

УДК 615.277.3.099.616.8

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14539193>

НЕЙРОТОКСИЧНІСТЬ, ІНДУКОВАНА ЗАСТОСУВАННЯМ ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ПЛАТИНИ ТА ТАКСАНІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Кулинич Г.Б.

Івано-Франківський національний медичний університет

e-mail: gkulynych@ifnmu.edu.ua

NEUROTOXICITY INDUCED BY PLATINUM AND TAXANE CHEMOTHERAPEUTIC DRUGS ADMINISTRATION (A REVIEW)

Kulynych G.B.

Ivano-Frankivsk National Medical University

Summary/Резюме

Chemotherapeutic drugs are widely used in the clinic as the mainstay of cancer treatment. These drugs are notorious for causing many serious side effects that significantly reduce cancer treatment efficacy and patients' life quality. The aim of the study was to summarize the data of modern scientific literature concerning the peculiarities of neurotoxicity development resulting due to chemotherapeutic drugs use, its pathogenetic mechanisms and the main directions of pathogenetically oriented correction of central and peripheral neuropathy. The direct different antitumor drugs impact on the structures of the central and peripheral nervous system was proved to have an expressed toxic nature. Existing scientific works focus exclusively on the pathophysiological mechanisms of toxicity induced by chemotherapeutic compounds, which, in the author's opinion, is a niche and a place for our subsequent studies aimed mainly at intracellular disorders evaluation in certain brain structures that determine definite types of functions. The author expresses confidence that pharmacological prevention of probable central complications and pharmacological correction of established central dysfunctions that have developed after chemotherapeutic drugs administration should be scientifically and methodologically reasonable, built on a clear understanding of pathophysiological mechanisms of each specific case of neurotoxicity.

Key words: *chemotherapeutic drugs, cis-platinum, paclitaxel, neurotoxicity, pathogenetic mechanisms of neurotoxicity induced by chemotherapeutic drugs*

Хіміотерапевтичні препарати широко використовуються в клініці в якості основного засобу лікування раку. Ці препарати сумно відомі тим, що викликають багато серйозних побічних ефектів, які значно знижують ефективність лікування раку та якість життя пацієнтів. Метою роботи було узагальнення даних сучасної наукової літератури стосовно особливостей розвитку нейротоксичності, яка виникла внаслідок застосування хіміотерапевтичних препаратів, її патогенетичних механізмів та основних напрямків патогенетично обґрунтованої корекції центральної та периферичної нейропатії. Доведено, що прямий вплив різних протипухлинних препаратів на структури центральної та периферичної нервової системи має виражений токсичний характер. Наявні наукові роботи зосереджуються виключно на патофізіологічних механізмах ініційованої хіміотерапевтичними сполуками токсичності, що, за думкою автора, є нішою та місцем наших послідовних досліджень, спрямованих переважно на визначенні внутрішньоклітинних розладів в окремих структурах головного мозку, які детер-

мінують певні типи функцій. Автор висловлює впевненість в тому, що науково та методологічно виправданою має бути фармакологічна профілактика ймовірних центральних ускладнень та фармакологічна корекція сформованих центральних дисфункцій, які розвинулися внаслідок застосування хіміотерапевтичних препаратів, побудовані на підставі чіткого розуміння патофізіологічних механізмів кожного конкретного випадку нейротоксичності.

Ключові слова: хіміотерапевтичні препарати, цис-платина, паклітаксел, нейротоксичність, патогенетичні механізми нейротоксичності, сприченної застосуванням хіміотерапевтичних препаратів

З часів перших клінічних випробувань, проведених після Другої світової війни, хіміотерапевтичні препарати широко використовуються в клініці в якості основного засобу лікування раку як окремо, так і як допоміжна терапія до та після операції [1-10]. Незважаючи на те, що використання хіміотерапевтичних препаратів покращило виживаність хворих на рак, ці препарати сумно відомі тим, що викликають багато серйозних побічних ефектів, які значно знижують ефективність лікування раку та якість життя пацієнтів [1, 4-6, 10, 11]. Побічні ефекти хіміотерапії часто призводять до необхідності модифікації доз хіміопрепаратів, відстрочення чергових циклів, а іноді і до повного припинення лікування [11].

Класичні протипухлинні препарати (препарати на основі платини (оксалиплатин, цисплатин, карбоплатин), таксани (паклітаксел, доцетаксел), алкалоїди барвінку (вінкристин, вінбластин), інгібітори протеасом і аналоги талідоміду тощо) є цитотоксичними та діють на різні фази клітинного циклу, отже, пригнічують поділ ракових клітин. Але при цьому вони мають виражені побічні ефекти, особливо в клітинах, що швидко діляться, наприклад, у клітинах кісткового мозку або слизової оболонки шлунково-кишкового тракту. Незважаючи на те, що нейрони не є клітинами, що швидко діляться, протиракові препарати можуть діяти на них, викликаючи первинну та опосередковану нейротоксичність [12].

Метою роботи було узагальнення даних сучасної наукової літератури стосовно особливостей розвитку нейротоксичності, яка виникла внаслідок застосу-

вання хіміотерапевтичних препаратів, її патогенетичних механізмів та основних напрямків патогенетично обґрунтованої корекції центральної та периферичної нейропатії.

Матеріали і методи дослідження

Пошук літературних джерел здійснювався за наступними ключовими словами: хіміотерапія, хіміотерапевтичні препарати, ускладнення, нейротоксичність, патогенетичні механізми нейротоксичності, сприченної застосуванням хіміотерапевтичних препаратів, препарати платини, таксани, алкалоїди барвінку.

Літературний пошук виконано в п'ять етапів. Завданням першого етапу було пошук літературних джерел (переважно оглядового характеру), в яких містилися дані стосовно особливостей та причин формування небажаних токсичних ефектів та ускладнень протягом курсового призначення хіміотерапевтичних препаратів. Завданням другого етапу було пошук літературних джерел (переважно оглядового характеру), в яких містилися дані стосовно особливостей формування нейротоксичності в разі призначення хіміотерапевтичних препаратів, а також її патогенетичних механізмів. Завданням третього етапу було пошук літературних джерел, в яких містилися дані стосовно етіопатофізіологічних особливостей периферичної нейротоксичності після призначення хіміотерапевтичних препаратів. Завданням четвертого етапу було пошук літературних джерел, в яких містилися дані стосовно етіопатофізіологічних особливостей порушень функціонування нервової системи центрального ґенезу, які виявилися наслідком нейротоксичності

після призначення хіміотерапевтичних препаратів. Завданням останнього етапу було пошук літературних джерел з детальним описом особливостей та етіопатофізіологічних механізмів нейротоксичності центрального та периферичного ґенезу, які є наслідком застосування препаратів платини (переважно цис-платини) та таксанів (переважно пакслітакселу).

Підбір наукових публікацій було здійснено за базами даних National Library of Medicine (National Center for Biotechnology Information) - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>, Researchgate - <https://www.researchgate.net/>, бібліотеки Спрингер (Springer Nature Link) - <https://link.springer.com/>, бібліотеки Елзевір (Elsevier Clinical Key) - <https://www.clinicalkey.com/#/>, бібліотеки Дюк (Scholars@Duke research discovery system) - <https://scholars.duke.edu/>, бібліотеки Dovepress (Dovepress Taylor & Francis Group) - <https://www.dovepress.com/>, бібліотеки Google Академія (Google Scholar) - <https://scholar.google.com/> та інших, у яких можливо було знайти резюме, огляди та повнотекстові статті експериментальної та клінічної спрямованості по вказаним вище ключовим словам.

Результати дослідження та їх обговорення.

1. Патолофізіологічні механізми спричиненої хіміотерапевтичним препаратами нейротоксичності

Нейротоксичність, а особливо периферична нейропатія, спричинена хіміотерапією (ПНСХ), є одним із специфічних системних ускладнень хіміотерапії, що зачіпають як якість життя онкологічних хворих, так і можливість проведення життєво важливого протипухлинного лікування [13]. Вона потенційно може спричинити зменшення дози хіміотерапії та/або дострокове її припинення [14]. Загальна частота ПНСХ оцінюється приблизно в 38% у пацієнтів, які отримували декілька препаратів [15], хоча цей відсоток змінюється залежно від схем хіміотерапії, її тривалості та методів оцінки [16, 17]. Частіше за все лікарі-онкологи застосо-

вують наступні комбінації хіміотерапевтичних препаратів за участю препаратів платини, алкалоїдів барвінку, бортезомібу та/або таксанів [18, 19].

Незважаючи на різні патогенетичні механізми формування токсичності вказаних вище сполук, є кілька відмінних особливостей ПНСХ, які допомагають відрізнити її від інших нейропатій [20]. Більшість хіміотерапевтичних препаратів, які спричиняють розвиток ПНСХ, клінічно формують симетричні та дистальні полінейропатії за типом «рукавичок і панчох» [19]. Подібна нейропатія переважно складається з сенсорних симптомів і залежить від дози хіміотерапевтичного препарату [17, 20]. Пошкодження сенсорних аксонів зі зниженою амплітудою потенціалів дії сенсорних нервів є загальним явищем при дослідженнях нервової провідності [21]. І, навпаки, функціонування моторних нервів стабільно залишається незмінним під час лікування більшістю нейротоксичних агентів [21].

У міру продовження хіміотерапії вказані вище симптоми поступово погіршуються без покращення клінічного стану хворих в інтервалах між курсами лікування. При розвитку периферичної нейропатії, спричиненої оксаліплатином, вона є частково зворотною приблизно у 80% пацієнтів і повністю зникає у 40% хворих через 6-8 місяців після припинення лікування. Однак ознаки та симптоми можуть продовжувати розвиватися та прогресувати протягом наступних 2-6 місяців після її припинення – таке явище відоме як «інерційність» [21]. Паклітаксел-індукована периферична нейропатія також покращується у більшості пацієнтів протягом декількох місяців після припинення лікування, але для частини для пацієнтів продовжує залишатися помітною довгостроковою проблемою [21, 27].

Окремі хіміотерапевтичні засоби, що індукують невропатію, такі як таксани та оксаліплатин, додатково до ПНСХ, ініціюють синдром гострої нейропатії. Гостра нейротоксичність, спричинена препаратами платини (на прикладі оксаліплатини),

характеризується широким спектром гострих моторних і сенсорних симптомів, які виникають протягом кількох годин або днів після інфузії [28-30]. Означені симптоми включають чутливість до дотику до холодних предметів, дискомфорт під час ковтання холодної рідини, дискомфорт у горлі та м'язові судоми. Пацієнти з вираженою формою гострої нейропатії мають підвищений ризик формування більш тяжкої хронічної периферичної нейропатії [18, 27].

Гостра нейропатія, спричинена паклітакселом, складається з гострого больового синдрому, який зазвичай розвивається протягом 1–3 діб після введення паклітакселу та переважно зникає протягом тижня [31]. Цей больовий комплекс традиційно називали різновидом артралгії/міалгії, при цьому відсутні достовірні дані, які підтверджують те, що цей больовий синдром виникає внаслідок патологічного процесу, пов'язаного з суглобами або м'язами [31, 32]. Ретельний клінічний огляд хворих та дані їхнього лабораторного обстеження свідчать на користь того, що подібна клінічна симптоматика, скоріше за все, є формою гострої нейропатії [31]. Цей синдром зустрічається у більшості пацієнтів і є більш помітним у тих, хто отримує вищі індивідуальні дози паклітакселу [31, 33].

Вкрай важливим є розуміння патофізіологічних механізмів ПНСХ. В цьому аспекті зауважимо, що нейротоксичність, спричинена хіміотерапією, може впливати на будь-який нейрон в організмі безпосередньо (пряма взаємодія з тілом клітини та його відростками) та опосередковано (шляхом пошкодження глії, через запалення та інші механізми) і, таким чином, може ініціювати багато різних симптомів, що впливають на якість життя пацієнтів, які проходять курси хіміотерапевтичного лікування. Оскільки патогенетичні механізми нейротоксичного впливу хіміотерапії на соматичну периферичну нервову систему, зокрема, в разі розвитку невротичного болю, є добре відомими і ретельно дослідженими [11], варіан-

ти розвитку нейротоксичних впливів на центральну нервову (хемомозок) [2, 34, 35] та на кишкову нервову (ентеральна нейропатія) [36, 37] системи є менше дослідженими. Наприклад, механізми розвитку нудоти та блювоти (які є добре відомими та пов'язані з несприятливими ефектами багатьох протипухлинних препаратів) є незрозумілими [36], що свідчить про наші неостаточні розуміння патофізіологічних механізмів розвитку нейротоксичності, спричиненої прийомом хіміотерапевтичних препаратів.

Вплив хіміотерапевтичних засобів на нервову систему залежить від різних класів препаратів, залежно від їхніх фізичних, хімічних властивостей, а також від дозування [38].

2. Цис-платин спричинена нейротоксичність

В аспекті формування нейротоксичності нашу увагу привернули два класи хіміотерапевтичних препаратів та найчастіше вживані їхні представники – хіміотерапевтичні сполуки на основі платини (цис-платин) та таксани (паклітаксел).

Першим протипухлинним засобом групи препаратів платини був цисплатин, запатентований у 1978 році для лікування різних типів солідних пухлин. Однак через побічні ефекти та появу резистентності клітин сьогодні найчастіше в клініці використовуються карбоплатин та оксалиплатин (препарати платини, відповідно, другого та третього покоління) [39].

Платинові агенти вводяться внутрішньовенно та потрапляють у клітину шляхом пасивної дифузії, а також через активний транспорт [40]. Після потрапляння всі платинові агенти стають водними, і, хоча вони взаємодіють з РНК і білками, основною їхньою мішенню є ДНК. Усі платинові агенти переважно зв'язуються з гуанозином і аденозином, утворюючи внутрішньоланцюгові та міжланцюгові зшивання. Це призводить до обмеження реплікації ДНК, транскрипції, зупинки клітинного циклу та запрограмованої смерті клітини [41].

Декілька досліджень показали, що хоча механізми дії цисплатину та карбоплатину подібні, відмінності спостерігаються для оксаліплатину, причому останній демонструє менше уражень ДНК платинацією з таким же цитотоксичним ефектом, як і цисплатин в еквімолярних концентраціях. Крім того, аддукти оксаліплатину більш об'ємні та гідрофобніші, ніж ті, що утворюються з цисплатину або карбоплатину. Той факт, що оксаліплатин є більш ефективним, ніж цисплатин, можна пояснити тим фактом, що аддукти ДНК-оксаліплатин є більш ефективними в інгібуванні синтезу ДНК і менш сприйнятливими до механізмів репарації клітини [42, 43]. Вважається, що механізми, що активують імунну систему, діють додатково до інгибування реплікації ДНК, хоча їх ще належить з'ясувати [44].

Оскільки препарати платини не перетинають ГЕБ, то основними мішенями сполук платини в ЦНС є дорсальні корінцеві ганглії, що приймають участь у соматичній та вісцеральній чутливості разом із *area postrema*, яка відповідає за акти нудоти та блювоти, кровопостачання яких відбувається фенестрованими капілярами [45]. Основний механізм розвитку нейротоксичності сполук платини пов'язаний головним чином зі сполуками, які утворюються в ядрах нейронів в разі метаболізму ДНК. Відновлення ДНК в такому разі за механізмом ексцизійної репарації нуклеотидів не відбувається у повному обсязі, через що порушуються процеси транскрипції рибосомної РНК.

Для нейронів дорсальних корінцевих гангліїв притаманною є висока метаболічна активність, тому відсутність синтезу рибосомальної РНК може мати летальні наслідки для цього типу клітин [46].

Сполуки платини також мають здатність зв'язуватися з мітохондріальною ДНК (мтДНК), яка не може бути відновлена, оскільки в мітохондріях немає систем відновлення ДНК, таким чином збільшуючи кількість активних форм кисню та ініціюючи окислювальний стрес [47]. Дослідження за умов *in vivo* та *in vitro*

висвітлили функціональні та морфологічні пошкодження в разі впливу платини – набряк мітохондрій та їхня вакуолізація з порушенням реплікації мтДНК і виробництва активних форм кисню [48].

Важливо при цьому враховувати те, що мітохондрії, які розташовані в аксонах нейронів периферичної нервової системи, ініціюють зміни аксонального транспорту – наведений механізм вважається провідним у розвитку невропатичного болю [49]. За думкою [50], додатковими механізмами периферичної нейропатії та дегенерації аксонів внаслідок застосування препаратів платини є зростання внутрішньоклітинних концентрацій іонів Ca^{2+} , локалізованих зазвичай в мітохондріях та ендоплазматичному ретикуліуму, результатом чого є зміна збудливості нейронів і активація кальпаїну.

3. Нейротоксичність, спричинена хіміотерапевтичними препаратами групи таксанів

Назва таксанів походить від латинського слова тиса, оскільки вони містяться в цих рослинах. Паклітаксел був першим препаратом цієї групи, виділеним із кори стебла тихоокеанського тиса в 1960 році, хоча лише в 1994 році його було схвалено для використання в лікуванні раку яєчників [51].

Всі таксани, які застосовуються при хіміотерапії, схожі за хімічним складом і тому мають подібний механізм дії, який є доза-залежним. У високих концентраціях паклітаксел зв'язується з субодиноцею в-тубуліну, що сприяє полімеризації мікротрубочок. Утворення змінених мітотичних веретен перешкоджає мітозу, і клітини піддаються апоптозу. Відомо, що незначні концентрації паклітакселу не збільшують полімеризацію мікротрубочок, але стабілізують їх, блокуючи де полімеризацію – в такий спосіб неможливо досягти анафази і знову активується внутрішньоклітинний механізм розвитку апоптозу [52].

Нейропатія, спричинена таксанами, здебільшого вражає сенсорні волокна малого діаметра, викликаючи зміну про-

пріоцепції та парестезії, дизестезії та оніміння в ділянці «рукавички-панчохи». Відповідно, лікування паклітакселом пов'язане зі зниженням потенціалу дії сенсорного нерва та зі зниженням швидкості нервової провідності [53]. Рідше виникає моторна та вегетативна дисфункція [54, 55].

Доведено, що аксони сенсорних нейронів мають високу активність у ретроградному та антероградному транспорті різних молекул, що необхідно для їхнього виживання та залежить від мікротрубочок [56]. Зміни структури мікротрубочок, ініційовані таксанами, можуть порушити аксональний транспорт і, отже, викликати дегенерацію дистальних нервових сегментів [57, 58]. Однак, існують суперечливі моменти, оскільки за умов *in vitro* з використанням мікрофлюїдних камер виявлено, що дистальна частина аксона вибірково чутлива до паклітакселу [59]. Це узгоджується з висновком стосовно того, що низькі дози вінкристину були токсичними для дистальної частини аксона, але не для середньої області [60]. Таким чином, вибіркова вразливість дистального аксона може бути спільною для фармакологічних препаратів, націлених на мікротрубочки, що спричиняє демієлінізацію аксонів і втрату внутрішньо-епідермальних нервових волокон у шкірі задньої лапи гризунів [61-63].

Ці положення підтверджуються тим, що індуковане таксанами пошкодження мітохондрій є більш інтенсивним у дистальних аксонах порівняно з проксимальними [62, 64].

Цікаво, що хоча паклітаксел не спричиняє прямого пошкодження мітохондріальної ДНК, саме мітохондрії вважаються потенційними медіаторами паклітаксел-індукованої токсичності, зважаючи на виявлені набряклі та вакуолізовані мітохондрії в мієлінізованих і немієлінізованих сенсорних нервах. Логічно припустити, що зміни в мітохондріях сприяють формуванню паклітаксел-індукованому болю [14, 65].

Крім того, пов'язана з введенням

таксанів патологія мітохондрій спричиняє окислювальний стрес і продукцію активних радикалів кисню, що активізує та прискорює процеси апоптозу, деструкцію внутрішньоклітинних утворень та демієлінізацію. Як і в разі введення препаратів платини, патофізіологічні механізми таксан-індукованої токсичності включають до себе патологію мітохондрій, наслідком чого є витік з них та ендоплазматичного ретикулуму іонів Ca^{2+} , викликаючи дегенерацію аксона та апоптоз клітин дорсальних корінцевих гангліїв [65, 66].

Розвиток нейрозапалення також є одним з патофізіологічних механізмів формування паклітаксел-індукованої нейротоксичності [67-69]. Доведено, що введення паклітакселу посилює регуляцію CXCL1 залежно від часу в мієлінізованих волокнах типів A і C, але не в поруч розташованих гліальних клітинах, а інтра-текальна ін'єкція нейтралізуючих антитіл проти CX3CL1 або CX3CR1 і макрофагального токсину значно зменшує макрофагальну інфільтрацію та відстрочену паклітаксел-індуковану гіперчутливість [70].

Інгібітор ядерного фактора κB (NF- κB) значно зменшив паклітаксел-індуковану регуляцію білків CX3CL1 і механічну аллодінію [71].

Все більше доказів накопичується про важливий нейрозапальний внесок у розвиток периферичної нейропатії та структурних пошкоджень, спричинених прямим механізмом дії протипухлинних засобів [11, 68]. Хоча участь імунної системи була більш детально вивчена при нейропатії, спричиненій паклітакселом, попереднє дослідження продемонструвало, що одноразове введення оксаліплатини підвищувало рівні хемокіну CCL2 та його рецептора CCR2 одночасно по мірі розвитку механічної гіперчутливості. При цьому завчасна обробка антитілом CCL2 передбачувало запобігала розвитку аллодінії [72].

Показано, що хемокін, CX3CL1, активується в нейронах дорсальних корінцевих гангліїв і ініціює термічну гіпералгію та збільшенню кількості потенціалів

дії в дрібних нейронах дорсальних корінцевих гангліїв за умов хронічної нейропатії, індукованої оксалиплатином. Збільшення CX3CL1 опосередковувалося через шляхи NF-κB [73]. Крім того, було показано, що хемокін, CXCL12, активується після тривалого введення оксалиплатину та сприяє механічній і термічній гіперчутливості через TNF-б/IL-1в-залежний шлях STAT3.

Перелічені вище молекулярні механізми пов'язані з ланцюговими патофізіологічними запальними реакціями, що доводить патофізіологічну замученість нейрозапалення до розвитку нейротоксичності, ініційованої препаратами платини.

Важливо відзначити, що порівняно з ЦНС периферична нервова система є незахищеною структурою, подібно до гематоенцефалічного бар'єру [74], і тому прямі токсичні ефекти протипухлинних препаратів на периферичні нейрони є вираженими. Подібні впливи разом із опосередкованими ефектами, які виникають в організмі головним чином через запальні реакції, призводять до розвитку індукованої хіміотерапією периферичної нейропатії.

Знання того, як ці агенти взаємодіють з нервовою системою, має вирішальне значення для розробки ліків, які можуть захистити від периферичної нейропатії.

Хоча нейропатичні симптоми, викликані різними хіміотерапевтичними засобами, класично пов'язані з механізмом їх дії, що лежить в основі їх антипроліферативного ефекту, з'явилися нові докази ймовірного патофізіологічного «внеску» інших механізмів, результатом яких є пошкодження мітохондрій, дисфункція та вивільнення різних прозапальних цитокінів та ін. [12, 62, 75-78].

Висновки

Ми вважаємо актуальним, важливим та цілком справедливим акцентувати увагу на наступних трьох позиціях.

Аналізуючи вищенаведений масив інформації, зрозуміло, що прямий вплив різних протипухлинних препаратів на

структури центральної та периферичної нервової системи, додатково до їхньої здатності гальмувати синтез ДНК і таким чином інгибувати неконтрольований поділ клітин, має виражений токсичний характер, що висвітлено в багатьох експериментальних дослідженнях та клінічних спостереженнях [46, 79-83]. Для зменшення та/або уникнення проявів нейротоксичності фахівці радять зменшувати дозування хіміотерапевтичних препаратів та/або застосувати їх у комплексі, наприклад, частими є схеми хіміотерапевтичного лікування у вигляді сумісного введення таксанів з препаратами платини другого-третього покоління [11]. В наявній сучасній науковій літературі є обмаль інформації стосовно функціональних розладів за умов центральної нейротоксичності, індукованої застосуванням хіміотерапевтичних препаратів, - йдеться переважно про периферичні функціональні розлади переважно у вигляді сенсо-моторних дисфункцій. Відсутні системні дослідження та клінічні спостереження, спрямовані на з'ясування особливостей дисфункцій центральної (кортикальної або субкортикальної) локалізації. І це наш перший проміжний висновок.

В якості довготривалої та дотепер існуючої суперечки між «функціоналістами» та представниками морфологічних відзначу, що в разі незначної наявності наукової інформації стосовно функціональних розладів центрального ґенезу при застосуванні хіміотерапевтичних препаратів, а саме, пакслітакселу та цис-платини, дані наукових досліджень, які надавали би патоморфологічні особливості вказаних вище процесів, цілком відсутні. Наявні наукові літературні джерела зосереджуються виключно на патофізіологічних механізмах ініційованої хіміотерапевтичними сполуками токсичності, що, на наш погляд, є нішою та місцем наших послідовних досліджень, спрямованих переважно на визначенні внутрішньоклітинних розладів в окремих структурах головного мозку, які детермінують певні типи функцій. Відзначене ми формулює-

мо в якості другого проміжного висновку.

I, по-третє. Складається стійке враження, що клініцисти навмання намагаються відкорегувати складну ситуацію, яка стосується ініційованої хіміотерапевтичними сполуками нейротоксичності, рівно як і кардіо-, нефрон- та інших різновидів токсичного впливу хіміотерапевтичних препаратів. Йдеться переважно про вибір оптимальної дози [84, 85], але при цьому дозування хіміотерапевтичних сполук зменшується, що суттєво знижує ефективність безпосереднього хіміотерапевтичного впливу. Окремі фахівці наголошують про доцільність комплексного застосування хіміотерапевтичних сполук [12, 78, 86], але з позицій фармакодинаміки складним завданням є оптимальний підбір складових частин хіміотерапевтичної схеми. Ми при цьому не беремо до уваги те, що в такому разі невідомим є реакція імунної системи пацієнтів у відповідь на подібний хіміотерапевтичний вплив, який має бути тривалим [44].

На наш погляд, науково та методологічно виправданою має бути фармакологічна профілактика ймовірних центральних ускладнень та фармакологічна корекція сформованих центральних дисфункцій, які розвинулися, побудовані на підставі чіткого розуміння патофізіологічних механізмів кожного конкретного випадку нейротоксичності.

Розуміння механізмів нейротоксичності, спричиненої хіміотерапією, має вирішальне значення для розробки ліків, які можуть захистити нервову систему, зменшити симптоми, які відчувають мільйони пацієнтів, і покращити результат лікування та якість життя пацієнтів.

Є дані стосовно певної ефективності антиоксидантних сполук при вживанні хіміотерапевтичних препаратів [47, 65, 66, 87]. Вище були наведені результати експериментальних та клініко-лабораторних методів дослідження, які переконливо довели залучення процесів нейрозапалення до механізмів ініційованої хіміотерапевтичними сполуками нейротоксич-

ності [11, 67-69]. Морфологічних доказів ефективності методів профілактики та/або фармакокорекції ми не зустріли а науковій літературі, що на наш погляд, з одного боку, є зрозумілим при наявності високорезольюційних МРТ- та КТ-методів діагностики, а, з іншого боку, унеможливорює підвести наукове обґрунтування під доцільність вибору окремої найбільш ефективності схеми фармакокорекції або профілактики ймовірних ускладнень перед початком курсу хіміотерапії.

Саме тому нам видається перспективним вивчення впливу самостійного та сумісного введення пакслітакселу та цисплатини на внутрішньоклітинну структуру різних утворень периферичного та центрального відділів нервової системи, а також дослідження внутрішньоклітинних змін за умов введення антиоксидантних та протизапальних сполук в профілактичній та терапевтичній схемах.

References/Література

1. Abalo R, Uranga JA, Perez-Garcia I, de Andres R, Giry R, Vera G. et al. May Cannabinoids Prevent the Development of Chemotherapy-Induced Diarrhea and Intestinal Mucositis? Experimental Study in the Rat. *Neurogastroenterol Motil.* 2017; 29(3). doi:10.1111/nmo.12952
2. Argyriou AA, Assimakopoulos K, Iconomou G, Giannakopoulou F, Kalofonos HP. Either called "chemobrain" or "chemofog," the Long-Term Chemotherapy-Induced Cognitive Decline in Cancer Survivors Is Real. *J Pain Symptom Manage.* 2011; 41: 126–139. doi:10.1016/j.jpainsymman.2010.04.021
3. Banach M, Juranek JK, Zygulska AL. Chemotherapy-induced Neuropathies-A Growing Problem for Patients and Health Care Providers. *Brain Behav.* 2017; 7(1): e00558. doi:10.1002/brb3.558
4. Bechakra M, Nieuwenhoff MD, van Rosmalen J, Groeneveld GJ, Scheltens-de Boer M, Sonneveld P. et al. Clinical, Electrophysiological, and Cutaneous Innervation Changes in Patients with Bortezomib-Induced Peripheral Neuropathy Reveal Insight into Mechanisms of Neuropathic Pain. *Mol Pain.* 2018; 14: 1744806918797042. doi:10.1177/1744806918797042
5. Belsky JA, Wolf K, Setty BA. A Case of Resolved Vincristine-Induced Constipation Following Osteopathic Medicine in a Patient with Infantile Fibrosarcoma. *J Am Osteopath Assoc.* 2020;

- 120: 691–695. doi:10.7556/jaoa2020.102
6. Bobylev I, Joshi AR, Barham M, Ritter C, Neiss WF, Hike A et al. Paclitaxel Inhibits mRNA Transport in Axons. *Neurobiol Dis.* 2015; 82: 321–331. doi:10.1016/j.nbd.2015.07.006
7. Boehmerle W, Huehnchen P, Peruzzaro S, Balkaya M, Endres M. Electrophysiological, Behavioral and Histological Characterization of Paclitaxel, Cisplatin, Vincristine and Bortezomib-Induced Neuropathy in C57Bl/6 Mice. *Sci Rep.* 2014; 4: 6370. doi:10.1038/srep06370
8. Branca JJV, Maresca M, Morucci G, Becatti M, Paternostro F, Gulisano M. et al. Oxaliplatin-induced Blood Brain Barrier Loosening: a New point of View on Chemotherapy-Induced Neurotoxicity. *Oncotarget.* 2018; 9: 23426–23438. doi: 10.18632/oncotarget.25193
9. Brandolini L, D'angelo M, Antonosante A, Allegretti M, Cimini A. Chemokine Signaling in Chemotherapy-Induced Neuropathic Pain. *Int J Mol Sci.* 2019; 20. doi:10.3390/ijms20122904
10. Briani C, Zara G, Rondinone R, Della Libera S, Ermani M, Ruggero S. et al. Thalidomide Neurotoxicity: Prospective Study in Patients with Lupus Erythematosus. *Neurology.* 2004; 62: 2288–2290. doi: 10.1212/01.wnl.0000130499.91775.2c
11. Was H, Borkowska A, Bagues A, Tu L, Liu JYH, Lu Z et al. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Neurotoxicity. *Front Pharmacol.* 2022; 13: 750507. doi: 10.3389/fphar.2022.750507
12. ZajNczkowska R, Kocot-Kkpska M, Leppert W, Wrzosek A, Mika J, Wordliczek J. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Int J Mol Sci.* 2019; 20: 1451. doi:10.3390/ijms20061451
13. Hershman DL, Weimer LH, Wang A. Association between patient reported outcomes and quantitative sensory tests for measuring long-term neurotoxicity in breast cancer survivors treated with adjuvant paclitaxel chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 125: 767–774.
14. Staff NP, Grisold A, Grisold W, Windebank AJ. Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy: A Current Review. *Ann Neurol.* 2017; 81: 772–781. doi: 10.1002/ana.24951
15. Cavaletti G, Zanna C. Current status and future prospects for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Eur J Cancer.* 2002; 38: 1832–1837.
16. Cavaletti G, Frigeni B, Lanzani F. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity assessment: A critical revision of the currently available tools. *Eur J Cancer.* 2010; 46: 479–494.
17. Cavaletti G, Cornblath DR, Merkies IS. The Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Outcome Measures Standardization study: From consensus to the first validity and reliability findings. *Ann Oncol.* 2013; 24: 454–462.
18. Hershman DL, Lacchetti CV, Dworkin RH, Lavoie Smith EM, Bleeker J, Cavaletti G et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2014; 32(18): 1941–1967
19. Pachman DR, Barton DL, Watson JC. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Prevention and treatment. *Clin Pharmacol Ther.* 2011; 90: 377–387
20. Stubblefield MD, Burstein HJ, Burton AW. NCCN task force report: Management of neuropathy in cancer. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2009; 7 (Suppl 5): 1–26.
21. Argyriou AA, Bruna J, Marmiroli P. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012; 82: 51–77.
22. Scripture CD, Figg WD, Sparreboom A. Peripheral neuropathy induced by paclitaxel: recent insights and future perspectives. *Curr Neuropharmacol.* 2006; 4: 165–172.
23. Tanabe Y, Hashimoto K, Shimizu C. Paclitaxel-induced peripheral neuropathy in patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Int J Clin Oncol.* 2013; 18: 132–138.
24. Gamelin EGL, Bossi L, Quasthoff S. Clinical aspects and molecular basis of oxaliplatin neurotoxicity: Current management and development of preventive measures. *Semin Oncol.* 2002; 29 (Suppl 15): 21–33.
25. Grothey A, Nikcevic DA, Sloan JA. Intravenous calcium and magnesium for oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in adjuvant colon cancer: NCCTG N04C7. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 421–427.
26. Park SB, Lin CS, Krishnan AV. Utilizing natural activity to dissect the pathophysiology of acute oxaliplatin-induced neuropathy. *Exper Neurol.* 2011; 227: 120–127.
27. Velasco R, Bruna J, Briani C, Argyriou AA, Cavaletti G, Alberti P. et al. Early predictors of oxaliplatin-induced cumulative neuropathy in colorectal cancer patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014; 85(4): 392–398. doi: 10.1136/jnnp-2013-305334.
28. Bogliun GML, Marzola M, Miceli MD. Neurotoxicity of cisplatin - reduced glutathione in the first-line treatment of advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 1996; 6: 415–419.
29. Loven D, Levavi H, Sabach G. Long-term glutamate supplementation failed to protect against peripheral neurotoxicity of paclitaxel. *Eur J Cancer Care.* 2009; 18: 78–83.
30. Schmidinger M, Budinsky AC, Wenzel C. Glutathione in the prevention of cisplatin induced toxicities. A prospectively randomized pilot trial

- in patients with head and neck cancer and non small cell lung cancer. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2000; 112: 617-623.
31. Loprinzi CL, Reeves BN, Dakhil SR. Natural history of paclitaxel-associated acute pain syndrome: Prospective cohort study NCCTG N08C1. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 1472-1478.
 32. Loprinzi CL, Maddocks-Christianson K, Wolf SL. The paclitaxel acute pain syndrome: Sensitization of nociceptors as the putative mechanism. *Cancer J*. 2007; 13: 399-403.
 33. Reeves BN, Dakhil SR, Sloan JA. Further data supporting that paclitaxel-associated acute pain syndrome is associated with development of peripheral neuropathy: North Central Cancer Treatment Group trial N08C1. *Cancer*. 2012; 118: 5171-5178.
 34. Bompaire F, Durand T, Luger-Hardy I, Psimaras D, Ricard D. Chemotherapy-related Cognitive Impairment or “chemobrain”: Concept and State of Art. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2017; 15: 89-98. doi:10.1684/pnv.2017.0659
 35. Fahim A, Rehman Z, Bhatti MF, Virk N, Ali A, Rashid A et al. The Route to “Chemobrain” - Computational Probing of Neuronal LTP Pathway. *Sci Rep*. 2019; 9: 9630. doi:10.1038/s41598-019-45883-9
 36. Bon-Frauches AC, Boesmans W. The Enteric Nervous System: the Hub in a star Network. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020; 17: 717-718. doi: 10.1038/s41575-020-00377-2
 37. Escalante J, McQuade RM, Stojanovska V, Nurgali K. Impact of Chemotherapy on Gastrointestinal Functions and the Enteric Nervous System. *Maturitas*. 2017; 105: 23-29. doi:10.1016/j.maturitas.2017.04.021
 38. Banach M, Juranek JK, Zygulska AL. Chemotherapy-induced Neuropathies-A Growing Problem for Patients and Health Care Providers. *Brain Behav*. 2017; 7(1): e00558. doi:10.1002/brb3.558
 39. Fischer J, Robin Ganellin C. *Analogue-based Drug Discovery*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons. 2006: 575.
 40. Johnston KD, Lu Z, Rudd JA. Looking beyond 5-HT(3) Receptors: a Review of the Wider Role of Serotonin in the Pharmacology of Nausea and Vomiting. *Eur J Pharmacol*. 2014; 722: 13-25. doi:10.1016/j.ejphar.2013.10.014
 41. Rabik CA, Dolan ME. Molecular Mechanisms of Resistance and Toxicity Associated with Platinating Agents. *Cancer Treat. Rev*. 2007; 33: 9-23. doi: 10.1016/j.ctrv.2006.09.006
 42. Dilruba S, Kalayda GV. Platinum-based Drugs: Past, Present and Future. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016; 77: 1103-1124. doi:10.1007/s00280-016-2976-z
 43. Schoch S, Gajewski S, Rothfur J, Hartwig A, Kuberle B. Comparative Study of the Mode of Action of Clinically Approved Platinum-Based Chemotherapeutics. *Int J Mol Sci*. 2020; 21: 1-20. doi:10.3390/ijms21186928
 44. De Biasi AR, Villena-Vargas J, Adusumilli PS. Cisplatin-induced Antitumor Immunomodulation: A Review of Preclinical and Clinical Evidence. *Clin Cancer Res*. 2014; 20: 5384-5391. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-1298
 45. Percie du Sert N, Rudd JA, Moss R, Andrews PL. The Delayed Phase of Cisplatin-Induced Emesis Is Mediated by the Area Postrema and Not the Abdominal Visceral Innervation in the Ferret. *Neurosci Lett*. 2009; 465: 16-20. doi: 10.1016/j.neulet.2009.08.075
 46. Dzagnidze A, Katsarava Z, Makhalova J, Liedert B, Yoon MS, Kaube H. et al. Repair Capacity for Platinum-DNA Adducts Determines the Severity of Cisplatin-Induced Peripheral Neuropathy. *J Neurosci*. 2007; 27: 9451-9457. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0523-07.2007
 47. Podratz JL, Staff NP, Froemel D, Wallner A, Wabnig F, Bieber AJ. et al. *Drosophila melanogaster*: A New Model to Study Cisplatin-Induced Neurotoxicity. *Neurobiol Dis*. 2011; 43: 330-337. doi:10.1016/j.nbd.2011.03.022
 48. Canta A, Pozzi E, Carozzi VA. Mitochondrial Dysfunction in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN). *Toxics*. 2015; 3: 198-223. doi: 10.3390/toxics3020198
 49. Chiorazzi A, Semperboni S, Marmioli P. Current View in Platinum Drug Mechanisms of Peripheral Neurotoxicity. *Toxics*. 2015; 3: 304-321. doi: 10.3390/toxics3030304
 50. Wang JT, Medress ZA, Barres BA. Axon Degeneration: Molecular Mechanisms of a Self-Destruction Pathway. *J Cell Biol*. 2012; 196: 7-18. doi:10.1083/jcb.201108111
 51. Menzin AW, King SA, Aikins JK, Mikuta JJ, Rubin SC. Taxol (Paclitaxel) Was Approved by FDA for the Treatment of Patients with Recurrent Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol*. 1994; 54: 103.
 52. Tamburin S, Park SB, Alberti P, Demichelis C, Schenone A, Argyriou AA. Taxane and Epothilone-Induced Peripheral Neurotoxicity: From Pathogenesis to Treatment. *J Peripher Nerv Syst*. 2019; 24: 40-51. doi:10.1111/jns.12336
 53. Boehmerle W, Huehnchen P, Peruzzaro S, Balkaya M, Endres M. Electrophysiological, Behavioral and Histological Characterization of Paclitaxel, Cisplatin, Vincristine and Bortezomib-Induced Neuropathy in C57Bl/6 Mice. *Sci Rep*. 2014; 4: 6370. doi:10.1038/srep06370
 54. De Iulius F, Taglieri L, Salerno G, Lanza R, Scarpa S. Taxane Induced Neuropathy in Patients Affected by Breast Cancer: Literature Review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015; 96, 34-45. doi:10.1016/j.critrevonc.2015.04.011

55. Pascual D, Goicoechea C, Suardnaz M, Martin MI. A Cannabinoid Agonist, WIN 55,212-2, Reduces Neuropathic Nociception Induced by Paclitaxel in Rats. *Pain*. 2005; 118: 23–34. doi:10.1016/j.pain.2005.07.008
56. Nirschl JJ, Ghiretti AE, Holzbaur ELF. The Impact of Cytoskeletal Organization on the Local Regulation of Neuronal Transport. *Nat Rev Neurosci*. 2017; 18: 585–597. doi: 10.1038/nrn.2017.100
57. Gornstein E, Schwarz TL. The Paradox of Paclitaxel Neurotoxicity: Mechanisms and Unanswered Questions. *Neuropharmacology*. 2014; 76(A): 175–183. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.08.016
58. Hagiwara H, Sunada Y. Mechanism of Taxane Neurotoxicity. *Breast Cancer*. 2004; 11, 82–85. doi:10.1007/BF02968008
59. Gornstein EL, Schwarz TL. Neurotoxic Mechanisms of Paclitaxel Are Local to the Distal Axon and Independent of Transport Defects. *Exp Neurol*. 2017; 288: 153–166. doi: 10.1016/j.expneurol.2016.11.015
60. Silva A, Wang Q, Wang M, Ravula SK, Glass JD. Evidence for Direct Axonal Toxicity in Vincristine Neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2006; 11: 211–216. doi: 10.1111/j.1529-8027.2006.0090.x
61. Siau C, Xiao W, Bennett GJ. Paclitaxel- and Vincristine-Evoked Painful Peripheral Neuropathies: Loss of Epidermal Innervation and Activation of Langerhans Cells. *Exp Neurol*. 2006; 201: 507–514. doi: 10.1016/j.expneurol.2006.05.007
62. Vermeer CJC, Hiensch AE, Cleenewerk L, May AM, Eijkelkamp N. Neuro-immune Interactions in Paclitaxel-Induced Peripheral Neuropathy. *Acta Oncol*. 2021; 60: 1369–1382. doi:10.1080/0284186X.2021.1954241
63. Wozniak KM, Vornov JJ, Wu Y, Liu Y, Carozzi VA, Rodriguez-Menendez V. et al. Peripheral Neuropathy Induced by Microtubule-Targeted Chemotherapies: Insights into Acute Injury and Long-Term Recovery. *Cancer Res*. 2018; 78: 817–829. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-1467
64. Bobylev I, Joshi AR, Barham M, Ritter C, Neiss WF, Hoke A. et al. Paclitaxel Inhibits mRNA Transport in Axons. *Neurobiol Dis*. 2015; 82: 321–331. doi: 10.1016/j.nbd.2015.07.006
65. Flatters SJ, Bennett GJ. Studies of Peripheral Sensory Nerves in Paclitaxel-Induced Painful Peripheral Neuropathy: Evidence for Mitochondrial Dysfunction. *Pain*. 2006; 122: 245–257. doi:10.1016/j.pain.2006.01.037
66. Xiao WH, Zheng H, Bennett GJ. Characterization of Oxaliplatin-Induced Chronic Painful Peripheral Neuropathy in the Rat and Comparison with the Neuropathy Induced by Paclitaxel. *Neuroscience*. 2012; 203: 194–206. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.12.023
67. Caillaud M, Patel NH, White A, Wood M, Contreras KM, Toma W. et al. Targeting Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- δ (PPAR- δ) to reduce paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Brain Behav Immun*. 2021; 93: 172–185. doi: 10.1016/j.bbi.2021.01.004.
68. Fumagalli G, Monza L, Cavaletti G, Rigolio R, Meregalli C. Neuroinflammatory Process Involved in Different Preclinical Models of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Front Immunol*. 2021; 11: 626687. doi: 10.3389/fimmu.2020.626687.
69. Umfress A, Speed HE, Tan C, Ramezani S, Birnbaum S, Brekken RA. et al. Neuropathological Effects of Chemotherapeutic Drugs. *ACS Chem Neurosci*. 2021; 12(16): 3038–3048. doi: 10.1021/acscchemneuro.1c00338.
70. Huang ZZ, Li D, Liu CC, Cui Y, Zhu HQ, Zhang WW. et al. CX3CL1-mediated Macrophage Activation Contributed to Paclitaxel-Induced DRG Neuronal Apoptosis and Painful Peripheral Neuropathy. *Brain Behav Immun*. 2014; 40: 155–165. doi: 10.1016/j.bbi.2014.03.014
71. Li D, Huang ZZ, Ling YZ, Wei JY, Cui Y, Zhang XZ. et al. Up-regulation of CX3CL1 via Nuclear Factor- κ B-dependent Histone Acetylation Is Involved in Paclitaxel-Induced Peripheral Neuropathy. *Anesthesiology*. 2015; 122: 1142–1151. doi: 10.1097/ALN.0000000000000560
72. Ilias AM, Gist AC, Zhang H, Kosturakis AK, Dougherty PM. Chemokine CCL2 and its Receptor CCR2 in the Dorsal Root Ganglion Contribute to Oxaliplatin-Induced Mechanical Hypersensitivity. *Pain*. 2018; 159: 1308–1316. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001212
73. Wang J, Zhang XS, Tao R, Zhang J, Liu L, Jiang YH. et al. Upregulation of CX3CL1 Mediated by NF- κ B Activation in Dorsal Root Ganglion Contributes to Peripheral Sensitization and Chronic Pain Induced by Oxaliplatin Administration. *Mol Pain*. 2017; 13: 1744806917726256. doi:10.1177/1744806917726256
74. Moroz VM, Shandra OA, Vastyanov RS, Yoltukhivsky MV, Omelchenko OD. *Physiology*. Vinnytsia : Nova Knyha, 2016: 722.
75. Fumagalli G, Monza L, Cavaletti G, Rigolio R, Meregalli C. Neuroinflammatory Process Involved in Different Preclinical Models of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Front Immunol*. 2020; 11: 626687. doi: 10.3389/fimmu.2020.626687
76. Montague K, Simeoli R, Valente J, Malcangio M.

- A Novel Interaction between CX3CR1 and CCR2 Signalling in Monocytes Constitutes an Underlying Mechanism for Persistent Vincristine-Induced Pain. *J Neuroinflammation*. 2018; 15: 101. doi: 10.1186/s12974-018-1116-6
77. Pellacani C, Eleftheriou G. Neurotoxicity of Antineoplastic Drugs: Mechanisms, Susceptibility, and Neuroprotective Strategies. *Adv Med Sci*. 2020; 65: 265–285. doi: 10.1016/j.advms.2020.04.001
78. Yamamoto S, Egashira N. Pathological Mechanisms of Bortezomib-Induced Peripheral Neuropathy. *Int J Mol Sci*. 2021; 22: 1–14. doi: 10.1016/j.cotox.2021.08.007
79. Goode EL, Ulrich CM, Potter JD. Polymorphisms in DNA Repair Genes and Associations with Cancer Risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002; 11: 1513–1530.
80. Hoeijmakers JH. DNA Damage, Aging, and Cancer. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1475–1485. doi:10.1056/NEJMr0804615
81. Maynard S, Fang EF, Scheibye-Knudsen M, Croteau DL, Bohr VA. DNA Damage, DNA Repair, Aging, and Neurodegeneration. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015; 5: a025130. doi:10.1101/cshperspect.a025130
82. Nadin SB, Vargas-Roig LM, Drago G, Ibarra J, Ciocca DR. DNA Damage and Repair in Peripheral Blood Lymphocytes from Healthy Individuals and Cancer Patients: a Pilot Study on the Implications in the Clinical Response to Chemotherapy. *Cancer Lett*. 2006; 239: 84–97. doi: 10.1016/j.canlet.2005.07.025
83. Ta LE, Espeset L, Podratz J, Windebank AJ. Neurotoxicity of Oxaliplatin and Cisplatin for Dorsal Root Ganglion Neurons Correlates with Platinum-DNA Binding. *Neurotoxicology*. 2006; 27: 992–1002. doi:10.1016/j.neuro.2006.04.010
84. Gйraud A, Hueso T, Laparra A, Bige N, Ouali K, Cauquil C et al. Reactions and adverse events induced by T-cell engagers as anti-cancer immunotherapies, a comprehensive review. *Eur J Cancer*. 2024; 205: 114075. doi: 10.1016/j.ejca.2024.114075.
85. Qi L, Luo Q, Zhang Y, Jia F, Zhao Y, Wang F. Advances in Toxicological Research of the Anticancer Drug Cisplatin. *Chem Res Toxicol*. 2019; 32(8): 1469–1486. doi: 10.1021/acs.chemrestox.9b00204.
86. Morris EC, Neelapu SS, Giavridis T, Sadelain M. Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2022; 22(2): 85–96. doi: 10.1038/s41577-021-00547-6.
87. Shi DD, Huang YH, Lai CSW, Dong CM, Ho LC, Wu EX. et al. Chemotherapy-Induced Cognitive Impairment Is Associated with Cytokine Dysregulation and Disruptions in Neuroplasticity. *Mol Neurobiol*. 2019; 56: 2234–2243. doi: 10.1007/s12035-018-1224-4