

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ЗА УМОВ НЕОПЛАСТИЧНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ**П.Я. Боднар, Я.Я. Боднар, Т.В. Боднар, Ю.В. Сорока, Л.П. Боднар**

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна

Ключові слова: тромбоз вен, хронічна неопластична інтоксикація, ендотелій судин, реорганізація ендотеліоцитів.

Буковинський медичний вісник. 2021. Т.25, № 3 (99). С. 19-24.

DOI: 10.24061/2413-0737.XXV.3.99.2021.3

E-mail: ztrololz@ukr.net, bodnarya@tdmu.edu.ua, bodnartv@tdmu.edu.ua

Резюме. У пацієнтів з онкологічною патологією ризик тромбоемболії легеневої артерії збільшується у 4-7 разів порівняно з іншими пацієнтами такого ж віку та подібними супутніми захворюваннями. Найбільший ризик існує після операції та під час проведення хіміотерапії. Підвищення ризику тромбоутворення в онкохворих є багатофакторним комплексним явищем, причинами якого є підвищення кількості тромбоцитів, зміна реологічних властивостей крові, а також реактивні структурні зміни у судинній стінці, клапанах та ендотеліоцитах. Останній фактор патогенезу є недостатньо вивченим і не викростовується для оцінки ризиків тромбозу та профілактики тромбозу в онкохворих. Проте ця тема є перспективною в пошуку можливостей вивчення патогенезу тромбоемболії легеневої артерії, а відповідно, і оцінки ризиків у різних груп пацієнтів та методів профілактики і варіантів клінічної тактики у випадках венозного тромбозу.

Мета. З'ясувати особливості динаміки концентрації продуктів пероксидного окиснення ліпідів, зокрема активності фофсоліпази і каталази при експериментальній неопластичній інтоксикації.

Матеріал і методи. Для експерименту відібрано 12 статевозрілих нелінійних щурів – самців масою тіла 170-180 г. За допомогою введення 7,2 мг/кг у міжлопаткову ділянку щура із розрахунку 0,1 мл розчину диметилгідразин гідрохлориду (ДМГ) 1,2-ДМГ (фірми SIGMA-ALDRICH CHEMIE, виробництва Японії, серія D161802), попередньо розведеного ізотонічним розчином натрію хлориду на 10 грам маси тіла щура була змодельована пухлинна інтоксикація. На 30-й день експерименту тваринам проведено евтаназію, та матеріал венозної стінки нижніх кінцівок був вивчений на предмет будови судинної стінки.

Результати дослідження та їх обговорення. На 30-й день експерименту проведено морфологічне дослідження препарату венозної стінки щурів. При морфологічному дослідженні препаратів виявлено складжування тромбоцитів, десквамацію та мікроскопічну реорганізацію ендотеліоцитів, осередкову втрату цілісності ендотеліального пласта, хвилясте потовщення інтими. Цей комплекс явищ може бути основою патогенезу тромбоутворення в комплексі з порушенням гемодинаміки та реологічних властивостей крові.

Висновки. До змін, які виявлені після моделювання хронічної пухлинної інтоксикації, відносяться: зміни ендотеліоцитів у вигляді десквамації та реорганізації, порушення цілісності ендотеліального пласта, хвилясте потовщення інтими, фіброзні зміни всіх оболонок судини.

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ В УСЛОВИЯХ НЕОПЛАСТИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ**П.Я. Боднар, Я.Я. Боднар, Т.В. Боднар, Ю.В. Сорока, Л.П. Боднар**

Ключевые слова: тромбоз вен, хроническая неопластическая интоксикация, эндотелий сосудов, реорганизация эндотелиоцитов.

Буковинский медицинский вестник. 2021. Т.25, № 3 (99). С. 19-24.

Резюме. У пациентов с онкологической патологией риск тромбоемболии легочной артерии увеличивается в 4-7 раз по сравнению с другими пациентами такого же возраста и подобными сопутствующими заболеваниями. Наибольший риск существует после операции и во время проведения химиотерапии. Повышение риска тромбообразования у онкобольных является многофакторным комплексным явлением, причинами которого является повышение количества тромбоцитов, изменение реологических свойств крови, а также реактивные структурные изменения в сосудистой стенке, клапанах и эндотелиоцитах. Последний фактор патогенеза является недостаточно изученным и не используется для оценки рисков тромбоза и профилактики тромбоза у онкобольных. Тем не менее, эта тема является перспективной в

Оригінальні дослідження

поиске возможностей изучения патогенеза тромбозов легочной артерии, а соответственно и оценки рисков у различных групп пациентов и методов профилактики, и вариантов клинической тактики в случаях венозного тромбоза.

Цель. Выяснить особенности динамики концентрации продуктов перекисного окисления липидов, в частности активности фосфолипазы и каталазы при экспериментальной неопластической интоксикации.

Материал и методы. Для эксперимента отобрано 12 половозрелых нелинейных крыс – самцов массой тела 170-180 г. С помощью введения 7,2 мг/кг в межлопаточный участок крысы из расчета 0,1 мл раствора диметилгидразингидрохлорида (ДМГ) 1,2-ДМГ (фирмы SIGMA-ALDRICH CHEMIE, производства Японии, серия D161802), предварительно разведенного изотоническим раствором натрия хлорида на 10 грамм массы тела крысы была смоделирована опухолевая интоксикация. На 30-ый день эксперимента животные были забиты, и материал венозной стенки нижних конечностей был изучен на предмет морфологического строения сосудистой стенки.

Результаты исследования и их обсуждение. На 30-ый день эксперимента проведено морфологическое исследование препарата венозной стенки крыс. При морфологическом исследовании препарата выявлено сладжирование тромбоцитов, десквамацию и микроскопическую реорганизацию эндотелиоцитов, очаговую потерю целостности эндотелиального пласта, волнистые утолщение интимы. Этот комплекс явлений может быть основой патогенеза тромбообразования в комплексе с нарушением гемодинамики и реологических свойств крови.

Выводы. К изменениям, которые были обнаружены после моделирования хронической опухолевой интоксикации, относятся: изменения эндотелиоцитов в виде десквамации и реорганизации, нарушение целостности эндотелиального пласта, волнистое утолщение интимы, фиброзные изменения всех оболочек сосуда.

ENDOTELIAL DYSFUNCTION IN CONDITION OF NEOPLASTIC INTOXICATION

P. Bodnar, Ya. Bodnar, T. Bodnar, Yu. Soroka, L. Bodnar

Key words: venous thrombosis, chronic neoplastic intoxication, vascular endothelium, reorganization of endothelium.

Bukovinian Medical Herald. 2021. V.25, № 3 (99). P. 19-24.

Resume. In patients with cancer, the risk of pulmonary embolism increases 4-7 times compared to other patients of the same age and similar concomitant diseases. The greatest risk exists after surgery and during chemotherapy. An increase in the risk of thrombosis in cancer patients is a multifactorial complex phenomenon, the causes of which are an increase in the number of platelets, changes in the rheological properties of blood, as well as reactive structural changes in the vascular wall, valves and endotheliocytes. The latter factor of pathogenesis is insufficiently studied and is not used to assess the risks of thrombosis and prevent thrombosis in cancer patients. However, this topic is promising in the search for opportunities to study the pathogenesis of pulmonary embolism, and, accordingly, to assess the risks in different groups of patients and methods of prevention and options for clinical tactics in cases of venous thrombosis.

Objective. To find out the dynamics of the concentration of lipid peroxidation products, in particular the activity of phospholipase and catalase in experimental neoplastic intoxication.

Material and methods. For the experiment, 12 sexually mature nonlinear male rats with a body weight of 170-180 g were selected. by injecting 7.2 mg/kg into the rat interscapular area at the rate of 0.1 ml of dimethylhydrazine hydrochloride (DMG) solution 1.2 – DMG (SIGMA-ALDRICH CHEMIE, Japan, D161802 series), previously diluted with isotonic sodium chloride solution per 10 grams of rat body weight, a tumor was modeled intoxication. On day 30 of the experiment, the animals were sacrificed, and the material of the venous wall of the lower extremities was studied for the morphological structure of the vascular wall.

Results and Discussion. Morphological examination of the drug revealed platelet thinning, desquamation and microscopic reorganization of endotheliocytes, focal

loss of endothelial layer integrity, and wavy thickening of the intima. This complex of phenomena can be the basis of the pathogenesis of thrombosis in combination with a violation of hemodynamics and rheological properties of blood. On day 30 of the experiment, a morphological study of the drug was performed on the venous wall of rats.

Conclusions. *Changes that were detected after modeling chronic tumor intoxication include endothelium changes in the form of desquamation and reorganization, violation of the integrity of the endothelial layer, wavy thickening of the intima, fibrotic changes in all the membranes of the vessel.*

Вступ. Згідно з численними статистичними даними пацієнтів з онкологічною патологією ризик тромбоемболії легеневої артерії збільшується у 4-7 разів порівняно з іншими пацієнтами такого ж віку та подібними супутніми захворюваннями, а смертність від тромбоемболії легеневої артерії трапляються в 30 разів частіше [6]. Найрозповсюдженішими ускладненнями у таких пацієнтів є інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу, периферичний тромбоз, тромбоемболія легеневої артерії [8, 11]. Крім того, для проявів паранеопластичного синдрому характерно небактеріальний тромбоемболіоз, парадоксальні кровотечі, мікроангіопатія. Очевидним є значення стану ендотелію та можливі зміни у його складу під впливом паранеопластичного синдрому, але ця тема не є детально вивченою та висвітленою в сучасних джерелах літератури.

Актуальність теми. Відомо, що патогенез венозного тромбозу полягає в активації системи згортання потенціалу крові, зниженні активності протизгортальної системи і фібринолізу, зниженні лінійної швидкості току крові, а також варикозному розширенні судинної стінки. Зважаючи на те, що тромбоз у онкологічних хворих трапляється частіше, частіше уражує великі судини та призводить до летальних наслідків, постає актуальне питання вивчення особливостей патогенезу тромбозу в цієї групи пацієнтів [6, 11]. Причини різниці в кількості та якості тромбозів у онкохворих та інших груп пацієнтів описані недостатньо, але є перспективними для вивчення та запобігання даній патології [1, 3, 4, 5, 12, 13, 16, 17].

Фундаментальне значення в розвитку тромбозів має вивчення стану ендотелію при системному онкологічному процесі як головного субстрату, з яким взаємодіє агрегована тромбоцитарна маса, та реакція венозної судинної стінки на зміну відсоткового співвідношення формених елементів крові та реологічних властивостей крові [6, 9]. При цьому, найважливіші дані можуть бути отримані при вивченні морфологічного стану ендотелію судини та його структурних змін.

Мета дослідження. Вивчити особливості перебудови структурних компонентів венозної стінки за умов онкогенної патології і виділити потенційні ланки підвищеного тромбоутворення.

Матеріал і методи. Для експерименту відібрано 16 статевозрілих нелінійних щурів – самців масою тіла 170-180 як основної групи та 12 статевозрілих

нелінійних щурів – самців масою тіла 170-180 у контрольну групу. Перша група отримувала несиметричний 1,2-диметилгідразин гідрохлориду (ДМГ) (фірми SIGMA-ALDRICH CHEMIE, виробництва Японії, серія D161802), який був попередньо розведений ізотонічним розчином натрію хлориду з метою моделювання хронічної неопластичної інтоксикації. Введення препарату здійснювалося підшкірно в міжлопаткову ділянку в дозі 7,2 мг/кг 1 раз на тиждень упродовж 30 тижнів, відповідно до маси тварини з розрахунку 0,1 мл препарату на 10 грам маси тіла щура [2]. Летальність становила 11% (4 тварини). Чотири тварини загинули протягом 30-го тижня експерименту. Контрольна група отримувала 0,1 мл фізіологічного розчину на 10 грам маси тіла впродовж 30 днів.

Тварини знаходилися у віварію Тернопільського національного університету ім. І.Я. Горбачевського. Вони отримували стандартний збалансований раціон. Моделювання та ведення патологічних процесів відбувалося відповідно до принципів біоетики, правил належної лабораторної практики (GLP), а також етичних норм, що викладені в положеннях «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей», та згідно з «Науково-практичними рекомендаціями з утримання лабораторних тварин та роботи з ними» і положень Європейської конвенції із захисту лабораторних тварин [7, 14]. Фіксація гістологічного матеріалу проходила в 10 % забуференому розчині нейтрального формаліну. Забарвлення відбувалося за стандартними методиками гематоксиліном і еозинном, та трихромом за Малорі. Характеристики мікроскопа та камери для виведення зображень: тринокулярний мікроскоп із камерою програмної обробки зображень і поляризацією комерційної фірми SEO та відеокамера «Vision Color CCD Camera». При проведенні електронномікроскопічного дослідження використовувався 2,5 % розчин глютаральдегіду з активною реакцією середовища (рН 7,3-7,4), виготовлений на фосфатному буфері Міллоніга та ущільнений в епоксидній смолі.

Результати дослідження та їх обговорення. Досліджена будова судинної стінки вен щурів на 30-ту добу експерименту. Візуалізуються три оболонки: tunica intima, tunica media, tunica adventitia. У просвіті вен формені елементи крові, переважно еритроцити. У tunica media визначаються 2-3 шари лейкоцитів.

Оригінальні дослідження

У tunica adventitia наявні товсті колагенові волокна, також зафіксований виражений набряк. У привенозному просторі наявні склероз та фіброз (рис. 1).

При субмікроскопічному дослідженні вени дослідних тварин спостерігалася десквамація ендотеліоцитів. Ендотеліоцити, що були збережені, мали видовжену форму і хвилястість. Базальна мембрана нерівномірної товщини та електронної щільності. На її поверхні наявні щільні осмієфільні грудочки і вакуолеподібні утворення, імовірно піноцитозні пухирці (рис.2).

У препаратах вен всіх щурів основної групи зареєстровані фіброзні зміни інтими. Ці фіброзні зміни мали циркулярний або локальний характер. Локальні ділянки фіброзу призводили до хвилястості поверхні інтими. У ендотеліальній вистілі вен всіх щурів основної групи виявлені ділянки порушеної цілісності. У більшості випадків ендотеліоцити збільшені та випинаються в просвіт судини. Центральна частина нуклеоплазми просвітлена, цитоплазма ендотеліоцитів помірно просвітлена. Частина органел деструктивно змінена. Кристи мітохондрій опосередково порушені. Цистерни

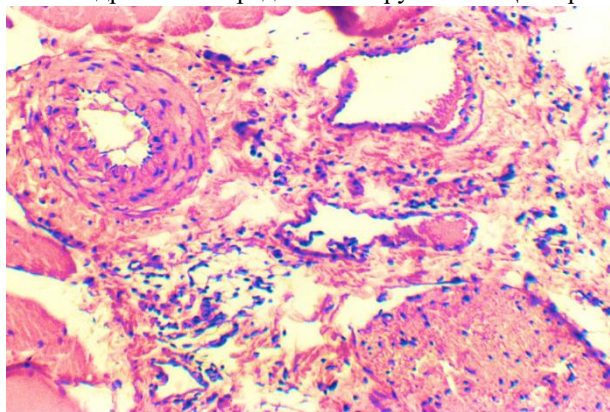


Рис.1. Гістологічний зріз м'яких тканин стегової ділянки задньої кінцівки щура на 30-й день моделювання неопластичної інтоксикації. Гетерогенність еритроцитів, набряк та склероз адвентиції та привенозного простору. Заб. гематоксиліном і еозином. Зб.: ок.10[×], об.10[×]

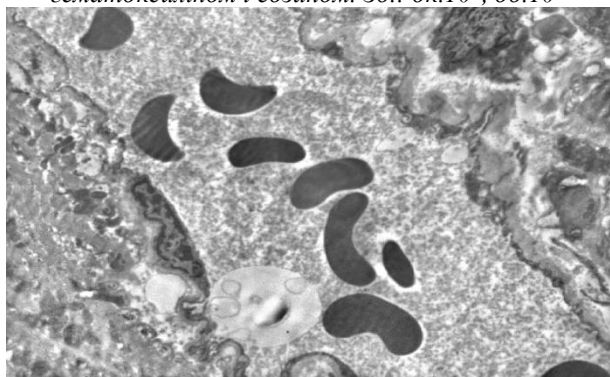


Рис. 2. Електронограма вени стегової ділянки задньої кінцівки щура на 30-й день моделювання неопластичної інтоксикації. Десквамація та набрякання ендотелію. X 10000

ендоплазматичного ретикулула розширені, утворюють пухирі. Інтрамуральний фіброз захоплював всі оболонки вени. У частині препаратів відзначався колагеновий дефект, у деяких навпаки – виражений склероз. Навколо ділянок склерозу визначалася значна кількість кровоносних капілярів як компенсаторна реакція. У всіх препаратах основної групи у стромі були наявні такі морфологічні зміни: набряк, крововиливи, фіброз, клітинна інфільтрація, гіперплазія міоцитів. Стінка ендотелію набрякла, місцями злущена, потовщена.

Висновок. У препаратах основної групи виявлені такі особливості: втрата цілісності ендотеліального пласта на деяких проміжках, сладжування тромбоцитів, хвилясте потовщення інтими у ділянках локального фіброзу або циркулярне потовщення інтими, фіброзні зміни усіх оболонок венозної стінки, реактивну неоваскуляризацію навколо цих ділянок та, як наслідок, – ендотеліальну дисфункцію. Вказані зміни свідчать про зниження еластичності судинної стінки, нерівну форму судинної стінки та неможливість ендотелію виконувати свої функції на проміжках втрати ендотеліального пласта. У сукупності зі сладжуванням тромбоцитів, зниженням реологічних властивостей крові і зниженою фізичною активністю це складає сприятливі умови для розвитку венозного тромбозу.

Перспективу наших подальших досліджень ми вбачаємо у здійсненні впливу на цей патологічний процес шляхом підбору оптимального режиму антиагрегантів, проведенні дезінтоксикаційної терапії та веденні хірургічних хворих за протоколом Fast track.

Список літератури

1. Sonmez M, Aboussouan LS, Farver C, Murthy SC, Kaw R. Pulmonary infarction due to pulmonary embolism. Cleve Clin J Med. 2018 Nov;85(11):848-52. DOI: 10.3949/ccjm.85a.17132.
2. Nanba H, Mori K, Toyomasu T, Kuroda H. Antitumor action of shiitake (Lentinus edodes) fruit bodies orally administered to mice. Chem Pharm Bull. 1987;35(6):2453-58. DOI: 10.1248/cpb.35.2453.
3. Жулкевич І, Кривокульський Б. Персоналізація в онкології: індивідуальний підхід до профілактики тромбоемболічних ускладнень при пангістеректомії Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2019;4:11-8.
4. Карнабеда О. Венозна тромбоемболія у пацієнтів з онкопатологією. Клінічна онкологія. 2012;5(1):109-14.
5. Кривокульський Б, Жулкевич І. Ризик, адаптовані підходи до профілактики тромботичних ускладнень при гістеректомії. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. 2018;2:78-83.
6. Мішеніна КВ, Невзоров ВП, Оклей ДВ. Морфологічне обґрунтування виникнення гострих венозних тромбозів. Харківська хірургічна школа. 2015;3:117-22.
7. Кожем'якін ЮМ, Хромов ОС, Філоненко МА, Сайфетдінова ГА. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними. Київ: Авіценна; 2002. 156 с.

8. Охотникова ОМ, Поночовна ОВ, Мелліна КВ, Кваченюк ОГ. Ендотеліальна дисфункція як фактор розвитку, тяжкого перебігу і прогнозу системних васкулітів у дітей. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2017;2:46-52.

9. Salamanna F, Maglio M, Landini MP, Fini M. Platelet functions and activities as potential hematologic parameters related to Coronavirus Disease 2019 (Covid-19). *Platelets*. 2020 Jul 3;31(5):627-32. DOI: 10.1080/09537104.2020.1762852.

10. Donati MB. Cancer and thrombosis. *Haemostasis*. 1994 Mar-Apr;24(2):128-31. DOI: 10.1159/000217092.

11. Council of Europe European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg; 1986. 56 p.

12. Falanga A, Schieppati F, Russo L. Pathophysiology 1. Mechanisms of Thrombosis in Cancer Patients. *Cancer Treat Res*. 2019;179:11-36. DOI: 10.1007/978-3-030-20315-3_2.

13. Falanga A, Russo L, Milesi V, Vignoli A. Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017 Oct;118:79-83. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.08.003.

14. Mukai M, Oka T. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis. *J Cardiol*. 2018 Aug;72(2):89-93. DOI: 10.1016/j.jjcc.2018.02.011.

15. Kobayashi T. Prophylaxis and treatment of venous thromboembolism based on Japanese clinical guides. *Rinsho Ketsueki*. 2017;58(7):875-82. DOI: 10.11406/rinketsu.58.875.

16. Khorana AA. Venous thromboembolism and prognosis in cancer. *Thromb Res*. 2010;125(6):490-93. DOI: 10.1016/j.thromres.2009.12.023.

17. Pabinger I, Thaler J, Ay C. Biomarkers for prediction of venous thromboembolism in cancer. *Blood*. 2013 Sep 19;122(12):2011-8. DOI: 10.1182/blood-2013-04-460147.

18. Mahé I, Chidiac J, Bertoletti L, Font C, Trujillo-Santos J, Peris M, et al. The Clinical Course of Venous Thromboembolism May Differ According to Cancer Site. *Am J Med*. 2017 Mar;130(3):337-47. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.10.017.

References

1. Sonmez M, Aboussouan LS, Farver C, Murthy SC, Kaw R. Pulmonary infarction due to pulmonary embolism. *Cleve Clin J Med*. 2018 Nov;85(11):848-52. DOI: 10.3949/ccjm.85a.17132.

2. Nanba H, Mori K, Toyomasu T, Kuroda H. Antitumor action of shiitake (*Lentinus edodes*) fruit bodies orally administered to mice. *Chem Pharm Bull*. 1987;35(6):2453-58. DOI: 10.1248/cpb.35.2453.

3. Zhulkevych I, Kryvokul'skyi B. Personalizatsiia v onkologhii: indyvidual'nyi pidkhyd do profilaktyky tromboembolichnykh uskladnen' pry panhisterektomii [Personalization in oncology: an individual approach to the prevention of thromboembolic complications in pangysterectomy]. *Visnyk sotsial'noi hihiieny ta orhanizatsii okhorony zdorov'ia Ukrainy*. 2019;4:11-8. (in Ukrainian).

4. Karnabeda O. Venozna tromboemboliia u patsientiv z onkopatolohiieiu [Venous thromboembolism in patients with oncopathology]. *Klinichna onkologhiia*. 2012;5(1):109-14. (in

Ukrainian).

5. Kryvokul'skyi B, Zhulkevych I. Ryzkyk, adaptovani pidkhody do profilaktyky trombotychnykh uskladnen' pry histerektomii [Risk, adapted approaches to the prevention of thrombotic complications during hysterectomy]. *Shpytal'na khirurhiia. Zhurnal imeni L. Ya. Koval'chuka*. 2018;2:78-83. (in Ukrainian).

6. Mishenina KV, Nevzorov VP, Oklei DV. Morfolohichne obgruntuvannia vynykennia hostrykh venoznykh tromboziv [Morphological substantiation of acute venous thrombosis]. *Kharkivs'ka khirurhichna shkola*. 2015;3:117-22. (in Ukrainian).

7. Kozhem'iakin YuM, Khromov OS, Filonenko MA, Saifetdinova HA. Naukovo-praktychni rekomendatsii z utrymannia laboratornykh tvaryn ta roboty z nymy [Scientific and practical recommendations for keeping laboratory animals and working with them]. Kiev: Avitsenna; 2002. 156 p. (in Ukrainian).

8. Okhotnykova OM, Ponochozna OV, Mellina KV, Kvacheniuk OH. Endotelial'na dysfunktsiia yak faktor rozvytku, tiazkoho perebihu i prohnozu systemnykh vaskulitiv u ditei [Endothelial dysfunction as a factor in the development, severe course and prognosis of systemic vasculitis in children]. *Klinichna imunologhiia. Alerholohiia. Infektolohiia*. 2017;2:46-52. (in Ukrainian).

9. Salamanna F, Maglio M, Landini MP, Fini M. Platelet functions and activities as potential hematologic parameters related to Coronavirus Disease 2019 (Covid-19). *Platelets*. 2020 Jul 3;31(5):627-32. DOI: 10.1080/09537104.2020.1762852.

10. Donati MB. Cancer and thrombosis. *Haemostasis*. 1994 Mar-Apr;24(2):128-31. DOI: 10.1159/000217092.

11. Council of Europe European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg; 1986. 56 p.

12. Falanga A, Schieppati F, Russo L. Pathophysiology 1. Mechanisms of Thrombosis in Cancer Patients. *Cancer Treat Res*. 2019;179:11-36. DOI: 10.1007/978-3-030-20315-3_2.

13. Falanga A, Russo L, Milesi V, Vignoli A. Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017 Oct;118:79-83. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.08.003.

14. Mukai M, Oka T. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis. *J Cardiol*. 2018 Aug;72(2):89-93. DOI: 10.1016/j.jjcc.2018.02.011.

15. Kobayashi T. Prophylaxis and treatment of venous thromboembolism based on Japanese clinical guides. *Rinsho Ketsueki*. 2017;58(7):875-82. DOI: 10.11406/rinketsu.58.875.

16. Khorana AA. Venous thromboembolism and prognosis in cancer. *Thromb Res*. 2010;125(6):490-93. DOI: 10.1016/j.thromres.2009.12.023.

17. Pabinger I, Thaler J, Ay C. Biomarkers for prediction of venous thromboembolism in cancer. *Blood*. 2013 Sep 19;122(12):2011-8. DOI: 10.1182/blood-2013-04-460147.

18. Mahé I, Chidiac J, Bertoletti L, Font C, Trujillo-Santos J, Peris M, et al. The Clinical Course of Venous Thromboembolism May Differ According to Cancer Site. *Am J Med*. 2017 Mar;130(3):337-47. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.10.017.

Відомості про авторів

Боднар Петро Ярославович – канд. мед. наук, доцент, кафедра хірургії №1 з урологією та малоінвазивною хірургією імені Л.Я. Ковальчука, Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль. ORCID: 0000-0001-9285-6516, Researcher ID: C-7601-2016, Scopus Author ID: 57203426626

Боднар Ярослав Ярославович – д-р мед. наук, професор, кафедра патологічної анатомії з секційним курсом та судової медицини Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль. ORCID: 0000-0003-1955-0814, Scopus Author ID: 7801686739

Оригінальні дослідження

Боднар Тетяна Вікторівна – канд. мед. наук, асистент, кафедра хірургії №1 з урологією та малоінвазивною хірургією ім. Л.Я. Ковальчука, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль.

Сорока Юрій Вікторович – канд. мед. наук, доцент, кафедра анестезіології та реаніматології, Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль.

Боднар Людмила Петрівна – канд. мед. наук, доцент, кафедра внутрішньої медицини № 3, Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль. ORCID: 0000-0001-9173-930X, Researcher ID: B-2584-2017

Сведения об авторах

Боднар Петр Ярославович – канд. мед. наук, доцент, кафедра хирургии №1 с урологией и малоинвазивной хирургией им. Л.Я. Ковальчука, Тернопольский национальный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского, г. Тернополь. E-mail: ztrololoz@ukr.net ORCID: 0000-0001-9285-6516, Researcher ID: C-7601-2016, Scopus Author ID: 57203426626

Боднар Ярослав Ярославович – д-р мед. наук, профессор, кафедра патологической анатомии с секционным курсом и судебной медицины, Тернопольский национальный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского, г. Тернополь. E-mail: bodnaryu@tdmu.edu.ua ORCID: 0000-0003-1955-0814

Боднар Татьяна Викторовна – канд. мед. наук, ассистент, кафедра хирургии №1 с урологией и малоинвазивной хирургией им. Л.Я. Ковальчука, Тернопольский национальный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского., г. Тернополь. E-mail: Bodnartv@tdmu.edu.ua ORCID: 0000-0002-5507-5363, Researcher ID: R-6418-2016

Сорока Юрий Викторович – канд. мед. наук, доцент, кафедра анестезиологии и реаниматологии, Тернопольский национальный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского, г. Тернополь. ORCID: 0000-0002-8943-2680, Researcher ID: B-1399-2016, ScopusAuthor ID: 57193911194

Боднар Людмила Петровна – канд. мед. наук, доцент, кафедра внутренней медицины № 3, Тернопольский национальный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского, г. Тернополь. ORCID: 0000-0001-9173-930X, Researcher ID: B-2584-2017

Information about the authors

Petro Bodnar – PhD, MD, Associate Professor, L.Ya. Kovalchuk Department of Surgery No.1, Urology, Minimally Invasive Surgery I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. ORCID: 0000-0001-9285-6516, Researcher ID: C-7601-2016, Scopus Author ID: 57203426626

Yaroslav Bodnar – PhD, MD, Professor Department of Pathologic Anatomy, Autopsy Course and Forensic Pathology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. ORCID: 0000-0002-5507-5363, Researcher ID: R-6418-2016

Tetiana Bodnar – PhD, MD, Assistant Professor, L.Ya. Kovalchuk Department of Surgery No.1, Urology, Minimally Invasive Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine.

Yurii Soroka – PhD, MD, Associate Professor, Department of Anaesthesiology and Intensive-Care Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine.

Liudmyla Bodnar – PhD, MD, Associate Professor, Internal Medicine No.3, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. ORCID: 0000-0001-9173-930X, Researcher ID: B-2584-2017

Надійшла до редакції 03.06.21

Рецензент – проф. Давиденко І.С.

© П.Я. Боднар, Я.Я. Боднар, Т.В. Боднар, Ю.В. Сорока, Л.П. Боднар, 2021