

**РЕЗУЛЬТАТИ НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ
ПЕРИФЕРІЙНОЇ ПАКЛІТАКСЕЛ-ІНДУКОВАНОЇ НЕЙРОПАТІЇ
КОРИГОВАНОЇ 2-ЕТИЛ-6-МЕТИЛ-3-ГІДРОКСИПІРИДИНУ
СУКЦИНАТОМ В ЕКСПЕРИМЕНТІ**

М. М. Островський

*Івано-Франківський національний медичний університет;
76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2;
e-mail: dr.ostrovskiy@gmail.com*

Паклітаксел – це ефективний хіміотерапевтичний середник для лікування злоякісних новоутворень, якому, водночас, притаманний ряд побічних ефектів, що обмежують продовження лікування та значно знижують якість життя пацієнтів. Периферійна нейропатія є одним із них, проте на даний час не існує ефективних середників для попередження чи лікування паклітаксел-індукованого нейропатичного болю (ПНБ) чи периферійної нейропатії, індукованої хіміотерапією (ПНІХ) в цілому.

2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат є похідним янтарної кислоти з нейропротекторними, антигіпоксичними, мембрано-стабілізуючими, ноотропними та садативними властивостями. Ми дослідили фармакологічний потенціал 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату для попередження паклітаксел-індукованої периферійної нейропатії.

Білим рандомбредним щурам-самцям внутрішньоочеревинно вводили паклітаксел у дозі 2 мг/кг через день 4 рази. Це викликало розвиток механічної алодинії та термальної гіпералгезії. Протягом 10 наступних днів після останнього введення паклітакселу тваринам вводили внутрішньоочеревинно 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат у дозі 10 мг/кг. Прояви ПНБ, механічна алодинія та термічна гіпералгезія вимірювались протягом 150 діб експерименту, використовуючи, відповідно, тест з монофіламентами фон Фрея та тест «гаряча пластинка».

Наші результати свідчать, що застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату має превентивний вплив на розвиток паклітаксел-індукованої периферійної нейропатії з огляду на зростання знижених показників: порогу больової чутливості (тест фон Фрея) та латентного часу больової чутливості (тест «гаряча пластинка») на 7-у, 14-у та 30-у добу експерименту.

Отримані результати вказують, що 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат зменшує прояви паклітаксел-індукованого нейропатичного болю у щурів в експерименті та є потенційним терапевтичним агентом для попередження та лікування цього патологічного стану.

Ключові слова: паклітаксел, 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат, периферійна нейропатія, нейрофізіологія.

Постановка проблеми та аналіз останніх досліджень. Одним із поширених ускладнень протипухлинної хіміотерапії є нейротоксичність, яка переважно маніфестує у вигляді периферійної нейропатії. Чимало антибластомних препаратів можуть викликати периферійну нейропатію, індуковану хіміотерапією (ПНІХ), а ймовірність її виникнення досягає 90%. Разом із цим ПНІХ є грізним ускладненням і є найчастішою причиною відмови пацієнтів від продовження лікування чи зниження ефективних доз хіміопрепаратів [13].

З-поміж усіх хіміотерапевтичних середників, що використовуються для лікування злоякісних новоутворень, паклітаксел викликає гостру та хронічну ПНІХ у 80-97% пацієнтів. Максимальна тривалість перебігу даної нейропатії сягає 4,75 роки. Клінічні ознаки периферійної нейропатії, індукованої паклітакселом, проявляються у вигляді переважно сенсорних порушень (периферійна механічна алодинія, парестезії переважно в дистальних відділах кінцівок за типом “рукавичок та шарпеток”, термічна гіпералгезія, оніміння, поколювання, печіння) та рідше рухових порушень (дистальна м’язова слабкість та міалгія) [14].

Патофізіологічні механізми розвитку ПНІХ ще не до кінця з’ясовані, проте у виникненні нейротоксичності при застосуванні Паклітакселу основну роль, імовірно, відіграють такі патофізіологічні механізми: демієлінізація та дегенерація аксонів, порушення анте- та ретроградного транспорту, оксидативний стрес, мітохондріальна дисфункція та імунно-опосередковані процеси [11, 14, 16]. Молекулярні процеси, що лежать в основі виникнення паклітаксел-індукованої нейропатії, залишаються недостатньо вивченими та потребують детального розгляду.

Станом на сьогодні ефективні способи попередження чи лікування ПНІХ, схвалені FDA (US FoodandDrugAdministration), відсутні, а за останні роки для корекції нейротоксичного впливу таксанів було запропоновано цілу низку медикаментів із попередньо доведеними або потенційними нейропротекторними властивостями. Серед нейропротекторів були апробовані ацетил-L-карнітин, аміфостин, амітриптилін, глутамат, глутамін, глутатіон, кетамін, омега-3 жирні кислоти, ретиноева кислота, вітамін Е, вітаміни групи В. Проте, за результатами численних рандомізованих, плацебо-контрольованих експериментів та ряду мета-аналізів застосування всіх цих середників виявилось неефективним для попередження чи лікування паклітаксел-індукованої нейропатії, а пошук дієвих стратегій нейропротекції невпинно продовжується [12, 18].

Останнім часом в клініці набули поширення метаболічні препарати, яким притаманні антиоксидантні, антигіпоксичні та мембраностабілізуючі властивості. Серед них широке застосування отримав 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат. Цей препарат належить до гетеро-

ароматичних фенолів, зокрема до похідних 3-оксипіридину та янтарної кислоти. Він проявляє виражені нейропротекторні, антиоксидантні, антигіпоксичні, мембраностабілізуючі й ноотропні властивості та вже встиг набути застосування в неврології, кардіології, ендокринології, хірургії [3, 7]. Важливо відзначити, що застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в пацієнтів зі схожим патогенезом розвитку периферійної нейропатії при цукровому діабеті другого типу та метаболічному синдромі призводить до значимого покращення об'єктивних показників клінічного неврологічного статусу та супроводжується редукцією симптоматики діабетичної нейропатії [1, 8].

Ми опрацювали гіпотезу щодо використання в якості корекції нейротоксичних впливів паклітакселу. На нашу думку, така стратегія дозволить досягти прямого впливу на відомі патофізіологічні механізми розвитку даного ускладнення та, як наслідок, приведе до попередження виникнення периферійної нейропатії, індукованої паклітакселом.

Мета дослідження – вивчити вплив нейропротекторного середника 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на якісні показники паклітаксел-індукованої периферійної нейропатії в експерименті.

Матеріал і методи. До початку виконання експерименту комісією з питань біоетики затверджений протокол майбутніх досліджень. Згідно до вимог GLP та Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для наукових експериментів або для інших наукових цілей, узгоджені всі процедури, пов'язані з утриманням тварин, гуманним ставленням до них та їхнім використанням у дослідженні.

Експеримент проведено на 80 білих рандомбредних щурах-самцях масою 150-200 г, яких утримували в однакових стандартних умовах віварію при сталій температурі, за звичайного світлового режиму (день – ніч) та на стандартному харчовому раціоні. Хіміопрепарат Паклітаксел (Actavis, Румунія) вводили внутрішньоочеревино, попередньо розчинивши в ізотонічному розчині NaCl, у дозі 2 мг/кг маси тіла через одну добу чотири рази до досягнення дози 8 мг/кг згідно моделі, запропонованої R.C. Polomano et al. [10].

Після цього тварини були рандомізовані на дослідну (40 тварин) та контрольну (40 тварин) групи. У дослідній групі тваринам протягом наступних 10 діб вводили внутрішньоочеревино 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат («Армадін», виробництва ТОВ Науково-виробнича фірма «Мікрохім», Україна-Іспанія) у дозі 10 мг/кг маси тіла, попередньо розчинивши в 0,5 мл води для ін'єкцій. Тваринам контрольної групи внутрішньоочеревино вводили воду для ін'єкцій в еквівалентному об'ємі протягом аналогічного терміну.

Нейрофізіологічні дослідження проводили на 1-у, 7-у, 15-у, 27-у, 60-у, 90-у, 120-у та 150-у добу після останнього введення препарату. Маркерна ознака ПНІХ, механічна алодинія, визначалась як відсмикування задньої лапки піддослідних тварин у відповідь на подразнення

монофіламентами фон Фрея з використанням методу “вверх-вниз”. Тварин почергово розміщували у пластиковій клітці з сітчастою нижньою поверхнею на 30 хвилин до проведення тесту щоб мінімізувати вплив стресу на отримані результати. Далі серією каліброваних монофіламентів фон Фрея зі зростаючою силою від 8 г до 180 г послідовно здійснювали тиск на середню підошовну ділянку задньої лапи тварини під кутом 90 градусів 1,0-1,5 с допоки філамент не зігнеться. Між дослідженнями витримували адаптаційний інтервал тривалістю 10 с. Тест розпочинався з використання нитки з силою тиску 26 г. Позитивну відповідь визначали як чітке відшарпування чи дрижання лапи у відповідь на подразнення. При отриманні позитивного відклику застосовували наступний монофіламент меншого калібру, а при отриманні негативного відклику – наступний монофіламент більшого калібру. Механічний больовий поріг визначали як найменшу силу тиску, що спричинювала позитивну відповідь у піддослідних [2, 9].

Базовим фізіологічним способом вивчення термічної гіпералгезії є тест “гаряча пластинка” (Hot Plate). При його виконанні експериментальні тварини були почергово розміщені на пластинці, нагрітій до $55 \pm 1^\circ\text{C}$. Секундоміром вимірювали час від моменту розміщення тварини на пластинці до кінцевої точки тесту: облизування подушечок передніх та/або задніх лап чи підстрибування. Цей показник і був латентним часом больової реакції. Максимальний час знаходження тварин на пластинці – 35 секунд [4, 5, 6].

Із метою оцінки рухових проявів периферійної нейропатії, викликаной паклітакселом, проводили вимірювання тривалості знаходження тварин на барабані установки Rotarod. Щур розміщувався на барабані діаметром 6 см, що обертався з початковою швидкістю 4 об/хв. Для того, щоб утриматись і не впасти, піддослідним необхідно було постійно бігти вперед. Після перебування тварини протягом 5 с, швидкість обертання прогресивно збільшували з 4 об/хв. до 40 об/хв. протягом 300 с. Одночасно з початком прискорення секундоміром вимірювали час до падіння. Проводили три окремих вимірювання, розділених 10-хвилинними інтервалами. Якщо тварина чіплялася за барабан і здійснювала повний пасивний оборот, секундомір зупинявся і реєстрували припинення вимірювання. Середнє арифметичне значення трьох вимірювань формувало показник середнього часу до падіння. Три дні перед контрольними вимірюваннями тварин адаптували до перебування на барабані протягом 3 хв. зі швидкістю 4 об/хв [15, 17].

Для статистичної обробки використовували електронні таблиці Microsoft Excel 2016 та програми Biostat і STATISTICA for Windows.

Результати дослідження. Введення паклітакселу достовірно викликало ознаки нейротоксичності у вигляді механічної алодинії та термічної гіпералгезії у піддослідних тварин.

При проведенні тесту за допомогою монофіламентів фон Фрея в інтактних тварин механічний больовий поріг складав ($55,33 \pm 7,57$) г. У тварин контрольної групи продемонстровано значно виражену механічну алодинію з 1-ї по 30-ту добу після останнього введення препаратів. Станом на 1-у добу механічний больовий поріг тварин контрольної групи, порівняно з інтактними знизився до ($26,08 \pm 3,39$) г ($p < 0,05$), а на 7-у добу досягнув найнижчої точки і був викликаний монофіламентами з силою тиску ($18,11 \pm 2,04$) г ($p < 0,001$). Починаючи з наступного терміну експерименту, спостерігалася позитивна динаміка перебігу механічної алодинії: на 14-у добу больовий поріг зріс до ($23,25 \pm 1,80$) г ($p < 0,001$), а на 30-у добу відзначалося його підвищення до ($27,71 \pm 5,73$) г ($p < 0,01$). Наступні терміни демонстрували динаміку наближення механічного больового порогу до вихідного показника: на 60-у добу він складав ($47,60 \pm 14,66$) г, а на 90-у добу викликався монофіламентами з силою тиску ($53,00 \pm 17,60$) г. У віддалених термінах експерименту проявів механічної алодинії не спостерігалось: на 120-у добу больовий поріг досяг ($62,00 \pm 21,39$) г, а на 150-у добу був зафіксований на рівні ($73,33 \pm 13,33$) г.

Схожу динаміку розвитку нейропатії спостерігали у тварин експериментальної групи, яким проводили корекцію нейротоксичних впливів паклітакселу шляхом внутрішньоочеревинного введення 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату. Як і в контрольній групі, на початкових термінах після останнього введення препарату відзначали виражені ознаки механічної алодинії: на 1-у добу показник був на рівні ($35,45 \pm 4,27$) г. Аналогічно до контрольної групи, на 7-у добу була досягнута найнижча точка показника: механічний больовий поріг становив ($28,33 \pm 3,66$) г ($p < 0,05$), що у показнику наочності на 56,43% вище у порівнянні з контролем. Із 14-ї доби спостерігали стабільну позитивну динаміку, що достовірно випереджала динаміку відновлення у тварин контрольної групи. На 14-у добу поріг больової чутливості становив ($33,85 \pm 3,14$) г ($p < 0,05$) – на 45,59% вище у порівнянні з контролем, а на 30-у добу досяг рівня ($54,91 \pm 8,28$) г ($p < 0,05$), що на 98,16% відрізняється від аналогічного показника в контрольній групі тварин. Починаючи з 60-ї доби та до останніх термінів експерименту, у піддослідних експериментальної групи прояви механічної алодинії незначні. На 150-у добу показник досяг ($86,67 \pm 13,33$) г у порівнянні з контрольною групою достовірно не відрізнявся.

Оцінюючи тривалість перебування інтактних тварин на гарячій пластинці, встановлено, що латентний час больової реакції склав ($17,19 \pm 0,93$) с. У тварин контрольної групи на 1-у добу після останнього введення препаратів спостерігали ознаки термічної гіпералгезії: показник зменшився до ($12,43 \pm 1,25$) с ($p < 0,01$) порівняно з інтактними тваринами. На 7-у добу відзначали найнижчий рівень латентного часу больової чутливості – ($9,89 \pm 0,70$) с ($p < 0,001$). Із наступного терміну експерименту рівень даного показника починає відновлюватись до вихідного.

На 14-у добу він становив $(10,29 \pm 1,00)$ с ($p < 0,001$), а на 30-у добу – $(13,00 \pm 0,98)$ с ($p < 0,01$). Прояви термічної гіпералгезії достовірно зникають на 60-у добу досліду: латентний час больової чутливості склав $(15,62 \pm 1,61)$ с, на 90-у добу – $(15,58 \pm 1,53)$ с. У віддалених термінах експерименту прояви термічної гіпералгезії спостерігали рідко.

У тварин експериментальної групи термічна гіпералгезія була значно менше вираженою: на 1-у добу показник становив $(14,11 \pm 1,30)$ с, а на 7-у добу – $(13,81 \pm 0,73)$ с ($p < 0,001$), що в показнику наочності на 39,60% вище у порівнянні з контрольною групою. Наближення латентного часу больової чутливості до вихідного рівня виявлялось уже на 14-у добу – $(16,87 \pm 1,61)$ с ($p < 0,01$), що на 63,95% вище у порівнянні з аналогічним показником контрольної групи. На 30-у добу маркерний показник термічної гіпералгезії залишався наближеним до вихідного рівня – $(17,15 \pm 1,00)$ с ($p < 0,01$). На 60-у добу та до кінця досліду, проявів термічної гіпералгезії у тварин експериментальної групи не спостерігали.

Особливої уваги заслуговує розвиток рухових порушень піддослідних тварин. При проведенні тесту Rotarod середній час до падіння інтактних тварин склав $(160,25 \pm 21,51)$ с. У піддослідних контрольної групи відзначали недостовірні зміни даного показника протягом усіх термінів експерименту. На 1-у добу спостерігали зниження до $(133,25 \pm 15,07)$, на 7-у добу після останнього введення показник склав $(143,56 \pm 16,65)$ с, а на 14-у – $(138,38 \pm 22,18)$ с. У терміні 30 діб середній час до падіння в контрольній групі тварин становив $(153,71 \pm 12,56)$ с, а на 60-у добу спостерігали зниження показника до $(124,50 \pm 19,64)$ с. Протягом 90-ї та 120-ї діб експерименту середній час до падіння склав відповідно $(140,75 \pm 15,99)$ с та $(141,00 \pm 22,81)$ с, а в останній термін – $(144,67 \pm 17,70)$ с.

У тварин експериментальної групи динаміка розвитку рухових порушень достовірно не відрізнялася від контролю. Середній час до падіння на барабані установки Rotarody цих тварин становив $(146,85 \pm 17,89)$ с на 1-у добу та $(143,06 \pm 15,23)$ с на 7-у добу досліду. 14-а доба відзначалася схожим показником – $(145,62 \pm 15,67)$ с, аналогічно як і 30-а доба досліду – $(148,55 \pm 13,78)$ с. Починаючи з 60-ї доби та до кінця експерименту, середній час до падіння на барабані установки Rotarod перебував у діапазоні 173,44 – 216,00 с, що також достовірно не відрізняється від показників контрольної групи.

Обговорення результатів. Застосування паклітакселу в онкологічних пацієнтів може індукувати розвиток ПНІХ, яка обмежує режим хіміотерапії та знижує якість життя пацієнтів. Попри велику кількість нейропротекторних середників, що були запропоновані для попередження та лікування ПНІХ, ефективного рішення все ще не знайдено. Станом на сьогодні пошук дієвих стратегій нейропротекції є максимально актуальним в онкологічній клініці.

Отримані нами дані свідчать про розвиток сенсорної периферійної нейропатії, викликаной паклітакселом, що проявляється у вигляді термі-

чної гіпералгезії та механічної алодинії. Значне зниження обох маркерних показників спостерігалось вже на 1-у добу після останнього введення, найнижчі рівні відзначали на 7-у добу експерименту. Починаючи з терміну 14 діб, спостерігали позитивну динаміку зменшення проявів нейропатії до повного зникнення від 60-ї доби та до кінця експерименту.

При застосуванні 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату для корекції нейротоксичних впливів паклітакселу спостерігали якісний позитивний вплив на вираження проявів периферійної нейропатії. При проведенні тесту фон Фрея механічний больовий поріг на 7-у добу експерименту був на 56,43% вище, у порівнянні з контролем, на 14-у добу – на 45,59% вище, а на 30-у добу – відрізнявся на 98,16%, у порівнянні з аналогічним показником у контрольній групі тварин. Оцінюючи результати тесту «гаряча пластинка» у тварин експериментальної групи, встановлено зниження проявів термічної гіпералгезії на 39,60% на 7-у добу експерименту. Особливо вагомим є результат тесту в терміні 14 діб – відзначалось зниження проявів термічної гіпералгезії на 63,95%. Окрім цього спостерігали повернення латентного часу больової чутливості до вихідного рівня вже на 30-у добу, що свідчить про інтенсивніше відновлення після хіміотерапії тварин експериментальної групи, порівняно з поверненням до вихідного рівня на 60-у добу у тварин контрольної групи.

При оцінці моторних порушень, викликаних застосуванням Паклітакселу, спостерігалась схожа динаміка показника середнього часу до падіння на барабані установки Rotatod. Достовірних відмінностей між тваринами контрольної та експериментальної групи не виявили.

Висновки

1. Застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в дозі 10 мг/кг маси тіла протягом 10 діб після останнього введення Паклітакселу достовірно знижує прояви периферійної нейропатії, викликані останнім, на 7-у, 14-у та 30-ту добу експерименту.

2. Зникнення проявів термічної гіпералгезії при застосуванні 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату спостерігається вже на 30-у добу досліду.

3. На розвиток рухових порушень, викликаних Паклітакселом протягом всіх термінів експерименту, вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату відсутній.

Перспективи подальших досліджень у даному напрямку

Застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в схемах антибластомної хіміотерапії з використанням Паклітакселу може сприяти зниженню проявів сенсорної периферійної нейропатії, що, однак, потребує наступних експериментальних та клінічних досліджень.

Література

1. Волчегорский И.А. Влияние препарата мексидол на проявления дистальной симметричной полиневропатии у больных сахарным диабетом с синдромом диабетической стопы / И.А. Волчегорский, М.Г. Москвичева // Фарматека. – 2007. – №20 (154). – С. 76-79.
2. Дмитрієв Д.В. Використання аналгезії поперечного площинного блоку зменшує рівень тол-подібних рецепторів (TLR4) у плазмі маркера гіпералгезії в ранньому післяопераційному періоді / Д.В. Дмитрієв // Медицина невідкладних станів. – 2015. – № 8 (71). – С. 50-54.
3. Дронов С.Н. Фармакология мексидола и его применение в психоневрологической практике / С.Н. Дронов // Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». – 2016. – Том 15. – Вип. 3(51), ч.1. – С. 328-335.
4. Казаишвили Ю.Г. Исследование анальгетической активности новых производных тиодиазона / Ю.Г. Казаишвили, М.А. Демидова // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6. – С. 370.
5. Экспериментальное исследование анальгетической активности экстракта аконита Кузнецова / С.Г. Крылова, П.С. Зориков и др. // Pacific Med. J. – 2014. – № 2. – С. 38-40.
6. Нефедов А.А. Оценка антиноцицептивного потенциала антидепрессантов в терапии невропатической боли, индуцированной экспериментальным аллергическим энцефаломиелитом / А.А. Нефедов, В.И. Мамчур // Буковинський медичний вісник. – 2016. – Т. 20, № 1(77). – С. 94-98.
7. Новиков В. Фармакология производных 3-оксипиридина / В. Новиков, С. Лосенкова // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2004. – Т.3. – С. 67-70.
8. Шишкова В.Н. Особенности развития неврологических осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и метаболическим синдромом: возможность коррекции и профилактики / В.Н. Шишкова // Тер. архив. – 2015. – № 1 – С. 109-114.
9. Экспериментальные модели боли и ноцицепции / Е.В. Шекунова, В.А. Кашкин, М.Н. Макарова и др. // Международный вестник ветеринарии. – 2015. – №2. – С. 87-95.
10. A painful peripheral neuropathy in the rat produced by the chemotherapeutic drug, Paclitaxel. / R.C. Polomano, A.J. Mannes, U.S. Clark et al. // Pain. – 2001. – № 94(3). – P. 293-304.
11. Carozzi V.A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: What do we know about mechanisms? / V.A. Carozzi, A. Canta, A. Chiorazzi // Neurosci. Lett. – 2015. – V. 596. – P. 90-107.
12. Hershman D.L. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline / D.L. Hershman // J. Clin. Oncol. – 2014. – V. 32, N18. – P. 1941-1967.

13. Hoke A. Rodent models of chemotherapy-induced peripheral neuropathy / A. Hoke, M. Ray // *ILAR J.* – 2014. – V.54, № 3. – P. 273-281.
14. Long-Term Effects, Pathophysiological Mechanisms, and Risk Factors of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathies: A Comprehensive Literature Review / N. Kerckhove, A. Collin, S. Condé [et al.] // *Front. Pharmacol.* – 2017. – V. 24. – N 8. – P. 86.
15. Shiotsuki H. A rotarod test for evaluation of motor skill learning / H. Shiotsuki, K. Yoshimi, Y. Shimo // *J. Neurosci. Meth.* – 2010. – V.189. – P. 180-185.
16. Starobova H. Pathophysiology of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy / H. Starobova, I. Vetter // *Front. Mol. Neurosci.* – 2017. – V. 10. – P.174.
17. The Behavioral Assessment of Sensorimotor Processes in the Mouse: Acoustic Startle, Sensory Gating, Locomotor Activity, Rotarod, and Beam Walking / P. Curzon, M. Zhang, R.J. Radek [et al.] // In: Buccafusco JJ, editor. *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience.* – 2-nd ed. Boca Raton (FL): CRC Press / Taylor & Francis; 2009. Chapter 8.
18. Vitamin E does not decrease the incidence of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a meta-analysis / H. Huang, M. He, L. Liu [et al.] // *Contemp. Oncol.* – 2016. – V. 20(3). – P. 237-241.

*Стаття надійшла до редакційної колегії 23.11.2017 р.
Рекомендовано до друку д.м.н., професором Децик О.З.,
д.м.н., професором Кондратюком В.А. (м. Тернопіль)*

THE OUTCOMES OF NEUROPHYSIOLOGICAL EXPERIMENTS OF PACLITAXEL-INDUCED PERIPHERAL NEUROPATHY COMBINED WITH 2-ETHYL-6-METHYL-3-HYDROXYPYRIDINE SUCCINATE ADMINISTRATION

M. M. Ostrovskyi

*Ivano-Frankivsk National Medical University;
76018, Ivano-Frankivsk, Halytska Str., 2;
e-mail: dr.ostrovskyi@gmail.com*

Paclitaxel is an effective chemotherapeutic agent for solid tumors, but has series of treatment-limiting adverse effects that markedly decrease patients' quality of life. Peripheral neuropathy is one of these, but currently, there are no proven effective drugs for the prevention or treatment of paclitaxel-induced neuropathic pain (PINP) or chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) in general.

2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate is a derivative of succinic acid with neuroprotective, antihypoxic, membrane protective, nootropic, sedative action. We investigated the pharmacological potential of 2-ethyl-6-

methyl-3-hydroxypyridine succinate in preventing paclitaxel-induced peripheral neuropathy.

Paclitaxel was administered intraperitoneally to random bred male-rats at a dose of 2 mg/kg 4 times every other day which resulted in mechanical allodynia and thermal hyperalgesia. 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate was injected intraperitoneally at a dose of 10 mg/kg within 10 following days after last paclitaxel administration. The signs of PINP (mechanical allodynia and thermal hyperalgesia) were measured within 150 days of experiment using the von Frey filament assay and Hot Plate test, respectively.

Our results suggest that 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate administration exerts a protective effect against paclitaxel-induced neuropathy by increasing of reduced mechanical withdrawal thresholds (von Frey assay) and reaction latency (Hot Plate test) on the 7th, 14th and 30th days of experiment.

These results indicate that 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate attenuates paclitaxel-induced neuropathic pain in rodents and could be a promising therapeutic agent for the management of this intractable disease.

Key words: *paclitaxel, pharmacological potential, hydroxypyridine succinate.*