

intervertebral discs. St. Petersburg: FOLIANT, 2011; 272 p. Russian (Новосельцев С. В., Малиновский Е. Л. Основы консервативного лечения пациентов с грыжами поясничных межпозвоночных дисков. СПб.: ФОЛИАНТ, 2011; 272 с.).

46. Vasilyeva LF. Functional blocks of joints of the spine and extremities. Novokuznetsk, 1999; 159 p. Russian (Васильева Л. Ф. Функциональные блоки суставов позвоночника и конечностей. Новокузнецк, 1999; 159 с.).

47. Walter D. Applied kinesiology. St. Petersburg: Zvezda, 2011; 650 p. Russian (Вальтер Д. Прикладная кинезиология. СПб.: Звезда, 2011; 650 с.).

48. Novoseltsev SV. Pathobiomechanics of lumbar spine in patients with lumbar disc herniation (clinic, therapeutic tactics):

DSc abstract. St. Petersburg, 2012; 32 p. Russian (Новосельцев С. В. Патобиомеханика поясничного отдела позвоночника у пациентов с грыжами поясничных дисков (клиника, лечебная тактика): автореф. дис.... д-ра мед. наук. СПб., 2012; 32 с.).

49. Medentsov VA, Komleva NE, Mokhov D. E. The efficiency of osteopathic treatment of machine operators with professional lumbosacral radiculopathy. Manual Therapy Journal 2014; 56 (4): 32–8. Russian (Меденцов В. А., Комлева Н. Е., Мохов Д. Е. Эффективность остеопатического лечения механизаторов с профессиональной пояснично-крестцовой радикулопатией. Мануальная терапия 2014; 56 (4): 32–8).

УДК 616.01/099:616.71–006

Оригинальная статья

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ СКЕЛЕТА

И. Р. Понамарев — НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, отдел инновационных технологий в травматологии и ортопедии, врач; **Д. М. Пучиньян** — НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, отдел фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований, главный научный сотрудник, доктор медицинских наук, профессор; **Е. В. Гладкова** — НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, начальник отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований, кандидат биологических наук; **Г. В. Коршунов** — независимый исследователь, доктор медицинских наук, профессор.

THE STATE OF THE HEMOCOAGULATION SYSTEM AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN BENIGN AND MALIGNANT SKELETON NEOPLASMS

I. R. Ponomarev — Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Innovative Projects in Traumatology and Orthopedics, Doctor; **D. M. Puchinyan** — Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Fundamental, Clinical and Experimental Studies, Chief Research Assistant, Professor, Doctor of Medical Sciences; **E. V. Gladkova** — Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of the Department of Fundamental, Clinical and Experimental Studies, Candidate of Biological Sciences; **G. V. Korshunov** — Independent Researcher, Doctor of Medical Science, Professor.

Дата поступления — 24.08.2018 г.

Дата принятия в печать — 06.09.2018 г.

Понамарев И. Р., Пучиньян Д. М., Гладкова Е. В., Коршунов Г. В. Состояние системы гемостаза и эндотелиальная дисфункция при доброкачественных и злокачественных новообразованиях скелета. Саратовский научно-медицинский журнал 2018; 14 (3): 574–578.

Цель: изучение функционального статуса эндотелия сосудов и активности системы гемостаза, а также взаимосвязей между некоторыми показателями, характеризующими их состояние, у пациентов с доброкачественными и злокачественными новообразованиями кости. **Материал и методы.** Обследованы 62 пациента с доброкачественными (45) и злокачественными (17) костными новообразованиями и 10 практически здоровых лиц контрольной группы. Исследовали коагуляционные свойства плазмы крови и содержание фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), межклеточных молекул адгезии sICAM и молекул адгезии сосудистого эндотелия (sVCAM) в сыворотке крови. **Результаты.** У пациентов с доброкачественными опухолями кости активированы механизмы образования протромбиназы, увеличена концентрация растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), у больных со злокачественными новообразованиями, наряду с активацией процесса образования протромбиназы и повышением уровня РФМК, увеличено содержание фибриногена. У всех пациентов увеличен уровень VEGF-A, при злокачественном опухолевом процессе повышено содержанием sICAM и снижено содержание sVCAM в сыворотке крови. Выявлены единичные корреляции между показателями гемостаза и исследуемыми цитокинами. **Заключение.** У пациентов со злокачественными новообразованиями кости гиперкоагуляционный синдром сочетается с дисфункцией эндотелия.

Ключевые слова: доброкачественные и злокачественные опухоли, кость, васкулоэндотелиальный фактор роста А (VEGF-A), растворимые молекулы межклеточной адгезии I типа (sICAM), растворимые молекулы адгезии сосудистого эндотелия I типа (sVCAM), коагуляционные свойства крови.

Ponomarev IR, Puchinyan DM, Gladkova EV, Korshunov GV. The state of the hemocoagulation system and endothelial dysfunction in benign and malignant skeleton neoplasms. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2018; 14 (3): 574–578.

Aim: to study the functional status of the vascular endothelium and the activity of the hemocoagulation system, as well as the relationship between some indicators characterizing their state in patients with benign and malignant skeleton neoplasms. **Material and Methods.** 62 patients with benign (45) and malignant (17) bone neoplasms and 10 healthy individuals of the control group were examined. The coagulation properties of blood plasma and the content of vascular endothelial growth factor (VEGF), intercellular adhesion molecules of sICAM and adhesion molecules of vascular endothelium (sVCAM) in blood serum were investigated. **Results.** In patients with benign bone tumors, prothrombinase formation mechanisms were activated, the concentration of soluble fibrin-monomer complexes (FSC) was increased, in patients with malignant neoplasms, alongside with the activation of prothrombinase formation and increased PFMC levels, fibrinogen content was increased. In all patients, the level of VEGF-A was increased, in case of malignant tumor

process, the content of sICAM was increased and the content of sVCAM in serum was reduced. Single correlations between hemocoagulation indices and the studied cytokines were revealed. *Conclusion.* In patients with malignant bone neoplasms, the hypercoagulable syndrome is combined with endothelial dysfunction.

Key words: benign and malignant tumors, bone, vascular endothelial growth factor A (VEGF-A), soluble intercellular adhesion molecules type I (sICAM), soluble adhesion molecules of vascular endothelium type I (sVCAM), blood coagulation properties.

Введение. В патогенезе опухолевого процесса важную роль отводят состоянию эндотелия сосудов и изменениям в системе свертывания крови. Активация процесса гемокоагуляции при злокачественных новообразованиях неразрывно связана с ангиогенезом [1], что обусловлено участием эндотелия в ремоделировании сосудистой сети и поддержании агрегатного состояния крови [2].

Тромбоз глубоких вен нижних конечностей и эмболия легочной артерии — основные причины смертности у больных раком. Венозные тромбозомболические осложнения являются второй основной причиной смерти пациентов со злокачественными опухолями [3]. В то же время проведение тромбопрофилактики у онкологических больных сопряжено с высоким риском развития клинически значимых кровотечениями [4].

Активация процесса коагуляции, в свою очередь, способствует росту опухоли и ангиогенезу [5].

Считается, что при некоторых видах рака опухолевые клетки активно участвуют в формировании гиперкоагуляционного состояния за счет освобождения различных субстанций прокоагулянтного действия, и в частности тканевого фактора. Этот факт лег в основу гипотезы, согласно которой гиперкоагуляция возникает при неблагоприятном течении онкологического заболевания. Так, было показано, что гиперэкспрессия тканевого фактора и повышенные его уровни в крови связаны с неблагоприятным прогнозом у больных, страдающих раком поджелудочной железы и раком яичников [6, 7].

Эндотелиоциты и система гемокоагуляции с их тесными функциональными взаимосвязями, определяющими в норме и патологии как состояние сосудистой стенки, так и коагуляционный потенциал крови, являются участниками всех защитно-приспособительных реакций организма. Работ по исследованию взаимосвязей между этапами процесса гемокоагуляции и некоторыми биомаркерами функционального состояния эндотелиоцитов у больных с доброкачественными и злокачественными новообразованиями кости в доступной литературе нами не найдено. Вместе с тем эти данные представляют интерес, так как формирование тромбофилического состояния крови и неоангиогенез имеют общие механизмы развития и являются обязательными участниками процесса канцерогенеза.

Цель: изучение функционального статуса эндотелия сосудов и активности системы гемокоагуляции, а также взаимосвязей между некоторыми показателями, характеризующими их состояние, у пациентов с доброкачественными и злокачественными новообразованиями кости.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находились 62 больных с костными новообразованиями, среди которых было 45 пациентов с доброкачественными (гигантоклеточная опухоль — 7, костная киста — 29, фиброзная дисплазия — 9) и 17 пациентов со злокачественными опухолями (остеоген-

ная саркома — 4, хондросаркома — 5, солитарная миелома — 4, метастазы в кости — 4) в возрасте от 18 до 66 лет, находившихся на лечении в НИИТОН СГМУ с 2013 по 2017 г. Мужчин было 34, женщин 28. Контрольная группа сформирована из 10 практически здоровых лиц в возрасте 39–60 лет (7 мужчин и 3 женщины).

В исследование включены больные, у которых основное заболевание не отягощено иной соматической патологией. Критериями исключения пациентов из исследования были возраст младше 18 лет, наличие выраженных признаков ишемической болезни сердца, хронических заболеваний в стадии декомпенсации, ожирения III–IV степени, состояния кахексии и отказ от участия в исследовании.

Все больные разделены по характеру патологического процесса на две группы: 1) со злокачественными и 2) с доброкачественными опухолями кости.

Кровь для исследования ее коагуляционных свойств получали из кубитальной вены с помощью одноразовых систем Vacuette 4,5 мл, содержащих в качестве наполнителя 3,2%-ный раствор цитрата натрия (производитель: Greiner Bio-One GmbH, Австрия). Исследование проводили в течение первых двух часов после забора крови. Кровь для исследования содержания биомаркеров функционального состояния эндотелия сосудов получали при поступлении больных в институт до проведения им операции по поводу наличия костной опухоли. Сыворотку хранили в морозильнике при -20°C до достижения достаточного количества образцов для проведения планшетного иммуноферментного исследования по определению в ней уровня человеческого васкулоэндотелиального фактора роста A (VEGF-A), растворимых молекул адгезии сосудистого эндотелия I типа (sVCAM-1) и межклеточной адгезии I типа (sICAM-1). Выбор данных цитокинов в качестве биомаркеров функционального состояния эндотелия сосудов определен их экспрессией эндотелиальными клетками и участием в механизмах канцерогенеза. Так, фактор роста эндотелия VEGF-A является стимулятором ангиогенеза [8], по изменению его содержания в сыворотке крови судят о состоянии сосудистого эндотелия [9]. Растворимым молекулам межклеточной (ICAM-1) и сосудисто-эндотелиальной адгезии (VCAM-1) как членам семейства иммуноглобулинов отводят роль иммунологических селективных маркеров эндотелиальной дисфункции [10].

Коагулограмма включала такие показатели, как активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время по Квику (ПВ), тромбиновое время (ТВ), содержание фибриногена по Клаусу (Ф-н) и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) в плазме крови. В работе использованы реактивы SironLS (aPTT liquid), Technoplastin HIS (Ca-Technoplastin), Fibrinogen Reagent для определения уровня фибриногена, Thrombin Reagent фирмы Technoclone GmbH (Австрия), а также РФМК-тест (НПО «Ренам», Москва). Все коагулологические тесты выполняли на автоматическом универсальном анализаторе-коагулометре Severon alpha (фирма Technoclone TC, Австрия).

Исследование содержания изучаемых цитокинов проводили с помощью иммуноферментного анализатора ANTOS 2020 (Австрия) с использованием тест-систем для определения уровня фактора роста сосудистого эндотелия VEGF-A (Human VEGF-A Platinum ELISA, фирма eBioscience, США), молекул межклеточной адгезии I типа — sICAM-1 (фирма Bender MedSystems, Австрия) и адгезии сосудистого эндотелия I типа — sVCAM-1 (фирма Bender MedSystems, Австрия).

Результаты исследования проб крови, полученных от больных, сравнивали с контрольными образцами практически здоровых лиц. Проведенная гистоморфологическая верификация клинко-рентгенологического диагноза позволяла причислить того или иного больного к группе пациентов с доброкачественными или злокачественными новообразованиями костей. Созданные таким образом вариационные ряды, включающие результаты количественного определения изучаемых цитокинов и показателей функционального состояния системы гемостаза, подвергали статистической обработке при помощи программы анализа данных AtteStat 12.0.5 из пакета программного обеспечения Microsoft Excel. Проверкой вариационных рядов на характер распределения методом Шапиро — Уилка установлено, что большинство показателей соответствует закону Гаусса, однако, учитывая малое количество вариантов в рядах, статистическую обработку проводили методом Манна — Уитни для независимых выборок. Определяли медиану, 1-й и 3-й квартили (25% и 75%). Корреляционный анализ осуществлен с вычислением коэффициента Пирсона. Различия между вариационными рядами и результаты вычисления коэффициентов корреляции считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Исследование коагуляционных свойств плазмы крови больных с онкологической патологией костной ткани показало, что при доброкачественных опухолях активируются внутренний

(АЧТВ) и внешний (ПВ) механизмы образования протромбиназы, увеличивается содержание РФМК, при злокачественных новообразованиях наблюдается усиление процесса образования протромбиназы по внешнему механизму, повышаются уровни фибриногена и РФМК в плазме (табл. 1).

Характер онкологического процесса находит отражение и в содержании маркеров эндотелиальной дисфункции. Так, при доброкачественных новообразованиях костей выявлено только статистически значимое увеличение содержания VEGF-A, в то время как при злокачественных — всех исследуемых цитокинов (sICAM, sVCAM и VEGF-A). Более того, уровни sICAM и VEGF-A у пациентов со злокачественными опухолями были существенно выше таковых у больных с доброкачественными новообразованиями (табл. 2).

Результаты проведенного корреляционного анализа (табл. 3) выявили у здоровых доноров отрицательную связь высокой силы между показателем протромбинового времени и содержанием sVCAM ($-0,75$; $P=0,01$), у пациентов с доброкачественными опухолями — положительную корреляцию заметной силы между концентрациями фибриногена и VEGF-A ($+0,68$; $P=0,04$), а со злокачественными — положительные связи высокой силы между протромбиновым временем и уровнем VEGF-A ($+0,7$; $P=0,034$) и заметной силы между тромбиновым временем и sVCAM ($+0,67$; $P=0,048$).

Обсуждение. Результаты исследования показали, что даже доброкачественный неопластический процесс сопровождается изменениями в системе свертывания крови гиперкоагуляционного характера, не говоря уже о злокачественном. Обращает на себя внимание то, что при доброкачественных новообразованиях активация внутреннего и внешнего путей образования протромбиназы не отражается на уровне фибриногена крови, что можно объяснить внутрисистемной активацией протеолитического процесса, о чем косвенно свидетельствует увеличение в плазме крови РФМК. При злокачествен-

Таблица 1

Изменения коагуляционных свойств крови у пациентов с доброкачественными и злокачественными новообразованиями опорно-двигательной системы

Показатели коагулограммы	n	M±SD	Me (25%; 75%)	P ₁	P ₂
АЧТВ _{норма}	10	30,7±2,4	31 (30; 32)	-	
АЧТВ _{добр.опухоли}	23	28,5±2,4	29 (26; 30)	0,028	
АЧТВ _{злокач.опухоли}	9	32,3±4,3	33 (27,5; 33,5)	0,57	0,068
ПВ _{норма}	10	15,9±0,7	15,75 (15,2; 16,2)	-	
ПВ _{добр.опухоли}	23	14,6±1,25	14,4 (13,5; 15,4)	0,01	
ПВ _{злокач.опухоли}	9	14,1±1,2	13,5 (13,0; 13,5)	0,02	0,37
Ф-н _{норма}	10	3,8±0,6	3,85 (3,3; 4,1)	-	
Ф-н _{добр.опухоли}	23	4,1±0,95	4 (3,6; 4,2)	0,46	
Ф-н _{злокач.опухоли}	9	4,9±1,1	4,9 (3,9; 5,15)	0,027	<0,001
ТВ _{норма}	10	11,1±0,4	11 (11; 11)	-	
ТВ _{добр.опухоли}	23	11,2±1,1	11 (11; 11)	0,09	
ТВ _{злокач.опухоли}	9	13,3±3,4	11 (11; 11,5)	0,09	0,26
РФМК _{норма}	10	4±0,6	4 (3,5; 4,5)	-	
РФМК _{добр.опухоли}	23	8,1±3,96	7,5 (4,5; 9)	<0,001	
РФМК _{злокач.опухоли}	9	12,2±6,45	9 (7,5; 10)	<0,001	<0,001

Примечание: P₁ — значимость изменений по отношению к данным нормы; P₂ — значимость изменений по отношению к данным, полученным у больных с доброкачественными новообразованиями скелета (метод Манна — Уитни).

Таблица 2

Содержание маркеров дисфункции эндотелия в сыворотке крови пациентов с доброкачественными и злокачественными опухолями кости

Цитокины	Статистические показатели	Норма (n=10)	Характер новообразований кости	
			Доброкачественные опухоли (n=45)	Злокачественные опухоли (n=17)
sICAM, нм/мл	M±SD	189,7±44,5	191,0±44,8	260,5±46,7
	Me	198,0	219,5	247,9
	25%	136,8	139,4	235,5
	75%	229,7	230,5	253,7
	P ₁	-	0,982	<0,001
	P ₂	-	-	<0,001
sVCAM, нм/мл	M±SD	849,5±189,4	749,2±173,8	664,8±103,7
	Me	885,0	764,0	650,0
	25%	688,0	618,5	585,5
	75%	973,0	839,0	701,0
	P ₁	-	0,067	0,016
	P ₂	-	-	0,099
VEGF-A, пг/мл	M±SD	77,0±22,4	236,6±109,4	323,6±148,3
	Me	79,3	223,4	263,6
	25%	46,5	145,2	242,4
	75%	90,8	243,5	318,6
	P ₁	-	<0,001	<0,001
	P ₂	-	-	0,003

Примечание: P₁ — статистически значимые изменения по отношению к норме; P₂ — статистически значимые изменения по отношению к данным, полученным у больных с доброкачественными опухолями (непараметрический метод).

Таблица 3

Корреляционные взаимоотношения между показателями системы гемостаза и маркерами эндотелиальной дисфункции в норме, при доброкачественных и злокачественных опухолях скелета

Исследуемые показатели	АЧТВ	ПВ	Фибриноген	РФМК	ТВ
Контрольная группа (n = 10)					
sICAM	-0,01; P=0,97	-0,05; P=0,89	-0,29; P=0,41	-0,09; P=0,79	+0,06; P=0,87
sVCAM	-0,07; P=0,84	-0,75; P=0,01	+0,47; P=0,17	-0,14; P=0,69	+0,47; P=0,17
VEGF-A	+0,3; P=0,4	+0,59; P=0,07	-0,3; P=0,4	+0,49; P=0,14	+0,03; P=0,92
Больные с доброкачественными опухолями кости (n = 23)					
sICAM	-0,05; P=0,81	-0,26; P=0,23	-0,08; P=0,84	+0,05; P=0,89	-0,14; P=0,53
sVCAM	+0,09; P=0,67	-0,08; P=0,71	-0,005; P=0,99	-0,09; P=0,69	+0,05; P=0,81
VEGF-A	-0,23; P=0,29	-0,38; P=0,07	+0,68; P=0,04	-0,02; P=0,96	+0,05; P=0,81
Больные со злокачественными опухолями кости (n = 9)					
sICAM	-0,13; P=0,73	+0,45; P=0,22	+0,11; P=0,61	-0,002; P=0,99	-0,13; P=0,72
sVCAM	+0,21; P=0,58	+0,42; P=0,25	-0,16; P=0,47	-0,021; P=0,96	+0,67; P=0,048
VEGF-A	+0,31; P=0,41	+0,7; P=0,034	+0,1; P=0,64	-0,26; P=0,22	+0,22; P=0,56

ном течении заболевания активация механизмов образования протромбиназы сопровождается существенным повышением концентрации фибриногена и РФМК, что говорит о наличии у данной категории пациентов гиперкоагуляционного синдрома и выраженного воспалительного процесса.

Из исследуемых маркеров функционального состояния эндотелия сосудов у больных и с доброкачественными, и со злокачественными новообразованиями статистически значимо был повышен уровень VEGF-A, что указывает на важную роль неоангиогенеза в образовании костных опухолей. Особенно высоко значение активного образования сосудистой сети опухоли при злокачественном неопластическом процессе.

При доброкачественных новообразованиях кости не обнаружено изменений в содержании молекул адгезии, в то время как при злокачественных опухолях наблюдалось статистически значимое увеличение содержания sICAM в сыворотке крови при одновременном снижении концентрации sVCAM. Учитывая, что при адекватном иммунном ответе организма, как правило, происходит экспрессия клеточных молекул адгезии, обнаруженный факт разнонаправленности активности sICAM и sVCAM нами рассматривается как дисфункция регуляции клеточного звена иммунной системы.

Выявленная у здоровых лиц обратная сильная связь между ПВ и sVCAM указывает, что с активацией внешнего процесса образования протромбиназы усиливается адгезия лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов к эндотелию. У пациентов с доброкачественными опухолями кости обнаружена значительная положительная связь между уровнем фибриногена и содержанием VEGF-A в крови отражает взаимозависимость воспаления и неоангиогенеза. У лиц со злокачественными опухолями скелета выявлены две зависимости. Положительная сильная корреляция между ПВ и VEGF-A свидетельствует о параллельно идущем процессе образования протромбиназы по внешнему механизму и неоангиогенезу, а положительная заметная связь между ТВ и sVCAM — о содружественности иммуно-воспалительных и гемокоагуляционных реакций, связанных с ускорением процесса перехода фибриногена в фибрин и адгезивностью ряда лейкоцитов к эндотелию. Несмотря на незначительное число обнаруженных корреляций, что, возможно, обусловлено малым количеством выборки, прослеживается сложность взаимоотношений между плазменным звеном коагуляции крови и эндотелиальной выстилкой. Еще более тесной эти связи становятся при опухолевом процессе за счет развития неоангиогенеза.

Выводы:

1. У пациентов с доброкачественными новообразованиями костей повышенная активность процесса образования протромбиназы компенсирована угнетением формирования фибрина, что снижает риск возникновения тромботических осложнений. Активация начальных этапов свертывания крови и гиперфибриногенемия у больных со злокачественными опухолями являются факторами формирования гиперкоагуляционного синдрома — фактора риска возникновения тромботических осложнений.

2. При доброкачественных и злокачественных опухолях кости отмечается высокий уровень VEGF-A — сывороточного маркера ангиогенеза, что указывает на важную роль неоангиогенеза в патогенезе неопластического процесса.

3. У больных со злокачественными новообразованиями костной ткани выявлено расхождение в

реакциях клеточных адгезивных молекул: повышение содержания sICAM сопровождается снижением sVCAM, что можно рассматривать как фактор регуляторной дисфункции клеточного звена иммунитета.

4. Корреляционный анализ, проведенный между показателем свертывания крови и сывороточными маркерами дисфункции эндотелия сосудистой стенки, показал, что при злокачественных опухолях формируются более тесные функциональные связи в системе «плазма крови — эндотелий сосудов». Можно предположить, что жесткий режим функционирования данной системы ограничивает ее адаптивные возможности, что реализуется в повышении тромбогенного потенциала крови и нарушениях эндотелиальных функций.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках инициативного плана НИИТОН ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России «Совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики травм и заболеваний опорно-двигательной и нервной систем». Регистрационный номер АААА-А18-118060790019-0.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования — Г.В. Коршунов, И.Р. Понамарев; получение данных — Е.В. Гладкова; анализ, интерпретация результатов и написание статьи — Д.М. Пучиньян, И.Р. Понамарев; утверждение рукописи для публикации — И.Р. Понамарев.

References (Литература)

1. Khorana AA. Venous thromboembolism and prognosis in cancer. *Thromb Res* 2010; 125 (6): 490–3.
2. Kuznik BI. Cellular and molecular mechanisms of regulation of the hemostasis system in normal and pathological conditions. Chita: Express Publishing, 2010; 832 p. Russian (Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и при патологии. Чита: Экспресс-издательство, 2010; 832 с.).
3. Donnellan E, Khorana AA. Cancer and Venous Thromboembolic Disease: A review. *Oncologist* 2017; 22 (2): 199–207.
4. Patell R, Gutierrez A, Rybicki L, Khorana AA. Identifying predictors for bleeding in hospitalized cancer patients: A cohort study. *Thromb Res* 2017; 158: 38–43.
5. Browder T, Folkman J, Pirie-Shepherd S. The hemostatic system as a regulator of angiogenesis. *J Biol Chem* 2000; 275 (3): 1521–4.
6. Nitori N, Ino Y, Nakanishi Y, et al. Prognostic significance of tissue factor in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2005; (11): 2531–9.
7. Han LY, Landen CN. Jr, Kamat AA, et al. Preoperative serum tissue factor levels are an independent prognostic factor in patients with ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; (24): 755–61.
8. Chekhonin VP, Shein SA, Korchagina AA, Gurina OI. The role of VEGF in the development of neoplastic angiogenesis. *Vestnik of the Russian Academy of Medical Sciences* 2012; (2): 23–34. Russian (Чехонин В.П., Шейн С.А., Корчагина А.А., Гурина О.И. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза. *Вестник РАМН* 2012; (2): 23–34).
9. Kiselev LP, Savitskaya TV, Aleinikova OV. Vascular network growth factors in plasma and serum in pediatric patients with sarcomas and non-malignant diseases of the musculoskeletal system. *Oncopediatrics* 2016; 3 (2): 113–9. Russian (Киселев Л.П., Савицкая Т.В., Алейникова О.В. Факторы роста сосудистой сети в плазме и сыворотке крови у педиатрических пациентов с саркомами и незлокачественными заболеваниями опорно-двигательного аппарата. *Онкопедиатрия* 2016; 3 (2): 113–9).
10. Petrishchev NN, Vasina LV, Vlasov TD, et al. Typical forms of endothelial dysfunction. *Clinical and Laboratory Council* 2007; (18): 31–6. Russian (Петрищев Н.Н., Васина Л.В., Власов Т.Д. и др. Типовые формы дисфункции эндотелия. *Клинико-лабораторный консилиум* 2007; (18): 31–6).