



Оригинальная статья

# Регуляторы ангиогенеза при химиоиндуцированной периферической полинейропатии

Базарный В.В.<sup>1</sup> • Ковтун О.П.<sup>1</sup> • Корякина О.В.<sup>1,2</sup> • Копенкин М.А.<sup>1</sup> • Фечина Л.Г.<sup>2</sup>

**Базарный Владимир Викторович** – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. центральной научно-исследовательской лаборатории<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>. E-mail: vlad-bazarny@yandex.ru

**Ковтун Ольга Петровна** – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, ректор<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>. E-mail: usma@usma.ru

**Корякина Оксана Валерьевна** – канд. мед. наук, доцент кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики<sup>1</sup>; врач-невролог неврологического отделения<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4595-1024>

✉ 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3, Российская Федерация. Тел.: +7 (343) 231 92 73. E-mail: koryakina09@mail.ru

**Копенкин Максим Александрович** – мл. науч. сотр. центральной научно-исследовательской лаборатории<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6092-3734>. E-mail: maximkopenkin@yandex.ru

**Фечина Лариса Геннадьевна** – канд. мед. наук, заместитель главного врача по онкологии и гематологии<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1885-3912>. E-mail: fechinalg@mis66.ru

**Обоснование.** Химиоиндуцированная периферическая полинейропатия относится к основным нейротоксическим осложнениям при лечении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей. Патогенетические механизмы повреждения периферической нервной системы до конца не изучены, однако исследования показали участие факторов роста эндотелия сосудов.

**Цель** – оценить содержание уровня ангиогенных факторов роста в плазме крови у детей при ОЛЛ и определить их связь с формированием периферической полинейропатии, индуцированной винкристином.

**Материал и методы.** В одноцентровом проспективном исследовании участвовал 41 пациент в возрасте от 3 до 17 лет с ОЛЛ. Все пациенты получали химиотерапию по протоколу ALL-MB 2015. В зависимости от развития периферической полинейропатии, индуцированной винкристином, пациенты были разделены на две группы: в основную (n=22) вошли больные, имеющие неврологические признаки периферической полинейропатии, в группу сравнения (n=19) – дети без клинических симптомов поражения периферической нервной системы. Методом мультипараметрического иммунофлуоресцентного анализа в плазме крови определяли уровень ангиогенных факторов роста (VEGF-A, VEGF-D, PlGF-1, PDGF-BB).

**Результаты.** В течение 3-месячного периода наблюдения признаки периферической полинейропатии на фоне химиотерапии появились у 53,6% (n=22) детей. При этом у 72,7% (n=16) больных химиоиндуцированная периферическая полинейропатия характеризовалась сочетанием неврологических нарушений

с преобладанием моторных симптомов. Сравнительный анализ плазменных ангиогенных факторов роста в группах детей с ОЛЛ в зависимости от формирования периферической полинейропатии, индуцированной винкристином, показал, что у больных с химиоиндуцированной периферической полинейропатией в отличие от пациентов, не имеющих данных за поражение периферической нервной системы, установлено статистически значимое снижение фактора роста эндотелия сосудов А (Ме [Q1; Q3]: 178,20 [138,40; 228,45] и 558,50 [160,10; 650,0] соответственно, p<0,017). При оценке клинической ценности данного параметра диагностическая чувствительность составила 77,7%, а специфичность – 76,9%.

**Заключение.** Нами показана высокая клиническая ценность плазменного фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A), что позволяет рассматривать его как значимый биологический маркер нейротоксичности при периферической полинейропатии, вызванной винкристином.

**Ключевые слова:** острый лейкоз, дети, химиотерапия, нейротоксичность, ангиогенные факторы роста, полинейропатия

**Для цитирования:** Базарный ВВ, Ковтун ОП, Корякина ОВ, Копенкин МА, Фечина ЛГ. Регуляторы ангиогенеза при химиоиндуцированной периферической полинейропатии. Альманах клинической медицины. 2022;50. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-038.

Поступила 18.09.2022; доработана 18.10.2022; принята к публикации 20.10.2022; опубликована онлайн 27.10.2022

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница»; 620149, г. Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 32, Российская Федерация

**С**овременные высокоэффективные протоколы лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей значительно улучшили прогноз и повысили выживаемость пациентов [1, 2]. Однако применение полихимиотерапии сопровождается развитием серьезных побочных эффектов, проявления которых существенно ограничивают качество жизни пациентов. Среди нейротоксических осложнений противоопухолевых препаратов нередко регистрируют химиоиндуцированную периферическую полинейропатию (ХИПН), частота развития которой может достигать 90% [3, 4]. Основные клинические проявления заболевания характеризуются отдельными расстройствами или сочетанием двигательных, чувствительных и вегетативных симптомов различной степени выраженности и продолжительности. Высокая распространенность ХИПН, присоединение неврологических нарушений к основному онкологическому заболеванию, отсутствие эффективных методов профилактики и лечения усугубляют тяжесть состояния больных и влияют на прогноз [5].

В настоящее время диагностика ХИПН основана на комплексе клиничко-инструментальных методов. Однако возможности существующих опросников, шкал и нейрофизиологических исследований ограничены в плане определения доклинических проявлений полинейропатии, оценки степени тяжести и прогнозирования токсического осложнения [6]. И хотя спектр специфических лабораторных диагностических методов лимитирован и еще не сформировалась концепция лабораторного мониторинга пациентов с ХИПН, актуальным направлением видится поиск доступных и информативных биологических маркеров нейротоксичности химиотерапевтических препаратов, что необходимо для понимания патогенетической основы повреждения нервной ткани и разработки новых диагностических подходов.

Цель исследования – оценить содержание уровня ангиогенных факторов роста в плазме крови у детей при ОЛЛ и определить их связь с формированием периферической полинейропатии, индуцированной винкристином.

## Материал и методы

В одноцентровом проспективном исследовании принял участие 41 пациент в возрасте от 3 до 17 лет с ОЛЛ. Диагноз был поставлен на основании стандартных диагностических критериев, включающих иммунофенотип blasts и молекулярно-генетические исследования. Больные

находились на лечении в Областной детской клинической больнице (ОДКБ) г. Екатеринбурга в период с 2019 по 2021 г. Все дети получали специфическое лечение по протоколу ALL-MB 2015 (Acute Lymphoblastic Leukemia Moscow-Berlin 2015 – Кооперативная группа «Москва – Берлин» по исследованию острого лимфобластного лейкоза у детей). Критериями исключения служили критическое состояние по основному заболеванию, органическое поражение центральной нервной системы.

За период наблюдения, продолжительность которого составила 3 месяца, на фоне проводимой химиотерапии пациенты были разделены на две группы: основную (n = 22) составили больные с ОЛЛ, имеющие проявления периферической полинейропатии, группу сравнения (n = 19) – дети с ОЛЛ без клинических симптомов поражения периферической нервной системы. По полу и возрасту пациенты в группах были сопоставимы, что оценивалось с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона.

В исследуемых группах оценивали неврологический статус по общепринятой методике, первый осмотр проводили при поступлении пациентов в стационар (до назначения химиотерапии), повторный осмотр – при появлении жалоб неврологического характера, а в группе детей без клинических проявлений ХИПН – на 36-й день химиотерапии. Степень тяжести нейротоксичности определяли по шкале Национального института онкологии США Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) v.5.0 от 2017 г. [7]. У детей с клиникой периферической полинейропатии диагноз был подтвержден с помощью стандартного электронейромиографического исследования.

Методом мультипараметрического иммунофлуоресцентного анализа с магнитными микросферами (технология xMAP, Luminex 200, США) с использованием тест-системы ProcartaPlex Human Cytokine/Chemokine (Invitrogen, США) в плазме крови определяли содержание фактора роста эндотелия сосудов А (vascular endothelial growth factor (VEGF)-A), фактора роста эндотелия сосудов D (VEGF-D), плацентарного фактора роста (placental growth factor, PlGF) и тромбоцитарного фактора роста ВВ (platelet-derived growth factor (PDGF)-BB). Оценку уровня перечисленных показателей выполняли на следующих этапах: исследование 1 – до начала химиотерапии, исследование 2 – индукция ремиссии (36-й день химиотерапии), исследование 3 – консолидация ремиссии (85-й день химиотерапии).



Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ОДКБ (протокол № 8 от 23.11.2021). От законных представителей пациентов получены информированные согласия на участие в исследовании.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на основе принципов вариационной статистики. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Совокупности количественных лабораторных показателей описывались при помощи значений медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3]. Статистическая значимость в независимых выборках оценивалась с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Для выявления различий в связанных выборках применялся критерий Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Для определения диагностических характеристик изучаемых показателей рассчитывали диагностическую чувствительность и специфичность. Для оценки диагностической эффективности использовали ROC-анализ. Статистический анализ выполняли при помощи программных средств Microsoft Excel (Office 2019), MedCalc (версия 20.113).

## Результаты

В исследовании участвовал 41 ребенок с впервые выявленным ОЛЛ в возрасте от 3 до 17 лет (медиана 4 [3; 8] года). Преобладали пациенты с В-клеточным вариантом заболевания – 92,7% ( $n = 38$ ). Все дети получили химиотерапию по протоколу ALL-MB 2015. За период наблюдения на фоне лечения у 22 (53,6%) пациентов появились признаки периферической полинейропатии, эти пациенты составили основную группу. Больных, не имеющих симптомов поражения нервной системы, было 19 (46,4%), эти дети вошли в группу сравнения.

У пациентов с ХИПН в большинстве случаев ( $n = 20$ ) дебют неврологических нарушений отмечался на индукционном этапе (медиана 17,5 [11,7; 28,0] дня), у 2 детей – в период реиндукции консолидации 1. Суммарная доза винкристина, на фоне которой появились первые клинические признаки, составила 3,1 [1,4; 5,4] мг/м<sup>2</sup>. У 16 (72,7%) больных периферическая полинейропатия характеризовалась сочетанием неврологических расстройств, у 6 (27,3%) присутствовал в виде изолированного нарушения (табл. 1).

У большинства пациентов наблюдались симптомы моторной нейропатии – 90,9% ( $n = 20$ ). Основной жалобой у каждого ребенка была мышечная слабость в нижних конечностях,

**Таблица 1.** Характеристика неврологических нарушений при периферической полинейропатии, индуцированной винкристином

Неврологические нарушения	Количество больных, абс. (%) ( $n = 22$ )
Сочетанный характер	16 (72,7)
моторные и сенсорные	10 (45,5)
моторные, сенсорные и вегетативные	4 (18,3)
сенсорные и вегетативные	1 (4,5)
моторные и вегетативные	1 (4,5)
Изолированный характер	6 (27,3)
моторные	5 (22,7)
сенсорные	1 (4,5)

приводящая к нарушению походки ( $n = 16$ ). При этом в 3 наблюдениях расстройство функции нижних конечностей значительно влияло на повседневную двигательную активность и проявлялось невозможностью стояния и ходьбы без посторонней помощи. У 3 детей отмечалась мышечная слабость в верхних конечностях с нарушением мелкой моторики. Продолжительность моторных симптомов составила 27,5 [15,5; 30,0] дня с полным их купированием, у 3 больных наблюдалось формирование остаточных явлений по типу нижнего периферического парапареза. Признаки сенсорной нейропатии определялись у 16 больных и проявлялись болью в нижних конечностях ( $n = 13$ ), нижней челюсти ( $n = 4$ ), чувством «онемения» в верхних конечностях ( $n = 2$ ). При оценке боли по визуально-аналоговой шкале интенсивность составила 6 [4,0; 7,7] баллов. При этом болевой синдром контролировался анальгетиками у 11 пациентов, из них трое получали наркотические анальгетики. Продолжительность сенсорных расстройств составила 14,5 [9,2; 21,5] дня. Вегетативные нарушения наблюдались у 6 пациентов в виде кишечной дисфункции с запорами и метеоризмом в течение 10 [10,0; 13,0] дней.

При оценке степени тяжести нейротоксичности по шкале NCI-CTCAE больные распределились следующим образом: 1-я степень определена у 2, 2-я степень – у 14, 3-я степень – у 6 пациентов.

У 20 больных с клиникой ХИПН по данным электронейромиографического исследования выявлялись признаки поражения периферических нервов (табл. 2). Необходимо отметить,

**Таблица 2.** Распределение периферической полинейропатии, индуцированной винкристином, в зависимости от типов и характера поражения периферических нервов по результатам электронейромиографии

Признак	Количество больных, абс. (%) (n=20)
<b>Тип поражения</b>	
аксональный	17 (85)
аксонально-демиелинизирующий	5 (25)
<b>Наименование поврежденного нерва</b>	
малоберцовый	20 (100)
большеберцовый	3 (15)
срединный	1 (5)
локтевой	1 (5)
<b>Наименование поврежденных волокон</b>	
моторные	20 (100)
сенсорные	4 (20)

что по результатам электронейромиографического исследования доминировало поражение моторных волокон с вовлечением малоберцовых нервов у всех детей, большеберцовых нервов у 3 и периферических нервов верхних конечностей (срединных и локтевого) у 1 ребенка. При этом преобладал аксональный тип поражения (n = 17). Сенсорная нейропатия по результатам нейрофизиологического исследования определялась только у 4 пациентов с поражением малоберцовых нервов, у одного ребенка дополнительно выявлялось вовлечение срединных нервов с локтевым.

При анализе изучаемых ангиогенных факторов роста в плазме крови у детей с ОЛЛ в обеих группах в динамике отмечалась тенденция к повышению большинства показателей со статистически значимым увеличением уровня (VEGF-D, PlGF-1, PDGF-BB). Исключение составил показатель VEGF-A, уровень которого менялся со снижением на 36-й день лечения и последующим его повышением преимущественно в группе детей, не имеющих ХИПН (табл. 3 и 4).

Дополнительно проведено сравнение ангиогенных факторов роста в зависимости от формирования периферической полинейропатии, индуцированной винкристином (табл. 5). При этом отмечено, что у детей с полинейропатией (основная группа) в отличие от пациентов, у которых не сформировались неврологические

расстройства (группа сравнения), при исследовании 3 (85-й день химиотерапии) регистрировалось трехкратное снижение показателя VEGF-A ( $p < 0,017$ ).

С учетом того, что уровень VEGF-A в плазме крови статистически значимо отличался у больных с ХИПН, для данного параметра был выполнен анализ клинической ценности, включавший определение диагностической чувствительности, диагностической специфичности и интегрального показателя AUC. Установлено, что на этапе консолидации ремиссии (85-й день химиотерапии) при значении уровня VEGF-A  $\leq 232,4$  пкг/мл для определения пациентов с периферической полинейропатией и без нее чувствительность составила 77,7%, специфичность – 76,9%, AUC – 0,76. Остальные параметры имели AUC менее 0,7, что не позволяет рассматривать их в качестве диагностических тестов.

## Обсуждение

Химиотерапия – основной и доступный метод лечения онкогематологических заболеваний у детей. В последние годы разработаны высокоэффективные терапевтические протоколы, что привело к снижению рецидивов и позволило достичь 5-летней выживаемости 80% и более [1]. Вместе с тем с применением противоопухолевых препаратов связаны токсические реакции, при которых происходит поражение нервной системы [8]. В педиатрические протоколы лечения онкогематологических заболеваний входит алкалоид барвинка винкристин. Его применение способствует остановке митоза, приводящей

**Таблица 3.** Сравнительный анализ ангиогенных факторов роста в плазме крови у детей основной группы на фоне химиотерапии в динамике исследования

Показатель, пкг/мл, Me [Q1; Q3]	Исследование 1	Исследование 2	Исследование 3	Значение p
VEGF-A	165,69 [38,10; 433,50]	127,00 [65,50; 186,70]	178,20 [138,40; 228,45]	$p_1 = 0,601$ $p_2 = 0,134$
VEGF-D	16,40 [2,00; 26,82]	59,90 [16,53; 68,55]	28,40 [14,70; 61,20]	$p_1 = 0,0002$ $p_2 = 0,111$
PlGF-1	98,70 [42,37; 134,30]	123,20 [84,15; 196,25]	210,10 [142,60; 239,95]	$p_1 = 0,019$ $p_2 = 0,002$
PDGF-BB	684,20 [393,22; 1207,37]	1272,20 [740,50; 2166,65]	2730,90 [1548,85; 3285,85]	$p_1 = 0,0004$ $p_2 = 0,0001$

Исследование 1 – до начала химиотерапии, исследование 2 – индукция ремиссии (36-й день химиотерапии), исследование 3 – консолидация ремиссии (85-й день химиотерапии)

$p_1$  – сравнение показателей в группах «исследование 1» и «исследование 2»

$p_2$  – сравнение показателей в группах «исследование 2» и «исследование 3»



**Таблица 4.** Сравнительный анализ ангиогенных факторов роста в плазме крови у детей группы сравнения на фоне химиотерапии в динамике исследования

Показатель, пкг/мл, Me [Q1; Q3]	Исследование 1	Исследование 2	Исследование 3	Значение $p$
VEGF-A	150,40 [35,05; 375,30]	120,70 [95,65; 425,97]	558,50 [160,10; 650,0]	$p_1=0,452$ $p_2=0,011$
VEGF-D	7,80 [0,00; 16,56]	28,10 [13,02; 56,60]	15,20 [5,50; 28,40]	$p_1=0,029$ $p_2=0,178$
PIGF-1	55,80 [11,95; 171,85]	130,80 [59,27; 204,80]	187,70 [172,80; 207,50]	$p_1=0,082$ $p_2=0,001$
PDGF-BB	651,00 [261,55; 798,33]	1341,44 [858,60; 1562,30]	1719,30 [1309,20; 2921,30]	$p_1=0,0008$ $p_2=0,009$

Исследование 1 – до начала химиотерапии, исследование 2 – индукция ремиссии (36-й день химиотерапии), исследование 3 – консолидация ремиссии (85-й день химиотерапии)

$p_1$  – сравнение показателей в группах «исследование 1» и «исследование 2»

$p_2$  – сравнение показателей в группах «исследование 2» и «исследование 3»

к гибели клеток в метафазе, что достигается за счет нарушения образования микротрубочек митотического веретена [9]. Воздействие винкристина на микротрубочки, представляющие собой важный компонент аксонов нервных клеток, функционирующих в качестве везикулярноопосредованного транспорта, приводит к аксонопатии [10]. У 80% пациентов периферическая полинейропатия, индуцированная винкристином, развивается во время лечения, но она может влиять на качество жизни и спустя годы после завершения терапии [4, 6].

По результатам проведенного нами исследования частота встречаемости винкристин-индуцированной периферической полинейропатии составила 53,6%. Следует отметить, что по данным литературы распространенность указанного осложнения значительно варьирует – от 10 до 100% [4, 11]. Такой широкий диапазон связывают с отсутствием стандартизированного подхода в диагностике, применением многочисленных методов оценки, которые имеют противоречивые данные в отношении доказательств их надежности и достоверности, – все это затрудняет установление частоты встречаемости периферической полинейропатии, особенно в детской практике [11–13].

Винкристин-индуцированная полинейропатия относится к дозозависимым осложнениям. Тем не менее изучение влияния дозы на развитие и степень тяжести периферической полинейропатии не дало убедительных доказательств, и кумулятивная доза, способная вызывать неврологические нарушения, варьирует от 2 до 15 мг [11,

14]. По результатам нашего исследования клинические проявления отмечались преимущественно во время индукционного этапа лечения при суммарной дозе винкристина 3,1 [1,4; 5,4] мг.

Периферическая полинейропатия, индуцированная винкристином, характеризуется широким спектром неврологических симптомов, которые можно разделить на три категории: сенсорные, моторные и вегетативные. Наиболее часто поражаются сенсорные и моторные волокна периферических нервов. Важно отметить, что ряд исследователей показал разницу между детьми и взрослыми по типам поражения нервов с преобладанием моторной нейропатии у детей и сенсорной у взрослых [15, 16]. Сенсорная нейропатия проявляется парестезиями, нейропатической болью, онемением, нарушением температурной и вибрационной чувствительности. При моторной нейропатии возникает слабость конечностей, что приводит к расстройству походки или мелкой моторики, снижаются сухожильные рефлексы, нарушается равновесие. Вегетативная, или автономная нейропатия регистрируется реже и сопровождается запорами, паралитической непроходимостью кишечника, недержанием или задержкой мочи, ортостатической гипотензией [17]. В нашем исследовании у больных с периферической полинейропатией, индуцированной винкристином, отмечено сочетание чувствительных и двигательных нарушений с преобладанием последних. Моторная нейропатия проявлялась развитием дистальных парезов нижних конечностей, приводящих в большинстве случаев к нарушению походки. Боль в нижних конечностях была ведущим симптомом при сенсорной нейропатии. По шкале токсичности NCI-CTCAE преобладали пациенты с неврологическими расстройствами 2-й степени тяжести.

Сегодня оценка нервной проводимости с помощью нейрофизиологического метода считается наиболее информативным способом диагностики периферической нейропатии, индуцированной винкристином [18, 19]. Однако проведение электронейромиографического исследования у детей имеет ряд ограничений, связанных с болезненностью и длительностью выполнения процедуры.

При анализе литературы мы отметили, что в настоящее время недостаточно надежных биологических маркеров нейротоксичности при ХИПН. Патогенетические механизмы, лежащие в ее основе, сложны и до конца не выяснены. В последние годы активно изучается участие

**Таблица 5.** Сравнительный анализ ангиогенных факторов роста в плазме крови у детей с острым лимфобластным лейкозом в зависимости от наличия химиоиндуцированной периферической полинейропатии

Показатель, пкг/мл, Me [Q1; Q3]	Основная группа (n=22)	Группа сравнения (n=19)	Значение <i>p</i>
<b>Исследование 1</b>			
VEGF-A	165,69 [38,10; 433,50]	150,40 [35,05; 375,30]	0,600
VEGF-D	16,40 [2,00; 26,82]	7,80 [0,00; 16,56]	0,166
PIGF-1	98,70 [42,37; 134,30]	55,80 [11,95; 171,85]	0,513
PDGF-BB	684,20 [393,22; 1207,37]	651,00 [261,55; 798,33]	0,260
<b>Исследование 2</b>			
VEGF-A	127,00 [65,50; 186,70]	120,70 [95,65; 425,97]	0,597
VEGF-D	59,90 [16,53; 68,55]	28,10 [13,02; 56,60]	0,453
PIGF-1	123,20 [84,15; 196,25]	130,80 [59,27; 204,80]	0,955
PDGF-BB	1272,20 [740,50; 2166,65]	1341,44 [858,60; 1562,30]	0,560
<b>Исследование 3</b>			
VEGF-A	178,20 [138,40; 228,45]	558,50 [160,10; 650,0]	0,017
VEGF-D	28,40 [14,70; 61,20]	15,20 [5,50; 28,40]	0,056
PIGF-1	210,10 [142,60; 239,95]	187,70 [172,80; 207,50]	0,495
PDGF-BB	2730,90 [1548,85; 3285,85]	1719,30 [1309,20; 2921,30]	0,138

Исследование 1 – до начала химиотерапии, исследование 2 – индукция ремиссии (36-й день химиотерапии), исследование 3 – консолидация ремиссии (85-й день химиотерапии)

цитокинов в реализации токсических эффектов на нервную ткань [20, 21]. В патогенезе поражения периферической нервной системы, связанной с винкристином, также выявлен вклад различных компонентов иммунной системы [20, 22]. В ранее проведенном исследовании мы показали изменение уровня цитокинов/хемокинов в крови – CXCL10 (IP-10 – интерферон-гамма индуцибельный протеин), CXCL12 (SDF-1 $\alpha$  – фактор стромальных клеток) и SCF (фактор стволовых клеток) в процессе химиотерапии ОЛЛ у детей. Предположительно, данные биологические маркеры могут иметь как патогенетическое, так и диагностическое значение при периферической полинейропатии, вызванной винкристином [23, 24]. В продолжение этой научной работы мы рассматриваем другую патогенетическую

закономерность – нарушение продукции ангиогенных факторов роста при винкристин-индуцированной периферической полинейропатии.

Значение одного из ключевых биологических маркеров – фактора роста эндотелия сосудов (васкулоэндотелиальный фактор – VEGF) при нормальном и опухолевом ангиогенезе обсуждается многими исследователями [25, 26]. С точки зрения эволюции VEGF появился в нервной системе примитивных организмов, у которых отсутствовала развитая сосудистая сеть, что определяет его независимую от сосудов активность [27]. Имеются научные данные, которые указывают на многообразный спектр эффектов VEGF-A на нервные клетки. При этом отмечено, что VEGF-A имеет прямой нейротрофический эффект в норме и при патологии нервной системы, а в качестве фактора проницаемости модулирует функцию гематоэнцефалического барьера [28, 29]. Поводом для изучения VEGF-A при ХИПН стали результаты экспериментального исследования на мышах с использованием селективных блокаторов васкулоэндотелиального фактора и его рецепторов (VEGFR). В одной из исследовательских работ показано, что у мышей с нейропатией, индуцированной оксалиплатином, в дорсальном роге спинного мозга была увеличена экспрессия VEGF-A в астроцитах, в то время как его рецептор VEGFR-1 в основном обнаруживался в нейронах. Это позволило предположить перекрестную связь между астроцитами и нейронами, опосредованную VEGF-A/VEGFR-1, в патогенезе нейропатической боли [30]. Таким образом, в работе [30] была установлена роль системы VEGF-A/VEGFR-1 в развитии химиоиндуцированной периферической полинейропатии. В этой связи мы задались вопросом, могут ли факторы роста эндотелия сосудов и другие ангиогенные факторы роста иметь значение в лабораторном мониторинге пациентов с периферической полинейропатией, индуцированной винкристином, что и определило цель нашего исследования.

При оценке содержания в крови детей с ОЛЛ, получающих химиотерапию, особой группы цитокинов – ангиогенных факторов роста – отмечено, что большинство из них (VEGF-D, PIGF-1, PDGF-BB) имели тенденцию к нарастанию при динамическом исследовании в группе больных, у которых сформировалась ХИПН. В то же время у пациентов с ОЛЛ без признаков поражения периферической нервной системы также отмечалось повышение всех параметров в динамике. Полученные данные по увеличению содержания



плазменных ангиогенных факторов роста у больных ОЛЛ, вероятно, определяются взаимодействием между лейкозными клетками и эндотелиоцитами с участием регуляторов ангиогенеза [29, 31]. Содержание плазменного VEGF-A имело иную динамику – показатели снижались в группе больных, имеющих периферическую полинейропатию, индуцированную винкристином. Это согласуется с данными литературы о повышении уровня ростового фактора в клетках нервной ткани [29]. По всей видимости, для ХИПН характерно нарушение баланса внутриклеточного и плазменного уровней VEGF-A. С точки зрения клинической ценности данного показателя важно подчеркнуть его высокую диагностическую чувствительность и специфичность для определения периферической полинейропатии, индуцированной винкристином. Вместе с тем определенно сопоставить полученные данные с общей популяцией больных с гемобластозами невозможно – это сопряжено с необходимостью проведения дальнейших исследований. Подчеркнем: изучение механизмов регуляции ангиогенеза при химиотерапии ОЛЛ позволяет расширить представления о патогенетических закономерностях ХИПН и разработать новые диагностические подходы.

## Дополнительная информация

### Финансирование

Исследование проведено при поддержке ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет».

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Участие авторов

В.В. Базарный – концепция исследования, анализ и интерпретация результатов, написание текста; О.П. Ковтун – концепция исследования, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; О.В. Корякина – концепция и дизайн исследования, набор материала, проведение клинического обследования, анализ

## Заключение

ХИПН считается распространенным побочным эффектом при лечении ОЛЛ у детей. Однако мало что известно о достоверной частоте встречаемости, тяжести и клинических особенностях этого нейротоксического осложнения, отчасти из-за сложности точного выявления нейропатии.

В проведенном нами исследовании показано, что при развитии периферической полинейропатии, индуцированной винкристином, в процессе лечения ОЛЛ у детей выявлено повышение практически всех изучаемых ангиогенных факторов роста (VEGF-D, PlGF-1, PDGF-BB). Важно отметить, что снижение в плазме крови уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A) позволяет рассматривать его как значимый биомаркер нейротоксичности, поскольку нами установлена высокая клиническая ценность данного параметра в диагностике периферической полинейропатии, индуцированной винкристином. Полученные данные определяют целесообразность продолжения исследования ангиогенных факторов роста как инструмента лабораторного мониторинга пациентов с ОЛЛ в целях диагностики нейротоксических осложнений химиотерапии. ©

и интерпретация результатов, поиск литературы, написание текста; М.А. Копенкин – статистическая обработка данных, анализ и интерпретация результатов; Л.Г. Фечина – интерпретация клинических результатов, редактирование текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

### Благодарности

Авторы выражают искреннюю признательность канд. мед. наук, ст. науч. сотр. Л.Г. Полушиной и мл. науч. сотр. А.Ю. Максимовой за помощь в проведении лабораторных исследований.

## Литература / References

1. Румянцев А.Г. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2016;95(4):11–22. [Rumyantsev AG. [Evolution of acute lymphoblastic leukemia treatment in children]. *Pediatrics* n.a. G.N. Speransky. 2016;95(4):11–22. Russian.]
2. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2020;105(11):2524–2539. doi: 10.3324/haematol.2020.247031.
3. Molassiotis A, Cheng HL, Lopez V, Au JSK, Chan A, Bandla A, Leung KT, Li YC, Wong KH, Suen LKP, Chan CW, Yorke J, Farrell C, Sundar R. Are we mis-estimating chemotherapy-induced peripheral neuropathy? Analysis of assessment methodologies from a prospective, multinational, longitudinal cohort study of patients receiving neurotoxic chemotherapy. *BMC Cancer*. 2019;19(1):132. doi: 10.1186/s12885-019-5302-4.
4. Nama N, Barker MK, Kwan C, Sabarre C, Solimano V, Rankin A, Raabe J, Ross CJ, Carleton B, Zwicker JG, Rassekh SR. Vincristine-induced peripheral neurotoxicity: A prospective cohort. *Pediatr Hematol Oncol*. 2020;37(1):15–28. doi: 10.1080/08880018.2019.1677832.
5. Zajczkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, Wrzosek A, Mika J, Wordliczek J. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1451. doi: 10.3390/ijms20061451.



6. Tunjungsari DA, Gunawan PI, Ugrasena IDG. Risk factors of vincristine-induced peripheral neuropathy in acute lymphoblastic leukaemia children. *J Med Invest.* 2021;68(3.4):232–237. doi: 10.2152/jmi.68.232.
7. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [Internet]. Updated 2021 Apr 19. Available from: [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm).
8. Щугарева ЛМ, Иова АС, Иванова ОВ, Бойченко ЭГ, Гарбузова ИА, Станчева НВ, Бондаренко СН, Хуторная ТА, Зубаровская ЛС. Неврологические осложнения при острой лейкемии у детей. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2014;8(4):60–68. [Shchugareva LM, Iova AS, Ivanova OV, Boychenko EG, Garbuzova IA, Stancheva NV, Bondarenko SN, Khutornaya TA, Zubarovskaya LS. [Neurological complications in acute leukemia in children]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2014;8(4):60–68. Russian.]
9. Jordan MA, Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(4):253–265. doi: 10.1038/nrc1317.
10. Chan SY, Worth R, Ochs S. Block of axoplasmic transport in vitro by vinca alkaloids. *J Neurobiol.* 1980;11(3):251–264. doi: 10.1002/neu.480110304.
11. Lavoie Smith EM, Li L, Chiang C, Thomas K, Hutchinson RJ, Wells EM, Ho RH, Skiles J, Chakraborty A, Bridges CM, Renbarger J. Patterns and severity of vincristine-induced peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Peripher Nerv Syst.* 2015;20(1):37–46. doi: 10.1111/jns.12114.
12. McCrary JM, Goldstein D, Boyle F, Cox K, Grimson P, Kiernan MC, Krishnan AV, Lewis CR, Webber K, Baron-Hay S, Horvath L, Park SB; IN FOCUS Delphi working party. Optimal clinical assessment strategies for chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a systematic review and Delphi survey. *Support Care Cancer.* 2017;25(11):3485–3493. doi: 10.1007/s00520-017-3772-y.
13. Yıldız FG, Temucin ÇM. Vincristine-induced neurotoxicity: electrophysiological features in children. *Neurol Res.* 2016;38(2):124–129. doi: 10.1080/01616412.2016.1139321.
14. van de Velde ME, Kaspers GJL, Abbink FCH, Twisk JWR, van der Sluis IM, van den Bos C, van den Heuvel-Eibrink MM, Segers H, Chantrain C, van der Werff Ten Bosch J, Willems L, van den Berg MH. Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy in Pediatric Oncology: A Randomized Controlled Trial Comparing Push Injections with One-Hour Infusions (The VINCA Trial). *Cancers (Basel).* 2020;12(12):3745. doi: 10.3390/cancers12123745.
15. Gilchrist L. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in pediatric cancer patients. *Semin Pediatr Neurol.* 2012;19(1):9–17. doi: 10.1016/j.spen.2012.02.011.
16. Bakogeorgos M, Georgoulas V. Risk-reduction and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017;17(11):1045–1060. doi: 10.1080/14737140.2017.1374856.
17. Madsen ML, Due H, Ejskjær N, Jensen P, Madsen J, Dybkær K. Aspects of vincristine-induced neuropathy in hematologic malignancies: a systematic review. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019;84(3):471–485. doi: 10.1007/s00280-019-03884-5.
18. Kavcic M, Koritnik B, Krzan M, Velikonja O, Prelog T, Stefanovic M, Debeljak M, Jazbec J. Electrophysiological Studies to Detect Peripheral Neuropathy in Children Treated With Vincristine. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017;39(4):266–271. doi: 10.1097/MPH.0000000000000825.
19. Courtemanche H, Magot A, Ollivier Y, Rialland F, Leclair-Visonneau L, Fayet G, Camdesançhè JP, Péréon Y. Vincristine-induced neuropathy: Atypical electrophysiological patterns in children. *Muscle Nerve.* 2015;52(6):981–985. doi: 10.1002/mus.24647.
20. Starobova H, Monteleone M, Adolphe C, Batoon L, Sandrock CJ, Tay B, Deus JR, Smith AV, Mueller A, Nadar El, Lawrence GP, Mayor A, Tolson E, Levesque JP, Pettit AR, Wainwright BJ, Schroder K, Vetter I. Vincristine-induced peripheral neuropathy is driven by canonical NLRP3 activation and IL-1 $\beta$  release. *J Exp Med.* 2021;218(5):e20201452. doi: 10.1084/jem.20201452.
21. Fumagalli G, Monza L, Cavaletti G, Rigolio R, Merzagalli 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. Triarico S, Romano A, Attinà G, Capozza MA, 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.
23. Базарный ВВ, Ковтун ОП, Корякина ОВ, Полушина ЛГ, Максимова АЮ. Исследование цитокинового профиля ликвора при нейротоксических осложнениях химиотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей. *Биомедицинская химия.* 2021;67(4):374–377. doi: 10.18097/PBMC20216704374. [Bazarnyi VV, Kovtun OP, Koryakina OV, Polushina LG, Maksimova AYU. A pilot study of cytokine profile in cerebrospinal fluid of children with acute lymphocytic leukemia and neurotoxic side effects of chemotherapy. *Biomeditsinskaya Khimiya [Biomedical Chemistry].* 2021;67(4):374–377. Russian. doi: 10.18097/PBMC20216704374.]
24. Ковтун ОП, Корякина ОВ, Базарный ВВ, Фечина ЛГ. Клинико-диагностическое значение цитокинового профиля в плазме крови и ликворе у детей с острым лимфобластным лейкозом при формировании винкрестин-индуцированной периферической полиневропатии. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2022;101(3):134–142. doi: 10.24110/0031-403X-2022-101-3-134-142. [Kovtun OP, Koryakina OV, Bazarnyi VV, Fechina LG. [The clinical and diagnostic value of the cytokine profile in blood plasma and cerebrospinal fluid in children with vincristin-induced peripheral neuropathy in acute lymphoblastic leukemia]. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky.* 2022;101(3):134–142. Russian. doi: 10.24110/0031-403X-2022-101-3-134-142.]
25. Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, Mărginean M, Mihu C, Istrate M, Moldovan IM, Roman AL, Mihu CM. Vascular endothelial growth factor (VEGF) – key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol.* 2018;59(2):455–467.
26. Lical PM, Graziani G. Therapeutic implication of vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR-1) targeting in cancer cells and tumor microenvironment by competitive and non-competitive inhibitors. *Pharmacol Res.* 2018;136:97–107. doi: 10.1016/j.phrs.2018.08.023.
27. Ponnambalam S, Alberghina M. Evolution of the VEGF-regulated vascular network from a neural guidance system. *Mol Neurobiol.* 2011;43(3):192–206. doi: 10.1007/s12035-011-8167-3.
28. Gupta R, Ambasta RK, Kumar P. Autophagy and apoptosis cascade: which is more prominent in neuronal death? *Cell Mol Life Sci.* 2021;78(24):8001–8047. doi: 10.1007/s00018-021-04004-4.
29. Lange C, Storkebaum E, de Almodóvar CR, Dewerchin M, Carmeliet P. Vascular endothelial growth factor: a neurovascular target in neurological diseases. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(8):439–454. doi: 10.1038/nrneurol.2016.88.
30. Micheli L, Parisio C, Lucarini E, Vona A, Toti A, Pacini A, Mello T, Boccella S, Ricciardi F, Maiorone S, Graziani G, Lical PM, Failli P, Ghelardini C, Di Cesare Mannelli L. VEGF-A/VEGFR-1 signalling and chemotherapy-induced neuropathic pain: therapeutic potential of a novel anti-VEGFR-1 monoclonal antibody. *J Exp Clin Cancer Res.* 2021;40(1):320. doi: 10.1186/s13046-021-02127-x.
31. Okamoto S, Miyano K, Kitakaze K, Kato H, Yamauchi A, Kajikawa M, Itsumi M, Kawai C, Kuribayashi F. Coculture in vitro with endothelial cells induces cytarabine resistance of acute myeloid leukemia cells in a VEGF-A/VEGFR-2 signaling-independent manner. *Biochem Biophys Res Commun.* 2022;587:78–84. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.11.090.





# Regulators of angiogenesis in chemotherapy-induced peripheral neuropathy

V.V. Bazarnyi<sup>1</sup> • O.P. Kovtun<sup>1</sup> • O.V. Koryakina<sup>1,2</sup> • M.A. Kopenkin<sup>1</sup> • L.G. Fechina<sup>2</sup>

**Background:** Chemotherapy-induced peripheral polyneuropathy is a major neurotoxicity of treatment for acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children. Pathophysiological mechanisms of the injury of peripheral neural system are not fully investigated; however, some studies have shown the involvement of vascular endothelial growth factors.

**Aim:** To evaluate plasma levels of angiogenic growth factors in children with ALL and to identify their association with the development of vincristine-induced peripheral polyneuropathy.

**Materials and methods:** This single center prospective study included 41 patients with ALL aged 3 to 17 years. All patients were given the ALL-MB 2015 chemotherapy regimen. Depending on the vincristine-induced peripheral polyneuropathy, the patients were divided into two groups: the main group (n=22) comprised of the patients with neurological signs and symptoms of peripheral neuropathy and the control group (n=19), those without clinical signs of the peripheral nervous system involvement. The levels of angiogenic growth factors (VEGF-A, VEGF-D, PlGF-1, and PDGF-BB) were measured in plasma by multiparameter immunofluorescent analysis.

**Results:** During 3 months of the follow up the chemotherapy-induced signs of peripheral polyneuropathy developed in 53.6% (n=22) of the children. In 72.7% (n=16) of the patients the chemotherapy-induced peripheral polyneuropathy

was characterized by a combination of neurologic abnormalities with prevailing motor symptoms. The comparative analysis of plasma angiogenic growth factors in children with ALL depending on the presence or absence of the vincristine-induced peripheral polyneuropathy showed that there was a significant decrease of the VEGF-A in those with chemotherapy-induced peripheral polyneuropathy, compared to those without (Me [Q1; Q3]: 178.20 [138.40; 228.45] and 558.50 [160.10; 650.0], respectively, p<0.017). This parameter had diagnostic sensitivity of 77.7% and specificity of 76.9%.

**Conclusion:** We have shown a high clinical value of plasma vascular endothelial growth factor (VEGF-A) level, which makes it possible to consider it as a significant biological marker of neurotoxicity in vincristine-induced peripheral polyneuropathy.

**Key words:** acute leukemia, children, chemotherapy, neurotoxicity, angiogenic growth factors, polyneuropathy

**For citation:** Bazarnyi VV, Kovtun OP, Koryakina OV, Kopenkin MA, Fechina LG. Regulators of angiogenesis in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Almanac of Clinical Medicine*. 2022;50. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-038.

Received 18 September 2022; revised 18 October 2022; accepted 20 October 2022; published online 27 October 2022

**Vladimir V. Bazarnyi** – MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Central Research Laboratory<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>. E-mail: vlad-bazarny@yandex.ru

**Olga P. Kovtun** – MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci., rector<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>. E-mail: usma@usma.ru

**Oksana V. Koryakina** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Nervous Diseases, Neurosurgery and Medical Genetics<sup>1</sup>; Neurologist, Department of Neurology<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4595-1024>

✉ Ul. Repina 3, Yekaterinburg, 620028, Russian Federation. Tel.: +7 (343) 231 92 73. E-mail: koryakina09@mail.ru

**Maksim A. Kopenkin** – Junior Research Fellow, Central Research Laboratory<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6092-3734>. E-mail: maximkopenkin@yandex.ru

**Larisa G. Fechina** – MD, PhD, Deputy Chief Physician on Oncology and Hematology<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1885-3912>. E-mail: fechinalg@mis66.ru

## Funding

The study was performed under financial support from the Ural State Medical University.

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

## Authors' contribution

V.V. Bazarnyi, the study concept, analysis and interpretation of the results, text writing; O.P. Kovtun, the study concept, text editing, approval of the final version of the manuscript; O.V. Koryakina, the study concept and design, data collection, clinical examination, analysis and interpretation of the results, literature search, text writing; M.A. Kopenkin, statistical analysis, analysis and interpretation of the results; L.G. Fechina, interpretation of the clinical results, text editing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

## Acknowledgements

The authors would like to acknowledge L.G. Polushina, MD, PhD, Senior Research Fellow, and A.Yu. Maximova, Junior Research Fellow, for their assistance with laboratory part of the study.

<sup>1</sup>Ural State Medical University; ul. Repina 3, Yekaterinburg, 620028, Russian Federation

<sup>2</sup>Regional Children Clinical Hospital; ul. Serafimy Deryabinoy 32, Yekaterinburg, 620149, Russian Federation