

# Сывороточные белки как предикторы развития химиоиндуцированной полинейропатии

О.А. Тихонова<sup>1</sup>, Е.С. Дружинина<sup>2</sup>, О.П. Тучина<sup>1</sup>, Д.С. Дружинин<sup>3</sup>, С.А. Докторова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта»; Россия, 236041 Калининград, ул. А. Невского, 14;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1А;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 150000 Ярославль, ул. Революционная, 6

**Контакты:** Ольга Алексеевна Тихонова [offelia78@mail.ru](mailto:offelia78@mail.ru)

**Введение.** Развитие полинейропатии на фоне применения цитотоксических препаратов является частым неврологическим осложнением, которое может значительно ухудшить качество жизни пациентов и ограничить возможности использования химиотерапии. Трудности в прогнозировании проявлений и тяжести неврологических осложнений обусловлены множеством факторов, включая индивидуальные особенности пациента, тип и дозу применяемого препарата, а также наличие сопутствующих заболеваний. В последние годы внимание исследователей сосредоточилось на выявлении сывороточных биомаркеров, которые могут помочь в ранней диагностике и мониторинге химиоиндуцированной полинейропатии. Понимание их роли в развитии полинейропатии может открыть новые возможности для разработки стратегий профилактики и лечения данного осложнения, что, в свою очередь, может повысить эффективность лечения и улучшить качество жизни пациентов. Данный обзор посвящен биомаркерам и их клиническому значению в развитии химиоиндуцированной полинейропатии.

**Цель исследования** – анализ и обобщение современных представлений о сывороточных биологических маркерах химиоиндуцированной полинейропатии на основании данных литературы.

**Материалы и методы.** Поиск литературы проводили с использованием баз данных PubMed и Medline. В анализ включали систематические обзоры, публикации оригинальных исследований и метаанализы в период с 2000 по 2023 г.

**Результаты.** За последние десятилетия появилось новое понимание роли биомаркеров в развитии химиоиндуцированной полинейропатии, среди которых наиболее специфичными являются нейрофиламенты. Использование доступных и чувствительных методик измерения концентрации биомаркеров позволит на ранней стадии прогнозировать и предотвращать развитие данного осложнения.

**Заключение.** Анализ данных литературы показал высокую значимость биомаркеров при повреждении структур периферической нервной системы, что может в ближайшем будущем отразиться на тактике ведения онкологических пациентов и, в свою очередь, улучшит качество их жизни.

**Ключевые слова:** химиоиндуцированная полинейропатия, биомаркеры, нейрофиламенты, сывороточные белки

**Для цитирования:** Тихонова О.А., Дружинина Е.С., Тучина О.П. и др. Сывороточные белки как предикторы развития химиоиндуцированной полинейропатии. Российский биотерапевтический журнал 2024;23(3):18–25. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2024-23-3-18-25>

## Serum proteins as predictors of the development of chemotherapy-induced peripheral neuropathy

Olga A. Tikhonova<sup>1</sup>, Evgenia S. Druzhinina<sup>2</sup>, Oksana P. Tuchina<sup>1</sup>, Dmitry S. Druzhinin<sup>3</sup>, Svetlana A. Doktorova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Immanuel Kant Baltic Federal University; 14 A. Nevskogo St., Kaliningrad 236041, Russia;

<sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1A Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia;

<sup>3</sup>Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6 Revolutionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia

**Contacts:** Olga Alekseevna Tikhonova [offelia78@mail.ru](mailto:offelia78@mail.ru)

**Background.** The development of polyneuropathy in the context of cytotoxic drug administration is a common neurological complication that can significantly impair patients' quality of life and limit the use of chemotherapy. The difficulties in predicting the manifestations and severity of neurological complications are due to multiple factors, including individual patient characteristics, the type and dosage of the drug used, as well as the presence of comorbid conditions. In recent years, researchers have focused on identifying serum biomarkers that may aid in the early diagnosis and monitoring of Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy. Understanding their role in the development of polyneuropathy may open new avenues for developing strategies for the prevention and treatment of this complication, which, in turn, could enhance treatment efficacy and improve patients' quality of life. This review is dedicated to biomarkers and their clinical significance in the development of Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy.

**Aim.** To analyze and summarize the current understanding of serum biological markers of Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy based on literature data.

**Materials and methods.** The literature search was performed using the following databases: PubMed, Medline. Systematic reviews, publications of original studies and meta-analyses between 2000 and 2023 were included in the analysis.

**Results.** Over the past decades, new insights into the role of biomarkers in the development of Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy have emerged, among which neurofilaments are more specific. The use of readily available and ultra-sensitive techniques for measuring biomarker concentrations will allow early prediction and prevention of this complication.

**Conclusion.** The analysis of literature data has shown the high relevance of the role of biomarkers in the damage of peripheral nervous system structures, which may in the near future affect the management tactics and in turn improve the quality of life of cancer patients.

**Keywords:** chemotherapy-induced peripheral neuropathy, biomarkers, neurofilaments, whey proteins

**For citation:** Tikhonova O.A., Druzhinina E.S., Tuchina O.P. et al. Serum proteins as predictors of the development of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Rossijskij bioterapevticeskij zurnal* = Russian Journal of Biotherapy 2024;23(3):18–25.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2024-23-3-18-25>

## Введение

Химиоиндуцированная полинейропатия (ХИПН) — распространенное осложнение на фоне применения цитотоксических препаратов, которое может привести к снижению дозы или прекращению лечения, а также к ухудшению качества жизни онкологического пациента. Степень ХИПН зависит от общей кумулятивной дозы используемого лекарственного средства. Наибольшей нейротоксичностью обладают препараты платины (оксалиплатин, карбоплатин, цисплатин), антитубулины (доцетаксел, паклитаксел), а также бортезомиб и др. [1]. Распространенность ХИПН, по данным метаанализа М. Seretny и соавт. [2], составляет 68,1 % в течение первого месяца химиотерапевтического лечения, 60,0 % — через 3 мес и 30,0 % — через 6 мес. Кроме того, ХИПН может дебютировать и прогрессировать через несколько месяцев после прекращения лечения [3–5].

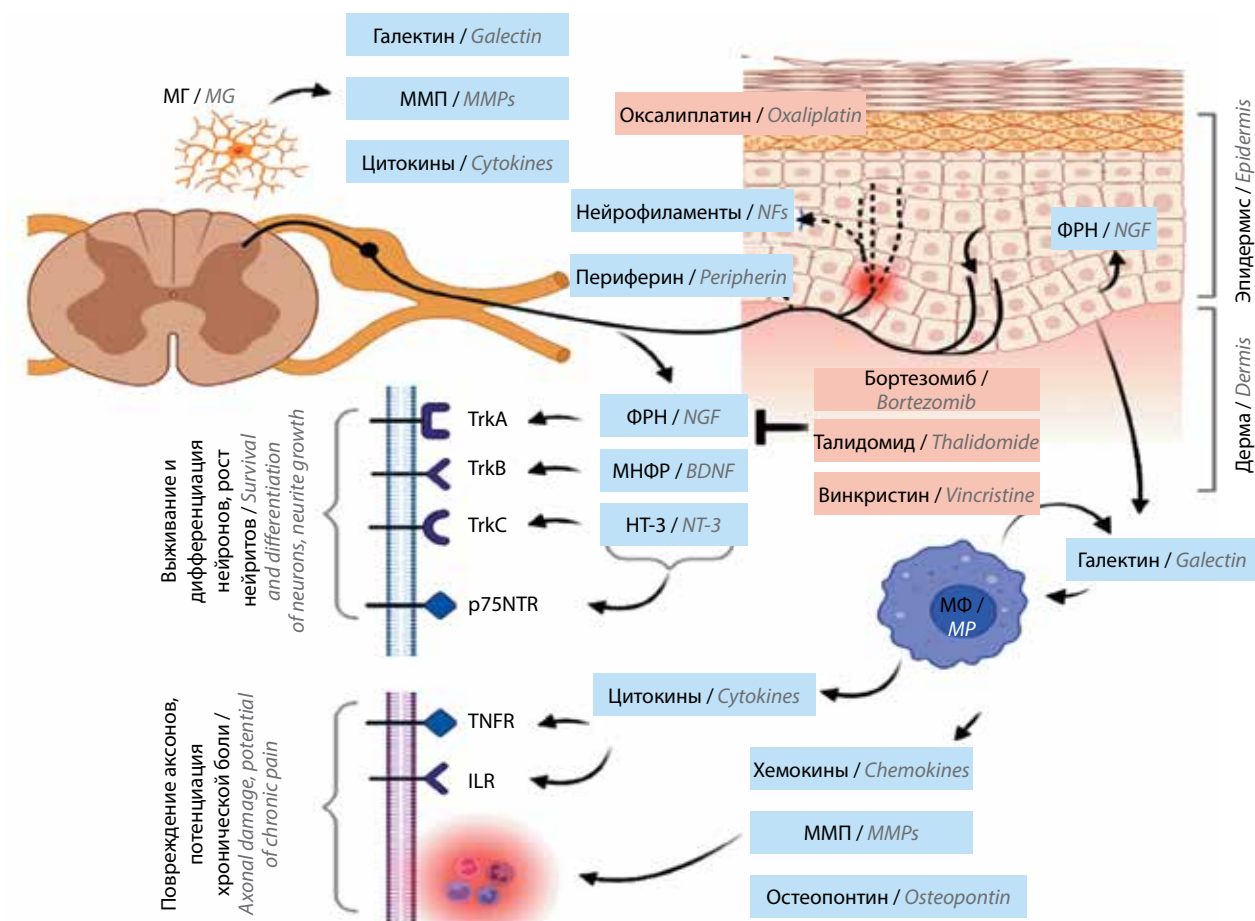
Несмотря на высокую распространенность ХИПН, до сих пор не разработаны методы и алгоритмы диагностики [6], профилактики и лечения ХИПН, за исключением рекомендаций использования дулоксетина при развитии нейропатической боли [7, 8]. Поиск и применение биомаркеров ХИПН в рутинной практике — важный шаг в прогнозировании и предупреждении осложнений химиотерапии (ХТ). В на-

стоящее время существует острая потребность в легкодоступных и объективных маркерах. За последнее десятилетие мы наблюдаем увеличение количества исследований в этом направлении, однако до сих пор обнаруженные биомаркеры широко не применяются.

**Целью** данного обзора является анализ и обобщение современных представлений о сывороточных биологических маркерах ХИПН по результатам поиска в базе данных PubMed, Medline. Мы схематично на рис. 1 отображали известные маркеры и их взаимодействие при развитии ХИПН.

## Нейрофиламенты

Основные структурные компоненты цитоскелета NFs относятся к семейству белков промежуточных филаментов; NFs представляют собой гетерополимеры из 5 различных белков: легкая цепь NF (neurofilament light, NFL), средняя цепь (neurofilament medium, NFM), тяжелая цепь (neurofilament heavy, NFH), интернексин-α и периферин. Они отвечают за радиальный рост и структурную стабильность миелинизированных аксонов, обеспечивая оптимальную скорость распространения возбуждения. При аксональной дегенерации NF выделяются во внеклеточное пространство и могут быть обнаружены в крови [9]. При развитии ХИПН наиболее изучена легкая цепь NF (см. рис. 1).



**Рис. 1.** Взаимодействие сывороточных маркеров при возникновении химиоиндуцированной полинейропатии: МНФР – мозговой нейротрофический фактор, ФРН – фактор роста нервов, НТ-3 – нейротрофин-3, МФ – макрофаг, МГ – микроглия, ММП – матричные металлопротеиназы, TrkA, TrkB, TrkC – экстраклеточные рецепторы нейротрофической тирозинкиназы, p75NTR – паннейротрофиновый рецептор-p75, TNF- $\alpha$ /TNFR – фактор некроза опухоли  $\alpha$  и его рецептор, IL-1 $\beta$  – интерлейкин-1 $\beta$ , IL-6 – интерлейкин-6, ILRs – рецепторы интерлейкинов (обобщенно). Рисунок создан с помощью Biorender.com

**Fig. 1.** Interaction of serum markers in the occurrence of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: BDNF – brain-derived neurotrophic factor, NGF – nerve growth factor, NT-3 – neurotrophin-3, NFs-neurofilaments (summarized), MP – macrophage, MG – microglia, MMPs – matrix metalloproteinases, TrkA, TrkB, TrkC – extracellular neurotrophic tyrosine kinase receptors, p75NTR – panneurotrophin receptor-p75, TNF- $\alpha$ /TNFR – tumor necrosis factor- $\alpha$  and its receptor, IL-1 $\alpha$  – interleukin-1 $\beta$ , IL-6 – interleukin-6, ILRs – interleukin receptors (summarized). Figure created with Biorender.com

### Легкая цепь нейрофиламента

Повреждение аксонов приводит к высвобождению NFL в интерстициальную жидкость, и в образцах крови можно обнаружить повышенные его концентрации. В 2020 г. в Национальном онкологическом центре Кореи были впервые опубликованы клинические данные, свидетельствующие об увеличении уровня NFL при лечении оксалиплатином [10]. В исследовании показано, что у пациентов уровень NFL в сыворотке крови увеличивается во время ХТ через 3 и 6 мес, а затем снижается через 4–6 мес после завершения лечения. Более того, концентрация NFL была самой высокой у пациентов с более тяжелой нейропатией. Анализ ROC-кривой показал, что при пороговом значении 195 (пг/мл) NFL через 6 мес чувствительность и специфичность для ХИПН 3-й степени достигли 80 и 86,2 % соответственно [10]. В мар-

те 2022 г. в исследовании SICARO [11], в котором участвовали 72 пациента, было также показано увеличение концентрации NFL, связанное с тяжестью ХИПН у женщин, получавших паклитаксел. Среди участников было 35 пациенток с раком яичников и раком молочной железы (РМЖ), которые получали лечение паклитакселем/карбоплатином или только паклитакселем, 29 пациенток с РМЖ без ХТ и 8 – с доброкачественными опухолями без ХТ. ROC-анализ показал, что увеличение уровня NFL на +7,05 пг/мл при диагностике ХИПН обладает чувствительностью 86 % и специфичностью 87 % [11]. В августе 2022 г. Национальным онкологическим центром Кореи были опубликованы данные о повышении концентрации NFL у 48 пациенток с гинекологическим раком после 2–6 курсов ХТ на основе паклитаксела. После завершения лечения у пациентов с ХИПН 3-й степени

уровни NFL были выше (среднее значение: 506 пг/мл), чем у пациентов с оксалиплатининдуцированной полинейропатией 3-й степени в предыдущем исследовании 2020 г. (среднее значение: 373,4 пг/мл) [12].

Таким образом, авторы предполагают, что, вероятно, повреждение аксонов в миелинизированных волокнах большого калибра на фоне терапии таксанами приводит к более высоким уровням NFL в сыворотке крови у пациентов с ХИПН, чем у пациентов с применением платины, из-за большего присутствия NFL в волокнах большого калибра.

Данные результаты, полученные в клиническом исследовании, согласуются с ранее проведенными исследованиями на животных — крысах, где был обнаружен потенциал NFL как биомаркера ХИПН [13]. Стало известно, что период полувыведения NFL составляет от нескольких недель до 1 или 2 мес [14], поэтому нормализация уровня NFL через 6 мес после окончания ХТ может означать отсутствие дальнейшего прогрессирования нейроаксонального повреждения.

### Периферин

Периферин представляет собой белок промежуточных филаментов III типа и экспрессируется в ДГ периферических нервов, вентральных мотонейронах и черепных нервах [15, 16]. В исследовании S. Keddie и соавт. [17] проведен высокочувствительный иммуноанализ с использованием технологии одиночных молекулярных массивов для определения концентрации периферина на основе Simoa. Результаты показали, что периферин может считаться специфическим биомаркером острого аксонального повреждения периферической нервной системы (ПНС), поскольку он в наибольшей степени обнаруживается в седалищном нерве и в меньшей мере — в лизатах тканей спинного мозга, но отсутствует в мозге и экстра-невральных тканях. Имеющиеся ограничения в использовании периферина в качестве биомаркера связаны с трудностями обнаружения его низких концентраций с помощью стандартных методов исследования.

### Нейротрофические факторы (нейротрофины)

Нейротрофины в ПНС синтезируются в основном в ДГ и принадлежат к семейству трофических факторов, которые регулируют рост, восстановление и запрограммированную гибель нейронов [18]. Помимо своей роли в разных физиологических функциях, они модулируют центральную сенсibilизацию спинного мозга, которая лежит в основе поддержания нейропатической боли. На настоящий момент известно 4 нейротрофина: NGF, BDNF, NT-3 и NT-4/5. Они регулируют широкий спектр нервных функций,

взаимодействуя с паннейротрофиновым рецептором-р75 (p75NTR) и экстраклеточными рецепторами нейротрофической тирозинкиназы (TrkA, TrkB и TrkC). Механизм передачи сигналов NGF и BDNF через высокоаффинные TrkA и низкоаффинный рецепторы p75NTR лежит в основе нейропатической боли. Наиболее изученными являются NGF и BDNF [18, 19], но в последнее время пристальное внимание уделяется NT-3, который также участвует в патогенезе аксональной дегенерации [20]. Нейротрофические факторы, не обладая специфичностью при повреждении нервных волокон, играют значимую роль в механизмах реализации болевого синдрома при ХИПН, что перспективно в создании фармпрепаратов для коррекции болевого синдрома.

### Фактор роста нервов

Фактор роста нервов (NGF) играет ключевую роль в функционировании сенсорных и симпатических нейронов ПНС через регуляцию синтеза нейротрансмиттеров, таких как норэпинефрин (нор-адреналин), и нейропептидов, например вещества Р (substance P, SP) и пептида, связанного с геном кальцитонина (calcitonin gene-related peptide, CGRP) в сенсорных и симпатических нейронах [21, 22].

NGF продуцируется любой тканью/органом, иннервируемой сенсорными и/или симпатическими волокнами, затем через специфические рецепторы на нервных окончаниях ретроградно транспортируется к телу нейрона, где он проявляет нейротрофическую активность (см. рис. 1).

Проспективное исследование 45 пациентов со злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями, получавших бортезомиб, талидомид или винкристин, также показало значительное снижение NGF у участников с симптомами ХИПН, тогда как у участников без симптомов ХИПН не обнаружено изменений NGF ( $\Delta\text{NGF} = -4,14 \pm 4,87$  пг/мл для группы ХИПН,  $+2,52 \pm 8,39$  пг/мл — для группы без ХИПН; значение  $p = 0,043$ ) [19]. В исследовании R. Velasco и соавт. выявлена взаимосвязь между нейропатической болью и уровнем NGF у пациентов с развившейся ХИПН [23]. Полученные данные показали, что у пациентов с болевой формой ХИПН наблюдался более высокий уровень NGF по сравнению с пациентами с безболевого или отсутствующей ХИПН ( $8,7 \pm 11,9$  против  $2,5 \pm 1,4$  пг/мл;  $p = 0,016$ ). Несмотря на неспецифическое снижение уровня NGF при поражении как ПНС, так и ЦНС для пациентов с ХИПН, этот нейротрофический фактор может отражать степень нейротоксичности.

### Нейротрофический фактор головного мозга

Нейротрофический фактор головного мозга — фактор роста нейронов, который имеет решающее



значение для выживания и восстановления нервных клеток. Он активно участвует в регуляции проноцептивной передачи сигналов при воспалительных и нейропатических болевых состояниях за счет взаимодействия с рецептором TrkB, активирует ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающего N-метил-D-аспартат (NMDA), и блокирует механизм ингибирования котранспортера хлорида калия 2 (KCC2) и/или ГАМКергические ингибирующие сигнальные пути (см. рис. 1) [24]. Помимо нервной системы, BDNF также находится в сердце, скелетных мышцах, гладкомышечных клетках, клетках крови (тромбоциты, лимфоциты и моноциты) и легких, т. е. данный биомаркер не специфичен для заболеваний ПНС.

В исследовании А. Szudy-Szczyrek и соавт. [25] выявлена взаимосвязь ХИПН и снижения уровня BDNF у пациентов с множественной миеломой ( $n = 91$ ), получавших бортезомиб или талидомид, где концентрация BDNF коррелировала с тяжестью полинейропатии ( $p = 0,0463$ ). В исследовании D. Azoulay и соавт. [26] сделан вывод о том, что определение уровней белка BDNF перед началом ХТ может быть полезным инструментом для оценки риска ХИПН и модификации дозы препаратов.

Однако в исследовании S. Topyan и соавт. обнаружено, что уровень BDNF в сыворотке крови у больных РМЖ существенно не отличался от уровня этого биомаркера у здоровых добровольцев ( $p = 0,33$ ) [27]. Полученные противоречивые данные об изменении концентрации BDNF, возможно, обусловлены разнородными группами пациентов и, соответственно, разными препаратами, применяемыми при их лечении, что требует дальнейших исследований.

### Нейротрофин-3

Биологические эффекты NT-3 в основном реализуются посредством взаимодействия с высокоаффинным рецептором TrkC, экспрессируемым преимущественно на миелинизированных волокнах Аβ большого диаметра в ДГ и спинном мозге, а также на С-волокнах [28]; NT-3 способствует росту, выживанию и дифференциации существующих и новых сенсорных и симпатических нейронов аналогично NGF [29] (см. рис. 1). На доклинических моделях ранее обнаружен нейротропный и анальгетический эффект NT-3 при его применении как в острой фазе повреждения [30], так и при хронической компрессионной травме [31]. Ранее также было продемонстрировано участие NT-3 в регенерации нервов и восстановлении чувствительности на доклинических и клинических моделях [32, 33].

В исследовании S. Topyan и соавт. [27] обнаружено значимое повышение концентрации NT-3 в плазме крови пациентов с РМЖ и повреждением ПНС

после лучевой терапии и ХТ по сравнению с добровольцами ( $p < 0,001$ ). Однако уровень NT-3 у пациентов с болевой формой ПНП был ниже, чем без болевого синдрома ( $p = 0,026$ ). Это может означать, что его повышение характерно при повреждении ПНС, а истощение происходит при хронической боли. В исследовании X. Xu и соавт. [34] продемонстрировано участие NT-3 в регенерации периферических нервов после хронической денервации через активацию пути TrkC/ERK/c-Jun. Данный сигнальный путь был основным молекулярным механизмом усиления регенерации нервов после хронической денервации.

### Галектин 3

Галектин 3 (ГАЛ-3) — небольшой белок, состоящий из 1 полипептидной цепи, член семейства β-галактозидсвязывающих лектинов [35]. В норме ГАЛ-3 принимает участие в процессах апоптоза, мешая апоптотическим белкам выполнять свои функции, а также участвует в процессе адгезии клеток и способен активировать макрофаги [35]. Экспрессия ГАЛ-3 повышается в микроглии при нейровоспалении [36]. В исследовании на доклинической модели в 2016 г. показана взаимосвязь ингибирования ГАЛ-3 с ослаблением нейропатической боли после повреждения периферических нервов (см. рис. 1) [37]. Результаты исследования M. Koyanagi и соавт. [38] на доклинической модели также продемонстрировали, что повышение уровня ГАЛ-3 в плазме крови связано с ХИПН. Однако в 2023 г. в исследовании у пациентов после лечения РМЖ не выявлено достоверных различий уровня ГАЛ-3 у больных ХИПН и группы контроля [27], что может быть ограничено выборкой пациентов и требует дальнейшего изучения.

### Хемокины и цитокины

Экспериментальные исследования показали, что во время ХТ происходит инфильтрация нерва моноцитами/макрофагами, которые высвобождают провоспалительные цитокины, такие как TNF-α, IL-1β и IL-6, а также различные хемокины (CX3, CL1, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5 и CXCL8) и другие медиаторы воспаления (брадикинин, простагландины и оксид азота), что приводит к сенситизации ноцицепторов и их волокон при периферической нейропатической боли (см. рис. 1) [39–41].

Активация и инициация провоспалительных цитокинов также происходит за счет увеличения секреции ММП, вследствие воздействия химических агентов, ММП продуцируются нейронами и сателлитными клетками в ДГ, они способны разрушать гемато-невральный барьер и миелин, а также поддерживают миграцию макрофагов и воспаление, что приводит к инициации и сохранению стойкого болевого синдрома [42].

Цитокины продуцируются не только иммунными клетками, но и глиальными, а также нейрональными. Значительное увеличение концентрации IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  было зарегистрировано в нейронах ДГ после ХТ. Так, повреждение тонких А $\delta$  и С-волокон, вероятно, связывают с воздействием цитокинов, а именно IL-1 $\beta$ , 6, 8 и TNF- $\alpha$ , но это остается до конца не изученным [41]. Увеличение экспрессии и высвобождение цитокинов может быть также связано с экспрессией хемокинов.

Хемокины играют важную роль в активации и инфильтрации макрофагов и глиальных клеток при возникновении нейропатической боли. Результаты исследований показывают, что уровень CCL2 коррелирует со степенью гипералгезии, наблюдаемой у крыс [42]. Понимание роли хемокинов, цитокинов и МПП в развитии ХИПН привело к разработке лечебных стратегий. Введение нейтрализующих антител к IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  блокировало аллодинию, вызванную инъекциями ММП-2 и ММП-9 [43], а введение миноциклина — ингибитора ММП — может стать многообещающим методом в профилактике болевой нейропатии [44, 45].

### Остеопонтин

Остеопонтин — это белок внеклеточного матрикса, участвующий в воспалении и прогрессировании рака [46], он также представляет собой новый биомаркер риска ХИПН, что было выявлено в 2020 г. у пациентов с РМЖ, получающих таксаны [47]. Остеопонтин активирует лейкоциты, стимулируя миграцию, накопление и удержание макрофагов в местах повреждения, модулирует выработку цитокинов [48] и индуцирует экспрессию ММП, в частности ММП-2 и ММП-9, которые участвуют в деградации матрикса, миграции клеток и ремоделировании тканей, что, в свою очередь, ведет к поддержанию боли.

Описанные биомаркеры предлагают нам новый подход к объективному выявлению и прогнозированию риска развития ХИПН у пациентов, а также дополняют наше представление о патогенезе и разработке лечебных подходов. Хотя количество исследований в этом направлении увеличилось за по-

следнее десятилетие, биомаркеры все еще не являются частью рутинной клинической практики. По имеющимся представлениям, снижение уровня NGF, по-видимому, коррелирует с тяжестью нейротоксичности, остеопонтин прогнозирует риск, а сывороточные NFL и NT-3 могут быть подходящими биомаркерами для мониторинга пациентов с ХИПН. Периферин требует дальнейшего изучения и проведения исследований, особенно в качестве специфического маркера поражения ПНС. Цитокины, хемокины, их рецепторы и сигнальные пути, участвующие в развитии болевой периферической нейропатии, вызванной ХТ, могут расширить наше представление о ХИПН. Все сказанное может привести к разработке эффективных стратегий по профилактике и/или лечению ХИПН. В этом направлении в последнее время активно ведутся исследования [49]. Концентрации BDNF и ГАЛ-3 в крови у пациентов с ХИПН дали противоречивые результаты. Скорее всего, это связано с ненадежностью доклинических моделей, поскольку перенос результатов экспериментальных исследований в клиническую практику не всегда соответствует ожидаемому результату. Основным ограничением применения данных маркеров может служить их неспецифичность при развитии ХИПН. Одна из ключевых неудач — невозможность отличить дегенерацию клеток центральной нервной системы от ПНС. Тем не менее эти белковые молекулы эффективны при выявлении пациентов с периферической нейропатией, и их оценка важна до применения ХТ и в процессе лечения.

### Заключение

Сывороточные белки являются легкодоступными биомаркерами для использования не только в исследовательских целях, но и для применения в рутинной практике, позволяя прогнозировать и оценивать риски развития и тяжесть нейротоксичности у пациентов, получающих ХТ, а также они могут быть одним из инструментов для принятия решения о модификации дозы препарата, минимизации последствий и улучшения качества жизни онкологических пациентов.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Zedan A.H., Vilholm O.J. Chemotherapy-induced polyneuropathy: major agents and assessment by questionnaires. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2014;115(2):193–200. DOI:10.1111/bcpt.12262
2. Seretny M., Currie G.L., Sena E.S. et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain* 2014;155(12):2461–70. DOI: 10.1016/j.pain.2014.09.020
3. Cavaletti G., Alberti P., Frigeni B. et al. Chemotherapy-induced neuropathy. *Curr Treat Options Neurol* 2011;13(2):180–90. DOI:10.1007/s11940-010-0108-3
4. Choi J., Kong K., Mozaffar T., Holcombe R.F. Delayed oxaliplatin-associated neurotoxicity following adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *Anticancer Drugs* 2006;17(1):103–5. DOI: 10.1097/01.cad.0000185185.64980.70
5. Quasthoff S., Hartung H.P. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Neurol* 2002;249(1):9–17. DOI: 10.1007/pl00007853
6. Colvin L.A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): where are we now? *Pain* 2019;160:S1. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001540
7. Loprinzi C.L., Lacchetti C., Bleeker J. et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020;38(28):3325–48. DOI:10.1200/JCO.20.01399
8. Hertz D.L., Childs D.S., Park S.B. et al. Patient-centric decision framework for treatment alterations in patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). *Cancer Treat Rev* 2021;99:102241. DOI: 10.1016/j.ctrv.2021.102241
9. Delaby C., Alcolea D., Carmona-Iragui M. et al. Differential levels of neurofilament light protein in cerebrospinal fluid in patients with a wide range of neurodegenerative disorders. *Sci Rep* 2020;10(1):9161. DOI: 10.1038/s41598-020-66090-x
10. Kim S.-H., Choi M.K., Park N.Y. et al. Serum neurofilament light chain levels as a biomarker of neuroaxonal injury and severity of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. *Sci Rep* 2020;10(1):7995. DOI:10.1038/s41598-020-64511-5
11. Huehnchen P., Schinke C., Bangemann N. et al. Neurofilament proteins as a potential biomarker in chemotherapy-induced polyneuropathy. *JCI Insight* 2022;7(6):e154395. DOI: 10.1172/jci.insight.154395
12. Kim S.H., Kim K.H., Hyun J.W. et al. Blood neurofilament light chain as a biomarker for monitoring and predicting paclitaxel-induced peripheral neuropathy in patients with gynecological cancers. *Front Oncol* 2022;12:942960. DOI: 10.3389/fonc.2022.942960
13. Meregalli C., Fumagalli G., Alberti P. et al. Neurofilament light chain: a specific serum biomarker of axonal damage severity in rat models of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Arch Toxicol* 2020;94(7):2517–22. DOI:10.1007/s00204-020-02755-w
14. Burgess B.L., Cho E., Honigberg L. Neurofilament light as a predictive biomarker of unresolved chemotherapy-induced peripheral neuropathy in subjects receiving paclitaxel and carboplatin. *Sci Rep* 2022;12(1):15593. DOI: 10.1038/s41598-022-18716-5
15. Romano R., Del Fiore V.S., Bucci C. Role of the intermediate filament protein peripherin in health and disease. *Int J Mol Sci* 2022;23(23):15416. DOI:10.3390/ijms232315416
16. Yuan A., Sasaki T., Kumar A. et al. Peripherin is a subunit of peripheral nerve neurofilaments: implications for differential vulnerability of CNS and peripheral nervous system axons. *J Neurosci* 2012;32(25):8501–8. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1081-12.2012
17. Keddie S., Smyth D., Keh R.Y.S. et al. Peripherin is a biomarker of axonal damage in peripheral nervous system disease. *Brain* 2023;146(11):4562–73. DOI:10.1093/brain/awad234
18. Meregalli C., Bonomo R., Cavaletti G., Carozzi V.A. Blood molecular biomarkers for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: from preclinical models to clinical practice. *Neurosci Lett* 2021;749:135739. DOI: 10.1016/j.neulet.2021.135739
19. Youk J., Kim Y.S., Lim J.A. et al. Depletion of nerve growth factor in chemotherapy-induced peripheral neuropathy associated with hematologic malignancies. *PLoS One* 2017;12(8):e0183491. DOI: 10.1371/journal.pone.0183491
20. Omar N.A., Kumar J., Teoh S.L. Neurotrophin-3 and neurotrophin-4: The unsung heroes that lies behind the meninges. *Neuropeptides* 2022;92:102226. DOI: 10.1016/j.npep.2022.102226
21. Aloe L., Rocco ML, Bianchi P, Manni L. Nerve growth factor: from the early discoveries to the potential clinical use. *J Transl Med* 2012;10:239. DOI: 10.1186/1479-5876-10-239
22. De Santis S., Pace A., Bove L. et al. Patients treated with antitumor drugs displaying neurological deficits are characterized by a low circulating level of nerve growth factor. *Clin Cancer Res* 2000;6(1):90–5. PMID: 10656436
23. Velasco R., Navarro X., Gil-Gil M. et al. Neuropathic pain and nerve growth factor in chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prospective clinical-pathological study. *J Pain Symptom Manage* 2017;54(6):815–25. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2017.04.021
24. Wang X., Ratnam J., Zou B. et al. TrkB signaling is required for both the induction and maintenance of tissue and nerve injury-induced persistent pain. *J Neurosci* 2009;29(17):5508–15. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4288-08.2009
25. Szudy-Szczyrek A., Mlak R., Bury-Kamińska M. et al. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) concentration predicts polyneuropathy and overall survival in multiple myeloma patients. *Br J Haematol* 2020;191(1):77–89. DOI: 10.1111/bjh.16862
26. Azoulay D., Giryes S., Nasser R. et al. Prediction of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients with lymphoma and myeloma: the roles of brain-derived neurotrophic factor protein levels and A gene polymorphism. *J Clin Neurol* 2019;15(4):511–6. DOI: 10.3988/jcn.2019.15.4.511
27. Tonyan S., Pospelova M., Krasnikova V. et al. Neurotrophin-3 (NT-3) as a potential biomarker of the peripheral nervous system damage following breast cancer treatment. *Pathophysiology* 2023;30(2):110–22. DOI: 10.3390/pathophysiology30020010
28. Wilson-Gerwing T.D., Dmyterko M.V., Zochodne D.W. et al. Neurotrophin-3 suppresses thermal hyperalgesia associated with neuropathic pain and attenuates transient receptor potential vanilloid receptor-1 expression in adult sensory neurons. *J Neurosci* 2005;25(3):758–67. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3909-04.2005
29. Hernández-Echeagaray E. Neurotrophin-3 modulates synaptic transmission. *Vitam Horm* 2020;114:71–89. DOI: 10.1016/bs.vh.2020.04.008
30. Gandhi R., Ryals J.M., Wright D.E. Neurotrophin-3 reverses chronic mechanical hyperalgesia induced by intramuscular acid injection. *J Neurosci* 2004;24(42):9405–13. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0899-04.2004
31. Wilson-Gerwing T.D., Stucky C.L., McComb G.W., Verge V.M. Neurotrophin-3 significantly reduces sodium channel expression linked to neuropathic pain states. *Exp Neurol* 2008;213(2):303–14. DOI: 10.1016/j.expneurol.2008.06.002
32. Sahenk Z., Nagaraja H.N., McCracken B.S. et al. NT-3 promotes nerve regeneration and sensory improvement in CMT1A mouse models and in patients. *Neurology* 2005;65(5):681–9. DOI: 10.1212/01.wnl.0000171978.70849.c5

33. Chaudhry V., Giuliani M., Petty B.G. et al. Tolerability of recombinant-methionyl human neurotrophin-3 (r-metHuNT3) in healthy subjects. *Muscle Nerve* 2000;23(2):189–92. DOI: 10.1002/(sici)1097-4598(200002)23:2<189:aid-mus7>3.0.co;2-8
34. Xu X., Song L., Li Y. et al. Neurotrophin-3 promotes peripheral nerve regeneration by maintaining a repair state of Schwann cells after chronic denervation *via* the TrkC/ERK/c-Jun pathway. *J Transl Med* 2023;21(1):733. DOI:10.1186/s12967-023-04609-2
35. Srejavic I., Selakovic D., Jovicic N. et al. Galectin-3: roles in neurodevelopment, neuroinflammation, and behavior. *Biomolecules* 2020;10(5):798. DOI:10.3390/biom10050798
36. Burguillos M.A., Svensson M., Schulte T. et al. Microglia-secreted galectin-3 acts as a toll-like receptor 4 ligand and contributes to microglial activation. *Cell Rep* 2015;10(9):1626–38. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.02.012
37. Ma Z., Han Q., Wang X. et al. Galectin-3 inhibition is associated with neuropathic pain attenuation after peripheral nerve injury. *PLoS One* 2016;11(2):e0148792. DOI: 10.1371/journal.pone.0148792
38. Koyanagi M., Imai S., Matsumoto M. et al. Pronociceptive roles of Schwann cell-derived galectin-3 in taxane-induced peripheral neuropathy. *Cancer Res* 2021;81(8):2207–19. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-2799
39. Sommer C., Kress M. Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: peripheral mechanisms in inflammatory and neuropathic hyperalgesia. *Neurosci Lett* 2004;361(1-3):184–7. DOI: 10.1016/j.neulet.2003.12.007
40. Tofaris G.K., Patterson P.H., Jessen K.R., Mirsky R. Denervated Schwann cells attract macrophages by secretion of leukemia inhibitory factor (LIF) and monocyte chemoattractant protein-1 in a process regulated by interleukin-6 and LIF. *J Neurosci* 2002;22(15):6696–703. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.22-15-06696.2002
41. Wang X.M., Lehty T.J. Discovering cytokines as targets for chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy. *Cytokine* 2012;59(1):3–9. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.03.027
42. Illias A.M., Gist A.C., Zhang H. et al. Chemokine CCL2 and its receptor CCR2 in the dorsal root ganglion contribute to oxaliplatin-induced mechanical hypersensitivity. *Pain* 2018;159(7):1308–16. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001212
43. Schäfers M., Brinkhoff J., Neukirchen S. et al. Combined epineurial therapy with neutralizing antibodies to tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-1 receptor has an additive effect in reducing neuropathic pain in mice. *Neurosci Lett* 2001;310(2-3):113–6. DOI: 10.1016/s0304-3940(01)02077-8
44. Liu C.C., Lu N., Cui Y. et al. Prevention of paclitaxel-induced allodynia by minocycline: effect on loss of peripheral nerve fibers and infiltration of macrophages in rats. *Mol Pain* 2010;6:76. DOI: 10.1016/s0304-3940(01)02077-8
45. Boyette-Davis J., Dougherty P.M. Protection against oxaliplatin-induced mechanical hyperalgesia and intraepidermal nerve fiber loss by minocycline. *Exp Neurol* 2011;229(2):353–7. DOI: 10.1016/j.expneurol.2011.02.019
46. Castello L.M., Raineri D., Salmi L. et al. Osteopontin at the crossroads of inflammation and tumor progression. *Mediators Inflamm* 2017;2017:4049098. DOI: 10.1155/2017/4049098
47. Pizzamiglio C., Ripellino P., Prandi P. et al. Nerve conduction, circulating osteopontin and taxane-induced neuropathy in breast cancer patients. *Neurophysiol Clin* 2020;50(1):47–54. DOI: 10.1016/j.neucli.2019.12.001
48. Lund S.A., Wilson C.L., Raines E.W. et al. Osteopontin mediates macrophage chemotaxis *via*  $\alpha 4$  and  $\alpha 9$  integrins and survival *via* the  $\alpha 4$  integrin. *J Cell Biochem* 2013;114(5):1194–202. DOI:10.1002/jcb.24462
49. Hu S., Huang K.M., Adams E.J. et al. Recent developments of novel pharmacologic therapeutics for prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Clin Cancer Res* 2019;25(21):6295–301. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2152

**Вклад авторов**

О.А. Тихонова: разработка концепции и дизайна обзора, написание и редактирование текста статьи;  
 Е.С. Дружинина: анализ данных литературы, экспертный анализ текста статьи;  
 О.П. Тучина: редактирование статьи, оформление рисунка;  
 Д.С. Дружинин, С.А. Докторова: сбор и анализ данных литературы, редактирование статьи.

**Author's contribution**

O.A. Tikhonova: development of the concept and design of the review, writing and editing the text of the article;  
 E.C. Druzhinina: analysis of literature data, final expertize of the text;  
 O.P. Tuchina: editing of the article, design of the figure;  
 D.S. Druzhinin, S.A. Doktorova: collection and analysis of literature data, editing of the article.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

О.А. Тихонова / O.A. Tikhonova: <https://orcid.org/0000-0002-1796-0193>  
 Е.С. Дружинина / E.C. Druzhinina: <https://orcid.org/0000-0002-1004-992X>  
 О.П. Тучина / O.P. Tuchina: <https://orcid.org/0000-0003-1480-1311>  
 Д.С. Дружинин / D.S. Druzhinin: <https://orcid.org/0000-0002-6244-0867>  
 С.А. Докторова / S.A. Doktorova: <https://orcid.org/0000-0001-5858-7877>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Данная работа была поддержана из средств программы стратегического академического лидерства «Приоритет 2030» БФУ им. И. Канта.

**Funding.** This his work was supported from the Russian Federal Academic Leadership Program “Priority 2030” at the Immanuel Kant Baltic Federal University.

**Статья поступила:** 30.11.2023. **Принята в печать:** 15.08.2024. **Опубликована онлайн:** 00.00.2024.

**Article received:** 30.11.2023. **Accepted for publication:** 15.08.2024. **Published online:** 00.00.2024.