

Научная статья

УДК 616-006.446.2-08-06: 616.833

DOI: 10.17816/pmj40549-60

## ЗНАЧЕНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ И ХЕМОКИНОВ В РАЗВИТИИ ВИНКРИСТИНОВОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

**О.П. Ковтун<sup>1</sup>, О.В. Корякина<sup>1,2\*</sup>, В.В. Базарный<sup>1</sup>, А.В. Резайкин<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург,

<sup>2</sup>Областная детская клиническая больница, г. Екатеринбург, Российская Федерация

## SIGNIFICANCE OF INTERLEUKINS AND CHEMOKINES IN DEVELOPMENT OF VINCRISTINE POLYNEUROPATHY IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

**O.P. Kovtun<sup>1</sup>, O.V. Koryakina<sup>1,2\*</sup>, V.V. Bazarnyi<sup>1</sup>, A.V. Rezaikin<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Ural State Medical University, Yekaterinburg,

<sup>2</sup>Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russian Federation

**Цель.** Проанализировать содержание интерлейкинов, хемокинов в плазме крови и ликворе у детей с острым лимфобластным лейкозом в зависимости от развития винкристиновой полиневропатии.

**Материалы и методы.** Проведено одноцентровое проспективное когортное нерандомизированное исследование с участием 131 ребенка с острым лимфобластным лейкозом в возрасте от 3 до 17 лет, которые получали химиотерапию по протоколу. Оценивали в плазме крови и ликворе интерлейкины и хемокины с последующим сравнительным анализом показателей в двух группах в зависимости от развития винкристиновой полиневропатии. Содержание изучаемых показателей определяли до назначения химиотерапии и на 36-й день лечения с помощью мультипараметрического иммунофлюоресцентного анализа.

© Ковтун О.П., Корякина О.В., Базарный В.В., Резайкин А.В., 2023

тел. +7 343 231 92 73

e-mail: koryakina09@mail.ru

[Ковтун О.П. – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ректор, ORCID: 0000-0002-5250-7351; Корякина О.В. (\*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики, ORCID: 0000-0002-4595-1024; Базарный В.В. – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, ORCID: 0000-0003-0966-9571; Резайкин А.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской физики и цифровых технологий, ORCID: 0000-0002-8665-5299].

© Kovtun O.P., Koryakina O.V., Bazarnyi V.V., Rezaikin A.V., 2023

tel. +7 343 231 92 73

e-mail: koryakina09@mail.ru

[Kovtun O.P. – MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Rector, ORCID 0000-0002-5250-7351; Koryakina O.V. (\*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Nervous Diseases, Neurosurgery and Medical Genetics, ORCID 0000-0002-4595-1024; Bazarnyi V.V. – MD, PhD, Professor, Chief Researcher of the Central Research Laboratory, ORCID 0000-0003-0966-9571; Rezaikin A.V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Medical Physics and Digital Technologies, ORCID 0000-0002-8665-5299].

**Результаты.** В исследуемой когорте пациентов винкристиновая полиневропатия регистрировалась у 80,9 % ( $n = 106$ ) больных. В большинстве случаев 84,9 % ( $n = 90$ ) нейротоксическое осложнение развивалось на индукционном этапе химиотерапии. В клинической картине преобладали чувствительные и двигательные нарушения у 70,7 % ( $n = 75$ ) пациентов. Данные электрофизиологического исследования свидетельствовали о моторной аксональной полиневропатии с поражением малоберцовых нервов. При сравнительном анализе первичного уровня интерлейкинов с их концентрацией после завершения индукционного этапа химиотерапии обнаружено, что у детей без винкристиновой полиневропатии наблюдалось статистически значимое повышение практически всех провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов. Также в этой группе между этими цитокинами установлены высокие и средние прямые статистически значимые корреляционные связи. Наиболее значимые корреляции отмечены между провоспалительными IL-1, IL-17 и противовоспалительными интерлейкинами (IL-10, IL-13, IL-22 и IL-27). Дополнительно у пациентов с винкристиновой полиневропатией в период завершения индукционного этапа химиотерапии выявлено увеличение в ликворе хемокинов CXCL10 (IP-10) в 3,7 раза и CXCL12 (SDF-1 $\alpha$ ) в 1,4 раза ( $p = 0,005$  и  $p = 0,054$  соответственно).

**Выводы.** Сбалансированная реакция интерлейкинов у детей с острым лимфобластным лейкозом, получающих винкристин, вероятно, отражает связь между иммунной и нервной системами, направленную на предупреждение поражения периферических нервов. Дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов может вносить вклад в развитие винкристиновой полиневропатии. Значимое повышение содержания хемокинов CXCL10 (IP-10) и CXCL12 (SDF-1 $\alpha$ ) в ликворе у детей с винкристиновой полиневропатией дает основание рассматривать их в качестве биологических маркеров нейротоксичности винкрстина.

**Ключевые слова.** Полиневропатия, острый лейкоз, винкристин, интерлейкины, хемокины.

**Objective.** To analyze the content of interleukins, chemokines in plasma and liquor of children with acute lymphoblastic leukemia depending on the development of vincristine polyneuropathy.

**Materials and methods.** A single-center prospective cohort non-randomized study was conducted involving 131 children aged 3 to 17 years with acute lymphoblastic leukemia who received chemotherapy according to the protocol. The content of interleukins and chemokines in blood plasma and liquor was assessed with the subsequent comparative analysis of the indicators in two groups depending on the development of vincristine polyneuropathy. The level of the studied parameters was determined before the administration of chemotherapy and on the 36th day of treatment using multiparametric immunofluorescence analysis.

**Results.** In the studied cohort of patients vincristine polyneuropathy was registered in 80.9 % ( $n = 106$ ) of patients. In the majority of cases – 84.9 % ( $n = 90$ ) neurotoxic complication developed during the induction stage of chemotherapy. In the clinical picture there dominated sensory and motor disorders in 70.7 % ( $n = 75$ ) of patients. The data of electrophysiologic study testified to motor axonal polyneuropathy with peroneal nerves lesion. When comparing the primary level of interleukins with their concentration after completion of the induction stage of chemotherapy, it was found that in children without vincristine polyneuropathy there was a statistically significant increase in almost all proinflammatory and anti-inflammatory interleukins. Besides, in this group high and medium direct statistically significant correlations between these cytokines were established. Especially close correlations were noted between pro-inflammatory IL-1, IL-17 and anti-inflammatory interleukins (IL-10, IL-13, IL-22 and IL-27). Additionally, in patients with vincristine polyneuropathy, a 3.7-fold increase in CXCL10 (IP-10) and a 1.4-fold increase in CXCL12 (SDF-1 $\alpha$ ) chemokines ( $p = 0.005$  and  $p = 0.054$ , respectively) was detected in the liquor during the completion of the induction phase of chemotherapy.

**Conclusions.** The balanced interleukin response in children with acute lymphoblastic leukemia receiving vincristine probably reflects a link between the immune and nervous systems aimed at preventing peripheral nerve damage. An imbalance of proinflammatory and anti-inflammatory interleukins may contribute to the development of vincristine polyneuropathy. Significant increase in the content of chemokines CXCL10 (IP-10) and CXCL12 (SDF-1 $\alpha$ ) in the liquor of children with vincristine polyneuropathy gives grounds to consider them as biological markers of vincristine neurotoxicity.

**Keywords.** Polyneuropathy, acute leukemia, vincristine, interleukins, chemokines.

## ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия значительно увеличилась продолжительность жизни детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) благодаря современным высокоэффективным протоколам лечения [1; 2]. Однако химиотерапевтические препараты часто приводят к побочным эффектам, развитие которых может быть причиной формирования инвалидности, что снижает качество жизни пациентов и увеличивает расходы на здравоохранение [3; 4]. Одним из частых нейротоксических осложнений химиотерапии (ХТ) является винкристиновая полиневропатия (ВП), характеризующаяся типичными неврологическими симптомами с нарушением двигательных, чувствительных и вегетативных функций [5]. Патогенез развития ВП до конца не ясен. На современном этапе важная роль в развитии ВП отводится иммунным механизмам. В ряде работ было показано, что токсическое воздействие винкристина усиливает высвобождение цитокинов, что запускает каскад иммуноопосредованных процессов [6–8]. Причём отмечено активное участие провоспалительных интерлейкинов (IL), определяющих повреждение аксонов, стимуляцию ноцицепторов, связывая иммунную и периферическую нервную системы в реализации механизмов формирования невропатической боли при ВП [9]. Так, в доклинических исследованиях установлено, что введение винкристина способствует высвобождению IL-1, IL-2 и IL-6 в седалищных нервах, спинном и головном мозге, которые участвуют в процессах нейровоспаления [10; 11]. Отдельные исследовательские группы отметили повышение продукции различных хемокинов (CX3CL1, CXCL12, MCP-1), инициирующих иммунный ответ при ВП [12–14]. Одновременно с этим запускаются защитные механизмы, направленные на предупреждение дальнейшего повреждения периферических нервов и их восстановление. Например,

установлено, что после травмы происходит активация шванновских клеток. Они начинают стимулировать рост аксонов и регенерацию нерва, продуцируя провоспалительные цитокины, которые выполняют незаменимую роль при восстановлении разрушенных воспалением тканей [9; 15]. Таким образом, в настоящее время имеются убедительные доказательства участия иммунной системы в развитии ВП, отмеченные в доклинических исследованиях. Поэтому одним из перспективных направлений представляется углубленный анализ патогенеза с позиции изучения иммуноопосредованных механизмов и поиск биомаркеров, которые можно будет использовать для прогнозирования, диагностики и течения ВП у детей.

*Цель исследования* – проанализировать содержание IL, хемокинов в плазме крови и ликворе у детей с ОЛЛ в зависимости от развития ВП.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено одноцентровое проспективное когортное нерандомизированное исследование с участием 131 ребёнка в возрасте от 3 до 17 лет с ОЛЛ. Пациенты находились на лечении в Областной детской клинической больнице (ОДКБ) г. Екатеринбурга, диагноз был поставлен на основании стандартных диагностических критериев [16]. Все дети получали специфическое лечение по протоколу Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment Protocol Moscow-Berlin 2015 (ALL-MB 2015). Критерии не включения в исследование: больные с критическим состоянием по основному заболеванию и с поражением нервной системы. За период наблюдения пациентов разделили на две группы: группа 1 – больные с ВП, и группа 2 – дети без ВП. Размер групп предварительно не рассчитывался, по полу и возрасту пациенты были сопоставимы. Неврологическую токсичность

измеряли по шкале токсичности National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), версия 5.0 от 2017 г. [17]. Пациентам с ВП проводили стимуляционную электронейромиографию (ЭНМГ) нервов нижних конечностей, результаты которой сравнивали с общепринятыми нормативными значениями [18]. Методом мультипараметрического иммунофлюоресцентного анализа у детей в плазме крови определяли следующие показатели: – провоспалительные ИЛ (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-17, ИЛ-18, ИЛ-23) и противовоспалительные ИЛ (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-22, ИЛ-27). Дополнительно в плазме крови и ликворе оценивали хемокины – CCL2 (моноцитарный хемотаксический белок, MCP-1), CCL3 (макрофагальный воспалительный белок-1 $\alpha$ , MIP-1 $\alpha$ ), CCL4 (макрофагальный воспалительный белок-1 $\beta$ , MIP-1 $\beta$ ), CCL5 (хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации, RANTES), CCL11 (эозинофильный хемотаксический белок, Eotaxin), CXCL8 (интерлейкин-8, ИЛ-8), CXCL10 (индуцибельный белок-10, IP-10) и CXCL12 (фактор стромальных клеток-1 $\alpha$ , SDF-1 $\alpha$ ). Оценка уровня перечисленных показателей проводилась дважды, до назначения ХТ и на заключительном этапе индукционного лечения (36-й день ХТ).

Допустимость проведения исследования и его приемлемость были одобрены локальным этическим комитетом ОДКБ, от законных представителей пациентов получены информированные согласия на участие в исследовании.

Статистическая обработка данных проводилась методом вариационной статистики с использованием компьютерной программы Jamovi (версия 2.3.18). Качественные признаки описывали простым указанием количества пациентов и доли (в процентах). Все количественные признаки представлены в виде медианы и границ межквартильного

интервала –  $Me (Q_1 \div Q_3)$ . Статистическую значимость оценивали с помощью критериев Манна – Уитни (для независимых переменных) и Вилкоксона (для связанных переменных). Статистическую взаимосвязь между количественными показателями осуществляли с помощью ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ), тесноту связи оценивали по шкале Чеддока. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании участвовал 131 человек, медианный возраст которых составил 6 лет (3÷8). Все дети получали ХТ по протоколу ALL-MB 2015 в связи с впервые установленным ОЛЛ. На фоне специфического лечения у 106 больных сформировалась ВП (группа 1). Больных, не имеющих ВП, – 25 (группа 2).

Из числа пациентов, развивших клинику ВП, у 84,9 % ( $n = 90$ ) детей заболевание дебютировало на индукционном этапе лечения, медианный срок манифестации составил 16 (11÷21) дней. Клиническая картина ВП в 67,9 % случаев ( $n = 72$ ) проявлялась сочетанием неврологических нарушений. У 32,1 % ( $n = 34$ ) детей регистрировались изолированные симптомы. Частота встречаемости чувствительных и двигательных расстройств встречалась в равной степени и составила 70,7 % ( $n = 75$ ) по каждой из указанных категорий. Вегетативная дисфункция отмечалась у 39,6 % ( $n = 42$ ) пациентов. Степень тяжести неврологической токсичности по шкале NCI-CTCAE была следующей: 1-я степень – 3,8 % ( $n = 4$ ), 2-я степень – 66,0 % ( $n = 70$ ), 3-я степень – 30,2 % ( $n = 32$ ). Боль являлась основополагающим симптомом и регистрировалась у 90,6 % ( $n = 68$ ) детей из 75 пациентов, имеющих чувствительные нарушения. Преобладающими зонами её локализации были нижние конечности и челюсти

у 73,5 % ( $n = 50$ ) и 45,6 % ( $n = 31$ ) больных соответственно. Причём у 22,1 % ( $n = 15$ ) детей отмечалось распространение боли на комбинированных участках. Интенсивность боли варьировалась от минимальной до сильной. У 76,5 % ( $n = 52$ ) пациентов появление болевого синдрома требовало назначения медикаментозной терапии для его купирования. Практически у всех больных с двигательными расстройствами развивались периферические парезы нижних конечностей 98,6 % ( $n = 74$ ) с вовлечением дистальной группы мышц, проксимальные отделы поражались в меньшей степени – 40,0 % ( $n = 30$ ). При этом в 67,6 % ( $n = 50$ ) случаев наличие мышечной слабости способствовало нарушению походки, 35,1 % ( $n = 26$ ) детей испытывали трудности при физической нагрузке, и каждый пятый ребёнок – 20,3 % ( $n = 15$ ) – не мог самостоятельно ходить. У всех пациентов с неврологическими симптомами, локализующимися в нижних конечностях, выявлены признаки поражения периферических нервов на ЭНМГ с доминированием аксонального поражения моторных волокон малоберцовых нервов. Вегетативные проявления ВП отмечались у 42 детей, характеризовались разнообразием симптомов и в основном сопровождалось нарушением функции желудочно-кишечного тракта в виде запоров – 88,1 % ( $n = 37$ ), сопровождающихся болью в животе у 61,9 % ( $n = 26$ ) пациентов. В отдельных случаях возникали тазовые расстройства по типу нарушения мочеиспускания – 11,9 % ( $n = 5$ ). Медианный срок продолжительности чувствительных нарушений составил 10 (7÷15) дней, двигательных – 30 (16÷45) дней и вегетативных – 15 (10÷21) дней. В целом полученные нами данные по клинико-нейрофизиологической характеристике ВП были сопоставимы с имеющимися публикациями в научной литературе [5; 19].

В ходе исследования определяли содержание изучаемых ИЛ и хемокинов в плазме

крови и ликворе до назначения ХТ, а также при завершении индукционного этапа (36-й день лечения), при этом провели сравнительный анализ показателей в двух группах в зависимости от развития ВП. При оценке концентрации ИЛ в плазме крови отмечено, что в группе пациентов, развивших клинику ВП на фоне ХТ, наблюдалось повышение практически всех ИЛ, однако статистически значимых отличий при сравнении с исходным уровнем выявлено не было (табл. 1).

Таблица 1

**Сравнительный анализ уровня интерлейкинов в плазме крови у детей с ВП ( $n = 15$ )**

Показатель, пг/мл	Исследование 1 (до ХТ)	Исследование 2 (36-й день ХТ)	$p$
ИЛ-1	35,0 (21,3÷54,8)	106,7 (65,3÷113,8)	0,144
ИЛ-2	49,4 (28,4÷63,4)	81,8 (63,5÷112,5)	0,144
ИЛ-4	6,5 (0,0÷49,6)	44,0 (13,8÷99,5)	0,285
ИЛ-6	64,7 (47,4÷194,9)	86,4 (58,2÷121,7)	1,000
ИЛ-10	6,9 (4,4÷27,5)	10,6 (7,0÷15,6)	1,000
ИЛ-12	12,8 (6,0÷12,8)	22,7 (15,1÷34,6)	0,144
ИЛ-13	8,8 (6,4÷12,9)	20,0 (10,1÷26,3)	0,285
ИЛ-15	66,3 (31,6÷108,9)	93,5 (75,4÷133,5)	0,273
ИЛ-17	26,6 (7,4÷40,4)	65,2 (46,3÷83,4)	0,144
ИЛ-18	214,3 (180,8÷264,9)	195,5 (180,5÷261,4)	1,000
ИЛ-22	313,3 (120,0÷469,0)	508,7 (357,6÷602,4)	0,068
ИЛ-23	102,9 (46,9÷169,8)	135,1 (103,7÷309,2)	0,465
ИЛ-27	139,6 (43,2÷327,9)	411,0 (251,3÷674,9)	0,144

Примечание:  $p$  – при сравнении показателей между исследованиями 1 и 2; пг/мл – пикограмм на миллилитр.

**Сравнительный анализ уровня интерлейкинов в плазме крови у детей без ВП (*n* = 12)**

Показатель, пг/мл	Исследование 1 (до ХТ)	Исследование 2 (36-й день ХТ)	<i>p</i>
IL-1	19,5 (9,4÷33,4)	70,5 (56,7÷103,9)	0,043
IL-2	27,1 (10,7÷38,3)	61,7 (48,4÷104,5)	0,043
IL-4	0,0 (0,0÷0,0)	35,5 (12,8÷98,4)	0,043
IL-6	42,9 (23,6÷51,1)	70,2 (52,8÷126,7)	0,500
IL-10	7,9 (1,1÷13,2)	8,5 (6,5÷10,7)	0,893
IL-12	6,6 (4,7÷8,9)	19,0 (13,0÷28,6)	0,043
IL-13	3,8 (2,6÷5,4)	15,6 (11,4÷18,7)	0,043
IL-15	41,8 (22,9÷74,9)	89,6 (77,7÷108,7)	0,043
IL-17	17,6 (2,9÷27,9)	46,1 (35,2÷62,3)	0,043
IL-18	114,1 (79,4÷282,3)	187,6 (153,1÷213,7)	0,893
IL-22	159,6 (54,5÷294,2)	415,1 (54,5÷294,2)	0,043
IL-23	90,3 (1,7÷187,3)	150,8 (66,0÷183,0)	0,893
IL-27	25,3 (0,0÷154,6)	329,7 (232,2÷561,1)	0,043

Примечание: *p* – при сравнении показателей между исследованиями 1 и 2; пг/мл – пикограмм на миллилитр.

В когорте детей без ВП при динамическом исследовании содержания ИЛ определялось статистически значимое повышение таких провоспалительных ИЛ, как ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-17. Одновременно с этим у этих пациентов регистрировалось существенное увеличение противовоспалительных ИЛ – ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-22, ИЛ-27 (табл. 2). Необходимо отметить, что в научных публикациях показана ассоциация провоспалительных ИЛ с винкристиновой нейротоксичностью [9; 12]. Однако исследований по сопоставлению профиля ИЛ у больных с ОЛЛ в зависимости от развития ВП не проводилось. В нашей работе впервые показано, что у детей, получающих винкристин и не имеющих клинических признаков поражения периферических нервов, отмечалось содружественное повышение ИЛ, индуцирующих и подавляющих воспаление. Такая синергическая реакция цитокинов может вносить вклад в предупреждение реализации клинических проявлений ВП.

Таким образом, полученные результаты о повышении практически всех ИЛ у детей с ОЛЛ в период завершения индукционного этапа ХТ можно рассматривать двойственно: как неспецифическую реакцию на пролиферацию бластных клеток и как процесс, показывающий связь между иммунной и нервной системами, возникший в результате ХТ. Обращало на себя внимание, что в группе пациентов, не сформировавших ВП на фоне лечения, наблюдалось значимое повышение про- и противовоспалительных ИЛ, что, вероятно, отражает сбалансированную цитокиновую реакцию, в отличие от детей с ВП. Поскольку для ИЛ специфичен сложный характер функционирования, и они взаимодействуют друг с другом, формируя «цитокиновую сеть», соответственно, их уравновешенная коммуникация имеет важное значение для защитных механизмов [20].

При уточнении взаимосвязей ИЛ нами проведён корреляционный анализ между показателями, которые определяли на 36-й день ХТ в обеих группах. При изучении полученных данных установлены высокие и средние прямые статистически значимые корреляции практически между всеми ИЛ, что свидетельствует о их тесной взаимосвязи. Однако отмечены особенности, отличавшие характер корреляционных связей в когортах детей, в зависимости от развития ВП. Так,

у детей без признаков ВП наблюдалось преобладание статистически значимых корреляций между про- и противовоспалительными ИЛ, в отличие от пациентов, развивших клинику ВП. Среди них следует отметить ИЛ-1 и ИЛ-17, которые были тесно связаны с противовоспалительными ИЛ (табл. 3).

Таблица 3

**Корреляционные связи между изучаемыми интерлейкинами у детей в зависимости от развития ВП**

Пары ИЛ	Коэффициенты корреляции ( $\rho$ )		$p$
	Группа 1 ВП «+»	Группа 2 ВП «-»	
ИЛ-1 и ИЛ-10	0,75	0,72	$p_1 = 0,052$ ; $p_2 = 0,011$
ИЛ-1 и ИЛ-13	0,71	0,86	$p_1 = 0,071$ ; $p_2 = 0,001$
ИЛ-1 и ИЛ-22	0,64	0,90	$p_1 = 0,119$ ; $p_2 = 0,000$
ИЛ-1 и ИЛ-27	0,71	0,97	$p_1 = 0,071$ ; $p_2 = 0,000$
ИЛ-17 и ИЛ-10	0,70	0,75	$p_1 = 0,078$ ; $p_2 = 0,007$
ИЛ-17 и ИЛ-13	0,45	0,72	$p_1 = 0,310$ ; $p_2 = 0,011$
ИЛ-17 и ИЛ-22	0,41	0,80	$p_1 = 0,355$ ; $p_2 = 0,003$

Примечание:  $p_1$  – уровень статистической значимости различий в группе 1;  $p_2$  – уровень статистической значимости различий в группе 2.

Итак, полученные нами данные свидетельствуют о заметной взаимосвязи про- и противовоспалительных ИЛ в группе детей без поражения периферических нервов, в отличие от пациентов с ВП, что может подтверждать общую закономерность согласованной продукции ИЛ в ответ на токсическое воздействие винкристина, о чём свидетельствовали полученные выше результаты.

Поскольку при нейровоспалении важная роль в активации и инфильтрации макрофагов, а также глиальных клеток отводит-

ся хемокинам, представляющим собой семейство хемоаттрактантных цитокинов [21], у детей в исследуемых группах мы дополнительно оценивали содержание хемокинов в плазме крови и ликворе. Следует отметить, что при сравнительном анализе изучаемых показателей в плазме крови (при завершении индукционного этапа ХТ) у пациентов с ВП наблюдалась тенденция к повышению CCL2 (MCP-1) и CXCL8 (ИЛ-8);  $p = 0,063$  и  $p = 0,075$  соответственно. Известно, что эти хемокины включены в число ключевых цитокинов, инициирующих и усугубляющих воспаление посредством регуляции и миграции моноцитов/нейтрофилов соответственно [22], поэтому склонность к их повышению у детей с ВП заслуживает внимания. Одновременно с этим статистически значимые отличия установлены при сравнении концентрации хемокинов в ликворе. Так, на этапе окончания индукционного лечения у больных с ВП были выше уровни CXCL10 (IP-10) – в 3,7 раза, и CXCL12 (SDF-1 $\alpha$ ) – в 1,4 раза, в отличие от детей без ВП (рис. 1).

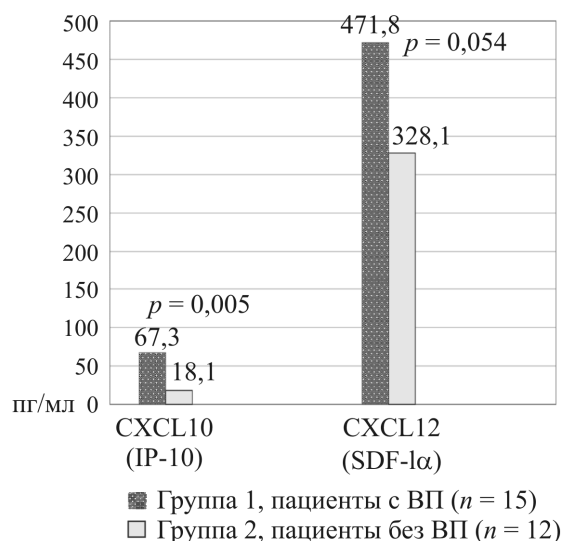


Рис. 1. Сравнительный анализ хемокинов CXCL10 (IP-10) и CXCL12 (SDF-1 $\alpha$ ) в ликворе у детей с ОЛЛ в зависимости от развития ВП на этапе завершения индукционной химиотерапии

Важно подчеркнуть, что оба хемокина значительно активируются при нейровоспалительных реакциях. CXCL10 (IP-10) представляет собой хемокин, обеспечивающий проникновение лейкоцитов в нейроны головного мозга, также установлена его роль при нейровоспалительных заболеваниях ЦНС [23]. Однако мало что известно об участии этого хемокина в патогенезе периферической полиневропатии, хотя в моделях на грызунах была показана повышенная экспрессия CXCL10 (IP-10) и его рецепторов в ганглиях дорсальных корешков и спинном мозге в процессе развития невропатической боли при очаговом поражении аксонов периферических нервов [24]. Хемокин CXCL12 (SDF-1 $\alpha$ ) широко экспрессируется в различных типах клеток и участвует во многих функциях нервной системы. В доклинических работах показано, что увеличение его в спинном мозге способствует хронической боли, вызванной химиотерапевтическими препаратами, за счет усиленной ноцицептивной синаптической передачи [13]. Результаты нашего исследования продемонстрировали существенное повышение уровня CXCL10 (IP-10) и CXCL12 (SDF-1 $\alpha$ ) в ликворе у детей с ВП, что может демонстрировать их значение в механизмах нейроиммунного взаимодействия при повреждении структур периферической нервной системы. В целом отмеченные нами факты о состоянии ИЛ и хемокинов у детей с ОЛЛ, получающих химиотерапию, дают основание для дальнейших исследований, направленных на определение роли цитокинов в молекулярных механизмах повреждения нервной ткани, индуцированных противоопухолевыми препаратами.

### Выводы

1. Результаты исследования свидетельствуют о высокой частоте встречаемости ВП у детей с ОЛЛ, развитие которой регистриро-

валось на индукционном этапе ХТ. Клиническая картина в основном характеризовалась сочетанием чувствительных и двигательных нарушений. Данные электрофизиологического исследования продемонстрировали признаки аксонального поражения малоберцовых нервов.

2. У пациентов с ОЛЛ, получающих ХТ, отмечалось повышение в плазме крови интерлейкинов, что может отображать неспецифическую реакцию цитокинов на пролиферацию опухолевых клеток и нейротоксическое воздействие противоопухолевых препаратов.

3. В группе детей, не развивших клинику ВП на фоне ХТ, выявлено сбалансированное повышение про- и противовоспалительных интерлейкинов в плазме крови, а также наличие тесной связи между ними, в отличие от пациентов с ВП. Соответственно, можно предположить, что дисбаланс между разнонаправленными механизмами иммунной системы вносит вклад в развитие ВП, а перевес в пользу противовоспалительных процессов может предупреждать манифестацию нейротоксического осложнения у онкологических больных, принимающих винкристин.

4. Значимое повышение содержания хемокинов CXCL10 (IP-10) и CXCL12 (SDF-1 $\alpha$ ) в ликворе у пациентов с ВП, вероятно, свидетельствует об их активации, что позволяет рассматривать эти цитокины в качестве биомаркеров поражения периферической нервной системы.

5. Расширение знаний о роли интерлейкинов и хемокинов в процессах формирования ВП у детей с ОЛЛ позволит использовать их в качестве возможных биологических маркеров для прогнозирования и ранней диагностики ВП, что поможет оптимизировать протоколы лечения детей в пользу снижения токсических эффектов химиотерапевтических препаратов.



## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Demidowicz E., Pogorzała M., Łęcka M., Żoźnowska H., Marjańska A., Kubicka M., Kuryło-Rafińska B., Czyżewski K., Dębski R., Kołtan A., Richert-Przygońska M., Styczyński J. Outcome of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Sixty Years of Progress. *Anticancer Res.* 2019; 39 (9): 5203–5207. DOI: 10.21873/anticancer.13717.
2. Cook J., Litzow M. Advances in Supportive Care for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2020; 15 (4): 276–293. DOI: 10.1007/s11899-020-00585-2.
3. Заева Г.Е., Валиев Т.Т., Гавриленко Т.Ф. и др. Отдаленные последствия терапии злокачественных опухолей у детей: 35-летний опыт клинических наблюдений. *Современная онкология* 2015; 18 (1): 55–60.
4. Inaba H., Mullighan C.G. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2020; 105 (11): 2524–2539. DOI: 10.3324/haematol.2020.247031.
5. Triarico S., Romano A., Attinà G., Capozza M.A., Maurizi P., Mastrangelo S., Ruggiero A. Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy (VIPN) in Pediatric Tumors: Mechanisms, Risk Factors, Strategies of Prevention and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (8): 4112. DOI: 10.3390/ijms22084112.
6. Zhou L., Ao L., Yan Y., Li W., Ye A., Hu Y., Fang W., Li Y. The Therapeutic Potential of Chemokines in the Treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Curr Drug Targets.* 2020; 21 (3): 288–301. DOI: 10.2174/1389450120666190906153652.
7. Qin B., Li Y., Liu X., Gong D., Zheng W. Notch activation enhances microglial CX3CR1/P38 MAPK pathway in rats model of vincristine-induced peripheral neuropathy. *Neurosci Lett.* 2020; 715: 134624. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.134624.
8. Starobova H., Monteleone M., Adolphe C. et al. Vincristine-induced peripheral neuropathy is driven by canonical NLRP3 activation and IL-1 $\beta$  release. *The Journal of experimental medicine* 2021; 218 (5): e20201452. DOI: 10.1084/jem.20201452.
9. Wang X.M., Lebký T.J., Brell J.M., Dorsey S.G. Discovering cytokines as targets for chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy. *Cytokine* 2012; 59 (1): 3–9. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.03.027.
10. Singh G., Singh A., Singh P., Bhatti R. Bergapten Ameliorates Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy by Inhibition of Inflammatory Cytokines and NF $\kappa$ B Signaling. *ACS Chem Neurosci* 2019; 10 (6): 3008–3017. DOI: 10.1021/acschemneuro.9b00206.
11. Gautam M., Ramanathan M. Saponins of *Tribulus terrestris* attenuated neuropathic pain induced with vincristine through central and peripheral mechanism. *Inflammopharmacology* 2019; 27 (4): 761–772. DOI: 10.1007/s10787-018-0502-0.
12. Lees J.G., Makker P.G.S., Tonkin R.S. et al. Immune-mediated processes implicated in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *European journal of cancer* 2017; 73: 22–29. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.12.006.
13. Xu T., Zhang X.L., Ou-Yang H.D., Li Z.Y., Liu C.C., Huang Z.Z., Xu J., Wei J.Y., Nie B.L., Ma C. et al. Epigenetic upregulation of CXCL12 expression mediates antitubulin chemotherapeutics-induced neuropathic pain. *Pain.* 2017; 158: 637–648. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000805.
14. Old E.A., Nadkarni S., Grist J., Gentry C., Bevan S., Kim K.W., Mogg A.J., Perretti M., Maccangio M. Monocytes expressing CX3CR1 orchestrate the development of vincristine-induced pain. *J Clin Invest.* 2014; 124 (5): 2023–36. DOI: 10.1172/JCI71389.
15. Fouda W., Aboyousséf A., Messiba B., Salman M., Taye A. New insights into the cytoprotective mechanism of nano curcumin on neuronal damage in a vincristine-induced neuropathic pain rat model. *Pak J Pharm Sci.* 2023; 36 (1): 149–157.

16. Острый лимфобластный лейкоз: клинические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/529\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/529_1).

17. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. November 27, 2017, available at: [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm).

18. Санадзе А.Г., Касаткина Л.Ф. Клиническая электромиография для практических неврологов. М.: Геотар-Медиа 2022; 80.

19. Tay N., Laakso E.L., Schweitzer D., Endersby R., Vetter I., Starobova H. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in children and adolescent cancer patients. *Front Mol Biosci.* 2022; 9: 1015746. DOI: 10.3389/fmolb.2022.1015746.

20. Капитальян О.А., Ушакова Л.Ю. Цитокины как универсальная система регуляции. *Медицинские новости* 2017; 9: 3–7.

21. 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.

22. Akhter N., Wilson A., Thomas R., Al-Rashed F., Kochumon S., Al-Roub A., Arefanian H., Al-Madboun A., Al-Mulla F., Ahmad R., Sindhu S. ROS/TNF- $\alpha$  Crosstalk Triggers the Expression of IL-8 and MCP-1 in Human Monocytic THP-1 Cells via the NF- $\kappa$ B and ERK1/2 Mediated Signaling. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (19): 10519. DOI: 10.3390/ijms221910519.

23. Michlmayr D., McKimmie C. Role of CXCL10 in central nervous system inflammation. *Int J Interferon Cytokine Mediator Res* 2014; 6: 1–18.

24. Bhangoo S., Ren D., Miller R.J., Henry K.J., Lineswala J., Hamdouchi C., Li B., Monaban P.E., Chan D.M., Ripsch M.S., White F.A. Delayed functional expression of neuronal chemokine receptors following focal nerve demyelination

in the rat: a mechanism for the development of chronic sensitization of peripheral nociceptors. *Mol Pain.* 2007; 3: 38. DOI: 10.1186/1744-8069-3-38.

## REFERENCES

1. Demidowicz E., Pogorzała M., Łęcka M., Żoźnowska H., Marjańska A., Kubicka M., Kuryło-Rafińska B., Czyżewski K., Dębski R., Kołtan A., Richert-Przygońska M., Styczyński J. Outcome of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Sixty Years of Progress. *Anticancer Res.* 2019; 39 (9): 5203–5207. DOI: 10.21873/anticancerres.13717.

2. Cook J., Litzow M. Advances in Supportive Care for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2020; 15 (4): 276–293. DOI: 10.1007/s11899-020-00585-2.

3. Zaeva G.E., Valiev T.T., Gavrilenko T.F. *i dr.* Otdalennye posledstviya terapii zlo-kachestvennykh opukholey u detey: 35-letniy opyt klinicheskikh nablyudeni. *Sovremennaya onkologiya* 2015; 18 (1): 55–60 (in Russian).

4. Inaba H., Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2020; 105 (11): 2524–2539. DOI: 10.3324/haematol.2020.247031.

5. Triarico S., Romano A., Attinà G., Capozza M.A., Maurizi P., Mastrangelo S., Ruggiero A. Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy (VIPN) in Pediatric Tumors: Mechanisms, Risk Factors, Strategies of Prevention and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (8): 4112. DOI: 10.3390/ijms22084112.

6. Zhou L., Ao L., Yan Y., Li W., Ye A., Hu Y., Fang W., Li Y. The Therapeutic Potential of Chemokines in the Treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Curr Drug Targets.* 2020; 21 (3): 288–301. DOI: 10.2174/1389450120666190906153652.

7. Qin B., Li Y., Liu X., Gong D., Zheng W. Notch activation enhances microglial CX3CR1/P38 MAPK pathway in rats model of vincris-

tine-induced peripheral neuropathy. *Neurosci Lett.* 2020; 715: 134624. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.134624.

8. Starobova H., Monteleone M., Adolphe C. et al. Vincristine-induced peripheral neuropathy is driven by canonical NLRP3 activation and IL-1 $\beta$  release. *The Journal of experimental medicine* 2021; 218 (5): e20201452. DOI: 10.1084/jem.20201452.

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

10. Singh G., Singh A., Singh P., Bhatti R. Bergapten Ameliorates Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy by Inhibition of Inflammatory Cytokines and NF $\kappa$ B Signaling. *ACS Chem Neurosci.* 2019; 10 (6): 3008–3017. DOI: 10.1021/acchemneuro.9b00206.

11. Gautam M., Ramanathan M. Saponins of *Tribulus terrestris* attenuated neuropathic pain induced with vincristine through central and peripheral mechanism. *Inflammopharmacology* 2019; 27 (4): 761–772. DOI: 10.1007/s10787-018-0502-0.

12. Lees J.G., Makker P.G.S., Tonkin R.S. et al. Immune-mediated processes implicated in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *European journal of cancer* 2017; 73: 22–29. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.12.006.

13. Xu T., Zhang X.L., Ou-Yang H.D., Li Z.Y., Liu C.C., Huang Z.Z., Xu J., Wei J.Y., Nie B.L., Ma C. et al. Epigenetic upregulation of CXCL12 expression mediates antitubulin chemotherapeutics-induced neuropathic pain. *Pain.* 2017; 158: 637–648. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000805.

14. Old E.A., Nadkarni S., Grist J., Gentry C., Bevan S., Kim K.W., Mogg A.J., Perretti M., Maccangio M. Monocytes expressing CX3CR1 orchestrate the development of vincristine-induced pain. *J Clin Invest.* 2014; 124 (5): 2023–36. DOI: 10.1172/JCI71389.

15. Fouda W., Aboyoussief A., Messiba B., Salman M., Taye A. New insights into the cytoprotective mechanism of nano curcumin on neuronal damage in a vincristine-induced neuropathic pain rat model. *Pak J Pharm Sci.* 2023; 36 (1): 149–157.

16. Ostryy limfoblastnyy leykoz: klinicheskie rekomendatsii. Moscow: Ministerstvo zdравookhraneniya Rossiyskoy Federatsii, available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/529\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/529_1) (in Russian).

17. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. November 27, 2017, available at: [https://ctep.cancer.gov/protocol-development/electronic\\_applications/ctc.htm](https://ctep.cancer.gov/protocol-development/electronic_applications/ctc.htm).

18. Sanadze A.G., Kasatkina L.F. Klinicheskaya elektromiografiya dlya prakticheskikh nevrologov. Moscow: Geotar-Media 2022; 80 (in Russian).

19. Tay N., Laakso E.L., Schweitzer D., Endersby R., Vetter I., Starobova H. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in children and adolescent cancer patients. *Front Mol Biosci.* 2022; 9: 1015746. DOI: 10.3389/fmolb.2022.1015746.

20. Kashtal'yan O.A., Ushakova L.Yu. Tsitokiny kak universal'naya sistema regulyatsii. *Meditsinskie novosti* 2017; 9: 3–7 (in Russian).

21. 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.

22. Akbter N., Wilson A., Thomas R., Al-Rashed F., Kochumon S., Al-Roub A., Arefanian H., Al-Madhboun A., Al-Mulla F., Ahmad R., Sindhu S. ROS/TNF- $\alpha$  Crosstalk Triggers the Expression of IL-8 and MCP-1 in Human Monocytic THP-1 Cells via the NF- $\kappa$ B and ERK1/2 Mediated Signaling. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (19): 10519. DOI: 10.3390/ijms221910519.

23. Michlmayr D., McKimmie C. Role of CXCL10 in central nervous system inflamma-

tion. *Int J Interferon Cytokine Mediator Res.* 2014; 6: 1–18.

24. Bhangoo S., Ren D., Miller R.J., Henry K.J., Lineswala J., Hamdouchi C., Li B., Monaban P.E., Chan D.M., Ripsch M.S., White F.A. Delayed functional expression of neuronal chemokine receptors following focal nerve demyelination in the rat: a mechanism for the development of chronic sensitization of peripheral nociceptors. *Mol Pain.* 2007; 3: 38. DOI: 10.1186/1744-8069-3-38.

**Финансирование.** Исследование проведено при поддержке Уральского государственного медицинского университета.

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

**Вклад авторов** равноценен.

Поступила: 15.09.2023

Одобрена: 20.09.2023

Принята к публикации: 22.09.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Значение интерлейкинов и хемокинов в развитии винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом / О.П. Ковтун, О.В. Корякина, В.В. Базарный, А.В. Резайкин // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 5. – С. 49–60. DOI: 10.17816/pmj40549-60

Please cite this article in English as: Kovtun O.P., Koryakina O.V., Bazarnyi V.V., Rezaikin A.V. Significance of interleukins and chemokines in development of vincristine polyneuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 5, pp. 49-60. DOI: 10.17816/pmj40549-60