

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13663-72>

Научная статья

## СИНЕРГИЧНЫЙ НЕЙРОТОКСИЧЕСКИЙ И ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ ЦИСПЛАТИНОМ ПО ПОВОДУ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЛИМФОМЫ У КРЫС

© Т.Д. Гаглоева<sup>1,2</sup>, А.П. Трашков<sup>1,2</sup>, А.И. Будько<sup>1</sup>, Ю.А. Левкова<sup>1</sup>, А.Н. Петровский<sup>1</sup>,  
А.Б. Черепов<sup>2</sup>, Н.В. Цыган<sup>1,3</sup>, В.Г. Антонов<sup>4</sup>, М.А. Пахомова<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Ленинградская область, г. Гатчина, Россия;

<sup>2</sup> Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия;

<sup>3</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

*Для цитирования:* Гаглоева Т.Д., Трашков А.П., Будько А.И., Левкова Ю.А., Петровский А.Н., Черепов А.Б., Цыган Н.В., Антонов В.Г., Пахомова М.А. Синергичный нейротоксический и паранеопластический неврологический синдром при химиотерапии цисплатином по поводу трансплантированной экспериментальной лимфомы у крыс // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 6. – С. 63–72. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13663-72>

**Цель исследования** – оценить сочетанное влияние развития гомотрансплантируемой экспериментальной лимфомы крыс (лимфосаркомы Плисса) и противоопухолевой терапии (цисплатин) на функциональное состояние нервной системы животных.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на 160 самцах крыс Wistar, разделенных на 4 группы: интактные крысы; интактные крысы, которым вводили цисплатин; крысы с трансплантированной лимфомой; крысы с лимфомой, получавшие лечение цисплатином. В сравнительном аспекте оценивали степень тяжести неврологического дефицита и уровень основного белка миелина в периферической крови крыс – гематологического маркера поражения нервной системы.

**Результаты.** Развитие новообразования сопровождалось появлением и последующим нарастанием неврологического дефицита в двигательной, чувствительной и координаторной сферах, а также выраженным ростом концентрации основного белка миелина в плазме крови животных, что позволяет рассматривать данную модель в качестве тест-системы для изучения паранеопластического неврологического синдрома. Используемый цитостатический препарат оказал неселективное токсическое воздействие на нервную систему животных в пределах своего терапевтического окна, что сопровождалось развитием нейротоксического синдрома. По мере элиминации из организма животного цисплатина и продуктов его распада интенсивность системного нейротоксического действия снижалась, и функциональные показатели нервной системы крыс стали сопоставимы с контрольными значениями.

**Заключение.** Применение цисплатина для лечения гомотрансплантируемой экспериментальной лимфомы крыс приводит к развитию синергичного нейротоксического и паранеопластического неврологического синдрома вследствие комбинированного повреждения нервной системы.

**Ключевые слова:** нейротоксический синдром; паранеопластический неврологический синдром; нервная система; демиелинизация; опухоль; основной белок миелина; лимфосаркома Плисса; цисплатин; химиотерапия; крысы.

Поступила: 18.10.2022

Одобрена: 15.11.2022

Принята к печати: 30.12.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13663-72>

Research Article

## SYNERGIC NEUROTOXIC AND PARANEOPLASTIC NEUROLOGICAL SYNDROME DURING CISPLATIN CHEMOTHERAPY IN CASE OF TRANSPLANTED EXPERIMENTAL RAT LYMPHOMA

© Tamara D. Gagloeva<sup>1,2</sup>, Alexander P. Trashkov<sup>1,2</sup>, Alexander I. Budko<sup>1</sup>, Yuliya A. Levkova<sup>1</sup>, Andrey N. Petrovskiy<sup>1</sup>, Anton B. Cherepov<sup>2</sup>, Nikolay V. Tsygan<sup>1,3</sup>, Viktor G. Antonov<sup>4</sup>, Mariya A. Pahomova<sup>4</sup>

<sup>1</sup> B.P. Konstantinov St. Petersburg Institute of Nuclear Physics of the National Research Center “Kurchatov Institute”, Leningrad Region, Gatchina, Russia;

<sup>2</sup> National Research Center “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia;

<sup>3</sup> Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

*For citation:* Gagloeva TD, Trashkov AP, Budko AI, Levkova YuA, Petrovskiy AN, Cherepov AB, Tsygan NV, Antonov VG, Pahomova MA. Synergic neurotoxic and paraneoplastic neurological syndrome during cisplatin chemotherapy in case of transplanted experimental rat lymphoma. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(6):63–72. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13663-72>

The aim of the study is assessment of combined effect of homotransplanted rat lymphoma (Pliss' Lymphosarcoma) growth and antitumor therapy (cisplatin) upon the functioning of the nervous system was accomplished in 160 male Wistar rats, divided into four groups: intact animals, rats treated with cisplatin, rats with transplanted lymphoma, and rats with transplanted lymphoma that received cisplatin treatment. The neurologic deficiency degree as well as basic myelin protein peripheral blood level (nervous system impairment hematological marker) were comparatively assessed. Tumor development was accompanied with emergence and subsequent growth of neurologic deficit in locomotory, sensory and coordinative spheres as well as pronounced growth of basic myeline protein plasma level thus making this model a valid test-system for studying paraneoplastic neurologic syndrome. Cisplatin has produced a non-selective toxic effect upon the nervous system of the experimental animals within its therapeutic window range documented by neurotoxic syndrome. Subsequently along with elimination of cisplatin and its derivatives from the organism, systemic neurotoxic effect intensity decreased and the nervous system functional state parameters returned to control values. Using cisplatin for the treatment of homotransplanted experimental rat lymphoma results in synergic neurotoxic and paraneoplastic neurological syndrome through combined injury of the nervous system.

**Keywords:** neurotoxic syndrome; paraneoplastic neurological syndrome; nervous system; demyelination; tumor; basic myeline protein; Pliss' Lymphosarcoma; cisplatin; chemotherapy; rats.

Received: 18.10.2022

Revised: 15.11.2022

Accepted: 30.12.2022

**АКТУАЛЬНОСТЬ**

В 2021 г. в России выявлено свыше 580 тыс. первичных случаев онкологических заболеваний, что на 4,4 % выше по сравнению с предыдущим отчетным периодом [3], несмотря на значительные успехи фундаментальной науки и усилия практического здравоохранения. В подавляющем большинстве случаев течение опухолевого процесса осложняется прямым или опосредованным поражением здоровых органов и тканей пациента вследствие воздействия факторов агрессии новообразования и проводимого лечения. У 15–20 % онкологических пациентов возникают неврологические осложнения различного типа, которые наиболее часто проявляются жалобами на головную боль и боль в спине, боль и слабость в конечностях, преимущественно в ногах, а также тревогу и депрессивные состояния [5, 13]. Частота возникновения и степень тяжести осложнений существенно увеличиваются при применении противоопухолевых препаратов, способных оказывать острое и отсроченное токсическое действие на центральную и периферическую нервную систему [13, 27]. С учетом значительного вклада нарушений работы нервной системы в ухудшение общего прогноза лечения и качества жизни пациента поиск эффективных маркеров, указывающих на развитие неврологических осложнений и их интенсивность, представляет актуальную задачу.

Большое количество работ посвящено изучению концентрации основного белка миелина (ОБМ) в ликворе и сыворотке крови у пациентов с различными опухолями и на фоне лечения химиотерапевтическими препаратами. ОБМ косвенно характеризует демиелинизирующее поражение нервной системы, однако в настоящее время редко используется в качестве лабораторного маркера демиелинизирующих заболеваний в клинической практике.

ОБМ играет важную физиологическую роль в процессе миелинизации нервов. Миелиновая оболочка действует как изолятор, значительно увеличивая скорость проведения аксонального импульса. ОБМ поддерживает правильную структуру миелина, взаимодействуя с липидами миелиновой мембраны [8, 16]. Патоморфологические данные показывают, что введение цисплатина вызывает атрофию и фрагментацию нервных волокон со снижением экспрессии ОБМ в миелиновой оболочке, что связано с демиелинизацией. Возникновение тепловой гипоалгезии может быть связано с процессом демиелинизации с последующей задержкой проведения импульса, о чем свидетельствует снижение экспрессии ОБМ. Т. Wongtawatchai и соавт. [23, 30] одни из первых сообщили о возникнове-

нии демиелинизации после лечения цисплатином. Эти патологические процессы могут быть связаны с усилением процесса клеточной гибели шванновских клеток, индуцированным цисплатином [9, 17]. При повреждении центральной нервной системы нарушается функция гематоэнцефалического барьера, что сопровождается повышением концентрации ОБМ в сыворотке крови [7, 24, 28].

Структура неврологических осложнений опухолевого процесса многообразна. При онкологических заболеваниях наиболее часто затрагивается периферическая нервная система (64,4 % случаев) [29]. Эпидемиологические данные указывают, что чаще всего в клинической практике врача встречается повреждение нервной системы в виде паранеопластического неврологического синдрома, включающего анти-NMDA-энцефалит, аутоиммунный энцефалит, паранеопластическую дегенерацию мозжечка и постхимиотерапевтическую полиневропатию (ПХПН) [26].

Распространенность ПХПН варьирует от 19 % до более чем 85 %, ПХПН обычно развивается во время или после лечения у 30 % пациентов, принимающих цисплатин, но симптомы могут прогрессировать в течение 2–6 мес. после прекращения лечения [1, 15, 21]. Агенты платины могут вызывать повреждение ганглия задних корешков через митохондриальную дисфункцию и апоптоз нейронов, вызванные сшивкой ДНК и окислительным стрессом [4, 22]. Более того, цисплатин увеличивает выработку свободных кислородных радикалов, что приводит к ухудшению окислительно-антиоксидантного баланса и накоплению активных кислородных радикалов в тканях [6, 19].

Исследователи предположили, что цисплатин вызывает нарушение тепловой чувствительности, что может быть связано с повреждением миелинизированных волокон  $\alpha\beta$  с одновременным истощением С-волокон [25]. Кроме того, другие авторы сообщили о возникновении нейропатической боли и тепловой гипоалгезии при лечении цисплатином [10]. Применение цисплатина вызывало нарушение координации движений и снижение мышечной силы, наблюдаемое на 4-й неделе, и продолжало постепенно увеличиваться до конца исследования (8-я неделя). Аналогичные результаты были получены в других работах [12].

Обнаружено, что введение цисплатина в дозе 2 мг/кг вызывает механическую аллодинию, но не холодовую аллодинию или тепловую гипоалгезию [14]. Отсутствие тепловой гипоалгезии можно объяснить более коротким курсом лечения, поскольку они вводили цисплатин 1 раз в день в течение всего 4 дней.

ПХПН может значительно повлиять на качество жизни пациента, его повседневную деятельность, а также на лечение. Прерывание медикаментозной терапии онкологических больных из-за развития ПХПН может изменить дозу химиотерапии и продолжение лечения, что имеет клиническое значение. Многие вопросы, связанные с диагностикой, профилактикой и лечением паранеопластического неврологического синдрома, остаются не решенными.

*Цель исследования* — моделирование опухолевого процесса, химиотерапии, а также их сочетания для выявления клинической и лабораторной оценки влияния экспериментальной цитостатической терапии лимфосаркомы Плисса на состояние нервной системы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на 160 самцах лабораторных крыс Wistar в возрасте 10–12 нед., полученных в специализированном питомнике Института цитологии и генетики СО РАН. Все поступившие животные проходили 14-дневный карантин для исключения из эксперимента больных особей. Условия содержания животных, порядок и рацион их питания и питьевой режим, все проводимые манипуляции и эвтаназия в конце эксперимента осуществлялись в соответствии с нормативными документами и общепринятой практикой научных исследований с использованием лабораторных животных [2, 18]. План исследования был обсужден на заседании Комиссии по биоэтике НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ 12 мая 2020 г. (протокол № 5.1/КПБ-20).

Моделирование экспериментального опухолевого процесса осуществляли путем инокуляции подопытным животным злокачественных клеток перевиваемой лимфомы крыс (лимфосаркома Плисса) в объеме  $5 \cdot 10^4$  клеток каждому животному. Предварительный подсчет опухолевых клеток проводили *ex tempore* в камере Горяева.

Для терапии лимфомы у крыс использовали противоопухолевой алкилирующий препарат цисплатина (Цисплатин-ЛЭНС®, Верофарм, Россия) в дозе 7 мг/кг массы тела животного, однократно, путем медленной внутривенной инфузии. Лечение начинали через 48 ч после инокуляции крысам опухолевых клеток.

За сутки до начала экспериментов крыс разделяли на группы методом модифицированной блочной рандомизации [11] на 4 группы:

- «Контроль» ( $n = 6$ ) — интактные крысы, для оценки референсных показателей;
- «Лимфома» ( $n = 53$ ) — крысы с перевитой лимфомой, не получающие лечение;

- «Лимфома + цисплатин» ( $n = 53$ ) — крысы с лимфомой, получающие лечение цисплатином;
- «Цисплатин» ( $n = 48$ ) — крысы без опухоли, получающие цисплатин.

Три последние группы животных были разделены на 4 подгруппы по 12 особей в каждой для оценки показателей поражения нервной системы в контрольных точках исследования (5, 10, 15 и 20-е сутки от момента инокуляции опухолевых клеток). В группах крыс с перевитой лимфомой дополнительно выделяли еще по одной подгруппе по 5 особей для оценки параметров развития новообразования. Такое количество крыс в подгруппах позволяло провести адекватный статистический анализ результатов исследования на фоне быстрого развития заболевания и высокой летальности животных.

Особенности развития экспериментальной лимфомы оценивали по следующим показателям:

- время появления пальпируемого первичного узла новообразования (сутки);
- динамика роста первичного узла новообразования ( $\text{см}^3$ );
- средняя продолжительность жизни животных с перевитой лимфомой (сутки).

Взятие крови у подопытных животных производили путем пункции хвостовых вен в контрольных точках исследования в вакуумные пробирки с КЗ-ЭДТА.

Степень тяжести поражения нервной системы животных анализировали путем определения концентрации основного белка миелина в крови иммуноферментным методом с помощью коммерческих наборов (Cloud-Clone Corp., Китай) и определения степени расстройств двигательной, чувствительной сферы, а также координации движений крыс по модифицированной шкале J.H. Garcia [20] в баллах, в которую нами были внесены дополнительные параметры:

- спонтанная активность (наблюдение в клетке 5 мин): 0 — движения отсутствуют, 1 — движения крайне затруднены, 2 — двигается вдоль одной стенки клетки, 3 — двигается и достигает минимум трех сторон клетки;
- симметричность движений всех конечностей: 0 — движения отсутствуют, 1 — незначительное движение одной из сторон, 2 — медленные движения одной из сторон, 3 — обе стороны двигаются симметрично;
- симметричность предплечий (втягивание конечностей при удержании за хвост): 0 — движения отсутствуют; 1 — попытка втягивания конечностей; 2 — двигается и пытается втянуть конечности; 3 — симметрично втягивает конечности;

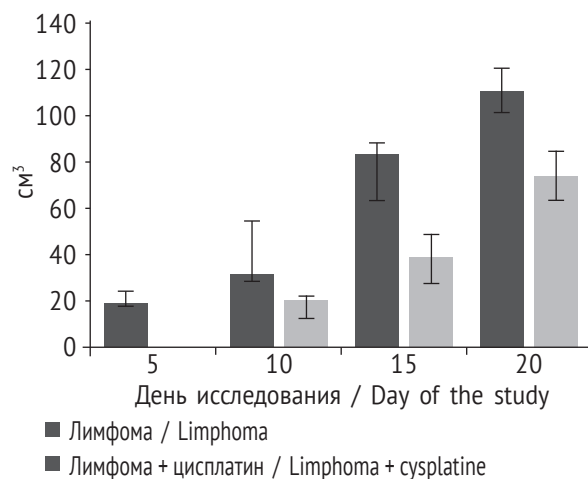
- противодействие при поочередном разгибании контралатеральных конечностей: 0 — значительно снижено в любой конечности, 1 — умеренно снижено в любой конечности, 2 — сохранено в обеих конечностях;
- подъем по проволочной стенке: 0 — отсутствуют попытки, 1 — не удается забраться, 2 — одна сторона слабее, 3 — нормально забирается;
- реакция на прикосновение к каждой стороне: 0 — отсутствует, 1 — отсутствует с одной стороны, 2 — слабый ответ с одной стороны, 3 — симметричный ответ;
- ответ на прикосновение вибриссы: 0 — отсутствует, 1 — отсутствует с одной стороны, 2 — слабый ответ с одной стороны, 3 — симметричный ответ;
- тонус хвоста: 0 — атония, 1 — заметно снижен, 2 — не изменен.

Анализ результатов исследования производили с помощью программы SPSS for Windows. Характер распределения вариант в выборочных совокупностях оценивали при помощи теста Колмогорова – Смирнова. С учетом несоответствия распределения вариант в обследованных выборках закону нормального распределения результаты представлены в виде средней величины — медианы и межквартильного размаха [ $Q_{25}$ – $Q_{75}$ ]. Отличия между средними величинами независимых групп оценивали при помощи  $U$ -критерия Манна – Уитни. Внутригрупповые отличия между зависимыми выборками оценивали с помощью  $\chi^2$ -критерия Фридмана. Корреляции между оцениваемыми показателями анализировали при помощи  $R$ -коэффициента корреляции Пирсона. Степени достоверности отличий средних величин обследованных совокупностей были определены при уровне значимости  $p \leq 0,05$ , что является стандартом в медико-биологических исследованиях.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие трансплантированной лимфомы наблюдалось во всех экспериментальных группах, животным которых инокулировали злокачественные клетки. Первичный опухолевый узел у крыс, не получавших лечение, регистрировался в среднем через 3 [3–4] дня после начала эксперимента. Применение цисплатина оказало существенное влияние на продолжительность латентного периода формирования лимфомы, достоверно увеличивая его в среднем в 2 раза ( $p = 0,041$ ).

Помимо более позднего развития узла новообразования терапия экспериментальной лимфомы цисплатином приводила к значительным отличиям его объема в контрольных точках исследова-



**Рисунок.** Динамика развития узла новообразования и объема экспериментальной лимфомы в контрольных точках исследования под действием цисплатина

**Figure.** Dynamics of tumor growth and its volume in case of treatment with cisplatin in control points of the study

ния (см. рисунок) и способствовала выраженной тенденции к увеличению продолжительности жизни подопытных животных в среднем на 23 % по сравнению с группой нелеченых крыс (26 [24–30] и 32 [28–35] сут соответственно,  $p = 0,073$ ).

Формирование в организме животного злокачественной опухоли приводило к существенному нарушению работы нервной системы подопытных животных. На всем протяжении периода наблюдений отмечалось появление и последующее нарастание неврологического дефицита в двигательной, чувствительной и координаторной сферах ( $\chi^2 = 16,624$ ,  $p = 0,001$ ), достигающее статистически значимого уровня отличий с контрольными значениями на 15-е сутки развития новообразования ( $p = 0,036$ ; см. таблицу). Параллельно отмечалось увеличение концентрации ОБМ в крови подопытных животных, достоверно превышающее значения, полученные в группе «Контроль» на 20-е сутки эксперимента, в среднем на 48 % ( $p = 0,050$ ). На 15-е и 20-е сутки исследования отмечалась сильная обратная корреляция оцениваемых показателей ( $R_{15\text{-е сутки}} = -0,826$ ,  $p = 0,002$ , и  $R_{20\text{-е сутки}} = -0,842$ ,  $p = 0,002$ ).

Введение интактным крысам цисплатина для независимой оценки влияния этого противоопухолевого препарата на функциональное состояние нервной системы выявило значительные нарушения, регистрируемые только в первые 5 сут эксперимента (см. таблицу). В указанной контрольной точке у животных группы «Цисплатин» наблюдалось статистически значимое угнетение интегральных функциональных показателей нервной системы (в среднем на 13 % контрольных значений,



Таблица / Table

Влияние цисплатина на степень тяжести неврологического дефицита у крыс с трансплантированной лимфомой, Me [Q<sub>25</sub>-Q<sub>75</sub>]

The effect of cisplatin on the extent of neurological deficiency in rats with transplanted lymphoma, Me [Q<sub>25</sub>-Q<sub>75</sub>]

Группы / Groups	Сутки / Day	Количество основного белка миелина, нг/мл / Basic myelin protein, ng/ml	Состояние нервной системы, баллы / State of the nervous system, scores
Контроль / Control	—	0,42 [0,33–0,62]	18 [18–18]
Лимфома / Lymphoma	5	0,58 [0,45–0,59]	18 [18–18]
	10	0,50 [0,47–0,61]	18 [17–18]
	15	0,53 [0,43–0,70]	16 [16–17,5] <sup>1</sup>
	20	0,62 [0,61–0,83] <sup>1</sup>	16 [12–17] <sup>1</sup>
Лимфома + цисплатин / Lymphoma + cisplatin	5	2,16 [1,73–3,33] <sup>1,2</sup>	13 [11–15,5] <sup>1,2,3</sup>
	10	0,83 [0,62–0,90] <sup>1,2</sup>	14,5 [12–17] <sup>1,2,3</sup>
	15	1,12 [1,01–2,42] <sup>1,3</sup>	16 [14,5–17] <sup>1,3</sup>
	20	2,28 [2,09–2,30] <sup>1,2,3</sup>	11 [10–15] <sup>1,3</sup>
Цисплатин / Cisplatin	5	1,38 [1,13–2,47] <sup>1,2</sup>	16 [16–17] <sup>1,2</sup>
	10	0,64 [0,61–0,82]	18 [16,5–18]
	15	0,52 [0,42–0,66]	18 [18–18] <sup>2</sup>
	20	0,59 [0,41–0,67] <sup>2</sup>	18 [18–18] <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Отличия между средними величинами с показателями группы «Контроль» достоверны на принятом уровне значимости,  $p < 0,05$ ; <sup>2</sup>отличия между средними величинами с показателями группы «Лимфома» достоверны на принятом уровне значимости,  $p < 0,05$ ; <sup>3</sup>отличия между средними величинами с показателями группы «Цисплатин» достоверны на принятом уровне значимости,  $p < 0,05$ . <sup>1</sup>Difference of mean values with parameters in Control group are valid,  $p < 0,05$ ; <sup>2</sup>difference of mean values with parameters in Lymphoma group are valid,  $p < 0,05$ ; <sup>3</sup>difference of mean values with parameters in Cisplatin group are valid,  $p < 0,05$

$p = 0,030$ ) и высокий уровень ОБМ в крови (выше контрольных значений в среднем в 3,3 раза,  $p = 0,019$ ). Начиная с 10-го дня эксперимента средние величины оцениваемых показателей состояния нервной системы крыс этой группы достоверно не отличались от контрольных значений, что свидетельствует о транзиторном нейротоксическом эффекте цитостатика и его быстрой компенсации со стороны организма здорового животного.

Применение же цисплатина для лечения экспериментальной лимфомы у крыс, наряду с выраженным терапевтическим эффектом, приводило к усугублению повреждения нервной системы животных. На всем протяжении периода наблюдений отмечались наименьшие показатели активности двигательной сферы крыс группы «Лимфома + цисплатин», достоверно отличающиеся не только от контрольных значений, но и от показателей группы интактных животных, получавших цисплатин ( $p < 0,05$ ; см. таблицу). Анализ уровня ОБМ у крыс этой группы так же продемонстрировал максимальные значения из всех обследованных групп на 5-е и 20-е сутки эксперимента, статистически значимо превышающие и показатели контрольной группы, и показатели группы крыс с трансплан-

тированной лимфомой, но не получавших лечение (5-е сутки: выше значений контрольной группы в среднем в 5,1 раза,  $p = 0,008$ , и выше значений группы нелеченых крыс в 3,7 раза,  $p = 0,001$ ; 20-е сутки: выше значений контрольной группы в среднем в 5,4 раза,  $p = 0,003$ , и выше значений группы нелеченых крыс в 3,7 раза,  $p = 0,004$ ). Полученные результаты демонстрируют отсроченное влияние как моделируемого опухолевого процесса, так и химиотерапии на функциональное состояние нервной системы, что в клинической практике может иметь эквивалент в виде синергичного нейротоксического и паранеопластического неврологического синдрома, при этом для исследуемой модели установлено более интенсивное влияние опухолевого процесса по сравнению с применяемой химиотерапией.

## ВЫВОДЫ

1. Воспроизведена модель опухолевого процесса путем гомотрансплантации аутобредным крысам злокачественных клеток лимфомы (лимфосаркома Плисса). Модель характеризовалась быстрым развитием опухолевого узла, ранней гибелью подопытных животных и прогрессирующим нарушением функционального состояния нервной системы крыс.

2. Применяемый для терапии экспериментальной лимфомы противоопухолевый препарат цисплатин оказал дополнительное токсическое воздействие на двигательную и чувствительную сферы крыс с трансплантированной опухолью, что позволяет предположить его преимущественное влияние на периферическую нервную систему и наличие клинического эквивалента в виде постхимиотерапевтической полиневропатии.

3. Степень тяжести нарушений функционального состояния нервной системы крыс коррелировала с уровнем основного белка миелина в крови подопытных животных, что позволяет рассматривать используемую экспериментальную опухоль в качестве доклинической модели паранеопластического неврологического синдрома.

4. Полученные в ходе исследования результаты позволяют рассматривать биологическую модель опухолевого процесса, воспроизводимую путем инокуляции крысам клеток лимфосаркомы Плисса, в качестве тест-системы для изучения механизмов развития паранеопластического неврологического синдрома и для тестирования лекарственных препаратов с нейропротективным действием.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку рукописи статьи. Окончательная версия прочитана и одобрена всеми авторами.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией данной статьи.

**Источник финансирования.** Работы выполнены при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект № 075-15-2021-1360).

#### ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** The works were carried out with the support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (project 075-15-2021-1360).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Васильев А.Г., Комяков Б.К., Тагиров Н.С., Мусев С.А. Чрескожная нефролитотрипсия в лечении коралловидного нефролитиаза // Вестник Санкт-

Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2009. № 4(33). С. 183–186.

2. Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных. 8-е изд. / под ред. И.В. Белозерцевой, Д.В. Блинова, М.С. Красильщиковой. Москва: ИРБИС, 2017. 336 с
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с.
4. Тагиров Н.С., Назаров Т.Х., Васильев А.Г., и др. Опыт применения чрескожной нефролитотрипсии и контактной уретеролитотрипсии в комплексном лечении мочекаменной болезни // Профилактическая и клиническая медицина. 2012. № 4 (45). С. 30–33.
5. Трашков А.П., Брус Т.В., Васильев А.Г., и др. Биохимический профиль крыс с неалкогольной жировой болезнью печени различной степени тяжести и его коррекция препаратом Ремаксол // Педиатр. 2017. Т. 8, № 4. С. 78–85. DOI: 10.17816/PED8478-85
6. Трашков А.П., Васильев А.Г., Коваленко А.Л., Тагиров Н.С. Метаболическая терапия мочекаменной болезни на различных моделях поражения почек у крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015. Т. 78, № 3. С. 17–21.
7. Трашков А.П., Васильев А.Г., Цыган Н.В., и др. Анти тромботическая терапия в онкологии: современное состояние проблемы и нерешенные вопросы // Педиатр. 2012. Т. 3, № 2. С. 3–19.
8. Трашков А.П., Панченко А.В., Каюкова Е.С., и др. Лейкемия Р-388 у мышей линии CDF1 как тест-система опухоль-ассоциированного неопластического гиперкоагуляции // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014. Т. 158, № 10. С. 500–502.
9. Хайцев Н.В., Васильев А.Г., Трашков А.П., и др. Влияние возраста и пола на характер ответных реакций белых крыс при действии хронической гипоксической гипоксии // Педиатр. 2015. Т. 6, № 2. С. 71–77.
10. Authier N., Gillet J.P., Fialip J., et al. An animal model of nociceptive peripheral neuropathy following repeated cisplatin injections // Exp Neurol. 2003. Vol. 182, No. 1. P. 12–20. DOI: 10.1016/s0014-4886(03)00003-7
11. Bland M. An Introduction to Medical Statistics. 3<sup>rd</sup> edition. Oxford Medical Publications. 2000. 448 p.
12. Boyle F.M., Wheeler H.R., Shenfield G.M. Amelioration of experimental cisplatin and paclitaxel neuropathy with glutamate // J Neuro-Oncol. 1999. Vol. 41, No. 2. P. 107–116. DOI: 10.1023/a:1006124917643
13. Soussain C., Ricard D., Fike J.R., et al. CNS complications of radiotherapy and chemotherapy // Lancet. 2009. Vol. 374, No. 9701. P. 1639–1651. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61299-X

14. Carozzi V., Canta A., Chiorazzi A., Cavaletti G. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: what do we know about mechanisms? // *Neurosci Lett*. 2015. Vol. 596. P. 90–107. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.10.014
15. Dalmau J., Tüzün E., Wu H.Y., et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma // *Ann Neurol*. 2007. Vol. 61, No. 1. P. 25–36. DOI: 10.1002/ana.21050
16. Deber C.M., Reynolds S.J. Central nervous system myelin: structure, function, and pathology // *Clin Biochem* 1991. Vol. 24, No. 2. P. 113–134. DOI: 10.1016/0009-9120(91)90421-a
17. Deber C.M., Liu L.P., Wang C. Perspective: peptides as mimics of transmembrane segments in proteins // *J Pept Res*. 1999. Vol. 54, No. 3. P. 200–205. DOI: 10.1034/j.1399-3011.1999.00118.x
18. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council // *Official Journal of the European Union*. Retrieved 16 August 2020.
19. Dropcho EJ, Furneaux H, Chen YT, et al. Expression of the CDR brain protein by tumors from patients with paraneoplastic cerebellar degeneration (Abstracts) // *Ann Neurol*. 1988. Vol. 24, No. 1. P. 121–122.
20. Garcia J.H., Wagner S., Liu K.F., Hu X.J. Neurological deficit and extent of neuronal necrosis attributable to middle cerebral artery occlusion in rats. Statistical validation // *Stroke*. 1995. Vol. 26, No. 4. P. 627–634. discussion 635. DOI: 10.1161/01.str.26.4.627
21. Kanikannan M.A., Sirisha Y., Uppin M.S., et al. Incidence and spectrum of paraneoplastic neurological syndromes: single center study // *J Neurooncol*. 2015. Vol. 125. No. 1. P. 197–206. DOI: 10.1007/s11060-015-1898-7
22. Manley G.T., Smitt P.S., Dalmau J., et al. Hu antigens: Reactivity with hu antibodies, tumor expression, and major immunogenic sites // *Ann Neurol*. 1995. Vol. 38, No. 1. P. 102–110. DOI: 10.1002/ana.410380117
23. Panchenko A.V., Popovich I.G., Egormin P.A., et al. Biomarkers of aging, life span and spontaneous carcinogenesis in the wild type and HER-2 transgenic FVB/N female mice // *Biogerontology*. 2016. Vol. 17, No. 2. P. 317–324. DOI: 10.1007/s10522-015-9611-y
24. Gregg R.W., Molepo J.M., Monpetit V.J., et al. Cisplatin neurotoxicity: the relationship between dosage, time, and platinum concentration in neurologic tissues, and morphologic evidence of toxicity // *J Clin Oncol*. 1992. Vol. 10, No. 5. P. 795–803. DOI: 10.1200/JCO.1992.10.5.795
25. Sisignano M., Baron R., Scholich K., Geisslinger G. Mechanism-based treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain // *Nat Rev Neurol*. 2014. Vol. 10, No. 12. P. 694–707. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.211
26. Staff N.P., Grisold A., Grisold W., Windebank A.J. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review // *Ann Neurol*. 2017. Vol. 81, No. 6. P. 772–781. DOI: 10.1002/ana.24951
27. Tsygan N.V., Trashkov A.P., Litvinenko I.V., et al. Autoimmunity in acute ischemic stroke and the role of blood-brain barrier: the dark side or the light one? // *Frontiers of Medicine*. 2019. Vol. 13, No. 4. P. 420–426. DOI: 10.1007/s11684-019-0688-6
28. Tzakos A.G., Troganis A., Theodorou V., et al. Structure and function of the myelin proteins: current status and perspectives in relation to multiple sclerosis // *Curr Med Chem*. 2005. Vol. 12, No. 13. P. 1569–1587. DOI: 10.2174/0929867054039026
29. Wolf S., Barton D., Kottschade L., et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies // *Eur J Cancer*. 2008. Vol. 44, No. 11. P. 1507–1515. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.04.018
30. Wongtawatchai T., Agthong S., Kaewsema A., Chentanez V. Altered phosphorylation of mitogen-activated protein kinases in dorsal root ganglia and sciatic nerve of rats with cisplatin-induced neuropathy // *Asian Biomed (Res Rev News)*. 2012. Vol. 6. P. 397–411.

## REFERENCES

1. Vasil'ev AG, Komyakov BK, Tagirov NS, Musaev SA. Percutaneous nephrolithripsy in the treatment of coral calculus nephrolithiasis. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2009;(4(33)):183–186 (In Russ.)
2. Guidelines for the maintenance and use of laboratory animals. 8<sup>th</sup> edition. Belozercevoj IV, Blinova DV, Krasil'shchikovoj MS, eds. Moscow: IRBIS; 2017. 336 p. (In Russ.)
3. Sostojanie onkologicheskoy pomoshhi naseleniju Rossii v 2021 godu. Kaprin AD, Starinskiy VV, Shahzadova AO, eds. Moscow: MNIOI im. P.A. Gercena – filial FGBU "NMIC radiologii" Minzdrava Rossii; 2022. 239 p. (In Russ.)
4. Tagirov NS, Nazarov TH, Vasil'ev AG, et al. The experience of using percutaneous nephrolithotripsy and contact ureterolithotripsy in the complex treatment of urolithiasis. *Preventive and Clinical Medicine*. 2012;(4(45)):30–33. (In Russ.)
5. Trashkov AP, Brus TV, Vasil'ev AG, Artemenko MR. Biochemical profile of rats with non-alcoholic fatty liver disease of various gravity and its correction with Remaxol. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(4):78–85. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED8478–85
6. Trashkov AP, Vasil'ev AG, Kovalenko AL, Tagirov NS. Metabolic therapy of nephrolithiasis in two different rat models of kidney disease. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2015;78(3):17–21. (In Russ.)
7. Trashkov AP, Vasil'ev AG, Cygan NV, et al. Antithrombotic therapy in oncology: contemporary concepts and pending problems. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2012;3(2):3–19. (In Russ.)
8. Trashkov AP, Panchenko AV, Kayukova ES, et al. Lejke-mija P-388 u myshej linii CDF1 kak test-sistema



- opuhol-associirovannogo neoangiogeneza i giperkoaguljacji. *Byulleten Eksperimental'noj Biologii i Mediciny*. 2014;158(10):500–502. (In Russ.)
9. Hajcev NV, Vasil'ev AG, Trashkov AP, et al. The influence of sex and age upon response of white rats to hypoxic hypoxia. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2015;6(2):71–77. (In Russ.)
  10. Authier N, Gillet JP, Fialip J, et al. An animal model of nociceptive peripheral neuropathy following repeated cisplatin injections. *Exp Neurol*. 2003;182(1):12–20. DOI: 10.1016/s0014-4886(03)00003-7
  11. Bland M. An Introduction to Medical Statistics. 3<sup>rd</sup> edition. Oxford Medical Publications. 2000. 448 p.
  12. Boyle FM, Wheeler HR, Shenfield GM. Amelioration of experimental cisplatin and paclitaxel neuropathy with glutamate. *J Neuro-Oncol*. 1999;41(2):107–116. DOI: 10.1023/a:1006124917643
  13. Soussain C, Ricard D, Fike JR, et al. CNS complications of radiotherapy and chemotherapy. *Lanset*. 2009;374(9701):1639–1651. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61299-X
  14. Carozzi V, Canta A, Chiorazzi A, Cavaletti G. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: what do we know about mechanisms? *Neurosci Lett*. 2015;596:90–107. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.10.014
  15. Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007;61(1):25–36. DOI: 10.1002/ana.21050
  16. Deber CM, Reynolds SJ. Central nervous system myelin: structure, function, and pathology. *Clin Biochem*. 1991;24(2):113–134. DOI: 10.1016/0009-9120(91)90421-a
  17. Deber CM, Liu LP, Wang C. Perspective: peptides as mimics of transmembrane segments in proteins. *J Pept Res*. 1999;54(3):200–205. DOI: 10.1034/j.1399-3011.1999.00118.x
  18. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council. *Official Journal of the European Union*. Retrieved 16 August 2020.
  19. Dropcho EJ, Furneaux H, Chen YT, et al. Expression of the CDR brain protein by tumors from patients with paraneoplastic cerebellar degeneration (Abstract). *Ann Neurol*. 1988;24:121–2.
  20. Garcia JH, Wagner S, Liu KF, Hu XJ. Neurological deficit and extent of neuronal necrosis attributable to middle cerebral artery occlusion in rats. Statistical validation. *Stroke*. 1995;26(4):627–634. discussion 635. DOI: 10.1161/01.str.26.4.627
  21. Kanikannan MA, Sirisha Y, Uppin MS, et al. Incidence and spectrum of paraneoplastic neurological syndromes: single center study. *J Neurooncol*. 2015;125(1):197–206. DOI: 10.1007/s11060-015-1898-7
  22. Manley GT, Smitt PS, Dalmau J, et al. Hu antigens: Reactivity with hu antibodies, tumor expression, and major immunogenic sites. *Ann Neurol*. 1995;38(1):102–110. DOI: 10.1002/ana.410380117
  23. Panchenko AV, Popovich IG, Egormin PA, et al. Biomarkers of aging, life span and spontaneous carcinogenesis in the wild type and HER-2 transgenic FVB/N female mice. *Biogerontology*. 2016;17(2):317–324. DOI: 10.1007/s10522-015-9611-y
  24. Gregg RW, Molepo JM, Monpetit VJ, et al. Cisplatin neurotoxicity: the relationship between dosage, time, and platinum concentration in neurologic tissues, and morphologic evidence of toxicity. *J Clin Oncol*. 1992;10(5):795–803. DOI: 10.1200/JCO.1992.10.5.795
  25. Sisignano M, Baron R, Scholich K, Geisslinger G. Mechanism-based treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(12):694–707. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.211
  26. Staff NP, Grisold A, Grisold W, Windebank AJ. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review. *Ann Neurol*. 2017;81(6):772–781. DOI: 10.1002/ana.24951
  27. Tsygan NV, Trashkov AP, Litvinenko IV, et al. Autoimmunity in acute ischemic stroke and the role of blood-brain barrier: the dark side or the light one? *Frontiers of Medicine*. 2019;13(4):420–426. DOI: 10.1007/s11684-019-0688-6
  28. Tzakos AG, Troganis A, Theodorou V, et al. Structure and function of the myelin proteins: current status and perspectives in relation to multiple sclerosis. *Curr Med Chem*. 2005;12(13):1569–1587. DOI: 10.2174/0929867054039026
  29. Wolf S, Barton D, Kottschade L, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies. *Eur J Cancer*. 2008;44(11):1507–1515. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.04.018
  30. Wongtawatchai T, Agthong S, Kaewsema A, Chentanez V. Altered phosphorylation of mitogen-activated protein kinases in dorsal root ganglia and sciatic nerve of rats with cisplatin-induced neuropathy. *Asian Biomed (Res Rev News)*. 2012;6:397–411.

## ◆ Информация об авторах

Тамара Давидовна Гяглоева – мл. научн. сотр., Центр доклинических и клинических исследований, ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Гатчина, Ленинградская обл., Россия; мл. научн. сотр., Ресурсный центр нейрокognитивных исследований, ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия. eLibrary SPIN: 1056-5503; e-mail: gagloeva\_td@pnpi.nrcki.ru

## ◆ Information about the authors

Tamara D. Gagloeva – Junior Research Associate, Center of Preclinical and Clinical Research, B.P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute of NRC “Kurchatov Institute”, Gatchina, Leningrad Region, Russia; Junior Research Associate, Neorocognitive Research Resource Center, National Research Centre “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia. eLibrary SPIN: 1056-5503; e-mail: gagloeva\_td@pnpi.nrcki.ru

## ◆ Информация об авторах

\*Александр Петрович Трашков — канд. мед. наук, заведующий, Центр доклинических и клинических исследований. ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра „Курчатовский институт”», Гатчина, Ленинградская обл., Россия. eLibrary SPIN: 4231-1258; e-mail: trashkov\_ap@pnpi.nrcki.ru

Александр Игоревич Будько — лаборант-исследователь, Центр доклинических и клинических исследований. ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра „Курчатовский институт”», Гатчина, Ленинградская обл., Россия. E-mail: budko\_ai@pnpi.nrcki.ru

Юлия Александровна Левкова — лаборант-исследователь, Центр доклинических и клинических исследований. ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра „Курчатовский институт”», Гатчина, Ленинградская обл., Россия. E-mail: levkova\_ja@pnpi.nrcki.ru

Андрей Николаевич Петровский — канд. мед. наук, доцент, ст. научн. сотр., Центр доклинических и клинических исследований. ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра „Курчатовский институт”», Гатчина, Ленинградская обл., Россия. E-mail: petrovskiy\_an@pnpi.nrcki.ru

Антон Борисович Черепов — ведущий инженер, Ресурсный центр нейрокогнитивных исследований. ФГБУ «Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”», Москва, Россия. E-mail: cherepov\_ab@nrcki.ru

Николай Васильевич Цыган — д-р мед. наук, доцент, вед. научн. сотр., Центр доклинических и клинических исследований, ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра „Курчатовский институт”», Гатчина, Ленинградская обл., Россия; заместитель начальника, кафедра нервных болезней, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: tsygan\_nv@pnpi.nrcki.ru

Виктор Георгиевич Антонов — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры биологической химии. ФБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: Mulit7@mail.ru

Мария Александровна Пахомова — ст. научн. сотр., Научно-исследовательский центр. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: mariya.pahomova@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## ◆ Information about the authors

\*Alexander P. Trashkov — MD, PhD, Head, Center of Preclinical and Clinical Research. B.P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute of NRC “Kurchatov Institute”, Gatchina, Leningrad Region, Russia. eLibrary SPIN: 4231-1258; e-mail: trashkov\_ap@pnpi.nrcki.ru

Alexander I. Budko — MD, PhD, Laboratory Researcher, Center of Preclinical and Clinical Research. B.P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute of NRC “Kurchatov Institute”, Gatchina, Leningrad Region, Russia. E-mail: budko\_ai@pnpi.nrcki.ru

Yuliya A. Levkova — Laboratory researcher. Center of Preclinical and Clinical Research, B.P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute of NRC “Kurchatov Institute”, Gatchina, Leningrad Region, Russia. E-mail: levkova\_ja@pnpi.nrcki.ru

Andrey N. Petrovskiy — MD, PhD, Senior Research Associate, Center of Preclinical and Clinical Research, B.P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute of NRC “Kurchatov Institute”, Gatchina, Leningrad Region, Russia. E-mail: petrovskiy\_an@pnpi.nrcki.ru

Anton B. Cherepov — Leading Engineer, Resource Center of Neurocognitive Technologies. National Research Centre “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia. E-mail: cherepov\_ab@nrcki.ru

Nikolay V. Tsygan — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor, Leading Research Associate, Center of Preclinical and Clinical Research, B.P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute of NRC “Kurchatov Institute”, Gatchina, Leningrad Region, Russia; Vice-Head, Department of the Nervous Diseases, Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: tsygan\_nv@pnpi.nrcki.ru

Viktor Georgievich Antonov — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Biological Chemistry. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Mulit7@mail.ru

Mariya A. Pahomova — Senior Research Associate, Research Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: mariya.pahomova@mail.ru