

Summary

MAGNETIC RESONANCE IMAGING ENHANCED GADOLINIUM IN THE DIAGNOSIS OF STRUCTURAL CHANGES INFARCTION

Gozhenko A.I., Karpenko Y.I., Levchenko E.M., Goriachyi V.V., Goriachyi A.V.

Atrial fibrillation is one of the most complex cardiac arrhythmias. The pathophysiological mechanisms of this process will probably include the following components: a complex interaction between the focal trigger activity in the area of the pulmonary veins, which is a trigger for arrhythmias and arrhythmogenic substrate contributes to its maintenance. Components of arrhythmogenic process, in its turn, connected to a structural remodelling of the myocardium, in particular with the formation of fibrosis. In recent years, in order to assess the degree of structural

remodelling and volume of fibrous tissue changes in patients both before surgery and after, non-invasive imaging techniques are getting more and more widely used, such as cardiac magnetic resonance imaging. Processing and interpretation of data using cardiac magnetic resonance imaging is still an area for discussion. The aim of this article is to summarize data on atrial fibrosis and its evaluation using standard catheter techniques, new non-invasive imaging techniques as well as new approaches in the use of cardiac magnetic resonance imaging developed by our group in patients with atrial fibrillation.

Key words: atrial fibrillation, fibrosis, catheter ablation, cardiac magnetic resonance imaging

Впервые поступила в редакцию 26.11.2016 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616-006.04+611.381-092-07-08:577.2

ТОКСИКОКИНЕТИКА И ТОКСИКОДИНАМИКА ПЛАТИНЫ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОЦЕДУРЫ НИРЕС С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЦИСПЛАТИНА ПРИ ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ КАНЦЕРОМАТОЗЕ

*Пыхтеева Е.Д. *, Максимовский В.Е. *, Пыхтеева Е.Г., Большой Д.В.*

**Одесский национальный медицинский университет, Университетская клиника*

Украинский НИИ медицины транспорта, pyhteeva@rambler.ru

Проведено пилотное исследование токсикокинетики и токсикодинамики при проведении процедуры НИРЕС с использованием цисплатина при канцероматозе брюшины. Показано, что платина попадает в системный кровоток и выводится с мочой. Максимум выведения приходится на 1 сутки. Биохимические анализы показывают начальные явления гепато- и нефротоксичности. После НИРЕС достоверно снижается концентрация цинка в крови.

Ключевые слова: НИРЕС, цисплатин, платина, цинк

Актуальность темы

Одним из частых вариантов прогрессирования злокачественных новообразований различных локализаций является канцероматоз с поражением опухолевыми клетками серозных оболочек брюшины и сальника. [1]. Перитонеальный канцероматоз (ПК), по различным данным, развивается не менее чем у 20–35 % больных с первичными злокачественными опухолями вследствие трансцеломического распространения клеток новообразований интра-абдоминальных органов. В частности,

неальный канцероматоз (ПК), по различным данным, развивается не менее чем у 20–35 % больных с первичными злокачественными опухолями вследствие трансцеломического распространения клеток новообразований интра-абдоминальных органов. В частности,

опухоли желудочно-кишечного тракта осложняются канцероматозом в 30–40 % случаев, из них рак поджелудочной железы – примерно в 40 %, рак желудка – в 30–40 %, рак аппендикса – до 30–100 %, колоректальный рак – до 10 % [2, 3]. Значительная часть случаев канцероматоза брюшины связана со злокачественными новообразованиями женских половых органов, в первую очередь раком яичников. Известно, что на момент установления диагноза карциномы яичников канцероматоз брюшины имеется у 65–70 % больных [4]. Другими источниками развития перитонеального канцероматоза являются первичные злокачественные новообразования брюшины, например перитонеальная мезотелиома [5] и группа злокачественных новообразований с неустановленной первичной локализацией.

HIPEC (Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиоперфузия, ГИПХ, ГИИХ) – метод лечения первичных и вторичных опухолей брюшины, заключающийся в интраоперационной перфузии перитонеальной полости растворами, содержащими цитотоксические агенты, при температуре больше физиологической нормы (41–43°C) [6, 7], такой продолжительности, которая позволит лекарственному препарату достигнуть своей максимальной эффективности (30–90 минут). Цель HIPEC — фармакологическое удаление микроскопических опухолевых очагов, неизбежно остающихся после хирургического удаления опухоли («макроскопической циторедукции»). Для HIPEC используются традиционные препараты для химиотерапии (Цисплатин, Доксорубицин, Митомицин С, Иринотекан, Оксалиплатин), но эффективность их применения при ПК в этом случае значительно выше, чем при внутривенном введении [8].

Действующие руководства в сфере здравоохранения различных стран (Франция, Великобритания, Дания и

Канада) признают и рекомендуют HIPEC для лечения перитонеального карциноматоза, имеющего происхождение от колоректальной аденокарциномы, аппендикулярной карциномы, псевдомиксомы брюшины, перитонеальной мезотелиомы [9, 10, 11]. В настоящее время, абсолютными противопоказаниями к CRS и HIPEC при колоректальном ПК являются плохое общее состояние, наличие экстраабдоминальных метастазов и > 3 метастазов в печень [12, 13]. Индекс массы тела выше 35 является относительным противопоказанием [14, 15].

Цель нашей работы – изучение токсикокинетики и токсикодинамики платины при проведении HIPEC цисплатином при ПК.

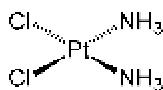
Контингенты и методы.

Под наблюдением находилось 10 пациентов (7 женщин и 3 мужчины), проходивших процедуру HIPEC с использованием цисплатина при ПК в Университетской клинике в 2016 году. Средний возраст 44 ± 12 лет. 7 человек ранее получали более 1 курса системной (внутривенной) химиотерапии цисплатином. Все больные дали информированное согласие на участие в исследовании. У пациентов отбирали венозную кровь и мочу до проведения HIPEC, через сутки после процедуры, а также мочу дополнительно отбирали на 3 и 7 сутки. Проводили развернутый общий анализ крови, биохимические анализы. Общий белок, Аланин-аминотрансферазу (АлАТ), Аспартат-аминотрансферазу (АсАТ), креатинин, тимоловую пробу проводили стандартными биохимическими методами. В моче определяли содержание платины, в крови – платины, цинка, меди, свинца, кадмия методом атомно-эмиссионной спектроскопии с электродуговой атомизацией на спектрометре ЭМАС 200 CCD (Белоруссия).

Результаты и их обсуждение

Цисплатин — это водорастворимое неорганическое соединение двух-

валентной платины.



Параметры острой токсичности его очень низкие. Так, полуметалетальная доза для грызунов составляет 12—14 мг/кг, для собак — около 2,2 мг/кг, для обезьян он еще более токсичен. Химиотерапевтический индекс препарата тоже низкий — порядка 4—8. Биологический эффект комплексов платины зависит от дозы. Существует возрастная зависимость в переносимости препарата. Морфологические нарушения в основном отмечаются в тканях, характеризующихся высоким пролиферативный пулом (раковые клетки)

Атомы хлора в составе цисплатина легко замещаются нуклеофилами, например тиолами или водой. В последнем случае молекула приобретает положительный заряд, за счет чего, по видимому, и происходит активация препарата, который затем реагирует с нуклеиновыми кислотами и белками. Гидролизу способствует низкая концентрация ионов хлора. Высокая концентрация ионов хлора в моче снижает токсическое действие препарата на почки, однако при системной химиотерапии оно остается достаточно высоким [16]. Связавшись с ДНК, цисплатин нарушает репликацию и транскрипцию, а также вызывает мутации и разрыв цепи. На чувствительность к цисплатину влияет накопление препарата в опухолевых

клетках, внутриклеточная концентрация глутатиона и металлотионеина, которые связывают и инактивируют препарат [17].

Не смотря на более щадящее (по сравнению с внутривенной химиотерапией) НИРЕС, тем не менее, оказывает повреждающее воздействие на все основные органы и системы.

Как видно из данных табл. 1, через сутки после процедуры НИРЕС достоверно возрастает количество лейкоцитов, моноцитов и гранулоцитов ($p < 0,05$). Лейкопения была ранее описана при проведении внутривенной химиотерапии цисплатином [18]. Изменения остальных параметров недостоверны. У трех пациентов количество транулоцитов до операции было значительно (почти в 2,5 раза) выше нормы. После процедуры у всех троих количество гранулоцитов еще повысилось (в среднем с $11,1 \cdot 10^9$ /л до $13,5 \cdot 10^9$ /л).

Так уже через сутки после операции наблюдается резкий рост содержа-

Таблица 1

Изменение средних по группе показателей развернутого анализа крови до и через сутки после процедуры НИРЕС с применением цисплатина

	Лейкоциты, 10^9 /л	Эритроциты, 10^{12} /л	Гемоглобин, г/л	Гематокрит, л/л	Тромбоциты, 10^9 /л	СОЭ, мм/ч	Лимфоциты, 10^9 /л	Моноциты, 10^9 /л	Гранулоциты, 10^9 /л
Норма	3.5 - 10	3.80 - 5.80	110 - 165	0.35 - 0.5	150 - 390	м. 220, ж. 125	1.2 - 3.2	0.3 - 0.8	1.2 - 6.8
Ср. до	5,0 ± 1,7	3,86 ± 1,11	129,83 ± 8,14	0,34 ± 0,2	276 ± 38	21,3 ± 4,1	1,53 ± 0,4	0,45 ± 0,25	5,55 ± 4,6
Ср. после	12,7 ± 3,4	3,96 ± 1,12	127,17 ± 9,22	0,35 ± 0,2	250 ± 44	19,50 ± 4,5	1,52 ± 0,6	0,68 ± 0,22	9,20 ± 4,9

Таблица 2

Изменение средних по группе показателей биохимического анализа крови до и через сутки после процедуры НИРЕС с применением цисплатина

	Общий белок, г/л	Креатинин, мкмоль/л	Тимоловая проба, ед. SH	Аланин-аминотрансфераза (АлАТ), Ед./л	Аспартат-аминотрансфераза (АсАТ), Ед./л
Норма	6585	м 5397? ж 4480	04	045	0-40
Ср. до	74,80 ± 5,2	59,2 ± 4,1	2,6 ± 0,3	34,60 ± 9,8	36,80 ± 3,4
Ср. после	65,40 ± 5,8	104,4 ± 8,9	2,2 ± 0,4	57,00 ± 11,3	40,60 ± 5,1

ния креатинина в крови (средние значения для группы) с $59,20 \pm 4,1$ до $104,40 \pm 8,9$ мкмоль/л, что свидетельствует о снижении выделительной функции почек, т.е. нефротоксическом действии. Гепатотоксическое действие проявляется статистически значимым ростом активности АлАТ. При повреждении или разрушении клеток под воздействием цисплатина энергетический метаболизм клетки нарушается. Это приводит к увеличению проницаемости клеточных мембран с прохождением в сыворотку компонентов цитоплазмы гепатоцитов (цитолиз), вызывая повышение активности АлАТ в крови. Несмотря на менее значимый рост АсАТ (примерно 10 %), такой важный показатель как соотношение активности АсАТ/АлАТ (коэффициент де Ритиса), снижается до 0,70 (значение коэффициента в норме составляет $1,33 \pm 0,42$ или $0,91-1,75$ [19]), что свидетельствует о начальной стадии токсического поражения печени.

Сегодня считается, что платина не попадает в системный кровоток при проведении процедуры HIPEC с применением цисплатина [20]. Однако наши исследования показывают, что во время проведения операции уровень платины в венозной крови повышается до 10-12 мг/л.

Из рис. 1 видно, что пациентке проводится HIPEC после курса системной (внутривенной) химиотерапии.

Среднее содержание цинка в крови до проведения HIPEC составляло 3,49 мг/л (у одной пациентки наблюдался выраженный дефицит цинка 0,85 мг/л, еще у одной – содержание цин-

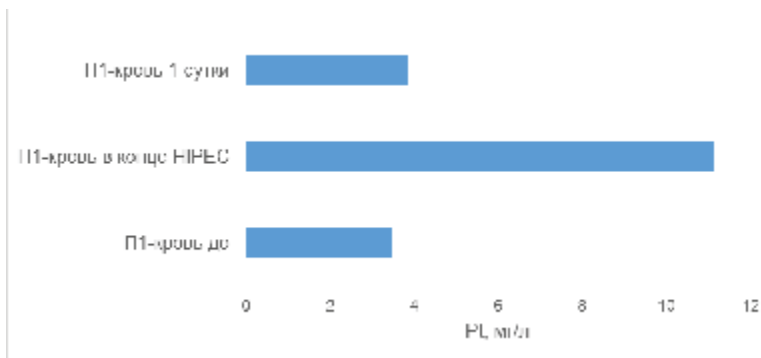


Рис. 1. Изменение содержание платины в крови одного из пациентов с течением времени после HIPEC цисплатином

ка соответствовало верхней границе нормы 7,99 мг/л, у остальных соответствовало средне популяционным для Одессы значениям). Через сутки после HIPEC содержание цинка в крови упало на 45-60%, кроме пациентки с дефицитом цинка. У нее уровень даже несколько вырос (до 0,87 мг/л). У большинства пациентов наблюдалось превышение содержания кадмия (МДУ 0,01 мг/л, у 6 из 10 пациентов содержание кадмия было от 0,012 до 0,044 мг/л, у одного 0,082 мг/л, у трех – находилось в пределах нормы, но значительно превышало средне популяционные для Одессы уровни). После HIPEC содержание кадмия еще незначительно увеличивалось. Возможно, это объясняется снижением функции почек, через которые, в основном, и выводится поступающий кадмий.

Как видно из рис. 2, максимальная

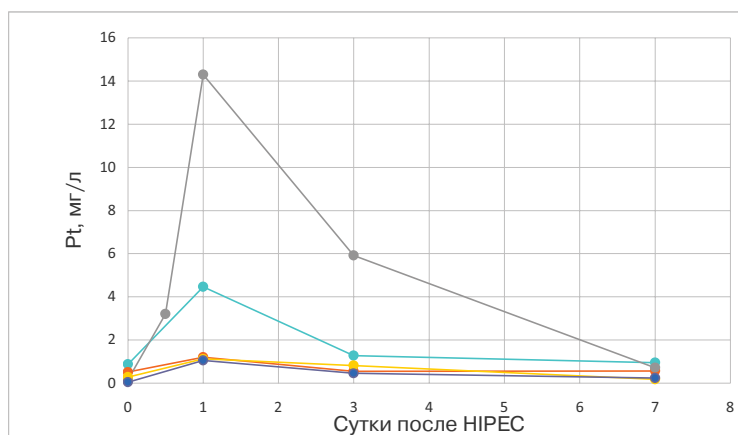


Рис. 2. Кинетика изменения концентрации платины в моче различных пациентов.

концентрация платины в моче наблюдается в первые сутки после HIPEC. Концентрации платины достаточно высоки и определяются, вероятно, степенью всасывания в системный кровоток и выделительными способностями почек. На 7 сутки содержание платины в моче снижается до предоперационных значений.

Заключение

HIPEC – инвазивное и очень агрессивное вмешательство, однако благодаря этому виду терапии сегодня возможно лечение таких пациентов, которые всего несколько лет назад не имели надежды на увеличение продолжительности и улучшение качества жизни. Кандидаты на CRS и HIPEC обычно уже ранее проходили несколько операций и циклов системной химиотерапии, и многие из них находятся на момент операции в тяжелом состоянии. Потенциальные побочные эффекты мультивисцеральных резекций и HIPEC являются дополнительными факторами высокого риска. Системные эффекты HIPEC могут быть опасным для жизни после сложной и длительной хирургической процедуры [21, 22]. Тяжесть послеоперационного состояния, перспективы положительного результата определяются степенью карциноматоза и циторедукции, возрастом, количеством резецированных органов и потерей крови, а также продолжительностью операции и количеством предыдущих циклов системной химиотерапии, что совпадает с наблюдениями наших коллег [23, 24]. HIPEC – достаточно новая операционная и химиотерапевтическая технология, поэтому требуются дополнительные исследования состояния прооперированных больных через год и более.

Литература

1. Степанов И.В. Перитонеальный канцероматоз/ И.В. Степанов, Ю.М. Падеров, С.Г. Афанасьев // СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. 2014. - № 5 – С. 45-53
2. Cotte E., Passot G., Gilly F.N., Glehen O. Selection of patients and staging of peritoneal surface malignancies // *World J. Gastrointest. Oncol.* 2010. Vol. 2 (1). P. 31–35. doi: 10.4251/wjgo.v2.i1.31.
3. Deraco M., Santoro N., Carraro O., Inglese M.G., Rebuffoni G., Guadagni S., Somers D.C., Vaglini M. Peritoneal carcinomatosis: feature of dissemination. A review // *Tumori.* 1999. Vol. 85. P. 1–5.
4. Шпенкова А.А. Рак яичников: Эффективность лечения в зависимости от градаций карциноматоза, или Нерешенные вопросы стадирования // *Вестник Новгородского государственного университета.* 2010. № 59. С. 116–120
5. Barnetson R.J., Burnett R.A., Downie I., Harper C.M., Roberts F. Immunohistochemical analysis of peritoneal mesothelioma and primary and secondary serous carcinoma of the peritoneum: antibodies to estrogen and progesterone receptors are useful // *Am. J. Clin. Pathol.* 2006. Vol. 125 (1). P. 67–76.
6. Kampinga HH, Dynlacht JR, Dikomey E. Mechanism of radiosensitization by hyperthermia (> or = 43 degrees C) as derived from studies with DNA repair defective mutant cell lines. *Int J Hyperthermia* 2004;20:131–139.
7. Issels RD. Hyperthermia adds to chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2008;44:2546–2554.
8. Markman M. Intraperitoneal chemotherapy in the management of malignant disease. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2001;1:142–148.
9. Пыхтеева Е.Д. Применение гипертермической химиоперфузии в лечении перитонеального карциноматоза (обзор) / Пыхтеева Е.Д., Максимовский В.Е., Дубинина В.Г. // *Актуальные проблемы транспортной медицины – 2016. – № 2 (44). – С. 33-42.*
10. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: the Danish experience/ Iversen LH, Rasmussen PC, Hagemann-Madsen R, Laurberg S.// *Colorectal Dis.* 2013 Jul;15(7):e365-72. doi: 10.1111/codi.12185.
11. Guidelines on the use of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal surface malignancy arising from colorectal or appendiceal neoplasms /Dubй P, Sideris L, Law C et al // *Curr Oncol.* 2015 Apr;22

- (2):e100-12. doi: 10.3747/co.22.2058.
12. Peritoneal metastases from colorectal cancer: patient selection for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy / Riss S1, Mohamed F, Dayal S, Cecil T, Stift A, Bachleitner-Hofmann T, Moran B. // *Eur J Surg Oncol.* 2013 Sep;39 (9):931-937.
 13. Elias D, Benizri E, Pocard M, Ducreux M, Boige V, Lasser P. Treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32:632–636.
 14. McPartland SJ, Goodman MD. The effect of elevated body mass index on outcomes following cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2014;21:1463–7. doi: 10.1245/s10434-013-3280-3.
 15. Votanopoulos KI, Swords DS, Swett KR, et al. Obesity and peritoneal surface disease: outcomes after cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for appendiceal and colon primary tumors. *Ann Surg Oncol.* 2013; 20 : 3899–3904. doi: 10.1245/s10434-013-3087-2.
 16. О нефротоксичности цисплатина у онкобольных / А.И. Гоженко, А.М. Москаленко, В.В. Стебловский, В.А. Жуков // *Актуал. пробл. транспортной мед.* – 2010. – № 1 (19). – С. 81-87.
 17. Role of metallothionein in cisplatin sensitivity of germ-cell tumours / Coby Meijer,
 18. Albertus Timmer, Elisabeth G.E. De Vries et al. // *International Journal of Cancer.* – 2000. - Vol. 85, Issue 6 – P. 777–781.
 19. Current Status of Platinum-Based Antitumor Drugs / Ernest Wong and Christen M. Giandomenico // *CHEMICAL REVIEWS* - September 8, 1999, Volume 99, Issue 9pp 2451–2466
 20. Биохимия / Под ред. Е.С. Северина. — 2003. — С. 469. — 779 с. — ISBN 5-9231-0254-4.
 21. Алексеев М.В. Хирургическое применение лечения рака прямой кишки с применением химиотерапии с гипертермией. Автореф. дисс. ...канд. Мед. Наук. 14.01.17- хирургия. М. 2013 г.30 с.
 22. Di Miceli D, Alfieri S, Caprino P, Menghi R, Quero G, Cina C, Pericoli Ridolfini M, Doglietto GB. Complications related to hyperthermia during hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) treatment. Do they exist? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16:737–742.
 23. Canda AE, Sokmen S, Terzi C, Arslan C, Oztop I, Karabulut B, Ozzeybek D, Sarioglu S, Fuzun M. Complications and toxicities after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:1082–1087.
 24. Kusamura S, Younan R, Baratti D, Costanzo P, Favaro M, Gavazzi C, Deraco M. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion: analysis of morbidity and mortality in 209 peritoneal surface malignancies treated with closed abdomen technique. *Cancer.* 2006;106:1144–1153.
 25. Intraperitoneal chemohyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis: morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures / Glehen O, Osinsky D, Cotte E et al. // *Ann Surg Oncol.* 2003;10:863–869.

References

1. Stepanov I.V. Peritoneal carcinomatosis / I.V. Stepanov, Yu.M. Paderov, SG Afanasev // *Siberian Journal of Oncology.* 2014. - number 5 - pp 45-53
2. Cotte E., Passot G., Gilly F.N., Glehen O. Selection of patients and staging of peritoneal surface malignancies // *World J. Gastrointest. Oncol.* 2010. Vol. 2 (1). P. 31-35. doi: 10.4251 / wjgo.v2.i1.31.
3. Deraco M., Santoro N., Carraro O., Inglese M.G., Rebuffoni G., Guadagni S., Somers D.C., Vaglini M. Peritoneal carcinomatosis: feature of dissemination. A review // *Tumori.* 1999. Vol. 85. P. 1-5.
4. Shpenkova AA Ovarian cancer: Treatment efficiency depending on the differentiation grade of carcinomatosis or unresolved problems of staging // *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta.* 2010. № 59. P. 116–120. [in Russian]
5. Barnetson R.J., Burnett R.A., Downie I., Harper C.M., Roberts F. Immunohistochemical analysis of peritoneal mesothelioma and primary and secondary serous carcinoma of the peritoneum: antibodies to estrogen and progesterone receptors are useful // *Am. J. Clin. Pathol.* 2006. Vol. 125 (1). P. 67–76.
6. Kampinga HH, Dynlacht JR, Dikomey E.

- Mechanism of radiosensitization by hyperthermia (& gt; or = 43 degrees C) as derived from studies with DNA repair defective mutant cell lines. *Int J Hyperthermia* 2004;20:131–139.
7. Issels RD. Hyperthermia adds to chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2008;44:2546–2554.
 8. Markman M. Intraperitoneal chemotherapy in the management of malignant disease. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2001;1:142–148.
 9. Pykhteeva E.D. Application hipec in peritoneal carcinomatosis (review) / Pykhteeva E.D., Maksimovsky VE, V.G. Dubinina // *Actual problems of transport medicine - 2016*. - № 2 (44). - S. 33-42.
 10. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcino-matosis: the Danish experience/ Iversen LH, Rasmussen PC, Hagemann-Madsen R, Laurberg S.// *Colorectal Dis*. 2013 Jul;15(7):e365-72. doi: 10.1111/codi.12185.
 11. Guidelines on the use of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal surface malignancy arising from colorectal or appendiceal neo-plasms /Dubй P, Sideris L, Law C et al // *Curr Oncol*. 2015 Apr;22 (2):e100-12. doi: 10.3747/co.22.2058.
 12. Peritoneal metastases from colorectal cancer: patient selection for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy /Riss S1, Mohamed F, Dayal S, Cecil T, Stift A, Bachleitner-Hofmann T, Moran B.// *Eur J Surg Oncol*. 2013 Sep;39 (9):931-937.
 13. Elias D, Benizri E, Pocard M, Ducreux M, Boige V, Lasser P. Treatment of synchronous peri-toneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32:632–636.
 14. McPartland SJ, Goodman MD. The effect of elevated body mass index on outcomes following cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:1463–7. doi: 10.1245/s10434-013-3280-3.
 15. Votanopoulos KI, Swords DS, Swett KR, et al. Obesity and peritoneal surface disease: out-comes after cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for appen-diceal and colon primary tumors. *Ann Surg Oncol*. 2013; 20 : 3899–3904. doi: 10.1245/s10434-013-3087-2.
 16. Nephrotoxicity of cisplatin in cancer patients / A.I. Gozhenko, A.M. Moskalenko, V.V. Steblovsky, V.A. Zhukov // *Actual problems of transport medicine - 2010*. - № 1 (19). - S. 81-87.
 17. Role of metallothionein in cisplatin sensitivity of germ-cell tumours /Coby Meijer,
 18. Albertus Timmer, Elisabeth G.E. De Vries et al.// *International Journal of Cancer*. – 2000. - Vol. 85, Issue 6 – P. 777–781.
 19. Current Status of Platinum-Based Antitumor Drugs / Ernest Wong and Christen M. Gian-domenico// *CHEMICAL REVIEWS* - September 8, 1999, Volume 99, Issue 9pp 2451–2466
 20. *Biochemistry* / Ed. ES Severin. - 2003. - S. 469 - 779. - ISBN 5-9231-0254-4.
 21. Alekseev M.V. Surgical treatment of the use of colorectal cancer using chemotherapy with hyperthermia. Authoref. diss. ... Cand. Medical Sciences. 14.01.17- surgery. M. 2013. 30 P.
 22. Di Miceli D, Alfieri S, Caprino P, Menghi R, Quero G, Cina C, Pericoli Ridolfini M, Doglietto GB. Complications related to hyperthermia during hypertermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) treatment. Do they exist? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16:737–742.
 23. Canda AE, Sokmen S, Terzi C, Arslan C, Oztop I, Karabulut B, Ozzeybek D, Sarioglu S, Fu-zun M. Complications and toxicities after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperito-neal chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:1082–1087.
 24. Kusamura S, Younan R, Baratti D, Costanzo P, Favaro M, Gavazzi C, Deraco M. Cytoreduc-tive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion: analysis of morbidity and mortality in 209 peritoneal surface malignancies treated with closed abdomen technique. *Can-cer*. 2006;106:1144–1153.
 25. Intraperitoneal chemohyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive sur-gery for the treatment of peritoneal carcinomatosis: morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures / Glehen O, Osinsky D, Cotte E et al. // *Ann Surg Oncol*. 2003;10:863–869.

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