

**Резюме**

ТОКСИКОКИНЕТИКА І  
ТОКСИКОДИНАМІКА ПЛАТИНИ ПРИ  
ПРОВЕДЕННІ ПРОЦЕДУРИ HIPEC З  
ВИКОРИСТАННЯМ ЦИСПЛАТИНУ ПРИ  
ПЕРИТОНЕАЛЬНОМУ КАНЦЕРОМАТОЗІ

*Пихтєєва О.Д., Максимовський В.Є.,  
Пихтєєва О.Г., Большой Д.В.*

Проведено пілотне дослідження токсикокінетики і токсикодинаміки при проведенні процедури HIPEC з використанням цисплатину при канцероматозі очеревини. Показано, що платина потрапляє в системний кровотік і виводиться з сечею. Максимум виведення доводиться на 1 добу. Біохімічні аналізи крові показують початкові явища гепато-і нефротоксичності. Після HIPEC достовірно знижується концентрація цинку в крові.

**Ключові слова:** HIPEC, цисплатин, платина, цинк

**Summary**

TOXICOKINETICS AND  
TOXICODYNAMICS OF PLATINUM  
DURING THE PROCEDURE HIPEC WITH  
CISPLATIN IN PERITONEAL  
CARCINOMATOSIS TREATMENT

*Pykhtieieva E.D. Maksimovskiy V.E.,  
Pykhtieieva E.G., Bolshoy D.V.*

A pilot study of toxicokinetics and toxicodynamics during HIPEC treatments with cisplatin in carcinomatosis treatment. It is shown that the platinum reaches the systemic circulation and is excreted in urine. Maximum excretion accounts for 1 day. Biochemical analyzes show initial effects hepato-and nephrotoxicity. After a HIPEC significantly reduced the concentration of zinc in the blood.

**Keywords:** HIPEC, cisplatin, platinum, zinc

*Впервые поступила в редакцию 05.12.2016 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.831-001-092:612.017+577.1

**ЗВ'ЯЗОК АКТИВАЦІЇ ПРОТЕОЛІЗУ ТА МАКРОФАГАЛЬНОЇ  
ІНФІЛЬТРАЦІЇ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ**

**Юзьків Я.С.**

*Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна*

Матриксні металопротеїнази відіграють суттєву роль в реорганізації міжклітинного матриксу та регуляції проникненості гемато-енцефалічного бар'єру при черепно-мозковій травмі. У роботі було визначено, що значний приріст MMP-9 з максимальним збільшенням на 7-му добу відбувався внаслідок вираженої макрофагальної інфільтрації гемато-лікворного бар'єру. Активація MMP-9 також була обумовлена недостатністю її інгібітору TIMP-1.

**Ключові слова:** черепно-мозкова травма, макрофагальна інфільтрація, гемато-лікворний бар'єр, MMP-9, TIMP-1, CD68+

**Вступ**

Рівень травм головного мозку в Україні лишається високим у всьому світі, а в різних регіонах України коливається від 2 до 6 на 1000 населення [1, 2]. Найбільш високий рівень черепно-мозкової травми (ЧМТ) спостерігається у чоловіків віком від 20 до 40 років, тобто найбільш працездатного населення

[2, 3]. Ключовим моментом розвитку пошкодження головного мозку при ЧМТ є порушення гемато-енцефалічного бар'єру (ГЕБ), яке призводить до клітинної інфільтрації, розвитку імуносупресії або надмірної активації імуніцитів [4]. Підвищення його проникності, лейкоцитарна інфільтрація ушкоджених тканин

мозку, генерація прозапальних цитокінів, метаболітів арахідонової кислоти, активація системи комплементу запускають системну та місцеву імунну відповідь [5]. На наш погляд, це може запускати розвиток аутоімунної агресії, що є додатковим фактором патогенезу імунних розладів при ЧМТ. *Особливого значення як в підвищенні проникності гемато-енцефалічного бар'єру, так і в процесах реорганізації тканинного матриксу, що супроводжується клітинною інфільтрацією, мають матриксні металлопротеїнази (MMP) та їх тканій інгібітор (TIMP) [6, 7].*

**Мета роботи:** в експерименті дослідити взаємозв'язки матриксної металлопротеїнази (MMP-9) та її тканіного інгібітору (TIMP-1) з макрофагальною інфільтрацією тканини головного мозку при ЧМТ.

#### Матеріали та методи

Експериментальна ЧМТ відтворена за моделлю В. М. Єльського, С. В. Зябліцева (2005) [8]. Для даного експерименту було використано 98 статевозрілих щурів-самців, що знаходилися в стандартних умовах віварію при вільному доступі до їжі та води. При моделюванні ЧМТ використовували пристрій, який дозволяв наносити по фіксованій голові тварини концентрований удар вантажем масою 67 г шляхом вільного падіння з висоти 65 см [8]. ЧМТ, що була відтворена у тварин була закритою та мала середньо-важкий ступінь. Контрольну групу склали 30 хібнотравмовані тварин. Всі експерименти на тваринах проводили з дотриманням вимог "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1985 р.). Для визначення імунно-

ферментним методом в зразках плазми крові вмісту MMP-9 та TIMP-1 використовували набори реактивів Bender Medsystems (Австрія). На 7 добу головний мозок, що отримали при декапітації під загальною анестезією, фіксували у розчині нейтрального забуференого формальдегіду (pH 7,4) та після заливки у парафін робили зрізи завтовшки 3-4 мкм. Зрізи досліджували за допомогою мікроскопу «Olimpus BX 40» із цифровою камерою «Olimpus C3030-ADU» та C200o ZOOM, «Olimpus BX 43» з цифровою камерою «Olimpus SC100» та програмним забезпеченням «Olimpus DP-Soft». Для проведення імуногістохімічної (ІГХ) реакції на зрізи після «демаскування» антигенів та обробки протеїназою К наносили первинні антитіла – CD68+ (DAKO). Візуалізацію антитіл виконували за допомогою високочутливої полімерної системи детекції DAKO Poly Vue HRP/DAV. Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA).

#### Результати та обговорення

Аналіз динаміки рівня MMP-9 у сироватці крові травмованих тварин в різні строки після ЧМТ показав, що вже з першої доби вміст протеїнази статистично значуще збільшився на 38,2 % ( $p < 0,05$ ) в порівнянні з контрольною групою (рис. 1).

На 3-ю добу рівень MMP-9 суттєво

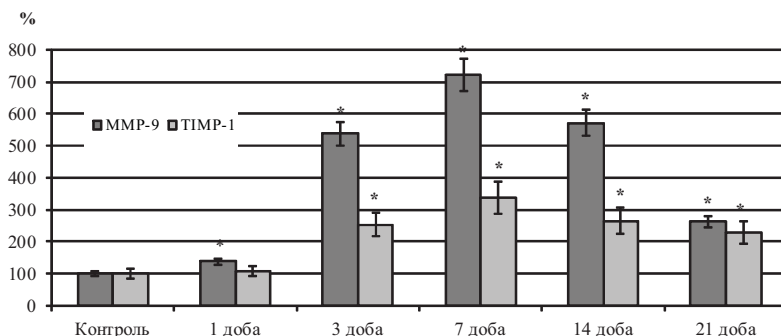


Рис. 1. Динаміка (у % до контрольних значень) рівнів MMP-9 та TIMP-1 після ЧМТ; \* –  $p < 0,05$  при порівнянні середніх величин з контрольною групою

збільшився (більш ніж у 5 разів) і продовжував стрибкоподібно збільшуватися й на 7-му добу, коли він досяг свого максимуму (у 7,2 рази у порівнянні з контрольною групою). На наш погляд така реакція була пов'язана із значенням металопротеїназ у реорганізації міжклітинного матриксу, особливо за умов нейрозапалення. Так, під дією MMP-9 відбувається реструктуризація базальної мембрани мікросудин і збільшення проникності гемато-енцефалічного бар'єру [9]. Компоненти базальної мембрани (фібронектин, ламінін, гепаран-сульфат) є біологічними субстратами для металопротеїназ. Крім того, збільшення MMP-9 має прямий зв'язок із ступенем проникності ГЕБ та визиває пряму деструкцію основного білку шваннівської оболонки – мієліну [10].

Протягом перших часів після травми відбувається залучення нейтрофілів з крові до місця ушкодження, а в подальші строки – відбувається активація макрофагів. Тож стрибкоподібний приріст MMP-9, необхідний для активної перебудови матриксу нервової тканини і міжклітинної кооперації в умовах ЧМТ, сприяє ще й активації макрофагів.

На наш погляд, компенсаторна на початку реакція активації протеїнази, що спрямоване на забезпечення міграції клітин в зону ушкодження, в подальшому може бути причиною посилення деструктивних процесів, що й може відбуватися на 7-му добу після травми.

На 14-у та 21-у добу спостерігалося прогресуюче зменшення MMP-9 але її рівень лишався суттєво вищим за контрольний. Це відображало, на наш погляд, затухання активації протеолітичних систем та свідчило, що максимум цієї реакції приходився саме на 7-му добу після травми.

Можливість гіперактивації протеоліза підтверджували дані по динаміці у крові рівню інгібітору матриксної металопротеїнази TIMP-1. Його рівень підви-

щується внаслідок збільшення активності MMP-9 й обмежує реакцію гіперактивації шляхом зв'язування з каталітичним сайтом та утворенням щільного комплексу з MMP-9 [10].

На 1-у добу (див. рис. 1) рівень TIMP-1 залишався в межах контрольних величин, можливо – у зв'язку з відносно незначним збільшенням MMP-9. На 3-ю та 7-у добу стрибкоподібно збільшення металопротеїнази стало причиною відповідного зростання TIMP-1. Але рівень такого зростання суттєво відставав від зростання рівню MMP-9. Активність MMP-9 у ці строки «вислизала» від гальмуючого впливу TIMP-1. Отже, механізмом гіперактивації MMP-9 могло бути недостатність антипротеолітичної системи за умов ЧМТ.

Zhang H. зі співавт. (2010) допускають, що імовірним джерелом MMP-9 при ЧМТ є нейтрофіли, що надходять з системної циркуляції та інфільтрують уражену тканину мозку; на мембрані нейтрофілів є рецептори до проферменту про-MMP-9 і блокада даних рецепторів призводить до порушення міграції нейтрофілів [10]. Крім того, в експериментальній роботі J. Y. Hsu зі співавт. (2008) показано, що металопротеїнази, зокрема MMP-9, приймають участь в активації та міграції астроцитів та формуванні гліальних рубців при травматичному ушкодженні спинного мозку [11].

У зв'язку з цими міркуваннями було проведено вивчення результатів ІГХ-реакції з маркером макрофагів CD68+ на 7-му добу після травми. Результати показали, що мала місце відсутність специфічного забарвлення у тканині мозку у супраоптичному ядрі переднього гіпоталамусу (рис. 2). Також і в інших структурах головного мозку специфічного забарвлення виявлено не було. Це вказувало на те, що міграції макрофагів у нейропіль у посттравматичному періоді не відбувалося.

На відміну від цього, ІГХ-реакція на

маркер CD68+ у судинному сплетінні показало наявність багаточисельних імунопозитивних клітин з вираженим специфічним забарвленням, які переважно візуолізувалися у просвіті судин (рис. 3).

Деякі імунопозитивні клітини виходили з судин у підендотеліальний шар. При цьому видно, що у клітинах ендотелію має місце виражений набряк, вони збільшені у розмірах, розташовуються не дуже щільно. Ядра також мають гідропічні зміни. Просвіти капілярів збільшені, судини «зіяють», має місце потовщення базальної мембрани та її набряк.

Всі ці зміни вказують на порушення структури та, відповідно, функції гемато-лікворного бар'єру на 7-му добу після травми. Має місце розривлення базальної мембрани, набухання ендотеліоцитів, що свідчить про підвищення його проникненості. З наведених даних однозначно свідчить, що ці зміни пов'язані із макрофагальною інфільтрацією гемато-лікворного бар'єру, що, на наш погляд щільно пов'язано із активацією протеолізу внаслідок збільшення активності MMP-9 та недостатністю її інгібітору TIMP-1.

### Висновки.

З першої доби після травми відбувається ініціація збільшення MMP-9 з максимумом на 7-му добу після травми. Це пов'язано з вираженою макрофагальною інфільтрацією гемато-лікворного бар'єру та недостатністю антипротеолітичної системи. При цьому макрофагальної інфільтрації нервової тканини відмічено не було.

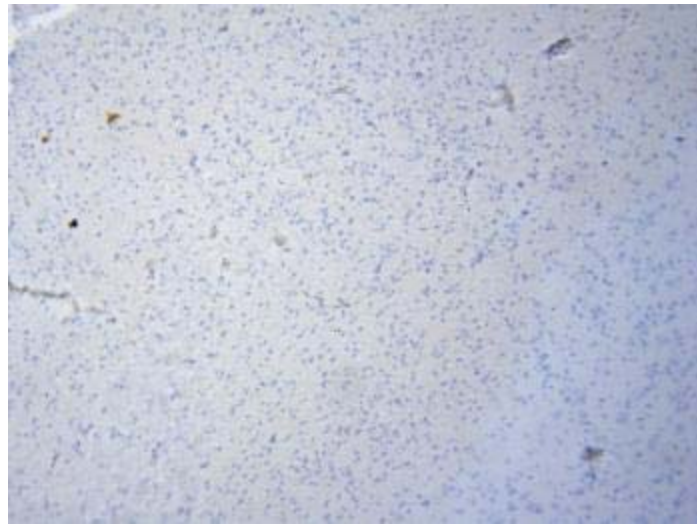


Рис. 2. Імуно-гістохімічне дослідження маркера CD68+ при ЧМТ; супраоптичне ядро гіпоталамусу; відсутність специфічного забарвлення у тканині мозку; ×100

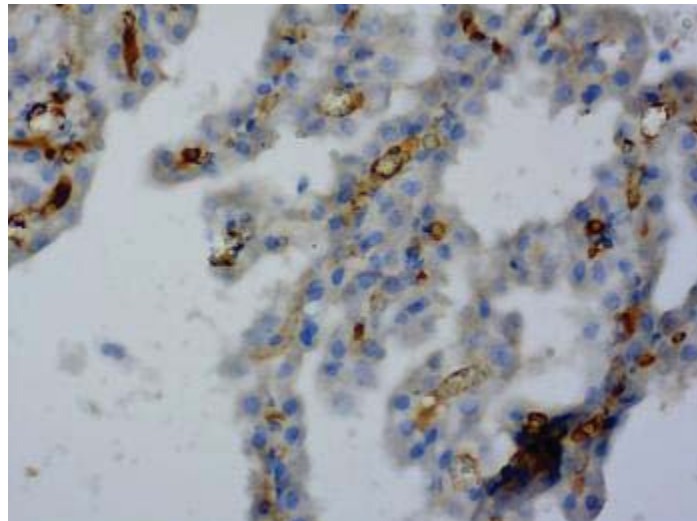


Рис. 3. Імуно-гістохімічне дослідження маркера CD68+ при ЧМТ; судинне сплетіння; у просвіті судин багаточисельні імунопозитивні клітини; ×100

### Література

1. Григорова І. А. Аспекти використання протисудомних препаратів у лікуванні хворих, які перенесли черепно-мозкову травму / І. А. Григорова, Н. С. Куфтеріна // *Міжнародний неврологічний журнал*. – 2014. – № 1 (63). – С. 134-138.
2. Победенный А. Л. Распространенность и структура черепно-мозговой травмы в крупном промышленном регионе // *Укр. нейрохірургічний журн.* – 2011. – № 3. – С. 32-35.
3. Peeters W. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe / W. Peeters, R. van den Brande, S. Polinder et al. // *Acta Neurochir.*

- 2015. – Vol. 157, № 10. – P. 1683-1696.
4. Зяблицев С. В. Патогенетическая значимость иммунологических нарушений при сочетанной черепно-мозговой травме и турникетной токсемии / С. В. Зяблицев, Ю. Я. Крюк, С. Е. Золотухин, А. В. Нечепорчук // Патология. – 2013. – № 3. – С. 56-60.
  5. Guilfoyle M. R. Matrix metalloproteinase expression in contusional traumatic brain injury: A Paired Microdialysis Study / M. R. Guilfoyle, K. L. Carpenter, A Helmy et alt. // J. Neurotrauma – 2015. – Vol. 32, № 20. – P. 1553-1559.
  6. Рогова Л. Н. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор) / Л. Н. Рогова, Н. В. Шестернина, Т. В. Замечник, И. А. Фастова // Вестник новых медицинских технологий. – 2011 – Т. XVIII, № 2 – С. 86-89.
  7. Guilfoyle M. R. Matrix metalloproteinase expression in contusional traumatic brain injury: A Paired Microdialysis Study / M. R. Guilfoyle, K. L. Carpenter, A Helmy et alt. // J. Neurotrauma – 2015. – Vol. 32, № 20. – P. 1553-1559.
  8. Ельский В. Н. Моделирование черепно-мозговой травмы / В. Н. Ельский, С. В. Зяблицев – Донецк: Изд-во «Новый мир», 2008. – 140 с.
  9. Lorente L. New prognostic biomarkers in patients with traumatic brain injury / Lorente L. // Arch. Trauma Res. – 2015. – Vol. 4, № 4. – e30165. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26848476>
  10. Zhang H. Matrix metalloproteinases and neurotrauma: evolving roles in injury and reparative processes / H. Zhang, H. Adwanikar, Z. Werb, L. J. Noble-Haesslein // Neuroscientist. – 2010. – Vol. 16 (2). – P. 156-170.
  11. Hsu J. Y. Matrix metalloproteinase-9 facilitates glial scar formation in the injured spinal cord / J. Y. Hsu, L. Y. Bourguignon, C. M. Adams et alt. // J. Neurosci. – 2008. – Vol. 28, № 50. – P. 13467-13477.
  2. Pobednyy, A. L. (2011). Prevalence and structure of cranio-cerebral trauma in large industrial region [in Russian]. *Ukr. Neurosurgery journal*, 3, 32-35.
  3. Peeters, W., van den Brande, R., Polinder, S. (2015). Epidemiology of traumatic brain injury in Europe, *Acta Neurochir.*, 157 (10), 1683-1696.
  4. Ziablitsev, S. V., Kruk, U. Ya., Zolotuhin, S. E., Nechiporuk, A. V. (2013). The pathogenetic importance of immunological violations at the combined craniocerebral trauma and a turnstile toxemia [in Russian]. *Pathology*, 3, 56-60.
  5. Guilfoyle, M. R., Carpenter, K. L., Helmy A (2015). Matrix metalloproteinase expression in contusional traumatic brain injury: A Paired Microdialysis Study, *J. Neurotrauma*, 32 (20), 1553-1559.
  6. Rogova, L. N., Shesterina, N. V., Zamechnic T. V., Fastova I. A (2011). Matrix metalloproteinase, their role in physiological and pathological processes (review) [in Russian]. *Announcer of new medical technology*, XVIII(2), 86-89.
  7. Elskyy, V.N., Ziablitsev, S.V. (2008). *Design of brain injury* [in Russian], Donetsk, published by "New world", 140.
  8. Lorente, L. (2015). New prognostic biomarkers in patients with traumatic brain injury, *Arch. Trauma Res.*, 4 (4), e30165.
  9. Zhang, H., Adwanikar, H., Werb, Z., Noble-Haesslein, L. J. (2010). Matrix metalloproteinases and neurotrauma: evolving roles in injury and reparative processes, *Neuroscientist.*, 16, 156-170.
  10. Hsu, J. Y., Bourguignon, L. Y., Adams, C. M. (2008). Matrix metalloproteinase-9 facilitates glial scar formation in the injured spinal cord, *J. Neurosci.*, 28 (50), 13467-13477.

### References

1. Grigorova, I. A, Kufterina, N. S. (2014). Aspects of the use of anticonvulsant preparations in treatment of patients that carried a craniocerebral trauma [in Russian]. *International neurology journal*, 1 (63), 134-138.

### Резюме

#### СВЯЗЬ АКТИВАЦИИ ПРОТЕОЛИЗА И МАКРОФАГАЛЬНОЙ ИНФИЛЬТРАЦИИ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Юзькив Я. С.

Матриксные металлопротеиназы играют важную роль в реорганизации межклеточного матрикса и регуляции проницаемости гемато-энцефалического барьера при черепно-мозговой травме. В работе было установлено, что значительный прирост MMP-9 с максимальным увеличением на 7-е сутки

формується внаслідок вираженої макрофагальної інфільтрації гемато-ликворного бар'єра. Активация MMP-9 також була обумовлена недостаточністю її інгібітора TIMP-1.

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма, макрофагальная инфильтрация, гемато-ликворный барьер, MMP-9, TIMP-1, CD68+

**Summary**

LINK BETWEEN THE ACTIVATION OF PROTEOLYSIS; AND MACROPHAGE INFILTRATION IN TRAUMATIC BRAIN INJURY

*Yuzkiv Ya. S.*

Matrix metalloproteinases play an important role in reorganization of

intercellular matrices and regulation of permeability of a hemato-encephalic barrier in a brain injury. In this work it has been established that the considerable gain of MMP-9 with the maximum increase for the 7th days is formed owing to the expressed macrophagal infiltration of hemato-liquor barrier. Activation of MMP-9 has also been caused by insufficiency of its inhibitor TIMP-1.

**Keywords:** brain injury, macrophagal infiltration, hemato-liquor barrier, MMP-9, TIMP-1, CD68+

*Вперше поступила в редакцію 07.12.2016 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.89-053.26: 314.6: 159.9

**ХАРАКТЕРИСТИКИ ОСОБИСТІСНОЇ СФЕРИ ЖІНОК, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ПЕРВИННИЙ ПСИХОТИЧНИЙ ЕПІЗОД**

**Баскіна В.В., Айметов К. В.**

*Одеський національний медичний університет, Україна*

Широка поширеність хвороби шизофренії, спонукає до детального вивчення її етіології та патогенезу. Враховуючи це, під детальне спостереження потрапляє проблема дослідження первинного психотичного епізоду. В даній статті наведено результати дослідження особливостей особистісної сфери жінок, які перенесли первинний психотичний епізод. Виявлено дезадаптивні особливості особистісної сфери жінок з первинним психотичним епізодом.

**Ключові слова:** особистісні особливості, первинний психотичний епізод.

**Вступ**

Початок шизофренії (первинний психотичний епізод) і її наслідки здатні значно впливати (здебільшого негативно) на образ функціонування жінки, її особистість, емоційно-чуттєву сферу, світогляд і благополуччя в цілому [1, 3, 6]. Особи, що перенесли перший епізод шизофренії, мають цілий спектр порушень психоемоційного стану у вигляді тривоги, депресії, аж до радикальних думок про суїцид. Зіткнувшись з цим захворюванням, пацієнти розуміють, що вони страждають на захворювання, яке має високий ступінь стигматизації, у зв'язку з чим постає питання

про їх відчуття власної компетентності, самооцінки, ієрархії цінностей, постановки цілей, планів на майбутнє [2, 10]. В результаті сучасних наукових досліджень виявлено, що у 58,00 % випадків перший психотичний епізод маніфестує аутоагресивними проявами, що дозволяє віднести цей контингент хворих до групи ризику щодо скоєння суїцидів [5, 11].

Перший психотичний епізод шизофренії є серйозним біологічним, психологічним та соціальним стресом, подолання якого лежить в основі сприятливого прогнозу і залежить від характе-