

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.14-002:616-006.04

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЯХ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Савельева А. В., Жиленкова Ю. И., Симакова М. А., Сироткина О. В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Савельева Анна Витальевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: aivanchikhina@mail.ru

Статья поступила в редакцию 27.02.2024
и принята к печати 19.03.2024.

РЕЗЮМЕ

Онкологические больные подвержены повышенному риску венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), которые являются частой причиной смерти у данных пациентов. При этом максимальная частота ВТЭО приходится на опухоли центральной нервной системы, среди которых лидирующие позиции занимают опухоли глиального происхождения [1]. Исследования по выявлению лабораторных биомаркеров повышенного риска ВТЭО проводятся, но на сегодняшний день данные об их роли неоднозначны. Показано, что пациенты с мутацией в гене изоцитратдегидрогеназы (IDH) подвержены меньшему риску ВТЭО, а сама мутация IDH связана с подавлением производства тканевого фактора (ТФ) и подопланина — наиболее изучаемых молекул, ответственных за возникновение тромбоэмболических осложнений в этой группе пациентов [2]. Основные специфические маркеры ВТЭО основаны на иммуногистохимических методах, выполнение которых возможно только при гистологическом исследовании опухолевого материала. Представляется актуальным поиск неинвазивных биомаркеров для оценки риска венозных тромбоэмболических осложнений. В настоящем обзоре освещены имеющиеся сегодня в литературе данные по этой теме.

Ключевые слова: венозные тромбоэмболические осложнения, глиобластома, изоцитратдегидрогеназа, подопланин, тканевый фактор.

Для цитирования: Савельева А.В., Жиленкова Ю.И., Симакова М.А., Сироткина О.В. Молекулярные механизмы венозных тромбоэмболических осложнений при глиальных опухолях центральной нервной системы. Российский журнал персонализированной медицины. 2024;4(2):87-95. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-2-87-95. EDN: QWWNLG

MOLECULAR MECHANISMS OF THROMBOTIC COMPLICATIONS IN GLIAL TUMORS

Savelyeva A. V., Zhilenkova Yu. I., Simakova M. A., Sirotkina O. V.

Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Savelyeva Anna V.,
Almazov National Medical Research
Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: aivanchikhina@mail.ru

Received 27 February 2024; accepted
19 March 2024.

ABSTRACT

Cancer patients are at increased risk of venous thromboembolic complications (VTE), which are the second leading cause of death in these patients. Moreover, the maximum incidence of VTE occurs in tumors of the central nervous system [1]. Research is being conducted to identify laboratory biomarkers of increased risk of VTE, but to date data on their role are ambiguous. Patients with a mutation in the isocitrate dehydrogenase (IDH) gene are at lower risk of VTE, and the IDH mutation is associated with suppression of the production of tissue factor (TF) and podoplanin, the most studied molecules responsible for the occurrence of thromboembolic complications [2]. The main specific markers of VTE are based on immuno-histochemical methods, which are possible only with histological examination of the tumor material. Therefore, it is important to find noninvasive biomarkers that could be used to assess the risk of venous thromboembolic complications. In this review, we will focus on highlighting the accumulated knowledge on this theme.

Key words: glioblastoma, isocitrate dehydrogenase, podoplanin, tissue factor, venous thromboembolic complications.

For citation: Savelyeva AV, Zhilenkova YuI, Simakova MA, Sirotkina OV. Molecular mechanisms of thrombotic complications in glial tumors. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024;4(2):87-95. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-2-87-95. EDN: QWWNLG

Список сокращений: ВТЭО — венозные тромбоэмболические осложнения; ТФ — тканевой фактор; ЦОК — циркулирующие опухолевые клетки; CLEC-2 — рецептор семейства лектиновых типа С; К; IDH1 — изоцитратдегидрогеназа 1.

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования и тромбоз имеют общие патогенетические механизмы возникновения, что было показано еще в 1865 году Арманом Труссо. При онкологии взаимодействие опухолевых клеток с сосудистым эндотелием и компонентами коагуляционного каскада приводит к изменению внутрисосудистой среды на протромботическую и провоспалительную [3]. Гиперкоагуляция при раке увеличивает риск тромбоэмболических осложнений, которые фактически возникают с большей частотой по сравнению с общей популяцией. К настоящему времени установлено, что до 20 % онкологических пациентов переносят венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) [4].

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) у онкологического пациента — собирательное понятие, объединяющее тромбоз поверхностных вен, тромбоз глубоких вен, венозную гангрену и тромбоэмболию легочной артерии. Ассоциированные с раком тромбозы увеличивают летальность и часто являются причиной отказа от хирургического вмешательства или химиотерапии, что неблагоприятно влияет на прогноз [4].

Механизмы развития ВТЭО у онкологических больных представляют собой многофакторный процесс, связанный как с самим пациентом (возраст, длительная иммобилизация, анамнез венозных тромбоэмболических событий, ожирение), так и с опухолью и лечением [5]. Частота развития ВТЭО в том числе зависит от локализации первичного очага и заметно увеличивается при метастазировании опухоли [6]. Наиболее тромбогенными являются злокачественные образования поджелудочной железы, почек, яичников, легких, органов желудочно-кишечного тракта и головного мозга [7]. Поскольку разные типы опухолей характеризуются разной частотой тромбоэмболических осложнений, это наталкивает на мысль о существовании специфических для разных опухолей механизмов тромбозов, при этом максимальная частота ВТЭО приходится на опухоли центральной нервной системы [1].

Прогнозирование ВТЭО является активно изучаемой областью, существуют шкалы оценки риска Khorana, Vienna, PROTECHT и CONKO, которые могут служить основой для принятия клинических

решений и доступны для предикции ВТЭО. Однако эти модели имеют неоднозначную эффективность и требуют дальнейшей доработки для улучшения выявления пациентов с высоким риском ВТЭО. Так, в одном проспективном когортном исследовании на группе онкологических пациентов сравнивались прогностические свойства шкал Khorana, Vienna, PROTECHT и CONKO [8]. Авторы заключили, что результаты прогнозирования не соответствовали истинной частоте развития ВТЭО. Таким образом, неоднозначность данных указывает на необходимость дальнейшего изучения явных механизмов и поиска биомаркеров, которые могут быть использованы для разработки более уточненных и, возможно, даже специфических для типа рака моделей прогнозирования риска.

ФАКТОРЫ ВТЭО ПРИ ГЛИОБЛАСТОМАХ

Глиобластомы (Grade IV по классификации ВОЗ) являются наиболее агрессивными глиальными опухолями ЦНС, характеризующимися самым низким процентом выживаемости за счет как рецидивирования заболевания, так и большого числа ВТЭО [9, 10]. В связи с этим имеющиеся в настоящий момент подходы к стратификации риска ВТЭО у пациентов с глиобластомами и другими опухолями ЦНС предлагают помимо факторов риска, связанных с пациентом, выделять факторы, ассоциированные с опухолью и лечением.

К факторам, непосредственно связанным со опухолью, относят степень ее злокачественности, большой размер, наличие тромбоза прорастающих опухоль сосудов по данным визуализирующих методик, а также отсутствие мутации в гене изоцитратдегидрогеназы 1 (IDH1), выявляемое при морфологическом исследовании интраоперационного образца. Установлено, что IDH1-мутированные раковые клетки экспрессируют высокие уровни D-2-гидроксиглутарата — молекулы, ингибирующей агрегацию тромбоцитов [11]. Среди факторов, ассоциированных с лечением, выделяют биопсию опухоли, ее субтотальную резекцию, использование кортикостероидов, лучевой и химиотерапии. Среди лабораторных данных предлагается обращать внимание на уровень D-димера, тромбоцитов и лейкоцитов [12].

Несмотря на выделенные факторы риска ВТЭО, валидированные шкалы расчета общего риска для пациентов с глиальными опухолями пока отсутствуют, а сложности профилактики также связаны с высокой вероятностью геморрагических осложнений вследствие нейрохирургического лечения.

В связи с этим поиск информативных лабораторных маркеров, которые могли бы с высокой чувствительностью и специфичностью предсказать риск ВТЭО и которые можно было бы использовать для мониторинга терапии антикоагулянтами, продолжается.

Так, в одном крупном проспективном исследовании Thaler J. и соавторы (2014) анализировали биомаркеры для прогнозирования венозной тромбоэмболии у пациентов с глиомами [13]. Изучали тромбоэмболические исходы у 141 пациента с глиомой высокой степени злокачественности, и у 24 (17 %) больных произошел эпизод ВТЭО в 12-месячный период наблюдения. При этом связь с риском развития ВТЭО была обнаружена для следующих параметров: количества лейкоцитов, количества тромбоцитов, Р-селектина, активности фактора VIII и D-димера. В результате лучшая модель оценки риска включала растворимый Р-селектин и низкое количество тромбоцитов. Авторы предположили, что активация глиомой тромбоцитарного гемостаза привела к увеличению растворимого Р-селектина и снижению количества тромбоцитов.

В другом исследовании авторы сделали вывод о том, что скрининг для раннего выявления бессимптомной ВТЭО у нейрохирургических пациентов может быть осуществлен при помощи определения D-димера в плазме крови [14]. A Posch с соавторами (2020) продемонстрировали, что динамическое исследование D-димера может способствовать персонализированной оценке риска ВТЭО у онкологических пациентов (в том числе с глиобластомой): удвоение уровня D-димера в динамике относительно исходного значения было связано с увеличением риска ВТЭО в 2,8 раза (отношение рисков = 2,78, 95 % ДИ, 1,69–4,58, $P < 0,0001$), в то время как у пациентов без ВТЭО уровень D-димера оставался постоянным (167 пациентов, D-димер измерялся исходно и во время 602 последующих посещений). Этот результат не зависел от установленных факторов риска ВТЭО [15].

Кроме того, активно изучается роль тромбоцитов и их влияние на микроокружение глиомы. Многогранное взаимодействие с иммунными клетками говорит об интересной перспективе для тромбоцитов с точки зрения иммунотерапевтических подходов к злокачественной глиоме. Помимо измерения количества тромбоцитов, в последнее десятилетие стало популярным оценивать функцию тромбоцитов в контексте злокачественных заболеваний [16]. Так, было продемонстрировано, что высвобождение содержимого гранул хранения тромбоцитов оказывает мощный ангиогенный эффект на эндотелиальные клетки. Кроме того, стимуляция тромбоцитов АДФ и тромбином (одними из главных

активаторов тромбоцитов) приводит к значительно более высокому уровню фактора роста эндотелия сосудов (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF) — важного проонкогенного сигнального белка, у пациентов с глиобластомой по сравнению со здоровыми людьми [17]. Хотя полученные результаты являются предварительными, они побуждают к дальнейшим исследованиям для выяснения биологической значимости тромбоцитов для скрининга пациентов с глиомами и проспективных исследований с использованием анти-VEGF терапии для оптимизации лечения.

ПОДОПЛАНИН И ВТЭО

В экспериментальных работах показана роль в канцерогенезе гликопротеина подопланина при глиобластомах. Подопланин является трансмембранным сиаломуциноподобным гликопротеином I типа, который при взаимодействии с рецептором CLEC-2 (рецептор семейства лектиновых, англ. C-type lectin-like receptor) на тромбоцитах активирует их. Данный гликопротеин в норме экспрессируется во многих клетках, таких как гломерулярные подоциты, альвеолоциты I типа, мезотелиальные клетки, клетки глии, фибробластные ретикулярные клетки, но не в эндотелии кровеносных сосудов [18]. Однако при патологическом состоянии индуцируется эктопическая экспрессия подопланина, что приводит к адгезии тромбоцитов с последующим тромбозом и воспалением [19]. Так, в одном исследовании на мышах авторы показали, что во время венозного тромбоза в стенке сосуда повышается экспрессия подопланина [20]. Таким образом, взаимодействие подопланин–CLEC-2 может играть главную роль в тромбовоспалении и лишь минимальную роль — в нормальном гемостазе.

Исследование на мышинных моделях также показало, что клетки глиобластомы высвобождают подопланин в виде микровезикул, и повышенный уровень подопланина в плазме был измерен при помощи иммуноферментного анализа [21]. В этом же исследовании помимо экспрессии подопланина в плазме мышей наблюдали повышенный уровень маркера активации тромбоцитов PF4 и снижение количества тромбоцитов. Другие авторы показали, что мыши, несущие опухоль меланомы человека, экспрессирующую подопланин, имели повышенную частоту развития венозного тромбоза, которая могла быть уменьшена с помощью антител, блокирующих подопланин [22]. В совокупности данные исследования демонстрируют, что один из основных путей, по которому опухоли головного мозга увеличивают риск ВТЭО, заключается в экспрес-

сии подопланина с последующей активацией тромбоцитов через CLEC-2.

В исследованиях на людях показано, что экспрессия подопланина опухолью коррелирует с плохим прогнозом в отношении ВТЭО [23]. Авторы статьи методом иммуногистохимии окрасили 213 образцов опухоли головного мозга пациентов, которые наблюдались в течение двух лет. Оказалось, что больные без экспрессии подопланина имели 5 % риск ВТЭО, в то время как у лиц с экспрессией подопланина риск возрастал до 25 %. Кроме того, у пациентов с опухолями, экспрессирующими подоплантин, наблюдалось более низкое количество тромбоцитов, что связывают с тромбоцитопенией потребления и внутриопухолевыми тромбозами, и повышенный уровень D-димера в плазме крови. В литературе можно также найти данные об экспрессии подопланина в глиомах высокой степени злокачественности и ее связи со злокачественным прогрессированием, включая эпителиально-мезенхимальный переход, метастазирование и инвазию [24].

Возможно, подоплантин действительно является тем самым недостающим звеном между опухолью и риском тромбообразования у пациентов с первичными опухолями головного мозга. Однако остается неясным, как экспрессия подопланина в опухолевой ткани головного мозга вызывает тромбоз в отдаленных участках, в системе глубоких вен ног и легочную эмболию. Учитывая нынешний уровень знаний, мы предлагаем несколько возможных объяснений: у пациентов с опухолями головного мозга подоплантин может попадать в кровоток либо в растворимой функционально неактивной форме, либо в составе микровезикул, выделенных опухолью.

Так, подоплантин обнаружен в микровезикулах, секретируемых опухолевыми клеточными линиями [25], а циркулирующие микровезикулы связаны с венозной тромбоземболией у онкологических больных (рис. 1) [26]. Данные, полученные при помощи проточной цитометрии, показали, что в плазме пациентов с колоректальным раком и раком поджелудочной железы подоплантин высвобождается как компонент внеклеточных везикул [27]. В то же время связь между количеством циркулирующих везикул и риском ВТЭО у онкологических больных не установлена.

Растворимая форма подопланина может выделяться в кровоток с поверхности клеток, экспрессирующих подоплантин, и к настоящему времени появился целый ряд исследований уровня растворимого подопланина в крови [28, 29]. Cueni L. N. и коллеги (2010) сообщили, что целевая экспрессия эктодомена подопланина в эпидермисе трансгенных мышей позволяет белку проникать в кровоток и индуциру-

ет микротромбы и тромбоцитопению со случайными кровоизлияниями со смертельным исходом [30]. Однако в большинстве исследований не была продемонстрирована связь между уровнем растворимого подопланина и его экспрессией в опухоли или риском развития ВТЭО, что, по всей видимости, может быть связано с экспрессией подопланина различными тканями, а не только опухолью.

Помимо этого, в крови пациентов с глиобластомой часто обнаруживаются циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК) и, таким образом, ЦОК, экспрессирующие подоплантин, могут отделяться от первичной опухоли и попадать в кровоток [31]. Так, в исследовании Gi T. и соавторов (2023) сравнивались гистопатологические особенности тромбов у пациентов с венозными тромботическими осложнениями при онкологии и без нее. Было показано, что клеточные кластеры раковых клеток в тромбах наблюдались в 27,5 % случаев тромбоза глубоких вен и 29,5 % случаев легочной эмболии. При этом в 44 % тромбов иммуногистохимически определялась экспрессия подопланина [32].

В связи с вышеизложенными фактами, изучение роли подопланина в патогенезе ВТЭО при глиальных опухолях представляется перспективным направлением. Однако вопрос: влияет ли подоплантин на развитие тромбозов напрямую или косвенно — за счет участия в канцерогенезе, и может ли его определение в крови (в растворимой форме или на внеклеточных везикулах) или в опухоли быть маркером риска ВТЭО, остается открытым.

ТФ и ВТЭО

Следующей молекулой, которая активно изучается при ВТЭО у пациентов с глиомами, является тканевой фактор (ТФ). Опухолевые клетки непосредственно активируют гемостаз, экспрессируя большое количество ТФ, способствуя генерации тромбина и облегчая отложение фибрина, создавая микросреду в твердых опухолях, которая защищает раковые клетки от атаки иммунной системы [3].

Высвобождение ТФ не только активирует гемостаз, но и приводит к событиям, имеющим решающее значение для прогрессирования рака, таким как выживание и инвазия клеток, а также процессы ангиогенеза. Данные процессы происходят через активацию рецепторов, активируемых протеазами (англ. Protease-activated receptors, PARs), экспрессируемых опухолевыми и эндотелиальными клетками [33]. Цитоплазматический домен тканевого фактора, по сути, участвует в распространении внутриклеточной сигнализации, влияя на поведение раковых клеток. В частности, комплекс ТФ/

фактор VII протеолитически активирует PAR-2, а сформированный комплекс ТФ-фактор VII-PAR-2 направляет экспрессию метастазов опухоли. Данный комплекс регулирует выживание и миграцию клеток, вызывая в то же время высвобождение проонкогенов, таких как VEGF, а также ИЛ-8 [34].

Сообщается, что транспорт ТФ осуществляется при помощи микровезикул, приводя к активации коагуляционного каскада (рис. 1) [35]. Более высокие уровни микровезикул с ТФ ассоциированы с более высоким риском ВТЭО у онкологических больных и коррелируют с уровнями D-димера и другими биомаркерами активации коагуляции [36]. Был также исследован уровень активности циркулирующих микровезикул с ТФ у пациентов с опухолью головного мозга. Как и ожидалось, более высокий уровень активности микровезикул с ТФ наблюдался у лиц с глиобластомой дикого

типа IDH1 по сравнению с пациентами с мутантной формой IDH1 [11].

С другой стороны, в проспективном когортном исследовании Thaler J. с соавторами (2012) не обнаружили никакой связи между активностью микровезикул, экспрессирующих ТФ, и ВТЭО у больных с различными типами опухолей, в том числе у 119 пациентов с глиобластомой [37]. Тем не менее, данное исследование имело гораздо более длительное время наблюдения (2 года) по сравнению с другими.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОПУХОЛЕЙ ГЛИАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ И ИХ СВЯЗЬ С ВТЭО

Как было сказано выше, больные с глиомами с мутацией в гене изоцитратдегидрогеназы имеют более низкий риск ВТЭО, чем пациенты без данной

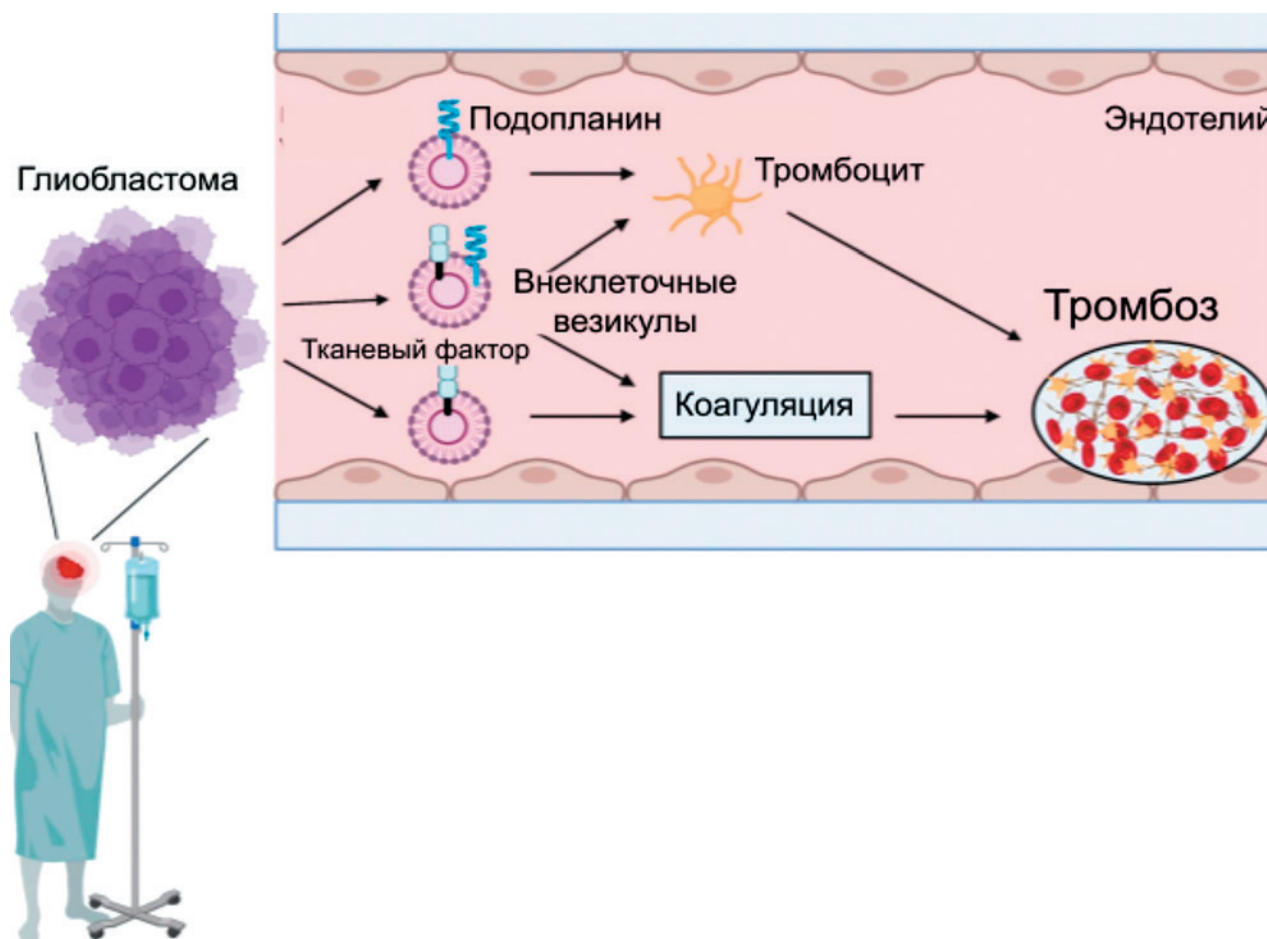


Рис. 1. Основные механизмы ВТЭО у пациентов с глиобластомой (адаптировано из Jasmin J, et al. Epidemiology, biology, and management of venous thromboembolism in gliomas: An interdisciplinary review, 2023)

Figure 1. The main mechanisms of venous thromboembolic complications in patients with glioblastoma

мутации [38]. Исследования предлагают объяснение этому факту. В норме данный фермент в цикле трикарбоновых кислот катализирует окислительное декарбоксилирование изоцитрата с образованием α -кетоглутарата. В глиомах, мутантных по IDH, вместо α -кетоглутарата синтезируется D-2-гидроксиглутарат (D2HG) и потребляется NADPH вместо его синтеза [39]. D2HG ингибирует ферменты, которым обычно необходим α -кетоглутарат в качестве кофактора, такие как диоксигеназы, которые деметилируют ДНК и гистоны [40]. Таким образом, опухоли с мутацией IDH имеют больше ДНК и метилирования гистонов по сравнению с их аналогами дикого типа [41]. Важно отметить, что экспрессия ТФ и подопланина выше в опухолях с диким типом IDH по сравнению с теми, которые содержат мутированный IDH1 [42]. Высокие уровни циркулирующих ТФ и подопланина, как было показано выше, могут увеличить риск ВТЭО. Было также показано, что снижение экспрессии ТФ из-за метилирования генов, опосредованного мутантной формой IDH, может способствовать снижению риска ВТЭО при глиомах. Так, Unruh D. с соавторами (2016) продемонстрировали, что мутации *IDH1/2* связаны со снижением мРНК тканевого фактора и экспрессии белка в глиоме из-за гиперметиличивания гена *F3* (обозначение гена, кодирующего ТФ) [11]. Опухолевые клетки непосредственно активируют гемостаз, экспрессируя ТФ, который способствует генерации тромбина и образованию фибрина [3].

Несмотря на данные о сильной клинической связи между экспрессией подопланина и риском венозных тромбоэмболических осложнений, относительная важность влияния тканевого фактора против подопланина в контексте глиом еще не установлена, и не может быть исключен их синергизм [42]. В одном исследовании, которое непосредственно сравнивало циркулирующие предоперационные уровни ТФ и подопланина с послеоперационными ВТЭО, повышенный уровень ТФ, но не подопланина, был ассоциирован с повышенным риском тромботических осложнений [43]. В то же время было показано, что уровни растворимого рецептора CLEC-2 в плазме у пациентов с глиомами IDH дикого типа были значительно выше, чем в группе с низкой экспрессией подопланина или без нее у лиц с мутантным IDH [44]. Кроме того, у пациентов с глиомами IDH дикого типа индекс C2PAC (отношение уровня растворимого рецептора CLEC-2 к количеству тромбоцитов) у пациентов с ВТЭО был значимо выше, чем у больных без ВТЭО. Таким образом, авторы предполагают, что индекс C2PAC является потенциальным маркером для выявления риска ВТЭО у пациентов с глиобластомой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, опухоли глиального происхождения характеризуются гиперкоагуляционным состоянием крови, ассоциированным с молекулярным типом опухоли, процессами прогрессирования и метастазирования. Помимо таких известных лабораторных маркеров венозных тромбозов, как D-димер и тканевой фактор, на сегодняшний день получены данные о роли подопланина в реализации ВТЭО. В этой связи дальнейшее изучение его роли в патогенезе тромбообразования является перспективным направлением наравне с поиском простых лабораторных маркеров риска ВТЭО при глиальных опухолях центральной нервной системы.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Khorana AA, et al. Cancer-associated venous thromboembolism //Nature Reviews Disease Primers. 2022. Vol. 8. No. 1. P. 11.
2. Jo J, et al. Epidemiology, biology, and management of venous thromboembolism in gliomas: An interdisciplinary review //Neuro-oncology. 2023. P. noad059.
3. Falanga A, Marchetti M, Russo L. The mechanisms of cancer-associated thrombosis //Thrombosis research. 2015. Vol. 135. P. S8–S11.
4. Сомонова О.В. и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических больных //Злокачественные опухоли. 2021. Vol. 11. No. 3S2–2. P. 145–155.
5. ESC Scientific Document Group et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) //European heart journal cardiovascular Imaging. 2022. Vol. 23. No. 10. P. E333–E465.
6. Lyman GH, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer //Blood advances. 2021. Vol. 5. No. 4. P. 927–974.
7. Khorana AA, et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients //Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. 2007. Vol. 110. No. 10. P. 2339–2346.

8. van Es N, et al. Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: a prospective cohort study // *haematologica*. 2017. Vol. 102. No. 9. P. 1494.
9. Lyman GH, Carrier M, Ay C. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer (vol 5, pg 927, 2021) // *Blood advances*. 2021. Vol. 5. No. 7. P. 1953–1953.
10. Ostrom QT, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2012–2016 // *Neuro-oncology*. 2019. Vol. 21. No. Supplement_5. P. v1–v100.
11. Unruh D, et al. Mutant IDH1 and thrombosis in gliomas // *Acta neuropathologica*. 2016. Vol. 132. P. 917–930.
12. Riedl J, Ay C. Venous thromboembolism in brain tumors: risk factors, molecular mechanisms, and clinical challenges // *Seminars in thrombosis and hemostasis*. Thieme Medical Publishers, 2019. Vol. 45. No. 04. P. 334–341.
13. Thaler J, et al. Biomarkers predictive of venous thromboembolism in patients with newly diagnosed high-grade gliomas // *Neuro-oncology*. 2014. Vol. 16. No. 12. P. 1645–1651.
14. Aishima K, Yoshimoto Y. Screening strategy using sequential serum D-dimer assay for the detection and prevention of venous thromboembolism after elective brain tumor surgery // *British Journal of Neurosurgery*. 2013. Vol. 27. No. 3. P. 348–354.
15. Posch F, et al. Dynamic assessment of venous thromboembolism risk in patients with cancer by longitudinal D-Dimer analysis: A prospective study // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020. Vol. 18. No. 6. P. 1348–1356.
16. Marx S, et al. The role of platelets in cancer pathophysiology: focus on malignant glioma // *Cancers*. 2019. Vol. 11. No. 4. P. 569.
17. Di Vito C, et al. Platelets from glioblastoma patients promote angiogenesis of tumor endothelial cells and exhibit increased VEGF content and release // *Platelets*. 2017. Vol. 28. No. 6. P. 585–594.
18. Ugorski M, Dziegiel P, Suchanski J. Podoplanin—a small glycoprotein with many faces // *American journal of cancer research*. 2016. Vol. 6. No. 2. P. 370.
19. Suzuki-Inoue K. Platelets and cancer-associated thrombosis: focusing on the platelet activation receptor CLEC-2 and podoplanin // *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book*. 2019. Vol. 2019. No. 1. P. 175–181.
20. Payne H, et al. Mice with a deficiency in CLEC-2 are protected against deep vein thrombosis // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2017. Vol. 129. No. 14. P. 2013–2020.
21. Tawil N, et al. Glioblastoma cell populations with distinct oncogenic programs release podoplanin as pro-coagulant extracellular vesicles // *Blood advances*. 2021. Vol. 5. No. 6. P. 1682–1694.
22. Wang X, et al. Blocking podoplanin inhibits platelet activation and decreases cancer-associated venous thrombosis // *Thrombosis Research*. 2021. Vol. 200. P. 72–80.
23. Riedl J, et al. Podoplanin expression in primary brain tumors induces platelet aggregation and increases risk of venous thromboembolism // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2017. Vol. 129. No. 13. P. 1831–1839.
24. Mir Seyed Nazari P, et al. Combination of isocitrate dehydrogenase 1 (IDH 1) mutation and podoplanin expression in brain tumors identifies patients at high or low risk of venous thromboembolism // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2018. Vol. 16. No. 6. P. 1121–1127.
25. Carrasco-Ramírez P, et al. Podoplanin is a component of extracellular vesicles that reprograms cell-derived exosomal proteins and modulates lymphatic vessel formation. *Oncotarget*. 2016; 7:16070.
26. Falanga A, et al. Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2017; 118:79–83.
27. Mege D, et al. The origin and concentration of circulating microparticles differ according to cancer type and evolution: A prospective single-center study. *International journal of cancer*. 2016; 138:939–948.
28. Zhao X, et al. Plasma soluble podoplanin is a novel marker for the diagnosis of tumor occurrence and metastasis // *Cancer science*. 2018. Vol. 109. No. 2. P. 403–411.
29. Zhu X, et al. The detection of plasma soluble podoplanin of patients with breast cancer and its clinical signification // *Cancer Management and Research*. 2020. P. 13207–13214.
30. Cueni LN, et al. Podoplanin-Fc reduces lymphatic vessel formation in vitro and in vivo and causes disseminated intravascular coagulation when transgenically expressed in the skin // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2010. Vol. 116. No. 20. P. 4376–4384.
31. Chistiakov DA, Chekhonin VP. Circulating tumor cells and their advances to promote cancer metastasis and relapse, with focus on glioblastoma multiforme // *Experimental and molecular pathology*. 2018. Vol. 105. No. 2. P. 166–174.
32. Gi T, et al. Histopathological features of cancer-associated venous thromboembolism: presence of intrathrombus cancer cells and prothrombotic factors // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2023. Vol. 43. No. 1. P. 146–159.

33. Ruf W, et al. Tissue factor and cell signalling in cancer progression and thrombosis //Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2011. Vol. 9. P. 306–315.

34. Lima LG, Monteiro RQ. Activation of blood coagulation in cancer: implications for tumour progression //Bioscience reports. 2013. Vol. 33. No. 5. P. e00064.

35. Nomura S, et al. Microparticles as biomarkers of blood coagulation in cancer //Biomarkers in cancer. 2015. Vol. 7. P. BIC. S30347.

36. Geddings JE, Mackman N. Tumor-derived tissue factor–positive microparticles and venous thrombosis in cancer patients //Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2013. Vol. 122. No. 11. P. 1873–1880.

37. THALER J, et al. Microparticle-associated tissue factor activity, venous thromboembolism and mortality in pancreatic, gastric, colorectal and brain cancer patients //Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2012. Vol. 10. No. 7. P. 1363–1370.

38. Burdett KB, et al. Determining venous thromboembolism risk in patients with adult-type diffuse glioma //Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2023. Vol. 141. No. 11. P. 1322–1336.

39. Dang L, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate //Nature. 2009. Vol. 462. No. 7274. P. 739–744.

40. Xu W, et al. Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of α -ketoglutarate-dependent dioxygenases //Cancer cell. 2011. Vol. 19. No. 1. P. 17–30.

41. Wang P, et al. Mutations in isocitrate dehydrogenase 1 and 2 occur frequently in intrahepatic cholangiocarcinomas and share hypermethylation targets with glioblastomas //Oncogene. 2013. Vol. 32. No. 25. P. 3091–3100.

42. Tawil N, et al. Glioblastoma cell populations with distinct oncogenic programs release podoplanin as pro-coagulant extracellular vesicles //Blood advances. 2021. Vol. 5. No. 6. P. 1682–1694.

43. Burdett KB, et al. Determining venous thromboembolism risk in patients with adult-type diffuse glioma //Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2023. Vol. 141. No. 11. P. 1322–1336.

44. Ando K, et al. Elevated ratio of C-type lectin-like receptor 2 level and platelet count (C2PAC) aids in the diagnosis of post-operative venous thromboembolism in IDH-wildtype gliomas //Thrombosis Research. 2023. Vol. 223. P. 36–43.

Информация об авторах:

Савельева Анна Витальевна, младший научный сотрудник НИГ кардиоонкологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Жиленкова Юлия Исмаиловна, к.м.н., доцент кафедры лабораторной медицины с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Симакова Мария Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник-руководитель НИГ кардиоонкологии, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Сироткина Ольга Васильевна, д.б.н., профессор кафедры лабораторной медицины с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Savelyeva Anna V., Junior Researcher, Research Group of Cardio-Oncology, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Zhilenkova Yuliya I., PhD, Associate Professor of the Department of Laboratory Medicine and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Simakova Maria A., Candidate of Medicine, Head, Senior Researcher at the National Research Institute of Cardio-Oncology, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Sirotkina Olga V., D.Sc., professor of Department of Laboratory Medicine and Genetics, Almazov National Medical Research Centre.