

Перебудова структурних елементів венозної стінки за умов онкогенної патології

П.Я. Боднар, Я.Я. Боднар, Т.В. Боднар, Л.П. Боднар

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Мета дослідження: виявлення змін та перебудови структурних елементів венозної стінки, їхня кореляція із онкологічними процесами в організмі; установлення взаємозв'язку між структурними змінами стінки венозних судин та тромбоемболією, з наступними ускладненнями; визначення необхідності профілактичних заходів із запобігання ускладненням.

Матеріали та методи. Проаналізовано гістологічні, субмікроскопічні та поляризаційні дані дослідження вен задніх кінцівок 12 статевозрілих нелінійних щурів – самців масою 170–180 г на 30-й день хронічної неопластичної інтоксикації.

Проведено ретроспективний аналіз протоколів розтину хворих на онкологічні захворювання ($n=54$), найбільша частка – тромбоемболії легеневої артерії, за 2014-2018 рр. у Тернопільському обласному клінічному онкологічному диспансері. Середній вік померлих жінок становив $61,93 \pm 1,51$ року і $62,44 \pm 2,61$ року – у чоловіків.

Результати. У результаті морфологічного дослідження вен задніх кінцівок щура з експериментальною неопластичною інтоксикацією встановлено переважно субмікроскопічну реорганізацію ендотеліоцитів та їхню десквамацію, а також складування тромбоцитів, – це, у свою чергу, може бути однією із ланок патогенезу тромбоемболії.

За даними ретроспективного аналізу протоколів розтину частка тромбоемболії легеневої артерії була більшою серед жінок (61,1%), ніж чоловіків (38,9%). Структура онкопатології даної групи хворих: рак бронхів і легень (18,5%); новоутворення тіла матки (22,2%); товстої кишки: прямої (13,0%), ободової (7,4%), ректосигмоїдального з'єднання (5,6%); сечового міхура (9,3%); рак шлунка (7,4%); рак яєчників (7,4%); рак передміхурової залози (5,6%); рак щитоподібної залози (1,8%); рак підшлункової залози (1,8%). У всіх випадках аутопсії було виявлено флеботромбоз глибоких вен гомілки і стегна з порушенням кровотоку, спричиненого оклюзією тромбами різних проявів структурної організації. У п'яти випадках виявляли свіжі червоні тромби, які тісно з'єднувалися з інтимою нитками фібрину, ще у п'яти – червоні тромби вільно розміщувалися у просвіті вени, відзначено набрякність усіх шарів вени, розволокненість її структури та дифузну нейтрофільну інфільтрацію. У решти 44 випадках виявлено оклюзію вени уже організованими тромбами з наявними ознаками фіброзу, реканалізації і ревазуляризації.

Заключення. У результаті дослідження морфології вен задніх кінцівок щура з експериментальною неопластичною інтоксикацією переважно виявляли зміни форми, структури та функції ендотеліоцитів, їхню десквамацію, відзначали зміни у всіх трьох шарах венозної стінки, а також складування тромбоцитів. Установлено взаємозв'язок між наявністю змін венозної стінки внаслідок онкологічного процесу та формуванням тромбозів. Кількість тромбоемболічних ускладнень акцентує увагу на необхідності профілактики тромбоемболії в онкохворих пацієнтів.

Ключові слова: тромбоемболія легеневої артерії, тромбоемболія, неопластична інтоксикація, онкологічні захворювання.

Reorganization of the structural elements of the venous wall in oncogenic pathology

P. Ya. Bodnar, Ya. Ya. Bodnar, T. V. Bodnar, L. P. Bodnar

The objective: an identification of changes and reorganization of structural elements of the venous wall, their correlation with cancer processes in the organism; the establishment of the relationship between structural changes in the wall of the venous vessels and thrombosis, with the following complications; the determination of the necessity of the preventive measures to avoid complications.

Materials and methods. Histological, submicroscopic and polarization data of the research of the veins of the hind limbs of 12 sexually mature nonlinear male rats weighing 170–180 g on the 30th day of chronic neoplastic intoxication were analyzed. A retrospective analysis of the autopsy protocols of cancer patients ($n=54$), the largest incidences – pulmonary embolism, during 2014-2018 in the Ternopil Regional Clinical Oncology Center was performed. The average age of women who died was 61.93 ± 1.51 years and 62.44 ± 2.61 years – for men.

Results. As a result of morphological examination of the veins of the hind limbs of rats with experimental neoplastic intoxication revealed mainly submicroscopic reorganization of endothelial cells and their desquamation, as well as platelet aggregation that can be one of the links in the pathogenesis of thrombosis.

According to a retrospective analysis of the autopsy protocols, the proportion of pulmonary embolism was higher among women (61.1 %) than men (38.9 %). The structure of oncopathology in this group of patients: bronchial and lung cancer (18.5 %); neoplasms of the uterine body (22.2 %); rectum cancer (13.0 %), colon cancer (7.4 %), rectosigmoid junction cancer (5.6 %); bladder cancer (9.3 %); gastric cancer (7.4 %); ovarian cancer (7.4 %); prostate cancer (5.6 %); thyroid cancer (1.8 %); pancreatic cancer (1.8 %). In all cases of autopsy phlebotrombosis of the deep veins of the leg and thigh with impaired blood flow caused by occlusion by blood clots of various manifestations of the structural organization was revealed. In five cases, fresh red blood clots were found, which were closely connected with the intima by fibrin threads, in five other cases – red blood clots

were freely located in the lumen of the vein, swelling of all layers of the vein, fibrous structure and diffuse neutrophil infiltration were found. In the remaining 44 cases, vein occlusion was detected by already organized thrombi with signs of fibrosis, recanalization, and revascularization.

Conclusions. The study of the morphology of rat hind limb veins with experimental neoplastic intoxication mainly revealed changes in the shape, structure and function of endotheliocytes, their desquamation and changes in all three layers of the venous wall as well as platelet ligation. The relationship between the presence of changes in the venous wall as a result of cancer and the formation of thrombosis was found. The number of thromboembolic complications emphasizes the necessity to prevent thrombosis in cancer patients.

Keywords: pulmonary embolism, thrombosis, neoplastic intoxication, cancer.

Перестройка структурных элементов венозной стенки при онкогенной патологии

П.Я. Боднар, Я.Я. Боднар, Т.В. Боднар, Л.П. Боднар

Цель исследования: выявление изменений и перестройки структурных элементов венозной стенки, их корреляция с онкологическими процессами в организме; установление взаимосвязи между структурными изменениями стенки венозных сосудов и тромбообразованием, с последующими осложнениями; определение необходимости профилактических мер по предотвращению осложнений.

Материалы и методы. Проанализированы гистологические, субмикроскопические и поляризационные данные исследования вен задних конечностей 12 половозрелых нелинейных крыс – самцов массой 170–180 г на 30-й день хронической неопластической интоксикации.

Проведен ретроспективный анализ протоколов вскрытия больных с онкологическими заболеваниями (n=54), наибольшая доля – тромбоэмболии легочной артерии, за 2014–2018 гг. в Тернопольском областном клиническом онкологическом диспансере. Средний возраст умерших женщин составлял 61,93±1,51 года, мужчин – 62,44±2,61 года.

Результаты. В результате морфологического исследования вен задних конечностей крысы с экспериментальной неопластической интоксикацией установлена преимущественно субмикроскопическая реорганизация эндотелиоцитов и их десквамация, а также сладжирование тромбоцитов, – это, в свою очередь, может быть одним из звеньев патогенеза тромбообразования.

По данным ретроспективного анализа протоколов вскрытия доля тромбоэмболии легочной артерии была больше среди женщин (61,1%), чем мужчин (38,9%). Структура онкопатологии данной группы больных: рак бронхов и легких (18,5%); новообразования тела матки (22,2%); толстой кишки: прямой (13,0%), ободочной (7,4%), ректосигмоидального соединения (5,6%); мочевого пузыря (9,3%); рак желудка (7,4%); рак яичников (7,4%); рак предстательной железы (5,6%); рак щитовидной железы (1,8%); поджелудочной железы (1,8%). Во всех случаях аутопсии был обнаружен флеботромбоз глубоких вен голени и бедра с нарушением кровотока, вызванного окклюзией тромбами различных проявлений структурной организации. В пяти случаях выявляли свежие красные тромбы, которые тесно соединялись с интимой нитями фибрина, еще в пяти – красные тромбы свободно размещались в просвете вены, отмечено отеочность всех слоев вены, разволокнение ее структуры и диффузную нейтрофильную инфильтрацию. В остальных 44 случаях выявлены окклюзии вены уже организованными тромбами с имеющимися признаками фиброза, реканализации и реваскуляризации.

Заключение. В результате исследования морфологии вен задних конечностей крысы с экспериментальной неопластической интоксикацией преимущественно выявляли изменения формы, структуры и функции эндотелиоцитов, их десквамацию, отмечали изменения во всех трех слоях венозной стенки, а также сладжирование тромбоцитов. Установлена взаимосвязь между наличием изменений венозной стенки в результате онкологического процесса и формированием тромбозов. Количество тромбоэмболических осложнений акцентирует внимание на необходимости профилактики тромбообразования у онкобольных пациентов.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, тромбообразование, неопластическая интоксикация, онкологические заболевания.

Однією із ключових ланок при термінальних стадіях онкологічних захворювань є перебудова структурних елементів венозної стінки, що зумовлює виникнення тромбозів вен та подальших ускладнень, серед яких тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА). Як ускладнення тромбозу вен нижніх кінцівок і таза, ТЕЛА реєструють у 35–40 осіб на 100 тис. населення, для 15% хворих вони є однією із основних причин смерті, для 43% – причиною інших смертельних ускладнень [1, 6]. Серед зазначених хворих 50% пацієнти з онкопатологією, що визначає подальший перебіг їхнього захворювання, вимагає динамічного спостереження за показниками і своєчасного призначення фармакологічних і механічних засобів профілактики тромбоутворення.

Мета дослідження: виявлення змін та перебудови структурних елементів венозної стінки, їхня

кореляція із онкологічними процесами в організмі; установлення взаємозв'язку між структурними змінами стінки венозних судин та тромбоутворенням, з подальшими ускладненнями; визначення необхідності профілактичних заходів із запобігання ускладненням.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У наведеному нижче дослідженні авторами охарактеризовано особливості перебудови структурних компонентів венозної стінки у хворих із онкопатологією. Детально опрацьовано гістологічні, субмікроскопічні та поляризаційні дані дослідження вен задніх кінцівок 12 статевозрілих нелінійних щурів-самців з масою 170–180 г на 30-й день хронічної неопластичної інтоксикації.

Представлені дані ретроспективного дослідження протоколів розтину хворих (n=54) на онкологічні

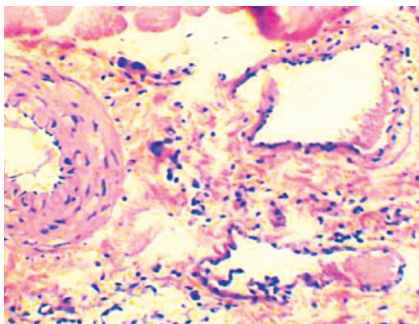


Рис. 1. Гетерогенна форма ендотеліоцитів і їхня десквамація, набряк і склероз периваскулярної тканини. Гістологічний зріз м'яких тканин стегнової ділянки задньої кінцівки щура на 30-й день експериментальної неоплазії. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення: Ок.10. Об.10

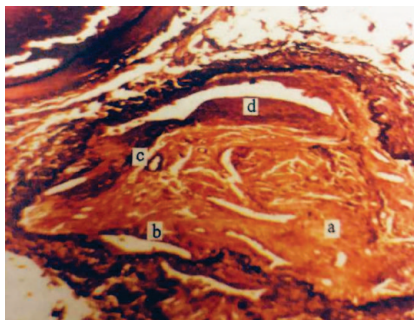


Рис. 2. Фіброз (а), реканалізація (b), ревазуляризація (с) і вторинний тромбоз (d). Гістологічний зріз глибокої вени стегна. Забарвлення за Вейгертом. ×100

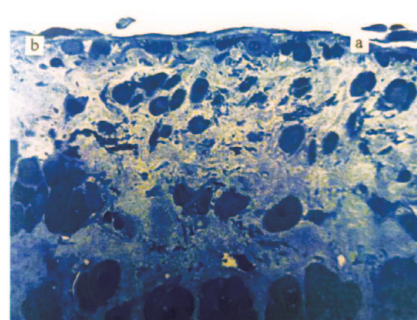


Рис. 3. Десквамація ендотеліоцитів (а) і пікноз його ядра (b). Напівтонкий зріз глибокої вени стегна. Забарвлення метиленовим синім. ×200

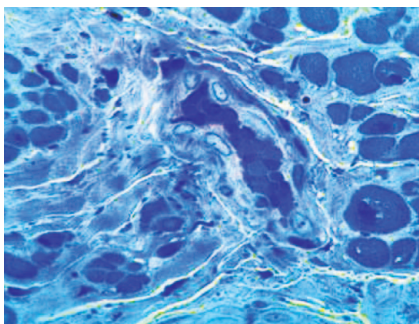


Рис. 4. Склероз tunica media

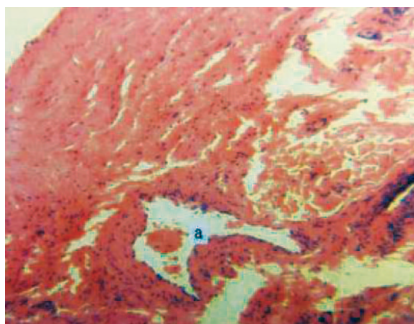


Рис. 5. Дилатація просвіту і склероз стінки vasa vasorum (а). Гістологічний зріз глибокої вени. Забарвлення гематоксиліном та еозином. ×120

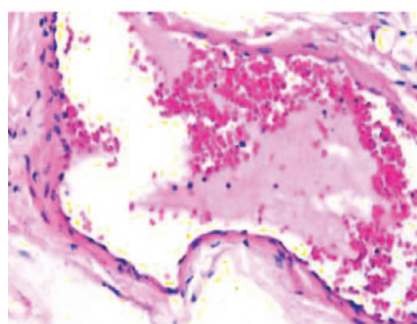


Рис. 6. Дистонія венули. Периваскулярний набряк. Забарвлення гематоксиліном та еозином. ×240

захворювання за 2014–2018 рр. у Тернопільському обласному клінічному онкологічному диспансері: найбільша частка – тромбоемболії легеневої артерії. Середній вік померлих жінок становив $61,93 \pm 1,51$ року і $62,44 \pm 2,61$ року – у чоловіків. Наведені світлинні досліджуваного матеріалу за допомогою світлової та електронної мікроскопії.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті морфологічного дослідження вен задніх кінцівок щура з експериментальною неопластичною інтоксикацією, що переважно супроводжувалося субмікроскопічною реорганізацією ендотеліоцитів та їхню десквамацією, а також складжуванням тромбоцитів, визначено, що це може бути однією із ланок патогенезу тромбоутворення. Морфологія

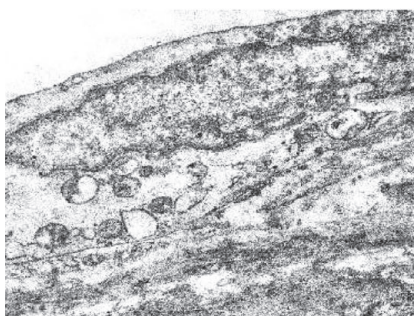


Рис. 7. Деструкція мітохондрій, конденсація хроматину, інвагінація ядерної мембрани, просвітлення нуклеоплазми ендотеліоцита. ×30 000

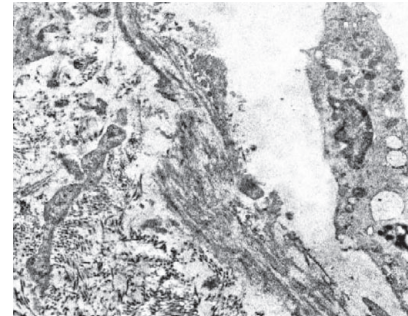


Рис. 8. Десквамація ендотеліоцита, деструктивно змінені органели, розширення цистерн гранулярного ендоплазматичного ретикулуму. Електроннограма біоптату глибокої вени нижньої кінцівки хворого на рак ободової кишки. ×30 000

судинної стінки вен щурів на 30-у добу експерименту незначно відрізнялася від структури судинної стінки у тварин групи контролю.

Чітко визначалися три оболонки стінки судини: tunica intima, tunica media, tunica adventitia [2, 3]. У просвіті вен – форменні елементи крові та її рідка частина. У більшості ендотеліоцитів витягнута будова, частина із них округлої форми. Поодинокі клітини розташовані «палісадно» і зазнавали десквамації. Рівень вільноциркулюючих ендотеліоцитів на 30-й день неопластичної інтоксикації становив $9,2 \pm 0,8 \times 10^4$ /л проти $4,6 \pm 0,2 \times 10^4$ /л ($p < 0,001$) у групі контролю. Спостерігалось незначне нерівномірне потовщення субендотеліального прошарку, переважно в місцях десквамації ендотеліоцитів. При гістологічному дослідженні м'язової оболонки спостерігалось 2–3 шари лейоміоцитів з гіперхромними паличкоподібними ядрами. У досліджуваній групі відзначено набряк та появу товстих колагенових волокон адвентиції та периваскулярного простору (рис. 1).

Субмікроскопічне дослідження вен підслідних тварин виявило десквамацію ендотеліоцитів. Ядра цих клітин мали видовжену форму і хвилясті обриси. Гетерохроматин конденсований переважно під каріолемою. Базальна мембрана в ділянках десквамації оголена, нерівномірної товщини і мала електронну щільність, на її поверхні наявні піноцитозні пухирці.

Отже, десквамація ендотеліоцитів та їхні структурні зміни можуть зумовити розвиток локального тромбозу. Згідно з даними О.М. Охотнікової, саме ендотеліоцити виконують захисну функцію, спрямовану на усунення пошкодження судинної стінки шляхом тромбоутворення [5]. При неопластичній інтоксикації відзначено збільшення таких показників, як ($p > 0,05$): ативовановий частковий протромбіновий час – з $17,24 \pm 0,45$ с до $19,89 \pm 0,74$ с, кількість фібриногену А – до $3,37 \pm 0,66$ г/л, розчинний фібрин-мономерний комплекс – на 131,0%, і зменшення протомбінового індексу на 13,41%.

Ретроспективний аналіз протоколів розтину хворих ($n=54$) у Тернопільському обласному клінічному онкологічному диспансері свідчить, що найбільша частка тромбоемболії легеневої артерії зареєстрована у жінок (61,1% спостережень проти 38,9% – у чоловіків). Середній вік померлих жінок становив $61,93 \pm 1,51$ року і $62,44 \pm 2,61$ року – у чоловіків. У даній групі хворих констатували таку структуру онкопатології:

- рак бронхів і легень (18,5%);
- новоутворення тіла матки (22,2%);
- новоутворення товстої кишки: прямої (13,0%), ободової (7,4%), ректосигмоїдального з'єднання (5,6%);
- новоутворення сечового міхура (9,3%);
- рак шлунка (7,4%);
- рак яєчників (7,4%);
- рак передміхурової залози (5,6%);
- рак щитоподібної залози (1,8%);
- рак підшлункової залози (1,8%).

У всіх випадках аутопсії був виявлений флеботромбоз глибоких вен гомілки і стегна з порушенням кровотоку, спричиненим оклюзією тромбами різних

проявів структурної організації. У п'яти випадках фіксували свіжі червоні тромби, які тісно з'єднувалися з інтимною нитками фібрину. Ще у п'яти пацієнтів червоні тромби вільно розміщувалися у просвіті вени (флотуючі тромби). При цьому всі шари вени набрякли, усі її структури розволоконені та з дифузною нейтрофільною інфільтрацією. Наявність нейтрофільних гранулоцитів – причина лізису тромбу, надалі – тромбоемболічного ускладнення. У решти – 44 випадки – виявлено оклюзію вени уже організованими тромбами з наявними ознаками фіброзу, реканалізації і реваскуляризації.

Також слід відзначити, що стінка глибокої вени стегна склерозована. Внутрішня еластична мембрана – хвиляста, потовщена, спаяна із структурними компонентами тромба. Визначено потовщення усіх шарів венозної стінки (рис. 2). Відзначено, що ендотеліоцити мали видовжені обриси із великим гіперхромним ядром. Десквамацію останніх фіксували протягом усього дослідження (рис. 3).

Отже, при постромбофлебітичному синдромі ступінь десквамації ендотеліоцитів залежала від тривалості процесу [6–9]. Пошкоджені ендотеліоцити злущувалися, відбувалось оголення інтими, що можна вважати основою тромбоутворення. Пухлинні клітини здатні продукувати тромбоцитарний фактор росту, що спричинює проліферацію інтими. Відзначено фіброзне ремоделювання інтими у всіх випадках спостереження, як у претромботичному, так і в посттромботичному сегменті досліджуваної вени.

Також спостерігалось потовщення фіброзної інтими на межі субендотеліального простору із середньою оболонкою, у якому відзначено велику кількість активованих фібробластів із витягнутими гіперхромними ядрами, що продукують у надмірній кількості екстрацелюлярний матрикс (позитивна реакція на наявність несультатованих та сульфатованих глікозаміногліканів при забарвленні альціановим синім та за результатами ШІК-реакції).

Ремоделювання середньої оболонки у пре- і посттромботичних сегментах вени проявлялось вираженим склерозом із атрофією лейоміоцитів у поєднанні із їхньою вторинною гіпертрофією. У середній оболонці характерним був процес неоваскуляризації. Фіксували значний склероз зовнішньої оболонки. Просвіти деяких vasa vasorum повнокровні. Їхні стінки потовщені у периваскулярному просторі. Спостерігалась клітинна інфільтрація, набряк і збільшення кількості потовщених колагенових волокон. Наявні вогнищева втрата цілісності ендотеліального пласта, ендотеліальна дисфункція, сладжування тромбоцитів, хвилясте потовщення та фіброз інтими (рис. 4).

Також спостерігалися виражений спазм артеріол та дистонічне розширення венул, інтерстиціальний та периваскулярний набряки, дифузне капілярне повнокров'я, стази (рис. 5).

Дистонічні прояви свідчили не тільки про сповільнення току крові, але й про активну трансуда-

цію рідини у перивазальний простір. Унаслідок десквамації ендотеліального шару підвищувалась його проникність. За кількісним аналізом вільноциркулюючих ендотеліоцитів крові встановлено, що при гострих тромбозах їхній рівень був вищий, ніж у попередній групі спостереження ($p < 0,001$), і становив $9,4 \pm 0,5 \times 10^4 / \text{л}$ (рис. 6).

Електронно-мікроскопічне дослідження біоптату оперованої вени демонструвало, що ядерна мембрана з множинними інвазіями місцями була розпушена. Конденсація ядерного хроматину із утворенням осміофільних грудочок, які щільно розташовані уздовж каріолеми (рис. 7). Кристи мітохондрій частково зруйновані. Цистерни гранулярного ендоплазматичного ретикулуму значно розширені, з утворенням електроннопрозорих пухирів (рис. 8).

ВИСНОВКИ

У результаті дослідження морфології вен задніх кінцівок щура з експериментальною неопластичною

інтоксикацією переважно виявляли зміни форми, структури та функції ендотеліоцитів, їхню десквамацію, відзначали зміни у всіх трьох шарах венозної стінки, а також сладжування тромбоцитів. Авторами було встановлено взаємозв'язок між наявністю змін венозної стінки внаслідок онкологічного процесу та формуванням тромбозів.

Морфологічні зміни проксимальних і дистальних сегментів при тромбозі глибокої вени у людей, хворих на рак, проявляються циркулярною та вогнищевою м'язово-фіброзною гіперплазією інтими з неоваскуляризацією середньої оболонки. Тромбоемболію легеневої артерії як ускладнення тромбозу вен нижніх кінцівок і таза реєструють у 35–40 осіб на 100 тис. населення, і вона є однією із основних причин смерті у 15% хворих і у 43% хворих – фоном для інших смертельних ускладнень.

Кількість тромбоемболічних ускладнень акцентує увагу на необхідності профілактики тромбоутворення в онкохворих пацієнтів.

Відомості про авторів

Боднар Петро Ярославович – Кафедра хірургії № 1 з урологією та малоінвазивною хірургією імені Л.Я. Ковальчука Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, 46000, м. Тернопіль, вул. Клінічна, 1. *E-mail: ztrololo@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-9285-6516

Researcher ID: C-7601-2016, Scopus Author ID: 57203426626

Боднар Ярослав Ярославович – Кафедра патологічної анатомії з секційним курсом та судової медицини Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, 46008, м. Тернопіль, вул. Руська, 12. *E-mail: bodnarya@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0003-1955-0814,

Scopus Author ID: 7801686739

Боднар Тетяна Вікторівна – Кафедра хірургії № 1 з урологією та малоінвазивною хірургією імені Л.Я. Ковальчука Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, 46000, м. Тернопіль, вул. Клінічна, 1. *E-mail: Bodnarto@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-5507-5363

Researcher ID: R-6418-2016

Боднар Людмила Петрівна – Кафедра внутрішньої медицини № 3 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, 46000, м. Тернопіль, вул. Клінічна, 1

ORCID: 0000-0001-9173-930X,

Researcher ID: B-2584-2017

Information about the authors

Bodnar Petro Ya. – Department of Surgery No.1, Urology, Minimally Invasive Surgery I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, 46000, Ternopil, 1 Klinichna Str. *E-mail: ztrololo@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-9285-6516

Researcher ID: C-7601-2016, Scopus Author ID: 57203426626

Bodnar Yaroslav Ya. – Department of Pathologic Anatomy, Autopsy Course and Forensic Pathology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, 46008, Ternopil, 12 Rus'ka Str. *E-mail: bodnarya@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-5507-5363

Researcher ID: R-6418-2016

Bodnar Tetiana V. – Department of Surgery No.1, Urology, Minimally Invasive Surgery I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, 46000, Ternopil, 1 Klinichna Str. *E-mail: Bodnarto@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-5507-5363

Researcher ID: R-6418-2016

Bodnar Liudmyla P. – Internal Medicine No.3, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, 46000, Ternopil, 1 Klinichna Str.

ORCID: 0000-0001-9173-930X

Researcher ID: B-2584-2017

Сведения об авторах

Боднар Петр Ярославович – Кафедра хирургии № 1 по урологии и малоинвазивной хирургии имени Л.Я. Ковальчука Тернопольского национального медицинского университета имени И.Я. Горбачевского, 46000, г. Тернополь, ул. Клиническая, 1. *E-mail: ztrololoz@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-9285-6516,

Researcher ID: C-7601-2016, Scopus Author ID: 57203426626

Боднар Ярослав Ярославович – Кафедра патологической анатомии с секционным курсом и судебной медицины Тернопольского национального медицинского университета имени И.Я. Горбачевского, 46008, г. Тернополь, ул. Русская, 12 *E-mail: bodnarya@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0003-1955-0814

Боднар Татьяна Викторовна – Кафедра хирургии № 1 по урологии и малоинвазивной хирургии имени Л.Я. Ковальчука Тернопольского национального медицинского университета имени И.Я. Горбачевского, 46000, г. Тернополь, ул. Клиническая, 1. *E-mail: Bodnartv@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-5507-5363

Researcher ID: R-6418-2016

Боднар Людмила Петровна – Кафедра внутренней медицины № 3 Тернопольского национального медицинского университета имени И.Я. Горбачевского, 46000, г. Тернополь, ул. Клиническая, 1

ORCID: 0000-0001-9173-930X

Researcher ID: B-2584-2017

ПОСИЛАННЯ

- Duffett L, Castellucci LA, Forgie MA. Pulmonary embolism: update on management and controversies. *BMJ*. 2020 Aug 5;370:m2177. DOI: 10.1136/bmj.m2177. PMID: 32759284
- Mairinger T. Histologie, Zytologie und Molekulardiagnostik des Lungenkarzinoms [Histology, cytology and molecular diagnostics of lung cancer]. *Pathologe*. 2019 Nov; 40(6):649-61. German. DOI: 10.1007/s00292-019-00677-8. PMID: 31602505
- Haldipur P, Dang D, Millen KJ. Embryology. *Handb Clin Neurol*. 2018;154:29-44 DOI: 10.1016/B978-0-444-63956-1.00002-3. PMID: 29903446; PMCID: PMC6231496
- Ohotnikova OM, Ponochevna OV, Mellina KV. Endotelialna dysfunktsiia yak faktor rozvytku, tiazhkoho perebihu i prohnozu systemnykh vaskulitiv u ditei. *Klinichna imunolohiia. Alerholohiia. Infektolohiia*. 2017;2:46-52.
- Rautou P-E, Mackman N. Microvesicles as risk markers for venous thrombosis. *Expert Rev Hematol*. 2013;6(1):91-101.
- Antonyak MA, Cerione RA. Microvesicles as mediators of intercellular communication in cancer. *Methods Mol Biol*. 2014;1165:147-73. DOI: 10.1007/978-1-4939-0856-1_11. PMID: 24839024
- Lacroix R, Vallier L, Bonifay A, Simoncini S, Mege D, Aubert M, Panicot-Dubois L, Dubois C, Dignat-George F. Microvesicles and Cancer Associated Thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2019 Sep;45(6):593-603. DOI: 10.1055/s-0039-1693476. Epub 2019 Aug 20. PMID: 31430786
- Debbie Jiang MD, Alfred Ian Lee MD. Thrombotic Risk from Chemotherapy and Other Cancer Therapies. *Cancer Treat Res*. 2019;179:87-101. DOI: 10.1007/978-3-030-20315-3_6. PMID: 31317482
- Abbott M, Ustoyev Y. Cancer and the Immune System: The History and Background of Immunotherapy. *Semin Oncol Nurs*. 2019 Oct;35(5):150923. DOI: 10.1016/j.soncn.2019.08.002. Epub 2019 Sep 13. PMID: 31526550
- Doherty S. Pulmonary embolism An update. *Aust Fam Physician*. 2017 Nov;46(11):816-20. PMID: 29101916
- Di Nisio M, van Es N, Büller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet*. 2016 Dec 17;388(10063):3060-73. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30514-1. Epub 2016 Jun 30. PMID: 27375038
- Essien EO, Rali P, Mathai SC. Pulmonary Embolism. *Med Clin North Am*. 2019 May;103(3):549-64. DOI: 10.1016/j.mcna.2018.12.013. PMID: 30955521
- Kline JA. Diagnosis and Exclusion of Pulmonary Embolism. *Thromb Res*. 2018 Mar;163:207-20. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.06.002. Epub 2017 Jun 7. PMID: 28683951

Стаття надійшла до редакції 16.04.2021. – Дата першого рішення 22.04.2021. – Стаття подана до друку 16.06.2021