

ПОДХОДЫ К МОДЕЛИРОВАНИЮ ПАКЛИТАКСЕЛ-ИНДУЦИРОВАННОЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ У КРЫС И МЫШЕЙ

Е.А. Иванова, С.К. Мамонова*, Л.Г. Колик

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»

125315, Российская Федерация, Москва, ул. Балтийская, 8

Периферическая нейропатия относится к наиболее частым нежелательным эффектам химиотерапии, в т.ч. препаратов из группы таксанов. Паклитаксел — цитостатический противоопухолевый препарат, механизм действия которого связан со стабилизацией полимеризации микротрубочек, вызывающей остановку митоза с последующей апоптотической гибелью клеток. Необходимость разработки новых подходов к предупреждению и ослаблению лекарственно-индуцированной периферической нейропатии определяет актуальность изучения особенностей ее моделирования на лабораторных животных. Цель работы — изучить современные методы моделирования паклитаксел-индуцированной нейропатии и выявить факторы, влияющие на выраженность нарушения болевой чувствительности у животных. Анализ данных экспериментальных статей баз данных PubMed и Google Scholar показал, что на сегодняшний день для моделирования паклитаксел-индуцированной нейропатии наиболее часто используют повторные внутривенные инъекции цитостатика, имитирующие химиотерапию у людей, которые вводят животным в дозах от 2 до 8 мг/кг. При оценке гендерных и возрастных различий в проявлении симптомов паклитаксел-индуцированной нейропатии выявлено, что они более характерны для мышей по сравнению с крысами и более выражено проявляются у молодых животных. Таким образом, при моделировании паклитаксел-индуцированной нейропатии у крыс и мышей необходимо учитывать вид, линию, пол и возраст животных, дозу и схему введения цитостатика. Предотвращение дегенерации аксонов, вызванной химиотерапией, может оказаться новым перспективным направлением исследований для разработок лекарственных средств.

Ключевые слова: периферическая нейропатия, паклитаксел, паклитаксел-индуцированная нейропатия, крысы, мыши

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ГЗ № FGFG-2024-0001).

Для цитирования: Иванова Е.А., Мамонова С.К., Колик Л.Г. Подходы к моделированию паклитаксел-индуцированной периферической нейропатии у крыс и мышей. *Биомедицина*. 2025;21(4): 91–95. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-91-95>

Поступила 18.04.2025

Принята после доработки 28.10.2025

Опубликована 10.12.2025

MODELING APPROACHES FOR PACLITAXEL-INDUCED PERIPHERAL NEUROPATHY IN RATS AND MICE

Elena A. Ivanova, Svetlana K. Mamonova*, Larisa G. Kolik

Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies
125315, Russian Federation, Moscow, Baltiyskaya Str., 8

Peripheral neuropathy is one of the most common adverse effects of chemotherapeutic drugs, including taxanes. Paclitaxel is a cytostatic antitumor drug whose mechanism of action is associated with the stabilization of microtubule polymerization, causing mitosis arrest followed by apoptotic cell death. The need to develop new approaches to preventing and alleviating drug-induced peripheral neuropathy makes the study of its modeling features in laboratory animal particularly relevant. This work analyzes modern approaches to the modeling of paclitaxel-induced neuropathy and identifies factors influencing the severity of pain sensitivity in animals. A review of experimental articles retrieved from the PubMed and Google Scholar databases showed that, at present, repeated intraperitoneal injections of the cytostatic at doses from 2 to 8 mg/kg, simulating chemotherapy in humans, are most often used to model paclitaxel-induced neuropathy. When assessing sex and age differences in the manifestation of symptoms of paclitaxel-induced neuropathy, they were found to be more pronounced in mice compared to rats, being more pronounced in young animals. Thus, when modeling paclitaxel-induced neuropathy in rats and mice, it is necessary to take into account the species, strain, sex and age of animals, the dose and dosing schedule of the cytostatic. Prevention of axonal degeneration caused by chemotherapy may be a new promising direction of research for drug development.

Keywords: peripheral neuropathy, paclitaxel, paclitaxel-induced neuropathy, rats, mice

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

Funding: the work was carried out with the support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (state assignment No. FGFG-2024-0001).

For citation: Ivanova E.A., Mamonova S.K., Kolik L.G. Modeling Approaches for Paclitaxel-Induced Peripheral Neuropathy in Rats and Mice. *Journal Biomed.* 2025;21(4):91–95. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-91-95>

Submitted 18.04.2025

Revised 28.10.2025

Published 10.12.2025

Согласно данным ВОЗ, опубликованным в 2022 г., число больных онкологическими заболеваниями составляет около 20 млн человек [15]. Прогресс в ранней диагностике и фармакотерапии способствует повышению доли выживших пациентов. Вместе с тем с ростом применения противоопухолевых препаратов увеличивается частота вызываемых ими ятрогенных эффектов. Периферическая нейропатия относится к наиболее частым нежелательным эффектам химиотерапии (ее страдают более 60% пациентов, получивших противоопухолевую терапию) и отличается высокой фармакорезистентностью [12]. Необходимость разработки новых подходов к предупреждению и ослаблению лекарственно-индуцированной периферической нейропатии определяет актуальность изучения особенностей ее моделирования на лабораторных животных.

Паклитаксел (ПАК) — первый препарат в классе таксанов, открытый более 60 лет назад. ПАК обладает цитотоксическим действием, механизм действия которого связан со стабилизацией полимеризации микротрубочек, вызывающей остановку митоза с последующей апоптотической гибелью клеток. В клинических условиях ПАК вводят внутривенно в виде инфузии, наиболее применяемыми схемами терапии являются введение инфузии ПАК один раз в неделю или один раз в три недели [8].

Цель работы — изучить современные методы моделирования ПАК-индуцированной нейропатии и выявить факторы, влияющие на выраженность нарушения болевой чувствительности у животных.

Поиск статей, в которых опубликованы результаты экспериментальных исследо-

ваний, описывающих моделирование паклитаксел-индуцированной химиотерапии у крыс и мышей и влияние на нее исследуемых средств, осуществлялся в базах данных PubMed и Google Scholar.

Химиотерапевтические препараты группы таксанов — противоопухолевые средства, характерным дозозависимым побочным эффектом которых является периферическая нейропатия. Нейропатическая боль у людей проявляется позитивными и негативными симптомами. К позитивным симптомам (патологически усиленным проявлениям болевой чувствительности) относятся: гипералгезия, аллодиния, дизестезия, парестезия, спонтанная боль. К негативным симптомам (симптомам снижения чувствительности) обычно относят неврологические сенсорные дефициты в болезненной области (гипо- и анальгезию; гипо- и анестезию), которые часто сопровождаются двигательными и когнитивными нарушениями [14].

В эксперименте ПАК-индуцированная нейропатия воспроизводит позитивные симптомы нейропатической боли, и ее моделируют на крысах и мышах [1]. В первых исследованиях ПАК-индуцированной нейропатии ПАК вводили крысам субперинеурально, что вызывало демиелинизацию, аксональный отек и дистальную дегенерацию нерва [10]. Однако при таком подходе не воспроизводилась динамика развития ПАК-индуцированной нейропатии у человека, поэтому в дальнейшем перешли к применению внутрибрюшинных (в/б) и внутривенных инъекций ПАК. В настоящее время наиболее часто используют повторные в/б инъекции, имитирующие химиотерапевтическую терапию у пациентов [1, 5]. В зависимости от задач исследования ПАК используют в дозах от 0,1 до 60 мг/кг [1, 4, 5], причем в большинстве экспериментальных работ цитостатик вводят животным в дозе от 2 до 8 мг/кг [1].

Установлено, что на выраженность симптомов у мышей с ПАК-индуцированной нейропатией влияют линия, пол и возраст животных. Так, у мышей линии DBA/2 более выражено повышается чувствительность к механическому раздражителю, чем у мышей C57BL/6; самцы мышей с ПАК-индуцированной нейропатией в целом более чувствительны к механической стимуляции, чем самки [13]. У молодых животных (ПНД 31) наблюдается более выраженная механическая и тепловая гипералгезия, чем у взрослых (ПНД 90–120) [11]. Исследование болевой реакции у самцов и самок крыс с ПАК-индуцированной нейропатией не выявило гендерных различий ни в скорости нарастания и выраженности позитивных симптомов нейропатической боли, ни в ответе на применение анальгетических препаратов *per se* [6, 10]. В целом анализ данных литературы свидетельствует о наличии более выраженных гендерных различий у мышей по сравнению с крысами и возможности использования самцов крыс для моделирования ПАК-индуцированной нейропатии для скрининговых исследований биологически активных веществ.

ПАК снижает порог чувствительности к механической стимуляции лап крыс в тесте фон Фрея уже через 1 ч после однократного в/б введения крысам в дозе 1 мг/кг, и этот эффект сохраняется в течение 24 ч. ПАК при ежедневном в/б введении в дозах 0,1, 0,5 и 1 мг/кг дозозависимо уменьшает болевой порог у крыс с максимальной выраженностью эффекта на 5-й день его введения и восстановлением чувствительности животных спустя две недели после окончания его курсового применения [4]. Однако внутривенное введение ПАК в дозе 10 мг/кг один раз в неделю на протяжении четырех недель самкам крыс Wistar снижает порог чувствительности к механической стимуляции только через четыре, но не две недели после введения [9].

ПАК при в/б введении хорошо переносится крысами при его первых введениях, однако после четвертой/пятой инъекции повышается вероятность развития асцита у животных. У крыс с ПАК-индуцированной нейропатией регистрируют патологические изменения в основном в периферических нервах, но они также присутствуют в вентральных и дорзальных спинальных корешках и волокнах задних столбов спинного мозга [2].

Поскольку химиотерапевтические препараты наносят необратимый вред периферическим нервам, повреждая микротрубочки, нарушая аксональный транспорт, вызывая гибель нейрональных клеток в результате их цитотоксического воздействия [7, 8], при воспроизведении ПАК-индуцированной периферической нейропатии у лабораторных животных, помимо опытов *in vivo*, целесообразно проводить количественную оценку диаметра аксонов, иммуногистохимический анализ биоптатов кожи и нервов, определение потенциала

действия и проводимости чувствительных нейронов, ультраструктурный морфометрический анализ и т.д. [3].

Выводы

Вызванная химиотерапией периферическая нейропатия, характеризующаяся повреждением периферических нервов с последующим нарушением сенсорных функций, считается одним из самых серьезных и непредсказуемых побочных эффектов современных противоопухолевых препаратов, включая ПАК. При моделировании ПАК-индуцированной нейропатии для изучения механизма ее формирования и поиска средств фармакологической коррекции необходимо учитывать вид, линию, пол и возраст животных, дозу и схему введения цитостатика, в т.ч. кратность его инъекций. Предполагается, что предотвращение дегенерации аксонов, вызванных химиотерапией, может оказаться новым перспективным направлением исследований для разработок лекарственных средств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Bacalhau C., Costa-Pereira J.T., Tavares I. Preclinical research in paclitaxel-induced neuropathic pain: a systematic review. *Front. Vet. Sci.* 2023;10:1264668. DOI: 10.3389/fvets.2023.1264668.
2. Cavaletti G., Tredici G., Braga M., Tazzari S. Experimental peripheral neuropathy induced in adult rats by repeated intraperitoneal administration of taxol. *Exp. Neurol.* 1995;133(1):64–72. DOI: 10.1006/exnr.1995.1008.
3. Chine V.B., Au N.P.B., Kumar G., Ma C.H.E. Targeting Axon Integrity to Prevent Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Mol. Neurobiol.* 2019;56(5):3244–3259. DOI: 10.1007/s12035-018-1301-8.
4. Dina O.A., Chen X., Reichling D., Levine J.D. Role of protein kinase Cepsilon and protein kinase A in a model of paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy in the rat. *Neuroscience.* 2001;108(3):507–515. DOI: 10.1016/s0306-4522(01)00425-0.
5. Höke A., Ray M. Rodent models of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *ILAR J.* 2014;54(3):273–281. DOI: 10.1093/ilar/ilt053.
6. Hwang B.Y., Kim E.S., Kim C.H., Kwon J.Y., Kim H.K. Gender differences in paclitaxel-induced neuropathic pain behavior and analgesic response in rats. *Korean J. Anesthesiol.* 2012;62(1):66–72. DOI: 10.4097/kjae.2012.62.1.66.
7. Jaggi A.S., Singh N. Mechanisms in cancer-chemotherapeutic drugs-induced peripheral neuropathy. *Toxicology.* 2012;291(1–3):1–9. DOI: 10.1016/j.tox.2011.10.019.
8. Joerger M. Treatment regimens of classical and newer taxanes. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;77(2):221–233. DOI: 10.1007/s00280-015-2893-6.
9. Meregalli C., Monza L., Chiorazzi A., Scali C., Guarnieri C., Fumagalli G., Alberti P., Pozzi E., Canta A., Ballarini E., Rodriguez-Menendez V., Oggioni N., Cavaletti G., Marmiroli P. Human Intravenous Immunoglobulin Alleviates Neuropathic Symptoms in a Rat Model of Paclitaxel-Induced Peripheral Neurotoxicity. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(3):1058. DOI: 10.3390/ijms22031058.
10. Røytta M., Raine C.S. Taxol-induced neuropathy: chronic effects of local injection. *J. Neurocytol.* 1986;15(4):483–496. DOI: 10.1007/BF01611731.
11. Ruiz-Medina J., Baulies A., Bura S.A., Valverde O. Paclitaxel-induced neuropathic pain is age dependent and devolves on glial response. *Eur. J.*

- Pain*. 2013;17(1):75–85. DOI: 10.1002/j.1532-2149.2012.00172.x.
12. Salat K. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: part 1-current state of knowledge and perspectives for pharmacotherapy. *Pharmacol. Rep.* 2020;72(3):486–507. DOI: 10.1007/s43440-020-00109-y.
13. Smith S.B., Crager S.E., Mogil J.S. Paclitaxel-induced neuropathic hypersensitivity in mice: responses in 10 inbred mouse strains. *Life Sci.* 2004;74(21):2593–2604. DOI: 10.1016/j.lfs.2004.01.002.
14. Zilliox L.A. Neuropathic Pain. *Continuum* (Minneapolis, Minn). 2017;23(2, Selected Topics in Outpatient Neurology):512–532. DOI: 10.1212/CON.0000000000000462.
15. https://geo.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Иванова Елена Анатольевна, канд. фарм. н., ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;
e-mail: ivanova_ea@academpharm.ru

Elena A. Ivanova, Cand. Sci. (Pharm.), Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies;
e-mail: ivanova_ea@academpharm.ru

Мамонова Светлана Константиновна*, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;
e-mail: mamonova_sk@academpharm.ru

Svetlana K. Mamonova*, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies;
e-mail: mamonova_sk@academpharm.ru

Колик Лариса Геннадьевна, д.б.н., проф. РАН, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;
e-mail: kolik_lg@academpharm.ru

Larisa G. Kolik, Dr. Sci. (Biol.), Prof. of the RAS, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies;
e-mail: kolik_lg@academpharm.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author