

<https://doi.org/10.33647/2074-5982-20-3-61-65>



СОВРЕМЕННЫЕ ЖИВОТНЫЕ МОДЕЛИ ХИМИОИНДУЦИРОВАННОЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

В.А. Приходько^{1,2*}, Т.М. Матузок^{1,2}, С.В. Оковитый¹

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»
Минздрава России

197376, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А

² ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева» РАН

197376, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12, лит. А

Химиоиндуцированная периферическая нейропатия (ХИПН) является частым осложнением противоопухолевой химиотерапии, с трудом поддающимся коррекции у значительной части пациентов. Настоящий обзор посвящен современным моделям ХИПН на грызунах с использованием противоопухолевых средств различных групп.

Ключевые слова: химиоиндуцированная периферическая нейропатия, периферические полинейропатии, токсические полинейропатии, противоопухолевые средства

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Приходько В.А., Матузок Т.М., Оковитый С.В. Современные животные модели химиоиндуцированной периферической полинейропатии. *Биомедицина*. 2024;20(3):61–65. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-20-3-61-65>

Поступила 15.04.2024

Принята после доработки 03.06.2024

Опубликована 10.09.2024

CURRENT ANIMAL MODELS OF CHEMOTHERAPY-INDUCED PERIPHERAL POLYNEUROPATHY

Veronika A. Prikhodko^{1,2*}, Tatyana M. Matuzok^{1,2}, Sergey V. Okovitiy¹

¹ Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia
197376, Russian Federation, Saint Petersburg, Professora Popova Str., 14, lit. A

² N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences
197376, Russian Federation, Saint Petersburg, Akademika Pavlova Str., 12, lit. A

Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) is a common complication of antineoplastic chemotherapy. In a large number of patients, this complication is highly persistent to treatment. The present review is focused on current rodent CIPN models using antineoplastic agents of different groups.

Keywords: chemotherapy-induced peripheral neuropathy, peripheral polyneuropathies, toxic neuropathies, antineoplastic agents

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Prikhodko V.A., Matuzok T.M., Okovitiy S.V. Current Animal Models of Chemotherapy-Induced Peripheral Polyneuropathy. *Journal Biomed*. 2024;20(3):61–65. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-20-3-61-65>

Submitted 15.04.2024

Revised 03.06.2024

Published 10.09.2024

Введение

Химиоиндуцированная полинейропатия (ХИПН) является одним из специфических осложнений противоопухолевой химиотерапии, диагностируемым у 68% пациентов в течение первого месяца, у 60% — через 3 мес., и у 30% — через 6 и более мес. после начала терапии [6]. Наиболее часто ХИПН выявляется у больных, получающих препараты платины (70–100%), таксаны (11–87%), винкаалкалоиды (20%), иммуномодуляторы группы талидомида (20–60%), ингибиторы протеасом (20–30%) и эпотилоны (60–65%). Резистентная к лечению ХИПН часто становится причиной необходимости снижения дозы химиотерапевтического препарата или его отмены, что отражается на прогнозе заболевания и выживаемости пациентов [1].

Таким образом, вопрос изучения патогенетических особенностей и возможностей коррекции ХИПН по-прежнему стоит остро, что требует разработки и валидации клинически релевантных моделей этого состояния. Настоящий обзор посвящён актуальным животным моделям ХИПН, основанным на использовании противоопухолевых средств различных классов.

Препараты платины (цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин) реализуют свою противоопухолевую активность за счёт содержания образования при участии платины координационные связи между двумя основаниями ДНК (преимущественно гуаниновыми), что приводит к нарушению репликации и транскрипции, задержке клеточного цикла и апоптозу. Данные препараты демонстрируют большую универсальность при лечении злокачественных новообразований, включая саркомы, карциномы и лимфомы [2]. ХИПН на фоне их приёма развивается вследствие повре-

ждения ДНК в телах спинальных ганглиев и митохондриях, приводящего к оксидативному стрессу. Также известно, что возникающие обратимые острые симптомы ХИПН на фоне приёма оксалиплатина связаны с дисфункцией потенциалзависимых Na^+ -каналов аксонов [4].

ХИПН, вызываемая препаратами платины, является хронической, дозозависимой, развивается вследствие преимущественного поражения тел нейронов с последующей аксональной дегенерацией и носит сенсорный характер. Для оксалиплатина также характерна острая нейропатия, проявляющаяся холодовой дистальной дизестезией и парестезией. У животных наблюдали механическую аллодинию, сенсомоторные нарушения, термическую гипер- и гипоалгезию [3]. Более выраженное нейротоксическое действие среди препаратов платины оказывает цисплатин; карбоплатин вызывает ХИПН только в высоких дозах [4].

Таксаны (паклитаксел, доцетаксел) — производные дитерпенов, используемые для лечения рака молочной железы, яичников, лёгких, простаты и поджелудочной железы [1]. Таксаны усиливают процесс полимеризации тубулина и стабилизируют образующиеся микротрубочки, нарушая формирование веретена деления и ингибируя митоз [2]. Предполагается, что нейротоксичность таксанов обусловлена нарушением аксонального транспорта из-за чрезмерной полимеризации тубулина, а также патологическими изменениями в телах ганглиев дорсальных корешков спинного мозга [4]. ХИПН на фоне приёма таксанов носит преимущественно сенсорный характер, сопровождается поражением толстых миелинизированных волокон, развитием гипер- и гипоалгезии, механической аллодинии и нарушением сенсомоторной коор-

динации [3]. Наибольшей нейротоксичностью обладает паклитаксел [4].

Винкаалкалоиды (винкристин, винбластин, винорелбин, виндезин, винфлунин) — цитостатические средства, используемые в рамках режимов полихимиотерапии для лечения гемобластозов, эмбриональных опухолей, сарком и других видов злокачественных новообразований. Основным механизмом действия винкаалкалоидов является блокада полимеризации тубулина и сборки микротрубочек, что приводит к остановке митоза в метафазе и последующему апоптозу клетки. В клетках нервной системы винкаалкалоиды нарушают аксональный транспорт и функцию митохондрий, изменяют экспрессию мембранных потенциалзависимых ионных каналов, вызывают гипервозбудимость нейронов и нейровоспалительную реакцию [5].

ХИПН, вызываемая винкаалкалоидами, проявляется дозозависимо, развивается преимущественно по аксональному типу и носит сочетанный сенсомоторный характер с тенденцией к более раннему проявлению сенсорных симптомов [4]. В экспериментах на животных выявляются механическая аллодиния, аномалии походки, затрагивающие в первую очередь задние конечности, поражение толстых миелинизированных волокон и уменьшение амплитуд сенсорных ответов [2]. Наибольшей нейротоксичностью среди препаратов класса обладают винкристин и виндезин [4].

Талидомид — производное глутаримида, обладающее среди прочего иммуномодулирующей и антиангиогенной активностью, что обуславливает его применение в онкологии для лечения множественной миеломы. Талидомид нарушает кровообращение в эндоневральных капиллярах, а также угнетает сигнальные пути фактора роста нервов (NGF) [5]. ХИПН при введении талидомида является преимущественно аксональной, сенсорной с равновыраженным поражением толстых и тонких миелини-

зированных волокон. Противоопухолевые иммуномодуляторы нового поколения (леналидомид, помалидомид) имеют сравнительно меньшую нейротоксичность и реже становятся причиной ХИПН [3].

Бортезомиб — первый представитель класса ингибиторов протеасомы 26S, применяемый для терапии множественной миеломы и мантийноклеточной лимфомы. Бортезомиб вызывает накопление аберрантных белков в соме и аксоплазме нейронов, нарушает аксональный транспорт и митохондриальную функцию, вызывает стабилизацию микротрубочек, оксидативный стресс, активацию глиальных клеток и нейровоспаление [5]. ХИПН, вызываемая бортезомибом, чаще всего является аксональной (возможны и явления демиелинизации), симметричной, дистальной и со временем прогрессирует в проксимальном направлении. Её проявления носят преимущественно сенсорный характер и у животных включают механическую и холодовую аллодинию и механическую гипералгезию; при морфологическом исследовании выявляется поражение тонких миелинизированных волокон в большей степени, чем толстых. Карфилзомиб и иксазомиб вызывают ХИПН значительно реже [2].

Другие средства, которые продемонстрировали способность вызывать ХИПН в экспериментах на животных, включают ингибиторы топоизомераз (этопозид), антимиелотины (метотрексат), противоопухолевые антибиотики (доксорубицин, салиномицин), ингибиторы киназ (сорафениб), эпотилоны (иксабепилон), антагонисты ростовых факторов (сурамин) [3]. Сравнительная характеристика описанных в литературе моделей ХИПН представлена в таблице.

Выводы

Животные модели ХИПН представляют значительный интерес для современной нейрофизиологии и фармакологии.

Таблица. Сравнительная характеристика моделей химиоиндуцированной периферической нейропатии на грызунах [2, 3, 5]

Table. Comparative characteristics of models of chemically induced peripheral neuropathy in rodents [2, 3, 5]

Препарат	КД, мг/кг		Пути введения	Характер поражения			Нейропатия	
	Крысы	Мыши		АП	МП	НП	МНП	СНП
Препараты платины								
Цисплатин	0,05–112	10–42	В/в, в/б	+	+	+		+
Оксалиплатин	0,002–90	3–30	В/б, в/в, п/к	+		+		+
Карбоплатин	90–135	40	В/в, в/б	+		+		+
Таксаны								
Паклитаксел	2,68–64	4–180	В/б, п/к, в/в	+	+	+	+	+
Доцетаксел	10–50	15–50	В/в, в/б	+	+	+	+	+
Винкаалкалоиды								
Винкристин	0,42–1,4	0,01–34	В/в, в/б, п/к	+			+	+
Винорелбин		10–20	В/в	+				+
Иммуномодуляторы								
Талидомид	12 000	1–100	П/о, в/б	+				+
Леналидомид		1–100	В/б	+				+
Помалидомид		1–100	В/б	+				+
Ингибиторы протеасомы								
Бортезомиб	1–4,8	0,2–12	В/в, в/б, п/к	+	+	+		+
Другие								
Доксорубицин	10		П/к	+		+	+	+
Иксабепилон		9–18	В/в	+		+		+
Метотрексат	0,5		В/б	+				+
Салиномицин		140	П/к	+	+		+	+
Сорафениб	140–2240		В/в, в/б, п/о	+				+
Сурамин	200–500	250	В/б	+	+	+	+	+
Этопозид		88	В/в	+	+	+	+	+

Примечание: КД — кумулятивная доза, АП — аксонопатия, МП — миелинопатия, НП — нейронопатия, МНП — моторная нейропатия, СНП — сенсорная нейропатия, в/в — внутривенно, в/б — внутрибрюшинно, п/о — перорально, п/к — подкожно.

Note: КД — cumulative dose, АП — axonopathy, МП — myelinopathy, НП — neuronopathy, МНП — motor neuropathy, СНП — sensory neuropathy, в/в — intravenous, в/б — intraperitoneal, п/о — orally, п/к — subcutaneous.

Наиболее часто с этой целью применяются препараты платины, таксаны и винкаалкалоиды, однако имеются сообщения и о других средствах, способных вызывать ХИПН у грызунов. Описанные в литературе моде-

ли характеризуются высокой гетерогенностью режимов индукции ХИПН и различной степенью клинической релевантности, что создаёт предпосылки для их дальнейшего изучения и валидации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Banach M., Juranek J.K., Zygulska A.L. Chemotherapy-induced neuropathies — a growing problem for patients and health care providers. *Brain Behav.* 2016;7(1):e00558. DOI: 10.1002/brb3.558
2. Boehmerle W., Huehnchen P., Peruzzaro S., Bal-kaya M., Endres M. Electrophysiological, behavioral and histological characterization of paclitaxel, cisplatin, vincristine and bortezomib-induced neuropathy in C57Bl/6 mice. *Sci. Rep.* 2014;4:6370. DOI: 10.1038/srep06370
3. Gadgil S., Ergün M., van den Heuvel S.A., van der Wal S.E., Scheffer G.J., Hooijmans C.R. A systematic summary and comparison of animal models for chemotherapy induced (peripheral) neuropathy (CIPN). *PLoS One.* 2019;14(8):e0221787. DOI: 10.1371/journal.pone.0221787
4. Grisold W., Cavaletti G., Windebank A.J. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: Diagnosis, treatment, and prevention. *Neuro Oncol.* 2012;14(Suppl 4):iv45–iv54. DOI: 10.1093/neuonc/nos203
5. Malacrida A., Meregalli C., Rodriguez-Menendez V., Nicolini G. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and changes in cytoskeleton. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(9):2287. DOI: 10.3390/ijms20092287
6. Seretny M., Currie G.L., Sena E.S., Ramnarine S., Grant R., MacLeod M.R., Colvin L.A., Fallon M. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain.* 2014;155(12):2461–2470. DOI: 10.1016/j.pain.2014.09.020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Приходько Вероника Александровна*, к.б.н., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН;
e-mail: veronika.prihodko@pharminnotech.com

Veronika A. Prikhodko*, Cand. Sci. (Biol.), Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia, N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: veronika.prihodko@pharminnotech.com

Матузок Татьяна Максимовна, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН;
e-mail: matuzok.tatyana@pharminnotech.com

Tatyana M. Matuzok, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia, N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: matuzok.tatyana@pharminnotech.com

Оковитый Сергей Владимирович, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;
e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com

Sergey V. Okovityi, Dr. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author