

Обзор литературы / Review article

Нейровоспаление и химиоиндуцированная периферическая нейропатия

П.И. Пилипенко^{1,2}, В.Е. Войцицкий¹, Ю.А. Добреско^{1,2}¹ Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52² ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Резюме

Нейротоксичность является одним из частых побочных эффектов противоопухолевой химиотерапии, ее распространенность составляет от 38 до 90 %. В ряде случаев данная патология не только негативно влияет на качество жизни пациентов, но и становится причиной ограничения дозы цитостатиков. Поэтому крайне актуальны задачи ранней диагностики, профилактики и лечения нейротоксичности. Чтобы разработать эффективную стратегию ее лечения на фоне химиотерапии, необходимо понимать механизмы, лежащие в основе поражения, особенно процессы нейровоспаления. Цель данного обзора – рассмотреть результаты современных исследований о влиянии химиотерапии на активность провоспалительных цитокинов. В связи с этим крайне актуально изучение поведенческих нарушений при нейропатической боли на моделях *in vivo*. Появляется все больше доказательств, что различные противоопухолевые препараты повышают продукцию провоспалительных цитокинов, хемокинов, вызывают повреждения дорзального ганглия или дистальных нервных окончаний. Дальнейшие исследования химиоиндуцированной периферической нейропатии с использованием животных моделей необходимы для глубокого понимания причинно-следственных механизмов ее развития и выбора новых более эффективных методов лечения.

Ключевые слова: онкология, химиотерапия, химиоиндуцированная периферическая нейропатия, цитокины, нейровоспаление.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Добреско Ю.А., e-mail: dobresko93@inbox.ru

Для цитирования: Пилипенко П.И., Войцицкий В.Е., Добреско Ю.А. Нейровоспаление и химиоиндуцированная периферическая нейропатия. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(2):4–9. doi: 10.18699/SSMJ20220201

Neuroinflammation and chemotherapy-induced peripheral neuropathy

P.I. Pilipenko^{1,2}, V.E. Voytsitsky¹, Yu.A. Dobresko^{1,2}¹ Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52² Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2

Abstract

Neurotoxicity is one of the common side effects of anticancer chemotherapy. This pathology has a detectability of 38–90 %. In some cases, it causes not only a significant decrease of life quality but also decrease of dose of cytostatics. Therefore, the tasks of early diagnosis, prevention and treatment of neurotoxicity are very relevant. Sensors underlying

detection, especially neuroinflammation processes, are needed to develop an effective therapy for chemotherapy-induced neurotoxicity. The purpose of this topic is to study the results of chemotherapy studies on changes in the activity of pro-inflammatory cytokines. In this regard, the study of behavioral societies in neuropathic pain in animal models is of great importance. It was revealed that various manifestations of inflammation of pro-inflammatory cytokines, chemokines, damage to the dorsal ganglion or distal nerve endings are increasingly being detected. Detection of chemically induced peripheral neuropathy using animal models is necessary for in-depth identification of the cause-and-effect mechanisms of its development and selection of new, more effective methods of treatment.

Key words: oncology, chemotherapy, chemotherapy-induced peripheral neuropathy, cytokines, neuroinflammation.

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

Corresponding author: Dobresko Yu.A., e-mail: dobresko93@inbox.ru

Citation: Pilipenko P.I., Voytsitsky V.E., Dobresko Yu.A. Neuroinflammation and chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(2):4–9. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220201

Введение

Одной из актуальных проблем в современной неврологии является поражение нервной системы у больных с онкологическими заболеваниями при химиотерапии. Несмотря на разные механизмы действия, противоопухолевые препараты имеют один общий неблагоприятный и инвалидизирующий эффект для пациентов – обладают нейротоксичностью, требующей модификации доз, отсрочки очередных циклов терапии и нередко полного прекращения лечения.

Нейротоксичность, вызванная противоопухолевыми агентами, наблюдается в центральной, периферической и вегетативной нервной системе. Наиболее часто развивается периферическая, а именно химиоиндуцированная периферическая нейропатия (ХИПН) [1]. Заболеваемость ХИПН в среднем составляет около 38 % [2] и варьируется в зависимости от противоопухолевого агента, причем в широком диапазоне, от 10 до 100 % [3]. Чаще всего, более чем в 90 % случаев, ХИПН развивается при использовании препаратов на основе платины, далее в порядке убывания следуют таксаны (80–97 %), бортезамид (31–64 %), талидомид и его аналоги (10–55 %) [4, 5]. Недавние исследования показали, что распространенность ХИПН составляет 68,1 % при измерении в первый месяц после химиотерапии, 60,0 % – через 3 месяца, 30,0 % – через 6 месяцев и позже [6].

Симптомы ХИПН по своим проявлениям, включая характер и выраженность колебаний интенсивности боли, существенно варьируются. Наиболее часто ХИПН сопровождается чувством онемения или покалывания в руках и ногах, трудностями с поднятием предмета или застегиванием одежды, звоном в ушах или потерей слуха, изменением зрения. У некоторых пациентов отмечаются ланценирующие боли в руках, ногах, запор и затрудненное мочеиспускание, мышечная

слабость или судороги, потеря равновесия или трудности при ходьбе, ощущение жара и холода.

В настоящее время не существует единого понимания механизма повреждения при ХИПН. Выдвинуто несколько гипотез, среди которых нейровоспаление приобретает особую актуальность. В данном обзоре мы рассмотрим различные аспекты нейроиммунных взаимодействий в нескольких доклинических исследованиях ХИПН, которые предполагают значительную связь между химиотерапевтическими агентами и поражением нервной системы. Особый интерес проявляется к клеткам нейрональной, астроглиальной и эндотелиальной природы, которые могут способствовать поддержанию воспалительного процесса в дорзальном ганглии (dorsal root ganglion, DRG) и аксонах.

Материал и методы

Обзор выполнен с использованием баз данных PubMed, Ovid MEDLINE, Scopus и ручного поиска по библиографиям известных первичных и обзорных статей с 2005 г. до настоящего времени. Поисковые термины включали понятия для каждого класса противоопухолевых средств: нейропатия, вызванная химиотерапией; полинейропатия; нейротоксичность; нейропатия и нейровоспаление; активация иммунных клеток; иммуноопосредованный процесс; активация центральной глии; цитокин; хемокин. Полученные по данному запросу рефераты были тщательно рассмотрены, отобраны 19 соответствующих полнотекстовых рукописей.

Результаты

Химиотерапевтические агенты, которые чаще всего связаны с возникновением невропатии, включают препараты на основе платины, таксаны, эпотилоны, алкалоиды барвинка, бортезомиб

и талидомид. Препараты платины являются наиболее нейротоксичными, при этом оксалиплатин чаще всего вызывает ХИПН. Хотя различные нейропротекторные подходы изучены как в экспериментальных исследованиях, так и в клинических испытаниях, в настоящее время нет доступной профилактической стратегии или эффективного лечения ХИПН, в том числе в силу отсутствия ясного понимания ее этиологии. Предложено несколько механизмов, лежащих в основе развития и поддержания невропатии.

Некоторые данные свидетельствуют о том, что воспалительные цитокины/хемокины, в частности TNF- α , IL-1 β , IL-6, макрофагальный воспалительный белок-1 (MCP-1) и хемокиновый лиганд-1 (CX3CL-1), играют критическую роль в развитии и поддержании болезненной периферической невропатии [7–9]. Кроме того, существуют убедительные доказательства прямого воздействия химиотерапевтических препаратов на сенсорные нейроны [10, 11]. В частности, установлено, что большинство химиотерапевтических препаратов могут легко проникать через гематоэнцефалический барьер и накапливаться в DRG и периферических аксонах [7].

На клеточном уровне нейротоксические химиотерапевтические агенты повреждают микротрубочки, препятствуют аксональному транспорту, прерывают функцию митохондрий или непосредственно воздействуют на их ДНК [12]. Таким образом, соотношение между провоспалительными механизмами иммунной системы и прямым воздействием химиотерапии на сенсорные нейроны поддерживает, способствует развитию и прогрессированию периферической невропатии. В биоптатах нервов экспериментальных животных и пациентов, получавших паклитаксел, оксалиплатин или винкристин, обнаруживаются идентичные морфологические изменения, что свидетельствует об общем патогенетическом механизме [7].

Появление болевых симптомов может произойти уже через 24 часа после лечения паклитакселем, цисплатином или комбинацией паклитаксела и цисплатина у людей [13] и через несколько часов у животных [14]. Эти патологические изменения включают массивное увеличение числа активированных макрофагов в DRG, периферических нервах и шванновских клетках [15]. На фоне инфузии паклитаксела у крыс повышалась экспрессия активирующего фактора транскрипции-3 (ATF3), маркера гипертрофии и гиперплазии макрофагов (CD68), активации микроглии и астроцитов (CD11b и GFAP) в субпопуляции больших и малых нейронов DRG [16]. ATF3, охарактеризованный как маркер повреждения/регенерации

нейронов [17], может быть использован в качестве прогностического маркера токсичности на фоне химиотерапии. Таким образом, активация иммунной системы в ответ на химиотерапию может быть основным объяснением появления периферической невропатии, особенно при ранних болезненных симптомах [7].

Болевой синдром обусловлен не только иммунным ответом (как врожденным, так и адаптивным), но и стимуляцией и секрецией медиаторов (цитокинов и хемокинов) [18–20]. Кроме того, глиальные клетки, такие как сателлитные (satellite glial cells, SGC) и шванновские, представленные в периферической нервной системе, могут способствовать поддержанию нейровоспалительного процесса в DRG и аксонах соответственно [21, 22]. Отмечено, что при повреждении нерва запускается фенотипический переключатель в шванновских клетках, заставляя их размножаться, мигрировать и выделять факторы, вызывающие дегенерацию нервов, регенерацию и воспаление [23]. Секретируемые факторы включают провоспалительные медиаторы TNF- α , IL-1 β , IL-6 и простагландин E2 [24–26]. Лучшее всего изучены пары хемокинов и их рецепторов (CX3CL1/CX3CR1 и CCL2/CCR2), обнаруженные в перинейрональной глии в DRG и преимущественно в микроглии спинного мозга при нейропатической боли [27]. Результаты поведенческих исследований показывают, что CX3CL1 вызывает выраженную механическую аллодинию и термическую гипералгезию у животных – наивных крыс и мышей [28].

SGC покрывают поверхность нейронов клеточных тел в сенсорных и вегетативных ганглиях и участвуют в модуляции боли. Повреждение сенсорных нейронов вызывает увеличение сцепления щелевых контактов между SGC и высвобождение провоспалительных медиаторов, что приводит к увеличению их активности. Например, цисплатин, влияя на SGC, высвобождает TNF- α и IL-6, что сопровождается повышенной возбудимостью сенсорных нейронов [29].

Таким образом, нейровоспаление является одним из основных механизмов, лежащих в основе ХИПН. Доклинические исследования показали, что паклитаксел индуцирует значительное повышение уровня цитокинов и хемокинов в сыворотке крови, таких как IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α , INF- γ и MCP-1 [30]. В доклинической модели при лечении с помощью анти-TNF- α и антагониста рецептора IL-1 возникало выраженное снижение механической и холодовой гиперчувствительности, а также уменьшалась степень проявления спонтанного болевого поведения (спонтанное поднятие ног) [31]. В винкристиновой модели

ХИПН отмечено увеличение продукции провоспалительных цитокинов, таких как IL-1- β и TNF- α [32, 33]. Противовоспалительный цитокин IL-10 уменьшал болевые проявления ХИПН как при платиновой, так и при таксановой нейротоксичности, что доказано результатами доклинических исследований.

IL-20, цитокин семейства цитокинов IL-10, играет жизненно важную роль в регуляции воспаления и тканевого гомеостаза. Воздействие IL-20 приводит к высвобождению воспалительных цитокинов, таких как IL-6 и IL-1, IL-8, и способствует секреции хемокинов, включая MCP-1, в линии астроцитарных клеток человека [34]. Примечательно, что блокирование активации IL-20 с помощью моноклональных антител уменьшало тяжесть вызванной паклитакселом нейровоспалительной боли, снижало продукцию TNF- α , IL-6, IL-1 β , указывая на способность IL-20 модулировать воспалительные заболевания [35, 36].

Экспрессия провоспалительных цитокинов, индуцированная активированными макрофагами и сателлитными клетками, приводит к сенситизации периферических сенсорных нейронов и возникновению аллодинии. В моделях на животных блокада инфильтрации макрофагами и провоспалительными цитокинами DRG подавляет развитие нейропатической рецепции, вызванной паклитакселом [19, 37]. Следовательно, снижение продукции провоспалительных цитокинов, хемокинов является одной из гипотетических терапевтических мишеней периферической нейропатии, вызванной химиотерапией.

Результаты некоторых исследований продемонстрировали эффективность применения человеческого внутривенного иммуноглобулина на фоне лечения паклитакселом у животных: его профилактическое назначение уменьшало степень проявления болевого поведения, связанного с механической стимуляцией, а также способствовало уменьшению повреждения периферических нервов и снижало потери плотности внутриэпидермальных нервных волокон [36].

В одном из последних исследований рассматривали динамику холестерина в микроглии спинного мозга, используя ХИПН в качестве модели нейропатической боли у мышей [18]. Животные получали цисплатин, который вызывал тяжелую тактильную аллодинию через три дня после введения химиотерапевтического препарата. Исследователи обнаружили связь между Toll-подобным рецептором 4, холестерином и липидными рафтами у мышей с ХИПН в виде увеличения образования последних в микроглии. TLR4 рассматривают как один из важных белков на липидных рафтах, который должен димеризо-

ваться, чтобы активировать нейровоспалительную сигнализацию [38].

Убедительные доказательства свидетельствуют о том, что хроническая боль в значительной степени зависит от высвобождения ряда медиаторов воспаления, таких как цитокины и хемокины. Поэтому разработка комбинации противовоспалительных средств может предотвратить или уменьшить болезненные симптомы, вызванные химиотерапией.

Заключение

В настоящее время способы оценки периферической невропатии, вызванной химиотерапией, все еще до конца не ясны. Недостаточная эффективность методов профилактики и/или лечения данной патологии связана с отсутствием понимания механизмов, ответственных за развитие ХИПН в клинических условиях. Результаты проведенных исследований подтверждают тот факт, что различные противоопухолевые препараты повышают продукцию провоспалительных цитокинов, вызывают повреждения DRG или дистальных нервных окончаний (ноцицепторов). Воспаление в поврежденной нервной ткани после химиотерапии способствует пролонгации нейропатии. И поэтому ноцицепторы являются привлекательной терапевтической мишенью для коррекции болезненных состояний: их сенситизация во многом определяет характеристику хронического болевого синдрома, и, главное, они расположены за пределами гематоэнцефалического барьера, что предполагает хорошую доступность для лекарственных средств.

Дальнейшие исследования динамики экспрессии цитокинов/хемокинов после химиотерапии могут дать новое представление о развитии ХИПН и привести к разработке более эффективных стратегий профилактики или лечения ХИПН.

Список литературы / References

1. Park S.B., Goldstein D., Krishnan A.V., Lin C.S., Friedlander M.L., Cassidy J., Koltzenburg M., Kiernan M.C. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. *CA Cancer J. Clin.* 2013;63(6):419–437. doi: 10.3322/caac.21204
2. Kerckhove N., Collin A., Condé S., Chaleteix C., Pezet D., Balayssac D. Long-term effects, pathophysiological mechanisms, and risk factors of chemotherapy-induced peripheral neuropathies: a comprehensive literature review. *Front. Pharmacol.* 2017;8:86. doi: 10.3389/fphar.2017.00086
3. Balayssac D., Ferrier J., Descoeur J., Ling B., Pezet D., Eschalier A., Authier N. Chemotherapy-induced peripheral neuropathies: from

clinical relevance to preclinical evidence. *Expert Opin. Drug Saf.* 2011;10(3):407–417. doi: 10.1517/14740338.2011.543417

4. Wilkes G. Peripheral neuropathy related to chemotherapy. *Semin. Oncol. Nurs.* 2007;23(3):162–173. doi: 10.1016/j.soncn.2007.05.001

5. Kerckhove N., Collin A., Condé S., Chaletex C., Pezet D., Balayssac D., Guastella V. Neuropathies périphériques chimio-induites : symptomatologie et épidémiologie. *Bull. Cancer.* 2018;105(11):1020–1032. doi: 10.1016/j.bulcan.2018.07.009

6. Seretny M., Currie G.L., Sena E.S., Ramnarine S., Grant R., MacLeod M.R., Colvin L.A., Fallon M. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain.* 2014;155(12):2461–2470. doi: 10.1016/j.pain.2014.09.020

7. Wang X.M., Lehty T.J., Brell J.M., Dorsey S.G. Discovering cytokines as targets for chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy. *Cytokine.* 2012;59(1):3–9. doi: 10.1016/j.cyto.2012.03.027

8. Scholz J., Woolf C.J. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat. Neurosci.* 2007;10(11):1361–1368. doi: 10.1038/nn1992

9. Gornstein E., Schwarz T.L. The paradox of paclitaxel neurotoxicity: Mechanisms and unanswered questions. *Neuropharmacology.* 2014;76(A):175–183. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.08.016

10. Argyriou A.A., Bruna J., Marmiroli P., Cavaletti G. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2012;82(1):51–77. doi: 10.1016/j.critrevonc.2011.04.012

11. Boyette-Davis J., Xin W., Zhang H., Dougherty P.M. Intraepidermal nerve fiber loss corresponds to the development of taxol-induced hyperalgesia and can be prevented by treatment with minocycline. *Pain.* 2011;152(2):308–313. doi: 10.1016/j.pain.2010.10.030

12. LaPointe N.E., Morfini G., Brady S.T., Feinstein S.C., Wilson L., Jordan M.A. Effects of eribulin, vincristine, paclitaxel and ixabepilone on fast axonal transport and kinesin-1 driven microtubule gliding: implications for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Neurotoxicology.* 2013; 37, 231–239. doi: 10.1016/j.neuro.2013.05.008

13. Loprinzi C.L., Reeves B.N., Dakhil S.R., Sloan J.A., Wolf S.L., Burger K.N., Kamal A., LeLindqwister N.A., Soori G.S., Jaslowski A.J., Novotny P.J., Lachance D.H. Natural history of paclitaxel-associated acute pain syndrome: prospective cohort study NCCTG N08C1. *J. Clin. Oncol.* 2011 10;29(11):1472–1478. doi: 10.1200/JCO.2010.33.0308

14. Dina O.A., Chen X., Reichling D., Levine J.D. Role of protein kinase Cepsilon and protein kinase A in a model of paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy in the rat. *Neuroscience.* 2001;108(3):507–515. doi: 10.1016/s0306-4522(01)00425-0

15. Peters C.M., Jimenez-Andrade J.M., Jonas B.M., Sevcik M.A., Koewler N.J., Ghilardi J.R., Wong G.Y., Mantyh P.W. Intravenous paclitaxel administration in the rat induces a peripheral sensory neuropathy characterized by macrophage infiltration and injury to sensory neurons and their supporting cells. *Exp. Neurol.* 2007;203(1):42–54. doi: 10.1016/j.expneurol.2006.07.022

16. Peters C.M., Jimenez-Andrade J.M., Kuskowski M.A., Ghilardi J.R., Mantyh P.W. An evolving cellular pathology occurs in dorsal root ganglia, peripheral nerve and spinal cord following intravenous administration of paclitaxel in the rat. *Brain Res.* 2007;1168:46–59. doi: 10.1016/j.brainres.2007.06.066

17. Holland S.D., Ramer L.M., McMahon S.B., Denk F., Ramer M.S. An ATF3-CreERT2 Knock-in mouse for axotomy-induced genetic editing: proof of principle. *eNeuro.* 2019;6(2):ENEURO.0025-19.2019. doi: 10.1523/ENEURO.0025-19.2019

18. Brandolini L., d'Angelo M., Antonosante A., Allegretti M., Cimini A. Chemokine signaling in chemotherapy-induced neuropathic pain. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(12):2904. doi: 10.3390/ijms20122904

19. Lees J.G., Makker P.G., Tonkin R.S., Abdulla M., Park S.B., Goldstein D., Moalem-Taylor G. Immune-mediated processes implicated in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Eur. J. Cancer.* 2017;73:22–29. doi: 10.1016/j.ejca.2016.12.006

20. Javeed A., Ashraf M., Riaz A., Ghafoor A., Afzal S., Mukhtar M.M. Paclitaxel and immune system. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2009;38(4):283–290. doi: 10.1016/j.ejps.2009.08.009

21. Warwick R.A., Hanani M. The contribution of satellite glial cells to chemotherapy-induced neuropathic pain. *Eur. J. Pain.* 2013;17(4):571–580. doi: 10.1002/j.1532-2149.2012.00219.x

22. Fumagalli G., Monza L., Cavaletti G., Rigoio R., Meregalli C. Neuroinflammatory process involved in different preclinical models of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Front. Immunol.* 2021;11:626687. doi: 10.3389/fimmu.2020.626687

23. Jessen K.R., Mirsky R. The success and failure of the schwann cell response to nerve injury. *Front. Cell Neurosci.* 2019;13:33. doi: 10.3389/fncel.2019.00033

24. Bolin L.M., Verity A.N., Silver J.E., Shooter E.M., Abrams J.S. Interleukin-6 production by Schwann cells and induction in sciatic nerve injury. *J. Neurochem.* 1995;64(2):850–858. doi: 10.1046/j.1471-4159.1995.64020850.x

25. Muja N., DeVries G.H. Prostaglandin E(2) and 6-keto-prostaglandin F(1alpha) production is elevated following traumatic injury to sciatic nerve. *Glia.* 2004;46(2):116–129. doi: 10.1002/glia.10349

26. Shamash S., Reichert F., Rotshenker S. The cytokine network of Wallerian degeneration: tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1alpha, and interleukin-1beta. *J. Neurosci.* 2002;22(8):3052–3060. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-08-03052.2002

27. Gao Y.J., Ji R.R. Chemokines, neuronal-glial interactions, and central processing of neuropathic pain. *Pharmacol. Ther.* 2010;126(1):56–68. doi: 10.1016/j.pharmthera.2010.01.002
28. Milligan E., Zapata V., Schoeniger D., Chacur M., Green P., Poole S., Martin D., Maier S.F., Watkins L.R. An initial investigation of spinal mechanisms underlying pain enhancement induced by fractalkine, a neuronally released chemokine. *Eur. J. Neurosci.* 2005;22(11):2775–2782. doi: 10.1111/j.1460-9568.2005.04470.x
29. Leo M., Schmitt L.I., Kutritz A., Kleinschnitz C., Hagenacker T. Cisplatin-induced activation and functional modulation of satellite glial cells lead to cytokine-mediated modulation of sensory neuron excitability. *Exp. Neurol.* 2021;341:113695. doi: 10.1016/j.expneurol.2021.113695
30. Zajączkowska R., Kocot-Kępska M., Lepert W., Wrzosek A., Mika J., Wordliczek J. Mechanisms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(6):1451. doi: 10.3390/ijms20061451
31. da Costa R., Passos G.F., Quintão N.L.M., Fernandes E.S., Maia J.R., Campos M.M., Calixto J.B. Taxane-induced neurotoxicity: Pathophysiology and therapeutic perspectives. *Br. J. Pharmacol.* 2020;177(14):3127–3146. doi: 10.1111/bph.15086
32. Sh Q., Cai X., Shi G., Lv X., Yu J., Wang F. Interleukin-4 protects from chemotherapy-induced peripheral neuropathy in mice model via the stimulation of IL-4/STAT6 signaling. *Acta Cir. Bras.* 2018;33(6):491–498. doi: 10.1590/s0102-865020180060000003
33. Singh G., Singh A., Singh P., Bhatti R. Bergapten ameliorates vincristine-induced peripheral neuropathy by inhibition of inflammatory cytokines and NFκB signaling. *ACS Chem. Neurosci.* 2019;10(6):3008–3017. doi: 10.1021/acschemneuro.9b00206
34. Burmeister A.R., Johnson M.B., Marriott I. Murine astrocytes are responsive to the pro-inflammatory effects of IL-20. *Neurosci. Lett.* 2019;708:134334. doi: 10.1016/j.neulet.2019.134334
35. Chen L.H., Yeh Y.M., Chen Y.F., Hsu Y.H., Wang H.H., Lin P.C., Chang L.Y., Lin C.K., Chang M.S., Shen M.R. Targeting interleukin-20 alleviates paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Pain.* 2020;161(6):1237–1254. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001831
36. Meregalli C., Monza L., Chiorazzi A., Scali C., Guarnieri C., Fumagalli G., Alberti P., Pozzi E., Cantà A., Ballarini E., ... Marmiroli P. Human intravenous immunoglobulin alleviates neuropathic symptoms in a rat model of paclitaxel-induced peripheral neurotoxicity. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(3):1058. doi: 10.3390/ijms22031058
37. Zhang H., Li Y., de Carvalho-Barbosa M., Kavelaars A., Heijnen C.J., Albrecht P.J., Dougherty P.M. Dorsal root ganglion infiltration by macrophages contributes to paclitaxel chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J. Pain.* 2016;17(7):775–786. doi: 10.1016/j.jpain.2016.02.011
38. Navia-Pelaez J.M., Choi S.H., Capettini S.A.L., Xia Y., Gonen A., Agatista-Boyle C., Delay J.L., dos Santos G.G., Catroli G.F., Kim J., ... Miller Y.I. Normalization of cholesterol metabolism in spinal microglia alleviates neuropathic pain. *J. Exp. Med.* 2021;218(7):e20202059. doi: 10.1084/jem.20202059

Сведения об авторах:

Павел Иванович Пилипенко, д.м.н., проф., e-mail: pilipen@mail.ru
Владимир Евгеньевич Войццкий, д.м.н., проф., e-mail: v.vladimir2020@mail.ru
Юлия Александровна Добреско, e-mail: dobresko93@inbox.ru

Information about the authors:

Pavel I. Pilipenko, doctor of medical sciences, professor, e-mail: pilipen@mail.ru
Vladimir E. Voytsitsky, doctor of medical sciences, professor, e-mail: v.vladimir2020@mail.ru
Yulia A. Dobresko, e-mail: dobresko93@inbox.ru

Поступила в редакцию 30.11.2021
После доработки 08.02.2022
Принята к публикации 14.02.2022

Received 30.11.2021
Revision received 08.02.2022
Accepted 14.02.2022