

УДК 616.14-002-005.6-06:616.748]-006

ВПЛИВ ФЛЕБОТРОМБОЗУ НА СТАН М'ЯЗОВОЇ ТКАНИНИ НИЖНЬОЇ КІНЦІВКИ НА ТЛІ ОНКОПАТОЛОГІЇ

Боднар П.Я.

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

Розглянуто проблему флеботромбозу нижніх кінцівок в онкохворих, етіологію і патогенез даної патології в пацієнтів конкретної групи. З метою виявлення змін у м'язовій тканині нижньої кінцівки при онкопатології українськими вченими з Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського проведено світло-оптичне гістологічне та поляризаційне дослідження некропсій скелетних м'язів померлих від кардіопульмонального шоку хворих на рак. Дійшли таких висновків. Флеботромбоз чинить пригнічуючий вплив на стан м'язової тканини нижньої кінцівки в пацієнтів з онкологічними захворюваннями. При цьому на тлі гемодинамічних порушень, таких як стаз, пошкодження ендотеліальної вистилки судини, гіперкоагуляція крові, відбуваються дегенеративні пошкодження ендотеліоцитів з їхньою десквамацією, повнокров'ям венул із дистонією їхнього просвіту, інтерстиціальним та периваскулярним набряком. Виявлено гетерогенні прояви ремоделювання посмугованих м'язових волокон, які здебільшого характеризуються атрофічно-гіпертрофічними та контрактурними змінами різного ступеня та гомогенізацією саркоплазми з міоцитолізмом.

Ключові слова: *флеботромбоз, онкологічний процес, рак, тромботичні ускладнення, скелетні м'язи за наявності тромбозу.*



Цитуйте українською: Боднар П.Я. Вплив флеботромбозу на стан м'язової тканини нижньої кінцівки на тлі онкопатології. Медицина сьогодні і завтра. 2021;90(2):15-22. <https://doi.org/10.35339/msz.2021.90.2.bod>

Cite in English: Bodnar P. The effect of phlebothrombosis on the condition of the muscle tissue of the lower extremity in oncopathology. Medicine Today and Tomorrow. 2021;90(2):15-22. <https://doi.org/10.35339/msz.2021.90.2.bod> [in Ukrainian].

Вступ

У сучасних дослідженнях доведено, що онкологічні хворі схильні до високого ризику розвитку тромботичних ускладнень, які погіршують результати протипухлинного лікування і посідають одне з перших місць серед причин смерті. Тромбоз в онкологічного пацієнта збільшує ризик смерті,

що пов'язано з розвитком смертельної тромбоемболії і більш агресивним перебігом пухлинного процесу [1]. Таке ускладнення, як флеботромбоз, розвивається при зміні коагуляційних властивостей крові та пошкодженні судинної стінки. Найнебезпечнішим ускладненням флеботромбозів вважають емболію легеневої артерії. Цим терміном

© Боднар П.Я., 2021

© Bodnar P., 2021

позначають синдром, зумовлений повною або частковою закупоркою легеневої артерії або її гілок – емболами, тобто скупченням тромбів (тромбоемболія). Тромбоемболія легеневої артерії і флеботромбоз за своєю суттю є фазами одного й того самого захворювання. Тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок і тромбоемболія легеневої артерії є найбільш небезпечними ускладненнями онкологічного процесу в організмі. Зі свого боку онкологічне захворювання в організмі є одним з основних факторів ризику розвитку флеботромбозу. Епідеміологічними дослідженнями, проведеними в пацієнтів з онкологічними захворюваннями, венозні тромбози встановлено в 10–15 % обстежених. У патологоанатомічних дослідженнях доведено, що частота венозних тромбозів у пацієнтів із дисемінованим пухлинним процесом досягає 40–50 % [2–6].

Летальність, що зумовлена кардіопульмональним шоком через масивну тромбоемболію легеневої артерії, у 30 разів більша, ніж у померлих без тромбоемболії. Найчастіше венозні тромбози виявляють у пацієнтів із раком тіла і хвоста підшлункової залози. Наявність злоякісного новоутворення є постійним фактором ризику розвитку тромбозу. Виявлено, що факторами ризику виникнення тромботичних ускладнень є: вік понад 60 років, тромботичні ускладнення в анамнезі, особливості консервативного й хірургічного лікування, оперативне втручання та подальша іммобілізація, активна хіміотерапія, променева терапія, установлення венозного катетера, порушення імунітету, лікування цитостатичними препаратами, геморагічні ускладнення порушення як біохімічних, так і гемостазіологічних процесів [7–11]. Пухлинні клітини активують коагуляційну систему й систему фібринолізу, створюючи умови для подальшого свого поширення, стимуля-

ції ангиогенезу, підвищення судинної проникності, а це у свою чергу спричинює метастазування. Результати детального вивчення механізмів розвитку порушень системи гомеостазу свідчать про те, що останній достатньо складний та містить безліч взаємопов'язаних факторів на різному рівні гемокоагуляції. Однак пусковими факторами є як реакція самого організму на розвиток процесу неоплазії, так і деякі специфічні фактори: вихід у кров'яне русло високоактивного тканинного тромбoplastину, активаторів фібринолізу, надходження в кровотік специфічних прокоагулянтів [12]. Крім того, підвищення рівня пухлинозалежного тканинного тромбoplastину є маркером пухлинного росту, що характерно майже для всіх типів злоякісних новоутворень. Клінічну значущість мають і різні фібринолітичні субстанції, такі як: плазміноген, активатори плазміногену урокіназного типу, інгібітор PAI-1 та анексин II. Клініцисти останнім часом все більшого значення надають таким показникам тромбоутворення, як: D-димер, фібринопептид А, фактор VIIa [8; 13]. Як при будь-якому вигляді тромбозу, пусковим механізмом є поєднання патологічних факторів, відоме під назвою тріади Вірхова: стаз, пошкодження ендотеліальної вистилки судини та гіперкоагуляція крові. Отже, у випадках онкологічного захворювання основним фактором стає гіперкоагуляція, яка й зумовила розвиток самої пухлини, а також порушення гомеостазу. Наступний фактор – стаз, спричинений тривалою іммобілізацією пацієнтів та об'ємом і характером оперативного втручання. А далі механізм уже працює автоматично: клітини пухлини активують коагуляційну систему, систему фібринолізу з метою подальшого поширення, забезпечення максимального ангиогенезу, підвищення

проникливості судин, що зумовлює метастазування. Ключова роль належить вивільненню прокоагулянтів і цитокінів із клітин пухлини. Крім того, зазнає пошкодження ендотелій, зменшується активність інгібіторів коагуляції й активаторів фібринолізу. Таким чином, патогенез гемостазіологічної пари неоплазії полягає в активації як коагуляційної, так і судинно-тромбоцитарної ланки згортання крові, що забезпечується: порушенням структурної цілісності та функціональної стабільності судинного ендотелію клітинами самої пухлини та цитокінами; активацією тромбоцитів, що відповідно зумовлює їхню підвищену адгезію й агрегацію; синтезом прокоагулянтів і інгібіторів фібринолізу; прокоагулянтною активністю пухлино-асоційованих макрофагів і активованих моноцитів периферичної крові [5; 14; 15].

Мета дослідження – оцінити структурні зміни посмугованих м'язів і ендотеліоцитів гемомікроциркуляторного русла при тромбозі глибоких вен нижніх кінцівок хворих на рак.

Матеріал і методи

Ученими Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського проведено ретроспективний аналіз 54 некропсій скелетних м'язів померлих від кардіопульмонального шоку, зумовленого тромбоемболією легеневої артерії, у 2014–2018 роках. Окрім того, виконано морфологічне дослідження біоптатів скелетних м'язів, отриманих із різних топографічних ділянок нижньої кінцівки при 12 операціях з приводу гострого висхідного тромбофлебиту у хворих на рак ободової кишки. Для виготовлення мікропрепаратів використано стандартні протоколи ущільнення і зневоднення попередньо фіксованих у 10 % розчині нейтрального формаліну тканин із подальшим заливанням у парафін і приготуванням зрізів. Депарафінізовані

зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозинном, трихромом за Малорі, резорцин-фуксином за Вейгертом, альціановим синім та ШІК-реакцією. Якщо в науковій літературі гістологічну структуру достатньо висвітлено, то за дослідження в поляризованому світлі в онкологічних хворих вона потребує уточнення, з огляду на те що цей метод дає більш чітке відображення морфофункціональних змін, ніж за методів із використанням барвників [16; 17]. З цією метою для дослідження депарафізованих зрізів використано тринокуляр з поляризатором і аналізатором SEOSCAN (Україна). Субмікроскопічне дослідження проводили лише на біопсійному матеріалі. Біоптати попередньо фіксували у 2,5 % розчині глутаральдегіду з активною реакцією середовища рН 7,2–7,4, приготуваному на фосфатному буфері Міллоніга. Постфіксацію здійснювали 1 % розчином чотириокису осмію на буфері Міллоніга протягом 60 хвилин, після чого проводили дегідратацію матеріалу в спиртах і ацетоні та заливали в епоксидні смоли відповідно до загальноприйнятої методики. Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультрамікромомі УМПТ-7 (Україна), забарвлювали 1 % водним розчином ураніацетату, контрастували цитратом свинцю за методом Рейнольдса та вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125К (Україна). Напівтонкі зрізи забарвлювали метиленовим синім. Паралельно в усіх пацієнтів визначали кількість вільноциркулюючих у цитратній крові ендотеліоцитів за методикою J. Hladovec [6]. У роботі з гістологічними препаратами та напівтонкими зрізами використовували мікроскопи SEOSCAN (Україна) та Люмам Р-8 (РФ). Зображення з мікроскопів виводили на монітор комп'ютера за допомогою відеокамери VISION Color CCD Camera і програми InterVideo WinDVR.

Результати та їх обговорення

Досліджено, що в пацієнтів з онкологічними захворюваннями, померлих від кардіопульмонального шоку при тромбоемболії легеневої артерії, на перший план виходили дистрофічні зміни м'язових волокон із гемодинамічними розладами. Порушення гемодинаміки виражалося спазмом артеріол і дистонічним розширенням просвіту венул, інтерстиціальним та периваскулярним набряком. Ендотеліоцити вен мали овальну форму, на значному протязі зазнавали десквамації. Подальшими морфологічними дослідженнями встановили, що основними предикторами гострого тромбозу окрім ушкодження ендотеліоцитів є ремоделювання венозної стінки, а саме: осередкове потовщення інтими, адаптивна й фібропроліферативна перебудова клапанів, субінтимальної та середньої її оболонки і лейоміоцитів [12]. Глибокі, гетерогенні структурні зміни стосувалися м'язових волокон. Посмугованість останніх нечітка, нерівномірно виражена. Цитоплазма гетерогенна: одні ділянки забарвлені в більш насичений колір, базофільні, сусідні – більш блідо забарвлені. На поздовжніх зрізах виявлялися широкі поля неупорядкованого розміщення волокон, хвилеподібної деформації ходу та їх фрагментації. Окрім більшості стоншених із них наявні потовщені, що відтворює картину атрофії, поєднаної з компенсаторною гіпертрофією. При дослідженні в поляризованому світлі, навіть по довжині одного волокна спостерігалися ділянки посилення анізотропії А-дисків і ділянки зближення анізотропних дисків через стоншення ізотропних, а також осередки суцільної анізотропії та фрагментації (рис. 1).

Отже, дані поляризаційної мікроскопії свідчать про різні типи змін посмугованих м'язових волокон у помер-

лих на рак ободової кишки, що відтворюють метаболічний характер їхнього пошкодження [3; 18].

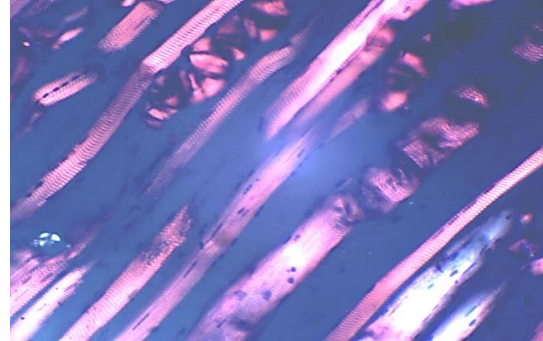


Рис. 1. Ділянки посилення анізотропії А-дисків і ділянки зближення анізотропних дисків через стоншення ізотропних, а також осередки суцільної анізотропії та фрагментації. Поляризаційна мікроскопія, $\times 120$ [2]

Під час дослідження біоптатів м'язів хворих на рак ободової кишки, оперованих з приводу висхідного тромбофлебіту, виявлено осередкові зближення анізотропних дисків через укорочення ізотропних у поєднанні з фрагментами суцільної анізотропії, що є морфологічним вираженням контрактурного пошкодження міофібрил II і III ступенів. Окрім зазначених проявів ремоделювання м'язових волокон зустрічалися й осередки ослаблення або відсутності світіння А-дисків. У поодиноких волокнах наявні прояви міоцитолізу й розпад м'язових волокон на фрагменти, що розцінюється як IV ступінь контрактурного ушкодження (рис. 2).

Стромальні зміни характеризуються головним чином розвитком периваскулярного й інтерстиціального набряку, набряку колагенових волокон. Окрім цього виявлено дрібні осередки геморагій та дифузної нейтрофільнолімфоцитарної інфільтрації в поєднанні з реологічними порушеннями.

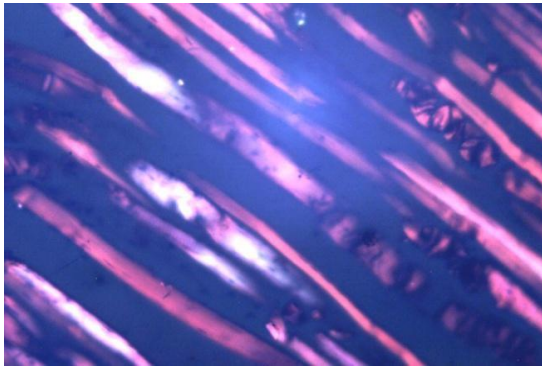


Рис. 2. Нерівномірність товщини м'язових волокон, фрагментація та міоцитоліз. Поляризаційна мікроскопія, $\times 120$ [2]

Відмічено було й дифузне виражене венозне та капілярне повнокров'я і стази. Нерідко спостерігалася дистонія судин із проявами відсепарування рідкої частини крові. Кількісним аналізом вільноциркулюючих ендотеліоцитів крові встановлено, що при гострих тромбозах рівень їх становив $(9,4 \pm 0,5) \times 10^4$ /л. За електронної мікроскопії біоптатів виявлено, що ендотеліоцити витягнутої форми. У набряклій, просвітленій цитоплазмі наявні деструктивно змінені органели (рис. 3).

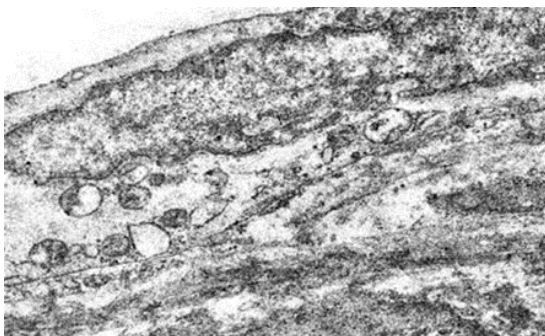


Рис. 3. Деструкція мітохондрій, конденсація хроматину, інвагінації ядерної мембрани, просвітлення нуклеоплазми. Ультроструктура ендотеліоцита. $\times 30\ 000$ [2]

Канальці гранулярної ендоплазматичної сітки розширені й деформовані, із утворенням порожнин неправильної форми. Пошкодження мітохондрій супроводжується значним просвітленням матриксу та деструкцією крист. Наявні первинні і вторинні лізосоми, які вільно розташовані як у цитоплазмі, так і поблизу комплексу Гольджі. Ядра зірчастої форми, із нерівними контурами через глибокі впинання каріолеми. У центрі нуклеоплазми наявна електронно-прозора каріоплазма. Спостерігаються широкі ділянки конденсованої осміофільної каріоплазми.

У результаті оцінювання структурних змін посмугованих м'язів і ендотеліоцитів гемомікроциркуляторного русла при тромбозі глибоких вен нижніх кінцівок хворих на рак методом поляризаційної мікроскопії доведено суттєві їхні контрактурні зміни на тлі дисциркуляторних змін. З огляду на те що м'язам нижніх кінцівок належить суттєва роль у забезпеченні венозної гемодинаміки через їхню скоротливу здатність, зазначені зміни можемо вважати важливою доповнюючою ланкою патогенезу венозної недостатності у хворих на рак та розвитку в останніх тромботичних ускладнень. Варто відмітити, що в цьому процесі фундаментальну роль відіграє ендотеліальна дисфункція. Пошкодження ендотеліоцитів та «оголення базальної мембрани» є ініціальною фазою в порушенні мікроциркуляції з розвитком дистонії венул, інтерстиціального й периваскулярного набряку.

Висновки

При метастазуванні раку товстої кишки на тлі гемодинамічних порушень, що відбиваються дегенеративними ушкодженнями ендотеліоцитів з їхньою подальшою десквамацією, перерозтягненням венул із дистонією їхнього просвіту, інтерстиціальним та периваскулярним набряком, наявні

гетерогенні прояви ремоделювання по-смугованих м'язових волокон, які характеризуються переважно атрофічно-гіпертрофічними і контрактурними змінами різного ступеня та гомогенізацією саркоплазми з міоцитолізмом.

Перспективи подальших досліджень

Передбачається проведення подальших досліджень патогенетичних і морфологічних змін при флеботромбозі.

Конфлікт інтересів відсутній.

Література

1. Barsam SJ, Patel R, Arya R. Anticoagulation for prevention and treatment of cancer-related venous thromboembolism. *Br J Haematol.* 2013;161(6):764–77. DOI: 10.1111/bjh.12314. PMID: 23560605.
2. Мішеніна КВ, Неврозов ВП, Оклей ДВ. Морфологічне обґрунтування виникнення гострих венозних тромбозів. *Харківська хірургічна школа.* 2015;3(72):117–22. Доступ за посиланням: <https://surgical-school.com.ua/index.php/journal/issue/view/13/3-2015-pdf>
3. Непомнящих ЛМ, Бакарев МА. Морфогенез метаболіческих поврежденных скелетных мышц. Москва: Издательство РАМН; 2005. 352 с.
4. Сівак ВВ, Тимофієва НВ, Динник ОБ, та ін., винахідники. Спосіб визначення вільноциркулюючих ендотеліальних клітин в крові. Патент України № 25012 UA, G01N33/50. 25 Лип 2007.
5. Целлариус ЮГ, Семенова ЛА, Гимов РХ. Ранние стадии экспериментального инфаркта миокарда при исследовании оптическими методами. *Архив патологии.* 1976;38:47–52.
6. 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.
7. Боднар ПЯ, Боднар ЯЯ, та ін. Патоморфологічні зміни великої підшкірної вени при хронічній критичній ішемії нижніх кінцівок. В: матеріали наук.-практ. конф. Морфологія на сучасному етапі розвитку науки; 5–6 Жов 2012; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ; 2012, с. 20–23.
8. Gallus AS. Prevention of postoperative deep leg vein thrombosis in patients with cancer. *Thromb Haemost.* 1997;78(1):126–32. PMID: 9198141.
9. Donati MB, Poggi A. Malignancy and haemostasis. *Brit J Haematol.* 1980;44:173–84.
10. Hillen HF. Thrombosis in cancer patients. *Ann Oncol.* 2000;11 Suppl 3:273–76. DOI: 10.1093/annonc/11.suppl_3.273. PMID: 11079152.
11. Pabinger I, Thaler J, Ay C. Biomarkers for prediction of venous thromboembolism in cancer. *Blood.* 2013;122(12):2011–18. DOI: 10.1182/blood-2013-04-460147. PMID: 23908470.
12. Горяинова НВ. Значение коморбидности для стратификации лечения острых миелоидных лейкозов у взрослых. *ScienceRise.* 2015;(6/4(11)):68–72. DOI: 10.15587/2313-8416.2015.45466.
13. Falanga A, Barbui T, Rickles FR, Levine MN. Guidelines for clotting studies in cancer patients. For the Scientific and Standardization Committee of the Subcommittee on Haemostasis and Malignancy International Society of Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost.* 1993;70(3):540–2. PMID: 8259561.

14. Kobayashi T. [Prophylaxis and treatment of venous thromboembolism based on Japanese clinical guides]. *Rinsho Ketsueki*. 2017;58(7):875–882. DOI: 10.11406/rinketsu.58.875. PMID: 28781287. [In Japanese].

15. Lee AY. Overview of VTE treatment in cancer according to clinical guidelines. *Thromb Res*. 2018;164 Suppl 1:S162–7. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.01.002. PMID: 29307469.

16. Камалов ИА, Куратанов РС. Выявление прокоагулянтной деятельности злокачественных новообразований. *Казанский медицинский журнал*. 2016;97(2):212–5. DOI: 10.17750/KMJ2016-212.

17. Rickles FR, Shoji M, Abe K. The role of the hemostatic system in tumor growth, metastasis, and angiogenesis: tissue factor is a bifunctional molecule capable of inducing both fibrin deposition and angiogenesis in cancer. *Int J Hematol*. 2001;73(2):145–50. DOI: 10.1007/BF02981930. PMID: 11372724.

18. Verso M, Franco L, Giustozzi M, Becattini C, Agnelli G. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: Whats news from clinical trials? *Thromb Res*. 2018;164(1):S168–71. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.01.031.

Bodnar P.

THE EFFECT OF PHLEBOTHROMBOSIS ON THE CONDITION OF THE MUSCLE TISSUE OF THE LOWER EXTREMITY IN ONCOPATHOLOGY

Modern research has shown that cancer patients are at high risk of thrombotic complications, which worsen the results of anticancer treatment and occupy one of the leading places among the causes of death. Deep vein thrombosis of the lower extremities, as well as pulmonary embolism is the most dangerous complication of the cancer process in the body. The pathogenesis of hemostasiological paraneoplasia is based on the activation of both coagulation and vascular-platelet coagulation, which is provided by: disruption of the structural integrity and functional stability of the vascular endothelium by the cells of the tumor and cytokines; activation of platelets, which subsequently leads to their increased adhesion and aggregation; synthesis of procoagulants and fibrinolysis inhibitors; procoagulant activity of tumor-associated macrophages and activated peripheral blood monocytes. The aim of the study was to evaluate the structural changes of striated muscles and endothelial cells of the hemomicrocirculatory tract in deep vein thrombosis of the lower extremities of cancer patients. In order to detect changes in the muscular tissues of the lower extremity in oncopathology, scientists from I.Ya. Gorbachevsky Ternopil National Medical University conducted a light-optical histological and polarization study of skeletal muscle necropsies that died of cardiopulmonary shock in cancer patients. As a result of the assessment of structural changes of striated muscles and endothelial cells of the hemomicrocirculatory tract in deep vein thrombosis of the lower extremities of cancer patients, polarization microscopy showed significant contractural changes against the background of dyscirculatory changes. Given that the muscles of the lower extremities play a significant role in ensuring venous hemodynamics due to their contractile ability, these changes can be considered an important complementary link in the pathogenesis of venous insufficiency in patients with cancer and development of thrombotic complications in them. It should be noted that in this process an important role belongs to endothelial dysfunction. It is the damage of endothelial cells and "exposure of the basal membrane" is the initial phase in the violation of microcirculation with the development of venule dystonia, interstitial and perivascular edema. At colon cancer against the background of hemodynamic disturbances expressed by

degenerative damages of endotheliocytes with their desquamation, plethora of venules with dystonia of their gleam, interstitial and perivascular hypostasis there are heterogeneous displays of remodeling which are characterized by striated and contractural changes, homogenization of sarcoplasm with myocytolysis.

Keywords: *phlebothrombosis, oncological process, cancer, thrombotic complications, skeletal muscle in thrombosis.*

Боднар П.Я.

ВЛИЯНИЕ ФЛЕБОТРОМБОЗА НА СОСТОЯНИЕ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ ПРИ ОНКОПАТОЛОГИИ

Рассмотрена проблема флеботромбоза нижних конечностей у онкобольных, этиология, патогенез данной патологии у пациентов конкретной группы. В целях выявления изменений в мышечной ткани нижней конечности при онкопатологии учёными из Тернопольского национального медицинского университета им. И.Я. Горбачевского проведено светооптическое гистологическое и поляризационное исследования некропсий скелетных мышц умерших от кардиопульмонального шока больных раком. Сделаны следующие выводы. Флеботромбоз оказывает угнетающее влияние на состояние мышечной ткани нижней конечности у пациентов с онкологическими заболеваниями. При этом на фоне гемодинамических нарушений, таких как стаз, повреждение эндотелиальной выстилки сосуда, гиперкоагуляция крови, происходят дегенеративные повреждения эндотелиоцитов с их десквамацией, полнокровием венул с дистонией их просвета, интерстициальным и периваскулярным отёком. Обнаружены гетерогенные проявления ремоделирования полосатых мышечных волокон, которые в основном характеризуются атрофически-гипертрофическими и контрактурными изменениями разной степени и гомогенизацией саркоплазмы с миоцитоллизом.

Ключевые слова: *флеботромбоз, онкологический процесс, рак, тромботические осложнения, скелетные мышцы при тромбозе.*

Надійшла до редакції 02.06.2021

Відомості про авторів

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

Адреса: Україна, 46001, м. Тернопіль, майдан Воли, 1, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського.

E-mail: ztrololoz@ukr.net

ORCID: 0000-0001-9285-6516.

Researcher ID: C-7601-2016.

Scopus Author ID: 57203426626.