

MEDICINE AND PHARMACY

Динаміка Змін Показників Холодової Алодинії в Динаміці Нейротоксичності, Індукованої Роздільним та Сумісним Введенням Паклітакселу та Цисплатини

Кулинич Галія Богданівна¹ 

¹ кандидат медичних наук, доцент, завідувачка кафедри гістології, цитології та ембріології
Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Анотація. Хіміотерапевтичні препарати широко використовуються в клініці при лікуванні раку. Проте, за умов хіміотерапії можуть розвиватися серйозні побічні ефекти, які суттєво знижують ефективність лікування раку. Мета роботи – визначення показників холодової алодинії в динаміці нейротоксичності, індукованої роздільним та сумісним введенням паклітакселу та цисплатини. Доведено розвиток больової реакції та порушення сомато-сенсорної чутливості в динаміці відтворення хіміотерапевтичної нейротоксичності, ініційованої роздільним та сумісним введенням паклітакселу та цисплатини. Більша вираженість нейротоксичного ефекту реєструється при сумісному введенні паклітакселу та цисплатини вже на 14-й добі. Співставні порушення чутливості виявлялися при роздільному введенні паклітакселу та цисплатини, починаючи з 28-ї доби дослідження. Ефекти порушення чутливості тривали до кінця дослідження. Автор вважає, що отримані дані з обов'язковим морфологічним підтвердженням є експериментальним підґрунтям доцільності клінічного тестування нової патогенетичної схеми фармакокорекції нейротоксичності, ініційованої введенням хіміотерапевтичних препаратів.

Ключові слова: паклітаксел, цисплатин, хіміотерапевтично індукована периферична нейропатія, холодова алодинія, патофізіологічні механізми.

Хіміотерапія є одним із ефективних способів лікування злоякісних пухлин [1]. При достатньо вираженій канцеропатичній активності, застосування хіміотерапевтичних препаратів є тривалим, що забезпечує ефект кумуляції, наслідком чого є низка побічних ефектів та ускладнень, які суттєвим чином змінюють тактику лікування значної кількості онкологічних хворих [2, 3].

Хіміотерапевтично індукована периферична нейропатія (ХІПН) є одним із ймовірних ускладнень протипухлинної терапії, що розвивається у значній кількості пацієнтів, яким вводять паклітаксел або цисплатин. В разі розвитку такого ускладнення суттєво погіршується якість життя онкологічних хворих та

MEDICINE AND PHARMACY

доводиться змінювати або корегувати протипухлинну терапію [4]. При цьому в організмі пацієнтів, додатково до маніфестації специфічного онкологічного процесу, розвиваються певні функціональні розлади, ініційовані токсичним впливом хіміотерапевтичних препаратів, наслідком яких є формування функціональної дезінтеграції органів та систем організму [5–8].

Важливим є розуміння патофізіологічних механізмів ХІПН, оскільки нейротоксичність, спричинена хіміотерапією, може впливати на будь-який нейрон в організмі безпосередньо та опосередковано і таким чином може значно змінювати клінічну маніфестацію основного захворювання. Відомими є схожі каскадні патофізіологічні механізми запального процесу та больової реакції, вираженість якої суттєвим чином детермінує клінічний перебіг пухлинного процесу у хворих [9]. Важливим вважаємо функціонування циклічних взаємообтяжуючих патогенетичних ланцюгів за механізмом «зачарованого кола», ґрунт яких становить взаємна зворотна модуляція вираженості запальної та больової реакції.

В разі отримання адекватних результатів за умов експериментальної нейротоксичності, ініційованої введенням хіміотерапевтичних препаратів, ми плануємо в подальшому серію експериментальних досліджень, спрямованих на розробку патогенетично обґрунтованої схеми фармакокорекції проявів центральної та периферичної нейротоксичності.

Мета роботи – визначення показників холодової алодинії в динаміці нейротоксичності, індукованої роздільним та сумісним введенням паклітакселу та цисплатини.

Матеріал і методи дослідження. 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 П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Периферичну нейротоксичність відтворювали роздільним та сумісним введенням паклітакселу (ПК) та цисплатини (ЦП) [10]. Розрізняли 4 дослідні групи по 30 щурів в кожній. 1 група – введення ПК. 2 група – введення ЦП. 3 група – сумісне введення ПК та ЦП. Була також контрольна група тварин без жодних фармакологічних впливів.

За щурами з початку дослідження та введення хіміотерапевтичних препаратів спостерігали протягом 120 діб [11]. Холодову алодинію в щурів визначали через 1, 7, 14, 28, 60, 90 і 120 діб після введення хіміотерапевтичних препаратів та оцінювали при розміщенні тварин на металевій поверхні $T=0^{\circ}\text{C}$ [12].

MEDICINE AND PHARMACY

Вираженість цього тесту визначали за середнім часом, при якому тварина ушкоджену кінцівку тримала на вазі протягом 1 хв перебування тварини у тест-камері.

Отримані дані обчислювали статистично із застосуванням параметричного критерію Бонфероні.

Отримані результати та їх обговорення.

При приміщенні інтактних щурів на холодну металеву поверхню вони уникали контакту лапами з цією поверхнею в середньому на 1.8–4.1 сек (Рис. 1). За умов сумісного введення піддослідним тваринам ПК та ЦП вже на 14 добу досліджуваного показника дорівнювала 12.7 ± 1.3 сек, що в 4.9 разів перевищувало аналогічний контрольний показник та відповідні показники, які реєстрували в щурів із роздільним уведенням двох хіміотерапевтичних препаратів (в усіх випадках $p < 0.05$).

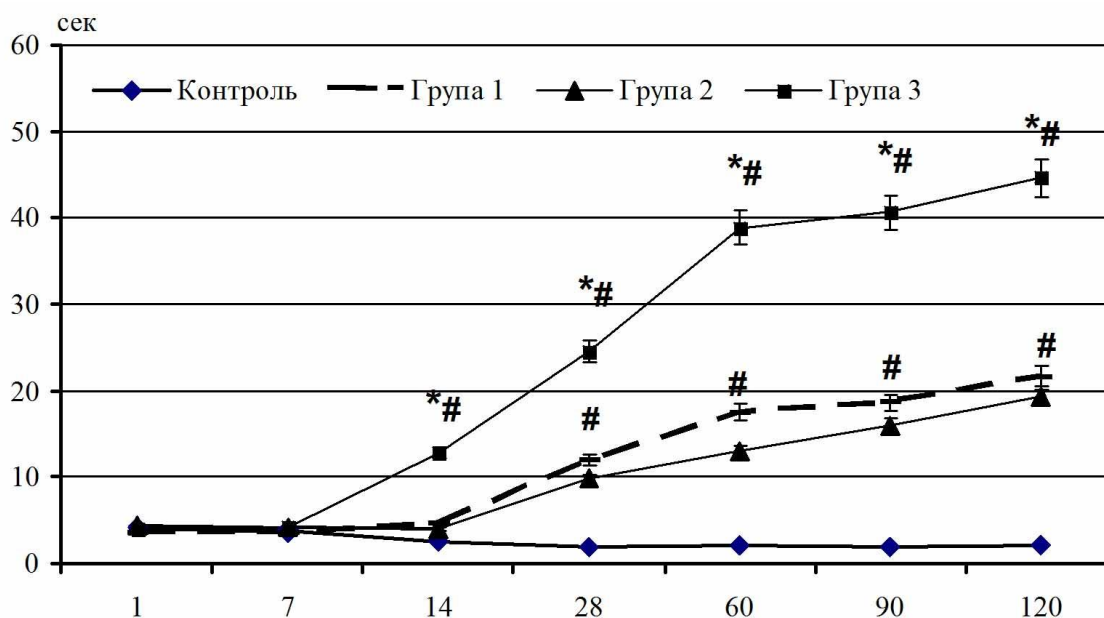


Рисунок 1. Зміни холодової алодинії в щурів в динаміці експериментальної нейротоксичності, ініційованої роздільним та сумісним уведенням цисплатини та паклітакселу

Позначення:

за віссю ординат – час відсутності контакту з охолодженою поверхнею металевієї пластинки у сек;

за віссю абсцис (1, 7, 14, 28, 60, 90 і 120) – доби проведення досліджу.

Примітки:

– $p < 0.05$ – достовірні відмінності досліджуваних показників порівняно з відповідними значеннями у щурів контрольної групи;

* – $p < 0.05$ – достовірні відмінності показників порівняно з відповідними значеннями у щурів із роздільним введенням паклітакселу та цисплатини.

MEDICINE AND PHARMACY

У щурів із роздільним уведенням досліджуваних хіміотерапевтичних препаратів статистична розбіжність виявлялася на 28 добі досліду, коли тривалість відсутності контакту з металевою поверхнею була в 6.7 разів (при введенні ПК) і в 5.4 рази (при введенні ЦП) більше при порівнянні з аналогічними показниками при контрольних вимірюваннях ($p < 0.05$). Виявлена спрямованість змін величини досліджуваного показника в щурів із роздільним уведенням ПК та ЦП тривала до 120-ї доби досліду.

Отримані дані свідчать 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. Це підтверджується результатами тесту холодової алодинії, що унеможливорює невірну трактовку отриманих фактичних даних. За таких модельних умов нам вдалося зафіксувати вираженість досліджуваних чутливих порушень та часовий інтервал їх розвитку, зважаючи на методологічну побудову досліду із роздільним та сумісним уведенням ПК та ЦП.

Нами було зареєстровано більшу вираженість нейротоксичного ефекту при сумісному введенні хіміотерапевтичних препаратів, що підтверджується розвитком статистично залежних відмінностей на 14-й добі досліду. Співставні порушення чутливості в якості корелятивів нейротоксичності, ініційованої роздільним уведенням ПК та ЦП, виявлялися, починаючи з 28-ї доби досліду.

Відзначені ефекти порушення чутливості у тесті холодової алодинії тривали до кінця досліду, що ми вважаємо додатковим аргументом вираженої, агресивної та тривалої (інерційної) нейротоксичності при призначенні ПК та ЦП.

При обговоренні звернемо увагу на методологічній побудові досліду. У клінічній онкології поєднання таксанів і сполук платини вважається стандартним підходом до лікування пухлин яєчників, шийки матки та немалоклітинного раку легень. Такі хіміотерапевтичні схеми спричиняють виражену нейротоксичність за рахунок сумарного впливу кількох механізмів: порушення аксонального транспорту, енергетичної дисфункції, активації мікроглії, цитокінових змін і ушкодження ендотелію [13–15]. Експериментальні дані підтверджують синергічний характер токсичності цієї комбінації. Доведено поглиблену структурну деградацію периферичних нервових волокон за умов одночасного застосування ПК й ЦП [16]. Встановлено центральні прояви нейротоксичності, зокрема дизрегуляція цитокінів та факторів

MEDICINE AND PHARMACY

росту [17–19], порушення метаболізму кінауренінів [20] та нейромедіаторні порушення [21–24].

Нейротоксичність, спричинена хіміотерапією, може впливати на будь-який нейрон в організмі безпосередньо [9, 25–27] та опосередковано (шляхом пошкодження глії, через запалення [9, 28–31] і, таким чином, може суттєвим чином змінювати клінічну маніфестацію основного захворювання. Цікавим моментом є доведене співіснування патогенетичних механізмів канцерогенезу та хронічного дифузного низькоінтенсивного запалення [32]. 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.

З фундаментальної точки зору виявлені порушення периферичної сомато-сенсорної чутливості мають аналогічні експериментальні та клінічні кореляти за умов гострого запального синдрому [29, 33], що, по-перше, підтверджує наше початкове логічне припущення про спільні патофізіологічні механізми запальної відповіді та больової реакції, і, по-друге, висвітлює взаємозв'язки між канцерогенезом, запаленням та сенсорними дисфункціями у вигляді дизестезій. Подібні патофізіологічні зауваження вважаємо важливими з точки зору перспективної розробки фармакологічної корекції та/або профілактики нейротоксичності, ініційованої введенням хіміотерапевтичних препаратів.

Висновки.

У щурів в динаміці відтворення хіміотерапевтичної нейротоксичності, ініційованої роздільним та сумісним уведенням ПК та ЦП, реєструється виражена больова реакція та порушення сомато-сенсорної чутливості.

При визначенні холодової алодинії реєструється більша вираженість нейротоксичного ефекту за умов сумісного введення ПК та ЦП, що підтверджується розвитком відмінностей на 14-й добі досліду.

Співставні порушення чутливості в якості корелятивів нейротоксичності, ініційованої роздільним уведенням ПК та ЦП, виявлялися з 28-ї доби досліду.

Ефекти порушення чутливості тривали до кінця досліду, що ми вважаємо додатковим аргументом вираженої, агресивної та тривалої (інерційної) нейротоксичності при призначенні паклітакселу та цисплатину.

Ретельне експериментальне дослідження нервової дисфункції

MEDICINE AND PHARMACY

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] Anand U, Dey A, Chandel AKS, Sanyal R, Mishra A, Pandey DK. et al. Cancer chemotherapy and beyond: Current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics. *Genes Dis.* 2022; 10(4): 1367–1401. doi: 10.1016/j.gendis.2022.02.007.
- [2] Belsky JA, Wolf K, Setty BA. A Case of Resolved Vincristine-Induced Constipation Following Osteopathic Medicine in a Patient with Infantile Fibrosarcoma. *J. Am. Osteopath Assoc.* 2020; 120: 691–695. doi:10.7556/jaoa.2020.102
- [3] Was H, Borkowska A, Bagues A, Tu L, Liu JYH, Lu Z. et al. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Neurotoxicity. *Front. Pharmacol.* 2022; 13: 750507. doi: 10.3389/fphar.2022.750507
- [4] Hershman DL, Weimer LH, Wang A. 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.* 2011; 125(3): 767–774. doi: 10.1007/s10549-010-1278-0.
- [5] Кузнецова ОВ, Степула ВВ, Нікель Б, Шандра ОА, Вастьянов РС. Дослідження порівняльної нейротоксичності за умов застосування різних протипухлинних препаратів. *Одеський медичний журнал.* 2005; 3: 21–25.
- [6] Шандра ОА, Нікель Б, Степула ВВ, Вастьянов РС, Себов ДГ. Вплив уромітексану на нейротоксичність вінкрістину і таксолу. *Одеський медичний журнал.* 2002; 3: 29–32.
- [7] Cavaletti G, Marmiroli P. Pharmacotherapy options for managing chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2018; 19(2): 113–121. doi: 10.1080/14656566.2017.1415326.
- [8] Starobova H, Vetter I. Pathophysiology of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Front Mol Neurosci.* 2017; 10: 174. doi: 10.3389/fnmol.2017.00174.
- [9] Moroz VM, Shandra OA, Vastyanov RS, Yoltukhivsky MV, Omelchenko OD. *Physiology. Vinnytsia : Nova Knyha,* 2016: 722.
- [10] Carozzi VA, Chiorazzi A, Canta A, Oggioni N, Gilardini A, Rodriguez-Menendez V. et al. Effect of the chronic combined administration of cisplatin and paclitaxel in a rat model of peripheral neurotoxicity. *Eur J Cancer.* 2009; 45(4): 656–665. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.038.
- [11] Kulynych HB, Herashchenko SB, Ostrovskiy MM, Markiv IM, Pertsovykh VM, Diachuk OI. et al. Influence of vortioxetine and pioglitazone on neurophysiological manifestations in a rat model of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *World of Medicine and Biology.* 2025; 3(93): 177–181. doi: <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2025-3-93-177-181>.
- [12] Apkarian AV. The Necessity of Methodological Advances in Pain Research: Challenges and Opportunities. *Front Pain Res (Lausanne).* 2021; 2: 634041. doi: 10.3389/fpain.2021.634041.
- [13] Bechakra M, Nieuwenhoff MD, van Rosmalen J, Groeneveld GJ, Scheltens-de Boer M, Sonneveld P. et al. Clinical, Electrophysiological, and Cutaneous Innervation Changes in Patients with Bortezomib-Induced Peripheral Neuropathy Reveal Insight into Mechanisms of Neuropathic Pain. *Mol Pain.* 2018; 14: 1744806918797042. doi:10.1177/1744806918797042
- [14] Cavaletti G, Frigeni B, Lanzani F. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity assessment: A critical revision of the currently available tools. *Eur J Cancer.* 2010; 46: 479–494.
- [15] Zajackowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, Wrzosek A, Mika J, Wordliczek J. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Int J Mol Sci.* 2019; 20: 1451. doi:10.3390/ijms20061451
- [16] Pisano C, Pratesi G, Laccabue D, Zunino F, Giudice PL, Bellucci A. et al. Paclitaxel

MEDICINE AND PHARMACY

- and Cisplatin-induced neurotoxicity: a protective role of acetyl-L-carnitine. Clin Cancer Res. 2003; 9(15): 5756–5767.
- [17] Вастьянов Р.С., Олейник А.А. Нейротропные эффекты цитокинов и факторов роста. Успехи физиологических наук. 2007; 38(1): 39–54.
- [18] Олейник АА., Вастьянов РС. Рецепторы и механизмы реализации нейротропных эффектов цитокинов и факторов роста. Успехи физиологических наук. 2008; 39(2): 47–57
- [19] Luijtelaaar G, Vychrestyuk S, Verbeek G, Vastyanov R, Shandra A, Coenen A. et al. The role of cytokines in absence epilepsy. The WAG/Rij model of absence epilepsy: The Nijmegen – Russian Federation Papers / [Eds. G. Luijtelaaar, S. Chepurinov et al.]/. – Nijmegen : Nijmegen Univ. Press, 2004: 199–215.
- [20] Duarte JM, Garro MF, Basile ME, Appiani FJ. Cancer-related neuropsychiatric disorders. Vertex. 2025; 36(169): 30–46. doi: 10.53680/vertex.v36i169.896
- [21] Вастьянов РС, Топал ММ, Стоянов ОМ, Брошков ММ, Галузінська МІ, Левковська ВЮ. та ін. Нейрофармакологічний аналіз модуляції активності хвостатого ядра при хронічній судомній активності. Світ медицини та біології. 2019; 1(67): 126–133.
- [22] Shandra AA, Godlevskii LS, Vastyanov RS, Brusentsov AI, Mikhaleva II, Prudchenko IA, Zaporozhan VN. Effect of intranigral dosage with delta sleep-inducing peptide and its analogs on movement and convulsive activity in rats. Neurosci. Behav. Physiol. 1996; 26(6): 567–571.
- [23] Shandra AA, Godlevskii LS, Brusentsov AI, Vastyanov RS, Karlyuga VA, Dzygal AF, Nikel B, Vastyanov RS. Effects of delta-sleep-inducing peptide in cerebral ischemia in rats. Neurosci. Behav. Physiol. 1998; 28(4): 443–446.
- [24] Shandra AA, Godlevskii LS, Brusentsov AI, Petrashevich VP, Vastyanov RS, Nikel B, Mikhaleva II. Delta-sleep-inducing peptide and its analogs and the serotonergic system in the development of anticonvulsive influences. Neurosci. Behav. Physiol. 1998; 28 (5): 521–526.
- [25] Вастьянов РС, Стоянов АН, Бакуменко ИК. Системная патологическая дезинтеграция при хронической ишемии мозга. Экспериментально-клинические аспекты. Saarbrücken : LAP Lambert Academic Publishing. 2015: 169.
- [26] Shandra AA, Godlevsky LS, Vastyanov RS. 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, 2009: 99–120.
- [27] Tiron OI, Vastyanov RS, Shapovalov VYu, Yatsyna OI, Kurtova MM. Pathophysiological mechanisms of thyroid gland hormonal dysregulation during experimental thermal exposure. World of Medicine and Biology. 2022; 4(82): 246–251. doi: <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2022-4-82-246-251>.
- [28] Вастьянов РС, Олейник АА, Шандра АА. Взаємозв'язок епілепсії та запалення. Інтегративна антропологія. 2006; 1(7): 34–41
- [29] Вастьянов РС, Стоянов ОМ, Золотарьова НА, Бабієнко ВВ, Грузевський ОА, Кірчев ВВ. Збагачена тромбоцитами плазма посилює протизапальний ефект елаговой кислоти при карагенан-спричиненому ексудативному запаленні. Медична наука України. 2024; 20(4): 56–66. doi: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.4.2024.07>
- [30] Вастьянов РС, Стоянов ОМ, Кірчев ВВ, Лапшин ДС, Поспелов ОМ, Бабій ВП. та ін. Зміни больової реакції та холодової алодинії під впливом збагаченої тромбоцитами плазми та елаговой кислоти за умов гострого карагенан-індукованого запалення. Актуальні питання транспортної медицини. 2024; 4(78): 155–163. doi: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14539223>
- [31] Vastyanov RS, Stoyanov OM, Babienko VV, Hruzevskiy OA, Talalayev KO, Kirchev VV. et al. Plasma rich platelets anti-inflammatory effect in conditions of carrageenan-induced paw edema in rats. World of Medicine and Biology. 2024; 4(90): 170–175. doi: 10.26724/2079-8334-2024-4-90-170-175
- [32] Galdiero MR, Marone G, Mantovani A. Cancer Inflammation and Cytokines. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2018; 10(8): 028662. doi: 10.1101/cshperspect.a028662
- [33] Rytter H, Naimi S, Wu G, Lewis J, Duquesnoy M, Vigué L. et al. In vitro microbiota model recapitulates and predicts individualised sensitivity to dietary emulsifier. Gut. 2025; 74(5): 761–774. doi: 10.1136/gutjnl-2024-333925.