

Что мы знаем о нейротоксичности?

Д.М. Мулюкова, Д.Д. Сакаева

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3

Контакты: Диана Маратовна Мулюкова diana.mulyukova2@yandex.ru

Неврологическая симптоматика, обусловленная лекарственной противоопухолевой терапией, на сегодняшний день остается проблемой. Степень и частота развития данного вида осложнений зависят от группы препарата, его дозы, а также длительности применения. Для эффективной терапии необходим правильный подход к диагностике и лечению токсических реакций. Лечение неврологических осложнений при проведении противоопухолевой лекарственной терапии должно иметь индивидуальный подход ввиду различия механизмов развития и степени токсичности для каждого препарата и пациента.

Проведен обзор данных литературы об основных группах нейротоксических препаратов, механизмах их действия и лечения неврологических осложнений на фоне их применения.

Ключевые слова: нежелательное явление, нейротоксичность, противоопухолевая лекарственная терапия

Для цитирования: Мулюкова Д.М., Сакаева Д.Д. Что мы знаем о нейротоксичности? Поддерживающая терапия в онкологии 2025;2(1):13–20.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-1-13-20>

What do we know about neurotoxicity?

Diana M. Mulyukova, Dina D. Sakaeva

Bashkir State Medical University, Ministry of Health Russia; 3 Lenina St., Ufa 450008, Russia

Contacts: Diana Maratovna Mulyukova diana.mulyukova2@yandex.ru

Neurologic symptoms caused by drug antitumor therapy remain a problem. The severity and frequency of development of this type of complications depend on the drug group, dose, and duration of use. Effective treatment requires a proper approach to the diagnosis and treatment of toxic reactions. Therapy of neurologic complications during antitumor drug therapy should be based on personalized approach due to the difference in mechanisms of development and degree of toxicity for each drug and particular patient.

Literature data on the main groups of neurotoxic drugs, mechanisms of their action and treatment of neurological complications during their administration are reviewed.

Keywords: adverse event, neurotoxicity, antitumor drug therapy

For citation: Mulyukova D.M., Sakaeva D.D. What do we know about neurotoxicity? Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2025;2(1):13–20. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-1-13-20>

Введение

Изучение и лечение неврологических осложнений при терапии злокачественных новообразований — актуальная проблема современной онкологии. По данным ряда научных исследований, неврологические расстройства при проведении противоопухолевой лекарственной терапии встречаются примерно у 15 % боль-

ных и могут существенно снижать качество жизни пациентов и влиять на их выживаемость.

Для лечащего врача крайне важно распознать неврологические осложнения на ранней стадии их развития и дифференцировать с симптомами, непосредственно связанными с основным заболеванием, а также метастатическим поражением, другими невро-

логическими расстройствами и терапией онкологических заболеваний. Раннее выявление признаков токсичности позволяет быстро купировать неблагоприятные неврологические симптомы, а также избежать необратимых последствий.

В настоящем обзоре описаны общие понятия об основных группах препаратов, вызывающих явления полинейропатии, механизмы их действия, а также методы профилактики и лечения данного вида осложнений.

Общие данные

В большинстве случаев нейротоксический эффект химиотерапии проявляется периферической нейропатией (до 40 %), реже — центральной нейротоксичностью (5 %). Степень выраженности нейропатии, вызванной химиотерапией, обычно зависит от дозы цитостатика и типа пораженного нервного волокна: сенсорного, двигательного или вегетативного.

Чаще всего нейротоксичность вызывают химиотерапевтические препараты группы таксанов (паклитаксел, доцетаксел), алкалоиды барвинка (винкристин), соединения платины (цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин). Из таргетных агентов можно выделить антиангиогенные препараты (бевацизумаб), ингибиторы тирозинкиназ (гефитиниб, эрлотиниб, эверолимус), ингибиторы EGFR (цетуксимаб, панитумумаб), BRAF-ингибиторы (вемурафениб, дабрафениб), а также ритуксимаб, энзалутамид и др.

Согласно Общим терминологическим критериям для оценки нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) v.5.0 выделяют 4 степени градации неврологических осложнений [1]:

I степень — бессимптомные, необходимо только наблюдение, не требуется медицинское вмешательство;

II степень — умеренно выраженные симптомы, ограничивающие повседневную жизнедеятельность;

III степень — ярко выраженные симптомы, ограничивающие повседневную жизнедеятельность;

IV степень — жизнеугрожающее состояние, требуется срочное медицинское вмешательство.

Препараты платины

Данная группа цитостатиков представлена 3 поколениями препаратов. Механизм их действия связан с синтезом ДНК путем образования внутри- и межнитевых сшивок ДНК, а также связывания с клеточными мембранами. Производные платины тропны к дорзальным нервным ганглиям и чувствительным нервам [2].

Препарат 1-го поколения — цисплатин — снижает вольтаж активированных кальциевых и натриевых каналов спинных ганглиев. По данным гистологического исследования при нейропатии, вызванной цисплатином, выявлены потеря аксонов и атрофия дорзальных корешков. При длительном применении цисплатина

возникает глиальное замещение задних канатиков спинного мозга. Наиболее часто развивается периферическая полинейропатия в виде дистальных симметричных парестезий, наблюдается снижение вибрационной и проприоцептивной чувствительности при относительной сохранности тактильной и температурной. Потеря проприоцептивной чувствительности может приводить к сенситивной атаксии. Первыми чаще страдают стопы. В некоторых случаях парестезии и потеря чувствительности развиваются уже при достижении кумулятивной дозы 200 мг/м², чаще всего полинейропатия возникает при достижении дозы 400 мг/м². Редко цисплатин вызывает энцефалопатию, которая сопровождается судорогами и очаговыми неврологическими симптомами, включая корковую слепоту [3]. Чаще всего осложнение развивается после внутриартериального введения препарата. Ее следует отличать от метаболической энцефалопатии, которая может возникнуть в результате водной интоксикации, вызванной регидратацией [4]. Отмечено, что терапия цисплатином значительно снижает концентрацию витамина Е, что, вероятнее всего, может являться одной из причин возникновения неврологической симптоматики. Это подтвердилось в 2 рандомизированных исследованиях, где назначение витамина Е больным, получавшим полихимиотерапию, включающую цисплатин и паклитаксел, заметно снижало частоту развития периферической полинейропатии [5].

Нейротоксичность, возникающая в результате применения карбоплатина, встречается реже, чем при применении цисплатина, у 4–6 % пациентов, и, как правило, протекает в менее тяжелой форме. Риск периферической нейропатии на фоне применения карбоплатина повышается у пациентов старше 65 лет и у ранее получавших цисплатин [6].

При использовании препаратов 3-го поколения развивается сенсорная нейропатия, которая, по некоторым данным, возникает более чем у 90 % пациентов.

Существует 2 типа нейропатии: острое состояние, усугубляющееся при воздействии холода, но проходящее, и более хроническая форма, которая возникает после многократного приема препарата и часто проходит, но не исчезает при прекращении приема. Острая нейротоксичность оксалиплатина может проявиться в течение нескольких часов после приема препарата, поскольку она может усиливаться под воздействием низкой температуры или холодных предметов и обычно проходит в течение нескольких часов или дней. Данный тип зависит от дозы и имеет обратимый характер. На сегодняшний день для диагностики используют специальные шкалы острой оксалиплатиновой нейропатии (табл. 1) [7].

Тяжесть острой оксалиплатиновой нейропатии оценивается на основе числа симптомов: 1–2 симптома — I степень; 3–4 — II степень; 5–8 — III степень;

Таблица 1. Специальная шкала Санofi для оксалиплатина и оксалиплатинспецифичная шкала Леви

Table 1. Oxaliplatin Sanofi specific scale and oxaliplatin-specific Levi scale

Баллы Score	Специальная шкала Санofi для оксалиплатина Oxaliplatin Sanofi specific scale	Оксалиплатинспецифичная шкала Леви Oxaliplatin-specific Levi scale
0	Нет симптомов No symptoms	Нет симптомов No symptoms
1	Парестезия/дизестезия, длящаяся недолго, купируемая, не препятствующая выполнению функций Paresthesia/dysesthesia of short duration, resolvable, not interfering with functioning	Парестезия/дизестезия (индуцированная холодом), полностью регрессирующая в течение недели Paresthesia/dysesthesia (cold-induced), fully regressing in a week
2	Парестезия/дизестезия, влияющая на выполнение функций, но не на повседневную активность Paresthesia/dysesthesia interfering with function but not daily activities	Парестезия/дизестезия (индуцированная холодом), полностью регрессирующая в течение 21 дня Paresthesia/dysesthesia (cold-induced), fully regressing in 21 days
3	Парестезия/дизестезия, сопровождающаяся болью или функциональными ограничениями и ограничивающая повседневную активность Paresthesia/dysesthesia accompanied by pain or functional impairment that interfere with daily activities	Парестезия/дизестезия с неполной регрессией к 21-му дню Paresthesia/dysesthesia with incomplete regression in 21 days
4	Персистирующая парестезия/дизестезия, инвалидизирующая или жизнеугрожающая Persistent paresthesia/dysesthesia that is disabling or life-threatening	Парестезия/дизестезия с функциональными последствиями Paresthesia/dysesthesia with functional consequences

9–11 – IV степень. В случае I степени нет модификации дозы препарата; II степени – редукция дозы на 25–50 %; ≥III степени – отсрочка или отмена терапии.

Более хронический характер сенсорной нейропатии наблюдался примерно у 50 % пациентов, которые получали оксалиплатин с инфузионным введением 5-фторурацила/лейковорина [6]. К тому же примерно у 10 % пациентов данный патологический процесс сохраняется через 2 года после отмены препарата [8].

Таксаны

Противоопухолевое действие препаратов группы таксанов, представителями которых являются паклитаксел и доцетаксел, обусловлено действием на микротрубочки нейронов и шванновские клетки. Это приводит к аксональной дегенерации и демиелинизации, степень которых коррелирует с длительностью противоопухолевой терапии [2]. Частота возникновения нежелательного явления непосредственно связана с разовой и кумулятивной дозой препарата и может достигать 100 %. В отделении медицинской онкологии университетской больницы Кальяри проведен статистический анализ данных о явлениях полинейропатии на фоне применения данного препарата у пациенток с нематстатическим раком молочной железы. Ранняя токсичность наблюдалась у 34,7 % пациенток при дозе 320 мг/м² и у 92,7 % при дозе 960 мг/м² [9]. К неврологическим

проявлениям токсичности таксанов относятся симметричные, преимущественно сенсорные расстройства (обычно онемения) в дистальных отделах конечностей. Как правило, 1-е место занимает поражение ног. В процессе химиотерапии парестезии могут распространяться одновременно на дистальные отделы верхних и нижних конечностей. Регресс нарушений чувствительности наблюдается после завершения химиотерапии. Нейротоксическое действие таксанов усиливается при их применении в сочетании с препаратами платины.

Винкоалкалоиды

Винкоалкалоиды также приводят к развитию токсической лекарственной полинейропатии. Механизм действия препаратов данной группы связан с их способностью препятствовать полимеризации тубулина – структурного белка, ответственного за построение микротубулярных систем клетки. Деполимеризация тубулина микротрубочек митотического веретена, появляющегося во время деления клетки, препятствует формированию последнего, что приводит к остановке митоза в метафазе.

Ярким представителем винкоалкалоидов является винкристин. Нейротоксичный эффект винкристина зависит от интенсивности и режима дозирования. При высокой интенсивности дозирования 4 мг/м² 1 раз в 3 нед проявления токсичности развиваются уже после

1-го введения. При достижении кумулятивной дозы 16 мг/м² парестезии возникают у 60 % пациентов (у 10 % — серьезные); онемение — у 70 % (у 4 % — серьезное); нейропатическая боль — у 62 % (у 16 % — серьезная); шаткость походки — у 12 %; неустойчивость в позе Ромберга: у 23 % — легкая, у 4 % — значительная; снижение силы разгибателя большого пальца — у 14 %; снижение чувствительности во время укола иглой: у 41 % — легкое, у 4 % — сильное; снижение вибрационной чувствительности — у 19 %. При низкоинтенсивном режиме дозирования 2 мг/м² 1 раз в 3 нед частота развития побочных эффектов ниже, в том числе при достижении одинаковых суммарных доз. При достижении суммарной дозы 8 мг/м² парестезия развивается у 34 % пациентов, онемение — у 43 %, нейропатическая боль — у 14 %. Совокупно оцененные побочные эффекты уменьшаются через месяц после отмены препарата на 7 % при низкой интенсивности дозирования и на 31 % — при высокой [2]. Осложнения со стороны центральной нервной системы встречаются редко, поскольку винкристин плохо проникает через гематоэнцефалический барьер [10]. Однако в редких случаях он может вызвать синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, что приводит к гипонатриемии, спутанности сознания и судорогам. Также могут возникать осложнения со стороны центральной нервной системы, не связанные с синдромом неправильной секреции антидиуретического гормона. К ним относятся судороги, энцефалопатия, обратимая задняя лейкоэнцефалопатия, проходящая корковая слепота, атаксия, атетоз и синдром Паркинсона.

Эти данные подтверждены в 2 исследованиях, в которых наблюдалась высокая распространенность нейропатии у 77,8 и 86,2 % пациентов, получающих данный препарат, что требовало снижения дозы или преждевременного прекращения терапии [11].

Метотрексат

Асептический менингит является наиболее распространенным неврологическим осложнением, связанным с интратекальной терапией метотрексатом [12]. Он возникает у 10–50 % пациентов, принимающих препарат [13]. Симптомы обычно начинаются через 2–4 ч после введения и могут продолжаться в течение 12–72 ч. Нейротоксичность, приводящая к асептическому менингиту, характеризуется головной болью, ригидностью мышц затылка, болью в спине, тошнотой, рвотой, лихорадкой и вялостью. Асептический менингит можно предотвратить, вводя метотрексат вместе с гидрокортизоном или используя пероральные кортикостероиды [14]. Имеются сообщения о том, что пациенты с асептическим менингитом впоследствии без осложнений прошли курс лечения метотрексатом. Основным отсроченным осложнением терапии метотрексатом является лейкоэнцефалопатия [14]. Хотя этот

синдром может быть вызван только интратекальным или высокодозным системным метотрексатом, он усугубляется радиотерапией, особенно если она назначается до или во время лечения метотрексатом.

Причина возникновения лейкоэнцефалопатии до настоящего времени мало изучена. В исследованиях на мышиных моделях установлено, что метотрексат активирует микроглию и астроциты в белом веществе, что приводит к истощению миелообразующих клеток и возникновению стойкого дефицита миелинизации [14]. Результаты исследований также показывают, что генетические полиморфизмы метаболизма метионина, который необходим для миелинизации, могут быть фактором риска нейротоксичности, вызванной метотрексатом.

Отсроченная нейротоксичность метотрексата характеризуется когнитивными нарушениями, которые могут появиться через месяцы или годы после лечения препаратом. Клиническая картина варьирует от легкой неспособности к обучению до тяжелой прогрессирующей деменции, сопровождающейся сонливостью, судорогами, атаксией и гемипарезом [14]. Данные компьютерной и магнитно-резонансной томографии показывают атрофию головного мозга и диффузные поражения белого вещества. Патологические поражения варьируют от потери олигодендроцитов и глиоза до некротической лейкоэнцефалопатии. Состояние многих пациентов стабилизируется или улучшается после прекращения приема метотрексата. Однако у некоторых течение заболевания может прогрессировать и приводить к смерти.

Моноклональные антитела

Дополнительно можно выделить полинейропатии, связанные с терапией моноклональными антителами. Они играют ключевую роль в лечении различных патологий, в том числе онкологических заболеваний и аутоиммунных расстройств. Несмотря на их терапевтическую пользу, лечение моноклональными антителами также ассоциировано с неврологической токсичностью.

База данных по безопасности FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) содержит 79 022 сообщения о нежелательных явлениях, связанных с использованием моноклональных антител, воздействующих на нервную систему. Наиболее часто упоминались такие препараты, как ритуксимаб, бевацизумаб, деносумаб, ниволумаб и трастузумаб. Зарегистрированы такие нежелательные явления, как головная боль, периферическая нейропатия, головокружение и инсульт. Большая часть сообщений о нежелательных явлениях (85,81 %) относилась к серьезным случаям, и в основном это затрагивало женщин (57,04 %) с уровнем смертности 14,09 %. Такие препараты, как панитумумаб, атезолизумаб, бевацизумаб и трастузумаб, показали значительную связь с возникновением побочных

эффектов. По данным анализа непропорционального представления сигналов выявлены случаи миастении, периферической нейропатии и нейротоксичности при использовании нескольких моноклональных антител, что может служить потенциальными сигналами для дальнейшего изучения [15].

Лечение

Лечение неврологических осложнений, возникающих на фоне проведения противоопухолевой лекарственной терапии, проводится врачом-онкологом совместно с врачом-неврологом. Тактика лечения при этом зависит от степени тяжести нейротоксичности и варьирует от снижения дозы препарата до полной отмены терапии (табл. 2) [7].

Имеются клинические рекомендации по неврологическим осложнениям химиотерапии [7]. Стратегия выбора лекарственного средства для лечения периферической нейротоксичности базируется на следующем подходе: первоначально назначается один препарат, и при необходимости его дозировка постепенно увеличивается до максимально переносимого уровня. Если эффективность данного препарата оказывается недостаточной, возможно добавление 2-го средства с иным механизмом действия. В качестве альтернативы также может быть принято решение о полной отмене 1-го препарата с его заменой на другой, относящийся к иной фармакологической группе. Терапию начинают при развитии токсичности $\geq$ II степени. При развитии нейропатии I степени целесообразно проведение консультации невролога [7].

На данный момент единственными изученными препаратами при нейротоксичности являются дулоксетин и венлафаксин. N. Farshchian и соавт. в сравнительном клиническом исследовании показали, что дулоксетин и венлафаксин оказывали благоприятное воздействие на краниальную, моторную, сенсорную невропатию и невропатическую боль [16].

Дулоксетин подавляет обратный захват серотонина и норадреналина (норадреналина). Данный препарат

используется для лечения депрессивных расстройств, общего тревожного расстройства и фибромиалгии, а также невропатической боли.

По данным Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), у 231 пациента с периферической нейротоксичностью отмечено уменьшение боли при применении дулоксетина по сравнению с плацебо. В группе больных, принимающих дулоксетин, отметили уменьшение боли 59 % пациентов, а в группе плацебо — 38 %. Рекомендуемая начальная доза препарата составила 30 мг/сут в течение 1 нед, далее — 60 мг/сут внутрь (возможно титрование до 120 мг/сут) [7].

Венлафаксин также является ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина. Применяется для лечения невропатической боли в дозе 75–150 мг/сут.

Основываясь на этих данных, мы приводим собственный опыт применения венлафаксина у пациентки при развитии нейротоксичности на фоне длительного применения паклитаксела. Пациентка принимала данный препарат в дозе 75 мг/сут в 2 приема на протяжении 1 мес. На фоне приема препарата отмечала выраженную сонливость и незначительное уменьшение симптомов полинейропатии.

Помимо перечисленных препаратов, защитную роль в борьбе с нейродегенерацией, а также невропатической болью могут выполнять витаминные комплексы для поддержания обмена веществ и препараты для улучшения метаболизма в нервных клетках. К данной группе можно отнести: витамины группы B, такие как пиридоксин в дозе 50–300 мг/сут, тиамин по 100 мг 3 раза в день курсом до 2 мес; витамин E; цитофлавин по 2 таблетки внутрь 2 раза в день курсом 25 дней либо по 20 мл 1 раз в день внутривенно капельно курсом 10 дней; альфа-липоевую кислоту по 600 мг/сут внутривенно или внутрь курсом до 3 мес; цитиколин 0,5–2 г/сут внутривенно 3–7 дней с последующим переходом на прием таблеток внутрь 0,5–2 г/сут до 6 нед терапии; тиоктовую кислоту (октолипен) по 600 мг/сут внутривенно; пентоксифиллин в зависимости от степени выраженности нейропатии: при I степени — по 0,1 г 3 раза в день, при II степени — 5 мл внутривенно капельно.

При нейротоксичности центрального генеза подбор препаратов зависит от симптоматики. Например, противосудорожный препарат карбамазепин предложен в качестве профилактики и терапии острой нейротоксичности на фоне применения оксалиплатина [2]. При стойких неврологических нарушениях необходима госпитализация в специализированный стационар.

Профилактика

Рекомендации по профилактике нейропатии также представлены RUSSCO [7]. Каждый врач до начала противоопухолевой лекарственной терапии должен оповестить пациента о мерах профилактики, которые могут облегчить выраженность осложнений. К ним относят:

Таблица 2. Модификация дозы препарата при периферической нейротоксичности

Table 2. Drug dose modification in peripheral neurotoxicity

Степень нейротоксичности Neurotoxicity grade	Модификация Modification
I	Нет модификации No modification
II	Редукция дозы на 25–50 % Dose reduction by 25–50 %
$\geq$ III	Отсрочка или отмена терапии Therapy postponement or cancellation

- предотвращение ожогов (всегда использовать защитные прихватки);
- предотвращение падений (ходьба с опорой, ношение ортезов, достаточное число поручней в квартире и даже в душе);
- облегчение самообслуживания (эргономика пространства, молния вместо пуговиц, небьющаяся посуда);
- соблюдение рекомендаций врача;
- коррекция терапии сопутствующих неврологических заболеваний (лечение радикулопатии и невропатии отдельных нервов);
- выбор здорового образа жизни, включая физическую активность и сбалансированное питание.

Изучаемые режимы профилактики и лечения

В последние годы большой интерес исследователей вызывают наноматериалы в качестве средства лечения и диагностики онкологических заболеваний. О. Ziv-Polat и соавт. показали, что наночастицы оксида железа можно использовать для продления периода полувыведения и доставки нейротрофических факторов роста, чтобы стимулировать регенерацию и развитие нейронов в дорсальных корешковых ганглиях. В частности, стабильность нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), глиального нейротрофического фактора и фактора роста фибробластов 2 повышалась за счет конъюгации с наночастицами оксида железа и приводила к усилению регенерации нервов в периферической нервной системе [17, 18]. C.D.F. Lopes и соавт. использовали тиолированный триметилхитозан для инкапсуляции и доставки ДНК BDNF избирательно к нейронам периферической нервной системы для регенерации нервов. Наночастицы были связаны с нетоксичным карбоксильным фрагментом столбнячного нейротоксина для обеспечения нацеливания на нейронные клетки и исследовались для доставки плазмидной ДНК, кодирующей BDNF, в модели повреждения периферического нерва. Обработка наночастицами TMCSH-HC/BDNF способствовала высвобождению и значительной экспрессии BDNF в нервных тканях, что привело к более эффективному функциональному восстановлению после повреждения по сравнению с контрольными группами [17, 19].

Препараты на основе липидов являются еще одним перспективным методом терапевтической доставки благодаря их способности инкапсулировать гидрофильные и гидрофобные препараты. Y.C. Kuo и соавт. разработали катионную наночастицу на основе твердого липида для доставки фактора роста нервов в целях усиления нейронной дифференцировки индуцированных плюрипотентных стволовых клеток [17, 20]. В лечении периферической нейропатии, вызванной химиотерапией, еще многое предстоит улучшить за счет дальнейшего изучения механизма действия химиотерапии на

периферическую нервную систему и устранения этих изменений с помощью создания новых таргетных терапевтических платформ.

Q. Guan и соавт. разработали наночастицы на основе бычьего сывороточного альбумина, нагруженные паклитакселом и ингибитором Pgp циклоспорином А, которые высвобождали терапевтические вещества при лазерном облучении и генерировали активные формы кислорода для многофункциональных светочувствительных частиц. Эти наночастицы продемонстрировали многообещающую эффективность при лечении рака молочной железы в лабораторных условиях и на мышах *in vivo*, не вызывая у мышей системной токсичности, что указывает на их потенциал в предотвращении периферической нейропатии, вызванной паклитакселом [17, 21].

Z. Zeng и соавт. разработали самособирающиеся циклодекстриновые наночастицы, предназначенные для инкапсуляции и доставки антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы и каталазы. Циклодекстриновые наночастицы продемонстрировали синергетический эффект, нейтрализуя активные формы кислорода, снижая при этом высвобождение провоспалительных цитокинов и защищая клетки от окислительного стресса. Хотя морфин способен облегчать симптомы нейропатической боли, ранее было установлено, что он отрицательно влияет на активность антиоксидантных ферментов, таких как каталаза и супероксиддисмутаза [22]. Для минимизации побочных эффектов, связанных с морфином, Y. Kuthati и соавт. разработали мезопористые полидофаминовые наночастицы, содержащие морфин, для лечения нейропатической боли на модели крыс *in vivo*. Противоболевое действие 2 препаратов сравнивали, вводя крысам с нейропатической болью однократную внутривенную инъекцию 15 мг/кг морфина или наночастицы (эквивалент 15 мг морфина) и измеряя механическую гиперчувствительность к порогу отдергивания лапы [23]. Q. Tran и соавт. создали наночастицы на основе поли(молочно-гликолевой) кислоты, инкапсулированные фексофенадином, для длительного облегчения боли на модели нейропатической боли у крыс *in vivo*. Инъекция данных наночастиц снижала болевую чувствительность у крыс с перерезанным спинным нервом в зависимости от дозы. Безболевого периода сохранялся в течение 4 дней, тогда как эффективный период при прямой инъекции фексофенадина составлял 3 ч. Наночастицы, содержащие фексофенадин, способны подавлять активацию микроглии, что соответствует роли макрофагов в иницировании воспалительных процессов, и обеспечивают такую же защитную функцию при предотвращении развития периферической нейропатии, как и поляризация макрофагов, благодаря внутренним свойствам наноматериалов [17, 24]. Целе направленное воздействие на активные формы кисло-

рода, поляризация глиальных клеток в направлении противовоспалительного состояния, регенерация сенсорных и двигательных нейронов, а также доставка малых молекул и биологических препаратов с помощью наноматериалов — многообещающие подходы к лечению периферической нейропатии, вызванной химиотерапией.

Результаты недавних исследований показали, что мелатонин, который является регулятором цикла сна и бодрствования, в сочетании с традиционными химиотерапевтическими препаратами смягчает различные побочные эффекты, в том числе хроническую периферическую нейропатию. Более того, мелатонин не только изучался при хронической ишемии головного мозга, но и стал многообещающим средством для лечения невропатий различной этиологии. В исследовании на мышинных моделях изучался нейропротекторный потенциал мелатонина в борьбе с нейропатией, вызванной применением винкристина. В результате сделан вывод, что мелатонин ослабляет вызванную винкри-

стином центральную и периферическую нейропатию у крыс, восстанавливает гистологическую структуру спинного мозга и седалищного нерва, уменьшает активацию глиальных клеток и воспаление спинного мозга, но при этом не снижает цитотоксическое действие препарата на раковые клетки [11].

Заключение

Большинство современных противоопухолевых препаратов могут вызвать явление нейротоксичности. Терапия неврологических осложнений при проведении противоопухолевой лекарственной терапии должна иметь индивидуальный подход ввиду различия механизмов развития и степени токсичности для каждого препарата и конкретного пациента. Применение профилактических средств может лишь несколько снизить степень нейротоксичности. Именно поэтому диагностика и лечение осложнений химиотерапии являются проблемой, требующей дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0. 2017. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf
2. Ткаченко Е.В., Андреев В.В., Яценко А.В. и др. Нейротоксичность как побочный эффект при использовании современных цитостатических препаратов, диагностика и лечение. Пост-цитостатические полинейропатии: патогенез, клинические проявления, тактика ведения: учебное пособие для врачей и обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. СПб.: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2020. 98 с.
Tkachenko E.V., Andreev V.V., Yatsenko A.V. et al. Neurotoxicity as a side effect of administration of modern cytostatic drugs, diagnosis and treatment. Post-cytostatic polyneuropathies: pathogenesis, clinical manifestations, treatment tactics: textbook for doctors and students in the system of higher and continuous professional education. Saint Petersburg: NMITS onkologii im. N.N. Petrova, 2020. 98 p. (In Russ.).
3. Остроумова О.Д., Ших Е.В., Реброва Е.В. и др. Лекарственно-индуцированная токсическая оптическая невропатия. Вестник офтальмологии 2020;136(4):156–64. DOI: 10.17116/oftalma2020136041156
Ostroumova O.D., Shikh E.V., Rebrova E.V. et al. Drug-induced toxic optic neuropathy. Vestnik oftalmologii = Russian Annals of Ophthalmology 2020;136(4):156–64. (In Russ.). DOI: 10.17116/oftalma2020136041156
4. Ситкали И.В., Колоколов О.В. Паранеопластический неврологический синдром: акцент на поражение периферической нервной системы (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2017;13(1):174–80.
Sitkali I.V., Kolokolov O.V. Paraneoplastic neurological syndrome: focus on the involvement of the peripheral nervous system (review). Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research 2017;13(1):174–80. (In Russ.).
5. Ватутин Н.Т., Склянная Е.В., Эль-Хатиб М.А. и др. Периферические полинейропатии, индуцированные различными химиотерапевтическими агентами: современное состояние проблемы. Гематология и трансфузиология 2016;61(2):105–9. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-2-105-109
Vatutin N.T., Sklyannaya E.V., El-Khatib M.A. et al. Peripheral neuropathies induced by various chemotherapeutic agents: current state of the problem. Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology 2016;61(2):105–9. (In Russ.). DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-2-105-109
6. McWhinney S.R., Goldberg R.M., McLeod H.L. Platinum neurotoxicity pharmacogenetics Mol Cancer Ther 2009;8(1):10–6. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-08-0840
7. Латипова Д.Х., Андреев В.В., Маслова Д.А. и др. Неврологические осложнения. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):354–64. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-20>
Latipova D.H., Andreev V.V., Maslova D.A. et al. Neurological complications. Practical recommendations of the Russian Society of Clinical Oncology. Part 2. Zlokachestvenniye opukholi = Malignant Tumors 2024;14(3s2):354–64. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-20>
8. Мещерякова А.В., Зинченко А.А. Химиоиндуцированная полинейропатия как осложнение противоопухолевой терапии. Обзор литературы. Синергия наук 2017;15:500–12.
Meshcheryakova A.V., Zinchenko A.A. Chemoendocrine neuropathy as a complication of anticancer therapy. a review of the literature. Sinergiya nauk = Synergy of Sciences 2017;15:500–12. (In Russ.).
9. Cimbro E., Dessi M., Ziranu P. Early taxane exposure and neurotoxicity in breast cancer patients. Support Care Cancer 2024;32(10):709. DOI: 10.1007/s00520-024-08908-2
10. Джаныбекова И. А. Анализ значимости гематоэнцефалического барьера при острой лимфобластной лейкемии и нейрорлейкемии. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация 2018;41(4):568–75. DOI: 10.18413/2075-4728-2018-41-4-568-575
Dzhanybekova I.A. Analysis of the significance of blood-brain barrier in acute lymphoblastic leukemia and central nervous system leukemia. Nauchnye ведомosti Belgorodskogo gosudarstvennogo

- universiteta. Meditsina. Farmatsia = Belgorod State University Scientific bulletin. Medicine. Pharmacy 2018;41(4):568–75. DOI: 10.18413/2075-4728-2018-41-4-568-575. (In Russ.).
11. El-Sawaf E.S., El Maraghy N.N., El-Abhar H.S. et al. Melatonin mitigates vincristine-induced peripheral neuropathy by inhibiting TNF- α /astrocytes/microglial cells activation in the spinal cord of rats, while preserving vincristine's chemotherapeutic efficacy in lymphoma cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2024;492:117134. DOI: 10.1016/j.taap.2024.117134
 12. Пензин О.В., Швырев С.Л., Зарубина Т.В. Результаты внедрения в клиническую практику прогностической модели для оценки риска развития миелотоксических осложнений химиотерапии. *Вестник новых медицинских технологий* 2019;26(1):112–8. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16061
Penzin O.V., Shvyrev S.L., Zarubina T.V. Results of implementation in the clinical practice the prognostic model for assessing the risk development of mielotoxic complications of chemotherapy. *Vestnyk novykh meditsinskih tekhnologiy* = Journal of New Medical Technologies 2019;26(1):112–8. (In Russ.). DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16061
 13. Fukuda Y., Li Y., Segal R.A. A mechanistic understanding of axon degeneration in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Front Neurosci* 2017;11:481. DOI: 10.3389/fnins.2017.00481
 14. Звонков Е.Е., Королева Д.А., Габеева Н.Г. и др. Высокодозная химиотерапия первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы центральной нервной системы. Промежуточные результаты протокола CNS2015. *Гематология и трансфузиология* 2019;64(4):447–61. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-447-461
Zvonkov E.E., Koroleva D.A., Gabeeva N.G. et al. High-dose chemotherapy for primary diffuse large b-cell lymphoma of the central nervous system. Interim results of the CNS-2015 protocol. *Gematologiya i transfuziologiya* = Russian Journal of Hematology and Transfusiology 2019;64(4):447–61. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-447-461
 15. Kumar N., Kalaiselvan V., Arora M.K. Neuronal toxicity of monoclonal antibodies (mAbs): an analysis of post-marketing reports from FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) safety database. *Eur J Clin Pharmacol* 2024;80(11):1685–95. DOI: 10.1007/s00228-024-03727-0
 16. Farshchian N., Alavi A., Heydarheydari S., Moradian N. Comparative study of the effects of venlafaxine and duloxetine on chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018;82(5):787–93. DOI: 10.1007/s00280-018-3664-y
 17. Nevins S., McLoughlin C.D., Oliveros A. et al. Nanotechnology approaches for prevention and treatment of chemotherapy-induced neurotoxicity, neuropathy, and cardiomyopathy in breast and ovarian cancer survivors. *Small* 2024;20(41):e2300744. DOI: 10.1002/smll.202300744
 18. Ziv-Polat O., Shahar A., Levy I. et al. The role of neurotrophic factors conjugated to iron oxide nanoparticles in peripheral nerve regeneration: *in vitro* studies. *Biomed Res Int* 2014;2014:267808. DOI: 10.1155/2014/267808
 19. Lopes C.D.F., Gonçalves N.P., Gomes C.P. et al. BDNF gene delivery mediated by neuron-targeted nanoparticles is neuroprotective in peripheral nerve injury. *Biomaterials* 2017;121:83–96. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.12.025
 20. Kuo Y.C., Rajesh R. Nerve growth factor-loaded heparinized cationic solid lipid nanoparticles for regulating membrane charge of induced pluripotent stem cells during differentiation. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2017;77:680–9. DOI: 10.1016/j.msec.2017.03.303
 21. Guan Q., Li Y., Zhang H. et al. Laser-responsive multi-functional nanoparticles for efficient combinational chemo-photodynamic therapy against breast cancer. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2022;216:112574. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2022.112574
 22. Zeng Z., He X., Li C. et al. Oral delivery of antioxidant enzymes for effective treatment of inflammatory disease. *Biomaterials* 2021;271:120753. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2021.120753
 23. Kuthati Y., Busa P., Tummala S. et al. Mesoporous polydopamine nanoparticles attenuate morphine tolerance in neuropathic pain rats by inhibition of oxidative stress and restoration of the endogenous antioxidant system. *Antioxidants (Basel)* 2021;10(2):195. DOI: 10.3390/antiox10020195
 24. Tran Q., Pham T.L., Shin H.J. et al. Targeting spinal microglia with fexofenadine-loaded nanoparticles prolongs pain relief in a rat model of neuropathic pain. *Nanomedicine* 2022;44:102576. DOI: 10.1016/j.nano.2022.102576

Вклад авторов

Д.М. Мулюкова, Д.Д. Сакаева: сбор, анализ и обобщение данных, написание текста статьи.

Authors' contributions

D.M. Mulyukova, D.D. Sakaeva: data collection, analysis and synthesis, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.Д. Сакаева / D.D. Sakaeva: <https://orcid.org/0000-0003-4341-6017>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 09.12.2024. **Принята к публикации:** 20.01.2025. **Опубликована онлайн:** 14.04.2025.

Article submitted: 09.12.2024. **Accepted for publication:** 20.01.2025. **Published online:** 14.04.2025.