

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК: 616.831-005.4-07:612.11



Микровезикулы при ишемическом инсульте (обзор)

**М. В. Бражников¹, М. А. Кутлубаев², И. Г. Мустафин³,
Т. Р. Галиуллин^{1,2}, А. В. Самородов²**

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Башкортостан «Республиканская клиническая больница им. Г. Г. Куватова», Уфа, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия

Контактная информация:

Кутлубаев Мансур Амирович,
ФГБОУ ВО «Башкирский ГМУ»
Минздрава России,
ул. Ленина, д. 3, Уфа, Россия, 450008.
E-mail: mansur.kutlubaev@yahoo.com

Статья поступила в редакцию
27.04.25 и принята к печати 20.06.25.

Резюме

В настоящее время идет активное изучение микровезикул периферической крови у пациентов с ишемическим инсультом. Большинство исследований указывают на увеличение уровня циркулирующих микровезикул в различные периоды инсульта. Имеющиеся данные позволяют рассматривать уровень микровезикул в качестве потенциального биомаркера атеротромботического подтипа ишемического инсульта. Тяжесть инсульта, объем поражения головного мозга, а также его исход коррелируют с уровнем микровезикул в периферической крови. В перспективе определение микровезикул поможет выявить пациентов с высоким риском развития инсульта. Дальнейшие работы должны определить диагностическую и прогностическую значимость различных фенотипов микровезикул в отношении исходов инсульта. Актуально также изучение микровезикул в качестве мишеней для лечения и профилактики инсульта.

Ключевые слова: микровезикулы, инсульт, тромбоз, атеросклероз, биомаркеры

Для цитирования: Бражников М. В., Кутлубаев М. А., Мустафин И. Г., Галиуллин Т. Р., Самородов А. В. Микровезикулы при ишемическом инсульте (обзор). Артериальная гипертензия. 2025;31(5):393–402. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2515>. EDN: BIGWIE

Microvesicles in ischemic stroke

**M. V. Brazhnikov¹, M. A. Kutlubaev², I. G. Mustafin³,
T. R. Galiullin^{1,2}, A. V. Samorodov²**

¹ Republican Clinical Hospital named after G. G. Kuvatov, Ufa, Russia

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

³ Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Corresponding author:

Mansur A. Kutlubaev,
Bashkir State Medical University,
3 Lenin str., Ufa, 450008 Russia.
E-mail: mansur.kutlubaev@yahoo.com

Received 27 April 2025;
accepted 20 June 2025.



Abstract

Peripheral blood microvesicles in patients with ischemic stroke are being profoundly investigated. Most works indicate an increase in the level of circulating microvesicles during different periods of stroke. The available data suggest that the level of microvesicles is a potential biomarker of the atherothrombotic subtype of ischemic stroke. Stroke severity, brain lesion volume, and outcome correlate with the level of microvesicles in peripheral blood. In the long term, the detection of microvesicles will help identify patients at high risk of stroke. Further work should determine the diagnostic and prognostic role of different microvesicle phenotypes in relation to stroke outcomes. Microvesicles should be also evaluated as targets for the treatment and prevention of stroke.

Key words: microvesicles, stroke, thrombosis, atherosclerosis, biomarkers

For citation: Brazhnikov MV, Kutlubaev MA, Mustafin IG, Galiullin TR, Samorodov AV. Microvesicles in ischemic stroke. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2025;31(5):393–402. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2515>. EDN: BIGWIE

Введение

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) — одна из основных причин длительной инвалидизации и смертности населения в развитых странах [1]. Наиболее распространенная форма ОНМК — ишемический инсульт, который составляет около 80% от всех форм. Несмотря на большое число исследований в данной области, подходы к профилактике и лечению ОНМК остаются недостаточно разработанными. В связи с этим сохраняется актуальность поиска биомаркеров для прогнозирования исходов, а также новых мишеней для лечения и профилактики ишемического инсульта. В последние годы существенное внимание в исследовании цереброваскулярной патологии уделяется микровезикулам, которые играют важную роль в развитии сосудистой патологии [2].

Микровезикулы (МВ) — это мембранные частицы чрезвычайно малого размера (100–1000 нм), изначально названные «тромбоцитарной пылью». Они циркулируют в плазме крови и других биологических жидкостях (слюне, ликворе, бронхоальвеолярном лаваже, синовиальной жидкости, моче) как в норме, так и при патологии [3]. Микровезикулы не содержат ядра, поэтому не синтезируют белки и содержат только те, которые характерны для «материнской» клетки. Предполагается, что их концентрация тесно связана с процессами пролиферации и гибели клеток, в связи с чем они могут служить биомаркерами различных патологических состояний. Ряд исследований показал, что уровень МВ значительно изменяется при таких заболеваниях, как сахарный диабет, артериальная гипертензия, цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), ишемическая болезнь сердца и др.

Цель данного обзора — проанализировать имеющиеся в литературе данные по роли МВ в развитии и течении ишемического инсульта.

Виды микровезикул

Микровезикулы плазмы крови человека гетерогенны и имеют различное происхождение. Среди них выделяют: тромбоцитарные МВ, эритроцитарные МВ, лейкоцитарные МВ, эндотелиальные МВ, гладкомышечные МВ и др. [4]. Наиболее изученные и многочисленные микрочастицы, циркулирующие в плазме крови, — тромбоцитарные МВ. Они представляют особый интерес, так как тесно связаны со свертывающей системой крови. Активация и агрегация тромбоцитов играют ключевую роль в патогенезе ишемического инсульта. Тромбоцитарные МВ содержат те же рецепторы и прокоагулянтные белки, что и сами тромбоциты, следовательно, обладают прокоагулянтной активностью. Исследования последних лет показали, что уровень циркулирующих в периферической крови МВ повышается у пациентов с ОНМК, артериальной гипертензией, тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) и рядом других заболеваний [5]. Эндотелиальные МВ оказывают воздействие на тонус и проницаемость сосудов, гемостаз. Лейкоцитарные МВ остаются недостаточно изученными, их количество увеличивается при различных патологических процессах. Они участвуют в воспалительном процессе в стенке сосудов [6]. Роль эритроцитарных МВ при физиологических состояниях незначительна, однако при патологических процессах их образование связано с протромботической активностью, то есть они могут запускать каскад реакций свертывания крови [7]. Гладкомышечные МВ участвуют в пролиферации и миграции клеток мышечного слоя сосудистой стенки, а также в процессе асептического воспаления [8].

Образование микровезикул

Микровезикулы образуются в результате отделения от поверхности клетки фрагмента мембраны

с цитозольным компонентом внутри. Они формируются как в норме, так и при стимуляции или гибели клеток — тромбоцитов, эндотелиоцитов, лейкоцитов, гладкомышечных клеток и др. [8].

Образование МВ начинается при стимуляции дочерней клетки различными факторами: эндотоксинами, тромбином, активацией системы комплемента, медиаторами воспаления, аденозиндифосфатом, а также под действием гипоксии, стресса, апоптоза и т.д. Обычно фосфолипиды в цитоплазматической мембране клетки расположены асимметрично, но при формировании МВ нарушается асимметричное расположение фосфолипидов и повышается внутриклеточное содержание кальция. Этот процесс возникает в определенном участке плазмолеммы, так называемом «липидном рафте» — особом микродомене, обогащенном гликофинголипидами и холестерином [9]. Во внутреннем слое мембраны при обычных условиях находятся фосфатидилсерин и фосфатидилэтаноламин, а в наружном слое — фосфатидилхолин и сфингомиелин. Это соотношение поддерживается такими ферментами, как флиппаза, флоппаза и скрамблаза. При стимуляции «материнской клетки» и повышении внутриклеточного кальция происходят ингибирование флиппазы и активация флоппазы и скрамблазы. Это приводит к образованию МВ за счет «выпячивания» и отделения фрагмента цитоплазматической мембраны [10, 11].

Функции микровезикул

На сегодняшний день описан целый ряд функций микровезикул: иммунологическая, транспортная, регуляция системы свертывания, участие в ангиогенезе и др. [4]. Иммунологическая функция связана с участием МВ в формировании воспалительного ответа. Они могут стимулировать продукцию цитокинов и других медиаторов воспаления, тем самым принимая участие в формировании иммунновоспалительной реакции на повреждение ткани [12].

Транспортная функция заключается в доставке белков, липидов, матричной РНК, органелл от материнской клетки в соседние ткани. Все МВ способны к доставке заключенных в них различных макромолекул в другие клетки, тем самым опосредуют взаимодействие между клетками на расстоянии [13].

Про- и антикоагулянтная активность МВ осуществляется благодаря наличию фосфатидилсерина и тканевого фактора (рецептор фактора свертывания VIIa) на отрицательно заряженной поверхности их мембран. При их помощи происходят взаимодействие и последовательная активация факторов свертывания. Тканевой фактор участвует в инициации свертывания, что приводит к образованию основного фермента свертывания — тромбина [5].

Эндотелиальные МВ принимают участие в процессе ангиогенеза. Ангиогенная активность осуществляется за счет наличия в МВ матричных металлопротеиназ, вовлеченных в процесс образования капилляров и миграции клеток эндотелия. Однако при значительном повышении концентрации эндотелиальных МВ они начинают продуцировать активные формы кислорода, что приводит к развитию окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции [14].

Гладкомышечные МВ участвуют в восстановлении сосудистой стенки после повреждения за счет стимуляции адгезии и миграции клеток. Они участвуют в процессе кальцификации, а также, связываясь с факторами свертывания, могут участвовать в тромбообразовании [8].

Потенциальная роль микровезикул в патогенезе ОНМК

Микровезикулы, участвуя в процессе тромбообразования, могут менять проницаемость и тонус сосудистой стенки, участвовать в регуляции асептической воспалительной реакции, которая сопровождает различные формы сосудистой патологии. Они также обладают антикоагулянтной и фибринолитической активностью. Повышение уровня МВ в периферической крови человека рассматривается в качестве биологического маркера и предиктора возникновения инсульта, а также может стать точкой приложения новых методов патогенетической терапии и профилактики ОНМК [15].

Тромбоцитарным МВ принадлежит ключевая роль в регуляции гемостаза, коагуляции, ангиогенеза и воспаления [16, 14]. Они могут связывать факторы коагуляции, активировать тромбоциты. Тромбоцитарные микрочастицы экспрессируют те же рецепторы, что и «материнская» тромбоцитарная клетка.

Тромбоцитарные микровезикулы

Выделяют несколько фенотипов тромбоцитарных МВ. CD41+ и CD61+, тромбоцитарные МВ, содержащие гликопротеин GPIIb/IIIa (integrin α IIb β 3), функционируют как рецепторы фибриногена и фактора Виллебранда, участвующие в агрегации тромбоцитов. CD62P+ (P-selectin), трансмембранный гликопротеин, играет ключевую роль в формировании состояния гиперкоагуляции. CD42a+ и CD42b+ содержат два мембранных гликопротеина, формирующих комплекс (GP)Ib-IX-V. Эта молекула выделяется на поверхности тромбоцита и служит в качестве рецептора для тромбина, фактора Виллебранда и др. [17]. Можно предположить, что циркулирующие в плазме крови тромбоцитарные МВ могут служить потенциальными биомаркерами ри-

ска развития и особенностей течения ишемического инсульта, а также эффективности его профилактики при использовании антиагрегантов, так как отражают процессы тромбообразования [18].

Эндотелиальные микровезикулы

Эндотелий сосудов играет важную роль в гемостазе, проницаемости сосудистой стенки, регуляции тонуса сосуда [19]. Если эндотелиальная клетка активируется фактором некроза опухоли альфа, фенотип ее МВ классифицируют как содержащих белок из группы адгезинов — E-selectin (CD62E+). Этот фенотип стимулирует миграцию лейкоцитов в область сосудистого воспаления. CD105+ (Endoglin) в большей степени выделяются в рамках воспаления и ангиогенеза. CD144+ (VE-cadherin), CD54+ (ICAM-1), CD146+ (MCAM) участвуют в регуляции проницаемости стенки сосуда. CD31+ (PECAM-1) — маркер апоптоза. CD106+ (VCAM-1) — фенотип, содержащий трансмембранный гликопротеин, маркер активации эндотелиоцитов [20]. Увеличение содержания эндотелиальных МВ при ишемическом инсульте может быть связано с их участием в процессе развития асептического воспаления эндотелия и эндотелиальной дисфункции [21].

Лейкоцитарные микровезикулы участвуют в сосудистом воспалении, облегчая взаимодействие между иммунными клетками, являясь источником аминокислот, они также участвуют в синтезе цитокинов. Лейкоцитарные МВ вызывают эндотелиальную дисфункцию путем снижения концентрации оксида азота, запускающего воспаление, а также процессы апоптоза и ангиогенеза. Формировать МВ способны моноциты, лимфоциты, нейтрофилы [22]. Микровезикулы нейтрофилов усиливают выделение MCP-1 (от англ. monocyte chemoattractant protein, моноцитарный хемотаксический протеин-1, вызывающий миграцию лейкоцитов в зону воспаления), ICAM-1 (от англ. intercellular adhesion molecule 1, молекула межклеточной адгезии 1-го типа, обеспечивающая адгезию нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов к активированному сосудистому эндотелию с последующей их экстравазацией и миграцией в очаг воспаления), VCAM-1 (от англ. vascular cell adhesion molecule 1, молекула адгезии сосудистых клеток 1, экспрессируется в сосудистом эпителии при ряде воспалительных процессов), E-селектина (гликопротеин, находящийся на клеточной поверхности, вырабатываемый клетками эндотелия при воспалении), TF (фактор свертывания крови III, активирует наружный путь коагуляции, входит в состав мембран большинства клеток организма). Они усиливают продукцию эндотелиальными клетками интерлейкинов (ИЛ) —

ИЛ-8 и ИЛ-6, снижают пролиферацию Т-клеток, участвуют в фибринолизе и ремоделировании тканей, активируют комплемент, а также имеют антимикробную активность. Микровезикулы моноцитов участвуют в передаче тканевого фактора нейтрофилам и его экспрессии, ангиогенезе атеросклеротической бляшки, активируют образование МВ в эндотелиальных клетках, вызывают апоптоз клеток гладкой мускулатуры. Микровезикулы лимфоцитов индуцируют рост сосудов *in vitro*, регулируют экспрессию ICAM-1, RhoA (от англ. Ras homolog family member A, член семейства гомологов Ras A), VEGF (от англ. vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов) и синтазы оксида азота (NO) эндотелиальными клетками, вызывают дегрануляцию тучных клеток и секрецию ими ИЛ-8 и онкостатина М. Т-лимфоцитарные микровезикулы усиливают выделение синтазы NO и циклооксигеназы-2 в гладкомышечных клетках. При инсульте уровень лейкоцитарных МВ может отражать выраженность воспалительной реакции, которая может быть как проявлением повреждения мозговой ткани в рамках ишемии, так и отражать развитие септических осложнений (пневмонии, уроинфекции и проч.) [6].

Перицитарные микровезикулы являются маркерами активации перицитов и сосудистого повреждения. Перициты — клетки, формирующие второй слой в капиллярах и посткапиллярах. Они участвуют в регуляции капиллярного кровотока, ангиогенезе, ремоделировании сосудов, функционировании гематоэнцефалического барьера. При ишемическом инсульте наблюдается уменьшение просвета капилляров. В исследованиях микрососудов головного мозга, подвергшихся ишемии, отмечено длительное снижение капиллярного кровотока, которое связывают с гибелью перицитов. Обнаружение этих клеток в интима крупных артерий доказывает их роль в патогенезе атеросклероза [23, 24] и потенциальную возможность их использования в качестве биомаркеров ишемического инсульта. В связи с этим перицитарные МВ могут рассматриваться как потенциальные маркеры атеротромбоза [25].

Микровезикулы

при ишемическом инсульте

Целый ряд исследований продемонстрировал повышение уровня различных МВ у пациентов с инсультом, однако в результатах отмечалась выраженная гетерогенность, которую можно объяснить различными методиками определения МВ; временем забора крови; критериями включения пациентов в исследование и др. Основные характеристики исследований по МВ при инсульте представлены в таблице.

**ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ИССЛЕДОВАНИЙ,
ПОСВЯЩЕННЫХ ИЗУЧЕНИЮ МИКРОВЕЗИКУЛ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ**

Исследование	Выборка	Результаты	Ограничения
Lundström et al., 2020 [15]	N = 264 (211 чел. с некардиоэмболическим ИИ или ТИА, 53 чел. — группа контроля). Возраст > 45 лет	Уровень МВ, содержащих ТФ, повышен в острейшем, раннем восстановительном периоде инсульта	Отсутствуют данные по антитромботической терапии, исключены кардиоэмболические инсульты
Chen et al., 2015 [26]	N = 112 (53 чел. с атеротромботическим, 59 чел. с лакунарным подтипом); 35 чел. — группа контроля	Уровень тромбоцитарных МВ и MPV выше при ИИ по сравнению с контролем. Объем очага ишемии коррелирует с высоким уровнем МВ	Нет оценки пациентов по NIHSS, mRS, исследование не включает другие подтипы ИИ
Switonska et al., 2014 [28]	N = 103 (73 чел.: 20 чел. с проведенной ТЛТ, 53 чел. без ТЛТ, 30 чел. — контроль)	Уровень ТФ выше у пациентов с ИИ по сравнению с контролем Уровень МВ у пациентов без ТЛТ был выше, чем у пациентов после ТЛТ через 7 дней	Недостаточная выборка, ограниченная одним медицинским центром
Chiva-Blanch et al., 2016 [27]	N = 88 (44 чел.: 6 чел. с атеротромботическим подтипом, 13 чел. — с кардиоэмболическим, 7 чел. — с лакунарным, 16 чел. с ИИ неуточненной этиологии, 44 чел. — контроль)	Уровень МВ был выше по сравнению с группой контроля после 7 и 90 дней. Не выявлена корреляция между уровнем циркулирующих микрочастиц и баллами по NIHSS	Выделялись все циркулирующие МВ, некоторые пациенты успели получить патогенетическую терапию
Simak et al., 2006 [20]	N = 64 (41 чел. с ИИ: 20 пациентов с NIHSS < 5 баллов и 21 пациент с NIHSS > 5 баллов, 23 пациента — группа контроля)	Рост всех фенотипов МВ у пациентов с высокими баллами по NIHSS по сравнению с группой контроля. Уровень МВ коррелирует с объемом поражения головного мозга	Отсутствует разделение по подтипам ИИ
Kuriyama et al., 2010 [32]	N = 171 (110 чел.: 34 чел. — лакунарный подтип, 41 чел. — атеротромботический подтип, 20 чел. — кардиоэмболический подтип, 15 чел. — неуточненной этиологии, 61 чел. — контроль)	Уровень МВ выше у пациентов с атеротромботическим подтипом по сравнению с кардиоэмболическим. Высокий уровень МВ может отражать степень поражения крупных сосудов ГМ атеросклерозом. У 58 чел. с атеротромботическим, кардиоэмболическим ИИ уровень МВ снизился спустя 6 мес.	Нет оценки пациентов по NIHSS, mRS
Jung et al., 2009 [19]	N = 348 (73 чел. с ИИ, 275 чел. — контроль)	Уровень эндотелиальных МВ выше у пациентов с ИИ, по сравнению с группой контроля. Уровень МВ коррелирует с объемом поражения головного мозга и баллами NIHSS	Нет оценки пациентов по NIHSS, mRS
Cherian et al., 2003 [29]	N = 405 (200 чел. с ИИ: 62 чел. — атеротромботический подтип, 67 чел. — лакунарный, 45 чел. — кардиоэмболический, 28 чел. — неуточненный, 205 чел. — контроль)	Уровни тромбоцитарных МВ, P-selectin и E-selectin были выше у пациентов с ИИ по сравнению с группой контроля в течение 7 дней после инсульта, через 3-6 мес. уровень тромбоцитарных МВ в крови оставался высоким, однако уровни P-selectin, E-selectin стали значительно ниже, чем у контрольной группы	Образцы крови брались в течение 7 дней и через 3-6 мес. от момента развития заболевания
Agouni et al., 2019 [35]	N = 132, (87 чел. — ИИ, 21 чел. — ТИА; 39 чел. — лакунарный, 10 чел. — атеротромботический, 11 чел. — кардиоэмболический, 3 чел. — неуточненный, 24 чел. — контроль)	Уровень МВ был выше через 5 и 30 дней после ИИ по сравнению с группой контроля	Рассматривались все МВ средних размеров

Исследование	Выборка	Результаты	Ограничения
He et al., 2017 [22]	N = 146 (76 чел. с ИИ, 70 чел. — контроль)	Уровень лейкоцитарных МВ при инсульте выше по сравнению с контрольной группой	Забор образцов крови в течение 7 дней от развития инсульта
Huo et al., 2021 [33]	N = 571 чел. с нетяжелым ИИ (NIHSS < 15 баллов): 76 % (NIHSS 0–4 балла), 24 % (NIHSS 5–15 баллов)	Высокий уровень эндотелиальных и лейкоцитарных МВ связан с тяжелым исходом заболевания, высоким риском повторного ИИ, ИМ и смерти в следующие 3 года	Забор образцов крови в течение 7 дней от момента начала заболевания. Включены только пациенты с нетяжелым инсультом
Zhang et al., 2020 [34]	N = 163 (93 чел. с ИИ: 35 чел. с атеротромботическим, 24 чел. с кардиоэмболическим, 24 чел. с лакунарным, 8 чел. с ИИ другой этиологии, 70 чел. — контроль)	Уровень эндотелиальных МВ выше в острейшем периоде и связан с объемом поражения по данным КТ/МРТ, тяжестью по NIHSS и атеротромботическим подтипом	Не рассматривались пациенты после проведения тромболитической терапии
Rosińska et al., 2019 [30]	N = 148 (76 чел. с повторным ИИ, 72 чел. — контроль с факторами риска ССЗ)	Отсутствует связь между уровнем МВ и использованием ацетилсалициловой кислоты. Повышение уровня провоспалительных МВ — при повторных инсультах в течение года	Не рассматривались другие подтипы ИИ, не рассматривались первичные ИИ
Gaceb et al., 2024 [25]	N = 78 (39 чел. с ИИ, 39 чел. — группа контроля)	Уровень перицитарных МВ у пациентов через 24 ч. и 2–6 дней после ИИ был повышен по сравнению с контролем. Уровень перицитарных МВ не отличался в первые 6 ч. после ИИ по сравнению с контролем	Нет разделения по подтипам ИИ
Zhou et al., 2020 [31]	N = 90 (55 чел. с атеротромботическим подтипом ИИ после ТЭ со значением NIHSS 8–25 баллов, 35 чел. — контроль)	Уровень НВЛ, тромбоцитов, тромбоцитарных МВ был выше в месте окклюзии каротидной артерии, чем в восходящей аорте	Не рассматривались другие подтипы инсульта
Bang et al., 2023 [36]	N = 220 (45 чел. с ИИ и онкологическими заболеваниями, 39 чел. с онкологическими заболеваниями, 60 чел. с инсультом и 70 чел. — контроль)	Уровень МВ был выше у пациентов с ИИ и раком и не менялся, несмотря на использование антикоагулянтов, по сравнению с другими группами. Повышение уровня МВ связано с уровнем микроРНК-205-5p, микроРНК-645 и микроРНК-646	Забор образцов крови в течение 7 дней, не рассматривались другие патогенетические подтипы ИИ

Примечание: ИИ — ишемический инсульт; ИМ — инфаркт миокарда; КТ — компьютерная томография; МВ — микровезикулы; МРТ — магнитно-резонансная томография; НВЛ — нейтрофильные внеклеточные ловушки; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ТЛТ — тромболитическая терапия; ТЭ — тромбэкстракция; MPV (mean platelet volume) — средний объем тромбоцитов; mRS (modified Rankin Scale) – модифицированная шкала Рэнкина; NIHSS (the National Institutes of Health Stroke Scale) — шкала тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США; TF (tissue factor) — тканевой фактор свертывания крови III.

Наибольшее число работ посвящено *тромбоцитарным* МВ. Большинство исследований [15, 26–32] продемонстрировали повышение уровня циркулирующих в периферической крови тромбоцитарных МВ у пациентов в острейшем и остром периоде ишемического инсульта. Если рассматривать связь между подтипом ишемического инсульта и уровнем тромбоцитарных МВ, то в исследованиях N. Kuriyama и соавторы (2010) [32], J. Rosińska и соавторы (2019) [30] выявили, что уровень тромбоцитарных МВ в периферической крови выше у паци-

ентов с атеротромботическим подтипом по сравнению с другими подтипами ишемического инсульта. Примечательно, что уровень тромбоцитарных МВ коррелировал со степенью стеноза интракраниальных артерий. Это показывает, что уровень МВ может отражать выраженность атеросклеротического процесса. Результаты исследования продемонстрировали, что уровень МВ у пациентов с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками (ТИА) оставался высоким спустя 5 и 30 дней от начала заболевания. Этим можно объяснить

высокий риск повторного ОНМК в первые недели после инсульта [31].

Ряд работ был направлен на оценку уровня *эндотелиальных* МВ [19, 20, 33, 34]. По данным большинства исследований, уровень всех фенотипов эндотелиальных МВ был выше у пациентов с более тяжелым ишемическим инсультом по шкале NIHSS (the National Institutes of Health Stroke Scale, шкала тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США), по сравнению с более легким инсультом и с группой контроля. Следовательно, эндотелиальные МВ могут служить маркером степени повреждения мозга, что также доказывает их вовлечение в процессы эндотелиального воспаления стенки сосудов. Высокий уровень эндотелиальных МВ связан с худшим исходом заболевания и риском повторного ОНМК [33]. В некоторых работах [34, 35] исследовались эндотелиальные МВ, содержащие микроРНК (miR-155). Микро-РНК участвует в регуляции синтеза белковых молекул, критичных для многочисленных физиологических процессов, включая кроветворение, воспаление и дифференцировку клеток [36, 37].

Несколько работ было посвящено изучению уровня *лейкоцитарных* МВ у пациентов с ишемическим инсультом [22, 33, 34]. Исследование Z. Не и соавторы (2017) продемонстрировало рост количества лейкоцитарных МВ у пациентов с ишемическим инсультом по сравнению с контрольной группой. Однако не было выявлено связи между уровнем МВ и подтипом инсульта, а также его тяжестью по шкале NIHSS [22].

Количество циркулирующих МВ у пациентов с ишемическим инсультом было выше по сравнению с пациентами с ТИА [34]. У пациентов с ишемическим инсультом также отмечается повышение уровня *перицитарных* МВ [25].

В работе P. Zhou и соавторы (2020) определяли уровень тромбоцитарных МВ, тромбоцитов и нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) [31]. Они представляют собой сети из белков-гистонов внеклеточной ДНК, генерируемые нейтрофилами в ответ на воспалительные стимулы. НВЛ оказывают цитотоксическое действие на эндотелиальные клетки, трансформируя их фенотипы в прокоагулянтные [38]. Забор образцов крови осуществлялся у пациентов с ишемическим инсультом в месте окклюзии каротидной артерии во время проведения тромбэкстракции и из восходящей аорты. Уровень НВЛ, тромбоцитов, тромбоцитарных МВ оказался выше в месте окклюзии каротидной артерии, чем в восходящей аорте. Эти данные могут служить обоснованием для разработки комбинированной терапии ишемического инсульта: классической антитромбоцитарной и направленной непосредственно

против экспрессии НВЛ [31]. Эта стратегия может дать возможность снизить дозировку дезагрегантных препаратов, тем самым снижая риск возможных геморрагических осложнений.

В большинстве случаев МВ выделяли методом поточной цитометрии. Это измерение химических и физических свойств клеток по мере того, как клетки «протекают» одна за другой через луч лазера. Поскольку клетки рассеивают лазерный свет в различных направлениях, то свойства и количество МВ, такие как их относительный размер и сложность структуры цитоплазмы, могут быть точно измерены [39]. В единичных работах использовался метод анализа траекторий наночастиц. Это метод визуализации МВ в растворах. В основе данного метода лежит оптическая схема ультрамикроскопа. В ультрамикроскопе наблюдаются не сами наночастицы, а пятна дифракции света на них, что позволяет отслеживать перемещение (броуновское движение) наночастиц в поле зрения [40].

Проанализированные исследования имели ряд ограничений: небольшие размеры выборок, различные методики и время забора биологических образцов, количественного определения МВ в образцах (различные параметры центрифугирования, аппараты поточной цитометрии, время забора крови от момента возникновения заболевания); гетерогенность пациентов; различные критерии включения пациентов в самих исследованиях; не во всех работах приводится оценка тяжести состояния пациентов по NIHSS, mRS (modified Rankin Scale, модифицированная шкала Рэнкина), объему поражения головного мозга по данным компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ). Эти ограничения говорят о необходимости проведения дальнейших исследований с большими выборками, разработки унифицированной методики выделения МВ из образцов крови, разработки более четких критериев включения и исключения.

Заключение

В настоящее время идет активное изучение МВ периферической крови у пациентов с ишемическим инсультом. Большинство исследований указывают на увеличение уровня циркулирующих МВ в различные периоды инсульта. Имеющиеся данные демонстрируют, что уровень МВ может рассматриваться в качестве потенциального биомаркера атеротромботического подтипа ишемического инсульта. Тяжесть заболевания, объем поражения головного мозга, а также исход заболевания коррелируют с уровнем МВ в периферической крови. В перспективе их определение поможет выявить пациентов с высоким риском развития инсульта. Дальнейшие работы должны определить диагно-

стическую и прогностическую значимость различных фенотипов МВ в отношении исходов инсульта. Актуально также изучение МВ в качестве мишеней для лечения и профилактики инсульта.

Финансирование/Funding

Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Башкирского государственного медицинского университета («ПРИОРИТЕТ-2030»). / This work was supported by the Bashkir State Medical University Strategic Academic Leadership Program (“PRIORITY-2030”).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Mead GE, Sposato LA, Sampaio Silva G, Yperzeele L, Wu S, Kutlubaev M, et al. A systematic review and synthesis of global stroke guidelines on behalf of the World Stroke Organization. *Int J Stroke*. 2023;18(5):499–531. <https://doi.org/10.1177/17474930231156753>
2. van der Pol E, Böing AN, Gool EL, Nieuwland R. Recent developments in the nomenclature, presence, isolation, detection and clinical impact of extracellular vesicles. *J Thromb Haemost*. 2016;14(1):48–56. <https://doi.org/10.1111/jth.13190>
3. Wolf P. The nature and significance of platelet products in human plasma. *Br J Haematol*. 1967;13(3):269–288. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1967.tb08741.x>
4. Barteneva NS, Fasler-Kan E, Bernimoulin M, Stern JN, Ponomarev ED, Duckett L, et al. Circulating microparticles: square the circle. *BMC Cell Biol*. 2013;22(14):23. <https://doi.org/10.1186/1471-2121-14-23>
5. Гомзикова М. О., Гайфуллина Р. Ф., Мустафин И. Г., Чернов В. М., Мифтахова З. Р., Галявич А. С. Мембранные микровезикулы: биологические свойства и участие в патогенезе заболеваний. *Гены и клетки*. 2013;8(1):6–11. <https://doi.org/10.23868/gc121588>
6. Gomzikova MO, Gaifullina RF, Mustafin G, Chernov VM, Miftahova ZR, Galyavich AS. Membrane microvesicles: biological properties and involvement in pathogenesis of diseases. *Genes & Cells*. 2013;8(1):6–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.23868/gc121588>
7. Маркова К. Л., Коган И. Ю., Шевелева А. Р., Михайлова В. А., Сельков С. А., Соколов Д. И. Микровезикулы лейкоцитарного происхождения. *Вестник РАМН*. 2018;73(6):378–387. <https://doi.org/10.15690/vramn1031>
8. Markova KL, Kogan IU, Sheveleva AR, Mikhailova VA, Selkov SA, Sokolov DI. Microvesicles of leukocyte origin. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2018;73(6):378–387. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vramn1031>
9. Чабин И. А., Подоплелова Н. А., Пантелеев М. А. Влияние эритроцитов на свертывание крови. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2022;21(3):136–141. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2022-21-3-136-141>
10. Chabin IA, Podoplelova NA, Panteleev MA. Red blood cells contribution in blood coagulation. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2022;21(3):136–141. (In Russ.) <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2022-21-3-136-141>
11. Kapustin AN, Shanahan CM. Emerging roles for vascular smooth muscle cell exosomes in calcification and coagulation. *J Physiol*. 2016;594(11):2905–14. <https://doi.org/10.1113/JP271340>
12. Радюхин В. А., Баратова Л. А. Молекулярные механизмы формирования рафтов биологических мембран. *Биоорганическая химия*. 2020;46(3):227–238. <https://doi.org/10.31857/S0132342320030264>
13. Radyukhin VA, Baratova LA. Molecular mechanisms of raft organization in biological membranes. *Russ J Bioorg Chem*. 2020;46:269–279. (In Russ.) <https://doi.org/10.1134/S1068162020030164>
14. Antwi-Baffour S, Adjei J, Aryeh C, Kyeremeh R, Kyei F, Seidu MA. Understanding the biosynthesis of platelets-derived extracellular vesicles. *Immun Inflamm Dis*. 2015;3(3):133–140. <https://doi.org/10.1002/iid3.66>
15. Manno S, Takakuwa Y, Mohandas N. Identification of a functional role for lipid asymmetry in biological membranes: phosphatidylserine-skeletal protein interactions modulate membrane stability. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(4):1943–1948. <https://doi.org/10.1073/pnas.042688399>
16. Bernal-Mizrachi L, Jy W, Jimenez JJ, Pastor J, Mauro LM, Horstman LL, et al. High levels of circulating endothelial microparticles in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2003;145(6):962–970. [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(03\)00103-0](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(03)00103-0)
17. Schrick D, Molnár T, Tóké-Füzesi M, Molnár A, Ezer E. Circulating microvesicles in convalescent ischemic stroke patients: a contributor to high-on-treatment residual platelet reactivity? *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2022;27(5):158. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2705158>
18. Boulanger CM, Amabile N, Guérin AP, Pannier B, Leroyer AS, Mallat Z, et al. In vivo shear stress determines circulating levels of endothelial microparticles in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2007;49(4):902–908. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000259667.22309.df>
19. Lundström A, Mobarrez F, Rooth E, Thålin C, von Arbin M, Henriksson P, et al. Prognostic value of circulating microvesicle subpopulations in ischemic stroke and TIA. *Transl Stroke Res*. 2020;11(4):708–719. <https://doi.org/10.1007/s12975-019-00777-w>
20. Amabile N, Guérin AP, Leroyer A, Mallat Z, Nguyen C, Boddart J, et al. Circulating endothelial microparticles are associated with vascular dysfunction in patients with end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(11):3381–3388. <https://doi.org/10.1681/ASN.2005050535>
21. Момот А. П., Царигородцева Н. О., Федоров Д. В., Бишевский К. М., Вострикова Н. В., Климова Е. Е. Тромбоцитарные микровезикулы и их роль в обеспечении гемостатического потенциала (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020;40(2):4–14. <https://doi.org/10.15372/SSMJ20200201>
22. Momot AP, Tsarigorodtseva NO, Fedorov DV, Bishevski KM, Vostrikova NV, Klimova EE. Platelet microvesicles and their role in providing hemostatic capacity (literature review). *Siberian Scientific Medical Journal*. 2020;40(2):4–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.15372/SSMJ20200201>
23. Rosińska J, Maciejewska J, Narożny R, Kozubski W, Łukasik M. Association of platelet-derived microvesicles with high on-treatment platelet reactivity in convalescent ischemic stroke patients treated with acetylsalicylic acid. *Wiad Lek*. 2019;72(8):1426–1436. PMID: 31999906
24. Jung KH, Chu K, Lee ST, Park HK, Bahn JJ, Kim DH, et al. Circulating endothelial microparticles as a marker of cerebrovascular disease. *Ann Neurol*. 2009;66(2):191–199. <https://doi.org/10.1002/ana.21681>
25. Simak J, Gelderman MP, Yu H, Wright V, Baird AE. Circulating endothelial microparticles in acute ischemic stroke: a link to severity, lesion volume and outcome. *J Thromb*

- Haemost.* 2006;4(6):1296–1302. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01911.x>
21. Wang JM, Su C, Wang Y, Huang YJ, Yang Z, Chen L, et al. Elevated circulating endothelial microparticles and brachial-ankle pulse wave velocity in well-controlled hypertensive patients. *J Hum Hypertens.* 2009;23(5):307–315. <https://doi.org/10.1038/jhh.2008.137>
22. He Z, Tang Y, Qin C. Increased circulating leukocyte-derived microparticles in ischemic cerebrovascular disease. *Thromb Res.* 2017;154:19–25. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.03.025>
23. Сушков С. А., Лебедева Е. И., Мяделец О. Д. Перипиты как потенциальный источник неоангиогенеза. *Новости хирургии.* 2019;27(2):212–221. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2019.2.212>
- Sushkov SA, Lebedeva EI, Myadelets OD. Pericytes as a potential source of neoangiogenesis. *News of surgery.* 2019;27(2):212–221. (In Russ.) <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2019.2.212>
24. Михайлов П. В., Муравьев А. В., Тихомирова И. А., Осетров И. А. Современный взгляд на роль перипитов в микроциркуляции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(2):4–14. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2024-23-2-4-14>
- Mikhailov PV, Muravev AV, Tikhomirova IA, Osetrov IA. Modern view on the role of pericytes in the microcirculation. Regional blood circulation and microcirculation. 2024;23(2):4–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2024-23-2-4-14>
25. Gaceb A, Roupé L, Enström A, Almasoudi W, Carlsson R, Lindgren AG, et al. Pericyte microvesicles as plasma biomarkers reflecting brain microvascular signaling in patients with acute ischemic stroke. *Stroke.* 2024;55(3):558–568. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.123.045720>
26. Chen Y, Xiao Y, Lin Z, Xiao X, He C, Bihl JC, et al. The role of circulating platelets microparticles and platelet parameters in acute ischemic stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24(10):2313–2320. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.06.018>
27. Chiva-Blanch G, Suades R, Crespo J, Peña E, Padró T, Jiménez-Xarrié E, et al. Microparticle shedding from neural progenitor cells and vascular compartment cells is increased in ischemic stroke. *PLoS ONE.* 2016;11(1):e0148176. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148176>
28. Świtońska M, Słomka A, Sinkiewicz W, Żekanowska E. Tissue-factor-bearing microparticles (MPs-TF) in patients with acute ischaemic stroke: the influence of stroke treatment on MPs-TF generation. *Eur J Neurol.* 2015;22(2):395–401, e28-9. <https://doi.org/10.1111/ene.12591>
29. Cherian P, Hankey GJ, Eikelboom JW, Thom J, Baker RI, McQuillan A, et al. Endothelial and platelet activation in acute ischemic stroke and its etiological subtypes. *Stroke.* 2003;34(9):2132–2137. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000086466.32421.F4>
30. Rosińska J, Ambrosius W, Maciejewska J, Narożny R, Kozubski W, Łukasik M. Association of platelet-derived microvesicles and their phenotypes with carotid atherosclerosis and recurrent vascular events in patients after ischemic stroke. *Thromb Res.* 2019;176:18–26. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.01.014>
31. Zhou P, Li T, Jin J, Liu Y, Li B, Sun Q, et al. Interactions between neutrophil extracellular traps and activated platelets enhance procoagulant activity in acute stroke patients with ICA occlusion. *EBioMedicine.* 2020;53:102671. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102671>
32. Kuriyama N, Nagakane Y, Hosomi A, Ohara T, Kasai T, Harada S, et al. Evaluation of factors associated with elevated levels of platelet-derived microparticles in the acute phase of cerebral infarction. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2010;16(1):26–32. <https://doi.org/10.1177/1076029609338047>
33. Huo S, Kränkel N, Nave AH, Sperber PS, Rohmann JL, Piper SK, et al. Endothelial and leukocyte-derived microvesicles and cardiovascular risk after stroke: PROSCIS-B. *Neurology.* 2021;96(6):e937–e946. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011223>
34. Zhang H, Chen G, Qiu W, Pan Q, Chen Y, Chen Y, et al. Plasma endothelial microvesicles and their carrying miRNA-155 serve as biomarkers for ischemic stroke. *J Neurosci Res.* 2020;98(11):2290–2301. <https://doi.org/10.1002/jnr.24696>
35. Agouni A, Parray AS, Akhtar N, Mir FA, Bourke PJ, Joseph S, et al. There is selective increase in pro-thrombotic circulating extracellular vesicles in acute ischemic stroke and transient ischemic attack: a study of patients from the Middle East and South-east Asia. *Front Neurol.* 2019;19:10:251. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00251>
36. Bang OY, Kim EH, Oh MJ, Yoo J, Oh GS, Chung JW, et al. Investigators of the OASIS-CANCER Study. Circulating extracellular-vesicle-incorporated microRNAs as potential biomarkers for ischemic stroke in patients with cancer. *J Stroke.* 2023;25(2):251–265. <https://doi.org/10.5853/jos.2022.02327>
37. Столяр М. А., Горбенко А. С., Бахтина В. И., Мартынова Е. В., Москов В. И., Михалёв М. А. и др. Исследование уровня микроРНК miR-155 в крови пациентов с хроническим лимфолейкозом и Ph-негативными миелопролиферативными новообразованиями. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2020;65(4):258–264. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-4-258-264>
- Stolyar MA, Gorbenko AS, Bakhtina VI, Martynova EV, Moskov VI, Mikhalev MA, et al. Study of the level of microRNA miR-155 in the blood of patients with chronic lymphocytic leukemia and Ph-negative myeloproliferative neoplasms. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical laboratory diagnostics.* 2020;65(4):258–264. (In Russ.) doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-4-258-264
38. Makatsariya AD, Slukhanchuk EV, Bitsadze VO, Khizroeva JKH, Tretyakova MV, Makatsariya NA, et al. Neutrophil extracellular traps: a role in inflammation and dysregulated hemostasis as well as in patients with COVID-19 and severe obstetric pathology. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2021;15(4):335–350. doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.238
39. Adan A, Alizada G, Kiraz Y, Baran Y, Nalbant A. Flow cytometry: basic principles and applications. *Crit Rev Biotechnol.* 2017;37(2):163–176. <https://doi.org/10.3109/07388551.2015.1128876>
40. Filipe V, Hawe A, Jiskoot W. Critical evaluation of Nanoparticle Tracking Analysis (NTA) by NanoSight for the measurement of nanoparticles and protein aggregates. *Pharm Res.* 2010;27(5):796–810. <https://doi.org/10.1007/s11095-010-0073-2>

Вклад авторов

М. В. Бражников — поиск литературы, анализ источников, написание рукописи; М. А. Кутлубаев — разработка общей концепции статьи, редактирование рукописи; И. Г. Мустафин — редактирование рукописи; Т. Р. Галиуллин — редактирование рукописи; А. В. Самородов — разработка общей концепции статьи, редактирование рукописи. Все авторы прочли, одобрили финальную версию и выразили согласие с подачей ее на рассмотрение в журнал, а также утвердили исправленную версию.

Author contributions

M. V. Brazhnikov — search, analysis of the literature, original draft preparation; M. A. Kutlubaev — concept, design and methodology, revision and editing of the draft; I. G. Mustafin — editing of the draft; T. R. Galiullin — editing of the draft; A. V. Samorodov — concept, editing of the draft. All authors have

approved the final version of the manuscript and its submission to the journal, as well as the revised version.

Информация об авторах

Бражников Максим Владимирович — врач-невролог, ГБУЗ Республиканская клиническая больница им. Г. Г. Куватова, ORCID: 0009-0008-5959-388X, e-mail: trextmm@gmail.com;

Кутлубаев Мансур Амирович — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой неврологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-1001-2024, e-mail: mansur.kutlubaev@yahoo.com;

Мустафин Ильшат Ганиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биохимии, ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, ORCID: 0000-0001-9683-3012, e-mail: ilshat64@mail.ru;

Галиуллин Тимур Рифович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением неврологии с функцией РСЦ ГБУЗ Республиканская клиническая больница им. Г. Г. Куватова, ORCID: 0000-0002-4558-6119, e-mail: trgaliullin@mail.ru;

Самородов Александр Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-9302-499x, e-mail: avsamorodov@gmail.com.

Author information

Maksim V. Brazhnikov, MD, Neurologist, Republican Clinical Hospital named after. G. G. Kuvatov, ORCID: 0009-0008-5959-388X, e-mail: trextmm@gmail.com;

Mansur A. Kutlubaev, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head, Department of Neurology, Bashkir State Medical University, ORCID: 0000-0003-1001-2024, e-mail: mansur.kutlubaev@yahoo.com;

Ilshat G. Mustafin, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Biochemistry, Kazan State Medical University, ORCID: 0000-0001-9683-3012, e-mail: ilshat64@mail.ru;

Timur R. Galiullin, MD, PhD, Head, Division of Neurology with the function of RVC, Republican Clinical Hospital named after G. G. Kuvatov, ORCID: 0000-0002-4558-6119, e-mail: trgaliullin@mail.ru;

Alexander V. Samorodov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Pharmacology, Bashkir State Medical University, ORCID: 0000-0001-9302-499x, e-mail: avsamorodov@gmail.com.