

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.348-006.5-092612.015

О.И. Кит<sup>1</sup>, Е.М. Франциянц<sup>1</sup>, Л.С. Козлова<sup>1</sup>, А.Л. Терпугов<sup>2</sup>

## СТАТУС ТРИПСИНОВЫХ ПРОТЕИНАЗ И КИНИНОВОЙ СИСТЕМЫ В ТКАНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ И ПОЛИПОВ ТОЛСТОЙ КИШКИ

<sup>1</sup>ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону; <sup>2</sup>МЛПУЗ «Городская больница № 6», 344025, г. Ростов-на-Дону

*Исследовали активность трипсиноподобных протеиназ и компоненты кининовой системы в ткани злокачественных опухолей и полипов сигмовидной и прямой кишки. Установлено истощение кининовой системы, а также достоверное преобладание активности трипсиновых протеиназ и в злокачественной опухоли, и в ее линии резекции по отношению к соответствующему материалу полипов. Сделан вывод о том, что нельзя считать здоровой, даже условно, ткань, окружающую злокачественную опухоль, по крайней мере в пределах пораженного органа. Исследованные показатели полипов и окружающей их условно здоровой ткани сохраняли физиологический баланс. Проведенный анализ доказывает, что главным различием статуса трипсиновых протеиназ и кининовой системы в исследованных тканях злокачественной опухоли и полипов является степень активации и эффективность их взаимодействия.*

**К л ю ч е в ы е с л о в а:** толстая кишка, полипы, злокачественные опухоли, кининовая система.

## STATUS OF TRYPSIN PROTEINASES AND KININ SYSTEM IN CANCER TISSUE AND POLYPS OF THE COLON

O.I. Kit<sup>1</sup>, Ye.M. Frantsiyants<sup>1</sup>, L.S. Kozlova<sup>1</sup>, A.L. Terpugov<sup>2</sup><sup>1</sup>Rostov scientific and research institute of oncology, 344037, Rostov-on-Don, Russian Federation; <sup>2</sup>City hospital No. 6, 344025, Rostov-on-Don, Russian Federation

*Activity of trypsin-like proteinases and components of kinin system in the cancer tissue and polyps of sigmoid colon and rectum has been studied. Exhaustion of kinin system has been identified, as well as significant prevailing of activity of trypsin proteinases both in the malign tumor and in its resection line relative to the corresponding material of polyps. It has been concluded that the tissue surrounding a cancer cannot be considered healthy, even conditionally, at least within the affected organ. The studied parameters of polyps and surrounding healthy tissue maintained their physiological balance. The analysis performed proves that the main distinction of trypsin proteinases status and kinin system in the studied cancer tissue and polyps is the degree of their activation and efficiency of their interaction.*

**Key words:** colon, polyps, cancer, kinin system.

Полипы – доброкачественные опухоли эпителиального происхождения, выступающие в просвет кишечника, образующие папиллярные и/или тубулярные структуры с различной степенью клеточной атипии. Почти все виды рака толстой, в том числе прямой, кишки развиваются из полипов. По данным разных авторов, озлокачествление полипов наблюдается до 56% случаев [1, 2]. Этиология полипов полностью не изучена, имеются лишь предположения о происхождении и механизмах образования полипов в пищеварительных органах. В настоящее время считается, что основным патогенетическим фактором появления полипов в кишечнике является хроническое воспаление слизистой оболочки [1, 2]. Частым видом нарушений обменных процессов при полипозе наряду со значительной анемией и гипопропротеинемией являются изменения водно-электролитного обмена и кислотно-основного равновесия в сторону метаболического ацидоза и общей интоксикации. Отмечалось снижение свертывающей способности крови и повы-

шение антитромбиновой активности [2]. При малигнизации полипов отмечается повышение свертываемости крови за счет увеличения тромбопластиновой активности. Как известно, свертывающая система – одна из составляющих контактной системы, регулятором которой является калликреин-кининовая система (ККС). Ключевой кининообразующий фермент калликреин (Кк) является высокоспецифичным, его определение информативно в плане выяснения интенсивности кининообразования и влияния на остальные компоненты контактной системы [3]. Известно, что кинины в организме быстро инактивируются благодаря наличию кининразрушающих ферментов – карбоксипептидаз, определение которых дает ценную информацию о процессах разрушения кининов. ККС и продукты ее метаболизма – кинины являются обязательными участниками всех воспалительных процессов. От метаболизма ККС практически всегда зависит направленность действия взаимосвязанных трипсиноподобных и других протеиназ, цитокинов, комплемента, фибринолиза и т. д. [3, 4].

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния трипсиновых протеиназ и ККС в ткани злокачественных опухолей нижних отделов толстой кишки и полипов той же локализации.

Для корреспонденции: Козлова Лариса Степановна – канд. биол. наук, доц., ст. науч. сотр. гормональной лаборатории; 344037, г. Ростов-на-Дону, 14 линия, 63, e-mail: super.gormon@yandex.ru

## Материал и методы

Проведено изучение ткани злокачественных опухолей и полипов сигмовидной и прямой кишки у 57 больных, оперированных в отделении хирургии и колопроктологии ростовской больницы № 6. Из указанного количества больных 28 были с диагнозом: злокачественная опухоль сигмовидной или прямой кишки (17 мужчин и 11 женщин, 46—70 лет, T3N0–1M0–2), 29 имели диагноз: полипы сигмовидной или прямой кишки (15 мужчин и 14 женщин, 39—70 лет). Для определения показателей ККС хирургический материал опухоли, доставленный из операционной, разделялся: на туморозный очаг, перифокальную зону и условно здоровую ткань – линию резекции. Из хирургического материала удаленных полипов выделяли: собственно полип, его перифокальную зону и условно здоровую ткань (линию резекции). В образцах ткани опухоли и линии резекции исследована активность трипсиноподобных протеиназ (АТП); компонентов ККС: активность калликрейна (К), содержание прекалликреина (ПК), активность карбокси-пептидазы N (КПН) [5]. С целью корректной интерпретации полученных абсолютных значений для каждого образца ткани вычисляли коэффициенты баланса взаимосвязанных компонентов ККС и АТП. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета компьютерных программ Statistica 6.0. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли с помощью *t*- критерия Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

В данном сообщении представлены результаты исследования ткани туморозного очага злокачественной опухоли и головки полипов в сравнении с условно здоровой тканью – линией резекции соответствующего новообразования.

В ткани опухоли АТП возрастала в 2,6 раза, активность Кк – на 71,1%, по отношению к ее линии резекции, КПН снижена в 2,1 раза (см. таблицу). Содержание ПК в туморозном очаге было ниже, чем в ткани линии резекции опухоли, на 12,8% ( $p = 0,05$ ), что рассматривалось как четкая тенденция к снижению. Коэффициенты баланса АТП/Кк и Кк/КПН ткани опухоли были выше, чем в ее линии резекции, на 54,1% и в 4,7 раза соответственно, а ПК/Кк снижен в 2 раза. Настоящие результаты согласуются с данными, полученными ранее нами и другими исследователями, касательно активации и взаимодействия

трипсиноподобных протеиназ и ККС ткани при формировании неоплазмы других локализаций [6—11].

Изучение ткани полипов (см. таблицу) показало, что АТП в головке полипа практически не отличалась от данных в условно здоровой ткани. Активность Кк там же оказалась достоверно повышенной на 17%, активность КПН была увеличена на 91,6% относительно условно здоровой ткани. Содержание ПК достоверно возрастало в собственно полипе на 17,3% по отношению к его линии резекции. Результаты, полученные при исследовании образцов ткани, взятых при резекции полипов, свидетельствуют об иной степени активации трипсиноподобных протеиназ и ином типе активации ККС полипов, чем в образцах ткани, взятых при резекции злокачественной опухоли.

Прежде всего различия обнаружены на уровне линии резекции стенки толстой кишки, т. е. в ткани условно здоровой. Установлено, что активность Кк в ткани линии резекции злокачественной опухоли толстой кишки была на 49% ниже, чем в аналогичном материале полипов (см. таблицу). Обращает на себя внимание и то, что содержание ПК в линии резекции злокачественной опухоли также оказалось на 33,1% ниже, чем в условно здоровой ткани полипов. Особенно важно, что активность КПН в «условно здоровой» ткани из линии резекции злокачественной опухоли была достоверно на 20% выше, чем в такой же ткани, полученной при резекции полипов. При этом не найдено достоверных отличий АТП в ткани линии резекции опухоли от таковой в условно здоровой ткани полипов.

Приведенное сравнение содержания ПК в линии резекции злокачественной опухоли с таковым в условно здоровой ткани из линии резекции полипов и активности КПН в тех же тканях позволяет констатировать истощение ККС ткани стенки толстой кишки, не связанной с опухолью непосредственно. Из этого следует, что указанная система активирована в течение длительного времени не только в самой опухоли, но и в ткани, считающейся условно здоровой, органа, пораженного злокачественным новообразованием.

Молекулы всех тканевых Кк содержат факторы роста, поэтому участие калликрейнов в регуляции пролиферации клеток и развитии опухолевого процесса несомненно [1, 12]. Длительная активация ПК при недостаточности кининразрушающего фермента ведет к накоплению в стенке толстой кишки больных вазоактив-

**Книновая система в ткани злокачественных опухолей и полипов толстой кишки**

Показатель, мкМ на 1 г ткани	Линия резекции опухоли	Линия резекции полипов	Опухоль: туморозный очаг	Ткань головки полипа
АТП	142 ± 6,8	159 ± 9,4	373,0 ± 16,2*	155 ± 9,7**
Кк	38,8 ± 2,0	57,8 ± 3,1***	65,0 ± 3,1*	67,8 ± 3,8* ( $p < 0,05$ )
ПК	95,4 ± 4,3	127 ± 6,4***	84,4 ± 4,7* ( $p = 0,05$ )	149 ± 7,6* ( $p < 0,05$ )
КПН	3,0 ± 0,2	2,50 ± 0,2***	1,13 ± 0,1***	4,79 ± 0,3***
<b>Коэффициенты баланса взаимосвязанных показателей</b>				
АТП/Кк	3,7 ± 0,2	2,8 ± 0,2***	5,7 ± 0,3*	2,3 ± 0,1*, **
ПК/Кк	2,7 ± 0,2	2,6 ± 0,2	1,37 ± 0,1*	2,0 ± 0,1*
Кк/КПН	16,6 ± 0,9	26,7 ± 1,4***	78,6 ± 3,7*	14,9 ± 0,9*

Примечание. \* — различия достоверны по отношению к соответствующей ткани линии резекции ( $p < 0,01$ ), \*\* — различия достоверны по отношению к данным ткани опухоли ( $p < 0,01$ ), \*\*\* — различия достоверны между образцами ткани линии резекции опухоли и аналогичной ткани полипов ( $p < 0,01$ ).

ных пептидов и пролонгированию их биологического действия [3, 4]. Свободный брадикинин высвобождает гистамин из тучных клеток, стимулирует синтез и освобождение простагландинов, участвует в освобождении ряда интерлейкинов, способствует процессам репарации, обладает инсулиноподобным действием и т. д. [3]. Нарушения баланса в системе образования и распада кининов, в течение их пострецепторных процессов могут вызывать изменения в образовании цитокинов, которые, модулируя соотношение внутриклеточных белков, белков-рецепторов, определяют восприимчивость к апоптозу и могут приводить к нарушению процессов клеточной пролиферации и дифференцировки [13]. Известно, что в молекуле кининогенов имеются участки, представляющие собой неактивный фактор некроза опухоли, активирующийся после высвобождения кининов [3].

Обобщая результаты исследования злокачественной опухоли и полипов, можно резюмировать, что в исследованных участках полипов Кк активирован умеренно с небольшим, но достоверным увеличением содержания прекаликрина и уверенным ростом активности КПП (см. таблицу). Благодаря этому биологическая активность образующихся свободных кининов в участках ткани, полученной при резекции полипа, постоянно контролировалась карбоксипептидазой, т. е. сохранялось физиологическое равновесие между образованием и разрушением кининов. Доказательством служат коэффициенты баланса взаимосвязанных компонентов ККС и АТП опухоли сравнительно с полипами, представленные в таблице. Соотношение активности группы трипсиноподобных протеиназ и Кк (АТП/Кк) в ткани линии резекции злокачественной опухоли выше на 32,1%, чем в условно здоровой ткани, окружающей полип. Из этого следует, что активация ПК и многих других проферментов трипсиновыми протеиназами при поражении злокачественным новообразованием, происходит в ткани толстой кишки, считающейся «условно здоровой», интенсивнее, чем в линии резекции полипа. Как доказательство можно привести следующие факты. Доля активного Кк в АТП ткани из линии резекции злокачественной опухоли составляла 27,3%, что на 33,3% ниже, чем в условно здоровой ткани полипов, где этот показатель составлял 36,4% от общей АТП. Следовательно, на остальные трипсиновые протеиназы в ткани из линии резекции злокачественной опухоли приходился более высокий процент активности, чем в условно здоровой ткани из линии резекции полипов. Активность Кк в обоих случаях была невысокой, но имела достоверные различия (см. таблицу).

Нормальная АТП в головке полипа и ее соотношение с активностью важнейшей кининогеназы – Кк – сравнительно с тканью опухоли подтверждают доброкачественную природу исследованных полипов. Об этом говорят и в 2,8 раза менее выраженная активность Кк в собственно полипах при достаточном содержании ПК и достоверные различия между коэффициентами соотношения: ПК/Кк собственно полипов выше, чем в ткани злокачественной опухоли на 46% (см. таблицу), где синтез ПК заторможен. В опухолевом очаге коэффициент АТП/Кк выше, чем в головке полипа в 2,5 раза. Доля активного Кк опухолевого очага в АТП также в 2,5 раза ниже, чем в полипах, где повышена достоверно, но всего на 26,1% относительно линии резекции. Наконец, различия в активности КПП опухолевой ткани и тканей полипов (см. таблицу) отразились и на коэффициентах ее баланса с Кк. Так, в опухолевом очаге Кк/КПП увеличен в 4,7 раза относительно линии резекции в связи

с резко пониженной КПП. Напротив, Кк/КПП снижен в собственно полипах на 79,2% также относительно их линии резекции за счет высокой КПП.

Таким образом, и в злокачественной опухоли и что важно в ее линии резекции равновесие АТП/Кк сдвинуто влево, что при истощении ККС в этих видах ткани свидетельствует о нарушении физиологического метаболизма. Это указывает на преобладающее участие в наблюдаемых метаболических изменениях активности таких ферментов, как трипсин, плазмин и его активаторы, эластаза, коллагеназа, некоторых компонентов комплемента, имеющих такую же природу, факторов роста и др. Перечисленные протеиназы принимают участие в разрыхлении межклеточного матрикса, деградации мембран, тем самым способствуя миграции клеток и прогрессирующую злокачественного новообразования [4, 8, 9, 13, 14].

Сопоставление полученных данных позволило заключить, что состояние ККС и активности трипсиноподобных протеиназ в развивающихся злокачественных опухолях и полипах нижних отделов толстой кишки различно. Приведенный анализ доказывает, что главным различием статуса трипсиновых протеиназ и ККС в исследованных тканях при формировании злокачественной опухоли и тканях полипов являются степень активации и эффективность взаимодействия изученных компонентов.

## Выводы

1. Протеолитическая агрессия и истощение ККС в ткани линии резекции злокачественной опухоли указывают на то, что нельзя считать здоровой, даже условно, ткань, окружающую опухоль, по крайней мере в пределах пораженного органа.

2. Трипсиноподобные протеиназы и ККС полипов, а также окружающей их условно здоровой ткани из линии резекции сохраняют физиологический баланс, выполняя соответственно функции санации и адаптации, защищая окружающие ткани.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Смолякова Р.М., Яськевич Л.С., Касьянова Т.С. Клинические, молекулярные и генетические аспекты рака ободочной кишки. РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, ГУО БелМАПО, г. Минск. Available at: [http://www.journal\\_oj6\\_smolyakova/2010/10](http://www.journal_oj6_smolyakova/2010/10).
2. Юхтин В.И. Полипы ободочной кишки. Available at: [http://www.medchitalka.ru/polipy\\_zheludochno-kishechnogo\\_trakta/polipy\\_obodochnoy\\_kishki/19687.html](http://www.medchitalka.ru/polipy_zheludochno-kishechnogo_trakta/polipy_obodochnoy_kishki/19687.html) /2012/9.
3. Яровая Г.А. Калликреин-кининовая система: новые факты и концепции (обзор). Available at: [http://www.informnauka.ru/rus/2008/2008-06-06-8-163\\_r.htm](http://www.informnauka.ru/rus/2008/2008-06-06-8-163_r.htm) /2008/6.
4. Пасхина Т.С., Кринская А.В. Определение активности калликрина и калликриногена в сыворотке крови человека. В кн.: Орехович В.Н., ред. Современные методы в биохимии. М.: Медицина; 1977: 66—70.
5. Сидоренко Ю.С., Мусиенко Н.В., Франциянц Е.М. Некоторые показатели активности протеолитической системы в ткани злокачественной опухоли при различных локализациях рака. Вестник Южного научного центра. 2008; 2: 93—8.
6. Франциянц Е.М., Козлова Л.С., Григоров С.В., Горбунова Т.А. Кининовая система перифокальной зоны злокачественной опухоли головного мозга. В кн.: Сидоренко Ю.С., ред. Современные возможности воздействия фармакотерапии на рост опухоли и процессы метастазирования. Ростов н/Д: ЗАО «Ростиздат»; 2011: 155—61.
7. McIntyre J.O., Matrisian L.M. Molecular imaging of proteolytic activity in cancer. J. Cell. Biochem. 2003; 90 (6): 1081—7.
8. Frohlich E. Proteasen in Malignomen. DMW: Deutsche med. Wochenschr. 2004; (8): 391—5.

9. Wolf K., Wu Yi I., Liu Yu., Geiger J., Tam E., Overall Ch., Stack M. S., Friedl P. Multi-step pericellular proteolysis controls the transition from individual to collective cancer cell invasion. *Nature Cell Biol.* 2007; 9 (8): 893—904.
10. Marx J. All in the stroma: *Cancers Costa Nostra. Science.* 2008; 320 (5872): 38—41.
11. Боброва Т.С. Семейство калликреиновых генов человека: биология и роль в развитии рака яичников и других заболеваний. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* 2006; 17 (4): 3—11.
12. Luo L.-Y., Bunting P., Scorilas A. et al. Human kallikrein 10: a novel tumor marker for ovarian carcinoma. *Clin. Chim. Acta.* 2001; 306: 111—18.
13. Kondo Y., Issa J.P. Epigenetic changes in colorectal cancer. *Cancer Metas. Rev.* 2004; 23: 29—39.
14. Ludwig T., Ossig R., Graessel S. et al. The electrical resistance breakdown assay determines the role of proteinases in tumor cell invasion. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2002; 283: 319—27.
- V.N., ed. *Modern methods in biochemistry: Moscow: Meditsina, 1977: 66—70 (in Russian).*
5. Sidorenko Yu.S., Musienko N.V., Frantsiyants Ye.M. Some indicators of activity of proteolytic system in tissue of malign tumor with various localization cancer. *Journal of Southern Scientific Center.* 2008; 4 (2): 93—8 (in Russian).
6. Frantsiyants E.M., Kozlova L.S., Grigorov S.V., Gorbunova T.A. Kinin system of perifocal area of malign tumor of brain. In: Sidorenko Yu.S., ed. *State-of-the-art opportunities of effect of pharmacotherapy on the tumor growth and metastasing processes: collected works. Rostov-on-Don: ZAO "Rostizdat"; 2011; 155—61 (in Russian).*
7. McIntyre J. O., Matrisian L.M. Molecular imaging of proteolytic activity in cancer. *J. Cell. Biochem.* 2003; 90 (6): 1081—7.
8. Frohlich E. Proteases in Malignomen. *Dtsch. Med. Wschr.* 2004; 129 (8): 391—5.
9. Wolf K., Wu Yi I., Liu Yu., Geiger J., Tam E., Overall Ch., Stack M. S., Friedl P. Multi-step pericellular proteolysis controls the transition from individual to collective cancer cell invasion. *Nature Cell Biol.* 2007; 9 (8): 893—904.
10. Marx J. All in the stroma: *Cancers Costa Nostra. Science.* 2008; 320 (5872): 38—41.
11. Bobrova T.S. Family of human kallikrein genes: biology and role in development of ovarian cancer and other diseases. *Journal of N.N. Blokhin RONTs RAMS.* 2006; 17 (4): 3—11 (in Russian).
12. Luo L.-Y., Bunting P., Scorilas A. et al. Human kallikrein 10: a novel tumor marker for ovarian carcinoma. *Clin. Chim. Acta.* 2001; 306: 111—18.
13. Kondo Y., Issa J.P. Epigenetic changes in colorectal cancer. *Cancer Metastas. Rev.* 2004; 23: 29—39.
14. Ludwig T., Ossig R., Graessel S. et al. The electrical resistance breakdown assay determines the role of proteinases in tumor cell invasion. *Amer. J. physiol. Renal. Physiol.* 2002; 283: 319—27.

## REFERENCES

1. Smolyakova R.M., Yas'kevich L.S., Kas'yanova T.S. Clinical, molecular and genetic aspects of colon cancer // N.N. Aleksandrov RNPt's OMR, GUO BelMAPO, Minsk. // Available at: [html\\_www\\_journal\\_oj6\\_smolyakova/2010/6](http://html_www_journal_oj6_smolyakova/2010/6) (in Russian).
2. Yukhtin V.I. Colon polyps. Available at: [http://www.medchitalka.ru/polipy\\_zheludochno-kishechnogo\\_trakta/polipy\\_obodochnoy\\_kishki/19687.html/2012/9](http://www.medchitalka.ru/polipy_zheludochno-kishechnogo_trakta/polipy_obodochnoy_kishki/19687.html/2012/9) (in Russian).
3. Yarovaya G.A. Kallikrein-kinin system: new facts and concepts (review). Available at: [http://www.informnauka.ru/rus/2008/2008-06-06-8-163\\_r.htm/2008/6](http://www.informnauka.ru/rus/2008/2008-06-06-8-163_r.htm/2008/6) (in Russian).
4. Pashkina T.S., Krinskaya A.V. Determining the activity of kallikrein and kallikreinogen in human blood serum. *Orekhovich*

Поступила 16.04.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616-006.04-06:616.151.511

А.Н. Шилова<sup>1</sup>, А.Ф. Лазарев<sup>2</sup>, Н.А. Кармадонова<sup>1</sup>, А.С. Кудрявцев<sup>1</sup>, О.Ю. Аникеева<sup>1</sup>

## ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА ПРИ НЕКОТОРЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ

<sup>1</sup>ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, 630055, г. Новосибирск; <sup>2</sup>Алтайский филиал ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, 656049, г. Барнаул

Проведен анализ параметров коагуляционного гемостаза у 37 больных раком желудка, 65 больных раком толстой кишки, 17 больных раком предстательной железы и 8 больных раком легкого. Проведен анализ агрегационной функции тромбоцитов у 119 больных с опухолью молочной железы, 17 больных раком желудка, 11 – раком толстого кишечника, 17 – раком простаты и 8 – раком легкого. Выяснилось, что у онкологических больных имеется гипертромбинемия, гиперфибриногенемия, нарушение в системе протеина С, снижение концентрации антитромбина III, происходит повышение индуцированной агрегации тромбоцитов, что вносит свой вклад в формирование тромбофилического статуса у онкологических больных, и играет роль в прогрессировании опухоли и ее метастазировании. Применение антикоагулянтов и дезагрегантов у этих пациентов может не только привести к уменьшению риска возникновения тромботических осложнений, но и повысить выживаемость онкологических больных.

К л ю ч е в ы е с л о в а : онкологические больные, гемостаз, тромбоэмболические осложнения, тромбофилический статус.

## CHANGES IN HEMOSTATIC SYSTEM OF CERTAIN MALIGNANT TUMORS

А.Н. Shilova<sup>1</sup>, А.Ф. Lazarev<sup>2</sup>, Н.А. Karmadonova<sup>1</sup>, А.С. Kudrjavtsev<sup>1</sup>, О.Ю. Anikeeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Academician E.N. Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Blood Circulation Pathology, 630055, Novosibirsk, Russian Federation; <sup>2</sup>Altay branch of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center under the Russian Academy of Medical Sciences, 656049, Barnaul, Russian Federation