

С. В. Зяблицев, Я. С. Юзьків

Матриксна металопротеїназа-9, її інгібітор-1 та інтерлейкіни при експериментальній черепно-мозковій травмі

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ключові слова: черепно-мозкова травма, матриксна металопротеїназа-9, інгібітор матриксної металопротеїнази-1, інтерлейкіни.

Актуальність дослідження зумовлена соціально-медичною значущістю проблеми черепно-мозкової травми (ЧМТ). Ця патологія супроводжується не тільки високим рівнем летальності, але й інвалідизації найбільш працездатної частини населення в різних країнах незалежно від рівня економічного розвитку. Суттєве значення в патогенезі ЧМТ мають матриксні металопротеїнази, що підвищують проникність гематоенцефалічного бар'єра та беруть участь у процесах реорганізації матриксу нервової тканини.

Мета роботи – визначення ролі матриксної металопротеїнази MMP-9, її інгібітора TIMP-1 та інтерлейкінів у патогенезі ЧМТ.

Матеріали та методи. Експериментальна ЧМТ середньоважкого ступеня відтворена на 98 статевозрілих щурах. Для моделювання травми використовували пристрій, що дає можливість наносити по фіксованій голові тварини концентрований удар вантажем масою 67 г шляхом вільного падіння з висоти 65 см. Контрольну групу становили 30 тварин. На 1, 3, 7, 14, 21 добу після травми визначали вміст цитокінів (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α), MMP-9 та TIMP-1 у зразках плазми крові імуноферментним методом.

Результати. Протягом першої доби вміст металопротеїнази MMP-9 збільшився лише на 38,2 %, але вже з третьої доби відзначений стрибкоподібний приріст до 538 %. Відомо, що металопротеїнази вивільнюються з клітин під впливом різних факторів, зокрема цитокінів. Аналіз даних, що одержали, показав: найвищий підйом у першу добу після травми зафіксований для IL-1 β , рівень якого збільшився на 705 %, крім того, динаміка MMP-9 та IL-1 β була тотожною протягом періоду спостереження, але кратність зростання цитокіну набагато перевищувала збільшення рівня металопротеїнази, що вказувало на регуляторну роль IL-1 β . Суттєве збільшення MMP-9, своєю чергою, призводило до активації її інгібітора TIMP-1, вірогідне збільшення котрого зафіксоване з третьої доби. Критичним періодом із максимальними рівнями IL-1 β (2147,2 %), MMP-9 (720,3 %) та TIMP-1 (339,3 %) була сьома доба, після якої спостерігалось зниження досліджених показників, здебільшого виражене для IL-1 β і MMP-9.

Висновки. Збільшення MMP-9 із першої доби після травми відбувалось переважно під дією IL-1 β , при цьому рівень TIMP-1 зростав унаслідок стрибкоподібного приросту MMP-9. Динаміка IL-1 β , MMP-9 і TIMP-1 після травматичного ушкодження свідчила про складні взаємозв'язки цитокінів і регуляторів реорганізації міжклітинного матриксу у формуванні міжклітинних кооперацій, розвитку нейрозапалення.

Патологія. – 2016. – №3 (38). – С. 20–24

Матриксная металлопротеиназа-9, её ингибитор-1 и интерлейкины при экспериментальной черепно-мозговой травме

С. В. Зяблицев, Я. С. Юзькив

Актуальность исследования обусловлена социально-медицинской значимостью проблемы черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Эта патология сопровождается не только высоким уровнем летальности, но и инвалидизацией наиболее трудоспособной части населения в разных странах независимо от уровня экономического развития. Большое значение в патогенезе ЧМТ имеют матриксные металлопротеиназы, которые повышают проницаемость гематоэнцефалического барьера и принимают участие в процессах реорганизации матрикса нервной ткани.

Цель работы – определить значение матриксной металлопротеиназы MMP-9, её ингибитора TIMP-1 и интерлейкинов в патогенезе ЧМТ.

Материалы и методы. Экспериментальная ЧМТ среднетяжёлой степени воспроизведена у 98 половозрелых крыс-самцов. Для моделирования травмы использовали устройство, которое позволяло наносить по фиксированной голове животного концентрированный удар грузом массой 67 г за сет его свободного падения с высоты 65 см. Контрольную группу составили 30 животных. На 1, 3, 7, 14, и 21 сутки после травмы определяли содержание цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α), MMP-9 и TIMP-1 в образцах плазмы крови иммуноферментным методом.

Результаты. На протяжении первых суток содержание металлопротеиназы MMP-9 увеличивалось на 38,2 %, но уже с 3 суток был отмечен скачкообразный прирост – до 538 %. Известно, что металлопротеиназы освобождаются из клеток под действием разных факторов, в том числе и цитокинов. Анализ полученных данных показал, что наиболее высокий подъём в 1 сутки после травмы был зафиксирован для IL-1 β , уровень которого увеличился на 705 %. Динамика MMP-9 и IL-1 β была тождественной на протяжении всего периода наблюдения, но кратность увеличения цитокина существенно превышала увеличение уровня металлопротеиназы, что указывало на регуляторную роль IL-1 β . Значительное увеличение MMP-9, в свою очередь, приводило к активации её ингибитора TIMP-1, значимое увеличение которого было зафиксировано с 3 суток. Критичным периодом с максимальными уровнями IL-1 β (2147,2 %), MMP-9 (720,3 %) и TIMP-1 (339,3 %) были 7 сутки, после чего наблюдалось снижение исследуемых показателей, в большей мере выраженное для IL-1 β и MMP-9.

Выводы. Увеличение MMP-9 с первых суток после травмы происходило преимущественно под влиянием IL-1 β , при этом уровень TIMP-1 возрастал вследствие скачкообразного прироста MMP-9. Динамика IL-1 β , MMP-9 и TIMP-1 после травматического повреждения свидетельствовала о сложных взаимовлияниях цитокинов и регуляторов реорганизации межклеточного матрикса в формировании межклеточных кооперацій и развитии нейровоспаления.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, матриксная металлопротеиназа-9, ингибитор матриксной металлопротеиназы-1, интерлейкины.

Патологія. – 2016. – №3 (38). – С. 20–24

Matrix metalloproteinase-9, its inhibitor-1 and interleukines in experimental traumatic brain injury

S. V. Ziablitsiev, Ya. S. Yuzkiv

Traumatic brain injury (TBI) is accompanied by high rates of morbidity and mortality in both developed and undeveloped countries that makes it one of the most actual medical and social problems. In recent years matrix metalloproteinases are in increasing interest while studying TBI pathogenesis because of their ability to increase permeability of the blood-brain barrier and to cause nervous tissue matrix reorganization.

The goal of given study was to investigate the role of matrix metalloproteinase MMP-9 and its inhibitor TIMP-1 in pathogenesis of TBI.

Methods. The study was performed on 98 mature white rats. Moderate severity TBI was modeled with one blow on the cranial vault by means of free-falling plummet. Control group included 30 rats. Cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α), MMP-9 and TIMP-1 levels were investigated in animals blood by means of ELISA on the 1st, 3rd, 7th, 14th and 21st days after trauma.

Results and discussion. MMP-9 levels increased by only 38.2 % on the 1st day, but on the 3rd day there was its marked increase to 538 %. It is known that metalloproteinases are released from the cells under the influence of various factors, including cytokines. On the 1st day after trauma it was IL-1 β which increased by 705 % showing the highest rise among other cytokines and exceeding increase in MMP-9 levels. This might indicate regulatory role of IL-1 β . A marked increase in MMP-9 levels in its turn led to TIMP-1 activation. Significant increase in TIMP-1 levels was determined on the 3rd day after trauma. On the 7th day there was a critical period with the highest levels of IL-1 β (2147.2 %), MMP-9 (720.3 %) and TIMP-1 (339.3 %). Then all research indicators were decreasing with the most pronounced decrease in IL-1 β and MMP-9.

Conclusion. MMP-9 levels began to increase on the 1st day after trauma due to influence of mainly IL-1 β . An abrupt increase in MMP-9 in its turn caused an increase in TIMP-1 levels. Identified changes in IL-1 β , MMP-9 and TIMP-1 levels after TBI indicate complex relationships between cytokines and intercellular matrix reorganization regulators in formation of intercellular cooperation and neuroinflammation development.

Key words: Traumatic Brain Injury, Matrix Metalloproteinase-9, Matrix Metalloproteinase Inhibitor-1, Interleukines.

Pathologia 2016; №3 (38): 20–24

За даними епідеміологічних досліджень, черепно-мозкова травма (ЧМТ) залишається однією з актуальних медико-соціальних проблем у світі [7,8]. Особливе значення ця патологія має в осіб молодого віку у зв'язку з тяжкими наслідками, можливістю інвалідизації та доволі високим рівнем летальності при важкій ЧМТ [3,8]. За даними W. Peeters зі співавт. (2015), в останні роки у країнах Європи спостерігається збільшення кількості випадків ЧМТ із 235 до 326 на 100 000 населення [11]. В Україні також відзначений високий рівень травм головного мозку [3].

Постраждали на ЧМТ, на відміну від інших травм, у віддаленому періоді можуть мати низку моторних і когнітивних порушень, що суттєво знижують якість життя та пов'язані із розвитком пізніх ускладнень, таких як дифузне аксональне пошкодження, апоптоз нейронів та аутоімунне пошкодження нервової тканини внаслідок демаскування нейрональних антигенів [2,6]. Нейрозапалення розвивається внаслідок ушкодження нервової тканини, при цьому ключовим моментом щодо розвитку аутоагресії при ЧМТ є порушення гематоенцефалічного бар'єра [2,3]. Збільшення проникності гематоенцефалічного бар'єра, вивільнення прозапальних цитокінів і метаболітів арахідонової кислоти зумовлюють поширення процесів альтерації [9]. Особливе значення як у підвищенні проникності гематоенцефалічного бар'єра, так і у процесах реорганізації матриксу, що супроводжується лейкоцитарною інфільтрацією, мають матриксні металопротеїнази (ММП) та їхній тканинний інгібітор (ТІМП) [4,5,10,12].

Мета роботи

Визначення ролі матриксної металопротеїнази ММП-9 та її інгібітора ТІМП-1 у патогенезі ЧМТ.

Матеріали і методи дослідження

Експериментальна ЧМТ відтворена за моделлю В. М. Єльського, С. В. Зяблицева (2005) [1]. Для експерименту використали 98 статевозрілих шурів-самців, що перебували у стандартних умовах віварію з вільним доступом до їжі та води. Під час моделювання ЧМТ використовували пристрій, який давав змогу наносити по фіксованій голові тварини концентрований удар вантажем масою 67 г шляхом вільного падіння з висоти 65 см [1]. ЧМТ, що відтворена у тварин, була закритою та мала середньоважкий ступінь. Контрольну групу становили 30 хибнотравмованих тварин. Усі експерименти на тваринах здійснили з дотриманням вимог «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985). Для визначення імуноферментним методом у зразках плазми крові вмісту цитокінів (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α), MMP-9 і TIMP-1 використовували набори реактивів Biosource (Бельгія) та Bender Medsystems (Австрія). Статистичне опрацювання даних виконали за допомогою програми Statistica 10 (StatSoft Inc., USA).

Результати та їх обговорення

Аналіз даних рівня MMP-9 у різні строки після ЧМТ показав: протягом першої доби вміст протеїнази збільшився на 38,2 % ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою (рис. 1). MMP-9 належить до сімейства цинкових протеїназ, а саме, до колагеназ IV типу, що має також іншу назву – желатіназа В. У звичайних умовах ця протеїназа секретується різними клітинами (нейтрофілами, фібробластами, лімфоцитами, макрофагами тощо) в невеликій кількості [4]. Її синтез може збільшуватись під дією цитокінів, що під час травматичного ушкодження вивільнюються у великій кількості.

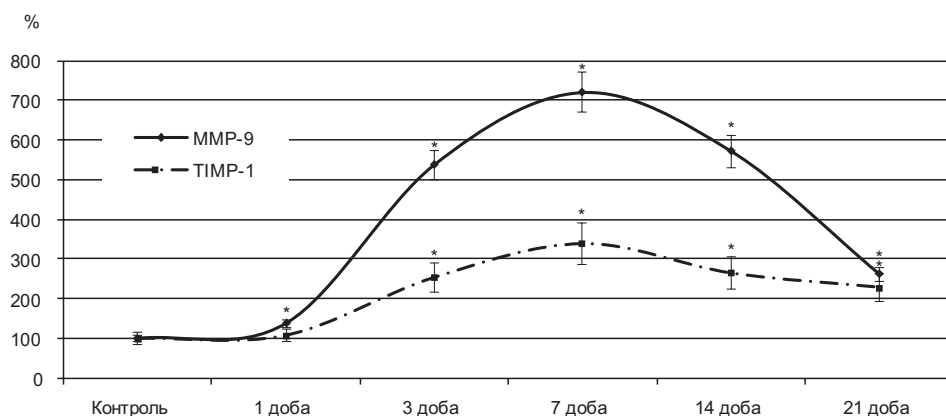


Рис. 1. Динаміка (у % до контрольних значень) рівнів MMP-9 і TIMP-1 після ЧМТ.
Примітка: * – $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин із контрольною групою.

На третю добу рівень MMP-9 порівняно з контрольною групою збільшився більш ніж у 5 разів ($p < 0,01$). Згідно з сучасними даними, в мозку знайдено різні протеїнази: MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9. Металопротеїнази мають суттєве значення в реорганізації міжклітинного матриксу та при фізіологічних процесах (ембріогенез, імплантація та вагітність, ангіогенез), але щодо розвитку нейрозапалення, саме MMP-9 відіграє головну роль. Під дією цієї протеїнази відбувається реструктуризація базальної мембрани мікросудин і збільшення проникності гематоенцефалічного бар'єра [9,10]. Компоненти базальної мембрани, такі як фібронектин, ламінін, гепаран-сульфат, є субстратами для металопротеїназ, і збільшення MMP-9 має прямий корелятивний зв'язок із рівнем проникності гематоенцефалічного бар'єра [12].

Крім того, встановлено, що MMP-9 має здатність до деструкції компонентів мієліну [12]. Протягом перших годин після травми відбувається залучення нейтрофілів із системної циркуляції до місця ушкодження, надалі відбувається активація лімфоцитів і макрофагів. Тож стрибкоподібний приріст MMP-9 необхідний для активної перебудови матриксу нервової тканини та міжклітинної кооперації в умовах ЧМТ. Але компенсаторна спочатку реакція протеїнази, що спрямована на створення умов для міграції клітин у зону ушкодження, в подальшому може бути причиною посилення деструктивних процесів. Пік підйому MMP-9 спостерігався на сьому добу після травми (до 720%; $p < 0,01$). Прозапальні цитокіни, визначення яких здійснили в ті самі терміни, також збільшувалися, починаючи з першої доби після травми (рис. 2).

Найбільший рівень приросту протягом періоду спостереження був відзначений для IL-1 β (у 21,5 раза на сьому добу після травми; $p < 0,001$). Роль цитокінів у механізмах розвитку запалення впродовж останніх десятиріч досліджувалась доволі ретельно, крім того, нині розроблена й використовується в ряді випадків антицитокінова терапія. У нашому дослідженні визначали вміст цитокінів для встановлення кореляції їхньої динаміки з MMP-9. На підставі даних можна стверджувати, що саме IL-1 β , імовірно, був основним регулятором синтезу

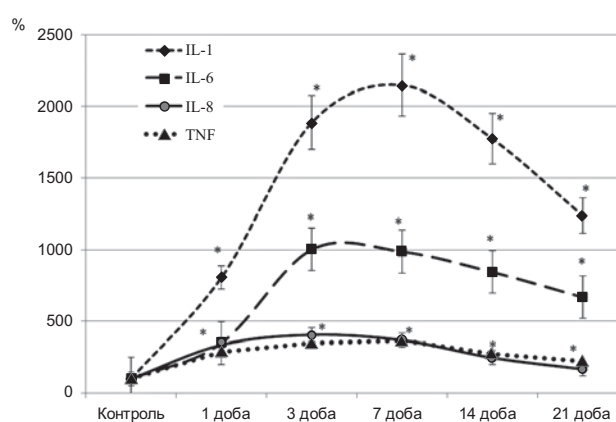


Рис. 2. Динаміка вмісту (у % до контрольних значень) цитокінів IL-1 β , IL-6, IL-8 та TNF α .

Примітка: * – $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин із контрольною групою.

ендопептидази, оскільки характеристика його коливань протягом періоду спостереження з 1 до 21 доби після травми була тотожною до змін MMP-9.

Ендопептидази вивільнюються із клітин у неактивному стані у вигляді пропептидаз, їхня транскрипція та синтез перебувають під впливом різних факторів, до яких належать цитокіни, фактори росту, нейропептиди, мелатонін [4,5]. Процес активації ферменту відбувається в декілька етапів: збільшення IL-1 β та активація лейкоцитів \rightarrow вивільнення еластази та активація MMP-3 \rightarrow деструкція комплексу TIMP-MMP і вивільнення MMP-9.

Для IL-6 та IL-8 максимальний приріст відзначений на третю добу після травми, ці цитокіни мають властивості активних хемоатрактантів для різних видів лейкоцитів. У роботах Н. Zhang зі співавт. (2010) показано збільшення рівня MMP-9 протягом 1–3 доби при травмі спинного мозку [12]. Водночас взаємодія компонентів міжклітинного матриксу та металопротеїназ відіграє важливу роль у формуванні та підтримці синаптичних зв'язків. Ендопептидази беруть участь не тільки в реорганізації матриксу, але і у процесах міграції нейронів, мієлінізації, синаптогенезу [12].

На 14 добу спостерігалось зменшення MMP-9 на 149 % ($p < 0,05$) порівняно з показниками на сьому добу, але рівень ендопептидази залишався вищим за контрольний на 472 % ($p < 0,01$). Інгібітор матриксних металопротеїназ TIMP-1 залучається до регуляції MMP унаслідок їхнього збільшення. Тож на першу добу рівень TIMP-1 залишався в межах контрольних величин у зв'язку з невеликим збільшенням MMP-9. На третю добу стрибкоподібне збільшення металопротеїнази стало причиною відповідного зростання TIMP-1 на 154 % ($p < 0,05$). TIMP-1 пригнічує активність MMP-9 шляхом зв'язування з каталітичним сайтом та утворення щільного комплексу з металопротеїназою [4,12].

Максимальний приріст TIMP-1 відзначений у строки з відповідним максимальним збільшенням MMP-9, тож дані, що отримали, свідчили про складні взаємодії регуляторів-організаторів міжклітинного матриксу. Міжклітинний матрикс має складну організацію, безумовно, процес міграції клітин і клітинна кооперація в місці ушкодження неможливі без деградації частини матриксу. Водночас при активації металопротеїназ відбувається зростання та їхніх інгібіторів, оскільки доцільною є рівновага між цими антагоністами.

На 21 добу відбувалося дальше зниження MMP-9 з 572 до 261 % ($p < 0,01$). Крім TIMP-1 на зменшення ендопептидази можуть впливати γ -інтерферон, глюкокортикоїди, α_2 -макроглобулін [4]. За даними Л. М. Рогової (2011), MMP-9 має прямий корелятивний зв'язок із рівнем нейтрофілів і зворотний – із рівнем фібробластів [4].

Дані експерименту підтверджують ключову роль IL-1 β в ініціації збільшення MMP-9 при експериментальній ЧМТ. Збільшення MMP-9 і TIMP-1 у посттравматичному періоді є складовим компонентом нейрозапалення, що зумовлює як реорганізацію міжклітинного матриксу, мобілізацію різних типів лейкоцитів, так і репаративні процеси ушкодженої тканини (рис. 3).

Н. Zhang зі співавт. (2010) допускають, що ймовірним джерелом MMP-9 при ЧМТ є нейтрофіли, котрі першими надходять із системної циркуляції та інфільтрують уражену тканину мозку [12]. Тож зниження рівня MMP-9 на 21 добу може бути патогенетичним свідченням зниження гостроти запального процесу та відбудови механізмів ре-



Рис. 3. Схема зв'язків матриксної металопротеїнази MMP-9 та її інгібітора TIMP-1 у патогенезі ЧМТ.

Примітка: ГЕБ – гемато-енцефалічний бар'єр.

парації. З іншого боку, металопротеїнази є також своєрідними сигнальними молекулами, що мають здатність до активації різних клітин. Встановлено, що на мембрані нейтрофілів є рецептори до проферменту про-MMP-9, і блокада цих рецепторів призводить до порушення міграції нейтрофілів [12]. Крім того, в експериментальній роботі J. Y. Hsu зі співавт. (2008) показано, що металопротеїнази, зокрема MMP-9, беруть участь в активації, міграції астроцитів і формуванні гліальних рубців при травматичному ушкодженні спинного мозку [10].

Висновки

1. З першої доби після травми ініціація збільшення MMP-9 відбувається переважно під дією IL-1 β . Рівень TIMP-1, своєю чергою, збільшується внаслідок стрибкоподібного приросту MMP-9.

2. Динаміка IL-1 β , MMP-9 і TIMP-1 є тотожною, а складний рівень взаємозв'язків цитокінів і регуляторів реорганізації міжклітинного матриксу відіграє важливу роль у міжклітинній кооперації та розвитку нейрозапалення.

Перспективи подальших досліджень полягають у розвитку концепції нейроімунних взаємовідносин, а також вивченні реакції імунної системи та розвитку аутоімунної агресії при черепно-мозковій травмі.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Список літератури

1. Ельський В.Н. Моделирование черепно-мозговой травмы / В.Н. Ельський, С.В. Зяблицев. – Донецк : Новый мир, 2008. – 140 с.
2. Зяблицев С.В. Динаміка вмісту нейроспецифічних білків та їх утворення при експериментальній черепно-мозковій травмі / С.В. Зяблицев, Я.С. Юзьків, О.О. Дядик // Патологія. – 2016. – №1(36). – С. 49–53.
3. Победенный А.Л. Распространенность и структура черепно-мозговой травмы в крупном промышленном регионе / А.Л. Победенный // Український нейрохірургічний журнал. – 2011. – №3. – С. 32–35.
4. 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.

5. Melatonin preserves blood-brain barrier integrity and permeability via matrix metalloproteinase-9 inhibition / H. Alluri, R.L. Wilson, S.C. Anasooya et al. // PLoS One. – 2016. – Vol. 11. – №5. – e0154427.
6. Long-term rehabilitation in patients with acquired brain injury / A. Bender, C. Adrion, L. Fischer et al. // Dtsch Arztebl Int. – 2016. – Vol. 113. – №38. – P. 634–641.
7. The pattern of traumatic brain injuries: a country undergoing rapid development / A. Bener, A.O. Omar, A.E. Ahmad et al. // Brain Inj. – 2010. – Vol. 24. – №2. – P. 74–80.
8. Variation in structure and process of care in traumatic brain injury: provider profiles of european neurotrauma centers participating in the CENTER-TBI Study / M.C. Cossen,

- S. Polinder, H.F. Lingsma et al. // PLoS One. – 2016. – Vol. 11. – №8. – e0161367.
9. Matrix metalloproteinase expression in contusional traumatic brain injury: A Paired Microdialysis Study / M.R. Guilfoyle, K.L. Carpenter, A. Helmy et al. // J. Neurotrauma. – 2015. – Vol. 32. – №20. – P. 1553–1559.
 10. Matrix metalloproteinase-9 facilitates glial scar formation in the injured spinal cord / J.Y. Hsu, L.Y. Bourguignon, C.M. Adams et al. // J. Neurosci. – 2008. – Vol. 28. – №50. – P. 13467–13477.
 11. 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.
 12. 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.
- References**
1. El'skij, V. N., & Zyablicev, S. V. (2008). *Modelirovanie cherepno-mozgovoy travmy [Design of brain injury]*. Donetsk: New world. [in Ukrainian].
 2. Ziablitsev, S. V., Yuzkiv, Ya. S., & Dyadyk, O. O (2016). Dynamika vmistu neirospetsyfychnykh bilkiv ta yikh utvorennia pry eksperymentalnii cherepno-mozkovii travmi [Dynamics of neurospecifi c proteins content and their formation in experimental brain injury]. *Pathologia*, 1(36), 49–53. [in Ukrainian]. doi: 10.14739/2310-1237.2016.1.71574.
 3. Pobedyonniy A.L. (2011). Rasprostranennost' i struktura cherepno-mozgovoy travmy v krupnom promyshlennom regione [Prevalence and structure of cranio-cerebral trauma in large industrial region]. *Ukrainskyi neurokhirurhichnyi zhurnal*, 3, 32–35. [in Ukrainian].
 4. Rogova, L. N., Shesternina, N. V., Zamechnik, T. V., & Fastova, I. A. (2011). Matriksnye metalloproteinazy, ikh rol' v fiziologicheskikh i patologicheskikh processakh (obzor) [Matrix metalloproteinases, their role in physiological and pathological processes (review)]. *Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij*, XVIII(2), 86–89. [in Russian].
 5. Alluri, H., Wilson, L., Anasooya S. C., Wiggins-Dohlvik, K., Patel, S., Liu, Y., et al (2016). Melatonin preserves blood-brain barrier integrity and permeability via matrix metalloproteinase-9 inhibition. *PLoS One*, 11(5), e0154427. doi: 10.1371/journal.pone.0154427.
 6. Bender, A., Adrion, C., Fischer, L., Huber, M., Jawny, K., Straube, A., & Mansmann, U. (2016). Long-term rehabilitation in patients with acquired brain injury. *Dtsch. Arztebl. Int.*, 113(38), 634–641. doi: 10.3238/arztebl.2016.0634.
 7. Bener, A., Omar, A. O., Ahmad, A. E., Al-Mulla, F. H., & Abdul Rahman, Y. S. (2010). The pattern of traumatic brain injuries: a country undergoing rapid development. *Brain Inj.*, 24(2), 74–80. doi: 10.3109/02699050903508192.
 8. Cnossen, M. C., Polinder, S., Lingsma, H. F., Maas, A. I., Menon, D., & Steyerberg, E. W. (2016). Variation in structure and process of care in traumatic brain injury: provider profiles of european neurotrauma centers participating in the CENTER-TBI Study. *PLoS One*, 11(8), e0161367. doi: 10.1371/journal.pone.0161367.
 9. Guilfoyle, M. R., Carpenter, K. L., Helmy A., Pickard, J. D., Menon, D. K., & Hutchinson, P. J. (2015). Matrix metalloproteinase expression in contusional traumatic brain injury: A Paired Microdialysis Study. *J. Neurotrauma*, 32(20), 1553–1559. doi: 10.1089/neu.2014.3764.
 10. Hsu, J. Y., Bourguignon, L. Y., Adams, C. M., Peyrollier, K., Zhang, H., Fandel, T., et al. (2008). Matrix metalloproteinase-9 facilitates glial scar formation in the injured spinal cord. *J. Neurosci.*, 28(50), 13467–13477. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2287-08.2008.
 11. Peeters, W., van den Brande, R., Polinder, S., Brazinova, A., Steyerberg, E. W., Lingsma, H. F., & Maas, A. I. (2015). Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. *Acta Neurochir.*, 157(10), 1683–1696. doi: 10.1007/s00701-015-2512-7.
 12. 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. doi: 10.1177/1073858409355830.

Відомості про авторів:

Зяблицев С. В., д-р мед. наук, професор каф. патофізіології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна, E-mail: zsv1965@gmail.com.

Юзьків Я. С., асистент каф. патофізіології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна.

Сведения об авторах:

Зяблицев С. В., д-р мед. наук, профессор каф. патофизиологии, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина, E-mail: zsv1965@gmail.com.

Юзьков Я. С., ассистент каф. патофизиологии, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина.

Information about authors:

Ziablitsev S. V., MD, PhD, DSci, Professor of Pathophysiology Department of the O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, E-mail: zsv1965@gmail.com.

Yuzkiv Ya. S., Assistant of Pathophysiology Department of the O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Надійшла до редакції 29.06.2016 р.