

- Medicine and Biology. 2023; 3(85): 230-236.
15. Stepanov GF, Vastyanov RS, Kostina AA, Lazor NV. ATPase activity of actomyosin and myosin in different types of muscles of intact and irradiated animals. Journal of Education, Health and Sport. 2023; 42(1): 161-173.
 16. Stepanov GF, Vastyanov RS, Kostina AA, Mokriienko EM. Peculiarities of the relationship between the terminal site of glycolysis and the initial segment of gluconeogenesis in the myocardium and skeletal muscles of animals irradiated at different doses. Journal of Education, Health and Sport. 2023; 47(1): 165-179.
 17. Tang H, Cai L, He X, Niu Z, Huang H, Hu W. et al. Radiation-induced bystander effect and its clinical implications. Front Oncol. 2023; 13: 1124412.
- Вперше надійшла до редакції 23.06.2024 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

УДК 612.015.11: 616.15-02: 616.8: 615.28-02: 615.322: 582.471]-092.9

DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13820923>

БАЛАНС ПРО- ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ТВАРИН ЗА УМОВ ВІДТВОРЕННЯ ПАКЛІТАКСЕЛ-ІНДУКОВАНОЇ НЕЙРОПАТІЇ ТА КОРЕКЦІЇ

Тихонович К.В.¹, Котвицька А.А.¹, Береговий С.М.², Непорада К.С.¹

¹Полтавський державний медичний університет

²Навчально-науковий центр «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка

tikhonovich.kseniia@gmail.com

BALANCE OF PRO- AND ANTIOXIDANT SYSTEM IN THE BLOOD SERUM OF ANIMALS UNDER THE CONDITIONS OF DEVELOPMENT AND CORRECTION OF PACLITAXEL-INDUCED NEUROPATHY

Tykhonovych K.V.¹, Kotvytska A.A.¹, Beregovyi S.M.², Neporada K.S.¹

¹Poltava State Medical University

²Educational and Research Center "Institute of Biology and Medicine" of Taras Shevchenko National University of Kiev

Summary/Резюме

Neurotoxicity is one of the specific systemic complications of chemotherapy, which affect both the quality of life of cancer patients and the possibility of carrying out vital anticancer treatment. Paclitaxel is a highly effective chemotherapeutic agent used to treat breast, ovarian, and other cancers. At the same time, paclitaxel causes peripheral neuropathy as a side effect in 44-98 % of patients. The purpose of the study was to substantiate the effectiveness of a complex of neurotropic vitamins and ATP for correcting the development of oxidative stress in the blood serum of animals against the background of paclitaxel-induced neuropathy. The study was conducted on 38 rats of both sexes. Chemotoxic polyneuropathy was induced by injection of paclitaxel 2 mg/kg for 6 days. In order to correct the identified changes, rats were injected intramuscularly with Cocarnit (World Medicine) (1 mg/kg) for 9 days, which contains 50 mg cocarboxylase, 20 mg nicotinamide, 500 µg cyanocobalamin, 10 mg adenosintriphos dinatrium. The level of total, protein-bound and non-protein sulfhydryl groups, the content of diene conjugates, Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS), Schiff bases, products of oxidative modification of proteins, reduced and oxidized glutathione, antioxidant enzymes activity were deter-

mined in blood serum. We established the growth of PST in animals with paclitaxel-induced neuropathy. Administration of B vitamins and ATP for 9 days restores pain sensitivity in rats with toxic neuropathy. Under the conditions of administration of paclitaxel in the blood serum of rats, there is an accumulation of lipid peroxidation products, an increase in the content of oxidatively modified proteins against the background of a decrease in the activity of catalase and superoxide dismutase. Administration of neurotropic vitamins and ATP under the conditions of development of chemotoxic neuropathy inhibited lipid peroxidation, prevented the development of carbonyl-oxidative stress, and normalized the activity of antioxidant enzymes. Thus, the simulation of chemotoxic neuropathy by the introduction of low doses of paclitaxel is accompanied by a violation of the balance of the pro- and antioxidant system in the blood serum of rats and has a decompensatory nature. Metabolic correction with a complex of neurotropic vitamins and ATP against the background of modeling paclitaxel-induced neuropathy reduces pro-oxidants against the background of a probable increase in anti-radical protection.

Key words: *polyneuropathy, neurotoxicity, paclitaxel, pain sensitivity threshold, oxidative stress, vitamins, niacin, thiamin, cobalamin*

Нейротоксичність є одним зі специфічних системних ускладнень хіміотерапії, які впливають як на якість життя онкологічних хворих, так і на можливість проведення життєво важливого протипухлинного лікування. Паклітаксел — високоефективний хіміотерапевтичний засіб, що застосовують для лікування раку молочної залози, яєчників та ін. В той же час паклітаксел спричиняє периферичну нейропатію як побічний ефект у 44-98 % хворих. Метою дослідження було обґрунтування ефективності комплексу нейротропних вітамінів та АТФ для корекції розвитку оксидативного стресу у сироватці крові тварин на тлі паклітаксел-індукованої нейропатії. Дослідження проведено на 38 щурах обох статей. Хіміотоксичну полінейропатію індукували ін'єкцією паклітакселу 2 мг/кг упродовж 6 днів. З метою корекції виявлених змін щурам протягом 9 діб внутрішньом'язово вводили Кокарніт (1 мг/кг), який містить 50 мг кокарбоксілази, 20 мг нікотинамід, 500 мкг ціанкобаламіну, 10 мг динатрію аденозинтрифосфату тригідрату. В сироватці крові визначали рівень загальних, білок-зв'язаних та небілкових сульфгідрильних груп; вміст дієнових кон'югатів, ТБК-активних продуктів, шиффових основ, продуктів окисної модифікації білків, відновленого та окисненого глутатіону; активність антиоксидантних ферментів. Встановлено зростання ПБЧ у тварин, яким моделювали паклітаксел-індуковану нейропатію. Введення вітамінів групи В та АТФ протягом 9 днів відновлює больову чутливість у щурів із токсичною нейропатією. За умов введення паклітакселу у сироватці крові щурів спостерігається накопичення продуктів ліпідної пероксидації, підвищення вмісту продуктів окисної модифікації білків на тлі зниження активності каталази та супероксиддисмутази. Введення нейротропних вітамінів і АТФ за умов відтворення хіміотоксичної нейропатії пригнічувало перекисне окиснення ліпідів, запобігало розвитку карбонільно-оксидативного стресу, нормалізувало активність антиоксидантних ферментів. Таким чином, моделювання хіміотоксичної нейропатії шляхом введення низьких доз паклітакселу супроводжуються порушенням балансу про- та антиоксидантної системи у сироватці крові щурів та має декомпенсаторний характер. Метаболічна корекція комплексом нейротропних вітамінів та АТФ на тлі моделювання паклітаксел-індукованої нейропатії зменшує прооксиданти на тлі вірогідного зростання антирадикального захисту.

Ключові слова: *полінейропатія, нейротоксичність, паклітаксел, поріг больової чутливості, оксидативний стрес, вітаміни, ніацин, тіамін, кобаламі*

Онкологічні захворювання є другою з провідних причин смертності у світі. У 2020 році було зареєстровано 19,3 мільйонів нових випадків злоякісних новоутворень та майже 10,0 мільйонів смертельних випадків. За прогнозами GLOBOCAN, у 2040 році поширеність онкологічних захворювань у світі сягне 28,4 мільйонів [11, 46]. Згідно уточнених даних НКРУ, в 2021 р. в Україні було зафіксовано близько 120 тисяч нових випадків онкологічних патологій та 53 тисячі смертей [1]. Щорічна смертність від раку становить майже 90 тисяч хворих, 35 % з яких люди працездатного віку [7].

Нейротоксичність є одним зі специфічних системних ускладнень хіміотерапії, які впливають як на якість життя онкологічних хворих, так і на можливість проведення життєво важливого протипухлинного лікування [15]. Периферична полінейропатія — найчастіший прояв нейротоксичності й становить 68 % через 1 місяць, 60 % через 3 місяці та 30 % через 6 місяців після хіміотерапії [39].

Паклітаксел — високоефективний хіміотерапевтичний засіб, що застосовують для лікування раку молочної залози, яєчників та ін. Таксани, а саме, паклітаксел, є алкалоїдом дитерпену. Механізм його дії полягає в перериванні фази G₂ клітинного циклу шляхом зв'язування з полімеризованими тубулінами, стабілізуючи мікротрубочки. Таксани також зв'язуються з мітохондріальним в-тубуліном, викликаючи пошкодження мітохондрій шляхом відкриття перехідної пори мітохондріальної проникності і збільшення витоку кальцію, що спричиняє апоптоз і некроз ракових клітин [16, 34, 35].

Незважаючи на високу ефективність блокування прогресування пухлини, паклітаксел також спричиняє периферичну нейропатію як побічний ефект у 44 % до 98 % хворих [39, 41, 49]. Провідними механізмами, що відповідають за розвиток периферичної нейропатії, індукованої хіміотерапією, вважають мітохондріальну дисфункцію, оксидативний стрес, ушкодження ДНК, порушення

аксонального транспорту та ремодельовання йонних каналів у периферичних нервах [28]. Клінічні стратегії мінімізації або запобігання нейротоксичності таксанів обмежені.

Периферична нейропатія, спричинена паклітакселем, серед інших периферичних нейропатій, спричинених хіміотерапією, є основною причиною дострокового припинення хіміотерапії [43]. Зменшення дози може послаблювати протипухлинну ефективність паклітакселу. Препарати, які зазвичай ефективні при нейропатичному болю іншої етіології, не змогли зменшити або запобігти периферичній нейропатії, спричиненій хіміотерапією, і периферичній нейропатії, спричиненій таксанами, включаючи габапентин, прегабалін та амітриптилін [36].

Ефективність антиоксидантних молекул як нейропротекторних стратегій для запобігання розвитку периферичної нейропатії була доведена в доклінічних і клінічних дослідженнях. Встановлено, що вітаміни групи В відіграють важливу роль у профілактиці периферичної нейропатії індукованої хіміотерапією, не впливаючи на ефективність хіміотерапевтичних препаратів, за винятком високих доз вітаміну В6 [38]. Дослідження на тваринах показали, що нікотинамід був як профілактичним, так і лікувальним варіантом для тактильної гіперчутливості (сенсорна нейропатія) і втечі — поведінка уникнення (моторна), які були результатом введення паклітакселу [25].

Метою дослідження було обґрунтування на моделі паклітаксел-індукованої нейропатії ефективності комплексу нейротропних вітамінів та АТФ для корекції розвитку оксидативного стресу у сироватці крові тварин.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження проводили на базі наукової лабораторії кафедри біоорганічної та біологічної хімії ПДМУ та науково-дослідної лабораторії навчально-наукового центру «Інституту біології та медицини» Київського національного університету

імені Тараса Шевченка. При роботі з тваринами дотримувалися вимог “Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експерименті та інших наукових цілях” (Страсбург, 20.09.1985 р.), основних правил належної лабораторної практики GLP (1981), закону України № 3447-IV від 21.02.2006 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження» [6].

Тварини, 38 лабораторних щурів обох статей віком 150 днів від народження, після одного тижня акліматизації були розділені випадковим чином на 4 групи: 1 група — інтактні, 2 група — хіміотоксична нейропатія, 3 група — хіміотоксична нейропатія + комплекс вітамінів та АТФ, 4 група — комплекс вітамінів та АТФ та утримувались у віварії відповідно до правил зоогієни та підтриманні 12/12 годинного добового циклу “світло-темрява” з постійними аерацією, температурою повітря (26°C) й вологістю (43 ± 2 %) внутрішнього середовища на змішаній зерново-овочевій дієті і воді, які отримували *ad libitum*.

Для моделювання хіміотоксичної нейропатії тваринам інтраперітонеально вводили паклітаксел (Actavis Ltd; серія 5GN5122) 2 мг/кг упродовж 6 днів (0, 2, 4 і 6) [48]. Перед першою ін'єкцією щурів нумерували і зважували, а больову чутливість оцінювали за застосуванням механічного впливу зі зростаючим тиском: застосування початкового тиску 20 г/см² до обох задніх лап щура виконували за допомогою анальгезиметра [37].

Для визначення ПБЧ задньої лапки у щурів тримісячного віку використовували металеву циліндричну насадку площею 0,5 см². Показником больового порога був тиск, зафіксований у момент вираженої больової реакції тварини (писк або висмикування лапи). Тиск сприймався тензочутливим елементом, перетворювався на електричний сигнал, потім оброблявся і відображався у графічному і цифровому вигляді на моніторі комп'ютера. Середнє значення порога больової чутливості, визначене перед початком

моделювання нейропатії, брали за 100 %. Такі вимірювання дозволяють визначати базові значення до розвитку нейропатії. Збільшення ноціцептивного порогу, що відповідає ступеню нейропатії, є максимальним між 16-м і 24-м днями після першої ін'єкції паклітакселу.

З метою корекції виявлених змін щурам протягом 9 діб внутрішньом'язово вводили Кокарніт (World Medicine) (1 мг/кг) [33], який містить 50 мг кокарбоксилази, 20 мг нікотинамід, 500 мкг ціанкобаламіну, 10 мг динатрію аденозинтрифосфату тригідрату.

Тварин з експерименту виводили шляхом кровопускання під тіопенталовим наркозом («ARTERIUM», Україна), який вводили внутрішньоочеревинно з розрахунку 50 мг/кг.

Для біохімічних досліджень використовували сироватку крові тварин, в якій визначали рівень загальних, білок-зв'язаних та небілкових сульфгідрильних груп за методом Елмана [17]; вміст відновленого та окисненого глутатіону [32]; активність глутатіонпероксидази [8], глутатіонтрансферази та глутатіонредуктази [9]. Проводили визначення вмісту продуктів окисної модифікації білків [4]; активності супероксиддисмутази (СОД) [2] та каталази [5]; вимірювали вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів: дієнових кон'югатів, шиффових основ [3] та ТБК-активних продуктів [10].

Аналіз результатів експериментальних досліджень проводили, використовуючи методи варіаційної статистики. Перевірку на відхилення від нормального закону було здійснено шляхом розрахунку критерію Шапіро-Вілکا. Достовірність різниці даних, що відповідали нормальному розподілу, при порівнянні середньоарифметичних величин визначали за допомогою t-критерію Ст'юдента для незалежних вибірок. Достовірними даними вважали такі, що відповідають $p < 0.05$. Якщо ряди даних не підлягали нормальному розподілу, для статистичної обробки використовували непараметрич-

ний метод — тест Мана-Уїтні. Статистична обробка отриманих результатів дослідження проводилась на ПК із застосуванням програми Microsoft Excel для Windows Professional і містила в собі визначення середніх значень параметрів (M), середньої похибки ($\pm m$).

Результати дослідження та їх обговорення.

Ми встановили, що введення паклітакселу щурам викликало розвиток периферичної полінейропатії, яка проявляється зростанням порогу больової чутливості (ПБЧ). Середнє значення порога больової чутливості, визначене перед початком моделювання нейропатії, брали за 100 %. У інтактних тварин ПБЧ на 16 та 25 дні вимірювання незначно коливався в межах базового рівня. (Рис. 1)

На 16 день після першої ін'єкції паклітакселу зафіксовано збільшення ПБЧ на 39,0 % ($p < 0,01$), на 25-й день — ПБЧ підвищився на 59,1 % ($p < 0,001$) в порівнянні з початковим значенням, що співпадало з дослідженнями Duggett NA та ін., які встановили розвиток механічної гіперчутливості з поступовим початком внаслідок системного введення низьких доз паклітакселу. Механічна гіперчутливість, спричинена паклітакселом, досягає свого піку через кілька тижнів, приблизно на 26-й день, залишається підвищеною протягом кількох місяців і зникає приблизно через 6 місяців після початкової ін'єкції паклітакселу [19].

ПБЧ тварин, яким вводили комплекс нейротропних вітамінів та АТФ протягом 9 днів після відтворення хіміотоксичної нейропатії на 16 день, статистично

достовірно не відрізнявся від такого у щурів, яким моделювали нейропатію без корекції та вірогідно знижувався у 1,2 рази на 25 день дослідження.

Отримані результати підтверджують дані літератури про те, що паклітаксел викликає токсичну полінейропатію, при якій швидкість проведення імпульсів по нервовому волокну зменшується. Дегенерація аксонів і втрата інтраепідермальних нервових волокон також були описані при периферичній нейропатії, спричиненій паклітакселом [30]. У щурів індукована паклітакселом периферична нейропатія позитивно корелювала з розвитком поведінки, схожої на біль, і мітохондріальним пошкодженням мієлінових і С-волокон без будь-яких доказів мітотоксичного ефекту в аксонах рухових нейронів [50]. Було описано різні патофізіологічні механізми індукованої таксанами периферичної нейропатії, включаючи дисфункцію мікротрубочок, пошкодження мітохондрій та окислювальний стрес [43].

Згідно літературних даних, окислювальний стрес є одним з вирішальних факторів у патофізіології периферичної нейропатії, спричиненої таксанами [16, 50]. Порушення балансу про- та антиок-

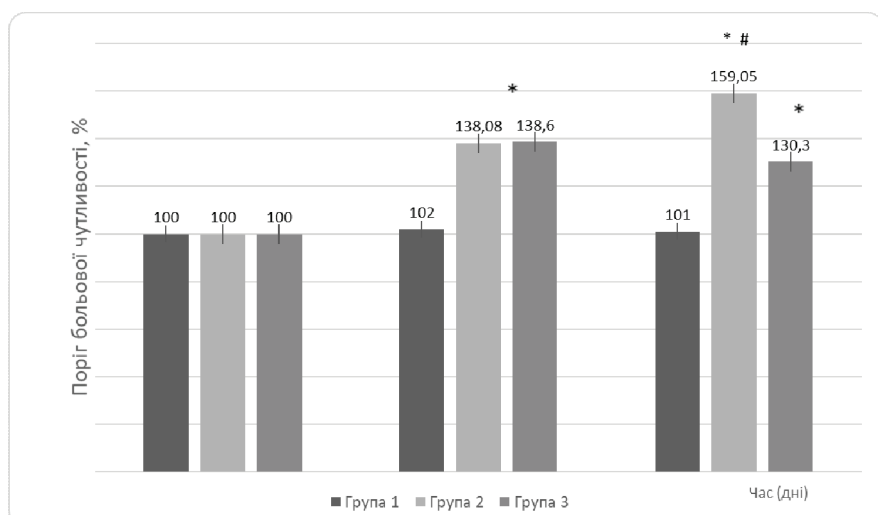


Рис. 1. Поріг больової чутливості (%) за тензоалгометричним методом Randall-Selitto, у щурів з хіміотоксичною нейропатією та корекцією комплексом нейротропних вітамінів і АТФ.

Позначення: група 1 — інтактні щури, група 2 — щури, яким моделювали хіміотоксичну нейропатію без корекції, група 3 — щури з хіміотоксичною нейропатією, яким вводили комплекс вітамінів та АТФ 9 днів

* — $p < 0,01$ у порівнянні з 0 днем (до введення паклітакселу),

— $p < 0,05$ у порівнянні з 16 днем.

сидантної систем супроводжується розвитком окислювального стресу, що призводить до посилення процесів окисного пошкодження та деструкції біомолекул, негативно впливає на структуру клітинних мембран [18, 24].

Інтенсивність вільнорадикальних процесів за умов розвитку паклітаксел-індукованої нейропатії у щурів оцінювали шляхом визначення вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та окисної модифікації білків (ОМБ) у сироватці крові тварин.

Результати нашого дослідження показали зростання у сироватці крові вмісту дієнових кон'югатів у 1,95 рази, малонового діальдегіду — у 2,23 рази та шиффових основ — у 2,83 рази, у порівнянні з цими показниками у інтактних тварин. Введення вітамінів групи В та АТФ впродовж 9 діб щурам, яким моделювали експериментальну нейропатію, шляхом введення паклітакселу, знижувало у сироватці крові вміст продуктів ліпідної пероксидації у 1,7 разів первинних, у 1,8 — вторинних та третинних, порівняно з цими показниками у групи щурів, яким корекцію не здійснювали (Табл. 1).

Оскільки білкові молекули легко підлягають окисному пошкодженню, зростання вмісту продуктів їх окисної модифікації є раннім маркером ушкодження тканин активними формами кисню. Ми встановили, що у щурів з модельованою

Таблиця 1

Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів у сироватці крові щурів з хіміотоксичною нейропатією

Групи тварин	Показник	Дієнові кон'югати, нмоль×мг білку ⁻¹	ТБК-активні продукти, нмоль × мг білку ⁻¹	Шиффові основи, ум. од.×мг білку ⁻¹
Інтактні тварини, n = 9		36,45 ± 3,29	16,22 ± 1,64	3,89 ± 0,38
2.Хіміотоксична нейропатія,		71,02 ± 5,96*	36,24 ± 1,98*	11,02 ± 0,94*
3.Хіміотоксична нейропатія АТФ, n = 10		42,27 ± 3,61#	20,58 ± 2,01#	5,98 ± 0,61*#
4.Комплекс вітамінів та АТФ, n = 9		48,11 ± 5,21#	17,12 ± 2,17#	3,48 ± 0,69#

Позначення: * — P < 0,05 відносно інтактних
— P < 0,05 відносно групи хіміотоксична нейропатія

Таблиця 2

Вміст продуктів окисної модифікації білків у сироватці крові щурів з хіміотоксичною нейропатією, ум. од. × мг білку⁻¹.

Групи тварин	Показник	Продукти нейтрального характеру		Продукти лужного характеру	
		356 нм, альдо-похідні	370 нм, кето-похідні	356 нм, альдо-похідні	370 нм, кето-похідні
1.Інтактні тварини, n = 9		0,106 ± 0,008	0,109 ± 0,009	0,095 ± 0,008	0,039 ± 0,004
2.Хіміотоксична нейропатія n = 9		0,172 ± 0,012*	0,193 ± 0,016*	0,151 ± 0,011*	0,063 ± 0,003*
3.Хіміотоксична нейропатія + Комплекс вітамінів та АТФ n = 10		0,115 ± 0,011#	0,119 ± 0,011#	0,110 ± 0,012*#	0,043 ± 0,003
4.Комплекс вітамінів та АТФ n = 9		0,106 ± 0,012	0,104 ± 0,018	0,101 ± 0,010	0,042 ± 0,004

Позначення: * — P < 0,05 відносно інтактних
— P < 0,05 відносно групи хіміотоксична нейропатія

хіміотоксичною нейропатією у сироватці крові вірогідно зростає вміст продуктів ОМБ як нейтрального, так і лужного характеру. Експериментальна корекція шляхом 9денного введення комплексу, що містив кокарбоксілазу, нікотинамід, ціанокобаламін та АТФ знижувала ці показники: зокрема, рівень нейтральних альдопохідних із максимумом поглинання при 356 нм — в 1,5 рази, нейтральних кетопохідних із максимумом поглинання при 370 нм — в 1,6 рази та лужних альдегідних продуктів із максимумом поглинання при 356 нм відповідно у 1,37 рази (Табл. 2).

Іншим важливим показником білкової модифікації є окислення їх сульфгід-

рильних груп, яке може відбуватися як прямим, так і ферментативним шляхом за участю глутатіонпероксидази та ліпідних гідропероксидів. За нашими даними, вміст сульфгідрильних груп у сироватці крові щурів, яким вводили паклітаксел, знижувався щодо контролю: небілкових тіолових груп — у 1,4 рази, білкових — у 1,35 рази та загальних — в 1,38 рази (Табл. 3).

Показано, що ін'єкційне введення комплексу вітамінів групи В та АТФ призводило до підвищення цих показників порівняно з тваринами, яким не здійснювали корекцію. Так, у сироватці крові вміст небілкових SH-груп зростає у 1,25 разів, білкових — у 1,4 та загальних — 1,5 рази.

Ранніми засобами захисту від вільних радикалів та АФК є антиоксидантні ферменти — СОД і каталаза. СОД каталізує дисмутацію високореакційного супероксидного аніону, перетворюючи його на цитотоксичний гідроген пероксид, який утилізується каталазою [27]. Нами встановлено, що за умов введення паклітакселу у сироватці крові щурів супероксиддисмутаза активність знижується у 3,9 разів, а каталазна — у 1,6 разів порівняно з цими показниками у інтактних тварин (Табл. 4).

У групи тварин з паклітаксел-індукованою нейропатією профілактичне введення мультиферментного препарату призводило до нормалізації активності антиоксидантних ензимів. Зокрема, у сироватці крові активність СОД була ви-

Таблиця 3

Вміст сульфгідрильних груп у сироватці крові щурів з хіміотоксичною нейропатією, мкмоль × мг білку⁻¹

Показник Групи тварин	небілкові SH-групи	білкові SH-групи	загальні SH-групи
1.Інтактні тварини, n = 9	0,221 ± 0,019	4,463 ± 0,399	4,689 ± 0,358
2.Хіміотоксична нейропатія, n = 9	0,159 ± 0,013*	3,298 ± 0,319*	3,395 ± 0,342*
3.Хіміотоксична нейропатія + Комплекс вітамінів та АТФ, n = 10	0,199 ± 0,016#	4,643 ± 0,465#	5,142 ± 0,412#
4.Комплекс вітамінів та АТФ, n = 9	0,147 ± 0,014*	4,183 ± 0,356	4,315 ± 0,312*

Позначення: * — $P < 0,05$ відносно інтактних
— $P < 0,05$ відносно групи хіміотоксична нейропатія

Таблиця 4

Активність антиоксидантних ферментів у сироватці крові щурів за умов хіміотоксичної нейропатії

Показник Групи тварин	Активність СОД, ум. од. × хв ⁻¹ × мг білку ⁻¹	Активність каталази, нмоль × хв ⁻¹ × мг білку ⁻¹
1.Інтактні тварини, n = 9	0,058 ± 0,004	2,29 ± 0,21
2.Хіміотоксична нейропатія, n = 9	0,016 ± 0,001*	1,41 ± 0,12*
3.Хіміотоксична нейропатія + Комплекс вітамінів та АТФ, n = 10	0,049 ± 0,001#	2,17 ± 0,22#
4.Комплекс вітамінів та АТФ, n = 9	0,056 ± 0,001	2,04 ± 0,21#

Позначення: * — $P < 0,05$ відносно інтактних
— $P < 0,05$ відносно групи хіміотоксична нейропатія

щою утримі, а каталази — у 1,54 рази відносно цих показників у тварин з хіміотоксичною нейропатією без корекції і не відрізнялися від таких у інтактних щурів (табл. 4).

Визначення концентрації глутатіону є важливим для оцінки окисно-антиоксидантного балансу, оскільки він є одним з основних компонентів антиоксидантної системи, який швидко мобілізується при підвищенні вмісту пероксидів та відновлює їх у реакції, що супроводжується утворенням окисненого глутатіону. Наше дослідження глутатіонзалежної ланки антиоксидантної системи включало визначення вмісту окисненого та відновленого глутатіону та активності глутатіонзалежних ферментів: глутатіонпероксидази, глутатіонтрансферази й глутатіонредуктази.

Згідно наших даних, розвиток паклітаксел-індукованої нейропатії у щурів супроводжувався вірогідним зниженням активності глутатіонредуктази в сироватці крові в 1,34 рази, порівняно з контролем (Табл. 5). Статистично достовірних змін інших показників глутатіонової системи у сироватці крові за цих умов виявлено не було.

Отримані нами результати узгоджуються із даними літератури, які стверджують, що паклітаксел порушує не тільки аксональний транспорт мітохондрій, але також їх морфологію та функцію, що призводить до утворення АФК та розвитку внутрішньоаксонального окисного стресу [29]. Зокрема, було виявлено, що наслідком використання паклітакселу є посилення переокисного окислення ліпідів, в той час як експресія антиоксидантного ферменту, супероксиддисмутази, була знижена в нейронах сідничного нерва та дорсальному корінцевому ганглії [31, 45].

У численних клінічних дослідженнях доведено розвиток окиснювального стресу у пацієнтів в результаті хіміотерапії таксанами [23]. Дослідження на щурах показали, що лікування таксанами нервових стовбурових клітин гангліїв спинного корінця посилювало генерацію АФК та окислювальний стрес, одночасно знижуючи метаболічну активність мітохондрій, мембранний потенціал та біодоступність антиоксидантів [40], що є важливими факторами нейротоксичності [20]. До вірогідних механізмів розвитку нейродегенерації, зумовленої окислювальним стресом, відносять стабілізацію мікротрубочок цитоскелету, гіпоергоз, виснаження антиоксидантної системи, активацію йонних каналів, демієлінізацію,

Вміст відновленого та окисненого глутатіону, активність ферментів глутатіонової системи у сироватці крові щурів з хіміотоксичною полінейропатією

Таблиця 5

Показник Групи тварин	Відновлений глутатіон, нмоль GSH/мг білку	Окислений глутатіон, нмоль GSSG/мг білку	Глутатіон редуктаза, нмоль НАДФН/хв × мг білку	Глутатіон трансфераза, нмоль/хв × мл	Глутатіон пероксидаза, мкмоль GSH/хв × мл
Інтактні тварини, n = 9	1,00 ± 0,010	0,319 ± 0,003	36,250 ± 2,14	323,65 ± 12,98	54,23 ± 2,19
Хіміотоксична нейропатія, n = 9	1,011 ± 0,012	0,328 ± 0,007	27,099 ± 1,12*	311,47 ± 12,29	61,37 ± 4,23
Хіміотоксична нейропатія + Комплекс вітамінів та АТФ, n = 9	1,033 ± 0,044	0,302 ± 0,013	28,715 ± 1,735	320,34 ± 1,674	61,36 ± 4,39
Комплекс вітамінів та АТФ, n = 10	1,00 ± 0,011	0,314 ± 0,002	33,145 ± 2,13	319,24 ± 11,76	49,89 ± 2,52

Позначення: * — $P < 0,05$ відносно інтактних
— $P < 0,05$ відносно групи хіміотоксична нейропатія

нейрозапалення та апоптоз нервових клітин [12, 29, 43].

Літературні дані надають докази ролі нейротропних вітамінів групи В (В1, В6 і В12) у процесі регенерації нервів за рахунок активації енергетичних процесів, біосинтезу нейромедіаторів, ремієлінізації та підтримці мієлінових оболонок нервових волокон [13]. Є переконливі докази ролі кобаламіну у відновленні нервів за рахунок участі в утворенні мієліну [47], регенерації нервових закінчень і аксонів [26], збільшенні щільності нервових волокон. Терапевтичний ефект вітаміну В12 передбачає активізацію багатьох нейротропних факторів [21], а саме фактора росту нервів і нейротрофічного фактора, або, можливо, посилення метаболізму білка, які, як вважають, сприяють збереженню цілісності нервів [13]. Також, *in vitro* було показано [14], що препарати кобаламіну запобігали апоптозу та некрозу клітин. Експериментальні дослідження показують, що вітамін В1 підвищує швидкість нервової провідності [44], позитивно впливає на нервову збудливість нейронів щурів після хронічної компресії дорсальних корінців, тобто призводить до покращення передачі сигналу та водночас до зниження

гіперзбудливості [42]. Крім того, кокар-боксілаза діє як локальний антиоксидант, тим самим захищаючи нерви від окисного пошкодження [22].

Таким чином, моделювання хіміо-токсичної нейропатії шляхом введення низьких доз паклітакселу супроводжуються порушенням балансу про- та антиоксидантної системи у сироватці крові щурів та має декомпенсаторний характер, про що свідчить зростання прооксидантів на тлі вірогідного зменшення активності антиоксидантних ферментів. Метаболічна корекція комплексом нейротропних вітамінів та АТФ на тлі моделювання паклітаксел-індукованої нейропатії зменшує в сироватці крові прооксиданти на тлі вірогідного зростання антирадикального захисту.

Висновки

1. Встановлено зростання ПБЧ у тварин за умов паклітаксел-індукованої нейропатії.
2. Введення вітамінів групи В та АТФ протягом 9 днів відновлює больову чутливість у щурів із токсичною нейропатією.
3. Введення паклітакселу спричиняє накопичення продуктів ліпідної пероксидації, підвищення вмісту продуктів окисної модифікації білків на тлі зниження активності каталази та супероксиддисмутази у сироватці крові.
4. Введення нейротропних вітамінів і АТФ за умов відтворення хіміотоксичної нейропатії пригнічувало перекисне окиснення ліпідів, запобігало розвитку карбонільно-оксидативного стресу, нормалізувало активність антиоксидантних ферментів.
5. Метаболічна корекція комплексом нейротропних вітамінів та АТФ на тлі моделювання паклітаксел-індукованої нейропатії зменшує прооксиданти на тлі вірогідного зростання антирадикального захисту.

References/Література

1. Cancer in Ukraine 2021 — 2022: Incidence, mortality, prevalence and other relevant

statistics. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine № 24, 2021-2022. Kiev. 2023. [In Ukrainian] http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_24/index_e.htm

2. Chevari S, Chaba I, Szekely E. The role of superoxide dismutase in cellular oxidation processes and the method of its determination in biological materials. Laboratory Science. 1985; 11: 678–681. [in Russian].
3. Gavrilov VB, Gavrilova AR, Khmara NF. Measurement of diene conjugates in blood plasma by KF absorption of heptane and isopropane extracts. Laboratory work. 1988; 2: 60-63. [in Russian].
4. Dubinina EE. Oxidative modification of human blood serum proteins. Method of its determination. Issues of Medical Chemistry. 1995; 1: 24-26. [in Russian].
5. Korolyuk MA, Ivanova LI, Mayorova IG. Method for determining catalase activity. Laboratory work. 1988; 1: 16-19. [in Russian].
6. Law of Ukraine “On the Protection of Animals from Cruelty” No 3447-IV dated 21.02.2006 — Kiev. 2006: 18. [In Ukrainian]
7. Pulnyi Yu, Panfilova H. Doslidzhennia onkoprofilu naselennia Ukrainy za danymy natsionalnoho kantser-reiestru. grail-of-science. 2021; 1: 474-478. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.36074/grail-of-science.19.02.2021.101>
8. Razygraev AV. Method for determining glutathione peroxidase activity using hydrogen peroxide and 5,5'-dithiobis (2-nitrobenzoic) acid. Clinical and laboratory consultation. 2004; 4: 19–22. [In Russian].
9. Vlasova SN. Activity of glutathione-dependent enzymes of erythrocytes in chronic liver diseases in children. Laboratory work. 1990; 8: 19–22. [in Russian].
10. Volohova GA, Stoyanov AN, Vastyanov RS, Tokman EP, Dribina SI. Intensification of lipid peroxidation processes and inhibition of antiradical mechanisms activity as unidirectional pathophysiological mechanisms of brain damage. Liki Ukrainy. 2009; 5 (131): 92-97. [In Russian].
11. Zub V, Kotuza A Organization of medical care provision for cancer patients (according to the survey of oncologists). Actual problems of modern medicine. 2022; 10: 11–18. [In Ukrainian] <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2022-10-02>
12. Areti A Yerra VG, Naidu V, Kumar A Oxidative stress and nerve damage: Role in chemotherapy induced peripheral neuropathy. Redox Biology. 2014; 2: 289–295. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2014.01.006>

13. Baltrusch S. The Role of Neurotropic B Vitamins in Nerve Regeneration. *BioMed Research International*. 2021; 1–9. <https://doi.org/10.1155/2021/9968228>
14. Birch CS, Brasch NE, McCaddon A, Williams J.H.H. A novel role for vitamin B12: Cobalamins are intracellular antioxidants in vitro. *Free Radical Biology and Medicine*. 2009; 47: 184–188. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.04.023>
15. Cavaletti G. Chemotherapy induced peripheral neurotoxicity (CIPN): what we need and what we know. *J Peripheral Nervous Sys*. 2014; 19: 66–76. <https://doi.org/10.1111/jns5.12073>
16. da Costa R, Passos GF, Quintro NLM, Fernandes ES, Maia JRLCB, Campos MM, Calixto JB. Taxane induced neurotoxicity: Pathophysiology and therapeutic perspectives. *British J Pharmacology*. 2020; 177: 3127–3146. <https://doi.org/10.1111/bph.15086>
17. Crowther JR. ELISA Guidebook, The. Humana Press, New Jersey. 2000 <https://doi.org/10.1385/1592590497>
18. Demirci-Şekiz S, Uzkın G, Avan AN, Uzunboy S, Zapanoplu E, Apak R. Biomarkers of Oxidative Stress and Antioxidant Defense. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2022; 209: 114477. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.114477>
19. Duggett NA, Griffiths LA, McKenna OE, De Santis V, Yongsanguanchai N, Mokori EB, Flatters SJL. Oxidative stress in the development, maintenance and resolution of paclitaxel-induced painful neuropathy. *Neuroscience*. 2016; 333: 13–26. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.06.050>
20. Duggett NA, Griffiths LA, Flatters SJL. Paclitaxel-induced painful neuropathy is associated with changes in mitochondrial bioenergetics, glycolysis, and an energy deficit in dorsal root ganglia neurons. *Pain*. 2017; 158 (8): 1499–1508. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000939
21. Gan L, Qian M, Shi K, Chen G, Gu Y, Du W, Zhu G. Restorative effect and mechanism of mecobalamin on sciatic nerve crush injury in mice. *Neural Regen Res*. 2014; 9: 1979. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.145379>
22. Gibson G. Interactions of oxidative stress with thiamine homeostasis promote neurodegeneration. *Neurochemistry International*. 2002; 40: 493–504. [https://doi.org/10.1016/S0197-0186\(01\)00120-6](https://doi.org/10.1016/S0197-0186(01)00120-6)
23. Gordon-Williams R, Farquhar-Smith P. Recent advances in understanding chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *F1000Res*. 2020; 9: 177. <https://doi.org/10.12688/f1000research.21625.1>
24. Hajam YA, Rani R, Ganie SY, Sheikh TA, Javaid D, Qadri SS. et al. Oxidative Stress in Human Pathology and Aging: Molecular Mechanisms and Perspectives. *Cells*. 2022; 11: 552. <https://doi.org/10.3390/cells11030552>
25. Hamity MV, White SR, Walder RY, Schmidt MS, Brenner C, Hammond DL. Nicotinamide riboside, a form of vitamin B3 and NAD+ precursor, relieves the nociceptive and aversive dimensions of paclitaxel-induced peripheral neuropathy in female rats. *Pain*. 2017; 158: 962–972. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000862>
26. Horasanli B, Hasturk AE, Arikan M, Togral G, Helvacioğlu F, Dagdeviren A et al. Comparative evaluation of the electrophysiological, functional and ultrastructural effects of alpha lipoic acid and cyanocobalamin administration in a rat model of sciatic nerve injury. *BMR*. 2017; 30: 967–974. <https://doi.org/10.3233/BMR-150386>
27. Kakkar M, Behl T, Cruz CVDL, Makeen HA, Albratty M, Alhazmi HA. et al. Tridax procumbens Ameliorates Streptozotocin-Induced Diabetic Neuropathy in Rats via Modulating Angiogenic, Inflammatory, and Oxidative Pathways. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2022; 1–12. <https://doi.org/10.1155/2022/1795405>
28. Kerckhove N, Collin A, Condř 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. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00086>
29. Klein I, Lehmann H. Pathomechanisms of Paclitaxel-Induced Peripheral Neuropathy. *Toxics*. 2021; 9: 229. <https://doi.org/10.3390/toxics9100229>
30. Luo X, Gu Y, Tao X, Serhan CN, Ji RR. Resolvin D5 Inhibits Neuropathic and Inflammatory Pain in Male But Not Female Mice: Distinct Actions of D-Series Resolvins in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Front. Pharmacol*. 2019; 10: 745. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00745>
31. Miao H, Xu J, Xu D, Ma X, Zhao X, Liu L. Nociceptive behavior induced by chemotherapeutic paclitaxel and beneficial role of antioxidative pathways. *Physiol Res*. 2018; 68 (3), 491–500. doi: 10.33549/physiolres.933939
32. Mokrasch LC, Teschke EJ. Glutathione content of cultured cells and rodent brain regions: A specific fluorometric assay. *Analytical Biochemistry*. 1984; 140: 506–509.

- [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(84\)90201-X](https://doi.org/10.1016/0003-2697(84)90201-X)
33. Nikitina N, Beregovyi S, Stepanova L, Kabanov O. Definition of optimum scheme of cocarnit injection for rats with polyneuropathy following diabetes induced by tenzoalogometric method. *BTSNUKSPFR*. 2017; 23: 37–42. https://doi.org/10.17721/2616_6410.2017.23.37-42
 34. Nogales E. The tubulin structure, a quarter of a century later. *Mol Biol Cell*. 2023; 34 (4): rt2. doi: 10.1091/mbc.E23-01-0005
 35. Nogales E, Grayer Wolf S, Khan IA, Ludueca RF, Downing KH. Structure of tubulin at 6.5 Å and location of the taxol-binding site. *Nature*. 1995; 375: 424–427. <https://doi.org/10.1038/375424a0>
 36. Quintro NLM, Santin JR, Stoeberl LC, Corra TP, Melato J, Costa R. Pharmacological Treatment of Chemotherapy-Induced Neuropathic Pain: PPAR α Agonists as a Promising Tool. *Front. Neurosci*. 2019; 13: 907. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00907>
 37. Santos-Nogueira E, Redondo Castro E, Mancuso R, Navarro X. Randall-Selitto Test: A New Approach for the Detection of Neuropathic Pain after Spinal Cord Injury. *Journal of Neurotrauma* 2012; 29: 898–904. <https://doi.org/10.1089/neu.2010.1700>
 38. Schloss J, Colosimo M, B Vitamin Complex and Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Curr Oncol Rep*. 2017; 19: 76. <https://doi.org/10.1007/s11912-017-0636-z>
 39. Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR. et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2014; 155: 2461–2470. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.09.020>
 40. Shim HS, Bae C, Wang J, Lee KH, Hankerd KM, Kim HK. et al. Peripheral and central oxidative stress in chemotherapy-induced neuropathic pain. *Mol Pain*. 2019; 15: 174480691984009. <https://doi.org/10.1177/1744806919840098>
 41. Song SJ, Min J, Suh SY, Jung SH, Hahn HJ, Im SA, Lee JY. Incidence of taxane-induced peripheral neuropathy receiving treatment and prescription patterns in patients with breast cancer. *Support Care Cancer*. 2017; 25: 2241–2248. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3631-x>
 42. Song XS, Huang ZJ, Song XJ. Thiamine Suppresses Thermal Hyperalgesia, Inhibits Hyperexcitability, and Lessens Alterations of Sodium Currents in Injured, Dorsal Root Ganglion Neurons in Rats. *Anesthesiology*. 2009; 110: 387–400. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181942f1e>
 43. Staff NP, Fehrenbacher JC, Caillaud M, Damaj MI, Segal RA, Rieger S. Pathogenesis of paclitaxel-induced peripheral neuropathy: A current review of in vitro and in vivo findings using rodent and human model systems. *Experimental Neurology*. 2020; 324: 113121. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.113121>
 44. Stracke H, Hammes H, Werkmann D, Mavrikis K, Bitsch I, Netzel M. et al. Efficacy of benfotiamine versus thiamine on function and glycation products of peripheral nerves in diabetic rats. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001; 109: 330–336. <https://doi.org/10.1055/s-2001-17399>
 45. Sun H, Guo X, Wang Z, Wang P, Zhang Z, Dong J. et al. Alpha-lipoic Acid Prevents Oxidative Stress and Peripheral Neuropathy in Nab-Paclitaxel-Treated Rats through the Nrf2 Signalling Pathway. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2019: 3142732. <https://doi.org/10.1155/2019/3142732>
 46. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA A Cancer J Clinicians*. 2021; 71: 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
 47. Tamaddonfard E, Farshid A, Samadi F, Eghdami K. Effect of Vitamin B12 on Functional Recovery and Histopathologic Changes of Tibial Nerve-Crushed Rats. *Drug Res (Stuttg)*. 2014; 64: 470–475. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1363219>
 48. Tykhonovych K, Kryvoruchko T, Nikitina N, Beregovyi S, Neporada K. Correction of pathological changes in salivary glands of animals with paclitaxel-induced neuropathy. *Exp Oncol*. 2024; 46 (1): 38–44. <https://doi.org/10.15407/exp-oncology.2024.01.038>
 49. Ventzel L, Jensen AB, Jensen AR, Jensen TS, Finnerup NB. Chemotherapy-induced pain and neuropathy: a prospective study in patients treated with adjuvant oxaliplatin or docetaxel. *Pain*. 2016; 157: 560–568. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000404>
 50. Xiao WH, Bennett GJ. Effects of mitochondrial poisons on the neuropathic pain produced by the chemotherapeutic agents, paclitaxel and oxaliplatin. *Pain*. 2012; 153: 704–709. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.12.011>

*Вперше надійшла до редакції 29.06.2024 р.
Рекомендована до друку на засіданні
редакційної колегії після рецензування*