

П.Я. Боднар, Я.Я. Боднар*, З.М. Небесна, Ю.В. Сорока*****

*Кафедри хірургії № 1 з урологією, малоінвазивною хірургією та нейрохірургією імені професора Л. Я. Ковальчука, *патологічної анатомії з секційним курсом та судової медицини, **гістології і ембріології, ***анестезіології та реаніматології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України*

МОРФОЛОГІЧНІ ПРЕДИКТОРИ РОЗВИТКУ ТРОМБОЗУ ВЕН ЗА УМОВ ОНКОПАТОЛОГІЇ

Резюме. На сьогоднішній день тромбоемболія легеневої артерії є другою за частотою причиною смерті пацієнтів онкологічного профілю. Причиною її є активації системи згортання потенціалу крові, депресії протизгортальної системи і фібринолізу, зниження лінійної швидкості току крові, флебогіпертензії, а також варикозної реорганізації судинної стінки, її клапанів та ендотеліоцитів. Однак структурні зміни вен, як предиктори тромбозу вен у хворих на рак, висвітлені недостатньо. Водночас знання цих змін важливе для розуміння патогенезу і попередження тромбоемболічних ускладнень. Мета: з'ясувати особливості перебудови структурних компонентів венозної стінки, як джерела можливого первинного формування внутрішньосудинного тромбоутворення за умов онкогенної патології. Матеріал та методи. Опрацьовано гістологічні, субмікроскопічні та поляризаційні дані дослідження вен задніх кінцівок 12 статевозрілих нелінійних шурів – самців масою тіла 170-180 г на 30 день хронічної неопластичної інтоксикації та фрагменти вен 12 хворих на рак товстої кишки, ускладненого флеботромбозом. Хронічну неопластичну інтоксикацію моделювали шляхом введення підшкірно в міжлопаткову ділянку в дозі 7,2 мг/кг (з розрахунку на діючу речовину) 1 раз на тиждень впродовж 30 тижнів, відповідно до маси тварини з розрахунку 0,1 мл розчину диметилгідразин гідрохлориду (ДМГ) на 10 г маси тіла щура 1,2-ДМГ (фірми SIGMA-ALDRICH CHEMIE, виробництва Японії, серія D161802), попередньо розведеного ізотонічним розчином натрію хлориду. Результати та обговорення. Морфологічні дослідження вен задніх кінцівок щура при експериментальній неопластичній інтоксикації переважно стосувалися субмікроскопічної реорганізації ендотеліоцитів та їх десквамації, а також сладжування тромбоцитів, що може бути однією із ланок патогенезу тромбоутворення. При гістологічному і електронно-мікроскопічному дослідженні біоптатів вен хворих на рак ободової кишки виявлено порушення ламінарності інтими, десквамацію ендотеліоцитів, склероз всіх оболонок глибокої вени і новоутворення судин в середній оболонці. Характерно, що у хворих на рак спостерігаються дистрофічно-некротичні зміни скелетної мускулатури, що є однією із ланок патогенезу порушення гемодинаміки у венозній системі нижніх кінцівок. Висновки. До особливостей перебудови структурних компонентів венозної стінки, як джерела можливого первинного формування внутрішньосудинного тромбоутворення за умов онкогенної патології слід віднести осередкову втрату цілісності ендотеліального пласта, ендотеліальну дисфункцію, сладжування тромбоцитів, хвилясте потовщення інтими, фіброзне ремоделювання tunica intima, tunica media, tunica adventitia, неоваскуляризацію tunica media, дистрофічні і склеротичні зміни скелетної мускулатури.

Ключові слова: тромбоз вен, хронічна неопластична інтоксикація, структура вен нижніх кінцівок.

Відповідно численним статистичних даних захворювання венозної системи нижніх кінцівок реєструється у 20 % населення, що визначає соціальну значимість проблеми із-за розвитку тромбоемболічних ускладнень [1]. Численними дослідженнями встановлено, що тромбози вен виникають на тлі активації системи згортання потенціалу крові, депресії протизгортальної системи і фібринолізу, зниження лінійної швидкості току крові, флебогі-

пертензії, а також варикозної реорганізації судинної стінки, її клапанів та ендотеліоцитів. Проте самих гладких м'язів судинної стінки і клапанів недостатньо для протидії сили тяжіння для відтоку крові. Істотну роль в цьому відіграє скоротлива здатність скелетної мускулатури нижніх кінцівок [1, 2]. Слід зазначити, що за даними М.В. Donati [3] тромбоемболії є другою за частотою причиною смерті пацієнтів онкологічного про-

філю. Доведено, що серед хворих, які померли від раку, тромбоз діагностується у 50 %, а летальність, що зумовлена кардіопульмональним шоком із-за масивної тромбоемболії легеневої артерії трапляється в 30 разів частіше, ніж у померлих без тромбоемболії [4-17].

Велике значення в розвитку тромбозів надається також морфофункціональній реорганізації ендотелію, який здатний змінювати свій антитромботичний стан на тромбогенний за умов впливу екзо- і ендотоксинів [1, 12]. Загалом, незважаючи на наявність великої кількості досліджень етіології, патогенезу, і морфології венозного тромбозу, питання значення морфологічних факторів перебудови венозної стінки, як джерела можливого первинного тромбоутворення у онкологічних хворих залишаються відкритими.

Мета дослідження: з'ясувати особливості перебудови структурних компонентів венозної стінки як джерела можливого первинного формування внутрішньо судинного тромбоутворення за умов онкогенної патології.

Матеріал і методи. Матеріалом дослідження були вени задніх кінцівок 12 статевозрілих нелінійних щурів – самців масою тіла 170-180 г на 30 день хронічної неопластичної інтоксикації та біоптати вен 12 хворих на рак товстої кишки, ускладненого флеботромбозом.

Хронічну неопластичну інтоксикацію моделювали шляхом введення несиметричного 1,2-диметилгідразин гідрохлориду (ДМГ) (фірми SIGMA-ALDRICH CHEMIE, виробництва Японії, серія D161802), попередньо розведеного ізотонічним розчином натрію хлориду. Канцероген вводили підшкірно в міжлопаткову ділянку в дозі 7,2 мг/кг (з розрахунку на діючу речовину) 1 раз на тиждень впродовж 30 тижнів, відповідно до маси тварини з розрахунку 0,1 мл розчину ДМГ на 10 г маси тіла щура [13]. Летальність становила 11 %. Чотири тварини загинули протягом тридцятиого тижня експерименту. Контролем для основної експериментальної групи тварин з введенням ДМГ були 12 щурів, яким щотижня підшкірно вводили 0,1 мл фізіологічного розчину на 10 грам маси тіла.

Тварин утримували на збалансованому стандартному раціоні віварію Тернопільського національного університету ім. І.Я. Горбачевського. Моделювання патологічних процесів і виведення їх з досліду проводилося відповідно до принципів біоетики, правил належної лабораторної практики (GLP), а також етичним норм, що викладені в положеннях «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються

для дослідних та інших наукових цілей», а також згідно «Науково-практичних рекомендацій з утримання лабораторних тварин та роботи з ними» і положень Європейської конвенції з захисту лабораторних тварин [14, 15].

Для гістологічного дослідження тканину фіксували в 10 % забуференому розчині нейтрального формаліну. Депарафінізовані зрізи фарбували за стандартними методиками гематоксиліном і еозином, та трихромом за Малорі. Світлооптичне і поляризаційне дослідження гістологічних препаратів здійснювали за допомогою тринокулярного мікроскопу з камерою програмної обробки зображень і поляризацією комерційної фірми SEO. Зображення з мікроскопа виводили на монітор комп'ютера за допомогою відеокамери «Vision Color CCD Camera».

Для електронно-мікроскопічного дослідження тканини фіксували у 2,5 % розчині глютаральдегіду з активною реакцією середовища (рН 7,3-7,4), приготовленому на фосфатному буфері Міллоніга та ущільнювали в епоксидні смоли. Тромбоцити венозної крові отримували та готували згідно з загальноприйнятими методиками. Для електронної мікроскопії виділену із гепаринізованої венозної крові лейкоцитарно-тромбоцитарну клітинну суміш фіксували 2,5 % розчином глютаральдегіду на 0,1 М фосфатному буфері, постфіксували 1 % розчином чотириокису осмію на тому ж буфері, проводили через спирти і обезводнювали в ацетоні. Заливку зразків проводили в етонові смоли, за стандартною методикою. Напівтонкі зрізи товщиною 1-2 мкм виготовляли на ультрамікромомі LKB-3 (Швеція) та забарвлювали метиленовим синім. Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультрамікромомі LKB-3, забарвлювали 1 % водним розчином уранілацетату, контрастували цитратом свинцю згідно методу Рейнольдса та вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125К.

Результати дослідження та їх обговорення. Морфологія судинної стінки вен щурів на 30 добу експерименту незначно відрізнялася від структури контрольних тварин. Чітко визначалися три оболонки: tunica intima, tunica media, tunica adventitia. У просвіті вен форменні елементи крові, переважно еритроцити та рідка її частина розшаровані контактують із ендотеліоцитами. Форма більшості ендотеліоцитів витягнутої форми, частина округлої. Поодинокі клітини мають «полісадне» розташування і зазнають десквамації. Субендотеліальний прошарок незначно і нерівномірно потовщений, переважно в місцях десквамації ендотеліоцитів. Кількісним аналізом вільноциркулюю-

чих ендотеліоцитів крові встановлено, що на 30 день неопластичної інтоксикації їх рівень становив $(9,2 \pm 0,8) \times 10^4/\text{л}$, проти $(4,6 \pm 0,2) \times 10^4/\text{л}$ ($P < 0,001$) у контролі. При гістологічному дослідженні у м'язовій оболонці чітко визначалися 2-3 шари лейоміоцитів, ядра їх паличкоподібні, гіперхромні. У адвентиції та периваскулярному просторі наявні прояви набряку та товсті колагенові волокна (рис. 1).

При субмікроскопічному дослідженні вени дослідних тварин спостерігалася десквамація ендотеліоцитів. Ядра збережених ендотеліоцитів мали видовжену форму і хвилясті обриси. Гетерохроматин конденсувався переважно під каріолемою. Базальна мембрана в ділянках десквамації оголена, має нерівномірну товщину і електронну щільність. На її поверхні виявляються щільні осмієфільні грудочки і вакуолеподібні утворення, імовірно піноцитозні пухирці (рис. 2)

Отже, десквамація ендотеліоцитів та їх структурні зміни свідчать про можливість локального розвитку тромбозу. За даними О.М. Охотнікової

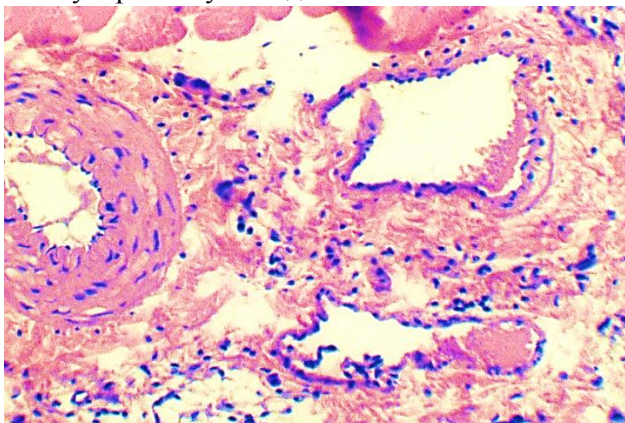


Рис. 1. Гетерогенна форма ендотеліоцитів і їх десквамація вен, набряк і склероз перивенозної тканини. Гістологічний зріз м'яких тканин стегнової ділянки задньої кінцівки щура на 30-й день експериментальної неоплазії. Заб. гематоксиліном і еозином. Зб.: ок.10, об.10

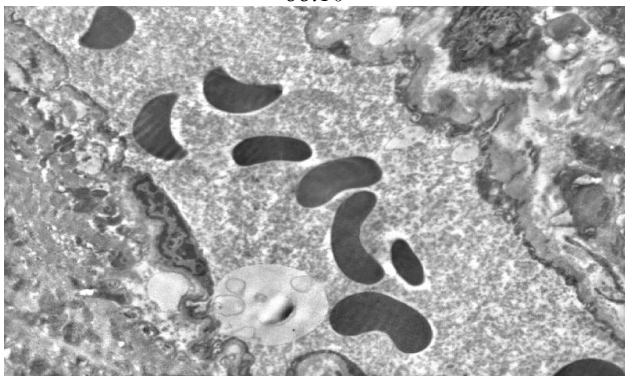


Рис. 2. Десквамація ендотеліоцитів, набухання і гомогенізації базальної мембрани, скупчення гетерохроматину під каріолемою. Електронограма вени щура на 30 день експериментальної неоплазії. X 10000

із співавт. [16] саме ендотеліоцитам належить захисна функція, спрямована на усунення пошкодження судинної стінки шляхом тромбоутворення. Це стверджується також зміною гемостазіологічних показників крові та структурною реорганізацією тромбоцитів при неопластичній інтоксикації. Так, порівняно із контрольними даними відмічено несуттєве ($p > 0,05$) зростання ативованого часкового протромбінового часу з $17,24 \pm 0,45$ с до $19,89 \pm 0,74$ с. Вірогідне найбільш високе зростання рівня, порівнянно з контролем, зареєстровано кількості фібриногену А до $3,37 \pm 0,66$ г/л, розчинного фібрин-мономерного комплексу на 131,0 % і зменшення протомбінового індексу на 13,41 %.

Ремоделювання тромбоцитів характеризувався їх дистрофічними змінами. Мембрана набувала розмитих контурів з розривами. Переважно тромбоцити втрачали свою дископодібну форму, набували сферичної форми із утворенням цитоплазматичних виростів і піддавалися сладжуванню. У кров'яних пластинках різко зменшувалась кількість гранул внаслідок вираженої дегрануляції (рис. 3).

При гістологічному дослідженні вен хворих на рак структурні зміни були гетерогенними і проявлялися ремоделюванням всіх трьох її оболонок. Дослідження дозволило встановити три типи патологічних процесів, що спричиняють ремоделювання глибокої вени. Перший стосується перебування інтими, що характеризувалося утворенням фіброзних потовщень інтими та десквамацією ендотеліоцитів.

Фіброзне ремоделювання інтими ми реєстрували у всіх випадках спостереження. Переважно фіброзне потовщення інтими мало циркулярний або локальний характер. Останнє поєднувалося із осередками стоншення, що у сукупності зумовлювало хвилястість поверхні інтими. Цілісність ендотеліальної вистилки місцями порушена. В більшості

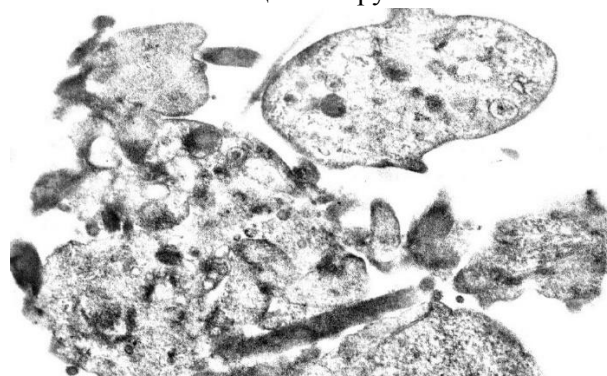


Рис. 3. Сладж тромбоцитів, дегрануляція тромбоцитів. Електронограма тромбоцитів щура на 30 день експериментальної неоплазії. X 10000

випадків ендотеліоцити збільшені в об'ємі, випинаються в просвіт судини, місцями відмічається їх десквамація із оголенням потовщеної базальної мембрани (рис. 4).

При електронно-мікроскопічному дослідженні біоптату оперованої вени десквамовані ендотеліоцити мали витягнуту форму. Ядерна мембрана утворювала інвагінації, місцями розпушена. Ядерний хроматин конденсований і з утворенням осміофільних грудочок, які щільно розташовані уздовж каріолеми (рис. 5).

Центральна частина нуклеоплазми просвітлена із зернами еухроматину. Цитоплазма ендотеліоцитів помірно просвітлена, містить невелику кількість деструктивно змінених органел та лізосоми. Мітохондрії помірної електронної щільності. Їх крісти осередково розрушені. Цистерни гранулярного ендоплазматичного ретикулуму значно розширені, утворюють електроннопрозорі міхури.

Ремоделювання середньої оболонки у всіх досліджуваних випадках характеризувалося різного

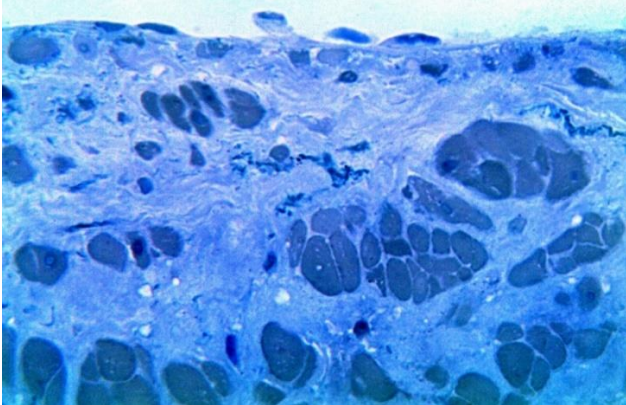


Рис. 4. Десквамація ендотеліоцитів, склероз *tunica intima* і *tunica media*, гетерогенна товщина лейоміоцитів. Нанівтонкий зріз біоптату глибокої вени нижньої кінцівки хворого на рак ободової кишки. Заб. толудиновим синім. Зб.: ок. 20, об. 40

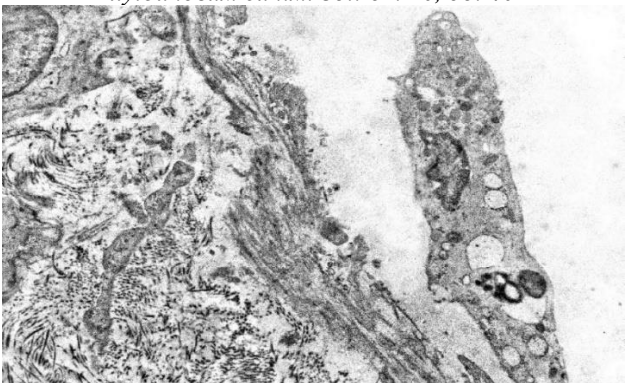


Рис. 5. Десквамація ендотеліоцита, деструктивно змінені органели, розширення цистерн гранулярного ендоплазматичного ретикулуму. Електроннограма біоптату глибокої вени нижньої кінцівки хворого на рак ободової кишки. X 30000

ступеня поширенням інтрамурального фіброзу, який поширювався із інтими до адвентиції, захоплюючи всі оболонки глибокої вени. Частка колагенових волокон була варіабельною: від незначної кількості – до проявів вираженого склерозу. Зміни лейоміоцитів гетерогенні, поряд із гіпертрофованими наявні атрофовані. Характерно, що в середній оболонці серед склерозу ми виявляли кровоносні капіляри, розвиток яких ми розцінюємо як прояв адаптивної реакції на гіпоксію із-за склерозу судин адвентиції. Просвіти таких судин щілиноподібний. Проте, ендотелій зі збільшеним ядром, ядра дещо гіпохромні (рис. 6).

Просвіти окремих *vasa vasorum* повнокровні. Стінки їх потовщені у периваскулярних просторах крім клітинної інфільтрації наявний набряк і збільшення кількості потовщених колагенових волокон.

Як вже зазначалося вище, за даними О.М. Охотнікової [16] у розвитку венозної недостатності слід враховувати і морфофункціональний стан скелетних м'язів нижньої кінцівки. Згідно наших даних, структурно-функціональні зміни скелетних м'язів у ракових хворих відмічено у всіх біоптатах. Гістологічно вони були гетерогенні і стосувалися як м'язових волокон так і інтерстиціального матриксу. М'язові волокна нерівномірної товщини, поряд із гіпертрофованими виявлялися і атрофовані. Поляризаційно в м'язових волокнах виявлено гомогенізацію цитоплазми із-за злиття А дисків, осередкова фрагментація і фібрилярне розволокнення, що свідчить про дистрофічно некротичні їх зміни (рис. 7).

У стромі переважали у різному ступені виразу такі морфологічні зміни: набряк, крововиливи, фіброз, поліморфно клітинні інфільтрати. Стінка артерій потовщені за рахунок гіперплазії та гіпертрофії лейоміоцитів при одночасному збереженні

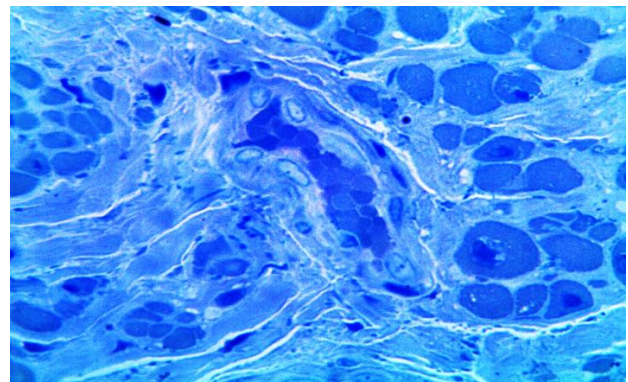


Рис. 6. Склероз *tunica media*, капіляр середньої оболонці вени. Нанівтонкий зріз біоптату глибокої вени нижньої кінцівки хворого на рак ободової кишки. Заб. толудиновим синім. Зб.: ок. 20, об. 40

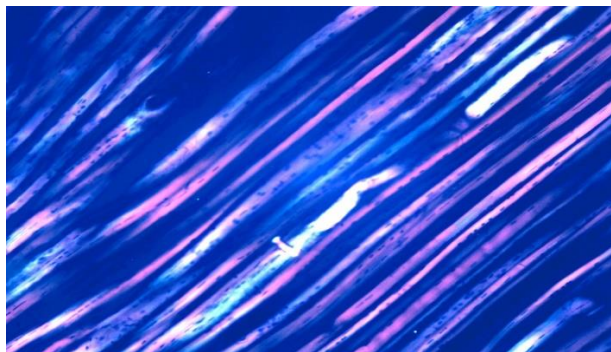


Рис. 7. Гіпертрофовані і атрофовані м'язові волокна та їх контрактурні зміни. Гістологічний зріз біоптату литкового м'яза. Заб. гематокселином і еозином. Полярizzaційна мікроскопія. Зб.: ок 10, об. 10

прохідності і діаметра просвіту. Ендотеліоцити набрякли, овальної форми, місцями злушені, інтима потовщена. У перивазальній клітковині відмічено явища фіброзу та ліпоїдозу.

Висновок. До особливості перебудови структурних компонентів венозної стінки, як джерела можливого первинного формування внутрішньосудинного тромбоутворення за умов онкогенної патології слід віднести осередкову втрату цілостності ендотеліального пласта, ендотеліальну дисфункцію, сладжування тромбоцитів, хвилясте потовщення інтими, фіброзне ремоделювання tunica intima, tunica media, tunica adventitia, неоваскуляризацію tunica media, дистрофічні і склеротичні зміни скелетної мускулатури.

Перспективи подальших досліджень. Поглиблене патофізіологічне дослідження патогенезу тромбозу вен у онкологічних хворих із залученням біохімічних показників загортальної системи надасть підстави для виокремлення груп ризику щодо можливого розвитку тромбоемболії легеневої артерії з метою покращення результатів лікування хворих з онкопатологією.

Список використаної літератури

1. Міщеніна КВ, Невзоров ВП, Оклей ДВ. Морфологічне обґрунтування виникнення гострих венозних тромбозів. *Харківська хірургічна школа*. 2015;3(72):122-7.
2. Цуканов ЮТ, Цуканов АЮ, Щеглов АЮ, Мозговой СИ. Патоморфологические аспекты варикозного поражения вен нижней половины туловища. *Вестник Санкт-Петербургского университета*. Сер.11. 2006;3:50-61.
3. Donati MV. Cancer and thrombosis. *Haemostasis*. 1994;24:128-31.
4. Ахметзянов ФШ, Камалов ИА. Тромбоэмболия легочной артерии и рак. *Поволжский онкологический вестник*. 2017;2(29):4-7.
5. Жулкевич ІВ, Кривокульський БД. Персоналізація в онкології: індивідуальний підхід до профілактики тромбоемболічних ускладнень при пангістеректомії. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2018;4(78):80-4.
6. Карнабеда ОА. Венозная тромбоэмболия у пациентов с онкопатологией *Клиническая онкология*. 2012;5(1):109-14.
7. Кривокульський БД, Жулкевич ІВ. Ризик адаптовані підходи до профілактики тромботичних ускладнень при гістеректомії. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука*. 2018;2(82):78-83.
8. Шилова АН. Методы медикаментозной профилактики и лечения тромбозов у онкологических больных, их влияние на рост и метастазирование опухолей, на выживаемость больных (обзор литературы). *Сибирский онкологический журнал*. 2012;2(50):79-83.
9. Khorana, AA. Venous thromboembolism and prognosis in cancer. *Thromb. Res*. 2010;125(6):490-3.
10. Pabinger I, Thaler O, Ay C. Biomarkers for prediction of venous thromboembolism in cancer. *Blood*. 2013;122(12):2011-8.
11. Mahé I, Chidiac J, Bertoletti L, et al. The clinical course of venous thromboembolism may differ according to cancer site. *Am J Med*. 2017;130(3):337-47.
12. Прасол ВА, Невзорова ОФ, Невзоров ВП, Троян ИИ. Ультраструктура клеток венозной стенки больных острым тромбозом. *Международный медицинский журнал*. 2011;1:90-4.
13. Дерягина ВП, Рыжова НИ, Разин АН. Экспериментальное изучение действия (Шиттаке) на рост опухоли у мышей на моделях трансплантационного и химического канцерогенеза. *Российский онкологический журнал*. 2009;1:33-8.
14. Кожем'якін ЮМ, Хромов ОС, Сайфетдінова ГА. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними. Київ: Авіцена; 2002. 156 с.
15. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe, Strasbourg. 1986. 56 p.
16. Охотнікова ОМ, Поночевна ОВ, Мелліна КВ, Кваченюк ОГ. Ендотеліальна дисфункція як фактор

розвитку, тяжкого перебігу і прогнозу системних васкулітів у дітей. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2017;2(99):46-52.

References

1. Mishchenina KV, Nevzorov VP, Oklei DV. *Morfologichne obhruntuvannia vyneknennia hostrykh venoznykh tromboziv [Morphological justification for acute venous thrombosis]. Kharkivska khirurhichna shkola*. 2015;3(72):122-7. (in Ukrainian).
2. Tsukanov YuT, Tsukanov AYu, Scheglov AYu, Mozgovoy SI. *Patomorfologicheskie aspektyi varikoznogo porazheniya ven nizhney polovinyi tulovischa [Pathomorphological aspects of varicose veins of the lower half of the body]. Vestnik Sankt-Pererburgskogo universiteta. Ser.11*. 2006;3:50-61. (in Russian).
3. Donati MB. *Cancer and thrombosis. Haemostasis*. 1994;24:128-31. doi: 10.1159/000217092.
4. Ahmetzyanov FSh, Kamalov IA. *Tromboemboliya legochnoy arterii i rak [Pulmonary thromboembolism and cancer]. Povolzhskiy onkologicheskii vesnik*. 2017;2(29):4-7. (in Russian).
5. Zhulkevych IV, Kryvokulskyi BD. *Personalizatsiia v onkologii: indyvidualnyi pidkhid do profilaktyky tromboembolinykh uskladnen pry panhisterektomii [Personalization in oncology: an individual approach to the prevention of thromboembolic complications in panhistrectomy]. Visnyk sotsialnoi hihiieny ta orhanizatsii okhorony zdorovia Ukrainy*. 2018;4(78):80-4. (in Ukrainian).
6. Karnabeda OA. *Venoznaya tromboemboliya u patsientov s onkopatologiyey [Venous thromboembolism in patients with oncopathology]. Klinicheskaya onkologiya*. 2012;5(1):109-14. (in Russian).
7. Kryvokulskyi BD, Zhulkevych IV. *Ryzik adaptovani pidkhody do profilaktyky trombotychnykh uskladnen pry histerektomii [Risk-adapted approaches to the prevention of thrombotic complications in hysterectomy]. Shpytalna khirurhiia. Zhurnal imeni L. Ya. Kovalchuka*. 2018;2(82):78-83. (in Ukrainian).
8. Shilova AN. *Metody medikamentoznoy profilaktiki i lecheniya trombozov u onkologicheskikh bolnyih, ih vliyanie na rost i metastazirovanie opuholey, na vyizhivaemost bolnyih (obzor literaturyi) [Methods of drug prevention and treatment of thrombosis in cancer patients, their effect on the growth and metastasis of tumors, on the survival of patients (literature review)]. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal*. 2012;2(50):79-83. (in Russian).
9. Khorana, AA. *Venous thromboembolism and prognosis in cancer. Thromb Res*. 2010 Jun;125(6):490-3. doi: 10.1016/j.thromres.2009.12.023.
10. Pabinger I, Thaler O, 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.
11. 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):337-347. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.10.017.
12. Prasol VA, Nevzorova OF, NEvzorov VP, Troyan II. *Ultrastruktura kletok venoznoy stenki bolnyih ostryim trombozom [Ultrastructure of venous wall cells in patients with acute thrombosis]. Mezhdunarodnyiy meditsinskiy zhurnal*. 2011;1:90-4. (in Russian).
13. Deryagina VP, Ryzhova NI, Razin AN. *Eksperimentalnoe izuchenie deystviya (Shiitake) na rost opuholi u myishey na modelyah transplantatsionnogo i himicheskogo kantserogeneza [An experimental study of the effect (Shiitake) on tumor growth in mice using models of transplantation and chemical carcinogenesis]. Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal*. 2009;1:33-8. (in Russian).
14. Kozhemiakin YuM, Khromov OS, Saifetdinova HA. *Naukovo-praktychni rekomendatsii z utrymannia laboratornykh tvaryn ta roboty z nymy [Scientific and practical recommendations for keeping and working with laboratory animals]. Kyiv: Avitsena; 2002. 156 p. (in Ukrainian)*.
15. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe, Strasbourg. 1986. 56 p.*
16. Okhotnikova OM, Ponochevna OV, Mellina KV, Kvacheniuk OH. *Endotelialna dysfunksiia yak faktor rozvytku, tiazhkoho 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 immunohiia. Alerholohiia. Infektolohiia*. 2017;2(99):46-52. (in Ukrainian).

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ТРОМБОЗ ВЕН В УСЛОВИЯХ ОНКОПАТОЛОГИИ

Резюме. На сегодняшний день тромбоз легочной артерии является второй по частоте причиной смерти пациентов онкологического профиля. Причиной ее является активации свертывающей потенциала крови, депрессии противосвертывающей системы и фибринолиза, снижение линейной скорости

тока крови, флебогипертензии, а также варикозной реорганизации сосудистой стенки, ее клапанов и эндотелиоцитов. Однако структурные изменения вен, как предикторы тромбоза вен у больных раком, освещены недостаточно. Вместе с тем знание этих изменений важно для понимания патогенеза и предупреждения тромбоэмболических осложнений. Цель: выявить особенности перестройки структурных компонентов венозной стенки, как источники возможного первичного формирования внутрисосудистого тромбообразования в условиях онкогенного патологии. Материал и методы. Обработано гистологические, субмикроскопические и поляризационные данные исследования вен задних конечностей 12 половозрелых нелинейных крыс-самцов массой тела 170-180 г на 30 день хронической неопластической интоксикации и фрагменты вен 12 больных раком толстой кишки, осложненного тромбозом. Хроническую неопластическую интоксикацию моделировали путем введения подкожно в межлопаточную область в дозе 7,2 мг / кг (в расчете на действующее вещество) 1 раз в неделю в течение 30 недель, согласно массы животного из расчета 0,1 мл раствора диметилгидразин гидрохлорида (ДМГ) на 10 грамм массы тела крысы 1,2-ДМГ (фирмы SIGMA-ALDRICH CHEMIE, производства Японии, серия D161802), предварительно разведенного физиологическим раствором натрия хлорида. Результаты и обсуждение. Морфологические исследования вен задних конечностей крысы при экспериментальной неопластической интоксикации преимущественно касались субмикроскопической реорганизации эндотелиоцитов и их десквамации, а также сладжирование тромбоцитов, может быть одним из звеньев патогенеза тромбообразования. При гистологическом и электронно исследовании биоптатов вен больных раком ободочной кишки выявлены нарушения ламинарности интимы, десквамацию эндотелиоцитов, склероз всех оболочек глубокой вены и новообразования сосудов в средней оболочке. Характерно, что у больных раком наблюдаются дистрофически-некротические изменения скелетной мускулатуры, является одним из звеньев патогенеза нарушения гемодинамики в венозной системе нижних конечностей. Выводы. К особенностям перестройки структурных компонентов венозной стенки, как источники возможного первичного формирования внутрисосудистого тромбообразования в условиях онкогенного патологии следует отнести очаговую потерю целостности эндотелиального пласта, эндотелиальную дисфункцию, сладжирование тромбоцитов, волнистые утолщение интимы, фиброзное ремоделирования tunica intima, tunica media, tunica adventitia, неоваскуляризации tunica media, дистрофические и склеротические изменения скелетной мускулатуры.

Ключевые слова: тромбоз вен, хроническая неопластическая интоксикация, структура вен нижних конечностей.

MORPHOLOGICAL PREDICTORS OF VEIN THROMBOSIS DEVELOPMENT UNDER CONDITIONS OF ONCOPATHOLOGY

Abstract. Nowadays pulmonary embolism is the second most common cause of death for cancer patients. The reason for this is activation of the blood coagulation system, depression of the coagulation system and fibrinolysis, decrease in the linear velocity of blood flow, phlebohypertension, as well as varicose reorganization of the vascular wall, its valves and endothelial cells. However, structural changes of veins as predictors of vein thrombosis in cancer patients are not sufficiently covered. At the same time, knowledge of these changes is important for understanding pathogenesis and prevention of thromboembolic complications. Objective: to find out the peculiarities of the restructuring of the structural components of the venous wall as a source of possible primary formation of intravascular thrombosis under conditions of oncogenic pathology. Material and methods. Histologic, submicroscopic and polarization data of the study of hind limb veins of 12 sexually mature non-linear rats - males weighing 170-180 g for 30 days of chronic neoplastic intoxication and vein fragments of 12 patients with colon cancer complicated by thrombosis were analyzed. Chronic neoplastic intoxication was simulated by subcutaneously injecting 7.2 mg / kg (based on the active substance) subcutaneously into the interscapular area once a week for 30 weeks, according to the weight of the animal at the rate of 0.1 ml of dimethylhydrazine hydrochloride solution (DMH). 10 grams of the body weight of rat 1,2-DMH (from SIGMA-ALDRICH CHEMIE, made in Japan, series D161802) pre-diluted with isotonic sodium chloride solution. Results and Discussion. Morphological studies of hind limb veins in experimental neoplastic intoxication mainly concerned submicroscopic reorganization of the endothelial cells and their desquamation, as well as platelet sweetening, which may be one of the links in pathogenesis of thrombus formation. Histological and electron microscopic examination of biopsy of the veins of patients with colon cancer found disorders of lamina intima, desquamation of endothelial cells, sclerosis of all membranes of the deep vein and neoplasm of vessels in the middle membrane. Patients with cancer are considered to have dystrophic-necrotic changes of skeletal muscle, which is one of the links in pathogenesis of hemodynamic

disorders in the venous system of the lower extremities. Conclusions. The features of restructuring of the structural components of the venous wall, as a source of possible primary formation of intravascular thrombosis under conditions of oncogenic pathology include focal loss of integrity of the endothelial layer, endothelial dysfunction, sweetening of platelets, fibrotic remodeling of tunica intima, tunica media, tunica adventitia, neovascularization of tunica media, dystrophic and sclerotic changes of the skeletal muscle.

Key words: vein thrombosis, chronic neoplastic intoxication, structure of lower extremity veins.

Відомості про авторів:

Боднар Петро Ярославович – кандидат медичних наук, доцент кафедри хірургії № 1 з урологією, малоінвазивною хірургією та нейрохірургією імені професора Л.Я. Ковальчука Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України;

Боднар Ярослав Ярославович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри патологічної анатомії з секційним курсом та судової медицини Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України;

Небесна Зоя Михайлівна – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри гістології і ембріології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України;

Сорока Юрій Вікторович – кандидат медичних наук, доцент кафедри анестезіології та реаніматології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Information about authors:

Bodnar Petro Ya. – PhD, MD, Associate Professor of L.Ya. Kovalchuk Department of Surgery № 1, Urology, Minimally Invasive Surgery and Neurosurgery of the I. Horbachevsky Ternopil National Medical University MoH of Ukraine;

Bodnar Yaroslav Ya. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief of the Department of Pathologic Anatomy, Autopsy Course and Forensic Pathology of the I. Horbachevsky Ternopil National Medical University MoH of Ukraine;

Nebesna Zoya M. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief of the Department of Histology and Embryology of the I. Horbachevsky Ternopil National Medical University MoH of Ukraine;

Soroka Yuriy V. – PhD, MD, Associate Professor of Anaesthesiology and Intensive-Care Medicine of the I. Horbachevsky Ternopil National Medical University MoH of Ukraine.

Надійшла 10.10.2019 р.

Рецензент – проф. Давиденко І.С. (Чернівці)