Кулинич Галія Богданівна
кандидат медичних наук, доцент, завідувачка кафедри гістології, цитології та ембріології
Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Науковий керівник: Геращенко Сергій Борисович
доктор медичних наук, професор, професор кафедри гістології, цитології та ембріології
Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ НОЦИЦЕПТИВИХ ЗМІН В ДИНАМІЦІ ПЕРИФЕРИЧНОЇ ПОЛІНЕЙРОПАТІЇ, СПРИЧИНЕНОЇ ЗАСТОСУВАННЯМ ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

Хіміотерапевтичні препарати широко використовуються в клініці в якості основного засобу лікування раку [1, 2]. Ці препарати сумно відомі тим, що викликають багато серйозних побічних ефектів, які значно знижують ефективність лікування раку та якість життя пацієнтів [3-5].

Широко застосовані протипухлинні препарати основі платини (оксаліплатин, цисплатин та ін.), таксани (паклітаксел, доцетаксел), алкалоїди барвінку (вінкристин, вінбластин), інгібітори протеасом та інші є цитотоксичними та впливають на різні фази клітинного циклу, пригнічуюючи поділ ракових клітин. Але при цьому вони мають виражені побічні ефекти,

Хіміотерапевтично індукована периферична нейропатія (ХІПН) є одним із найпоширеніших ускладнень протипухлинної терапії та розвивається у значної кількості пацієнтів, які отримують паклітаксел або цисплатин. Це одне із специфічних системних ускладнень хіміотерапії, що впливає на якість життя онкологічних хворих та на можливість проведення протипухлинного лікування [6].

Формування ХІПН супроводжується поєднанням сенсорних, рухових, вегетативних і когнітивних розладів, що суттєво обмежують функціональну активність організму, порушують інтегративну регуляцію функцій та призводять до зниження якості життя [7, 8].

Важливим є розуміння патофізіологічних механізмів ХІПН. Відомими є каскадні патофізіологічні механізми запального процесу та больової реакції, вираженість якої суттєвим чином детермінує клінічний перебіг пухлинного процесу у хворих. Важливим вважаємо функціонування циклічних взаємообтяжуючих патогенетичних ланцюгів за механізмом «зачарованого

кола», грунт яких становить взаємна зворотня модуляція вираженості запальної та больової реакції.

Мета роботи – визначення змін реакції больової чутливості в динаміці відтвореної в експерименті периферичної нейротоксичності, спричиненої введенням паклітакселу та цисплатини.

Матеріали та методи.

Досліди були проведені за умов хронічного експерименту на щурах лінії Вістар, які утримувалися за умов віварію. Утримання, обробка та маніпуляції з тваринами проводились відповідно із «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», ухваленими Шостим національним конгресом з біоетики (Київ, 2019).

Периферичну нейротоксичність відтворювали роздільним та сумісним уведенням паклітакселу (ПК) та цисплатини (ЦП) [9]. Виокремлювали 4 дослідні групи по 30 щурів в кожній. 1 група – уведення ПК. 2 група – уведення ЦП. 3 група – сумісне введення ПК та ЦП. Була також контрольна група без жодних фармакологічних впливів.

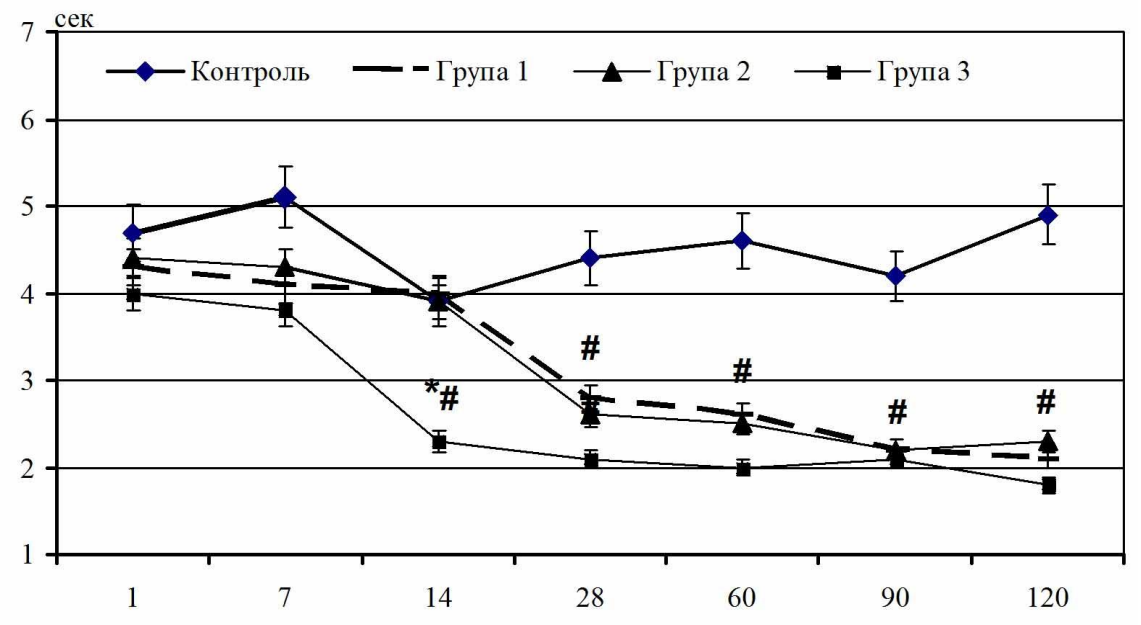
За щурами з початку досліду та введення хіміотерапевтичних препаратів спостерігали протягом 120 діб. Через 1, 7, 14, 28, 60, 90 і 120 діб після введення хіміотерапевтичних препаратів оцінювали вираженість поведінки щурів в тестах відсмикування хвоста (*tail-flick test*) та «гарячої пластини» (*hot-plate test*), які виконували за загальноприйнятою методикою [10, 11]. В тесті відсмикування хвоста визначали його латентний період із рідини з температурою в 50ºС, в тесті «гарячої пластини» визначали температуру металевої поверхні, при якій щури намагалися відсмикувати лапу або підстрибнути.

Отримані дані обчислювали статистично із застосуванням параметричного критерію Бонферонi. $p<0.05$ обирали як критерій вірогідності.

Отримані результати та їх обговорення.

Латентний період відсмикування хвоста протягом 120 діб перебігу досліду в щурів був у межах від 3.0 сек до 5.1 сек (Рис. 1). Співставні контрольним величинами досліджувані показники були зареєстровані протягом 14 діб досліду в щурів із роздільним уведенням ПК та ЦП.

Величина досліджуваного показника на 28-й добі досліду в щурів, яким уводили паклітаксел, дорівнювала 2.6±0.2 сек, що виявилося на 40.9% менше при порівнянні з аналогічним контрольним показником ($p<0.05$). У щурів із роздільним уведенням ЦП в цей терміновий інтервал величина досліджуваного показника становила 2.8±0.3 сек, що було на 36.4% менше



Позначення: за віссю ординат – показники латентного періоду відсмикування хвоста в тесті «відсмикування хвоста» у сек;
за віссю абсцис (1, 7, 14, 28, 60, 90 і 120) – доби проведення досліду.
Примітки: # – p<0.05 – достовірні відмінності досліджуваних показників порівняно з відповідними значеннями у щурів контрольної групи;
** – p<0.05 – достовірні відмінності досліджуваних показників порівняно з відповідними значеннями у щурів із роздільним введенням паклітакселу та цисплатини.*

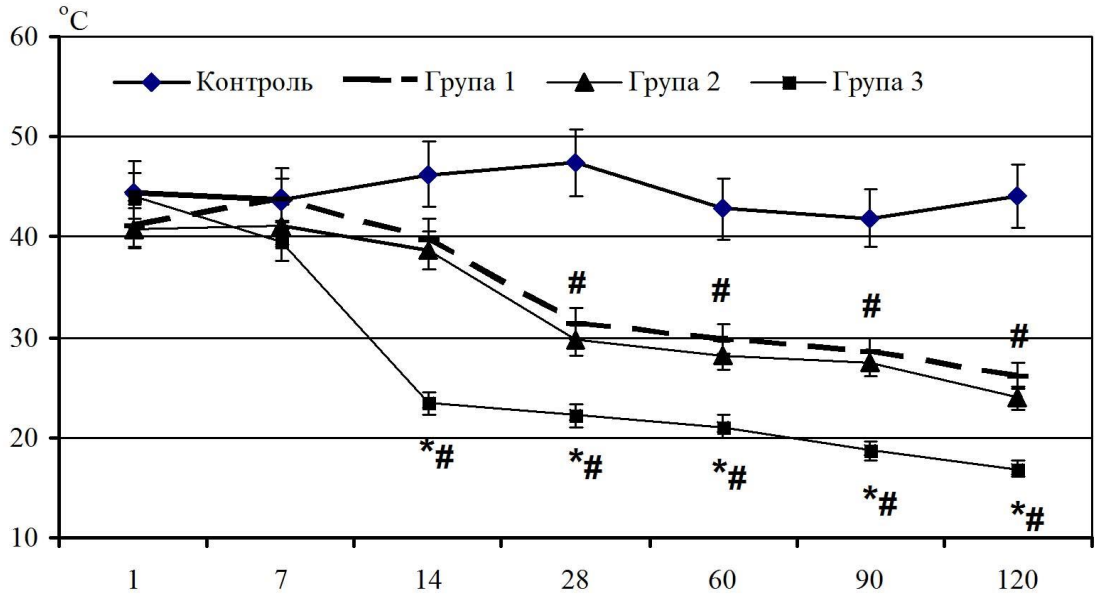
Рис. 1. **Зміни показників тесту «відсмикування хвоста» в динаміці експериментальної нейротоксичності, ініційованої роздільним та сумісним уведенням щурам цисплатини та паклітакселу**

відповідно такого показника в контролі (p<0.05). У щурів із роздільним уведенням ПК та ЦП величина досліджуваного показника була співставною, виявилася в межах від 2.1 сек до 2.6 сек, що мало суттєві розбіжності з відповідними контрольними показникам в кожний часовий інтервал досліду (у всіх випадках p<0.05).

На 14-й добі досліду латентний період відсмикування хвоста в щурів, яким сумісно уводили ПК та ЦП, становив 2.8±0.3 сек, що було на 41% менше такого показника в контролі, а також значно менше аналогічних показників у щурів, яким окремо вводили ПК та ЦП (на 42.5% та 41%, відповідно; у всіх випадках p<0.05). Подібні відмінності у досліджуваному показнику в щурів із сумісним уведенням обох хіміотерапевтичних речовин, реєстрували до кінця досліду (p<0.05).

Інтактні щури відсмикували лапи від поверхні металевої пластини в діапазоні температур від 41.9°C до 47.4°C (Рис. 2). Щури, яким сумісно

уводили ПК та ЦП, вже на 14-й добі досліду не витримували температури металевої поверхні у 23.4±2.2°С і намагалися утекти. Цей показник удвічі був менше при порівняні з аналогічними показниками температурі металевої пластини, з якої відсмикували лапи інтактні щури та щури, яким здійснювали роздільні введення досліджуваних хіміотерапевтичних препаратів (в усіх випадках $p<0.05$). Виявлена ситуація з суттєвим зменшенням температури металевої поверхні у щурів групи 3 реєструвалася до кінця досліду.



Позначення: за віссю ординат – температура металевої поверхні при відсмикуванні лапи в тесті «гарячої пластини» у °С;
за віссю абсцис (1, 7, 14, 28, 60, 90 і 120) – доби проведення досліду.
Примітки: такі ж самі, що й на Рис. 1.

Рис. 2. **Зміни показників тесту «гарячої пластини» в динаміці експериментальної нейротоксичності, ініційованої роздільним та сумісним уведенням щурам цисплатини та паклітакселу**

Досліджуваний показник у щурів із роздільним уведенням ПК та ЦП виявився співставним і, починаючи з 28-ї доби досліду, був у межах від 31.1±0.3°С (група 1) до 29.7±0.3°С (група 2), що було суттєво менше такого показника при контрольних вимірюваннях ($p<0.05$). Подібна статистична відмінність тривала до кінця досліду.

Таким чином, сукупність отриманих даних свідчить про розвиток вираженої больової реакції в щурів в динаміці відтворення хіміотерапевтичної нейротоксичності, що з фундаментальної точки зору висвітлює залежні від часу порушення сомато-сенсорної чутливості при введенні протипухлинних

препаратів. Цей висновок підтверджується в застосованих тестах «відсмикування хвоста» та «гарячої пластини».

У застосованих тестах простежується більша вираженість нейротоксичного ефекту при сумісному введенні досліджуваних хіміотерапевтичних препаратів, що підтверджується розвитком статистично залежних відмінностей на 14-й добі досліду. Співставні порушення чутливості в якості корелятів нейротоксичності, ініційованої роздільним уведенням паклітакселу та цисплатину, виявлялися, починаючи з 28-ї доби досліду. Відзначені ефекти порушення чутливості у застосованих тестах тривали до кінця досліду, що ми вважаємо в якості додаткового аргументу вираженої, агресивної та тривалої (інерційної) нейротоксичності при призначенні паклітакселу та цисплатину.

З фундаментальної точки зору виявлені порушення периферичної сомато-сенсорної чутливості мають аналогічні експериментальні та клінічні кореляти за умов гострого запального синдрому [12-14], що підтверджує наше початкове логічне припущення про спільні патофізіологічні механізми запальної відповіді та больової реакції, і висвітлює взаємозв’язки між канцерогенезом, запаленням та сенсорними дисфункціями у вигляді дизестезій. Подібні патофізіологічні висновки вважаємо важливими з точки зору перспективної розробки фармакологічної корекції та/або профілактики нейротоксичності, ініційованої введенням хіміотерапевтичних препаратів [15, 16].

Важливим вважаємо розуміння патофізіологічних механізмів ХІПН. Нейротоксичність, спричинена хіміотерапією, може впливати на будь-який нейрон в організмі безпосередньо [15-18] та опосередковано (шляхом пошкодження глії, через запалення [13, 19-21], гіперекспресію цитокінів та факторів росту [22-24], нейромедіаторні порушення [25-28] та інші механізми) і, таким чином, може суттєвим чином змінювати клінічну маніфестацію основного захворювання. Цікавим моментом є доведене співіснування патогенетичних механізмів канцерогенезу та хронічного дифузного низькоінтенсивного запалення [29]. З цього чітко виходить прозапальний механізм в якості одного із провідних патогенетичних механізмів ХІПН, відштовхуючись від чого вкрай логічно припустити протизапальні механізми реалізації нейропротекторних лікувальних та профілактичних заходів при досліджуваній патології.

Висновки. У щурів в динаміці відтворення хіміотерапевтичної нейротоксичності, ініційованої роздільним та сумісним уведенням

паклітакселу та цисплатину, реєструються виражена больова реакція та порушення сомато-сенсорної чутливості.

За умов застосованих тестів простежується більша вираженість нейротоксичного ефекту при сумісному введенні паклітакселу та цисплатину, що підтверджується розвитком залежних відмінностей на 14-й добі досліду.

Ретельне експериментальне дослідження нервової дисфункції при застосуванні хіміотерапевтичних препаратів в режимах моно- і політерапії з обов'язковим патоморфологічним підтвердженням є базисом, який дозволить обґрунтувати ефективність нової патогенетичної схеми фармакокорекції нейротоксичності, ініційованої введенням хіміотерапевтичних препаратів.

Список використаних джерел:

1. Bechakra M., Nieuwenhoff M.D., van Rosmalen J., Groeneveld G.J., Scheltens-de Boer M., Sonneveld P. et al. (2018) Clinical, Electrophysiological, and Cutaneous Innervation Changes in Patients with Bortezomib-Induced Peripheral Neuropathy Reveal Insight into Mechanisms of Neuropathic Pain. *Mol Pain*. (14), 1744806918797042.
2. Belsky J.A., Wolf K. & Setty B.A. (2020) A Case of Resolved Vincristine-Induced Constipation Following Osteopathic Medicine in a Patient with Infantile Fibrosarcoma. *J Am Osteopath Assoc*. (120), 691–695.
3. Bobylev I., Joshi A.R., Barham M., Ritter C., Neiss W.F., Hike A. et al. (2015) Paclitaxel Inhibits mRNA Transport in Axons. *Neurobiol Dis*. (82), 321–331.
4. Boehmerle W., Huehnchen P., Peruzzaro S., Balkaya M. & Endres M. (2014) Electrophysiological, Behavioral and Histological Characterization of Paclitaxel, Cisplatin, Vincristine and Bortezomib-Induced Neuropathy in C57Bl/6 Mice. *Sci Rep*. (4), 6370.
5. Branca J.J.V., Maresca M., Morucci G., Becatti M., Paternostro F., Gulisano M. et al. (2018) Oxaliplatin-induced Blood Brain Barrier Loosening: a New point of View on Chemotherapy-Induced Neurotoxicity. *Oncotarget*. (9), 23426–23438.
6. Hershman D.L., Weimer L.H. & Wang A. (2011) Association between patient reported outcomes and quantitative sensory tests for measuring long-term neurotoxicity in breast cancer survivors treated with adjuvant paclitaxel chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. (125), 767-774.
7. Cavaletti G. & Marmiroli P. (2018) Pharmacotherapy options for managing chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. (19), 113–121.
8. Starobova H. & Vetter I. (2017) Pathophysiology of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Front Mol Neurosci*. (10), 174.
9. Carozzi V.A., Chiorazzi A., Canta A., Oggioni N., Gilardini A., Rodriguez-Menendez V. et al. (2009) Effect of the chronic combined administration of cisplatin and paclitaxel in a rat model of peripheral neurotoxicity. *Eur J Cancer*. (45), 656–665.
10. Ядловський О.Е., Суворовіа З.С. & Науменко М.В. (2020) Особливості використання тесту «Гаряча пластина» у фармакологічних дослідженнях. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. (14), 177–184.
11. Singh P., Kongara K., Harding D., Ward N., Dukkipati V.S.R, Johnson C. & Chambers P. (2018) Comparison of electroencephalographic changes in response to acute electrical and thermal stimuli with the tail flick and hot plate test in rats administered with opiorphin. *BMC Neurol*. (18), 43.
12. Rytter H., Naimi S., Wu G., Lewis J., Duquesnoy M., Vigué L. et al. (2025) In vitro microbiota model recapitulates and predicts individualised sensitivity to dietary emulsifier. *Gut*. (74), 761-774.
13. Vastyanov R.S., Stoyanov O.M., Babienko V.V., Hruzevskiy O.A., Talalayev K.O., Kirchev V.V. et al. (2024) Plasma rich platelets anti-inflammatory effect in conditions of carrageenan-induced paw edema in rats. *World of Medicine and Biology*. (90), 170-175.
14. Yu F.X., Lee P.S.Y., Yang L., Gao N., Zhang Y., Ljubimov A.V. et al. (2022) The impact of sensory neuropathy and inflammation on epithelial wound healing in diabetic corneas. *Prog Retin Eye Res*. (89), 101039.
15. Вастьянов Р.С., Стоянов А.Н. & Бакуменко И.К. (2015) Системная патологическая дезинтеграция при хронической ишемии мозга. Экспериментально-клинические аспекты. Saarbrucken: LAP Lambert Academic Publishing. 169.
16. Moroz V.M., Shandra O.A., Vastyanov R.S., Yoltukhivsky M.V. & Omelchenko O.D. (2016) Physiology. Vinnytsia : Nova Knyha. 722.

17. Shandra A.A., Godlevsky L.S. & Vastyanov R.S. (2009) Epileptic and antiepileptic systems interrelation as the systemic indicator of the complexity of epileptic activity manifestation. Pan-Brain Abnormal Neural Network in Epilepsy. Ed. by Feng Ru Tang. Singapore : Research Signpost. 99-120.
18. Tiron O.I., Vastyanov R.S., Shapovalov V.Yu., Yatsyna O.I. & Kurtova M.M. (2022) Pathophysiological mechanisms of thyroid gland hormonal dysregulation during experimental thermal exposure. *World of Medicine and Biology*. 82), 246-251.
19. Вастьянов Р.С., Олейник А.А. & Шандра А.А. (2006) Взаємозв'язок епілепсії та запалення. *Інтегративна антропологія*. (7), 34–41.
20. Вастьянов Р.С., Стоянов О.М., Золотарьова Н.А., Бабієнко В.В., Грузевський О.А. & Кірчев В.В. (2024) Збагачена тромбоцитами плазма посилює протизапальний ефект елагової кислоти при карагенан-спричиненому ексудативному запаленні. *Медична наука України*. (20), 56-66.
21. Вастьянов Р.С., Стоянов О.М., Кірчев В.В., Лапшин Д.Є., Поспєлов О.М., Бабій В.П. & Остапенко І.О. (2024) Зміни больової реакції та холодової алодинії під впливом збагаченої тромбоцитами плазми та елагової кислоти за умов гострого карагенан-індукованого запалення. *Актуальні питання транспортної медицини*. (78), 155-163.
22. Вастьянов Р.С. & Олейник А.А. (2007) Нейротропные эффекты цитокинов и факторов роста. *Успехи физиологических наук*. (38), 39–54.
23. Олейник А.А. & Вастьянов Р.С. (2008) Рецепторы и механизмы реализации нейротропных эффектов цитокинов и факторов роста. *Успехи физиологических наук*. (39): 47–57.
24. Luijtelaar G., Vychrestyuk S., Verbeek G., Vastyanov R., Shandra A., Coenen A. & Godlevsky L. (2004) The role of cytokines in absence epilepsy. The WAG/Rij model of absence epilepsy: The Nijmegen – Russion Federation Papers / [Eds. G. Luijtelaar, S. Chepurnov et al.]/. – Nijmegen : Nijmegen Univ. Press. 199-215.
25. Вастьянов Р.С., Топал М.М., Стоянов О.М., Брошков М.М., Галузінська М.І., Левковська В.Ю. & Шпота О.Є. Нейрофармакологічний аналіз модуляції активності хвостатого ядра при хронічній судомній активності. *Світ медицини та біології*. (67), 126-133.
26. Shandra A.A., Godlevsky L.S., Vastyanov R.S., Brusentsov A.I., Mikhaleva I.I., Prudchenko I.A. & Zaporozhan V.N. (1996) Effect of intranigral dosage with delta sleep-inducing peptide and its analogs on movement and convulsive activity in rats. *Neurosci. Behav. Physiol*. (26), 567-571.
27. Shandra A.A., Godlevsky L.S., Brusentsov A.I., Vastyanov R.S., Karlyuga V.A., Dzygal A.F. & Nikel B. (1998) Effects of delta-sleep-inducing peptide in cerebral ischemia in rats. *Neurosci. Behav. Physiol*. (28), 443-446.
28. Shandra A.A., Godlevskii L.S., Brusentsov A.I., Petrashevich V.P., Vastyanov R.S., Nikel B. & Mikhaleva I.I. (1998) Delta-sleep-inducing peptide and its analogs and the serotoninergic system in the development of anticonvulsive influences. *Neurosci. Behav. Physiol*. (28): 521-526.
29. Galdiero M.R., Marone G. & Mantovani A. (2018) Cancer Inflammation and Cytokines. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. (10), 028662.