

УДК 616.8-006.6-08-06:615.28

ОЦЕНКА ЭКСПРЕССИИ ЦИТОКИНОВ ПРИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ПАКЛИТАКСЕЛОМ*

Добреско Ю.А.^{1,2}, Войцицкий В.Е.¹, Хрипко О.П.², Хрипко Ю.И.², Старостина М.В.²,
Пилиенко П.И.^{1,2}

*ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск;

²Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, e-mail: dobresko93@inbox.ru

Одним из наиболее частых и серьезных осложнений при лечении онкологии является развитие у пациентов химио-индуцированной периферической полинейропатии (ХИПН). ХИПН может появляться непосредственно после введения лекарственного средства, но способна и переходить в хроническую форму, продолжаясь после окончания лечения в течение нескольких месяцев или лет. В настоящее время не существует единого понимания патофизиологических механизмов ХИПН, однако показано, что нейровоспаление в спинном мозге и дорсальных ганглиях играет важную роль в развитии полинейропатии. Используя метод RT-PCR, мы изучали экспрессию матричных РНК (мРНК) фактора некроза опухолей - α (TNF- α) и интерлейкина 6 (IL-6) в лумбальных дорсальных ганглиях (ЛДГ) спинного мозга мышей линии C57BL/6j при полинейропатии, вызванной введением паклитаксела. Четырехразовое введение паклитаксела в относительно низкой дозе (2 мг/кг, при кумулятивной дозе 8 мг) на 7-й и 24-й дни после окончания курса вызывало у мышей выраженную механическую аллодинию и снижение локомоторной активности. В то же время мы не обнаружили изменений содержания мРНК TNF- α и IL-6. Из данных литературы известно, что непосредственно после курса инъекций паклитаксела у животных регистрировали повышение содержания этих провоспалительных цитокинов и их мРНК. Наши данные позволяют предположить, что TNF- α и IL-6 более значимы для индукции ХИПН, но не для ее поддержания.

Ключевые слова: онкология, паклитаксел, химио-индуцированная периферическая нейропатия, цитокины, нейровоспаление.

EVALUATION OF CYTOKINE EXPRESSION IN PACLITAXEL-INDUCED PERIPHERAL NEUROPATHY

Dobresko Yu.A.^{1,2}, Vojciczkij V.E.¹, Khripko O.P.², Khripko Yu.I.², Starostina M.V.²,
Pilipenko P.I.^{1,2}

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk;

²Federal Sttate Budgetary Scientific Institution “Federal Research Center for Fundamental and Translation Medicine”,
e-mail: dobresko93@inbox.ru

One of the most frequent and serious complications in the treatment of oncology is the development of chem-induced peripheral polyneuropathy (CIPN) in patients. CIPN may appear immediately after the administration of the drug, but it can also become chronic, continuing after the end of treatment for several months or years. Currently, there is no unified understanding of the pathophysiological mechanisms of CIPN, but neuroinflammation in the spinal cord and dorsal ganglia has been shown to play an important role in the development of polyneuropathy. Using RT-PCR, we studied the expression of messenger RNA (mRNA) of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin 6 (IL-6) in the lumbar dorsal ganglia (LDG) of the spinal cord of C57BL/6j mice with polyneuropathy caused by administration of paclitaxel. Four-time administration of paclitaxel at a relatively low dose (2 mg/kg, with a cumulative dose of 8 mg) on days 7 and 24 after the end of the

course caused pronounced mechanical allodynia and a decrease in locomotor activity in mice. At the same time, we found no changes in the content of TNF- α and IL-6 mRNA. From the literature data, it is known that immediately after the course of paclitaxel injections in animals, an increase in the content of these pro-inflammatory cytokines and their mRNA was recorded. Our data suggest that TNF- α and IL-6 play a more significant role in CKD induction, but not in its maintenance.

Keywords: Oncology, paclitaxel, chemo-induced peripheral neuropathy, cytokines, neuroinflammation.

*Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Протеомный анализ», поддержанного финансированием Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2021-691).

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Одним из наиболее серьезных осложнений при использовании химиотерапии является развитие периферических полинейропатий, которые возникают в 85–98% случаев при применении таких наиболее часто используемых препаратов, как паклитаксел и оксалиплатин [1–3]. Симптомы нейропатической боли варьируют от пациента к пациенту, и их проявление зависит от возраста пациента, наличия других заболеваний, таких как астма / хронические обструктивные болезни легких, диабет, гипертония, ожирение [4–7]. Химиоиндукционные периферические нейропатии (ХИПН) могут проявляться как острыя боль непосредственно при введении препарата или сразу после введения, но могут и переходить в хроническую форму, продолжаясь в течение нескольких месяцев или лет после прекращения химиотерапии [8–10]. Методы медикаментозного купирования ХИПН практически отсутствуют, и в тяжелых случаях приходится прибегать к модификации доз, отсрочке очередных циклов терапии и даже прекращению лечения.

Патофизиологические механизмы ХИПН недостаточно изучены. В спинном мозге и дорсальных ганглиях обнаружены нарушения миелинизации и повреждение аксонов чувствительных нейронов, изменение активности потенциал-зависимых кальциевых и натриевых каналов, нарушения гомеостаза кальция, дисфункция митохондрий, окислительный стресс, активация апоптоза нейронов, проявления стерильного нейровоспаления (см. детальнее – обзоры Quintão et al., 2019, Fumagalli et al., 2021 [11, 12]). Последовательность и соотношение тех или иных процессов при развитии ХИПН остаются неясными, причем возможно, что различные препараты, использующиеся в химиотерапии, могут вызывать ХИПН по разным патофизиологическим механизмам [13].

Нейровоспаление играет важную роль в развитии ХИПН, медиаторами нейровоспаления являются провоспалительные цитокины и хемокины, которые могут стать индукторами многих последующих патологических процессов в периферической нервной системе [14, 15]. В дорсальных ганглиях спинного мозга основными источниками провоспалительных цитокинов являются инфильтрирующие ганглии активированные макрофаги [16] и, в меньшей степени, клетки сателлитной глии [12].

С целью выяснить вклад провоспалительных цитокинов в поддержание ХИПН в представленной работе мы изучали экспрессию матричных РНК (мРНК) фактора некроза опухолей - α (TNF- α) и интерлейкина 6 (IL-6) в лумбальных дорсальных ганглиях (ЛДГ) спинного мозга мышей линии C57BL/6j при полинейропатии, вызванной введением паклитаксела.

Материалы и методы исследования

Животные

Эксперименты проводили на мышах линии C57BL/6j, самцах, в возрасте 6–7 месяцев, весом 27–30 г, полученных из Вивария конвенциональных животных ФИЦ ИЦиГ СО РАН. Животных содержали в семейных группах при световом режиме 12 часов день / 12 часов ночь, 22±1°C, при свободном доступе к пище и воде. Тестирование проводили в светлое время (с 9 часов до 15 часов). Перед началом эксперимента мыши проходили десятидневный период адаптации к условиям лабораторного вивария. После первого тестирования животных делили на две группы. Мыши каждой из семейных групп присутствовали как в опытной ($n = 20$), так и в контрольной ($n=10$) группе.

Все работы с животными проводились в строгом соответствии с законодательством Российской Федерации, положениями Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях, и протоколом эксперимента, утвержденным Комитетом по биомедицинской этике ФИЦ ФТМ.

Препараты

Нейропатическую боль индуцировали введением раствора паклитаксела для инфузий (EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG, Австрия). Препарат хранили при –20°C не более 14 дней. Непосредственно перед введением животным паклитаксел разбавляли стерильным физиологическим раствором (0,9% NaCl, Baxter, S.L., Испания) до конечной концентрации 2 мг/мл. Паклитаксел вводили внутрибрюшинно (в/б) в дозировке 2 мг/кг. Инъекции делали через день четырежды, то есть кумулятивная доза составляла 8 мг/кг на мышь. Животным контрольной группы вводили стерильный физиологический раствор, следуя аналогичной схеме. Все инъекции проводили утром с 9 до 13 часов, после чего животных немедленно возвращали в домашние клетки.

Поведенческие исследования

Формирование периферической полинейропатии у мышей оценивали по тестам механической и холодовой аллодинии и спонтанной локомоторной активности, которые проводили до начала введения паклитаксела (исходное состояние) и через 7 и 24 дня после последней инъекции. Перед тестированием каждого животного аппараты тщательно

очищали 3%-ной перекисью водорода для минимизации обонятельных сигналов. В день тестирования мышей оставляли в домашних клетках в экспериментальной комнате в течение 2 ч перед началом поведенческих исследований.

Оценка механической аллодинии

Механическую гиперчувствительность оценивали с помощью нейлоновых нитей Фрея в соответствии с методом, описанным в работе [17]. Мыши помещали на приподнятую решетчатую платформу в прозрачный пластиковый цилиндр (диаметром и высотой 15 см), позволяя животному адаптироваться в течение 15 мин. Монофиламенты (0,2 г, 1,5 г и 3,0 г) прикладывали к средней части подошвенной поверхности задней лапы в порядке возрастания силы. Каждую нить удерживали на месте в течение 5 секунд, после чего регистрировали количество отдергиваний лапы (ответ). Тестирование проводили на каждой задней лапе 5 раз, с интервалом 30 секунд. Подсчитывали и объединяли количество ответов на монофиламенты с обеих лап.

Оценка холодовой аллодинии

Холодовую гиперчувствительность оценивали с использованием ацетонового теста, как описано ранее [18]. При тестировании использовали ту же установку, что и для оценки механической аллодинии. Каплю ацетона (50 мкл) наносили на подошвенную поверхность задней лапы с помощью автоматического дозатора. Ответы регистрировали в течение 20 секунд после применения ацетона, оценивая их в баллах следующим образом: 0 – отсутствие ответа; 1 – однократное отведение (поднятие, щелчок лапой); 2 – многократное или длительное отведение; 3 – отведение лапы и лизание подошвенной поверхности. Баллы 6 измерений для каждой мыши суммировали для вычисления среднего значения по группе животных.

Оценка спонтанной локомоторной активности

Для оценки спонтанной локомоторной активности использовали стандартную установку для проведения теста открытого поля (open-field test) у мышей, представляющую собой квадратную арену размером 80 x 80 см с высотой стенок 20 см. Яркость освещения арены составляла 500 люкс. Поведение мыши в течение 5 мин регистрировали видеокамерой, расположенной над установкой. При анализе видеозаписей регистрировали количество пересеченных квадратов, считая квадрат пересеченным, если там находились две передние лапы животного.

Количественная полимеразная цепная реакция реального времени

На 7-й и 24-й дни после проведения поведенческих тестов мышей умерщвляли методом цервикальной дислокации, идентифицировали и выделяли лумбарные дорсальные ганглии. Образцы замораживали в жидким азоте и в дальнейшем хранили при -70°C. В

каждый из указанных дней использовали 5 животных из контрольной и 10 – из опытной группы.

Выделение РНК

К ганглию добавляли 100 мкл лизирующего буфера (LBB – Биолинк, Россия) и перемешивали, затем к каждой пробе приливали 2 мкл раствора протеиназы К и инкубировали в термошайке при температуре 56°C в течение 30 мин. После инкубирования к пробе приливали 280 мкл раствора для сорбции («Биолинк», Россия) и тщательно перемешивали на вортексе, затем наносили на колонку и центрифугировали 1 мин при 13000 об/мин. Фильтрат удаляли. Полученные нуклеиновые кислоты трижды промывали на колонке, добавляя по 500 мкл раствора для промывки и центрифугируя 1 мин при 13000 об/мин, после каждого цикла промывки фильтрат удаляли. После последней промывки для удаления остатков жидкости колонку центрифугировали еще один раз. Микроколонку извлекали и помещали в новый эпендорф, элюцию проводили при 100 мкл дейонизированной, депротеинизированной воды при комнатной температуре в течение 3 мин, после чего колонку центрифугировали 1 мин при 13000 об/мин. Полученный раствор нуклеиновых кислот собирали и использовали для постановки реакции обратной транскрипции.

Реакция обратной транскрипции

Для проведения реакции обратной транскрипции использовали комплект реагентов РЕВЕРТА-L («Амплисенс», Россия) согласно инструкции производителя. Реакцию обратной проводили на приборе QuantStudio5 (AppliedBiosystems, USA) при температуре 45°C в течение 30 минут.

Полимеразная цепная реакция реального времени (Real-time PCR)

Исследование проводилось методом Real-time PCR в амплификаторе CFX-96 (BIO-RAD, USA). Реакционная смесь в объеме 15 мкл содержала по 0,3 микромоля специфических праймеров (табл. 1), ПЦР буфер (16 mM трис-HCl, pH8,9, 2,4 vV MgCl₂, 65mM (NH₄)₂SO₄), 0,2 mM dNTP, 1xSYBRE green, 1 ед Таq-полимеразы, 5 нг кДНК. Условия проведения ПЦР – денатурация 3 мин 95°C, далее 10 циклов в режиме 10 с – 95°C, 10 с – 66°C, 10 с – 72°C, затем 40 циклов в режиме 10 с – 95°C, 20 с – 66°C, 20 с – 72°C. Съем флуоресценции проводился каждый цикл на следующих температурах:

77°C для IL-6;

83°C для TNFa;

87°C для β-actin.

Затем для оценки специфичности реакции проводили съем кривой плавления с 50°C при инкременте температуры 0,5°C и съем флуоресценции на каждом шаге. Полученные

данные интерпретировали исходя из анализа графиков накопления флюоресценции, специфичность оценивали с помощью кривой плавления

Таблица 1

Последовательности праймеров

IL-6	5'-CGGAGAGGAGACTTCACAGAG-3'
	5'-CATTCCACGATTCCCCAGA-3'
TNF- α	5'-TATGGCTCAGGGTCCAACTC-3'
	5'-GGAAAGCCCATTGAGTCCT-3'
β -actin	5'-ATGGTCACGCACGATTCCCC-3'
	5'-GAGACCTTCAACACCCCCAGC-3'

Примечание: праймеры были синтезированы ООО «СибЭнзайм» г. Новосибирск, РФ.

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программного обеспечения OriginPro (OriginLab Corp, USA). Различия между группами были проанализированы с помощью непараметрического дисперсионного анализа Крускала–Уоллиса. Для определения достоверности различий в группах определяли критический уровень значимости p , при этом нулевая гипотеза (H_0) отклонялась при $p < 0,05$. Результаты представлены как среднее значение и стандартная ошибка среднего ($M \pm SEM$).

Результаты исследования и их обсуждение

Общее состояние животных

Масса тела животных составляла 27–30 г в начале эксперимента, практически не изменяясь в ходе эксперимента. Все мыши дожили до конца исследования, одна мышь была исключена из группы контроля из-за повышенной агрессивности. У остальных животных общий вид и поведение были нормальными. Не было выявлено симптомов мышечной слабости конечностей, то есть отсутствовало влияние паклитаксела на функцию моторных волокон. Таким образом, не было отмечено серьезной токсичности в опытной группе мышей, доза паклитаксела и схема введения, используемые в нашей работе, практически не влияли на общее состояние животных.

Развитие паклитаксел-индуцированной полинейропатии у животных

С целью подтверждения наличия нейропатического болевого синдрома проводили количественную оценку механической и холодовой аллодинии и спонтанной локомоторной активности.

У контрольной группы животных, получавших инъекции физиологического раствора, механическая чувствительность практически не изменялась (рис. 1, 2). Не было обнаружено

достоверных различий между количеством ответов до начала инъекций и на 7-й и 24-й дни как при использовании монофиламента 0,2 г, так и при стимуляции монофиламентом 1,5 г.

Паклитаксел вызывал у мышей выраженную механическую аллодинию (рис. 1), на 7-й день было обнаружено снижение порога чувствительности к механическому воздействию монофиламента 0,2 г у опытной группы по сравнению с контролем на 80%. На 24-й день наблюдалась тенденция к повышению порога чувствительности у опытной группы животных, однако достоверных различий между показателями на 7-й и 24-й дни не было, отличие же от контрольной группы сохранялось.

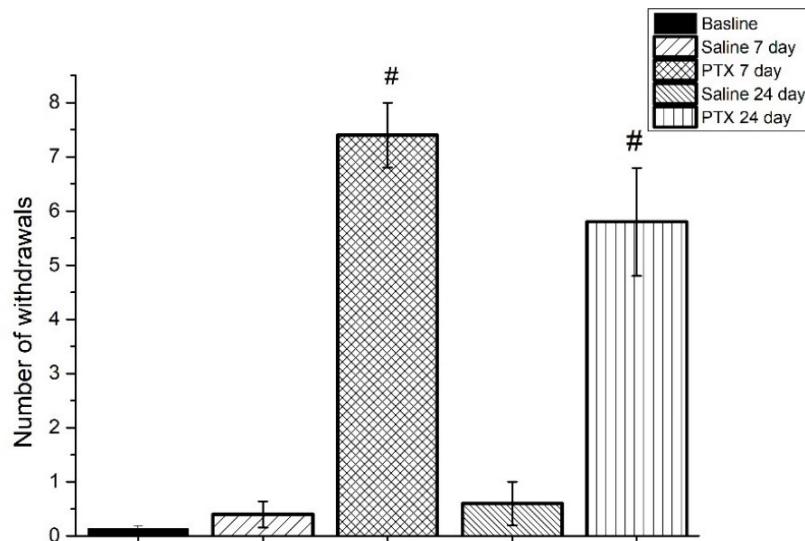


Рис. 1. Паклитаксел вызывает механическую аллодинию у мышей C57BL/6j (тестирование с использованием монофиламента 0,2 г).

Ось ординат – количество ответов (отдергиваний лапы)

Результаты представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего ($mean \pm SEM$). Показаны статистически значимые сравнения групп, получавших дозу паклитаксела (PTX), с контрольной группой, получавшей физиологический раствор (Saline), на 7-й и 24-й день, # – $p < 0,01$

При использовании монофиламента 1,5 г на 7-й день у животных опытной группы было обнаружено снижение порога механической чувствительности на 60% по сравнению с контрольной группой (рис. 2). Различия между животными, которым вводили паклитаксел, и животными, получавшими физиологический раствор, были достоверны (7-й день, $p < 0,05$; 24-й день, $p < 0,05$).

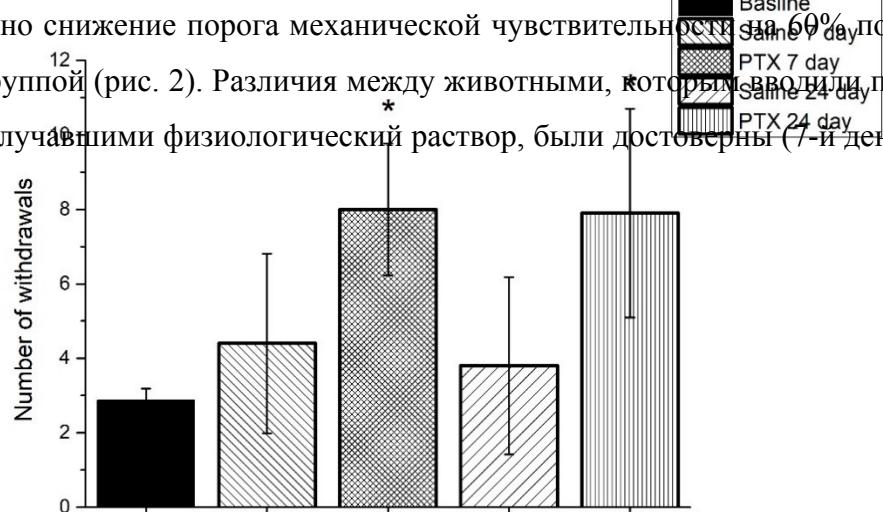


Рис. 2. Паклитаксел вызывает механическую аллодинию у мышей C57BL/6j (тестирование с использованием монофиламента 1,5 г)

Ось ординат – количество ответов (отдергиваний лапы)

Результаты представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего (mean \pm SEM). Показаны статистически значимые сравнения групп, получавших дозу паклитаксела (PTX), с контрольной группой, получавшей физиологический раствор (Saline), на 7-й и 24-й день (– $p < 0,05$)*

При оценке действия паклитаксела на механическую чувствительность с использованием монофиламента 3,0 г ни на 7-й, ни на 24-й день не было выявлено статистически достоверных различий между опытной и контрольной группами. При исходном тестировании, как и при дальнейших тестированиях, животные отдергивали задние лапы практически при каждом приложении нити Фрея. Очевидно, что воздействие монофиламентом 3,0 г оказалось избыточно сильным для мышей C57BL/6j.

Тяжесть механической аллодинии, вызываемой паклитакселом, оказалась примерно такой же, как и при других моделях болезненной периферической невропатии [19, 20]. Необходимо отметить, что при тестировании не обнаружено различий в реакции на нити Фрея правой и левой лап животного, то есть паклитаксел индуцировал симметричную невропатию.

Достоверное снижение локомоторной активности в опытной группе животных наблюдается лишь на 24-й день после окончания введения паклитаксела (рис. 3).

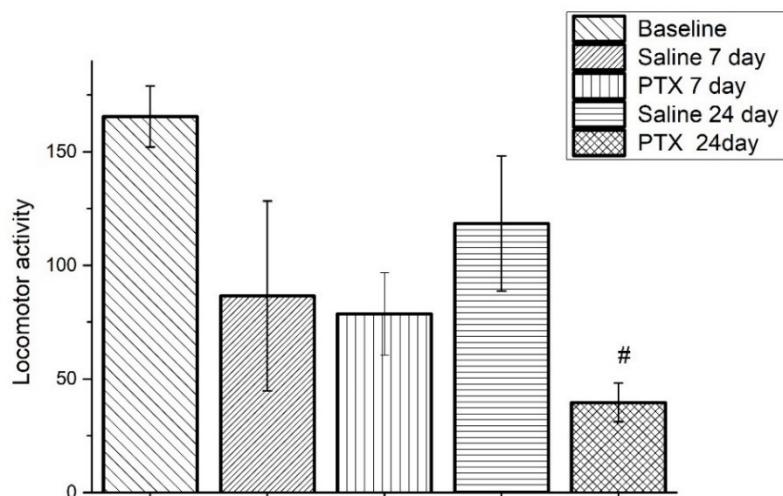


Рис. 3. Локомоторная активность мышей C57BL/6j на 7-й и 24-й дни после введения паклитаксела. Результаты представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего (mean ± SEM).

Показаны статистически значимые сравнения групп, получавших дозу паклитаксела (PTX), с контрольной группой, получавшей физиологический раствор (Saline), на 24-й день после последней инъекции PTX (# – p<0,01)

При тестировании холодовой аллодинии у мышей нам не удалось выявить статистически значимых различий между группой животных, получавших инъекции паклитаксела, и контрольной группой, которой вводили физиологический раствор (рис. 4).

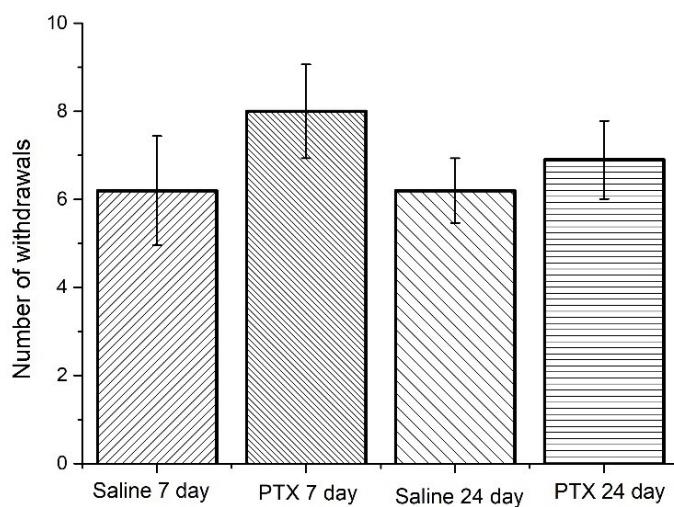


Рис. 4. Отсутствие изменений холодовой чувствительности у мышей C57BL/6j на 7-й и 24-й дни после введения паклитаксела.

Ось ординат – количество ответов (отдергиваний лапы). Результаты представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего (mean ± SEM). Отсутствуют статистически значимые сравнения групп, получавших дозу паклитаксела (PTX), с контрольной группой, получавшей физиологический раствор (Saline), на 7-й и 24-й день после последней инъекции PTX

Оценка экспрессии цитокинов в модели периферической нейропатии, индуцированной паклитакселом

Отсутствуют существенные изменения в экспрессии цитокинов (TNF- α , IL-6) в DRGs ($p>0,05$) у животных группы Паклитаксел (кумулятивная доза 8 мг/кг) по сравнению с контрольной группой мышей C57Bl/6j на 7-й день и 24-й день (данные не показаны) после последнего введения (рис. 5)..

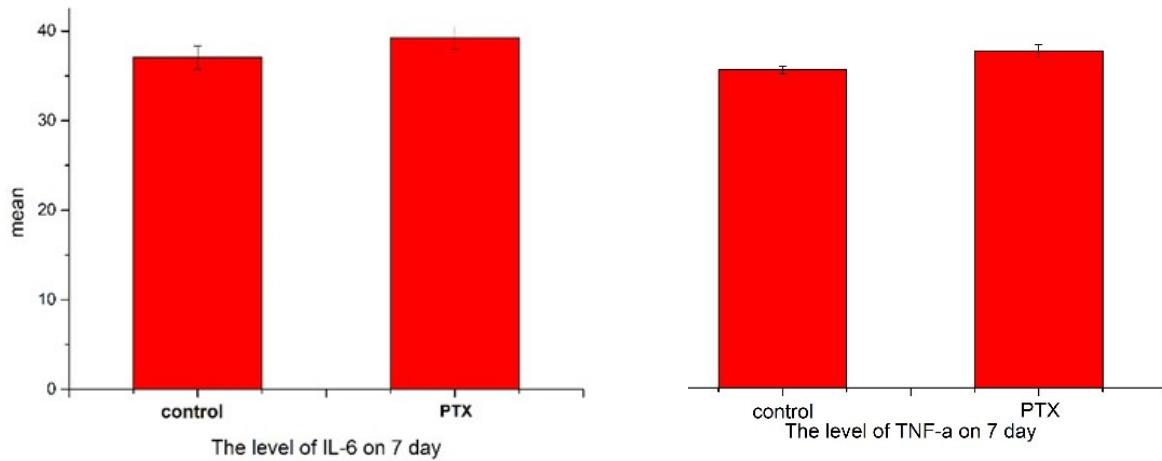


Рис. 5. Экспрессия цитокинов (TNF- α , IL-6) в модели периферической нейропатии, индуцированной PTX

Результаты представлены в виде $M \pm SEM$. Сравнения групп, получавших кумулятивную дозу 8 мг/кг паклитаксела (PTX), с контрольной группой, получавшей физиологический раствор (control), на 7-й день после последнего введения (критерий Крускала–Уоллиса, $p>0,05$)

Развитие химио-индуцированных полинейропатий, механизмы которых в настоящее время до конца не ясны, создает серьезные трудности при лечении пациентов с онкологическим заболеванием. Несмотря на большое количество экспериментальных работ, посвященных изучению механизмов ХИПН, в частности роли стерильного нейровоспаления при применении таксанов, приведенные в них данные часто противоречивы. Эти противоречия могут быть связаны с использованием разных экспериментальных животных (крысы или мыши, преимущественно молодого возраста), различными схемами введения, разовыми и кумулятивными дозами, сроками забора образцов для анализа и, наконец, применяемыми методами анализа. Все это делает сложным сопоставление полученных разными исследователями результатов.

Использованная нами схема введения и относительно низкие разовые и кумулятивные дозы паклитаксела позволили получить модель ХИПН на мышах C57BL/6j без выраженного влияния на общее состояние животных. Не было обнаружено влияния на функцию моторных волокон, так как отсутствовали симптомы слабости конечностей, а появлявшийся только на

24-й день дефицит локомоторной активности, скорее всего, связан именно с развитием механической аллодинии. По всей видимости, у животных индуцированные паклитакселем периферические полинейропатии являются обратимыми. Как отмечено в работе [21], длительность механической аллодинии у крыс, получавших кумулятивную дозу паклитаксела 4 мг/кг, не превышает 6, а при кумулятивной дозе 8 мг/кг – 16 недель. Инфильтрация ЛДГ макрофагами, активированными по М1-типу, выявлена уже на 3-й день после первой инъекции паклитаксела, далее она нарастает к 7-му и 14-му дням, несколько снижаясь к 21-му дню [16]. Хотя измерения содержания провоспалительных цитокинов и их мРНК после единичной инъекции паклитаксела не проводились, можно предположить, что продукция цитокинов TNF- α и IL-6 начинает расти в ганглиях именно с этого времени. Тем не менее, в экспериментах Маккер и соавторов [22] не обнаружено изменений содержания TNF- α и IL-6 в ЛДГ мышей C57BL/6 j непосредственно сразу после проведения цикла инъекций паклитаксела (5 мг/кг x 4). В работе [23], выполненной на крысах Вистар (паклитаксел 2 мг/кг x 5), в ЛДГ показано увеличение содержания как мРНК, так и собственно TNF- α непосредственно после окончания курса введения паклитаксела. К 11-му дню оба этих показателя не отличаются от контрольных, то есть наши данные об отсутствии повышенного содержания мРНК TNF- α на 7-й день после окончания курса паклитаксела достаточно хорошо согласуются с данными, полученными в указанной работе. Н. Калиновска и соавторы не обнаружили изменений в содержании IL-6 и мРНК этого цитокина сразу по окончании курса инъекций, а к 11-му дню выявили повышение уровня IL-6, но содержание мРНК оставалось без изменений [23]. Это также согласуется с нашими данными. Таким образом, можно предположить, что провоспалительные цитокины TNF- α и IL-6 играют важную роль в индукции, вызванной введением паклитаксела ХИПН, но не в ее поддержании, и повлиять на действие провоспалительных цитокинов можно в случае воздействия до начала введения паклитаксела или одновременно с проведением курса. Например, введение антител к IL-6 до начала инъекций паклитаксела предотвращало развитие ХИПН у мышей C57BL/6 [24]. Ингибитор рецептора ангиотензина II, лозартан, при введении одновременно с паклитакселем или сразу по окончании курса снимал проявления нейропатической боли, снижая уровень провоспалительных цитокинов в ЛДГ у крыс [25]. В случае одновременной с паклитакселем внутривенной инфузии иммуноглобулина человека крысам также наблюдали облегчение симптоматики периферической нейротоксичности [26].

Список литературы

1. Gilchrist L.S., Tanner L.R., Ness K.K. Short-term recovery of chemotherapy-induced peripheral neuropathy after treatment for pediatric non-CNS cancer. *Pediatr. Blood Cancer.* 2017. V. 64. P. 180–187. DOI: 10.1002/pbc.26204.
2. Gebremedhn E.G., Shortland P.J., Mahns D.A. The incidence of acute oxaliplatin-induced neuropathy and its impact on treatment in the first cycle: a systematic review. *BMC Cancer.* 2018. V. 18. P. 410. DOI: 10.1186/s12885-018-4185-0.
3. Molassiotis A., Cheng H. L., Lopez V., Au J. S. K., Chan A., Bandla A., Leung K.T., Li Y.C., Wong K.H., Suen L.K.P., Chan Ch.W., 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. V. 19. P. 132. DOI: 10.1186/s12885-019-5302-4.
4. Battaglini E., Goldstein D., Grimson P., McCullough S., Mendoza-Jones Ph., Park S.B. Chemotherapy-Induced Peripheral Neurotoxicity in Cancer Survivors: Predictors of Long-Term Patient Outcomes. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2021. V. 19 (7). P. 821-828. DOI: 10.6004/jnccn.2021.7026.
5. Bulls H.W., Hoogland A.I., Kennedy B., James B.W., Arboleda B.L., Apte S., Chon H.S., Small B.J., Gonzalez B.D., Jim H.S.L. A longitudinal examination of associations between age and chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients with gynecologic cancer. *Gynecol. Oncol.* 2019. V. 152 (2). P. 310-315. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.12.002.
6. Hiramoto Sh., Asano H., Miyamoto T., Takegami M., Kawabata A. Risk factors and pharmacotherapy for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in paclitaxel-treated female cancer survivors: A retrospective study in Japan. *PLoS One.* 2021. V. 16 (12). P. e0261473. DOI: 10.1371/journal.pone.0261473.
7. Molassiotis A., Cheng H.L., Leung K.T., Li Y.Ch., Wong K.H., Au J.S.K., Sundar R., Chan A., De Ng T.R., Suen L.K.P., Chan Ch.W., Yorke J., Violeta Lopez V. Risk factors for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients receiving taxane- and platinum-based chemotherapy. *Brain Behav.* 2019. V. 9 (6). P. e01312. DOI: 10.1002/brb3.1312.
8. Seretny M., Currie G.L., Sena E.S., Colvin L.A., Fallon M.T. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain.* 2014. V. 155 (12). P. 2461–2470.
9. Winters-Stone K.M., Horak F., Jacobs P.G., Trubowitz P., Dieckmann N.F., Stoyles, S., Faithfull S. Falls, functioning, and disability among women with persistent symptoms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J. Clin. Oncol.* 2017. V. 35. P. 2604–2612. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.3552.

10. Colvin L.A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: where are we now? *Pain*. 2019. V. 160 (1). P. S1–S10. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001540.
11. Quintão N.L.M., Santin J.R., Stoeberl L.C., Corrêa T.P., Melato J., Costa R. Pharmacological Treatment of Chemotherapy-Induced Neuropathic Pain: PPAR γ Agonists as a Promising Tool. *Front. Neurosci*. 2019. V. 13. Art. 907. DOI: 10.3389/fnins.2019.00907.
12. Fumagalli G., Monza L., Cavaletti G., Rigolio R., Meregalli C. Neuroinflammatory Process Involved in Different Preclinical Models of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Front. Immunol*. 2021. V. 11. Art. 626687. DOI: 10.3389/fimmu.2020.626687.
13. Burgess J., Ferdousi M., Gosal D., Boon Ch., Matsumoto K., Marshall A., Mak T., Marshall A., Frank B., Malik R.A., Alam U. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Pathomechanisms and Treatment. *Oncol Ther*. 2021. V. 9 (2). P. 385-450. DOI: 10.1007/s40487-021-00168-y.
14. Wang X.-M., Lehky T.J., Brell J.M., Dorsey S.G. Discovering cytokines as targets for chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy. *Cytokine*. 2012. V. 59. P. 3-9. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.03.027.
15. Пилипенко П.И., Войцицкий В.Е., Добреско Ю.А. Нейровоспаление и химиоиндуцированная периферическая нейропатия // Сибирский научный медицинский журнал. 2022. № 42 (2). С. 4-9 DOI: 10.18699/SSMJ20220201.
16. Zhang H., Li Y., de Carvalho-Barbosa M. Dorsal root ganglion infiltration by macrophages contributes to paclitaxel chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J. Pain*. 2016. V. 17. P. 775-786. DOI: 10.1016/j.jpain.2016.02.011.
17. Chaplan S.R., Bach F.W., Pogrel J.W., Chung J.M., Yaksh T.L. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. *J. Neurosci Methods*. 1994. V. 53 (1). P. 55-63. DOI: 10.1016/0165-0270(94)90144-9.
18. Griffiths L.A., Duggett N.A., Pitcher A.L., Flatters S.J.L. Evoked and Ongoing Pain-Like Behaviours in a Rat Model of Paclitaxel-Induced Peripheral Neuropathy. *Pain Research and Management*. 2018. Art. 8217613. P. 11. DOI: 10.1155/2018/8217613.
19. Polomano R.C., Mannes A.J., Clark U.S., Bennett G.J. A painful peripheral neuropathy in the rat produced by the chemotherapeutic drug, paclitaxel. *Pain*. 2001. V. 94 (3). P. 293-304. DOI: 10.1016/S0304-3959(01)00363-3.
20. Tal M., Bennett G.J. Extra-territorial pain in rats with a peripheral mononeuropathy: mechano-hyperalgesia and mechano-allodynia in the territory of an uninjured nerve. *Pain*. 1994. V. 57. P. 375-382.
21. Leedeboer A., Jekich B.M., Sloane E.M. Intrathecal Interleukin-10 Gene Therapy Attenuates Paclitaxel-Induced Mechanical Allodynia and Proinflammatory Cytokine Expression in Dorsal

Root Ganglia in Rats. *Brain Behav Immun.* 2007. V. 21 (5). P. 686–698. DOI: 10.1016/j.bbi.2006.10.012.

22. Makker P.G.S., Duffy S.S., Lees J.G., Perera C.J., Tonkin R.S., Butovsky O. Characterisation of Immune and Neuroinflammatory Changes Associated with Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *PLoS ONE.* 2017. V. 12 (1). P. e0170814. DOI: 10.1371/journal.pone.0170814.
23. Kalynovska N., Diallo M., Sotakova-Kasparova D., Palecek J. Losartan attenuates neuroinflammation and neuropathic pain in paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *J. Cell Mol. Med.* 2020. V. 24. . 7949–7958. DOI: 10.1111/jcmm.15427.
24. Huehnchen P., Muenzfeld H., Boehmerle W., Endres M. Blockade of IL-6 signaling prevents paclitaxel-induced neuropathy in C57Bl/6 mice. *Cell Death and Disease.* 2020. V. 11. P. 45. DOI: 10.1038/s41419-020-2239-0.
25. Kim E., Hwang S-H., Kim H-K., Abdi S., Kim H.K. Losartan, an Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonist, Alleviates Mechanical Hyperalgesia in a Rat Model of Chemotherapy-Induced Neuropathic Pain by Inhibiting Inflammatory Cytokines in the Dorsal Root Ganglia. *Molecular Neurobiology.* 2019. V. 56 (11). P. 7408-7419. DOI: 10.1007/s12035-019-1616-0.
26. Meregalli C., Monza L., Chiorazzi A., Scali C., Guarneri 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. V. 22. P. 1058. DOI: 10.3390/ijms22031058.