации, таких как CD40 и β-тромбоглобулин. Уровень P-селектина, маркера активированных тромбоцитов, а

также его растворимой формы, значительно выше у онкологических пациентов. Эти изменения связаны с повышенным риском развития тромбоемболических осложнений. Также у большинства пациентов с раком наблюдается увеличение уровня микрочастиц тромбоцитарного происхождения (PMPS), которые обладают CD63-позитивностью. Эти микрочастицы способствуют созданию прокоагулянтной среды в организме, что дополнительно увеличивает риск тромбообразования [17].

Злокачественные клетки способны к прямой стимуляции тромбоцитов, индуцируя тромбообразование. Эксперименты *in vitro* показали, что опухолевые клетки различных линий могут активировать и агрегировать тромбоциты посредством процесса, известного как TCIPIA (tumor cell-induced platelet activation). Этот механизм был изучен на клетках различных типов опухолей и играет важную роль в развитии тромбозов у онкологических пациентов. Одним из ключевых регуляторов TCIPIA является гликопротеин подоплантин (PDPN), который экспрессируется на поверхности многих опухолевых клеток. PDPN, сиаломуциноподобный гликопротеин I типа, связан с повышенным риском тромбоза при увеличении его экспрессии в раковых клетках [18].

Помимо прямого контакта, значительный вклад в тромбогенез вносит опосредованная активация тромбоцитов, инициируемая опухолевыми клетками. Последние способны стимулировать эндотелий к высвобождению ключевых компонентов внеклеточного матрикса и тканевого фактора (фактора III). Это преобразует интактную сосудистую поверхность в локально протромботическую, что благоприятствует адгезии тромбоцитов и генерации тромбов. Данный механизм, в частности, объясняет повышенный риск тромботических осложнений, наблюдаемый у пациентов с определенными типами новообразований на фоне проведения химиотерапии, которая может усиливать прокоагулянтный потенциал опухоли и эндотелия [19].

Следует отметить, что развитие рак-ассоциированного тромбоза не ограничивается классическим каскадом, инициируемым тканевым фактором. Альтернативные пути могут играть ключевую роль. Примером служит белок Gas6 (growth arrest specific 6) — лиганд семейства TAM-рецепторов (Tyro3, Axl, Mer). В физиологических условиях Gas6 участвует в регуляции клеточного выживания и воспаления. Однако в патологическом контексте, например, при раке легкого, активация сигнального пути Gas6 в эндотелиоцитах индуцирует повышенную секрецию простагландина E<sub>2</sub>. Этот медиатор, в свою очередь, выступает мощным активатором тромбоцитов, запуская процесс тромбообразования независимо от традиционных механизмов [20]. Дополнительным механизмом, усугубляющим тромботический риск, является формирование стабильных конъюгатов между тромбоцитами и Т-лимфоцитами. Подобные агрегаты, часто выявляемые в периферической крови пациентов с карциномой легкого, создают устойчивый провоспалительный и прокоагулянтный фон, способствуя как тромбозу, так и прогрессированию опухоли [21].

Все вышеперечисленные механизмы приводят не только к увеличению пула циркулирующих тромбоцитов, но и к активации факторов, стимулирующих тромбоз. Эти изменения тесно связаны с неблагоприятным прогнозом, повышенной летальностью и снижением эффективности проводимой терапии. В связи с этим антиагрегантная терапия может рассматриваться в качестве потенциального метода, способного снизить инвазивный потенциал опухоли и препятствовать её диссеминации. Впрочем, у части онкологических пациентов может наблюдаться тромбоцитопения, повышающая риск геморрагических осложнений и ограничивающая возможности лечения [22]. В онкологической практике снижение уровня тромбоцитов чаще всего выступает как дозозависимое осложнение цитостатической терапии, повреждающей гемопоэтические предшественники в костном мозге. Однако важно учитывать, что у части пациентов тромбоцитопения может иметь паранеопластическую природу, будучи опосредованной гуморальными или клеточными механизмами самого опухолевого процесса, что особенно характерно для ряда солидных новообразований.

#### **Ангиогенез и васкулогенез в опухолях.**

Одним из ключевых процессов, на который существенно влияет взаимодействие опухоли с системой гемостаза, является формирование собственной сосудистой сети новообразования. Исторически считалось, что образование сосудов *de novo* из ангиобластов-предшественников — прерогатива эмбрионального развития, в то время как во взрослом организме неоваскуляризация происходит

исключительно через почкование и рост уже существующих капилляров. Современные данные, однако, пересматривают эту дихотомию. Получены убедительные доказательства того, что в условиях патологии, включая регенерацию тканей и, что наиболее значимо для данной работы, прогрессию злокачественных опухолей, механизмы эмбрионального васкулогенеза могут реиницироваться [23]. Это означает, что опухоль способна не только стимулировать прорастание соседних сосудов, но и рекрутировать циркулирующие эндотелиальные клетки-предшественники из костного мозга, запуская образование принципиально новых сосудистых структур. Данный процесс играет критическую роль в обеспечении быстрорастущей опухоли кислородом и нутриентами.

Как и любые быстро пролиферирующие ткани, злокачественные новообразования требуют развитой сосудистой сети для адекватного снабжения кислородом и нутриентами, а также для удаления метаболитов. Для обеспечения своих метаболических потребностей опухоль задействует комплексный механизм неоваскуляризации, включающий как ангиогенез, так и васкулогенез. Согласно современным представлениям, опухолевое микроокружение способно активно рекрутировать эндотелиальные клетки-предшественники из костного мозга. После миграции в опухолевую строму эти клетки под влиянием специфических сигналов дифференцируются и формируют примитивные сосудистые структуры, повторяющие эмбриональные паттерны васкулогенеза, что позволяет опухоли строить собственную кровеносную систему практически «с нуля».

Помимо костномозгового пула, источником ангиобластов могут служить резидентные сосудистые прогениторы или опухоль-ассоциированные стволовые клетки [23]. Микроокружение способно нарушать генетическую программу их дифференцировки, приводя к анеуплоидии и иным аномалиям в эндотелии формирующихся сосудов. Эти изменения способствуют формированию неполноценных, атипичных сосудов, для которых характерно отсутствие четкой иерархии (артериол, венул, капилляров), а также образование извитой и расширенной сосудистой сети, склонной к спонтанным кровоизлияниям.

Основным триггером неоваскулогенеза в опухоли является гипоксия. В условиях кислородного голодания опухолевые клетки начинают активно секретировать VEGF-A (Vascular endothelial growth factor A). Взаимодействие VEGF-A с рецептором VEGFR2 на мембране сосудистых клеток служит мощным стимулом к запуску ангиогенеза. Градиент концентрации VEGF-A индуцирует направленную миграцию эндотелиальных клеток, которые, в свою очередь, продуцируют протеазы для деградации окружающего внеклеточного матрикса, прокладывая путь для формирования новых сосудов [24].

Примечательно, что в стимуляции опухолевого ангиогенеза участвуют не только злокачественные клетки, но и элементы стромы, в частности, макрофаги. Данные *in vitro* показывают: адгезия тромбоцитов к эндотелию, опосредованная поверхностными гликопротеиновыми рецепторами, стимулирует пролиферацию эндотелиоцитов и образование сосудистых трубочек. При этом тромбоциты выступают дуальными регуляторами ангиогенеза, поскольку их гранулы содержат как его стимуляторы (VEGF, PDGF), так и ингибиторы (например, тромбоспондин-1), что позволяет им модулировать сосудистый рост в системном кровотоке [25].

Активация и высвобождение содержимого тромбоцитов являются важными стимулирующими факторами для образования новых кровеносных сосудов в контексте опухолевой прогрессии [24]. Исследования демонстрируют, что у пациентов с глиобластомой и колоректальным раком тромбоциты несут повышенный уровень проангиогенных факторов (VEGF, PF4, PDGF) по сравнению с донорскими, напрямую стимулируя васкуляризацию опухоли [26, 27]. Параллельно снижение в тромбоцитах уровня ангиостатического тромбоспондина-1 нарушает баланс про- и антиангиогенных сигналов, дополнительно усиливая неоваскуляризацию.

Дополнительным механизмом является экспрессия тромбоцитами CD40L, который активирует эндотелиальный ангиогенез через связывание с CD40. Кроме того, тромбоциты способствуют неоваскулогенезу, рекрутируя в опухоль провоспалительные миелоидные клетки из костного мозга и усиливая их инфильтрацию. Важную роль тромбоциты играют в поддержании стабильности опухолевых сосудов и предотвращении кровотечений. Уменьшение количества тромбоцитов замедляет развитие сосудов опухоли и снижает их плотность, что подчеркивает их значимость в

ангиогенезе [28]. Однако вопрос о том, могут ли тромбоциты самостоятельно запускать процессы ангио- и васкулогенеза в опухолях, остается открытым.

Помимо про- и антиангиогенных факторов, тромбоциты содержат различные ростовые факторы, такие как EGF, HGF, IGF и TGF $\beta$ , которые активируются при повреждении сосудов и способствуют восстановлению эндотелия [29]. Некоторые из этих факторов, в частности TGF $\beta$  и bFGF, *in vitro* демонстрируют способность стимулировать пролиферацию клеток злокачественных опухолей, что теоретически может способствовать прогрессии заболевания при их попадании в системный кровоток [30].

Данные экспериментальных исследований свидетельствуют о двойственной роли тромбоцитов в модуляции роста первичной опухоли. С одной стороны, получены подтверждения их пролиферативного эффекта *in vitro* и *in vivo* для ряда опухолей, например, рака яичников, где ключевым медиатором выступает TGF- $\beta$ 1 [31]. С другой стороны, результаты, полученные в других моделях, неоднозначны. В частности, тромбоцитопения в некоторых исследованиях не оказывала значимого влияния на пролиферацию, а трансфузия тромбоцитов не всегда достоверно стимулировала рост новообразования. Более того, в работе на мышинной модели было показано, что снижение уровня тромбоцитов приводило к уменьшению объёма опухоли, тогда как их введение не оказывало выраженного эффекта на её рост [32]. Это указывает на сложный, контекст-зависимый характер взаимодействий.

Альтернативным механизмом стимуляции пролиферации может выступать опосредованное воздействие через тромбоцитарные микрочастицы. Так, работа Janowska-Wieczorek и соавт. [33] демонстрирует, что активация тромбоцитов сопровождается образованием микрочастиц, способных активировать пролиферативный MAPK-каскад в клетках карциномы лёгкого. Таким образом, влияние тромбоцитов на первичный опухолевый очаг, вероятно, определяется не только их прямым контактом с клетками, но и паракриной передачей сигналов через везикулы, а также зависит от типа опухоли и условий микроокружения. Более того, воздействие тромбоцитарных микрочастиц на клетки этой опухоли индуцирует экспрессию матриксных металлопротеиназ, усиливая миграционную активность клеток в условиях *in vitro*. Вместе с тем, некоторые эксперименты *in vivo* не выявили значимого влияния тромбоцитов на рост первичной опухоли.

Таким образом, современные данные не позволяют дать однозначный ответ о влиянии тромбоцитов на рост первичного опухолевого очага. Вероятно, их роль является ситуационно-зависимой и определяется гистологическим типом опухоли, стадией заболевания и конкретными экспериментальными условиями. С одной стороны, тромбоциты способствуют ангиогенезу и пролиферации злокачественных клеток, а с другой, могут не оказывать значительного влияния на рост первичной опухоли в некоторых моделях. Это подчеркивает необходимость дальнейших исследований для уточнения механизмов взаимодействия тромбоцитов с опухолевыми клетками и их роли в прогрессировании рака.

#### **Роль тромбоцитов в метастазировании опухолевых клеток.**

Метастазирование представляет собой каскадный процесс, в ходе которого инвазивные клетки покидают первичную опухоль, мигрируют в отдалённые органы и формируют вторичные опухолевые очаги. Попадая в кровеносное или лимфатическое русло, циркулирующие опухолевые клетки сталкиваются с действием повреждающих факторов (окислительным стрессом) и атаками иммунной системы, что приводит к резкому снижению их числа. Во время циркуляции по кровеносным сосудам тромбоциты первыми взаимодействуют с инвазивными опухолевыми клетками, поддерживая их способность к метастазированию и обеспечивая защиту от иммунной системы. Описаны различные молекулярные механизмы, посредством которых тромбоциты участвуют в этапах метастазирования опухоли.

Для оценки влияния тромбоцитов на метастазирование в доклинических исследованиях широко используется модель индуцированной тромбоцитопении. Введение лабораторным животным антитромбоцитарной сыворотки перед инъекцией опухолевых клеток приводит к сокращению числа метастазов на 50% по сравнению с контролем. Напротив, инфузия обогащённой тромбоцитами

плазмы восстанавливает метастатический потенциал до уровня интактных животных. В исследованиях на генетически модифицированных мышах с выраженной тромбоцитопенией, обусловленной мутацией в гене Nf-E2 у таких животных количество метастазов сокращалось на 94%, что подчеркивает значительное влияние тромбоцитов на процесс метастазирования. В другом эксперименте введение опухолевых клеток мышам вызывало снижение уровня тромбоцитов на 50-70%. При этом опухолевые клетки, способные активировать тромбоциты, формировали больше лёгочных метастазов по сравнению с клетками, лишёнными этого свойства [34]. Эти результаты подчёркивают, что именно активация тромбоцитов, а не просто их наличие, является ключевым фактором.

Микрочастицы, образующиеся из мембран тромбоцитов, представляют собой важный элемент межклеточной коммуникации и содержат микроРНК, рецепторы и внутриклеточные белки. У пациентов с раком яичника наблюдается повышенное количество CD63-положительных тромбоцитарных микрочастиц в крови по сравнению с пациентами, имеющими доброкачественные опухоли. В кровотоке опухолевые клетки взаимодействуют с этими микрочастицами, что усиливает их активность и агрессивность. Благодаря содержанию биологически активных молекул микрочастицы тромбоцитов активно стимулируют ключевые этапы метастатического каскада: адгезию, пролиферацию, миграцию и выживаемость циркулирующих опухолевых клеток. Параллельно происходит двусторонний обмен сигналами с опухолевыми экзосомами («онкосомами»). В частности, липид 12(S)-HETE из онкосом модифицирует мембраны тромбоцитов и усиливает межклеточный обмен везикулами, создавая синергический эффект, который значительно повышает метастатический потенциал опухоли [35].

Ключевой молекулой, опосредующей взаимодействие тромбоцитов и их производных с опухолевыми клетками, является P-селектин (CD62P), экспрессия которого резко возрастает при активации тромбоцитов. P-селектин связывается с лигандами на поверхности опухолевых клеток (гликозаминогликанами, сульфатированными галактозилцерамидами), что характерно для многих типов рака. Адгезивные белки, экспрессируемые активированными тромбоцитами и эндотелием, играют решающую роль в проникновении ЦОК через сосудистую стенку. Эксперименты на мышах с нокаутом генов адгезивных молекул P- и L-селектинов (CD62P и CD62L) продемонстрировали значительное снижение метастатической нагрузки. Блокада основных адгезивных рецепторов тромбоцитов с помощью ингибиторов также эффективно подавляла процесс метастазирования в экспериментальных моделях [36].

Недавние исследования выявили альтернативный механизм, посредством которого тромбоциты способствуют метастазированию, не связанный с их участием в гемокоагуляции [37]. Немецкие ученые установили, что ключевой молекулой в этом процессе является АТФ, который содержится в плотных гранулах тромбоцитов. При активации тромбоциты высвобождают АТФ, который связывается с пуринорецептором P2Y<sub>2</sub> на эндотелиальных клетках. Это взаимодействие приводит к нарушению барьерной функции эндотелия, облегчая тем самым трансэндотелиальную миграцию опухолевых клеток в паренхиму органа-мишени. Интересно, что животные, лишённые гена рецептора P2Y<sub>2</sub>, не проявляют значительных отклонений в состоянии здоровья, что указывает на потенциальную возможность использования этого рецептора в качестве мишени для антиметастатической терапии [38].

**Заключение.** Таким образом, тромбоциты, традиционно рассматриваемые исключительно как эффекторы гемостаза, играют многогранную роль в развитии онкопатологии. Их активное взаимодействие с опухолевыми клетками, опосредованное прямыми контактами и секрецией биологически активных молекул, вносит ключевой вклад в процессы метастазирования, опухолевый ангиогенез и формирование рак-ассоциированного тромбоза. Расшифровка молекулярных механизмов, лежащих в основе этих взаимодействий (таких как сигнальные пути, опосредованные интегринами, P-селектином и секретомом тромбоцитов), открывает новые перспективы для таргетной терапии.

Тем не менее остаётся множество нерешённых вопросов: как именно варьируется роль тромбоцитов

в зависимости от типа опухоли, её стадии, терапии и индивидуальных характеристик пациента; какие сигнальные пути внутри тромбоцитов и опухолевых клеток ключевые; может ли функциональное состояние тромбоцитов служить биомаркером прогрессирования или ответом на лечение; как безопасно внедрять антитромбоцитарные стратегии без чрезмерного риска кровотечений.

В качестве перспективных направлений дальнейших исследований видятся детализация конкретных молекулярных каскадов в тромбоцитах, активируемых определенными типами опухолевых клеток, и разработка селективных ингибиторов тромбоцитарных рецепторов и сигнальных путей, вовлеченных в метастазирование. Ключевой задачей является достижение избирательного подавления про-опухолевых функций без нарушения физиологического гемостаза. Параллельно необходима валидация новых биомаркеров на основе тромбоцитарных везикул или их транскриптомных профилей для ранней диагностики и прогнозирования тромботических осложнений у онкологических пациентов. Таргетное воздействие на эти механизмы может значительно повысить эффективность терапии и улучшить прогноз для онкологических больных.

***Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.***

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

***Сведения о вкладе авторов.***

Марковский А.В. — научное руководство, разработка концепции обзора, критический пересмотр содержания, финальное утверждение рукописи (40%).

Гурулева О.А. — разработка дизайна обзора, поиск и анализ литературных источников, интерпретация данных, написание текста (30%).

Колобова А.В. — поиск и анализ литературных источников, систематизация материала (30%).

***Информация о соответствии статьи научной дисциплине:***

3.3.3. – Патологическая физиология (медицинские науки).

**Список литературы:**

1. Bravaccini S., Boldrin E., Gurioli G., et al. The use of platelets as a clinical tool in oncology opportunities and challenges. *Cancer Lett.* 2024 Dec. 28. 607:217044. doi: 10.1016/j.canlet.2024.217044.
2. Morales-Pacheco M., Valenzuela-Mayen M., Gonzalez-Alatrisme A.M., et al. The role of platelets in cancer from their influence on tumor progression to their potential use in liquid biopsy. *Biomark Res.* 2025. 13. 27. doi: 10.1186/s40364-025-00742-w.
3. Gu D., Szallasi A. Thrombocytosis Portends Adverse Prognosis in Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of 5,619 Patients in 16 Individual Studies. *Anticancer Res.* 2017 Sep. 37 (9): 4717–4726. doi: 10.21873/anticancer.11878.
4. Franco A.T., Corken A., Ware J. Platelets at the interface of thrombosis, inflammation, and cancer. *Blood.* 2015 Jul. 30. 126 (5): 582–8. doi: 10.1182/blood-2014-08-531582.
5. Giannakeas V., Narod S.A. Incidence of Cancer Among Adults With Thrombocytosis in Ontario, Canada. *JAMA Netw Open.* 2021 Aug. 2.4 (8):e2120633. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.20633.
6. Garcia-Leon M.J., Liboni C., Mittelheisser V., et al. Platelets favor the outgrowth of established metastases. *Nat Commun.* 2024 May 13.15 (1): 3297. doi: 10.1038/s41467-024-47516-w.
7. Zhuang, T., Wang, S., Yu, X., et al. Current status and future perspectives of platelet-derived extracellular vesicles in cancer diagnosis and treatment. *Biomark Res.* 2024 Aug. 26; 12 (1): 88. doi: 10.1186/s40364-024-00639-0.
8. Braun A., Anders H.J., Gudermann T., Mammadova-Bach E. Platelet-Cancer Interplay: Molecular Mechanisms and New Therapeutic Avenues. *Front Oncol.* 2021 Jul. 12.11: 665534. doi: 10.3389/fonc.2021.665534.
9. Lefrancais E., Ortiz-Munoz G., Caudrillier A. et al. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. *Nature.* 2017. 544 (7648): 105–109. doi: 10.1038/nature21706.
10. Grozovsky R., Giannini S., Falet H., Hoffmeister K.M. Regulating billions of blood platelets: glycans and beyond. *Blood.* 2015. 126 (16): 1877–1884. doi: 10.1182/blood-2015-01-569129.

11. Metharom P., Falascla M., Berndt M.C. The History of Armand Trousseau and Cancer-Associated Thrombosis. *Cancers (Basel)*. 2019. 11 (2): 158. doi: 10.3390/cancers11020158.
12. Thompson C.M., Rodgers L.R. Analysis of the autopsy records of 157 cases of carcinoma of the pancreas with particular reference to the incidence of thromboembolism. *The American journal of the medical sciences*. 1952. 223 (5): 469–478. doi: 10.1097/00000441-195205000-00001.
13. Wang X., Zhao S., Wang Z., Gao T. Platelets involved tumor cell EMT during circulation: communications and interventions. *Cell Commun Signal*. 2022 Jun. 3; 20 (1): 82. doi: 10.1186/s12964-022-00887-3.
14. Huang J., Zhang P., Solari F.A., et al. Molecular Proteomics and Signalling of Human Platelets in Health and Disease. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep. 13; 22 (18): 9860. doi: 10.3390/ijms22189860.
15. Stone R.L., Nick A.M. Mekeish L.A., et al. Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2012. 366 (7): 610–8. doi: 10.1056/NEJMoa1110352.
16. Kaser A., Brandacher G., Steurer W., et al. Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis. *Blood*. 2001. 98 (9): 2720–5. doi: 10.1182/blood.v98.9.2720.
17. Reddel C.J., Tan C.W., Chen V.M. Thrombin generation and cancer: contributors and consequences. *Cancers (Basel)*. 2019. 11 (1): 100. doi: 10.3390/cancers11010100.
18. Lee H.-Y., Yu N.-Y., Lee S.-H., et al. Podoplanin promotes cancer-associated thrombosis and contributes to the unfavorable overall survival in an ectopic xenograft mouse model of oral cancer. *Biomed J*. 2020. 43 (2): 146–62. doi: 10.1016/j.bj.2019.07.001.
19. Suzuki-Inoue K. Platelets and cancer-associated thrombosis: focusing on the platelet activation receptor CLEC-2 and podoplanin. *Blood*. 2019. 134 (22): 1912–8. doi: 10.1182/blood.2019001388.
20. Aghourian M.N., Lemarie C.A., Bertin F.-R., Blostein M.D. Prostaglandin E synthase is upregulated by Gas6 during cancer-induced venous thrombosis. *Blood*. 2016. 127 (6): 769–77. doi: 10.1182/blood-2015-02-628867.
21. Meikle C.K., Meisler A.J., Bird C.M., et al. Platelet-T cell aggregates in lung cancer patients: Implications for thrombosis. *PloS One*. 2020. 15 (8): e0236966. doi: 10.1371/journal.pone.0236966.
22. Ghanavat M., Ebrahimi M., Rafieemehr H., et al. Thrombocytopenia in solid tumors: Prognostic significance. *Oncol Rev*. 2019. 13 (1): 413. doi: 10.4081/oncol.2019.413.
23. Ratajska A., Jankowska-Steifer E., Czarnowska E., et al. Vasculogenesis and Its Cellular Therapeutic Applications. *Cells Tissues Organs*. 2017. 203 (3): 141–152. doi: 10.1159/000448551.
24. De Palma M., Biziato D., Petrova T.V. Microenvironmental regulation of tumour angiogenesis. *Nat. Rev. Cancer*. 2017. 17 (8): 457–474. doi: 10.1038/nrc.2017.51.
25. Potente M., Gerhardt H., Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis. *Cell*. 2011. 146 (6): 873–887. doi: 10.1016/j.cell.2011.08.039.
26. Campanella R., Guarnaccia L., Cordiglieri C., et al. Tumor-Educated Platelets and Angiogenesis in Glioblastoma: Another Brick in the Wall for Novel Prognostic and Targetable Biomarkers, Changing the Vision from a Localized Tumor to a Systemic Pathology. *Cells*. 2020. 9 (2): 1–15. doi: 10.3390/cells9020294.
27. Best M.G., Sol N., Kooi I., et al. RNA-Seq of Tumor-Educated Platelets Enables Blood-Based Pan-Cancer, Multiclass, and Molecular Pathway Cancer Diagnostics. *Cancer Cell*. 2015 Nov. 9; 28 (5): 666–676. doi: 10.1016/j.ccell.2015.09.018.
28. Li R., Ren M., Chen N., et al. Presence of intratumoral platelets is associated with tumor vessel structure and metastasis. *BMC Cancer*. 2014. 14: 167. doi: 10.3892/mmr.2015.3504.
29. Gremmel T., Frelinger A.L. -3rd, Michelson A.D. Platelet Physiology. *Semin Thromb Hemost*. 2016 Apr; 42 (3): 191–204. doi: 10.1055/s-0035-1564835.
30. Metelli A., Salem M., Wallace C.H., et al. Immunoregulatory functions and the therapeutic implications of GARP-TGF-beta in inflammation and cancer. *J. Hematol. Oncol*. 2018. 11 (1): 24. doi: 10.1186/s13045-018-0570-z.
31. Cho M.S., Bottsford-Miller J., Vasquez H.G., et al. Platelets increase the proliferation of ovarian cancer

- cells. *Blood*. 2012. 120 (24): 4869–4872. doi: 10.1182/blood-2012-06-438598.
32. Yuan L., Liu X. Platelets are associated with xenograft tumor growth and the clinical malignancy of ovarian cancer through an angiogenesis-dependent mechanism. *Mol. Med. Rep.* 2015. 11 (4): 2449–2458. doi: 10.3892/mmr.2014.3082.
33. Janowska-Wieczorek A., Wysoczynski M., Kijowski J., et al. Microvesicles derived from activated platelets induce metastasis and angiogenesis in lung cancer. *Int. J. Cancer*. 2005. 113 (5): 752–760. doi: 10.1002/ijc.20657.
34. Mittelheisser V., Liboni C., Trivigno S.M.G., et al. Platelets: tailoring metastasis treatment. *Trends Cancer*. 2025 Nov; 11 (11): 1078–1092. doi: 10.1016/j.trecan.2025.06.012.
35. Chaudhary P.K., Kim S., Kim S. Shedding Light on the Cell Biology of Platelet-Derived Extracellular Vesicles and Their Biomedical Applications. *Life (Basel)*. 2023 Jun. 16; 13 (6): 1403. doi: 10.3390/life13061403.
36. Jain Sh., Harris J., Ware J. Platelets: linking hemostasis and cancer. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010. 12: 2362–2367. doi: 10.1161/atvbaha.110.207514.
37. Stanger B.Z. and Kahn M.L. Platelets and tumor cells: a new form of border control. *Cancer Cell*. 2013. 1: 9–11. doi: 10.1016/j.ccr.2013.06.009.
38. Schumacher D., Strilic B., Sivaraj K.K., et al. Platelet-derived nucleotides promote tumor-cell transendothelial migration and metastasis via P2Y2 receptor. *Cancer Cell*. 2013. 24: 130–137. doi: 10.1016/j.ccr.2013.05.008.

#### References:

1. Bravaccini S., Boldrin E., Gurioli G., et al. The use of platelets as a clinical tool in oncology opportunities and challenges. *Cancer Lett.* 2024 Dec. 28. 607:217044. doi: 10.1016/j.canlet.2024.217044.
2. Morales-Pacheco M., Valenzuela-Mayen M., Gonzalez-Alatrister A.M., et al. The role of platelets in cancer from their influence on tumor progression to their potential use in liquid biopsy. *Biomark Res.* 2025. 13. 27. doi: 10.1186/s40364-025-00742-w.
3. Gu D., Szallasi A. Thrombocytosis Portends Adverse Prognosis in Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of 5,619 Patients in 16 Individual Studies. *Anticancer Res.* 2017 Sep. 37 (9): 4717–4726. doi: 10.21873/anticancer.11878.
4. Franco A.T., Corken A., Ware J. Platelets at the interface of thrombosis, inflammation, and cancer. *Blood*. 2015 Jul. 30. 126 (5): 582–8. doi: 10.1182/blood-2014-08-531582.
5. Giannakeas V., Narod S.A. Incidence of Cancer Among Adults With Thrombocytosis in Ontario, Canada. *JAMA Netw Open*. 2021 Aug. 2.4 (8): e2120633. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.20633.
6. Garcia-Leon M.J., Liboni C., Mittelheisser V., et al. Platelets favor the outgrowth of established metastases. *Nat Commun.* 2024 May 13.15 (1): 3297. doi: 10.1038/s41467-024-47516-w.
7. Zhuang, T., Wang, S., Yu, X., et al. Current status and future perspectives of platelet-derived extracellular vesicles in cancer diagnosis and treatment. *Biomark Res.* 2024 Aug. 26; 12 (1): 88. doi: 10.1186/s40364-024-00639-0.
8. Braun A., Anders H.J., Gudermann T., Mammadova-Bach E. Platelet-Cancer Interplay: Molecular Mechanisms and New Therapeutic Avenues. *Front Oncol.* 2021 Jul. 12. 11: 665534. doi: 10.3389/fonc.2021.665534.
9. Lefrancais E., Ortiz-Munoz G., Caudrillier A. et al. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. *Nature*. 2017. 544 (7648): 105–109. doi: 10.1038/nature21706.
10. Grozovsky R., Giannini S., Falet H., Hoffmeister K.M. Regulating billions of blood platelets: glycans and beyond. *Blood*. 2015. 126 (16): 1877–1884. doi: 10.1182/blood-2015-01-569129.
11. Metharom P., Falascla M., Berndt M.C. The History of Armand Trousseau and Cancer-Associated Thrombosis. *Cancers (Basel)*. 2019. 11 (2): 158. doi: 10.3390/cancers11020158.
12. Thompson C.M., Rodgers L.R. Analysis of the autopsy records of 157 cases of carcinoma of the pancreas with particular reference to the incidence of thromboembolism. *The American journal of the medical sciences*. 1952. 223 (5): 469–478. doi: 10.1097/00000441-195205000-00001.

13. Wang X., Zhao S., Wang Z., Gao T. Platelets involved tumor cell EMT during circulation: communications and interventions. *Cell Commun Signal*. 2022 Jun. 3; 20 (1): 82. doi: 10.1186/s12964-022-00887-3.
14. Huang J., Zhang P., Solari F.A., et al. Molecular Proteomics and Signalling of Human Platelets in Health and Disease. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep. 13; 22 (18): 9860. doi: 10.3390/ijms22189860.
15. Stone R.L., Nick A.M. Mekeish L.A., et al. Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2012. 366 (7): 610–8. doi: 10.1056/NEJMoa1110352.
16. Kaser A., Brandacher G., Steurer W., et al. Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis. *Blood*. 2001. 98 (9): 2720–5. doi: 10.1182/blood.v98.9.2720.
17. Reddel C.J., Tan C.W., Chen V.M. Thrombin generation and cancer: contributors and consequences. *Cancers (Basel)*. 2019. 11 (1): 100. doi: 10.3390/cancers11010100.
18. Lee H.-Y., Yu N.-Y., Lee S.-H., et al. Podoplanin promotes cancer-associated thrombosis and contributes to the unfavorable overall survival in an ectopic xenograft mouse model of oral cancer. *Biomed J*. 2020. 43 (2): 146–62. doi: 10.1016/j.bj.2019.07.001.
19. Suzuki-Inoue K. Platelets and cancer-associated thrombosis: focusing on the platelet activation receptor CLEC-2 and podoplanin. *Blood*. 2019. 134 (22): 1912–8. doi: 10.1182/blood.2019001388.
20. Aghourian M.N., Lemarie C.A., Bertin F.-R., Blostein M.D. Prostaglandin E synthase is upregulated by Gas6 during cancer-induced venous thrombosis. *Blood*. 2016. 127 (6): 769–77. doi: 10.1182/blood-2015-02-628867.
21. Meikle C.K., Meisler A.J., Bird C.M., et al. Platelet-T cell aggregates in lung cancer patients: Implications for thrombosis. *PloS One*. 2020. 15 (8): e0236966. doi: 10.1371/journal.pone.0236966.
22. Ghanavat M., Ebrahimi M., Rafieemehr H., et al. Thrombocytopenia in solid tumors: Prognostic significance. *Oncol Rev*. 2019. 13 (1): 413. doi: 10.4081/oncol.2019.413.
23. Ratajska A., Jankowska-Steifer E., Czarnowska E., et al. Vasculogenesis and Its Cellular Therapeutic Applications. *Cells Tissues Organs*. 2017. 203 (3): 141–152. doi: 10.1159/000448551.
24. De Palma M., Biziato D., Petrova T.V. Microenvironmental regulation of tumour angiogenesis. *Nat. Rev. Cancer*. 2017. 17 (8): 457–474. doi: 10.1038/nrc.2017.51.
25. Potente M., Gerhardt H., Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis. *Cell*. 2011. 146 (6): 873–887. doi: 10.1016/j.cell.2011.08.039.
26. Campanella R., Guarnaccia L., Cordiglieri C., et al. Tumor-Educated Platelets and Angiogenesis in Glioblastoma: Another Brick in the Wall for Novel Prognostic and Targetable Biomarkers, Changing the Vision from a Localized Tumor to a Systemic Pathology. *Cells*. 2020. 9 (2): 1–15. doi: 10.3390/cells9020294.
27. Best M.G., Sol N., Kooi I., et al. RNA-Seq of Tumor-Educated Platelets Enables Blood-Based Pan-Cancer, Multiclass, and Molecular Pathway Cancer Diagnostics. *Cancer Cell*. 2015 Nov. 9; 28 (5): 666–676. doi: 10.1016/j.ccell.2015.09.018.
28. Li R., Ren M., Chen N., et al. Presence of intratumoral platelets is associated with tumor vessel structure and metastasis. *BMC Cancer*. 2014. 14: 167. doi: 10.3892/mmr.2015.3504.
29. Gremmel T., Frelinger A.L. -3rd, Michelson A.D. Platelet Physiology. *Semin Thromb Hemost*. 2016 Apr.; 42 (3): 191–204. doi: 10.1055/s-0035-1564835.
30. Metelli A., Salem M., Wallace C.H., et al. Immunoregulatory functions and the therapeutic implications of GARP-TGF-beta in inflammation and cancer. *J. Hematol. Oncol*. 2018. 11 (1): 24. doi: 10.1186/s13045-018-0570-z.
31. Cho M.S., Bottsford-Miller J., Vasquez H.G., et al. Platelets increase the proliferation of ovarian cancer cells. *Blood*. 2012. 120 (24): 4869–4872. doi: 10.1182/blood-2012-06-438598.
32. Yuan L., Liu X. Platelets are associated with xenograft tumor growth and the clinical malignancy of ovarian cancer through an angiogenesis-dependent mechanism. *Mol. Med. Rep*. 2015. 11 (4): 2449–2458. doi: 10.3892/mmr.2014.3082.
33. Janowska-Wieczorek A., Wysoczynski M., Kijowski J., et al. Microvesicles derived from activated

- platelets induce metastasis and angiogenesis in lung cancer. *Int. J. Cancer*. 2005. 113 (5): 752–760. doi: 10.1002/ijc.20657.
34. Mittelheisser V., Liboni C., Trivigno S.M.G., et al. Platelets: tailoring metastasis treatment. *Trends Cancer*. 2025 Nov.; 11 (11): 1078–1092. doi: 10.1016/j.trecan.2025.06.012.
  35. Chaudhary P.K., Kim S., Kim S. Shedding Light on the Cell Biology of Platelet-Derived Extracellular Vesicles and Their Biomedical Applications. *Life (Basel)*. 2023 Jun. 16; 13 (6): 1403. doi: 10.3390/life13061403.
  36. Jain Sh., Harris J., Ware J. Platelets: linking hemostasis and cancer. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2010. 12: 2362–2367. doi: 10.1161/atvbaha.110.207514.
  37. Stanger B.Z. and Kahn M.L. Platelets and tumor cells: a new form of border control. *Cancer Cell*. 2013. 1: 9–11. doi: 10.1016/j.ccr.2013.06.009.
  38. Schumacher D., Strilic B., Sivaraj K.K, et al. Platelet-derived nucleotides promote tumor-cell transendothelial migration and metastasis via P2Y2 receptor. *Cancer Cell*. 2013. 24: 130–137. doi: 10.1016/j.ccr.2013.05.008.

***Сведения об авторах:***

1. **Марковский Александр Викторович**, к.м.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики Научно-исследовательского института молекулярной медицины, e-mail: sorcerer-asy@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-9918-4417, SPIN-код: 2064-9000.
2. **Гурулева Ольга Александровна**, студентка, лечебное дело, e-mail: gurulevao@icloud.com, ORCID ID: 0009-0002-3336-2553.
3. **Колобова Ангелина Владимировна**, студентка, лечебное дело, e-mail: chareot@mail.ru, ORCID ID: 0009-0004-5949-8170.

***Author information:***

1. **Markovsky A.V.**, candidate of Medical Sciences researcher, junior research fellow at the Laboratory of Molecular Genetics of the Research Institute of Molecular Medicine, e-mail: sorcerer-asy@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-9918-4417, SPIN-код: 2064-9000.
2. **Guruleva O.A.**, student, Faculty of General Medicine, e-mail: gurulevao@icloud.com, ORCID ID: 0009-0002-3336-2553.
3. **Kolobova A.V.**, student, Faculty of General Medicine, e-mail: chareot@mail.ru, ORCID ID: 0009-0004-5949-8170.

***Информация***

***Дата опубликования – 27.04.26***