

АНАЛИЗ СРЕДНЕГО ОБЪЕМА ТРОМБОЦИТОВ ПРИ НЕОПУХОЛЕВОЙ ПАТОЛОГИИ И РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ, АССОЦИИРОВАННЫХ С СИСТЕМНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Л. А. Наумова

Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

Цель – анализ объема тромбоцитов и скрининговой коагулограммы при неопухолевой патологии и раке шейки матки, ассоциированных и не ассоциированных с системной недифференцированной дисплазией соединительной ткани. **Материал и методы.** Проведен сравнительный статистический анализ (с использованием критерия Манна – Уитни и χ^2 -критерия при $p < 0,05$) объема тромбоцитов, их количества и скрининговой коагулограммы у 204 женщин с неопухолевой патологией шейки матки и раком шейки матки при наличии (соответственно, группы 1 и 3) и отсутствии (группы 2 и 4) дисплазии соединительной ткани. **Результаты.** Нарушения в системе крови преобладали в обеих группах с наличием дисплазии соединительной ткани: в первой группе статистически значимо чаще, чем в третьей, и в 2 раза чаще, чем во второй, имели место тромбоцитоз и увеличение протромбинового индекса, характеризующие склонность к гиперкоагуляции. В обеих группах с раком шейки матки, независимо от наличия дисплазии соединительной ткани, преобладали анемия и гиперфибриногенемия. Статистически значимое увеличение объема тромбоцитов в группах с дисплазией соединительной ткани отмечено не только в сопоставлении с соответствующими группами без дисплазии, но и в группах с раком шейки матки. Выявленные тенденции к гиперкоагуляции и увеличению объема тромбоцитов (как при наличии дисплазии соединительной ткани, так и при раке шейки матки) могут иметь значение для оценки связи с особенностями течения патологического процесса и его лечения, что требует продолжения исследований.

Ключевые слова: объем тромбоцитов, неопухолевая патология и рак шейки матки, системная недифференцированная дисплазия соединительной ткани.

Шифр специальности: 14.03.03 Патологическая физиология.

Автор для переписки: Наумова Людмила Алексеевна, e-mail: naumovala@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Тромбоциты (Тр) – небольшие (размер около 2–4 мкм), но чрезвычайно реактивные структурные элементы системы крови с многочисленными и разнообразными функциями: участие в гемостазе, процессах воспаления, фиброобразования и канцерогенеза [1–4]. Образуя псевдоподии, Тр первыми появляются в очагах повреждения ткани и развития воспаления и, благодаря дегрануляции, высвобождают широкий спектр биологически активных веществ (аденозиндифосфат (ADP); тромбосан А2 (ТХА2); фактор, активирующий Тр (PAF), или ацетил-глицерил-эфир-фосфорил-холин), в том числе цитокинов (ЦК): ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α [3]. Циркуляция Тр в кровотоке составляет от 7 до 10 дней [1].

Тр образуются в процессе тромбоцитопоэза и представляют собой безъядерные дискоидальные фрагменты цитоплазмы мегакариоцитов – крупных клеток костного мозга миелоидного происхождения. Важную роль в пролиферации и дифференцировке мегакариоцитов играет тромбопоэтин, обуславливающий повторяющиеся процессы эндомитоза, формирование полиплоидного ядра мегакариоцита, усиление клеточного метаболизма, образование системы клеточных мембран, органелл и специфических гранул, необходимых для функционирования Тр. Количество и размер образующихся тромбоцитов зависят от степени плоидности мегакариоцитов. Промежуточной формой между мегакариоцитом и Тр является

протромбоцит, представляющий собой длинные цитоплазматические отростки мегакариоцитов, содержащие органеллы, характерные для тромбоцитов, но без четко выраженных пограничных зон [3].

Мегакариоциты активируются и усиленно высвобождают Тр под действием не только тромбопоэтина, но и различных ЦК: G-CSF (гранулоцитарный колониобразующий фактор); M-CSF (макрофагальный колониестимулирующий фактор); ИЛ-6, который, в частности, действует как через усиление синтеза тромбопоэтина печенью, так и непосредственно на рецепторы мегакариоцитов, что позволяет рассматривать увеличение количества и объема Тр (MPV) в качестве маркеров активности воспалительного процесса при многих заболеваниях [1–2].

Тр играют решающую роль в развитии гиперкоагуляционного состояния при различных видах патологии, в том числе при опухолевом росте. Активированные Тр, формируя тромбоцитарно-опухолевые агрегаты, создают прокоагулянтную среду, позволяющую опухолевым клеткам избежать воздействия иммунной системы. Сложные взаимодействия между Тр, эндотелиальными клетками и лимфоцитами дополнительно стимулируют выработку провоспалительных ЦК и приводят к тромбозу мелких сосудов [2, 5]. Исследования последних лет отражают многогранную роль Тр в канцерогенезе: они определяют рост опу-

холи, неоангиогенез, процессы опухолевой инвазии и метастазирования [1–2]. Вместе с тем выделяемые Тр биологически активные вещества могут индуцировать цитотоксическое действие на опухолевые клетки и усиливать их апоптоз [1, 5]. MPV может представлять важную информацию о динамике и прогнозе при многих заболеваниях (болезнях сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, аутоиммунной патологии, сахарном диабете, раках различной органной локализации) [2–3]. Так, увеличение MPV при сердечно-сосудистых заболеваниях ассоциируется с увеличением риска острых сердечных инцидентов (в частности, инсультов), увеличением смертности после острой ишемии и чрескожных кардиохирургических вмешательств. Снижение MPV также может быть связано с микротромбообразованием (расхождение гранул Тр) и активностью аутоиммунного процесса [3].

Таким образом, отклонения в количестве, морфологии и функциональной активности Тр зависят от факторов, влияющих на плоидность мегакариоцитов, зрелость клеток-предшественников (протромбоцитов), а также активации и «износа» Тр в процессе свертывания и воспаления [3].

Необходимо отметить, что анализ количества Тр и MPV не был основной целью нашего исследования, посвященного изначально изучению особенностей состояния экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) и нарушений эпителио-стромальных отношений при раке шейки матки (РШМ), ассоциированном с дисплазией соединительной ткани (ДСТ), но выявленное прежде всего в группах с ДСТ увеличение MPV инициировало интерес к этому феномену.

Цель – анализ объема тромбоцитов и скрининговой коагулограммы при неопухолевой патологии и раке шейки матки, ассоциированных и не ассоциированных с системной недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

Таким образом, теоретически в исследовании появляются как минимум два аспекта, в которых могут рассматриваться нарушения структурно-функционального состояния Тр. Первый из них определяется наличием ДСТ, характеризующейся генетически детерминированными врожденными или приобретенными дефектами компонентов ЭЦМ – структурных белков соединительной ткани, в том числе протеогликанов и гликопротеинов, ферментов их синтеза и распада, факторов роста и их рецепторов [6]. Важно помнить, что система крови является производным мезенхимы и, наряду с жировой тканью, одной из разновидностей соединительной ткани; отсюда неслучайно нередкое сочетание ДСТ с многочисленными гематологическими синдромами, в основе которых лежат мезенхимальные цитопатии [6–9]. Второй аспект объяснений нарушения структурно-функционального состояния Тр определяется наличием опухолевого процесса (а именно РШМ) и теоретически формированием взаимного влияния клеток опухоли и клеток ее микроокружения, включающего и Тр.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование результатов обследования 204 женщин в возрасте от 22 до 64 лет ($40,1 \pm 1,4$ года), наблюдавшихся в кабинете патологии шейки матки женской консультации БУ

ANALYSIS OF MEAN PLATELET VOLUME IN NONNEOPLASTIC PATHOLOGY AND CERVICAL CANCER ASSOCIATED WITH SYSTEMIC DYSPLASIA OF CONNECTIVE TISSUE

L. A. Naumova

Surgut State University, Surgut, Russia

The study aims to analyze the platelet volume and screening coagulogram in nonneoplastic pathology and cervical cancer, associated and non-associated with systemic non-differential dysplasia of connective tissue. **Material and methods.** The comparative statistical analysis (with Mann-Whitney test and Chi-squared test with $p < 0.05$) of platelet volume, their quantity and screening coagulogram in 204 women with nonneoplastic pathology of cervix and cervical cancer with (1st and 3rd groups, accordingly) and without (2nd and 4th groups) dysplasia of connective tissue has been carried out. **Results.** Disturbances in the blood system prevailed in both groups with dysplasia of connective tissue: thrombocytosis and increase in prothrombin ratio that characterize tendency for hypercoagulability were statistically significantly higher in the 1st group than in the 3rd group and twice as frequent in the 1st group than in the 2nd group. Anemia and hyperfibrinogenemia prevailed in both groups with cervical cancer, with or without dysplasia of connective tissue. Statistically significant increase in platelet volume in groups with dysplasia of connective tissue is recorded not only in comparison with corresponding groups without dysplasia but also in groups with cervical cancer. Detected tendencies for hypercoagulability and increase in platelet volume (both in dysplasia of connective tissue and in cervical cancer) can possess significance for assessment of connection with features of pathological process flow and its treatment, which requires the further research.

Keywords: platelet volume, nonneoplastic pathology and cervical cancer, systemic non-differentiated dysplasia of connective tissue.

Code: 14.03.03 Pathophysiology.

Corresponding Author: Lyudmila A. Naumova, e-mail: naumovala@yandex.ru

ХМАО-Югры «Сургутская городская клиническая поликлиника № 1» или находившихся на лечении в БУ ХМАО-Югры «Сургутская окружная клиническая больница» в период с 2016 по 2020 г. с неопухолевой патологией или РШМ. Из них 64 пациентки с неопухолевой патологией (цервикальная эктопия, лейкоплакия, цервикальная интраэпителиальная неоплазия) шейки матки (НПШМ) и фенотипическими, в том числе висцеральными, признаками ДСТ, документированными данными инструментальных методов исследования (УЗИ внутренних органов, Эхо-кардиография и др.), составили группу 1; 60 женщин с РШМ и признаками ДСТ – группу 3; 42 женщины с НПШМ и 38 пациенток с РШМ без признаков ДСТ в обоих случаях – группы 2 и 4 соответственно (ставшие своеобразными группами сравнения для групп 1 и 3). Во всех случаях проводилось гинекологическое и общеклиническое обследование больных, по показаниям включавшее исследование скрининговой коагулограммы и MPV (гематологический анализатор МЕК 6400, Япония).

Критерием включения больных в исследование было наличие у них неопухолевой (группы 1 и 2) или опухолевой (верифицированный диагноз РШМ) патологии шейки матки (группы 3 и 4). Для групп 1 и 3 также наличие признаков системной недифференцированной ДСТ, подтвержденной данными осмотра и инструментальных методов исследования. Получено добровольное информированное согласие всех больных на использование в работе результатов их обследования в клинике, а также разрешение этического комитета БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет» (протокол № 15 от 15.05.2019).

Все четыре группы были сопоставимы по возрасту больных (средний возраст по группам соответственно равен $40,4 \pm 1,4$; $37,4 \pm 1,4$; $40,4 \pm 1,4$ и $42,3 \pm 1,2$ года), группа 1 (НПШМ, ДСТ+) и группа 2 (НПШМ, ДСТ-) – по частоте выявления цервикальной эктопии (по группам – 81,2 и 80,4 %) и половых инфекций (53,6 и 66,7 %), в том числе инфицированности онкогенными штаммами вируса папилломы человека (ВПЧ) – 65,2 и 71,70 % случаев. Частота инфицирования ВПЧ в группах с РШМ (группы 3 и 4) была выше (91,3 и 89,5 % соответственно), но только в группе 3 статистически значимо по сравнению с группой 1 ($p_{1-3} = 0,0121$).

У пациенток группы 1 и 3 в большинстве случаев (79,2 и 59,1 %) имела место диагностически значимая ДСТ со стигматизацией трех и более органов разных систем [10] или генерализованная форма ДСТ [6] с преобладанием стигматизации: органов сердечно-сосудистой системы (84,1 и 31,8 %), костно-мышечной (79,7 и 57,6 %), пищеварительной (31,9 и 25,8 %) и мочеполовой системы (73,9 и 19,7 %) соответственно; среди стигм последней преобладали нефроптоз, гипоплазия и/или опущение половых органов. Различия в частоте и характере стигматизации различных систем в этих группах могут объясняться как различным объемом проводимых по назначению лечащего врача исследований, позволяющих выявлять висцеральные стигмы ДСТ, так и разнообразием соединительнотканых нарушений при системной недифференцированной ДСТ – заболеваний полигенно-многофакторной природы, обусловленных суммирующим действием функциональных полиморфных аллелей большого числа генов [10].

Сравнительный статистический анализ выполняли с использованием программы Statistica 10.0

и Microsoft Excel 2010. После определения типа распределения полученных данных методом Шапиро – Уилка для сравнения полученных результатов (значений MPV) использовали непараметрический критерий Манна – Уитни с определением медианы (Me), первого (Q1) и третьего (Q3) квартилей. Для сравнительного анализа качественных показателей (частота выявления различных проявлений процесса или симптомов), представленных в виде доли (%) от числа наблюдений, в каждой группе использовали χ^2 -критерий, в том числе с поправкой Йетса, и точный критерий Фишера (F). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез был принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного анализа показали, что нарушения в системе крови по оцениваемым показателям чаще имели место в группах с ДСТ (как при отсутствии, так и при наличии опухолевого процесса), или в группе 1 (НПШМ, ДСТ+) и группе 3 (РШМ, ДСТ+) (табл.). В частности, это относится к частоте встречаемости увеличения MPV (выше референсных значений лаборатории исследования).

При этом у пациенток в группе 1 статистически значимо чаще, чем в группе 3, и в два раза чаще, чем в группе 2, отмечен тромбоцитоз и увеличение протромбинового индекса (ПТИ), характеризующие наклонность к гиперкоагуляции. Вместе с тем в группе 1 (также чаще, чем в остальных группах) имели место случаи с тромбоцитопенией, что отражает характерное для пациентов с ДСТ разнообразие нарушений в системе гемостаза [6].

В группах 3 и 4 с РШМ особенности, связанные с наличием ДСТ (кроме увеличения MPV), нивелировались: в обеих группах с РШМ преобладали анемия и гиперфибриногенемия, отражающая как активность воспаления, так и нарастающую тенденцию к гиперкоагуляции (табл.).

Ряд исследований свидетельствует, что развитие опухолевого процесса влияет на активацию Тр, их количество и морфологические параметры. Частота реактивного тромбоцитоза, в зависимости от типа опухоли при раках различной органной локализации, может достигать 10–57 % [4], что ассоциируется с плохим прогнозом и связано с многочисленными проопухолевыми эффектами Тр: защита от цитолитического действия NK-клеток, усиление неоангиогенеза, влияние факторов Тр (прежде всего TGF β – трансформирующего фактора роста β) на развитие эпителио-мезенхимального перехода, определяющего инвазивные свойства опухоли и метастазирование [1, 4, 5]. Вместе с тем общее количество Тр определяется балансом между скоростью их производства и потребления и даже при высоко агрессивных фенотипах рака может оставаться в пределах нормы при наличии эффективных компенсаторных механизмов [2]. В целом роль Тр в процессе опухолевого роста оказывается неоднозначной, сложной и до конца не выясненной [4].

Особое внимание в группах с ДСТ (группы 1 и 3) обращает на себя увеличение MPV, при этом статистически значимое увеличение MPV отмечается не только в сопоставлении с соответствующими группами сравнения (группы 2 и 4 без ДСТ), но и в группах с РШМ в сравнении с соответствующими группами без рака, то есть группами с НПШМ (рис.).

Частота изменений отдельных показателей системы крови (%)

Показатель	Группа 1 (НПШМ, ДСТ+)	Группа 2 (НПШМ, ДСТ-)	Группа 3 (РШМ, ДСТ+)	Группа 4 (РШМ, ДСТ-)	P_{1-2} (χ^2/F)	P_{1-3}	P_{2-4}	P_{3-4}
↑ MPV (fL)	12 (92,3) 2* (n1 = 13)	0 (n2 = 13)	17 (81,0) 4* (n3 = 21)	2 (12,5) (n4 = 16)	0,0000 (0,0000)	0,3527 (0,6816)	0,2956 (0,4876)	0,0001 (0,0000)
↑ PLT (г/л)	9 (14,1) 3* (n1 = 64)	3 (7,1) (n2 = 42)	2 (3,3) (n3 = 60)	1 (2,6) (n4 = 38)	0,4316 (0,62)	0,0346 (0,0553)	0,1373 (0,6172)	0,6672 (0,9999)
↓ PLT (г/л)	4 (6,3) (n1 = 64)	1 (2,4) (n2 = 42)	0 (n3 = 60)	1 (2,6) (n4 = 38)	0,6460 (0,6460)	0,0677 (0,1197)	0,0677 (0,1197)	0,3878 (0,3877)
↑ ПТИ (70–130 %)	10 (16,4) 2*3* (n1 = 61)	1 (2,5) (n2 = 40)	2 (3,9) (n3 = 51)	0 (n4 = 31)	0,0253 (0,0462)	0,0313 (0,0620)	0,5634 (0,9999)	0,2475 (0,5239)
↓ ПТИ (70–130 %)	0 (n1 = 61)	0 (n2 = 40)	2 (3,9) (n3 = 51)	1 (3,2) (n4 = 31)	0	0,2051 (0,2051)	0,4366 (0,4366)	0,6815 (0,9999)
↑ фибриноген (г/л)	12 (19,6) 3* (n1 = 61)	5 (12,5) 4* (n2 = 40)	20 (39,2) (n3 = 51)	17 (54,8) (n4 = 31)	0,2542 (0,4222)	0,0385 (0,0000)	0,0004 (12,73)	0,2503 (1,32)
↓ гемоглобин (г/л)	2 (3,2) 3* (n1 = 64)	1 (2,4) 4* (n2 = 42)	21 (35,5) (n3 = 60)	15 (39,5) (n4 = 38)	0,6549 (0,9999)	0,0000 (0,0000)	0,0000 (0,0000)	0,8161 (0,05)

Примечание: MPV – объем тромбоцитов; PLT – количество тромбоцитов; ПТИ – протромбиновый индекс; * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) в сравнении; 1* – с группой 1; 2* – с группой 2; 3* – с группой 3; 4* – с группой 4.

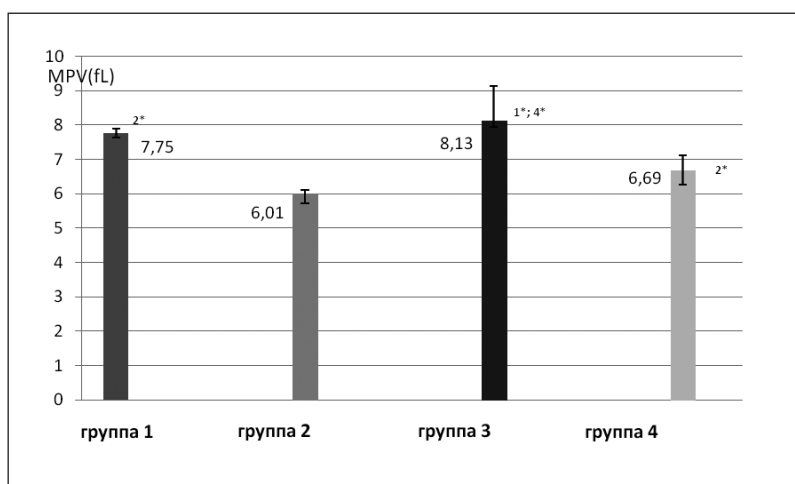


Рисунок. Объем тромбоцитов крови в исследуемых группах

Примечание: референсные значения MPV лаборатории, выполнявшей общий анализ крови – 6,0–7,2 fL; данные представлены как Me, первый (Q1) и третий (Q3) квартиль; * – статистически значимые различия ($p < 0,05$); 1* – с группой 1 (НПШМ, ДСТ+); 2* – с группой 2 (НПШМ, ДСТ-); 4* – с группой 4 (РШМ, ДСТ-).

В физиологических условиях MPV обратно пропорционален количеству тромбоцитов, увеличение выработки тромбоцитов сопровождается уменьшением их среднего объема. В патологии это соотношение нарушается. MPV коррелирует с активностью тромбоцитов и рассматривается как маркер активности тромбоцитов и повышенного риска тромбообразования, увеличение MPV коррелирует с повышенной агрегацией тромбоцитов, усиленным синтезом и высвобо-

ждением ТХА2 и β -тромбоглобулина [3, 5]. Снижение MPV рассматривается как результат повышенного потребления больших Тр в очаге воспаления, в частности MPV коррелирует с маркерами воспаления – СРБ и скоростью оседания эритроцитов [3, 5]. Высокие значения MPV коррелируют с тромбозом у онкологических больных, что, вероятно, связано с увеличением количества рецепторов фибриногена на крупных тромбоцитах. В то же время воспаление, ассоцииру-

яющееся с опухолевым процессом, может приводить к чрезмерному потреблению Тр и, как следствие, к снижению MPV. Снижение MPV также может быть результатом участия Тр в ангиогенезе, миграции и инвазии раковых клеток [3].

Связь ДСТ с сосудистыми аномалиями и нарушениями в системе гемостаза, прежде всего тромбоцитопатиями, хорошо известна и базируется на генетических мутациях и нуклеотидных полиморфизмах, причастных к аномалиям компонентов ЭЦМ (коллагена, протеогликанов, гликопротеинов, а также разнообразных матриксных металлопротеиназ и др.). Так, коллаген, как главный структурный компонент сосудистой стенки, непосредственно участвует в активации Тр и индуцирует процесс первичного гемостаза, при этом различные типы коллагена (как и его аномальные варианты при ДСТ) обладают разной активностью в отношении Тр, определяя нарушения процесса гемостаза [6].

Нарушения гемостаза могут быть также связаны с гликозаминогликанами субэндотелиального ЭЦМ, в частности гепарансульфатом и дерматансульфатом, которые, связываясь с кофактором гепарина – антитромбином, – препятствуют образованию тромбина и нарушают процесс гемокоагуляции [6]. Наиболее часто встречающимся сочетанием ДСТ и нарушений в системе свертывания оказываются полиморфизмы метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR (C677T) и ингибитора активатора плазминогена PAI-1 (6755G > 4G) [8–9].

Таким образом, при изменении состояния различных структурных компонентов соединительной ткани при ДСТ формируются различные механизмы нарушения нормальных процессов гемостаза [6].

Высокая частота сочетаемости ДСТ и гемостазиологических нарушений (частота такого сочетания, по литературным данным, достигает 20–79 %) легла в основу сформулированной в восьмидесятые годы прошлого столетия З. С. Баркаганом концепции гематоме-

зехимальных дисплазий. Ранее A. Duray et al. (1984) предложили рассматривать болезнь Виллебранда как составную часть «мезенхимального синдрома» [6].

Не исключено, что в контексте мезенхимальных цитопатий возможно оценивать и установленные нами ранее статистически значимые различия в плотности фибробластов и относительной поверхностной площади сосудов в подэпителиальной строме биоптатов шейки матки у пациенток группы 1 и 2 с преобладанием этих показателей в биоптатах группы 1 (НПШМ, ДСТ+) [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нарушения в системе гемостаза по оцениваемым показателям преобладали в группах с дисплазией соединительной ткани (как при неопухолевой патологии шейки матки, так и при раке шейки матки) и в целом отражали наклонность к гиперкоагуляции. Вместе с тем при РШМ, не ассоциированном с ДСТ, также отмечена высокая, статистически значимая частота наклонности к гиперкоагуляции в виде гиперфибриногенемии в сравнении с НПШМ. Более чем у трети больных в группах с РШМ выявлены также признаки анемии. Статистически значимое увеличение MPV в группах с ДСТ отмечено не только в сопоставлении с соответствующими группами сравнения без ДСТ, но и в группах с РШМ в сравнении с соответствующими группами без рака, что не исключает изменений структурно-функционального состояния, или активации Тр при обоих процессах – ДСТ и РШМ. Выявленные тенденции к гиперкоагуляции у пациенток с НПШМ и ДСТ и увеличению MPV (при наличии как ДСТ, так и РШМ независимо от наличия ДСТ) могут иметь значение для оценки связи с особенностями течения патологического процесса и его лечения, что требует продолжения исследований.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yan M., Jurasz P. The Role of Platelets in the Tumor Microenvironment: From Solid Tumors to Leukemia // *Biochim Biophys Acta*. 2016. Vol. 1863, Is. 3. P. 392–400. DOI 10.1016/j.bbamcr.2015.07.008.
2. Korniluk A., Koper-Lenkiewicz O. M., Kamińska J., Kemon H., Dymicka-Piekarska V. Mean Platelet Volume (MPV): New Perspectives for an Old Marker in the Course and Prognosis of Inflammatory Conditions // *Mediators Inflamm*. 2019. Vol. 2019. P. 9213074. DOI 10.1155/2019/921307.
3. Shen W.-J., Fu S., Li N., Li L.-L., Cao Z.-G., Li C., Liu T., Wang R.-T. Decreased Mean Platelet Volume Is Associated with Cervical Cancer Development // *APJCP*. 2017. Vol. 18, No. 7. P. 1769–1772. DOI 10.22034/APJCP.2017.18.7.1769.
4. Dymicka-Piekarska V., Koper-Lenkiewicz O. M., Zińczuk J., Kratz E., Kamińska J. Inflammatory Cell-Associated Tumors. Not Only Macrophages (TAMs), Fibroblasts (TAFs) and Neutrophils (TANs) Can Infiltrate the Tumor Microenvironment. The Unique Role of Tumor Associated Platelets (TAPs) // *Cancer Immunol Immunother*. 2021. Vol. 70, Is. 6. P. 1497–1510. DOI 10.1007/s00262-020-02758-7.
5. Wang J.-M., Wang Y., Huang Y.-Q., Wang H., Zhu J., Shi J.-P., Li Y.-F., Wang J.-J., Wang W.-J. Prognostic Values of Platelet-Associated Indicators in Resectable Cervical

REFERENCES

1. Yan M., Jurasz P. The Role of Platelets in the Tumor Microenvironment: From Solid Tumors to Leukemia // *Biochim Biophys Acta*. 2016. Vol. 1863, Is. 3. P. 392–400. DOI 10.1016/j.bbamcr.2015.07.008.
2. Korniluk A., Koper-Lenkiewicz O. M., Kamińska J., Kemon H., Dymicka-Piekarska V. Mean Platelet Volume (MPV): New Perspectives for an Old Marker in the Course and Prognosis of Inflammatory Conditions // *Mediators Inflamm*. 2019. Vol. 2019. P. 9213074. DOI 10.1155/2019/921307.
3. Shen W.-J., Fu S., Li N., Li L.-L., Cao Z.-G., Li C., Liu T., Wang R.-T. Decreased Mean Platelet Volume Is Associated with Cervical Cancer Development // *APJCP*. 2017. Vol. 18, No. 7. P. 1769–1772. DOI 10.22034/APJCP.2017.18.7.1769.
4. Dymicka-Piekarska V., Koper-Lenkiewicz O. M., Zińczuk J., Kratz E., Kamińska J. Inflammatory Cell-Associated Tumors. Not Only Macrophages (TAMs), Fibroblasts (TAFs) and Neutrophils (TANs) Can Infiltrate the Tumor Microenvironment. The Unique Role of Tumor Associated Platelets (TAPs) // *Cancer Immunol Immunother*. 2021. Vol. 70, Is. 6. P. 1497–1510. DOI 10.1007/s00262-020-02758-7.
5. Wang J.-M., Wang Y., Huang Y.-Q., Wang H., Zhu J., Shi J.-P., Li Y.-F., Wang J.-J., Wang W.-J. Prognostic Values of Platelet-Associated Indicators in Resectable Cervical

- Cancer // Dose Response. 2019. Vol. 17, Is. 3. DOI 10.1177/1559325819874199.
6. Кадурина Т. И., Горбунова В. Н. Дисплазия соединительной ткани : руководство для врачей. СПб. : Элби, 2009. 703 с.
 7. Смольнова Т. Ю., Савельев С. В., Яковлева Н. И., Гришин В. Л., Барабанов В. М. Феномен генерализованной цитопатии у пациенток с опущением и выпадением внутренних половых органов как фенотипическое проявление синдрома дисплазии соединительной ткани на тканевом уровне // Мед. вестник Северного Кавказа. 2008. Т. 8, № 2. С. 264–267.
 8. Кудинова Е. Г., Мамонт А. П. Наследственные нарушения соединительной ткани и семейный рак: есть ли взаимосвязь? // Архив внутренней медицины. 2015. № 4. С. 25–30. DOI 10.20514/2226-6704-2015-0-4-25-30.
 9. Кудинова Е. Г. Канцерогенез и нарушение коллагенообразования // Мед. вестник Северного Кавказа. 2016. Т. 11, № 2. С. 330–334. DOI 10.14300/mnnc.2016.11069.
 10. Аббакумова Л. Н., Арсентьев В. Г., Гнусаев С. Ф., Иванова И. И., Кадурина Т. И., Трисветова Е. Л., Чемоданов В., Чухловина М. Л. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения : Рос. рекомендации // Педиатр. 2016. Т. 7, № 2. С. 5–39. DOI 10.17816/PED725-39.
 11. Наумова Л. А., Стародумова В. В. Сравнительное исследование плотности фибробластов при неопухолевой патологии шейки матки на фоне дисплазии соединительной ткани // Урал. мед. журнал. 2020. № 2. С. 131–135. DOI 10.25694/URMJ.2020.02.31.
 - Cancer // Dose Response. 2019. Vol. 17, Is. 3. DOI 10.1177/1559325819874199.
 6. Kadurina T. I., Gorbunova V. N. Displaziia soedinitelnoi tkani : rukovodstvo dlia vrachei. St. Petersburg : Elbi, 2009. 703 p. (In Russian).
 7. Smolnova T. Yu., Savelev S. V., Yakovleva N. I., Grishin V. L., Barabanov V. M. Fenomen generalizovannoi tsitopatii u patsientok s opushcheniem i vypadeniem vnutrennikh polovykh organov kak fenotipicheskoe proiavlenie sindroma displazii soedinitelnoi tkani na tkanevom urovne // Med. vestnik Severnogo Kavkaza. 2008. Vol. 8, No. 2. P. 264–267. (In Russian).
 8. Kudinova E. G., Mamont A. P. Nasledstvennye narusheniia soedinitelnoi tkani i semeinyi rak: est li vzaimosviaz? // The Russian Archives of Internal Medicine. 2015. No. 4. P. 25–30. DOI 10.20514/2226-6704-2015-0-4-25-30. (In Russian).
 9. Kudinova E. G. Carcinogenesis and Violation of Collagen // Med. vestnik Severnogo Kavkaza. 2016. Vol. 11, No. 2. P. 330–334. DOI 10.14300/mnnc.2016.11069. (In Russian).
 10. Abbakumova L. N., Arsentev V. G., Gnusaev S. F., Ivanova I. I., Kadurina T. I., Trisvetova E. L., Chemodanov V., Chukhlovina M. L. Multifactorial and Hereditary Connective Tissue Disorders in Children. Diagnostic Algorithms. Management Tactics. Russian Guidelines // Pediatrician (St. Petersburg). 2016. Vol. 7, No. 2. P. 5–39. DOI 10.17816/PED725-39. (In Russian).
 11. Naumova L. A., Starodumova V. V. Sravnitelnoe issledovanie plotnosti fibroblastov pri neopukholevoi patologii sheiki matki na fone displazii soedinitelnoi tkani // Ural Medical Journal. 2020. No. 2. P. 131–135. DOI 10.25694/URMJ.2020.02.31. (In Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Наумова Людмила Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии и общей патологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

ORCID: 0000-0003-1145-3710.

E-mail: naumoval@yandex.ru

ABOUT THE AUTHOR

Lyudmila A. Naumova – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Department of Pathophysiology and General Pathology, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

ORCID: 0000-0003-1145-3710.

E-mail: naumoval@yandex.ru