

ОБЗОРЫ

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2026-19-2-131-141>

Диагностическое значение исследования транскриптома тромбоцитов при миелопролиферативных новообразованиях

И.А. Ольховский^{1,2}, М.А. Столяр^{1,2}, А.С. Горбенко^{1,2}

¹ Красноярский филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ул. Академгородок, д. 50/45, Красноярск, Российская Федерация, 660036

² ФГБНУ ФИЦ «Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН», ул. Академгородок, д. 50, Красноярск, Российская Федерация, 660036

РЕФЕРАТ

Тромбоциты помимо ключевой роли в гемостазе функционально также вовлечены во множество других процессов (ангиогенез, сосудистое ремоделирование, воспалительные реакции, иммунные ответы) и, соответственно, участвуют в развитии многочисленных патологических состояний. В настоящем обзоре обобщены современные данные о результатах исследования профиля матричных и регуляторных, некодирующих белок РНК в тромбоцитах при отдельных патологических процессах. Большинство публикаций посвящено изучению тромбоцитарного транскриптома при онкологических заболеваниях как специфического маркера феномена «обученных опухолью тромбоцитов», а также перспективным диагностическим тестам, включая жидкостную биопсию. Выявление фактов переноса РНК от тромбоцитов в опухолевые клетки инициировало разработку модифицированных тромбоцитов и их микровезикул в качестве потенциальных терапевтических средств, в т. ч. за счет использования малых интерферирующих РНК. Отдельное внимание в настоящей публикации уделяется диагностическому значению РНК-профиля тромбоцитов при хронических миелопролиферативных заболеваниях, т. к. патологически измененный транскриптом мегакариоцитов определяется в последующем и в тромбоцитах. В частности, приводятся независимые подтверждения диагностического значения тромбоцитарной мРНК гена *CREB3L1* как высоко чувствительного и специфичного маркера Ph-негативных миелополи-

REVIEWS

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2026-19-2-131-141>

Diagnostic Value of Platelet Transcriptome in Myeloproliferative Neoplasms

I.A. Olkhovskiy^{1,2}, M.A. Stolyar^{1,2}, A.S. Gorbenko^{1,2}

¹ Krasnoyarsk branch of National Research Center for Hematology, 50/45 Akademgorodok ul., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660036

² Krasnoyarsk Research Center of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 50 Akademgorodok ul., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660036

ABSTRACT

Besides their key role in hemostasis, platelets are functionally involved in a variety of other processes (angiogenesis, vascular remodeling, inflammatory reactions, and immune responses) and, accordingly, contribute to numerous pathologic events. This review summarizes the current data on the profile of platelet matrix and regulatory, protein non-coding RNAs in some pathologic processes. Many publications focus on platelet transcriptome in oncologic diseases regarding it as a specific marker of ‘tumor educated platelets’ (TEP) and deal with promising diagnostic tests, such as liquid biopsy. The identification of RNA transfer from platelets to tumor cells gave rise to developing modified platelets and their microvesicles as potential therapeutics, also using small interfering RNAs. In this paper, special attention is given to diagnostic value of the platelet RNA profile in chronic myeloproliferative neoplasms because platelets subsequently show pathologically altered megakaryocyte transcriptome. In particular, it independently confirms the diagnostic value of the platelet mRNA of *CREB3L1* gene being a highly sensitive and specific marker of Ph-negative myeloproliferative neoplasms. The evaluation of mRNA level with the V617F mutation in the *JAK2* gene can be chosen as an alternative to the assessment of mutant allele load in leukocyte DNA. This review also discusses the existing methodological issues in performing analytical procedures which appear to be the main disincentive to the widespread use of laboratory tests for RNA determination in platelets.

феративных новообразований. Определение уровня мРНК с мутацией V617F в гене *JAK2* может выступать альтернативой оценке нагрузки мутантного аллеля в лейкоцитарной ДНК. В обзоре также описываются существующие методические проблемы при выполнении аналитических процедур, которые являются основным сдерживающим фактором для широкого использования лабораторных тестов определения РНК в тромбоцитах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронические миелопролиферативные новообразования, молекулярно-генетическая диагностика, тромбоциты, РНК, транскриптом тромбоцитов.

Получено: 2 сентября 2025 г.

Принято в печать: 4 марта 2026 г.

Для переписки: Игорь Алексеевич Ольховский, канд. мед. наук, а/я 16300, Красноярск, Российская Федерация, 660001; e-mail: krashemcenter@mail.ru

Для цитирования: Ольховский И.А., Столяр М.А., Горбенко А.С. Диагностическое значение исследования транскриптома тромбоцитов при миелопролиферативных новообразованиях. Клиническая онкогематология. 2026;19(2):131–41. doi: 10.21320/2500-2139-2026-19-2-131-141.

KEYWORDS: chronic myeloproliferative neoplasms, molecular genetic diagnosis, platelets, RNA, platelet transcriptome.

Received: September 2, 2025

Accepted: March 4, 2026

For correspondence: Igor Alekseevich Olkhovskiy, MD, PhD, P.O. Box 16300, Krasnoyarsk, Russian Federation, 660001; e-mail: krashemcenter@mail.ru

For citation: Olkhovskiy I.A., Stolyar M.A., Gorbenko A.S. Diagnostic Value of Platelet Transcriptome in Myeloproliferative Neoplasms. Clinical oncohematology. 2026;19(2):131–41. (In Russ). doi: 10.21320/2500-2139-2026-19-2-131-141.

ВВЕДЕНИЕ

Тромбоциты представляют собой небольшие безъядерные форменные элементы крови, сформированные из мегакариоцитов костного мозга и, частично, из минорной фракции мегакариоцитов в легочной ткани [1–3]. После высвобождения из мегакариоцитов тромбоциты попадают в кровоток и в норме циркулируют в течение 7–10 дней, прежде чем будут поглощены клетками селезенки и печени [1, 4]. Помимо классического механизма регуляции выработки тромбоцитов, связанного со взаимодействием тромбопоэтина с его рецептором (рецептор тромбопоэтина кодируется геном *MPL*), процесс также контролируется через рецепторы Эшвелла—Морелла (AMR), которые экспрессируются на гепатоцитах. Эти рецепторы связываются с тромбоцитами, утратившими сиаловые кислоты на мембранах в процессе циркуляции и старения. Связывание десилированных тромбоцитов с AMR индуцирует через Янус-киназу 2 (*JAK2*) и сигнальный путь *STAT3* синтез и секрецию тромбопоэтина [5]. Какой из этих путей вносит наибольший вклад в регуляцию уровня циркулирующих тромбоцитов, остается неясным.

Тромбоциты непрерывно патрулируют внутреннюю среду организма, используя для контактов свои рецепторы клеточной поверхности и молекулы адгезии, включая интегрины, селектины, Toll-подобные рецепторы, рецепторы суперсемейства иммуноглобулинов и рецепторы тирозинкиназ. Тромбоциты здорового человека содержат около 4000 различных белков, полноценный аппарат синтеза белковых молекул и достаточный энергетический

ресурс митохондрий для выполнения своих функций. В цитоплазму тромбоцитов могут также поступать белковые молекулы и нуклеиновые кислоты из окружающей среды вследствие их эндоцитоза. В процессе активации тромбоцитов образуются микровезикулы, которые служат источником основного пула РНК в плазме [1, 6].

Традиционно основной функцией тромбоцитов считается их участие в гемостазе. Они быстро прилипают к внеклеточному матриксу поврежденной стенки сосуда и агрегируют друг с другом, образуя тромбоцитарную пробку. Во время этого процесса тромбоциты подвергаются активации, которая вызывает изменение их формы. В зависимости от силы активационного сигнала происходит высвобождение их содержимого, в частности α -гранул, плотных гранул, лизосом и экзосомальных везикул, в т. ч. содержащих РНК. Медиаторы, хранящиеся в α -гранулах, включают факторы коагуляции и ангиогенные факторы, молекулы адгезии, цитокины и хемокины; плотные гранулы содержат АДФ и АТФ, серотонин, гистамин и кальций, в то время как лизосомы хранят кислые протеазы, гликозидазы с бактерицидной активностью. Помимо прочих медиаторов, выделяемых активированными тромбоцитами, образуются вещества, синтезируемые из арахидоновой кислоты под влиянием циклооксигеназы-1, например тромбоксан А2 и простагландин Е2. Именно на них направлено действие классических антиагрегантных препаратов [1, 4, 6].

Циркулирующие в крови тромбоциты представляют довольно гетерогенную популяцию, отличаясь по размеру, плотности, функциональной активности и вовлеченности в гемостатическую или иммуновоспалительную реактивность [7, 8].

Описаны субпопуляции тромбоцитов, отличающиеся по экспрессии отдельных компонентов сигнальных систем. В частности, они характеризуются разным уровнем активности оксида азота (NO), продуцируемого NO-синтазами (NOS) и эндотелиальными NOS (eNOS-позитивные и eNOS-негативные тромбоциты), существуют также фенотипически отличные тромбоцитарные пулы (фосфатидилсерин-положительные или отрицательные) [9, 10].

В настоящее время все больше внимания привлекает тот факт, что тромбоциты помимо гемостаза функционально вовлечены во множество других процессов, включая ангиогенез, сосудистое ремоделирование, иммунные и воспалительные реакции, многочисленные патологические состояния [10–13] и лекарственные воздействия [14].

В отличие от свободно циркулирующих нуклеиновых кислот молекулы РНК в тромбоците защищены от рибонуклеаз (РНКаза) мембраной и могут служить неинвазивным инструментом для молекулярного профилирования, диагностики и мониторинга терапии в клинической практике. Более того, короткая продолжительность жизни тромбоцитов дает возможность получать оперативную оценку молекулярного профиля для анализа в реальном времени.

ТРОМБОЦИТАРНЫЕ РНК

В тромбоцитах обнаруживают множество различных молекул РНК, из них 3000–6000 — это матричные РНК (мРНК) и пре-мРНК цитоплазмы мегакариоцитов. В тромбоцитах также выявлено большое количество не кодирующих белок регуляторных РНК: более 750 разных микроРНК и около 3000 длинных некодирующих и кольцевых молекул [15–17].

Большая часть тромбоцитарной мРНК является результатом транскрипции ядерной ДНК в мегакариоците, что отражает статус и особенности метаболизма мегакариоцитов в момент высвобождения тромбоцитов в кровотоки и может служить диагностическим маркером состояния костного мозга. Следует отметить наличие в тромбоцитах, хотя и в минимальном количестве, также митохондриальных ДНК и РНК из материнских мегакариоцитов.

В тромбоцитах присутствуют необходимые для синтеза белка рибосомальные (рРНК) и транспортные (тРНК) РНК, при этом некоторые из мегакариоцитарных пре-мРНК уже в тромбоцитах превращаются в зрелые мРНК в ответ на сигналы их активации, в т. ч. в разных вариантах альтернативного сплайсинга, формируя дополнительное функциональное разнообразие транскриптома. Кроме того, тромбоциты способны поглощать РНК из окружающей среды [18], в частности из микровезикул, выделенных опухолевыми клетками [19].

Вследствие отсутствия транскрипции с ДНК оперативное изменение функций тромбоцитов в разных физиологических ситуациях во многом зависит от посттранскрипционных механизмов регуляции экспрессии генов. Очевидно поэтому, в сравнении с другими ядерными клетками, регуляторные микроРНК в тромбоцитах составляют относительно большую

долю транскриптома и содержат весьма разнообразный набор видов микроРНК (около 30 % от общего числа аннотированных зрелых микроРНК человека, согласно данным miRBase v2.2.1) [20]. Основная часть регуляторных РНК в тромбоцитах представлена микроРНК длиной около 22 нуклеотидов, которые контролируют экспрессию генов посредством деградации информационной РНК (мРНК) или ингибирования процессов трансляции. Тромбоциты содержат все компоненты (Dicer, Argonaute 2 (Ago2) и TRBP2), необходимые для преобразования предшественника микроРНК (пре-микроРНК) в зрелую микроРНК [21].

Анализ с помощью микрочипов и РНК-секвенирования (RNA-Seq) выявил до 532 различных микроРНК в тромбоцитах человека [22]. Интересно, что посттранскрипционные модификации, такие как аденилирование и уридилирование, которые известны своим регуляторным влиянием на стабильность и распад микроРНК, также, по-видимому, играют роль в биологии тромбоцитарных микроРНК [23]. Продемонстрировано, что тромбоцитарные микроРНК подавляют экспрессию мРНК гена пуриnergического рецептора *P2Y12*, участвующего в агрегации тромбоцитов [21]. При этом функциональные комплексы Ago2/miR-223 могут быть упакованы в микровезикулы и, высвобождаясь тромбоцитами при стимуляции тромбином, в дальнейшем захватываются эндотелиальными клетками, где регулируют уровень мРНК и белка [24]. Наряду с эндотелиальными злокачественные клетки также являются получателями микроРНК тромбоцитов. Например, было обнаружено, что экспрессия miR-223 значительно повышена в тромбоцитах и микровезикулах у пациентов с немелкоклеточным раком легкого. Более того, показано, что тромбоцитарные микровезикулы доставляли miR-223 к опухолевым клеткам, способствуя дальнейшей инвазии процесса [25].

В 2011 г. появилось первое сообщение о связи количества микроРНК в тромбоцитах с их реактивностью [26], что позволило предположить потенциальное использование микроРНК в качестве биомаркеров активации тромбоцитов как альтернативу нестандартизованным функциональным тестам агрегации тромбоцитов. Последующие исследования [27] подтверждают это и указывают на то, что микроРНК miR-223 и miR-126 могут быть подходящими биомаркерами активации тромбоцитов.

Антиагрегантная терапия с использованием ацетилсалициловой кислоты и прасугрела значительно снижала уровень микроРНК тромбоцитов, что может служить суррогатным маркером эффективности данного вида лечения [28]. Потенциал микроРНК как биомаркеров активности тромбоцитов при мониторинге антиагрегантной терапии недавно был рассмотрен и в другом независимом исследовании [29].

Длинные некодирующие РНК (днРНК), содержащие около 200 нуклеотидов, также выполняют регуляторную роль в биосинтезе белка. На основании клеточной локализации и функции днРНК обычно классифицируются на пять подклассов, которые включают межгенные, интронные, смысловые перекрывающиеся, антисмысловые и двунаправленные днРНК [20]. Результаты глубокого секвенирования показали, что днРНК высоко экспрессированы в тром-

боцитах человека. Всего обнаружено 6109 днРНК как в гипер-, так и в гипореактивных тромбоцитах, среди них 4942 были известными и 1167 были новыми днРНК (не аннотированными ранее в базе данных NOCODE). Показано, что некоторые из «новых» днРНК связаны с агрегационной активностью тромбоцитов и острым инфарктом миокарда [16]. В работе Y. Sun и соавт. отмечается, что подавление экспрессии днРНК *MALAT1* значительно усиливает адгезию, распластывание, активность тромбоцитов и образование тромбов, что позволяет предположить участие этой молекулы в регуляции тромбообразования [30].

Установлено, что днРНК *NORAD* оказывает сильное ингибирующее действие на дифференцировку мегакариоцитов и образование протромбоцитов из культивируемых мегакариоцитов [31]. Авторы приходят к заключению, что днРНК *NORAD* играет ключевую роль в регуляции дифференцировки мегакариоцитов и тромбопоэза, а также представляет перспективную молекулярную мишень для лечения заболеваний, связанных с тромбоцитами, таких как тяжелая тромбоцитопения.

Вместе с тем биологическая роль днРНК в тромбоцитах и оценка диагностических перспектив их использования все еще требуют будущих исследований. Можно предположить, что тромбоцитарный профиль днРНК вносит существенный вклад в баланс мРНК и микроРНК, определяя специфику функций тромбоцитов.

Кольцевые, или циркулярные, РНК (кРНК) относятся к группе высокостабильных некодирующих РНК, чья функциональная значимость в тромбоцитах до сих пор не изучена, хотя они были обнаружены в большом количестве и высокой концентрации в тромбоцитах человека [17]. Авторы идентифицировали 33 829 различных структур, соответствующих кРНК. Это число примерно в 15 раз превышает количество, указанное для других клеток. Кроме того, 24 632 (около 73 %) кРНК также были выявлены в другом независимом анализе данных РНК-секвенирования Encyclopedia of DNA Elements (ENCODE) [32].

В целом кРНК могут действовать как губки для связывания и маскировки микроРНК или рибонуклеопротеидов. Тем не менее биологическая значимость кРНК тромбоцитов остается неясной: модулируют ли они функции тромбоцитов или являются просто побочными продуктами транскрипции в мегакариоцитах и деградации мРНК в тромбоцитах? Убедительное доказательство неслучайной роли кРНК в тромбоцитах исходит из открытия, что они дифференциально сортируются в микровезикулы, образующиеся в тромбоцитах, посредством специфического, но пока неизвестного механизма [33]. Избирательное высвобождение кРНК, как и микроРНК, может представлять собой новый способ микровезикулярной передачи информации от тромбоцитов к клеткам-реципиентам. Тем не менее функциональное значение этих взаимодействий еще предстоит выяснить.

ПРОФИЛЬ РНК ТРОМБОЦИТОВ У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

Доступные публикации по транскриптому тромбоцитов у здоровых людей до недавнего времени

в основном опирались на ограниченную выборку обследуемых [34–36], во многом отличаясь используемыми методическими и аналитическими подходами. Хотя показано, что профиль РНК остается стабильным на протяжении жизни у здоровых людей [34], тем не менее экспрессия РНК в гемопоэтических стволовых клетках подвержена изменениям по мере старения клеток [37] или воздействия половых гормонов [38].

С целью получить более надежный результат оценки возможной изменчивости тромбоцитарного транскриптома авторы [39] собрали данные секвенирования тромбоцитарной РНК от 204 здоровых доноров и проанализировали их с учетом возраста, пола или технических переменных, таких как размер библиотеки секвенирования, время хранения и условия сбора образцов крови. Среди мРНК *B2M*, *PPBP*, *TMSB4X*, *ACTB*, *FTL*, *CLU*, *PF4*, *F13A1*, *GNAS*, *SPARC*, *PTMA*, *TAGLN2*, *OAZ1* и *OST4* продемонстрировали самую высокую экспрессию, сохранив существенную стабильность во времени. Анализ STRING выявил сильное сетевое взаимодействие, происходящее между белковыми продуктами этих 14 транскриптов: представленные мРНК были активно вовлечены в везикулярно-опосредованный транспорт и секрецию. За исключением различий, специфичных для Y-хромосомы, транскриптомы тромбоцитов здоровых мужчин и женщин продемонстрировали существенное сходство — 94,4 % совпадений в 1000 наиболее экспрессированных транскриптов в обеих группах. Лишь один ген — *CSF3R*, кодирующий рецептор колониестимулирующего фактора 3, имел более значительную экспрессию у мужчин по сравнению с женщинами. Наблюдались также умеренные гендерные отличия ($FC > 1,5$; $p < 0,05$) других 82/3954 (2,1 %) транскриптов, которые предположительно участвуют в опосредованном нейтрофилами иммунном ответе и организации внеклеточного матрикса. При этом самый высокий коэффициент корреляции с возрастом доноров наблюдался у мРНК гена *KSR1* ($r = 0,409$; $p < 0,001$), кодирующего супрессор киназы *Ras1*. Когортная дихотомия в соответствии со средним возрастом (42,5 года) подтвердила, что *KSR1* был единственным значительно различающимся по экспрессии геном у пожилых и молодых участников.

Представляют интерес данные сравнения транскриптома «молодых» и «старых» тромбоцитов. Хотя размер тромбоцита не всегда говорит о длительности его циркуляции в крови, после деления на самые маленькие и самые большие по размеру тромбоциты между ними были выявлены отличия ряда РНК-транскриптов [40]. Анализ профиля РНК этих субпопуляций тромбоцитов продемонстрировал тенденцию, в которой спектр РНК субпопуляции крупных тромбоцитов был связан с гемостазом и заживлением ран, тогда как профиль РНК субпопуляции мелких тромбоцитов — с функцией эндотелиальных клеток, что, вероятно, отражает потенциальную способность тромбоцитов поглощать РНК из эндотелия. В отличие от мРНК профиль регуляторных РНК в тромбоцитах здоровых людей не подвергался такому обобщенному анализу.

Профиль микроРНК в донорских тромбоцитах был проанализирован в работе J.H.D.S. Maués и соавт. [41] с точки зрения перспектив применения в транс-

фузионной медицине в качестве потенциальных биомаркеров для измерения качества и жизнеспособности тромбоцитарных препаратов во время хранения в банках крови. Показано, что ряд микроРНК (miR-486-5p, miR-92a-3p, miR-103a-3p, miR-151a-3p, miR-181a-5p и miR-221-3p) отражает биологические изменения тромбоцитов во время хранения и могут применяться как критерий качества и терапевтической эффективности тромбоцитарных концентратов.

ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ТРАНСКРИПТОМ ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Несмотря на исключительную устойчивость у здоровых людей [34], при патологических состояниях транскриптом тромбоцитов динамически изменяется. Систематически публикуются новые доказательства [42–47] того, что молекулярная сигнатура тромбоцитов может существенно изменяться, в т. ч. посредством межклеточного переноса РНК при патологии. Аберрантные профили РНК были обнаружены при болезни Альцгеймера [48], патологии сердечно-сосудистой системы: коронарной кальцификации [49], фибрилляции предсердий [50], остром инфаркте миокарда [51]. Измененный транскриптомный профиль тромбоцитов также наблюдался при серповидноклеточной анемии [52], COVID-19 [53] и сепсисе [47].

ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ТРАНСКРИПТОМ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

Тромбоциты принимают участие в развитии злокачественных заболеваний, защищают опухолевые клетки от иммунного надзора, способствуя прогрессированию заболевания и стимуляции метастатического процесса. Количество тромбоцитов в кровотоке онкологических больных коррелирует с прогнозом и ответом на лечение. Взаимодействуя с опухолевыми клетками, тромбоциты меняют свой транскрипционный профиль, формируя фенотип функционально проонкогенных тромбоцитарных пулов, так называемых обученных опухолью тромбоцитов (tumor educated platelets, TEP). И поскольку приобретенный TEP-фенотип связан со специфическим изменением профиля РНК, такие тромбоциты служат потенциальным источником диагностически важной информации и все чаще используются в качестве объекта исследования при жидкостной биопсии [54–60].

Процесс «обучения» тромбоцитов опухолью происходит по нескольким механизмам: поглощение биомолекул, полученных из опухоли (белков, нуклеиновых кислот и везикул), регуляторные воздействия межклеточных контактов и гуморальных факторов опухолевого микроокружения как на сплайсинг РНК в тромбоцитах, так и на транскриптом «материнских» мегакариоцитов. В результате развитие злокачественного процесса в организме приводит к динамическому изменению состава РНК и белков тромбоцитов с формированием пулов TEP. Циркулирующие TEP обладают способностью не только поглощать нуклеиновые кислоты из кровотока, но

и модифицировать полученные из мегакариоцитов транскрипты специфически для опухоли. Выборочное поглощение опухолевых РНК отдельными субпуляциями тромбоцитов позволяет использовать последние в качестве источника новых биомаркеров при злокачественных заболеваниях. В этом контексте РНК, содержащиеся в TEP, были предложены в качестве потенциальной мишени для исследования в образцах венозной крови при жидкостной биопсии в процессе диагностики злокачественных опухолей. Благодаря меняющемуся профилю РНК тромбоциты представляют собой новый и гибкий материал для диагностики и мониторинга злокачественных новообразований. Они могут отражать изменения в опухоли в режиме реального времени, что делает их ценным инструментом диагностики и потенциально меняет подход к персонализированному лечению [54, 56]. Действительно, в ряде исследований выявлены специфические профили экспрессии генов в тромбоцитах у пациентов с различными видами злокачественных опухолей, включая рак молочной железы, легкого, толстой кишки, глиобластома, рак поджелудочной железы и гепатобилиарный рак [60–62].

Исследования транскриптома TEP показали 96%-ю точность в идентификации здоровых людей и пациентов с локализованными или метастатическими опухолями; более того, они позволили определить локализацию первичной опухоли в 71 % случаев. Злокачественные клетки не только передают свои РНК тромбоцитам, но и индуцируют в тромбоцитах формирование уникального транскрипционного профиля в ответ на свое присутствие [63]. Предложенный алгоритм «оптимизация роя частиц» повысил эффективность выбора диагностически значимых молекул РНК в TEP на основе анализа данных секвенирования РНК, что позволило авторам надежно различать пациентов с немелкоклеточным раком легкого, здоровых людей и пациентов с воспалительными заболеваниями легких [64]. Аналогичным образом классификатор на основе глубокого обучения imPlatelet, который преобразует данные секвенирования РНК тромбоцитов, может с высокой точностью выявлять различные случаи рака [65, 66].

Вместе с тем наиболее оптимальным подходом в реальной клинической практике остается вариант определения биомаркеров РНК с помощью количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Так, в исследовании S. Xing и соавт. [67] экспрессия мРНК только одного гена интегрин α -2b (*ITGA2B*) была определена как достаточно информативный биомаркер немелкоклеточного рака легкого. Аналогичным образом было предложено изучение мРНК гена *TIMP1* в качестве биомаркера при колоректальном раке, а мРНК гена тропомиозина 3 (*TPM3*) — при раке молочной железы [68, 69].

В исследовании H. Wang и соавт. выявлен высокий уровень микроРНК miR-34c-3p и miR-18a-5p в тромбоцитах пациентов при назофарингеальном раке в сравнении со здоровыми добровольцами [70]. У пациентов с раком поджелудочной железы в тромбоцитах также был обнаружен измененный уровень микроРНК, связанный с их переносом между опухолевыми клетками и тромбоцитами [71]. При раке печени

микроРНК miR-495-3p и miR-1293 демонстрировали дифференциальную экспрессию, что подчеркивает потенциал этих молекул для раннего и точного выявления заболевания [72].

днРНК также могут влиять на прогрессирование злокачественных новообразований, а изменения в их экспрессии могут предоставить ценную информацию для диагностики [73]. В тромбоцитах пациентов с колоректальным раком выявили 128 дифференциально экспрессируемых днРНК, в т. ч. повышенную экспрессию *LNCAROD*, *SNHG20*, *LINC00534* и *TSPOAP-AS1*. Уровень экспрессии *LNCAROD* и *TSPOAP-AS1* значительно коррелировал со стадией рака и распространением опухоли [74, 75]. При немелкоклеточном раке легкого сочетание днРНК *MAGI2-AS3* и *ZFAS1* в тромбоцитах продемонстрировало высокий диагностический потенциал [76]. При раке легкого также увеличивается экспрессия *lnc-ST8SIA4-12*, а применение комбинации трех днРНК существенно повышало точность диагностики. Более того, интеграция *linc-GTF2H2-1* с такими сывороточными онкомаркерами, как CEA (раковоэмбриональный антиген), Cyfra21-1 или NSE (нейронспецифическая энолаза), помогала различать поздние и ранние стадии заболевания [77]. Кроме того, показано, что при раке носоглотки в тромбоцитах пациентов наблюдалось значительное снижение экспрессии днРНК *ROR* [78].

Учитывая обмен РНК между тромбоцитами и опухолевыми клетками, поиск новых биомаркеров в тромбоцитах онкологических пациентов в настоящее время представляется весьма перспективным направлением. Вместе с тем интенсивное изучение диагностического значения тромбоцитарных РНК при солидных опухолях пока контрастирует с единичными исследованиями транскриптома тромбоцитов при онкогематологических заболеваниях. Хотя существует немало исследований РНК в плазме, которые, как считают, могут выделяться из тромбоцитов, полученные результаты нельзя интерпретировать однозначно, поскольку РНК-профиль в секретируемых микровезикулах отличается от внутритромбоцитарного [36].

ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ТРАНСКРИПТОМ ПРИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

Анализ транскриптома тромбоцитов представляет безусловный интерес для онкогематологов, поскольку, с одной стороны, патологические изменения в костном мозге отражаются на функциональном состоянии мегакариоцитов, а с другой — тромбоциты в кровеносном русле достаточно часто контактируют с бластными клетками, что потенциально может использоваться как в диагностике, так и в качестве терапевтических стратегий. Особого внимания в этом отношении заслуживают Ph-негативные миелопролиферативные новообразования (МПН). Соматические мутации в гене *JAK2* или *CALR* в мегакариоцитах приводят к изменению продукции тромбоцитов и их функциональной активности, повышая прокоагулянтный потенциал и увеличивая фракцию незрелых

форм [79, 80]. При МПН транскриптом тромбоцитов представляет собой не только биомаркер мегакариоцитарной активности, но и дает «моментальный снимок» как основных гемостатических, тромбоцитарных и воспалительных нарушений, связанных с этими гематологическими опухолями, так и потенциального результата лечения [81].

Z. Shen и соавт. проанализировали 120 образцов тромбоцитов от здоровых доноров и из двух выборок пациентов с МПН, создав самый большой на сегодня набор данных тромбоцитарного транскриптома при МПН. Каждый клинический подтип показал дифференциальные сигнатуры экспрессии генов по сравнению с группой контроля, при этом наиболее выраженные изменения наблюдались при миелофиброзе (> 6600 дифференциально экспрессируемых генов). Исследование дифференциально экспрессирующегося набора генов выявило, что нарушенная сигнализация интерферона и пути активации иммунных клеток являются основными в патофизиологии МПН. В то же время повышенная экспрессия генов рецепторов фактора роста фибробластов, матричных металлопротеиназ и регуляторов клеточного цикла была обнаружена в основном при первичном миелофиброзе [81]. Авторы также проверили способность дифференциально экспрессируемых генов в тромбоцитах предсказывать развитие миелофиброза у пациентов с эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ) и истинной полицитемией (ИП). Включение 20 наиболее отличающихся по экспрессии транскриптов при первичном миелофиброзе в сочетании с общедоступными клиническими параметрами (такими, как возраст, пол, наличие драйверной мутации, количество тромбоцитов и уровень гемоглобина) позволило значительно улучшить эффективность прогноза развития миелофиброза по сравнению с использованием только клинических параметров.

Тромбоциты содержат мРНК драйверных мутаций МПН. Мы исследовали возможности измерения аллельной нагрузки мутации V617F в гене *JAK2* по мРНК тромбоцитов наряду с общепринятым традиционным анализом аллельной нагрузки в лейкоцитах. Как показала наша работа, аллельная нагрузка *JAK2V617F* в ДНК лейкоцитов в меньшей степени коррелирует с уровнем мутированного транскрипта мРНК *JAK2V617F* тромбоцитов, чем лейкоцитов. Более того, в динамике развития заболевания тромбоцитарная нагрузка мРНК *JAK2V617F* изменяется прежде, чем уровень мутированной ДНК в лейкоцитах. Это позволило предположить независимое диагностическое значение оценки аллельной нагрузки в тромбоцитах [82]. В подтверждение этого также свидетельствуют опубликованные данные о выявлении пациентов, имеющих изолированную мутацию *JAK2V617F* только в мегакариоцитах, выявленную при исследовании мРНК тромбоцитов [83].

В работе S. Morishita и соавт. с использованием результатов РНК-секвенирования тромбоцитов при МПН было продемонстрировано, что определение уровня экспрессии мРНК гена *CREB3L1* позволило со 100%-й чувствительностью и специфичностью дифференцировать 150 пациентов с Ph-негативными МПН от пациентов с другими заболеваниями. Важно

отметить, что уровень экспрессии *CREB3L1* был значительно выше при ЭТ по сравнению с реактивным тромбоцитозом ($p < 0,0001$) и при ИП по сравнению с реактивным эритроцитозом ($p < 0,0001$) [84]. В нашем исследовании с использованием архивных образцов тромбоцитарной кДНК была также показана повышенная экспрессия *CREB3L1* у пациентов с МПН по сравнению с контрольной группой [85]. Впоследствии мы подтвердили эти результаты в проспективном исследовании [86].

Весьма актуальной проблемой остается своевременное выявление и прогнозирование развития фиброза костного мозга при МПН, которое возникает в около 20 % случаев и обуславливает плохой прогноз. В исследовании R.J. Collinson и соавт. показано, что тромбоциты при миелофиброзе в отличие от варианта MF-0 при ЭТ или ИП имеют статистически значимо повышенную экспрессию гена *CXCL1* [87]. В работе В.В. Guo и соавт. продемонстрировано, что оценка экспрессии 3 генов в тромбоцитах (*CCND1*, *H2AX*, *CEP55*) может со специфичностью 93 % и чувствительностью 71 % определить наличие фиброза костного мозга [88].

Опубликованы относительно немногочисленные результаты исследования регуляторных микроРНК в тромбоцитах при МПН. Более 10 лет назад сообщалось о наличии микроРНК в тромбоцитах на примере образцов пациентов с ИП, а также здоровых добровольцев [89]. В работе J.Q.D. Tran и соавт. продемонстрировано, что экспрессия miR-9 и miR-490 была повышена в группе с ЭТ по сравнению со здоровыми добровольцами, в то время как экспрессия miR-10a, miR-28, miR-126, miR-155, miR-221, miR-222, miR-223 и miR-43 — понижена [90]. В другом исследовании, в которое были включены пациенты с ИП, выявлено снижение экспрессии let-7a и повышение экспрессии miR-182 в гранулоцитах, повышение экспрессии miR-143, miR-145 и miR-223 в мононуклеарных клетках, miR-26b в тромбоцитах, а также снижение экспрессии miR-30b, miR-30c и miR-150 в ретикулоцитах [89]. В работе M. Girardot и соавт. показано, что miR-28 ингибирует трансляцию мРНК *MPL* и гиперэкспрессируется в тромбоцитах части больных МПН, в то время как в тромбоцитах здоровых людей ее экспрессия сохранялась на постоянно низком уровне [91]. В нашем исследовании была выявлена обратная корреляция между экспрессией miR-28 в тромбоцитах и количеством тромбоцитов в крови пациентов с МПН [92].

До настоящего времени нет данных об исследовании уровня днРНК и кРНК в тромбоцитах при МПН.

тромбоцитов в качестве терапевтических средств [93], поскольку они проникают в микроокружение опухоли, могут связываться с рецепторами на злокачественных клетках и обмениваться микровезикулами, влияя на профиль РНК клеток-мишеней. Ранее тромбоциты уже применялись в качестве транспортных средств доставки доксорубина непосредственно к опухолевым клеткам. Исследования *in vivo* показали, что такой подход уменьшает размер опухоли и вызывает меньше побочных эффектов при лимфоме [94]. Покрытие мембранами тромбоцитов сконструированных наночастиц с доксорубином продемонстрировало высокую эффективность и в преодолении гематоэнцефалического барьера [95]. Кроме того, изучается возможность внедрения инaktivированных вирусных частиц в тромбоциты для стимуляции противоопухолевого иммунитета [96].

Генетическая инженерия тромбоцитов — одна из перспективных инновационных стратегий в лечении злокачественных новообразований. Один из многообещающих подходов заключается в генетической модификации тромбоцитов путем внедрения лентивируса для последующей экспрессии цитокина TRAIL, родственного фактору некроза опухоли, который вызывает апоптоз опухолевых клеток. Этот метод показал свою эффективность в замедлении роста опухоли и метастазирования [97].

Ввиду участия микроРНК в качестве опухолевых супрессоров широко обсуждается вопрос их использования как терапевтических молекул, поскольку показано, что микровезикулы тромбоцитов обладают способностью доставлять микроРНК и изменять экспрессию генов в клетках-мишенях. Сочетание классической химиотерапии и методов генной терапии, таких как применение аптамеров или малых интерферирующих РНК в модифицированных тромбоцитах, позволит сделать лечение более эффективным и персонализированным [60].

Вместе с тем, несмотря на высокую частоту формирования микрогетероагрегатов тромбоцитов и трансформированных лейкозных клеток, возможности использования модифицированных антисмысловыми РНК тромбоцитов при терапии онкогематологических заболеваний до сих пор не исследовались. Следует признать, что одним из ключевых вопросов разработки таких терапевтических конструкций будет как оценка исходного транскриптома клеток пациента для определения оптимальной мишени воздействия, так и мониторинг РНК-модифицированных тромбоцитов в циркуляции.

МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ТРОМБОЦИТЫ В КАЧЕСТВЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Поскольку традиционная химио- и иммунотерапия имеют определенный предел эффективности и зачастую вызывают серьезные побочные эффекты, современные исследования направлены на разработку систем целенаправленной доставки лекарственных препаратов в опухолевую клетку. В связи с этим рассматриваются и возможности использования

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РНК В ТРОМБОЦИТАХ

Учитывая возрастающий интерес к диагностическим исследованиям тромбоцитарных РНК, следует обратить внимание на существующие методические ограничения, обусловленные как преаналитическими, так и технологическими аспектами проведения анализа. Большинство исследований регуляторных РНК, связанных с тромбоцитами, выполняется с использованием плазмы, сыворотки или микровезикул венозной

крови. Однако отсутствие однозначных корреляций между получаемыми при этом результатами и тромбоцитарным пулом РНК не обеспечивает их эквивалентность. Более того, в отличие от относительно стабильного транскриптома тромбоцитов здоровых доноров [34, 98] на уровень циркулирующих внеклеточных РНК могут оказывать влияние различные факторы образа жизни пациентов, такие как курение, диета, активные физические упражнения и т. д. [29, 99].

Вместе с тем выделение тромбоцитов для сохранения максимально интактного профиля РНК требует особого подхода и деликатного обращения во избежание их активации и изменения молекулярного пейзажа. Для минимизации активации тромбоцитов *in vitro* предлагается обеспечить адекватное использование антикоагулянтов, предпочтительно пробирок с комплексом цитрата-теофиллина-аденозина-дипиридамола (CTAD). Температура и время хранения также влияют на тромбоциты и могут исказить результаты измерений [100]. Гепарин, как известно, ингибирует ПЦР и недопустим для такого тестирования.

Учитывая небольшое количество РНК в тромбоцитах (около 2,2 мкг/тромбоцит), требуется накопление достаточного материала, позволяющего проанализировать профиль РНК тромбоцитов. Обычно используемый метод получения обогащенной тромбоцитами плазмы сопряжен с неполной элиминацией лейкоцитов и эритроцитов [101]. Поскольку в 1 лейкоците содержится в 1000–12 500 раз больше РНК, чем в тромбоците, это приводит к тому, что даже очень небольшая контаминация лейкоцитами может сильно повлиять на результаты анализа тромбоцитарного транскриптома [102]. Более того, несмотря на отсутствие ядра, остаточные следовые количества РНК также содержатся и в эритроцитах. Таким образом, для профилирования транскриптома тромбоцитов требуется высокочистый продукт, свободный от лейкоцитов и эритроцитов. Для удаления загрязняющих клеток рекомендуется использовать различные дополнительные методы очистки тромбоцитов, в т. ч. фильтры и магнитные микрогранулы, что, однако, увеличивает стоимость тестирования и сопряжено с неизбежной потерей исходного количества тромбоцитов.

Несмотря на большое число исследований стабильности РНК при разных протоколах выделения тромбоцитов, консенсус стандартизации пока не достигнут. Даже если используется хорошо зарекомендовавший себя протокол thromboSeq, например, как в представленной работе [39], в результате можно обнаружить множество транскриптов лейкоцитарного происхождения.

Следует также принять во внимание исследование W. Wolfsberger и соавт. [8], которые выявили ошибку в классификации тромбоцитов при использовании отдельных алгоритмов идентификации этих клеток при биоинформатическом анализе данных, полученных методом секвенирования нового поколения (NGS). Эти результаты подчеркивают ограничения существующих методов аннотации омиксных данных при исследовании тромбоцитов. Такая ошибочная классификация могла привести к неверному представлению о транскриптоме тромбоцитов в опубликованных ранее

исследованиях, что уменьшает их доказательную ценность. Современные технологические достижения, такие как секвенирование РНК отдельных клеток, могут помочь идентифицировать субпопуляции тромбоцитов, при этом избежать распространенной проблемы загрязнения тромбоцитарных препаратов лейкоцитарными клетками и одновременно профилировать нативные мегакариоциты и их тромбоцитарное потомство. Полученные данные позволят выяснить, в какой степени содержание тромбоцитарной РНК отражает профиль мегакариоцитов или является результатом изменений во время циркуляции в кровотоке [103]. Действительно, по сравнению с методами ПЦР и секвенирования анализ отдельных клеток (scRNA-seq) признается «золотым стандартом» для исследования профиля РНК тромбоцитов и позволяет исключить влияние контаминации. Хотя распространенные сегодня платформы и протоколы для scRNA-seq пока еще не гарантируют получение идеального результата, учитывая низкое содержание РНК, в перспективе ожидаются новые технологии scRNA-seq, которые приведут к существенному прогрессу в изучении транскриптома тромбоцитов [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленные данные о роли тромбоцитов в опухолевой прогрессии и результаты изучения механизмов молекулярного обмена тромбоцитов и опухолевых клеток своими РНК положили начало новому диагностическому подходу к жидкостной биопсии с тестированием транскриптома популяции «обученных опухолью тромбоцитов». Эти данные закономерно вызвали интерес в возможностях терапевтического использования тромбоцитарных препаратов, насыщенных лекарственными веществами, в т. ч. на основе антисмысловых РНК. Анализ матричных и регуляторных РНК тромбоцитов при миелопролиферативных заболеваниях отражает патологические изменения костного мозга пациентов, что можно использовать в качестве дополнительных маркеров диагностики и прогноза заболевания. Взаимодействие циркулирующих тромбоцитов с клетками крови и эндотелием сосудов, в свою очередь, приводит к специфическим сдвигам профиля РНК, позволяющим предсказывать уровень агрегационной активности тромбоцитов и риск развития тромбозов. Перспективность развития данного направления влечет необходимость разработки оптимальных стандартизованных методов лабораторного тестирования РНК в тромбоцитах.

УВЕДОМЛЕНИЯ / ACKNOWLEDGMENT

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

DISCLOSURE. Authors declare no conflicts of interest.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ. Исследование выполнено при поддержке Российского научного

фонда (грант № 25-15-00094, <https://rscf.ru/project/25-15-00094/>).

FUNDING. This study was supported by the Russian Science Foundation (grant #25-15-00094, <https://rscf.ru/project/25-15-00094/>).

ВКЛАД АВТОРОВ. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.
Концепция и дизайн: И.А. Ольховский.
Сбор и обработка данных: все авторы.
Анализ и интерпретация данных: все авторы.
Подготовка рукописи: М.А. Столяр, И.А. Ольховский.
Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

AUTHOR CONTRIBUTION. All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:

Conception and design: I.A. Olkhovskiy.
Data collection and processing: all authors.
Data analysis and interpretation: all authors.
Manuscript writing: M.A. Stolyar, I.A. Olkhovskiy.
Final approval of manuscript: all authors

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ. Не требуется.

CONSENT FOR PUBLICATION. Not required.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ. Не требуется.

ETHICS APPROVAL. Not required.

ORCID

И.А. Ольховский — <https://orcid.org/0000-0003-2311-2219>

М.А. Столяр — <https://orcid.org/0000-0002-8037-9844>

А.С. Горбенко — <https://orcid.org/0000-0001-8756-2660>

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smyth SS, Whiteheart S, Italiano JE Jr, et al. Platelet Morphology, Biochemistry, and Function. In: Kaushansky K, Lichtman MA, et al. (eds.) Williams Hematology, 9th edn. McGraw-Hill Education; 2015.
- Asquith NL, Carminita E, Camacho V, et al. The bone marrow is the primary site of thrombopoiesis. *Blood*. 2024;143(3):272–8. doi: 10.1182/blood.2023020895.
- Lefrançois E, Ortiz-Muñoz G, Caudrillier A, et al. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. *Nature*. 2017;544(7648):105–9. doi: 10.1038/nature21706.
- Van der Meijden PEJ, Heemskerck JWM. Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(3):166–79. doi: 10.1038/s41569-018-0110-0.
- Grozovsky R, Begonja AJ, Liu K, et al. The Ashwell-Morell receptor regulates hepatic thrombopoietin production via JAK2-STAT3 signaling. *Nat Med*. 2015;21(1):47–54. doi: 10.1038/nm.3770.
- Gianazza E, Brioschi M, Baetta R, et al. Platelets in Healthy and Disease States: From Biomarkers Discovery to Drug Targets Identification by Proteomics. *Int J Mol Sci*. 2020;21(12):4541. doi: 10.3390/ijms21124541.
- Thomas S, Kelliher S, Krishnan A. Heterogeneity of platelets and their responses. *Res Pract Thromb Haemost*. 2024;8(2):102356. doi: 10.1016/j.rpth.2024.102356.
- Wolfsberger W, Dietz C, Foster C, et al. The First Comprehensive Description of the Platelet Single Cell Transcriptome. *bioRxiv [Preprint]*. 2024:2024.10.15.618506. doi: 10.1101/2024.10.15.618506.
- Lesyk G, Jurasz P. Advances in Platelet Subpopulation Research. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:138. doi: 10.3389/fcvm.2019.00138.
- Артеменко Е.О., Обыденный С.И., Пантелеев М.А. Подход для анализа внутриклеточных маркеров в фосфатидилсерин-положительных тромбоцитах. *Биологические мембраны*. 2025;42(1):53–60. doi: 10.31857/S0233475525010058. [Artemenko E.O., Obydennyi S.I., Panteleev M.A. Approach for analysis of intracellular markers in phosphatidylserine-positive platelets. *Membrane and Cell Biology*. 2025;42(1):53–60. doi: 10.31857/S0233475525010058. (In Russ)]
- Scherlinger M, Richez C, Tsokos GC, et al. The role of platelets in immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*. 2023;23(8):495–510. doi: 10.1038/s41577-023-00834-4.
- Mezger M, Nording H, Sauter R, et al. Platelets and Immune Responses During Thromboinflammation. *Front Immunol*. 2019;10:1731. doi: 10.3389/fimmu.2019.01731.
- Nurden AT. The biology of the platelet with special reference to inflammation, wound healing and immunity. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2018;23(4):726–51. doi: 10.2741/4613.
- Theofilis P, Sagris M, Oikonomou E, et al. Factors Associated with Platelet Activation-Recent Pharmaceutical Approaches. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6):3301. doi: 10.3390/ijms23063301.
- Cimmino G, Tarallo R, Nassa G, et al. Activating stimuli induce platelet microRNA modulation and proteome reorganisation. *Thromb Haemost*. 2015;114(1):96–108. doi: 10.1160/TH14-09-0726.
- Sun Y, Liu R, Xia X, et al. Large-Scale Profiling on lncRNAs in Human Platelets: Correlation with Platelet Reactivity. *Cells*. 2022;11(14):2256. doi: 10.3390/cells11142256.
- Alhasan AA, Izuogu OG, Al-Balool HH, et al. Circular RNA enrichment in platelets is a signature of transcriptome degradation. *Blood*. 2016;127(9):e1–e11. doi: 10.1182/blood-2015-06-649434.
- Clancy L, Beaulieu LM, Tanvirverdi K, Freedman JE. The role of RNA uptake in platelet heterogeneity. *Thromb Haemost*. 2017;117(5):948–61. doi: 10.1160/TH16-11-0873.
- Nilsson RJ, Balaj L, Hulleman E, et al. Blood platelets contain tumor-derived RNA biomarkers. *Blood*. 2011;118(13):3680–3. doi: 10.1182/blood-2011-03-344408.
- Bray PF, McKenzie SE, Edelstein LC, et al. The complex transcriptional landscape of the nucleate human platelet. *BMC Genomics*. 2013;14:1. doi: 10.1186/1471-2164-14-1.
- Landry P, Plante I, Ouellet DL, et al. Existence of a microRNA pathway in nucleate platelets. *Nat Struct Mol Biol*. 2009;16(9):961–6. doi: 10.1038/nsmb.1651.
- Plé H, Landry P, Benham A, et al. The repertoire and features of human platelet microRNAs. *PLoS One*. 2012;7(12):e50746. doi: 10.1371/journal.pone.0050746.
- Provost P. The clinical significance of platelet microparticle-associated microRNAs. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(5):657–66. doi: 10.1515/cclm-2016-0895.
- Laffont B, Corduan A, Plé H, et al. Activated platelets can deliver mRNA regulatory Ago2-microRNA complexes to endothelial cells via microparticles. *Blood*. 2013;122(2):253–61. doi: 10.1182/blood-2013-03-492801.
- Liang H, Yan X, Pan Y, et al. MicroRNA-223 delivered by platelet-derived microvesicles promotes lung cancer cell invasion via targeting tumor suppressor EPB41L3. *Mol Cancer*. 2015;14:58. doi: 10.1186/s12943-015-0327-z.
- Nagalla S, Shaw C, Kong X, et al. Platelet microRNA-mRNA coexpression profiles correlate with platelet reactivity. *Blood*. 2011;117(19):5189–97. doi: 10.1182/blood-2010-09-299719.
- Kaudewitz D, Skroblin P, Bender LH, et al. Association of MicroRNAs and YRNAs With Platelet Function. *Circ Res*. 2016;118(3):420–32. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.305663.
- Gutmann C, Mayr M. Circulating microRNAs as biomarkers and mediators of platelet activation. *Platelets*. 2022;33(4):512–9. doi: 10.1080/09537104.2022.2042236.
- Krammer TL, Mayr M, Hackl M. microRNAs as promising biomarkers of platelet activity in antiplatelet therapy monitoring. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):3477. doi: 10.3390/ijms21103477.
- Sun Y, Wang T, Lv Y, et al. MALAT1 promotes platelet activity and thrombus formation through PI3k/Akt/GSK-3β signalling pathway. *Stroke Vasc Neurol*. 2023;8(3):181–92. doi: 10.1136/svn-2022-001498.
- Wang Y, Lv Y, Jiang X, et al. Long non-coding RNA NORAD regulates megakaryocyte differentiation and proplatelet formation via the DUSP6/ERK signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2024;715:150004. doi: 10.1016/j.bbrc.2024.150004.
- Salzman J, Chen RE, Olsen MN, et al. Cell-type specific features of circular RNA expression. *PLoS Genet*. 2013;9(9):e1003777. doi: 10.1371/journal.pgen.1003777.
- Preusser C, Hung LH, Schneider T, et al. Selective release of circRNAs in platelet-derived extracellular vesicles. *J Extracell Vesicles*. 2018;7(1):1424473. doi: 10.1080/20013078.2018.1424473.
- Rondina MT, Voora D, Simon LM, et al. Longitudinal RNA-Seq Analysis of the Repeatability of Gene Expression and Splicing in Human Platelets Identifies a Platelet SEMP Splice QTL. *Circ Res*. 2020;126(4):501–16. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315215.
- Frey C, Koliopoulou AG, Montenont E, et al. Longitudinal assessment of the platelet transcriptome in advanced heart failure patients following mechanical unloading. *Platelets*. 2020;31(7):952–9. doi: 10.1080/09537104.2020.1714573.
- Heffron SP, Marier C, Parikh M, et al. Severe obesity and bariatric surgery alter the platelet mRNA profile. *Platelets*. 2019;30(8):967–74. doi: 10.1080/09537104.2018.1536261.
- Kowalczyk MS, Tirosh I, Heckl D, et al. Single-cell RNA-seq reveals changes in cell cycle and differentiation programs upon aging of hematopoietic stem cells. *Genome Res*. 2015;25(12):1860–72. doi: 10.1101/gr.192237.115.

38. Calvanese V, Lee LK, Mikkola HKA. Sex hormone drives blood stem cell reproduction. *EMBO J*. 2014;33(6):534–5. doi: 10.1002/emboj.201487976.
39. Supernat A, Popęda M, Pastuszak K, et al. Transcriptomic landscape of blood platelets in healthy donors. *Sci Rep*. 2021;11(1):15679. doi: 10.1038/s41598-021-94003-z.
40. Clancy L, Beaulieu LM, Tanriverdi K, Freedman JE. The role of RNA uptake in platelet heterogeneity. *Thromb Haemost*. 2017;117(5):948–61. doi: 10.1160/TH16-11-0873.
41. Maués JHDS, Moreira-Nunes CFA, Burbano RMR. Computational Identification and Characterization of New microRNAs in Human Platelets Stored in a Blood Bank. *Biomolecules*. 2020;10(8):1173. doi: 10.3390/biom10081173.
42. Davizon-Castillo P, Rowley JW, Rondina MT. Megakaryocyte and Platelet Transcriptomics for Discoveries in Human Health and Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(6):1432–40. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313280.
43. Best MG, 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;28(5):666–76. doi: 10.1016/j.ccell.2015.09.018.
44. Clancy L, Freedman JE. Blood-Derived Extracellular RNA and Platelet Pathobiology: Adding Pieces to a Complex Circulating Puzzle. *Circ Res*. 2016;118(3):374–6. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.308190.
45. Campbell RA, Franks Z, Bhatnagar A, et al. Granzyme A in Human Platelets Regulates the Synthesis of Proinflammatory Cytokines by Monocytes in Aging. *J Immunol*. 2018;200(1):295–304. doi: 10.4049/jimmunol.1700885.
46. Cunin P, Bouslama R, Machlus KR, et al. Megakaryocyte emperipolesis mediates membrane transfer from intracytoplasmic neutrophils to platelets. *Elife*. 2019;8:e44031. doi: 10.7554/eLife.44031.
47. Middleton EA, Rowley JW, Campbell RA, et al. Sepsis alters the transcriptional and translational landscape of human and murine platelets. *Blood*. 2019;134(12):911–23. doi: 10.1182/blood.2019000067.
48. De Sousa DMB, Poupardin R, Villeda SA, et al. The platelet transcriptome and proteome in Alzheimer's disease and aging: an exploratory cross-sectional study. *Front Mol Biosci*. 2023;10:1196083. doi: 10.3389/fmolb.2023.1196083.
49. Hartman RJG, Korporaal SJA, Mokry M, et al. Platelet RNA modules point to coronary calcification in asymptomatic women with former preeclampsia. *Atherosclerosis*. 2019;291:114–21. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.009.
50. Wysokinski WE, Tafur A, Ammash N, et al. Impact of atrial fibrillation on platelet gene expression. *Eur J Haematol*. 2017;98(6):615–21. doi: 10.1111/ejh.12879.
51. Eicher JD, Wakabayashi Y, Vitseva O, et al. Characterization of the platelet transcriptome by RNA sequencing in patients with acute myocardial infarction. *Platelets*. 2016;27(3):230–9. doi: 10.3109/09537104.2015.1083543.
52. Jain S, Kapetanaki MG, Raghavachari N, et al. Expression of regulatory platelet microRNAs in patients with sickle cell disease. *PLoS One*. 2013;8(4):e60932. doi: 10.1371/journal.pone.0060932.
53. Manne BK, Denorme F, Middleton EA, et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood*. 2020;136(11):1317–29. doi: 10.1182/blood.2020007214.
54. Zhang Q, Song X, Song X. Contents in tumor-educated platelets as the novel biosource for cancer diagnostics. *Front Oncol*. 2023;13:1165600. doi: 10.3389/fonc.2023.1165600.
55. Antunes-Ferreira M, Koppers-Lalic D, Würdinger T. Circulating platelets as liquid biopsy sources for cancer detection. *Mol Oncol*. 2021;15(6):1727–43. doi: 10.1002/1878-0261.12859.
56. Bravaccini S, Boldrin E, Gurioli G, et al. The use of platelets as a clinical tool in oncology: opportunities and challenges. *Cancer Lett*. 2024;607:217044. doi: 10.1016/j.canlet.2024.217044.
57. Тесаков И.П., Мартыянов А.А., Друй А.Е., Свешникова А.Н. Анализ тромбоцитарной РНК: неинвазивный метод изучения экспрессии опухолевых генов. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021;20(1):207–17. doi: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-207-217. [Tesakov I.P., Martyanov A.A., Drui A.E., Sveshnikova A.N. Analysis of platelet RNA: a non-invasive method for studying the expression of tumor genes. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2021;20(1):207–17. doi: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-207-217. (In Russ)]
58. Haemmerle M, Stone RL, Menter DG, et al. The Platelet Lifeline to Cancer: Challenges and Opportunities. *Cancer Cell*. 2018;33(6):965–83. doi: 10.1016/j.ccell.2018.03.002.
59. Catani MV, Savini I, Tullio V, Gasperi V. The “Janus Face” of Platelets in Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):788. doi: 10.3390/ijms21030788.
60. Morales-Pacheco M, Valenzuela-Mayen M, Gonzalez-Alatriste AM, 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(1):27. doi: 10.1186/s40364-025-00742-w.
61. Wang Y, Dong A, Jin M, et al. TEP RNA: a new frontier for early diagnosis of NSCLC. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2024;150(2):97. doi: 10.1007/s00432-024-05620-w.
62. Goswami C, Chawla S, Thakral D, et al. Molecular signature comprising 11 platelet-genes enables accurate blood-based diagnosis of NSCLC. *BMC Genomics*. 2020;21(1):744. doi: 10.1186/s12864-020-07147-z.
63. Huber LT, Kraus JM, Ezić J, et al. Liquid biopsy: an examination of platelet RNA obtained from head and neck squamous cell carcinoma patients for predictive molecular tumor markers. *Explor Target Antitumor Ther*. 2023;4(3):422–46. doi: 10.37349/etat.2023.00143.
64. Best MG, Sol N, In't Veld SGJG, et al. Swarm Intelligence-Enhanced Detection of Non-Small-Cell Lung Cancer Using Tumor-Educated Platelets. *Cancer Cell*. 2017;32(2):238–252.e9. doi: 10.1016/j.ccell.2017.07.004.
65. Cygert S, Pastuszak K, Górski F, et al. Platelet-Based Liquid Biopsies through the Lens of Machine Learning. *Cancers (Basel)*. 2023;15(8):2336. doi: 10.3390/cancers15082336.
66. Pastuszak K, Supernat A, Best MG, et al. imPlatelet classifier: image-converted RNA biomarker profiles enable blood-based cancer diagnostics. *Mol Oncol*. 2021;15(10):2688–701. doi: 10.1002/1878-0261.13014.
67. Xing S, Zeng T, Xue N, et al. Development and Validation of Tumor-educated Blood Platelets Integrin Alpha 2b (ITGA2B) RNA for Diagnosis and Prognosis of Non-small-cell Lung Cancer through RNA-seq. *Int J Biol Sci*. 2019;15(9):1977–92. doi: 10.7150/ijbs.36284.
68. Yang L, Jiang Q, Li DZ, et al. TIMP1 mRNA in tumor-educated platelets is diagnostic biomarker for colorectal cancer. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(20):8998–9012. doi: 10.18632/aging.102366.
69. Yao B, Qu S, Hu R, et al. Delivery of platelet TPM3 mRNA into breast cancer cells via microvesicles enhances metastasis. *FEBS Open Bio*. 2019;9(12):2159–69. doi: 10.1002/2211-5463.12759.
70. Wang H, Wei X, Wu B, et al. Tumor-educated platelet miR-34c-3p and miR-18a-5p as potential liquid biopsy biomarkers for nasopharyngeal carcinoma diagnosis. *Cancer Manag Res*. 2019;11:3351–60. doi: 10.2147/CMAR.S195654.
71. Díaz-Blancas JY, Dominguez-Rosado I, Chan-Núñez C, et al. Pancreatic Cancer Cells Induce MicroRNA Deregulation in Platelets. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):11438. doi: 10.3390/ijms231911438.
72. Zhu B, Gu S, Wu X, et al. Bioinformatics analysis of tumor-educated platelet microRNAs in patients with hepatocellular carcinoma. *Biosci Rep*. 2021;41(12):BSR20211420. doi: 10.1042/BSR20211420.
73. Beylerli O, Gareev I, Sufianov A, et al. Long noncoding RNAs as promising biomarkers in cancer. *Noncoding RNA Res*. 2022;7(2):66–70. doi: 10.1016/j.ncrna.2022.02.004.
74. Ye B, Li F, Chen M, et al. A panel of platelet-associated circulating long non-coding RNAs as potential biomarkers for colorectal cancer. *Genomics*. 2022;114(1):31–7. doi: 10.1016/j.ygeno.2021.11.026.
75. Tabaeian SP, Eshkiki ZS, Dana F, et al. Evaluation of tumor-educated platelet long non-coding RNAs (lncRNAs) as potential diagnostic biomarkers for colorectal cancer. *J Cancer Res Ther*. 2024;20(5):1453–8. doi: 10.4103/jcrt.jcrt_1212_22.
76. Luo CL, Xu ZG, Chen H, et al. LncRNAs and EGFRvIII sequestered in TEPs enable blood-based NSCLC diagnosis. *Cancer Manag Res*. 2018;10:1449–59. doi: 10.2147/CMAR.S164227.
77. Li X, Liu L, Song X, et al. TEP linc-GTF2H2-1, RP3-466P17.2, and linc-ST8SIA4-12 as novel biomarkers for lung cancer diagnosis and progression prediction. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021;147(6):1609–22. doi: 10.1007/s00432-020-03502-5.
78. Wei J, Meng X, Wei X, et al. Down-regulated lncRNA ROR in tumor-educated platelets as a liquid-biopsy biomarker for nasopharyngeal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023;149(8):4403–9. doi: 10.1007/s00432-022-04350-1.
79. Krishnan A, Thomas S. Toward platelet transcriptomics in cancer diagnosis, prognosis and therapy. *Br J Cancer*. 2022;126(3):316–22. doi: 10.1038/s41416-021-01627-z.
80. Ольховский И.А., Столяр М.А. Особенности агрегационной активности тромбоцитов у пациентов с мутацией в гене JAK2: гендерные отличия и эффект ацетилсалициловой кислоты. Гематология и трансфузиология. 2014;59(1):11–4. [Olkhovskiy I.A., Stolyar M.A. Features of platelet aggregation in patients with JAK2 gene mutation: gender differences and aspirin effect. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2014;59(1):11–4. (In Russ)]
81. Shen Z, Du W, Perkins C, et al. Platelet transcriptome identifies progressive markers and potential therapeutic targets in chronic myeloproliferative neoplasms. *Cell Rep Med*. 2021;2(10):100425. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100425.
82. Gorbenko A, Stolyar M, Mikhalev M, et al. Does the platelets JAK2 V617F allele burden is an independent diagnostic value in MPN patients? *HemaSphere*. 2020;4(S1):964.
83. Bellosillo B, Martínez-Avilés L, Gimeno E, et al. A higher JAK2 V617F-mutated clone is observed in platelets than in granulocytes from essential thrombocythemia patients, but not in patients with polycythemia vera and primary myelofibrosis. *Leukemia*. 2007;21(6):1331–2. doi: 10.1038/sj.leu.2404649.
84. Morishita S, Yasuda H, Yamawaki S, et al. CREB3L1 overexpression as a potential diagnostic marker of Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms. *Cancer Sci*. 2021;112(2):884–92. doi: 10.1111/cas.14763.
85. Stolyar M, Olkhovskiy I, Gorbenko A. Ability of Platelet CREB3L1 mRNA Expression Analysis to Detect Ph-Negative MPNs: Independent Confirmation in Archival Patient Samples. *Blood*. 2024;144(1):6581. doi: 10.1182/blood-2024-201375.
86. Ольховский И.А., Горбенко А.С., Столяр М.А. и др. Исследование диагностического значения экспрессии мРНК гена CREB3L1 при хронических миелолипролиферативных заболеваниях. Клиническая лабораторная диагностика. 2026;71(3):303–9. doi: 10.51620/0869-2084-2026-71-3-303-309. [Olkhovskiy I.A., Gorbenko A.S., Stolyar M.A., et al. Study of the mRNA CREB3L1 expression diagnostic value in chronic myeloproliferative diseases. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2026;71(3):303–9. doi: 10.51620/0869-2084-2026-71-3-303-309. (In Russ)]
87. Collinson RJ, Mazza-Parton A, Fuller KA et al. Gene Expression of CXCL1 (GRO-α) and EGF by Platelets in Myeloproliferative Neoplasms. *Hemasphere*. 2020;4(6):e490. doi: 10.1097/HS9.0000000000000490.
88. Guo BB, Linden MD, Fuller KA, et al. Platelets in myeloproliferative neoplasms have a distinct transcript signature in the presence of marrow fibrosis. *Br J Haematol*. 2020;188(2):272–82. doi: 10.1111/bjh.16152.
89. Bruchova H, Merkerova M, Prchal JT. Aberrant expression of microRNA in polycythemia vera. *Haematologica*. 2008;93(7):1009–16. doi: 10.3324/haematol.12706.

90. Tran JQD, Pedersen OH, Larsen ML, et al. Platelet microRNA expression and association with platelet maturity and function in patients with essential thrombocythemia. *Platelets*. 2020;31(3):365–72. doi: 10.1080/09537104.2019.1636019.
91. Girardot M, Pecquet C, Boukour S, et al. miR-28 is a thrombopoietin receptor targeting microRNA detected in a fraction of myeloproliferative neoplasm patient platelets. *Blood*. 2010;116(3):437–45. doi: 10.1182/blood-2008-06-165985.
92. Stolyar MA, Gorbenko AS, Olkhovskiy IA. Platelet miR-28 expression level and thrombocytosis in MPN patients. *Int J Lab Hematol*. 2019;41(2):e43–e45. doi: 10.1111/ijlh.12951.
93. Luc NF, Rohner N, Girish A, et al. Bioinspired artificial platelets: past, present and future. *Platelets*. 2022;33(1):35–47. doi: 10.1080/09537104.2021.1967916.
94. Xu P, Zuo H, Chen B, et al. Doxorubicin-loaded platelets as a smart drug delivery system: An improved therapy for lymphoma. *Sci Rep*. 2017;7:42632. doi: 10.1038/srep42632.
95. Ji J, Lian W, Zhang Y, et al. Preoperative administration of a biomimetic platelet nanodrug enhances postoperative drug delivery by bypassing thrombus. *Int J Pharm*. 2023;636:122851. doi: 10.1016/j.ijpharm.2023.122851.
96. Nishikawa T, Tung LY, Kaneda Y. Systemic administration of platelets incorporating inactivated Sendai virus eradicates melanoma in mice. *Mol Ther*. 2014;22(12):2046–55. doi: 10.1038/mt.2014.128.
97. Li J, Sharkey CC, Wun B, et al. Genetic engineering of platelets to neutralize circulating tumor cells. *J Control Release*. 2016;228:38–47. doi: 10.1016/j.jconrel.2016.02.036.
98. Stratz C, Nührenberg TG, Binder H, et al. Micro-array profiling exhibits remarkable intra-individual stability of human platelet micro-RNA. *Thromb Haemost*. 2012;107(4):634–41. doi: 10.1160/TH11-10-0742.
99. Zhang H, Liu S, Dong T, et al. Profiling of differentially expressed microRNAs in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Sci Rep*. 2016;6:1–11. doi: 10.1038/srep28101.
100. Mussbacher M, Schrottmaier WC, Salzmann M, et al. Optimized plasma preparation is essential to monitor platelet-stored molecules in humans. *PLoS One*. 2017;12(12):e0188921. doi: 10.1371/journal.pone.0188921.
101. Wrzyszc A, Urbaniak J, Sapa A, Woźniak M. An Efficient Method for Isolation of Representative and Contamination-Free Population of Blood Platelets for Proteomic Studies. *Platelets*. 2017;28(1):43–53. doi: 10.1080/09537104.2016.1209478.
102. Chebbo M, Assou S, Pantesco V, et al. Platelets Purification Is a Crucial Step for Transcriptomic Analysis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6):3100. doi: 10.3390/ijms23063100.
103. Gutmann C, Joshi A, Zampetaki A, Mayr M. The Landscape of Coding and Noncoding RNAs in Platelets. *Antioxid Redox Signal*. 2021;34(15):1200–16. doi: 10.1089/ars.2020.8139.
-