Российский журнал боли
2020, т. 18, № 3, с. 48-53
https://doi.org/10.17116/pain20201803148

Russian Journal of Pain
2020, vol. 18, no 3, pp. 48-53
https://doi.org/10.17116/pain20201803148

Нейротоксичность как побочный эффект при использовании таксанов у онкологических больных

© Е.В. ТКАЧЕНКО[1], В.В. АНДРЕЕВ[1, 3], А.В. ЯЦЕНКО[1, 4], А.А. ЖЕЛТУХИН[5], К.В. ГОРБУНОВА[1], С.В. КОНДРАТЬЕВ[1], В.А. КЛЮГЕ[1], Н.А. БРИШ[1], Ю.В. АЛЕКСЕЕВА[1], М.И. СЛУЖЕВ[1, 3], Б.С. КАСПАРОВ[1], Н.Э. БОНДАРЕВ[1], Е.А. МИМОНОВ[1], В.В. СЕМИГЛАЗОВ[1, 3], Т.Ю. СЕМИГЛАЗОВА[1, 2], А.М. БЕЛЯЕВ[1, 2]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
[3]ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
[4]СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр №85», Санкт-Петербург, Россия;
[5]ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены данные о классификации, механизмах развития и клинических проявлениях нейротоксичности. Проанализированы основные особенности нейротоксичности при использовании таксанов, включая кумулятивные дозы. Рассмотрены доказанные методы лечения и профилактики нейропатии, вызванной цитостатическими препаратами.

Ключевые слова: *нейротоксичность, полиневропатия, злокачественные новообразования, противоопухолевая терапия.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Ткаченко Е.В. — https://orcid.org/0000-0001-6375-8335
Андреев В.В. — https://orcid.org/0000-0003-2578-5783; e-mail: nevro-fpo@mail.ru
Яценко А.В. — https://orcid.org/0000-0001-6416-3181
Желтухин А.А. — https://orcid.org/0000-0002-3036-5153
Горбунова К.В. — https://orcid.org/0000-0001-9508-2421
Кондратьев С.В. — https://orcid.org/0000-0002-7266-1604
Клюге В.А. — https://orcid.org/0000-0001-8378-8750
Бриш Н.А. — https://orcid.org/0000-0001-6995-1048
Алексеева Ю.В. — https://orcid.org/0000-0001-5609-1237
Служев М.И. — https://orcid.org/0000-0002-6346-1029
Каспаров Б.С. — https://orcid.org/0000-0003-0341-3823
Бондарев Н.Э. — https://orcid.org/0000-0002-4819-2748
Мимонов Е.А. — https://orcid.org/0000-0001-6855-135X
Семиглазов В.В. — https://orcid.org/0000-0002-8825-5221
Семиглазова Т.Ю. — https://orcid.org/0000-0002-4305-6691
Беляев А.М. — https://orcid.org/0000-0002-4636-4200
Автор, ответственный за переписку: Андреев В.В. — e-mail: nevro-fpo@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Ткаченко Е.В., Андреев В.В., Яценко А.В., Желтухин А.А., Горбунова К.В., Кондратьев С.В., Клюге В.А., Бриш Н.А., Алексеева Ю.В., Служев М.И., Каспаров Б.С., Бондарев Н.Э., Мимонов Е.А., Семиглазов В.В., Семиглазова Т.Ю., Беляев А.М. Нейротоксичность как побочный эффект при использовании таксанов у онкологических больных. *Российский журнал боли*. 2020;18(3):48–53. https://doi.org/10.17116/pain20201803148

Neurotoxicity as a side effect of taxanes in cancer patients

E.V. TKACHENKO[1], V.V. ANDREEV[1, 3], A.V. YATSENKO[1], A.A. ZHELTUKHIN[5], K.V. GORBUNOVA[1], S.V. KONDRATEV[1], V.A. KLYUGE[1], N.A. BRISH[1], Yu.V. ALEKSEEVA[1], M.I. SLUZHEV[1, 3], B.S. KASPAROV[1], N.E. BONDAREV[1], E.A. MIMONOV[1], V.V. SEMIGLAZOV[1, 3], T.Yu. SEMIGLAZOVA[1, 2], A.M. BELYAEV[1, 2]

[1]Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia;
[2]Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia;
[3]Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;
[4]St. Petersburg Clinical Diagnostic Center No 85, St. Petersburg, Russia;
[5]St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncology), St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Classification, mechanisms and clinical manifestations of neurotoxicity are reviewed in the manuscript. The main features of neurotoxicity associated with taxanes, including their cumulative doses, are considered. The authors analyze various methods of prevention and treatment of neuropathy induced by cytostatic drugs.

Keywords: *neurotoxicity, polyneuropathy, malignant tumors, antitumor therapy.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Tkachenko E.V. — https://orcid.org/0000-0001-6375-8335
Andreev V.V. — https://orcid.org/0000-0003-2578-5783, e-mail: nevro-fpo@mail.ru
Yatsenko A.V. — https://orcid.org/0000-0001-6416-3181
Zheltukhin A.A. — https://orcid.org/0000-0002-3036-5153
Gorbunova K.V. — https://orcid.org/0000-0001-9508-2421
Kondratev S.V. — https://orcid.org/0000-0002-7266-1604
Kluge V. A. — https://orcid.org/0000-0001-8378-8750
Brish N.A. — https://orcid.org/0000-0001-6995-1048
Alekseeva Yu.V. — https://orcid.org/0000-0001-5609-1237
Sluzhev M.I. — https://orcid.org/0000-0002-6346-1029
Kasparov B.S. — https://orcid.org/0000-0003-0341-3823
Bondarev N.E. — https://orcid.org/0000-0002-4819-2748
Mimonov E.A. — https://orcid.org/0000-0001-6855-135X
Semiglazov V.V. — https://orcid.org/0000-0002-8825-5221
Semiglazova T.Yu. — https://orcid.org/0000-0002-4305-6691
Belyaev A.M. — https://orcid.org/0000-0002-4636-4200
Corresponding author: Andreev V.V. — e-mail: nevro-fpo@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Tkachenko EV, Andreev VV, Yatsenko AV, Zheltukhin AA, Gorbunova KV, Kondratev SV, Klyuge VA, Brish NA, Alekseeva YuV, Sluzhev MI, Kasparov BS, Bondarev NE, Mimonov EA, Semiglazov VV, Semiglazova TYu, Belyaev AM. Neurotoxicity as a side effect of taxanes in cancer patients. *Russian Journal of Pain*. 2020;18(3):48–53. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/pain20201803148

Объем знаний, накопленных в области терапии онкологических заболеваний, огромен, значительно увеличилось число новых цитостатических, таргетных, иммуноонкологических препаратов. Многие современные противоопухолевые препараты характеризуются различными видами токсичности, в том числе и нейротоксичностью [1]. Нейротоксичность считается одним из самых специфических системных осложнений практически любой противоопухолевой химиотерапии, значительно ухудшающим качество жизни пациентов [2]. Возникает необходимость снижения дозы препаратов, нередко приходится полностью отменять необходимое лечение.

Цель обзора — анализ работ и клинических исследований, посвященных диагностике и лечению Паклитаксел-индуцированной нейротоксичности.

Механизм развития нейропатии, индуцированной терапией таксанами

Таксаны являются противоопухолевыми препаратами с широким спектром терапевтического применения и обычно используются для лечения солидных опухолей, таких как рак яичников, рак молочной железы, рак легкого, опухоли головы и шеи, саркома Капоши и др. [3].

Паклитаксел — первое таксановое производное с противоопухолевой активностью, выделен в 1967 г. из коры тиса тихоокеанского *(Taxus brevifolia),* в 1971 г. расшифрована его химическая структура (является дитерпеноидным таксаном). В настоящее время Паклитаксел получают также полусинтетическим и синтетическим путями.

Доцетаксел, близкий Паклитакселу по структуре и механизму действия, получают путем химического синтеза из природного сырья — игл тиса европейского *(Taxus baccata)* [4].

Фармакологическое действие Паклитаксела заключается в его связывании с цитоплазмой полимеризованных тубулинов, прерывании G2 фазы клеточного цикла и затем стабилизации микротрубочек. Следствием нарушения функционирования микротубулярного аппарата клетки является не только блокирование процесса деления, но и повреждение скелета клетки, нарушение ее подвижности, внутриклеточного транспорта и передачи трансмембранных сигналов [5]. Это нарушение происходит не только в раковых клетках, но и в клетках всего организма, что отражает многочисленные побочные эффекты, испытываемые пациентами, в том числе миелосупрессию, реакции гиперчувствительности и, самое главное, нейропатическую боль. Механизм нейротоксичности обусловлен действием препарата на микротрубочки нейронов и шванновских клеток, вызывающим аксональную дегенерацию и демиелинизацию [6]. Препараты таксанового ряда стабилизируют тубулин в состоянии полимера, что нарушает аксональный транспорт. Повышается проницаемость мембраны к ионам. Снижается потенциал покоя. Это ведет к спонтанной деполяризации (ранние симптомы) [7]. Нейротоксичность чаще возникает на фоне паклитаксела (около 60%) по сравнению с доцетакселом (около 15%) [8].

Клинические проявления химиоиндуцированной периферической нейропатии

У пациентов нередко возникают системные неспецифические реакции: боль в суставах, головная боль, а также головные боли по типу мигрени и чувство ломоты во всем теле [9, 10]. Сенсорные симптомы обычно проявляются в виде спонтанных или вызванных аномальных ощущений, таких как парестезия, дизестезия, онемение, жжение, стрельба или электрошок, а также аллодиния или гипералгезия, вызванные механическими или тепловыми стимулами. Обычно симптомы проявляются на пораженных верхних и нижних конечностях (распределение по типу «чулок и перчаток») и прогрессируют в проксимальные области тела [9, 10].

В большинстве случаев подобные состояния имеют временный характер, однако при значительном повреждении нервных структур это может привести к инвалиди-

зации. Действительно, 47% пациентов, получавших противоопухолевую терапию, испытывали симптомы периферической нейропатии спустя 6 лет после прекращения лечения [11].

Возникновение химиоиндуцированной периферической нейропатии (ХИПН) может изменяться в зависимости от количества циклов и продолжительности лечения, химического состава препарата, возраста, назначения других нейротоксических препаратов и наличия предрасполагающих состояний, таких как алкоголизм, диабет или ранее существовавшая нейропатия [12, 13].

На фоне применения паклитаксела ранние симптомы развиваются через 24—72 ч после введения препарата в дозе 100—200 мг/м^2. Нарушения чувствительности III или IV степени встречаются у 20—35% пациентов при дозе 250 мг/м^2 1 раз в 3 недели [14]. Моторная нейропатия III—IV степени встречается с частотой до 15% [14]. Кумулятивная доза для Паклитаксела — 1000 мг/м^2 [15].

При лечении доцетакселом разовая доза развития нейротоксичности, как правило, составляет 100 мг/м^2, кумулятивная — 400 мг/м^2 [15]. Характерный для доцетаксела синдром задержки жидкости усугубляет проявления периферической нейропатии.

Генетическая предрасположенность к таксан-индуцированной полинейропатии

Существует значительная вариабельность в эффективности и токсичности Паклитаксела у разных пациентов. Исследования показали, что такая межвидовая вариабельность связана с полиморфизмами в генах, кодирующих транспортеры лекарственных средств и ферменты метаболизма лекарственных средств [16].

Одним из важнейших белков, участвующих в метаболизме и распределении таксанов, является АТФ-связывающий кассетный транспортер B1 (ABCB1, P-гликопротеин, MDR1) [17]. Известно, что ABCB1 является важным фактором выживания и пролиферации эпителиальных клеток и злокачественных клеток во время канцерогенеза [18].

Существует более 50 однонуклеотидных полиморфизмов, зарегистрированных в гене *ABCB1*, и по крайней мере два из них (2677G>T/A и 3435C>>T) связаны с изменением экспрессии P-гликопротеина или белка множественной лекарственной устойчивости. P-гликопротеин функционирует как энергозависимый насос для выброса лекарственных веществ [19, 20].

Таксаны могут выбрасываться P-гликопротеином через клеточные мембраны, соответственно, высокая экспрессия P-гликопротеина на опухолевых клетках увеличивает выход химиотерапевтических препаратов из опухолевых клеток, что приводит к резистентному фенотипу [21].

Результаты одного из исследований показали, что ответ на лекарственное лечение паклитакселом у больных раком яичников паклитаксел-индуцированная нейтропения и нейропатия связаны с биаллельным полиморфизмом в 2677 и 3435 локусах ABCB1 [22].

Другое исследование показало, что наличие ABCB1 2677 и 3435 вариантов у пациентов с распространенным раком молочной железы связано с показателями контроля заболевания и коррелировало с более короткой общей выживаемостью [23].

При раке желудка полиморфизм ABCB1 в 3435 локусе также связан с клиническими исходами паклитаксел-содержащей химиотерапии [24].

J. Zhong и соавт. провели ретроспективное исследование, которое включало в общей сложности 122 пациента. Всего 53 (43,4%) пациента получали паклитаксел, 65 (52,5%) — доцетаксел и 5 (4,1%) — nab-паклитаксел**.** Не обнаружено никакой взаимосвязи между любыми аллелями ABCB1 и возрастом, полом, стадией, патологией, курением и статусом мутации EGFR. У пациентов, имевших полиморфизм ABCB1 3435 C>T SNP, чаще выявляли периферическую нейропатию (TT 88,2%, TC 22,2%, CC 21,6%, p=0,004). Полученные данные свидетельствуют о возможной генетической предрасположенности к возникновению таксан-индуцированной полинейропатии, регулируемой полиморфизмом ABCB1 [3].

Лечение химиоиндуцированной периферической нейропатии

Большинство пациентов при развитии ХИПН могут продолжить химиотерапию в прежних дозах. Однако при нарастании тяжести симптомов и при нарушении функции конечностей следует взвесить риск токсичности и потенциальную пользу от химиотерапии.

Нейротоксичность, индуцируемая противоопухолевыми препаратами, может приводить к стойким когнитивным нарушениям, которые связаны с изменениями циркулирующих факторов и компонентов спинномозговой жидкости, а также возникновением генных полиморфизмов. Кроме того, периферическая нейротоксичность, вызванная многими цитостатиками, включая препараты таксанового ряда, может привести к развитию нейропатической боли. Эти побочные эффекты могут сохраняться в течение многих лет после прекращения лечения и снижать качество жизни выживших больных раком. Кроме того, длительно сохраняющаяся ХИПН вызывает депрессию, тревогу и бессонницу. Таким образом, профилактические и терапевтические стратегии для ХИПН являются насущной необходимостью [25, 26].

Лекарственные препараты для лечения химиоиндуцированной периферической нейропатии являются малоэффективными и вызывают многочисленные побочные явления. Однако поиск более действенных методов лечения затруднен, так как физиопатология ХИПН имеет сложный механизм [27]. Таким образом, глубокое знание участвующих в развитии ХИПН молекулярных механизмов имеет решающее значение для обеспечения новых методов лечения на их основе вместо простого лечения симптомов.

Периферические сенсорные нейроны уязвимы к токсическому действию противораковых препаратов, так как периферическая нервная система лишена сложного сосудисто-нервного барьера, позволяющего осуществлять диффузию системно вводимых препаратов в дорсальные корневые ганглии (DRG) [28, 29]. Повреждение клеточных тел чувствительных нейронов приводит к дегенерации миелинизированных волокон (преимущественно) и, как следствие, к воспалительному процессу, гиперактивности оставшихся волокон и центральной сенсибилизации [30]. Описаны аксонопатия и потеря эпидермальной иннервации после лечения Паклитакселом, Винкристином или Иксабепилоном [7]. Кроме того, периферические и центральные воспалительные реакции представлены как важ-

ные механизмы боли, включая Паклитаксел-индуцированную невропатическую боль [31—36]. Кроме того, таксаны повышают активность как зависимых от напряжения кальциевых и натриевых каналов, так и транзиторных рецепторных потенциальных каналов в периферических нервах [27].

Доказано, что Паклитаксел способствует митохондриальной дисфункции и, следовательно, увеличенной продукции активных форм кислорода в дорсальных корневых ганглиях [37—40]. Химиотерапия вызывает нарушение клеточного дыхания и снижает продукцию АТФ, а стимулирование митохондриального дыхания и восстановление митохондриальной биоэнергетики оказывает протективное действие на развитие ХИПН [41]. Кроме того, уровень и активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы, двух важных антиоксидантных ферментов, снижаются при лечении противораковыми препаратами, создающими дисбаланс между молекулами окислителя и антиоксиданта. Вместе эти эффекты запускают клеточные апоптотические пути, которые приводят к дегенерации периферических сенсорных волокон и связанному с ними воспалительному процессу [30].

Поскольку описанный механизм является ключевым в физиопатологии химиоиндуцированной периферической нейропатии, считается, что антиоксидантная терапия является эффективной альтернативой для предотвращения развития ХИПН [42]. Рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (РАПП), являются важными членами семейства ядерных рецепторов, которые вызывают активацию нескольких генов, действуя в качестве лиганд-активированного фактора транскрипции [43].

Независимо от механизма, важно подчеркнуть, что РАПП, главным образом РАППγ, высоко экспрессируется в различных типах клеток. В центральной нервной системе РАППγ экспрессируется в коре головного и спинного мозга, а также в микроглии и астроцитах [44].

Однако экспрессия РАППγ более выражена в нейронах, чем в астроцитах или микроглии [45]. РАППγ является наиболее хорошо изученным членом семейства ядерных рецепторов РАПП, и установлены как лиганд-зависимые, так и лиганд-независимые режимы модуляции его активности. В этом контексте на изучении модуляции РАППγ в настоящее время сосредоточены научные исследования, проводимые с целью создания лекарственных препаратов. Исследования касаются, главным образом, метаболических и нейродегенеративных расстройств, а также других состояний, при которых поражение центральной нервной системы проявляется в виде нейропатической боли [44].

Тиазолидиндионы, или «глитазоны», относятся к классу соединений, которые являются агонистами РАППγ и могут быть использованы для лечения сахарного диабета 2-го типа и метаболического синдрома [46]. Нейровоспаление в спинном мозге является важным признаком нейропатической боли и способствует ее хронизации. Исследования нейропатической боли, индуцированной паклитакселом, с использованием мышиной модели показали повышенное иммунное окрашивание Iba1 (маркер микроглии) и повышенный уровень NF-kB, цитокинов и хемокинов в спинном мозге мышей, получавших паклитаксел [34, 36]. Кроме того, высвобождение кининов и активация их рецепторов (B_1 и B_2 рецепторы) в спинном мозге, по-видимому, играют роль в развитии паклитаксел-индуцированной нейропатической боли у мышей [47].

Показано, что блокада нейроинфламмации спинного мозга с использованием природных соединений, моноклональных антител или антагонистов (для рецепторов кинина B_1, B_2 или β-рецептора интерлейкина 8-го типа) предотвращает развитие боли у мышей, получавших паклитаксел [34, 36, 47].

Безопасная и эффективная терапия для предотвращения или лечения ХИПН по-прежнему является неудовлетворенной клинической потребностью. Препараты, обычно эффективные при хронических болевых состояниях, такие как габапентин и трициклические антидепрессанты, не смогли облегчить ХИПН. Физиопатология ХИПН включает в себя сложный механизм, в котором митохондриальное нарушение и окислительный стресс являются ключевыми элементами, ведущими к гибели клеток, повреждению нейронов и воспалительному процессу. Агонисты РАППγ могут защищать клетки от повреждения митохондрий и вредного воздействия окислительного стресса, а также препятствовать синтезу важных химических медиаторов, таких как цитокины и хемокины. Поэтому применение агонистов РАППγ для лечения ХИПН вызвало интерес ученых и клиницистов. Росиглитазон и пиоглитазон продемонстрировали антиноцицептивный эффект на моделях хронической боли, в том числе нейропатической боли, индуцированной препаратами на основе платины, за счет повышения антиоксидантной защиты и снижения окислительного стресса [48].

Несмотря на активный поиск новых лекарственных средств, Американское общество клинической онкологии (ASCO) до сих пор не одобряет назначение других фармакологических или нутрицевтических препаратов, кроме дулоксетина. Причина — отсутствие доказательств эффективности и безопасности других видов терапии [49, 50].

Несколько классов препаратов, показавших свою эффективность в лечении нейропатической боли, таких как антидепрессанты и противосудорожные средства (габапентин, прегабалин и амитриптилин), прошли доклинические и клинические испытания и не подтвердили ожидаемого эффекта [51, 52]. Примерно в трети исследований получены успешные результаты применения дулоксетина, основанные на доказательствах эффективности и безопасности. Дулоксетин является единственным препаратом, рекомендованным ASCO для лечения ХИПН [53, 54].

При проведении терапии, направленной на коррекцию неврологических проявлений периферической токсичности, необходимо учитывать, что регресс симптоматики наблюдается, как правило, после завершения химиотерапии. Больные солидными злокачественными опухолями наряду с химиотерапией нередко получают и другое сопутствующее лечение, поэтому целесообразно ограничить назначение препаратов, направленных на коррекцию проявлений нейротоксичности, необходимым минимумом. Признано целесообразным совместное ведение таких пациентов онкологом и неврологом.

Заключение

В последние годы достигнуты значительные успехи в области лечения онкологических заболеваний. Но, несмотря на это, существующие на сегодняшний день методики не позволяют защитить пациента от тяжелых побоч-

ных эффектов, возникающих в процессе лечения. Хроническая боль существенно ухудшает качество жизни онкологических больных. Поэтому необходим дальнейший поиск методов лечения и профилактики нейропатии, вызванной цитостатическими препаратами, для уменьшения выраженности побочных эффектов и улучшения качества жизни пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Staff NP, Grisold A, Grisold W, Windebank AJ. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review. *Annals of Neurology.* 2017;81(6):72-78. https://doi.org/10.1002/ana.24951
2. Ewertz M, Qvortrup C, Eckhoff L. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients treated with taxanes and platinum derivatives. *Acta Oncologica*. 2015;54(5):587-591. https://doi.org/10.3109/0284186X.2014.995775
3. Zhong J, Guo Z, Fan L, Zhao X, Zhao B, Cao Z, Cheng L, Shi Y, Li X, Zhang Y, An T, Wu M, Wang Y, Zhuo M, Li J, Yang X, Chen H, Jia B, Zhao J. ABCB1 polymorphism predicts the toxicity and clinical outcome of lung cancer patients with taxane-based chemotherapy. *Thoracic Cancer.* 2019; 10(11):2088-2095. https://doi.org/10.1111/1759-7714.13184
4. Weaver BA. How Taxol/paclitaxel kills cancer cells. *Molecular Biology of the Cell*. 2014;25(18):2677-2681. https://doi.org/10.1091/mbc.E14-04-0916
5. Jordan MA, Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs. *Nature Reviews Cancer.* 2004;4(4):253-265. https://doi.org/10.1038/nrc1317
6. Carozzi VA, Canta A, Chiorazzi A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: What do we know about mechanisms? *Neuroscience Letters*. 2015; 596:90-107. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.10.014
7. LaPointe NE, Morfini G, Brady ST, Feinstein SC, Wilson L, Jordan MA. Effects of eribulin, vincristine, paclitaxel and ixabepilone on fast axonal transport and kinesin-1 driven microtubule gliding: implications for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Neurotoxicology.* 2013;37:231-239. https://doi.org/10.1016/j.neuro.2013.05.008
8. Krzakowski M, Ramlau R, Jassem J, Szczesna A, Zatloukal P, Von Pawel J, Sun X, Bennouna J, Santoro A, Biesma B, Delgado FM, Salhi Y, Vaissiere N, Hansen O, Tan EH, Quoix E, Garrido P, Douillard JY. Phase III trial comparing vinflunine with docetaxel in second-line advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology.* 2010;28(13):2167-2173. https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.4146
9. Colvin LA. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: where are we now? *Pain*. 2019;160(suppl 1):1-10. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001540
10. Miltenburg NC, Boogerd W. Chemotherapy-induced neuropathy: A comprehensive survey. *Cancer Treatment Reviews.* 2014;40(7):872-882. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.04.004
11. Winters-Stone KM, Horak F, Jacobs PG, Trubowitz P, Dieckmann NF, Stoyles S, Faithfull S. Falls, Functioning, and Disability Among Women With Persistent Symptoms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Journal of Clinical Oncology.* 2017;35(23):2604-2612. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.3552
12. Argyriou AA, Kyritsis AP, Makatsoris T, Kalofonos HP. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in adults: a comprehensive update of the literature. *Cancer Management and Research*. 2014; 6:135-147. https://doi.org/10.2147/CMAR.S44261
13. Kerckhove N, Collin A, Condé S, Chaleteix C, Pezet D, Balayssac D, Guastella V. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Symptomatology and epidemiology. *Bulletin du Cancer.* 2018;105(11):1020-1032. https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.07.009
14. Lee JJ, Swain SM. Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents. *Journal of Clinical Oncology.* 2006;24(10):1633-1642. https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.0543
15. Grisold W, Cavaletti G, Windebank AJ. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention. *Neuro-Oncology.* 2012;14(suppl 4):45-54. https://doi.org/10.1093/neuonc/nos203
16. Henningsson A, Marsh S, Loos WJ, Karlsson MO, Garsa A, Mross K, Mielke S, Viganò L, Locatelli A, Verweij J, Sparreboom A, McLeod HL. Association of CYP2C8, CYP3A4, CYP3A5, and ABCB1 polymorphisms with the pharmacokinetics of paclitaxel. *Clinical Cancer Research*. 2005;11(22): 8097-8104. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-1152
17. Ieiri I, Takane H, Otsubo K. The MDR1 (ABCB1) Gene Polymorphism and its Clinical Implications. *Clinical Pharmacokinetics*. 2004;43(9):553-576. https://doi.org/10.2165/00003088-200443090-00001
18. Tahara T, Arisawa T, Shibata T, Hirata I, Nakano H. Multi-drug resistance 1 polymorphism is associated with reduced risk of gastric cancer in the Japanese population. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2007;22(10): 1678-1682. https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2007.04848.x
19. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmöller J, Johne A, Cascorbi I, Gerloff T, Roots I, Eichelbaum M, Brinkmann U. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: Multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity *in vivo*. *PNAS: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2000;97(7):3473-3478. https://doi.org/10.1073/pnas.97.7.3473
20. Salama NN, Yang Z, Bui T, Ho RJY. MDR1 haplotypes significantly minimize intracellular uptake and transcellular P-gp substrate transport in recombinant LLC-PK1 cells. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2006;95(10): 2293-2308. https://doi.org/10.1002/jps.20717
21. Gréen H, Söderkvist P, Rosenberg P, Horvath G, Peterson C. mdr-1 single nucleotide polymorphisms in ovarian cancer tissue: G2677T/A correlates with response to paclitaxel chemotherapy. *Clinical Cancer Research*. 2006; 12(3):854-859. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-0950
22. Sissung TM, Association of ABCB1 genotypes with paclitaxel-mediated peripheral neuropathy and neutropenia. *European Journal of Cancer.* 2006; 42(17):2893-2896. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.06.017
23. Chang H, Rha SY, Jeung HC, Im CK, Ahn JB, Kwon WS, Yoo NC, Roh JK, Chung HC. Association of the ABCB1 gene polymorphisms 2677G>T/A and 3435C>T with clinical outcomes of paclitaxel monotherapy in metastatic breast cancer patients. *Annals of Oncology*. 2009;20(2):272-277. https://doi.org/10.1093/annonc/mdn624
24. Chang H, Rha SY, Jeung HC, Im CK, Noh SH, Kim JJ, Chung HC. Association of the ABCB1 3435C>T polymorphism and treatment outcomes in advanced gastric cancer patients treated with paclitaxel-based chemotherapy. *Oncology Reports*. 2010;23(1):271-278.
25. Zhou Y-Q, Liu DQ, Chen SP, Sun J, Zhou XR, Rittner H, Mei W, Tian YK, Zhang HX, Chen F, Ye DW. Reactive oxygen species scavengers ameliorate mechanical allodynia in a rat model of cancer-induced bone pain. *Redox Biology.* 2018; 14:391-397. https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.10.011
26. Binder A, Baron R. The Pharmacological Therapy of Chronic Neuropathic Pain. *Deutsches Arzteblatt International*. 2016;113(37):616-625. https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0616
27. Sisignano M, Baron R, Scholich K, Geisslinger G. Mechanism-based treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain. *Nature Reviews Neurology.* 2014;10(12):694-707. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.211
28. Abram SE, Yi J, Fuchs A, Hogan QH. Permeability of Injured and Intact Peripheral Nerves and Dorsal Root Ganglia. *Anesthesiology*. 2006;105(1): 146-153.
29. Sapunar D, Kostic S, Banozic A, Puljak L. Dorsal root ganglion — a potential new therapeutic target for neuropathic pain. *Journal of Pain Research*. 2012; 5:31-38. https://doi.org/10.2147/JPR.S26603

30. Fukuda Y, Li Y, Segal RA. A Mechanistic Understanding of Axon Degeneration in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Frontiers in Neuroscience*. 2017; 11:481. https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00481
31. Costa R, Bicca MA, Manjavachi MN, Segat GC, Dias FC, Fernandes ES, Calixto JB. Kinin Receptors Sensitize TRPV4 Channel and Induce Mechanical Hyperalgesia: Relevance to Paclitaxel-Induced Peripheral Neuropathy in Mice. *Molecular Neurobiology*. 2018;55(3):2150-2161. https://doi.org/10.1007/s12035-017-0475-9
32. Janes K, Wahlman C, Little JW, Doyle T, Tosh DK, Jacobson KA, Salvemini D. Spinal neuroimmune activation is independent of T-cell infiltration and attenuated by A3 adenosine receptor agonists in a model of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. *Brain Behavior and Immunity*. 2015; 44:91-99. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.08.010
33. Makker PGS, Duffy SS, Lees JG, Perera CJ, Tonkin RS, Butovsky O, Park SB, Goldstein D, Moalem-Taylor G. Characterisation of Immune and Neuroinflammatory Changes Associated with Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *PLoS ONE*. 2017;12(1):e0170814. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170814
34. Manjavachi MN, Passos GF, Trevisan G, Araújo SB, Pontes JP, Fernandes ES, Costa R, Calixto JB. Spinal blockage of CXCL1 and its receptor CXCR2 inhibits paclitaxel-induced peripheral neuropathy in mice. *Neuropharmacology*. 2019;151:136-143. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.04.014
35. Marotta DM, Costa R, Motta EM, Fernandes ES, Medeiros R, Quintão NL, Campos MM, Calixto JB. Mechanisms underlying the nociceptive responses induced by platelet-activating factor (PAF) in the rat paw. *Biochemical Pharmacology*. 2009;77(7):1223-1235. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.12.025
36. Segat GC, Manjavachi MN, Matias DO, Passos GF, Freitas CS, Costa R, Calixto JB. Antiallodynic effect of β-caryophyllene on paclitaxel-induced peripheral neuropathy in mice. *Neuropharmacology*. 2017; 125:207-219. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.07.015
37. Duggett NA, Griffiths LA, McKenna OE, de Santis V, Yongsanguanchai N, Mokori EB, Flatters SJ. Oxidative stress in the development, maintenance and resolution of paclitaxel-induced painful neuropathy. *Neuroscience*. 2016; 333:13-26. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.06.050
38. Gong S-S, Li YX, Zhang MT, Du J, Ma PS, Yao WX, Zhou R, Niu Y, Sun T, Yu JQ. Neuroprotective Effect of Matrine in Mouse Model of Vincristine-Induced Neuropathic Pain. *Neurochemical Research*. 2016;41(11):3147-3159. https://doi.org/10.1007/s11064-016-2040-8
39. Khasabova IA, Khasabov SG, Olson JK, Uhelski ML, Kim AH, Albino-Ramírez AM, Wagner CL, Seybold VS, Simone DA. Pioglitazone, a PPARγ agonist, reduces cisplatin-evoked neuropathic pain by protecting against oxidative stress. *Pain*. 2019;160(3):688-701. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001448
40. Vashistha B, Sharma A, Jain V. Ameliorative potential of ferulic acid in vincristine-induced painful neuropathy in rats: An evidence of behavioral and biochemical examination. *Nutritional Neuroscience*. 2017;20(1):60-70. https://doi.org/10.1179/1476830514Y.0000000165
41. Toyama S, Shimoyama N, Szeto HH, Schiller PW, Shimoyama M. Protective Effect of a Mitochondria-Targeted Peptide against the Development of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Mice. *ACS Chemical Neuroscience*. 2018;9(7):1566-1571. https://doi.org/10.1021/acschemneuro.8b00013
42. Carvalho LF, Silva AMF, Carvalho AA. The use of antioxidant agents for chemotherapy-induced peripheral neuropathy treatment in animal models. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2017;44(10):971-979. https://doi.org/10.1111/1440-1681.12803
43. Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. *Annual Review of Medicine*. 2002; 53:409-435. https://doi.org/10.1146/annurev.med.53.082901.104018
44. BN Okine, Gaspar JC, Finn DP. PPARs and pain. *British Journal of Pharmacology*. 2019;176(10):1421-1442. https://doi.org/10.1111/bph.14339
45. Warden A, Truitt J, Merriman M, Ponomareva O, Jameson K, Ferguson LB, Mayfield RD, Harris RA. Localization of PPAR isotypes in the adult mouse and human brain. *Scientific Reports*. 2016;6(1):1-15. https://doi.org/10.1038/srep27618
46. Sauer S. Ligands for the Nuclear Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma. *Trends in Pharmacology Sciences*. 2015;36(10):688-704. https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.06.010
47. Costa R, Motta EM, Dutra RC, Manjavachi MN, Bento AF, Malinsky FR, Pesquero JB, Calixto JB. Anti-nociceptive effect of kinin B_1 and B_2 receptor antagonists on peripheral neuropathy induced by paclitaxel in mice. *British Journal of Pharmacology*. 2011;164(2b):681-693. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01408.x
48. Molassiotis A, Cheng HL, Lopez V, Au JSK, Chan A, Bandla A, Leung KT, Li YC, Wong KH, Suen LKP, Chan CW, Yorke J, Farrell C, Sundar R. Are we mis-estimating chemotherapy-induced peripheral neuropathy? Analysis of assessment methodologies from a prospective, multinational, longitudinal cohort study of patients receiving neurotoxic chemotherapy. *BMC Cancer*. 2019;19(1):132. https://doi.org/10.1186/s12885-019-5302-4
49. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Lavoie Smith EM, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Gavin P, Lavino A, Lustberg MB, Paice J, Schneider B, Smith ML, Smith T, Terstriep S, Wagner-Johnston N, Bak K, Loprinzi CL; American Society of Clinical Oncology. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(18):1941-1967. https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.0914
50. Hou S, Huh B, Kim HK, Kim K-H, Abdi S. Treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Systematic Review and Recommendations. *Pain Physician*. 2018;21(6):571-592.
51. Hammack JE, Michalak JC, Loprinzi CL, Sloan JA, Novotny PJ, Soori GS, Tirona MT, Rowland KM Jr, Stella PJ, Johnson JA. Phase III evaluation of nortriptyline for alleviation of symptoms of cis-platinum-induced peripheral neuropathy. *Pain*. 2002;98(1-2):195-203. https://doi.org/10.1016/s0304-3959(02)00047-7
52. Kautio A-L, Haanpää M, Saarto T, Kalso E. Amitriptyline in the treatment of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2008;35(1):31-39. https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.02.043
53. Smith EML, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, Bressler LR, Fadul CE, Knox C, Le-Lindqwister N, Gilman PB, Shapiro CL; Alliance for Clinical Trials in Oncology. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 309(13):1359-1367. https://doi.org/10.1001/jama.2013.2813
54. Hirayama Y, Ishitani K, Sato Y, Iyama S, Takada K, Murase K, Kuroda H, Nagamachi Y, Konuma Y, Fujimi A, Sagawa T, Ono K, Horiguchi H, Terui T, Koike K, Kusakabe T, Sato T, Takimoto R, Kobune M, Kato J. Effect of duloxetine in Japanese patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a pilot randomized trial. *International Journal of Clinical Oncology*. 2015;20(5):866-871. https://doi.org/10.1007/s10147-015-0810-y

Поступила 02.06.2020
Received 02.06.2020
Принята к печати 19.06.2020
Accepted 19.06.2020