

О.П. Ковтун, В.В. Базарный, О.В. Корякина



Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

Потенциальные лабораторные маркеры винкристин-индуцированной периферической невропатии

Современная химиотерапия гемобластозов у детей нередко сопровождается медикаментозными осложнениями, в том числе винкристин-индуцированной периферической невропатией (vincristin-induced peripheral neuropathy, VIPN). Она встречается, как минимум, у 22–72% пациентов. Используемые в диагностике VIPN клинико-инструментальные тесты не дают возможности прогнозирования неврологических осложнений. Это делает актуальным поиск лабораторных биомаркеров повреждения нервной ткани при VIPN, что явилось предметом данного обзора. Источником первичной информации служили медицинские библиографические базы данных PubMed и Scopus, из которых по ключевым словам было отобрано 55 полнотекстовых статей, в том числе 4 систематических обзора, 14 научных обзоров, 37 оригинальных статей за 2017–2021 гг. Несмотря на отсутствие общепринятых высокоинформативных лабораторных методов оценки нейротоксичности, имеются данные о том, что поражение периферической нервной системы винкристином сопровождается изменением уровня в крови и ликворе маркеров аксонального повреждения — основного мозгового нейротрофического фактора (BDNF), легких цепей нейрофиламентов (NfL) и фактора роста нервов (NGF). Однако ни в одной из проанализированных работ не представлены критерии клинической ценности — чувствительность и специфичность этих показателей. Вместе с тем полученные данные об уровне плазменных хемокинов CXCL10 и CXCL12 позволяют с определенной уверенностью выявлять среди больных группу высокого риска по формированию периферической полиневропатии (диагностическая чувствительность — 79%, диагностическая специфичность — 78%). Следующей задачей становится поиск оптимального профиля этих цитокинов. Они вместе с аксональными маркерами могут стать инструментом для диагностических и профилактических методов нейротоксических осложнений, индуцированных химиотерапевтическими препаратами у детей.

Ключевые слова: химиоиндуцированная невропатия, нейротоксичность, винкристин, биомаркеры

Для цитирования: Ковтун О.П., Базарный В.В., Корякина О.В. Потенциальные лабораторные маркеры винкристин-индуцированной периферической невропатии. Вестник РАМН. 2022;77(3):208–213. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2007>

Введение

В педиатрической практике современные методы лечения гемобластозов, среди которых лидирует острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), значительно улучшили прогноз. В настоящее время 5-летняя выживаемость детей превышает 90% [1]. Однако для стандартной химиотерапии характерны медикаментозные осложнения, в том

числе химиоиндуцированная периферическая полиневропатия (chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN).

Одним из часто используемых препаратов в лечении онкогематологических заболеваний у детей является растительный алкалоид винкристин. Он ингибирует полимеризацию тубулина, ведущую к нарушению образования микротрубочек, блокаде митоза и по-

O.P. Kovtun, V.V. Bazarnyi, O.V. Koryakina

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Potential Laboratory Markers of Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy

New chemotherapy agents of haematological malignancies in children often lead to adverse drug reactions, including vincristine-induced peripheral neuropathy (VIPN). The incidence of this pathology ranges from 22 to 72%. The clinic and instrumental evaluation of children with VIPN, including questionnaires, scales, electrodiagnostic examinations, do not provide an opportunity for prognosis and early detection of chemotherapy-related neurologic complications. Consequently, identifying biomarkers associated with VIPN is urgently warranted that discussed in this review. PubMed and Scopus were browsed based on the keywords that allowed us to select 55 articles (4 systemic reviews, 14 scientific reviews, 37 original articles) between 2017 and 2021. Reports from the included studies clearly emphasize that vincristine-induced peripheral neuropathy is associated with changes in plasma and cerebrospinal fluid (CSF) levels of the nerve growth factor (NGF) light chains of neurofilaments (NfL) and brain derived neurotrophic factor (BDNF) that are biomarkers of axonal damage. However, none of them do have criterion validity — sensitivity and specificity. One of the most promising prognostic biomarkers is CXCL10 and CXCL12 that detect children with or without VIPN (sensitivity — 79%, specificity — 78%). The next task is finding an optimal profile of these cytokines. These cytokines together with axonal biomarkers can be used for the diagnosis and prevention of chemotherapy-induced neurotoxicity in children.

Keywords: chemotherapy-induced peripheral neuropathy, vincristine, biomarkers

For citation: Kovtun OP, Bazarnyi VV, Koryakina OV. Potential Laboratory Markers of Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2022;77(3):208–213. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2007>

следующему угнетению пролиферации опухолевых клеток. Однако функция микротрубочек не ограничивается образованием митотического веретена. Они участвуют в формировании цитоскелета нейронов, передаче нервного импульса, миелинизации нервных волокон и дифференцировке олигодендроцитов [2–4]. Важно отметить, что винкрестин, как и прочие химиотерапевтические препараты, способен повреждать разные структуры нервной системы и вызывать следующие типы невропатий: сенсорные, моторные и/или вегетативные, краниальные, аксональные и демиелинизирующие. У детей с ОЛЛ не выявлены специфические проявления химиоиндуцированных периферических невропатий, но у них чаще развивается аксональный тип с поражением моторных или сенсорных нервных волокон [5, 6]. Для обозначения повреждения периферической нервной системы при химиотерапии винкрестином в последние годы появился термин «винкрестин-индуцированная периферическая невропатия» (vincristin-induced peripheral neuropathy, VIPN), которая является вариантом CIPN. Она встречается у 22–72% пациентов, хотя некоторые авторы считают, что периферическая полиневропатия развивается у всех больных, получающих винкрестин [7–9]. В тяжелых случаях VIPN приводит к снижению дозы препарата или полному прекращению жизненно важного противоопухолевого лечения, что, безусловно, влияет на эффективность терапии и прогноз онкологического заболевания, наносит серьезный ущерб пациенту и увеличивает расходы на здравоохранение [10].

В диагностике CIPN/VIPN используется комплекс клинико-инструментальных тестов, включающих опросники и шкалы, нейрофизиологические исследования. Возможности клинических методов для прогнозирования и выявления ранних доклинических проявлений VIPN ограничены. Так, в одном из международных многоцентровых проспективных наблюдательных исследований с включением 343 пациентов было отмечено, что существуют разногласия между методами оценки полиневропатии, а имеющиеся шкалы не могут быть абсолютно достоверным способом диагностики. Среди клинических параметров не было выявлено убедительных предикторов невропатии, вызванной винкрестином [11]. Спектр нейрофизиологических методов верификации периферической полиневропатии широк. К основным методам диагностики толстых миелиновых волокон периферических нервов относится электронейромиографическое исследование, позволяющее определить локализацию, характер и степень поражения. Существует ряд способов диагностики для оценки функции тонких соматических и вегетативных волокон периферической нервной системы (количественное сенсорное тестирование, ноцицептивные вызванные потенциалы, микронейрография, различные вегетативные тесты). Однако применение нейрофизиологических методов имеет ряд ограничений. Например, инвазивность, болезненность и длительность выполнения некоторых процедур ограничивают их применение в педиатрической практике.

В последнее время установлена связь VIPN с молекулярно-генетическими маркерами, детально описанными в ряде обзоров. В то же время по этим предикторам/маркерам отмечена потребность в более масштабных исследованиях, например, полиморфизмов гена *SEPT2* для того, чтобы они могли стать прогностическими критериями развития VIPN и основой для безопасного дозирования препарата [12, 13]. Указанные обстоятельства делают актуальной проблему поиска дополнительных

лабораторных биомаркеров повреждения нервной ткани при VIPN, что явилось предметом данного обзора.

Источником первичной информации служили медицинские библиографические базы данных PubMed и Scopus, из которых по ключевым словам было отобрано 55 полнотекстовых статей, в том числе 4 систематических обзора, 14 научных обзоров, 37 оригинальных статей за 2017–2021 гг.

Биомаркеры повреждения нервной ткани

В настоящее время описано несколько десятков лабораторных показателей крови и ликвора, отражающих повреждение нервной ткани. В табл. 1 представлен перечень основных из них, которые подразделены на три группы — миелиновые, аксональные, нейронные. Как следует из представленных данных, спектр известных биомаркеров повреждения нервной ткани достаточно обширен, но в настоящее время они не нашли широкого применения для выявления и мониторинга VIPN. Исключения составляют некоторые аксональные маркеры — легкие цепи нейрофиламентов (NfL), фактор роста нервов (NGF) и мозговой нейротрофический фактор (BDNF), но и для них не определены основные параметры клинической ценности — диагностическая чувствительность (ДЧ) и диагностическая специфичность (ДС).

Так, в экспериментальном исследовании на крысах, получавших винкрестин, у которых периферическая невропатия была подтверждена комплексом поведенческих и нейрофизиологических реакций, а также морфологическими признаками аксонопатии и потери внутриэпидермальных нервных волокон, было показано устойчивое и значительное увеличение концентрации NfL в сыворотке крови в 4 раза по сравнению с контролем [39].

В клиническом исследовании, включавшем 10 пациентов, было отмечено снижение уровня NGF после терапии гемобластозов винкрестином, коррелирующее с тяжестью периферической невропатии, но различий в содержании данного фактора у пациентов с VIPN и без нее не было зафиксировано [31]. В нескольких исследованиях, где пациентам вводили не винкрестин, а другие цитостатики (оксиплатин), были получены противоречивые данные о содержании NGF в крови, в том числе повышение его уровня [40].

Другим аксональным маркером является BDNF. Известно, что он обладает нейротрофическими свойствами. Это подтвердилось данными о том, что у пациентов с высоким исходным уровнем BDNF не отмечалось развитие VIPN, т.е. высокая «базовая» концентрация данного фактора «защищала» от развития нейротоксичности. Одновременно обнаружили значительные обратные корреляции между исходным уровнем BDNF и максимальными значениями шкал для оценки невропатии. Поэтому авторами было сделано предварительное предположение, что BDNF может служить биомаркером для прогнозирования развития и степени тяжести VIPN [32]. Это нашло подтверждение в другом исследовании, в котором показано, что у 91 пациента с множественной миеломой, получавших противоопухолевые препараты, включая винкрестин, высокие значения BDNF были отмечены у больных, ответивших на терапию. При этом низкий уровень BDNF определен как неблагоприятный прогностический фактор. Этот маркер в диагностике CIPN показал ДЧ 76%, а ДС — 71%.

Таблица 1. Биомаркеры повреждения нервной ткани при заболеваниях центральной и периферической нервной системы [14, с авторскими изменениями и дополнениями]

Биомаркеры	Основная функция в норме	Примеры патологических сдвигов	Источники
<i>Миелоновые биомаркеры</i>			
Сфингомиелин	Передача внутриклеточного сигнала. Контроль ремоделирования миелина	Уровень в ликворе повышается при ОВДП и ХВДП, при БШМТ I типа	15, 16
Молекулы адгезивности нейронов	Участвуют в росте нервов, синаптической пластичности и процессе образования миелина	Уровень в сыворотке при ОВДП и ХВДП, БШМТ I типа повышается больше, чем при аксональной невропатии	17, 18
Рецептор нейротрофина p75	Потенцирует влияние других нейротрофинов на выживание нейронов, апоптоз	Неспецифическое повышение в сыворотке при различных невропатиях	18
Трансмембранная сериновая протеаза 5	Многофункциональный фермент	Повышение в сыворотке при БШМТ I типа	19
Основной белок миелина (МВР)	Формирование миелина, быстрое проведение нервного импульса	Признак повреждения олигодендроцитов, миелиновых оболочек. Уровень МВР повышается при ишемическом инсульте и повреждении ткани мозга вследствие различных причин, в том числе РС	20, 21
<i>Аксональные биомаркеры</i>			
Тяжелые цепи нейрофиламентов	Формирование цитоскелета нейронов, увеличивают диаметр аксонов	Уровень в ликворе повышается при ОВДП	14, 22, 23, 24
Легкие цепи нейрофиламентов (NfL)		Уровень повышается при амилоидозе, ХТ, COVID-19	20, 26, 27, 28, 29, 34
Фактор роста нервов (NGF)	Выживание и развитие нейронов, участвует в регуляции гипоталамо-гипофизарной системы	Содержание повышается в сыворотке при ДН, снижается после ХТ, уровень коррелирует с тяжестью невропатии	27, 30, 31
Нейротрофический фактор мозга BDNF	Участвует в нейрогенезе, синаптической пластичности	В сыворотке/плазме снижается при ДН, после ХТ, коррелирует с развитием нейротоксичности	30, 32, 33
Глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP)	Формирование цитоскелета ЦНС, дифференцировка астроцитов, участие в формировании ГЭБ	В сыворотке и ликворе повышается при ОМАН, РС, COVID-19. Уровень коррелирует с тяжестью инфаркта мозга	20, 24, 34, 35
S-100	Рост и дифференцировка нейронов	Маркер повреждения астроцитов. Уровень в ликворе и сыворотке повышается при ОВДП, ОМАН, СГБ. Коррелирует с тяжестью инфаркта мозга	20, 22, 24, 36
Остеопонтин	Клеточная адгезия, дифференцировка клеток, апоптоз	В ликворе, но не в сыворотке повышается при ОВДП, ОМАН. Высокий уровень коррелирует с поражением головного мозга	37, 38
<i>Нейронные маркеры</i>			
Тау	Модуляция стабильности аксонных микротрубочек	В ликворе и сыворотке повышается при ОВДП, ОМАН	22, 24
Нейронспецифическая енолаза (NSE)	Гликолиз. Дифференцировка нейронов в эмбриогенезе	Неспецифический маркер поражения нейронов. Уровень повышается при СГБ, амилоидозе. Не коррелирует с тяжестью инсульта	20, 22, 36

Примечание. БШМТ — болезнь Шарко–Мари–Тута; ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; ДН — диабетическая невропатия; ОВДП — острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия; ОМАН — острая моторная аксональная невропатия; РС — рассеянный склероз; СГБ — синдром Гийена–Барре; ХВДП — хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия; ХТ — химиотерапия.

Учитывая довольно скромные сведения о клинико-диагностическом значении нейронспецифических белков при VIPN, ряд авторов прибегли к метаболомному подходу для выявления небольших наборов метаболитов, которые могут быть использованы для прогнозирования предрасположенности пациента к развитию перифериче-

ской невропатии в разные моменты времени в период лечения. В частности, концентрации N-ацетилкарнитина, гликогена, аденозинмонофосфата и аденозиндифосфата коррелировали с развитием VIPN [41]. Однако недостатком такого подхода являются отсутствие достаточного количества публикаций, систематических обзоров

Таблица 2. Диагностические характеристики уровня некоторых хемокинов при винкристин-индуцированной периферической невропатии у пациентов с острым лимфобластным лейкозом

Показатель	Источник	Критическое значение (cut-off), пкг/мл	Относительный риск (RR)	ДЧ	ДС
CXCL10 (IP-10)	Плазма	>140	2,3	71	77
CXCL12 (SDF-1 α)	Плазма	>1200	3,2	75	67
CXCL10 + + CXCL12	Плазма	>140 >1200	2,8	79	78
CXCL12 (SDF-1 α)	Ликвор	>410	2,1	72	67
SCF	Ликвор	>5,5	2,0	67	75

и некоторые методические сложности количественного определения этих метаболитов в крови или ликворе. В отношении других метаболитов при нейротоксичности данные ограничены. В частности, в одном из исследований показано, что уровень 8-гидрокси-деоксигуанозина — маркера оксидативного стресса — не различался при лечении ОЛЛ у детей с проявлениями поражения нервной системы и без нее [42].

Цитокиновый статус при винкристин-индуцированной полиневропатии

Следует признать, что в настоящее время значение определения нейронспецифических биомаркеров повреждения нервной ткани при VIPN пока дискуссионно, что стимулирует поиск новых подходов к проблеме. Отдельные исследовательские группы обратили внимание на оценку уровня цитокинов/хемокинов при VIPN. Основанием для такого взгляда послужило то, что, с одной стороны, они играют важную роль в лейкозогенезе и влияют на исход ОЛЛ [43]. С другой стороны, введение винкристина стимулирует продукцию интерлейкинов IL-1, TNF, IL-2, IL-6, что увеличивает их содержание в крови и нервной ткани [44–48]. Кроме того, винкристин повышает экспрессию рецепторов некоторых хемокинов (CX3CR) или активирует их продукцию (CXCL12, CXCL4, MCP-1), что способствует развитию нейровоспаления. Каскад воспалительной реакции сопровождается развитием периферической невропатической боли. Хемокины также оказывают прямое влияние на клетки нервной ткани. Так, CCL2 повышает чувствительность нейронов, что сказывается на развитии боли, а CX3CL1 влияет на функцию ионных каналов в сенсорных нейронах [49–51]. Однако количество работ по оценке клинической ценности определения цитокинов/хемокинов при VIPN крайне ограничено. Можно отметить, что в проведенном нами исследовании с участием 24 детей с ОЛЛ, которые получали винкристин, у 12 развилась VIPN. Мы оценили у них содержание 45 цитокинов в плазме крови и ликворе методом мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа [52, 53]. Отмечая определенную неспецифичность цитокиновых реакций, нами выделены в качестве потенциальных предикторов/маркеров повреждения нервной ткани при VIPN хемокины CXCL10 (IP-10 — интерферон-гамма индуцибельный протеин), CXCL12 (SDF-1 α — фактор стромальных клеток) и SCF (фактор стволовых клеток). Клиническую ценность этих показателей следует признать вполне убедительной: ДЧ и ДС > 70%, при этом отношение шансов (RR) > 1 (табл. 2), что указывает на возможность использования выделенных параметров

в клинической лабораторной практике для ранней доклинической диагностики VIPN.

На основании изложенного можно полагать, что оценка цитокинового статуса при химиотерапии ОЛЛ, в частности определение уровня CXCL10 и CXCL12, в будущем может стать инструментом для раннего выявления VIPN. Из данных табл. 2 следует, что более информативно определение двух параметров, а исследование конкретных показателей в ликворе не имеет особых преимуществ перед плазмой крови.

Заключение

Химиотерапия ОЛЛ сопровождается развитием нейротоксических осложнений. Их патогенез и клинические особенности, а также отдельные стратегии профилактики и лечения в целом описаны [3, 5, 7, 49]. Примером является VIPN, развитие которой определяется целым рядом факторов, таких как доза винкристина, продолжительность терапии, возраст пациента, этническая принадлежность, генетические варианты генов (CYP3A5, ABCB1 и др.) и т.д. [5, 54]. Известные диагностические подходы, включая нейрофизиологические методы, не всегда эффективны в прогнозировании и верификации VIPN. Поэтому в настоящее время очевидна потребность в формировании концепции лабораторных биомаркеров химиоиндуцированной нейротоксичности.

В данной статье была сделана попытка представить обзор возможностей использования лабораторных биомаркеров при VIPN. На их роль могут претендовать маркеры аксонального повреждения — BDNF и NGF, уровень которых неспецифично меняется как при периферических невропатиях, так и при лейкоэнцефалопатии на этапе консолидации у детей с ОЛЛ [55]. Однако ни в одной из проанализированных работ не представлены критерии клинической ценности — ДЧ и ДС для целого ряда определяемых маркеров при VIPN. Вместе с тем полученные данные об уровне плазменных хемокинов CXCL10 и CXCL12, а также SCF позволяют с определенной уверенностью выявлять среди больных группу высокого риска по формированию периферической полиневропатии. Несмотря на то что данный класс цитокинов не относится к нейронспецифическим белкам, мы вполне можем рассматривать их в качестве «суррогатных» тестов в лабораторном мониторинге VIPN. Следующей задачей становится поиск оптимального профиля этих цитокинов. Они вместе с аксональными маркерами могут стать инструментом для диагностики и профилактики нейротоксических осложнений, индуцированных химиотерапевтическими препаратами у детей.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена на средства Уральского государственного медицинского университета.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. О.П. Ковтун — идея исследования, редактирование текста; В.В. Базарный — анализ литературы, подготовка рукописи; О.В. Корякина — подбор литературы, описание клинических аспектов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и написании статьи, прочли и одобрили финальную версию текста перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2020;105(11):2524–2539. doi: <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.247031>
- Baas PW, Rao AN, Matamoros AJ, et al. Stability properties of neuronal microtubules. *Cytoskeleton (Hoboken)*. 2016;73(9):442–460. doi: <https://doi.org/10.1002/cm.21286>
- Starobova H, Vetter I. Pathophysiology of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Front Mol Neurosci*. 2017;10:174. doi: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00174>
- Lee BY, Hur EM. A role of microtubules in oligodendrocyte differentiation. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):1062. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21031062>
- Madsen ML, Due H, Ejskjaer N, et al. Aspects of vincristine-induced neuropathy in hematologic malignancies: a systematic review. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019;84(3):471–485. doi: <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03884-5>
- Cioroiu C, Weimer LH. Update on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(6):47. doi: <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0757-7>
- Zajackowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, et al. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1451. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20061451>
- van de Velde ME, Kaspers GL, Abbink FCH, et al. Vincristine-induced peripheral neuropathy in children with cancer: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;114:114–130. doi: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.04.004>
- Nama N, Barker MK, Kwan C, et al. Vincristine-induced peripheral neurotoxicity: A prospective cohort. *Pediatr Hematol Oncol*. 2020;37(1):15–28. doi: <https://doi.org/10.1080/08880018.2019.1677832>
- Li GZ, Hu YH, Li DY, et al. Vincristine-induced peripheral neuropathy: A mini-review. *Neurotoxicology*. 2020;81:161–171. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2020.10.004>
- Molassiotis A, Cheng HL, Lopez V, et al. Are we misestimating 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: <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5302-4>
- Tunjungsari DA, Gunawan PI, Ugrasena IDG. Risk factors vincristine-induced peripheral neuropathy in acute lymphoblastic leukemia in children. *J Med Invest*. 2021;68(3.4):232–237. doi: <https://doi.org/10.2152/jmi.68.232>
- Zečkanović A, Jazbec J, Kavčič M. Centrosomal protein 72 rs924607 and vincristine-induced neuropathy in pediatric acute lymphocytic leukemia: meta-analysis. *Future Sci OA*. 2020;6(7):FSO582. doi: <https://doi.org/10.2144/fsoa-2020-0044>
- Wieske L, Smyth D, Lunn MP, et al. Fluid Biomarkers for Monitoring Structural Changes in Polyneuropathies: Their Use in Clinical Practice and Trials. *Neurotherapeutics*. 2021;18(4):2351–2367. doi: <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01136-0>
- Capodivento G, De Michelis C, Carpo M, et al. CSF sphingomyelin: a new biomarker of demyelination in the diagnosis and management of CIDP and GBS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(3):303–310. doi: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-324445>
- Visigalli D, Capodivento G, Basit A, et al. Exploiting Sphingo- and Glycerophospholipid Impairment to Select Effective Drugs and Biomarkers for CMT1A. *Front Neurol*. 2020;11:903. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00903>
- Niezgoda A, Michalak S, Losy J, et al. sNCAM as a specific marker of peripheral demyelination. *Immunol Lett*. 2017;185:93–97. doi: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2017.03.011>
- Kim YH, Kim YH, Shin YK, et al. p75 and neural cell adhesion molecule 1 can identify pathologic Schwann cells in peripheral neuropathies. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6(7):1292–1301. doi: <https://doi.org/10.1002/acn3.50828>
- Wang H, Davison M, Wang K, et al. Transmembrane protease serine 5: A novel Schwann cell plasma marker for CMT1A. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(1):69–82. doi: <https://doi.org/10.1002/acn3.50965>
- Santacruz CA, Vincent JL, Bader A, et al. Association of cerebrospinal fluid protein biomarkers with outcomes in patients with traumatic and non-traumatic acute brain injury: systematic review of the literature. *Crit Care*. 2021;25(1):278. doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03698-z>
- Wąsik N, Sokół B, Hołysz M, et al. Serum myelin basic protein as a marker of brain injury in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 2020;162(3):545–552. doi: <https://doi.org/10.1007/s00701-019-04185-9>
- Krause K, Wulf M, Sommer P, et al. CSF Diagnostics: A Potentially Valuable Tool in Neurodegenerative and Inflammatory Disorders Involving Motor Neurons: A Review. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(9):1522. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11091522>
- Khalil M, Teunissen CE, Otto M, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(10):577–589. doi: <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0058-z>
- Körtvelyessy P, Kuhle J, Düzél E, et al. Ratio and index of Neurofilament light chain indicate its origin in Guillain-Barre Syndrome. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(11):2213–2220. doi: <https://doi.org/10.1002/acn3.51207>
- Yuan A, Nixon RA. Neurofilament Proteins as Biomarkers to Monitor Neurological Diseases and the Efficacy of Therapies. *Front Neurosci*. 2021;15:689938. doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.689938>
- Ticau S, Sridharan GV, Tsour S, et al. Neurofilament Light Chain as a Biomarker of Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis. *Neurology*. 2021;96(3):e412–e422. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011090>
- Kim SH, Choi MK, Park NY, et al. Serum neurofilament light chain levels as a biomarker of neuroaxonal injury and severity of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. *Sci Rep*. 2020;10(1):7995. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64511-5>
- Louwsma J, Brunger AF, Bijzet J, et al. Neurofilament light chain, a biomarker for polyneuropathy in systemic amyloidosis. *Amyloid*. 2021;28(1):50–55. doi: <https://doi.org/10.1080/13506129.2020.1815696>
- Hayashi T, Nukui T, Piao J-L, et al. Serum neurofilament light chain in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain Behav*. 2021;11(5):e02084. doi: <https://doi.org/10.1002/brb3.2084>
- Sun Q, Tang DD, Yin EG, et al. Diagnostic Significance of Serum Levels of Nerve Growth Factor and Brain Derived Neurotrophic Factor in Diabetic Peripheral Neuropathy. *Med Sci Monit*. 2018;24:5943–5950. doi: <https://doi.org/10.12659/MSM.909449>

31. Youk J, Kim YS, Lim JA, et al. Depletion of nerve growth factor in chemotherapy-induced peripheral neuropathy associated with hematologic malignancies. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183491. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183491>
32. Azoulay D, Giryes S, Nasser R, et al. Prediction of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Patients with Lymphoma and Myeloma: the Roles of Brain-Derived Neurotrophic Factor Protein Levels and A Gene Polymorphism. *J Clin Neurol*. 2019;15(4):511–516. doi: <https://doi.org/10.3988/jcn.2019.15.4.511>
33. Szudy-Szczyrek A, Mlak R, Bury-Kamińska M, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) concentration predicts polyneuropathy and overall survival in multiple myeloma patients. *Br J Haematol*. 2020;191(1):77–89. doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.16862>
34. Frithiof R, Rostami E, Kumlien E, et al. Critical illness polyneuropathy, myopathy and neuronal biomarkers in COVID-19 patients: A prospective study. *Clin Neurophysiol*. 2021;132(7):1733–1740. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.03.016>
35. Sun M, Liu N, Xie Q, et al. A candidate biomarker of glial fibrillary acidic protein in CSF and blood in differentiating multiple sclerosis and its subtypes: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;51:102870. doi: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102870>
36. Danielson M, Wiklund A, Granath F, et al. Association between cerebrospinal fluid biomarkers of neuronal injury or amyloidosis and cognitive decline after major surgery. *Br J Anaesth*. 2021;126(2):467–476. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.09.043>
37. Orsi G, Cseh T, Hayden Z, et al. Microstructural and functional brain abnormalities in multiple sclerosis predicted by osteopontin and neurofilament light. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;51:102923. doi: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102923>
38. Pizzamiglio C, Ripellino P, Prandi P, et al. Nerve conduction, circulating osteopontin and taxane-induced neuropathy in breast cancer patients. *Neurophysiol Clin*. 2020;50(1):47–54. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2019.12.001>
39. Sandelius Å, Blennow K, Zetterberg H, et al. Neurofilament light chain as disease biomarker in a rodent model of chemotherapy induced peripheral neuropathy. *Exp Neurol*. 2018;307:129–132. doi: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2018.06.005>
40. Velasco R, Navarro X, Gil-Gil M, et al. Neuropathic Pain and Nerve Growth Factor in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Prospective Clinical-Pathological Study. *J Pain Symptom Manage*. 2017;54(6):815–825. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2017.04.021>
41. Verma P, Devaraj J, Skiles JL, et al. A Metabolomics Approach for Early Prediction of Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy. *Sci Rep*. 2020;10(1):9659. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66815-y>
42. Dewan P, Chaudhary P, Gomber S, et al. Oxidative Stress in Cerebrospinal Fluid During Treatment in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cureus*. 2021;13(6):e15997. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.15997>
43. Hong Z, Wei Z, Xie T, et al. Targeting chemokines for acute lymphoblastic leukemia therapy. *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):48. doi: <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01060-y>
44. Lees J.G., Makker P.G.S., Tonkin R.S., et al. Immune-mediated processes implicated in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Eur J Cancer*. 2017;73:22–29. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.12.006>
45. Starobova H, Monteleone M, Adolphe C, et al. Vincristine-induced peripheral neuropathy is driven by canonical NLRP3 activation and IL-1 β release. *J Exp Med*. 2021;218(5):e20201452. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20201452>
46. Zhou L, Ao L, Yan Y, et al. The Therapeutic Potential of Chemokines in the Treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Curr Drug Targets*. 2020;21(3):288–301. doi: <https://doi.org/10.2174/138945012066619090615365>
47. Singh G, Singh A, Singh P, et al. Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy by Inhibition of Inflammatory Cytokines and NF κ B Signaling. *ACS Chem Neurosci*. 2019;10(6):3008–3017. doi: <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.9b00206>
48. Gao Y, Tang Y, Zhang H, et al. Vincristine leads to colonic myenteric neurons injury via pro-inflammatory macrophages activation. *Biochem Pharmacol*. 2021;186:114479. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021>
49. Triarico S, Romano A, Attinà G, et al. 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: <https://doi.org/10.3390/ijms22084112>
50. Fumagalli G, Monza L, Cavaletti G, et al. Neuroinflammatory Process Involved in Different Preclinical Models of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Front Immunol*. 2021;11:626687. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.626687>
51. Klein I, Lehmann HC. Pathomechanisms of Paclitaxel-Induced Peripheral Neuropathy. *Toxics*. 2021;9(10):229. doi: <https://doi.org/10.3390/toxics9100229>
52. Koryakina O., Bazarnyi V., Fechina L, et al. Features of the chemokine profile of blood plasma by neurotoxic complications of acute lymphoblastic leukemia in children: preliminary report. International Conference “Longevity Interventions 2020” BIO Web Conf. Volume 22, 2020. doi: <https://doi.org/10.1051/bioconf/20202202003>
53. Базарный В.В., Ковтун О.П., Корякина О.В., и др. Исследование цитокинового профиля ликвора при нейротоксических осложнениях химиотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей // *Биомедицинская химия*. — 2021. — Т. 67. — Вып. 4. — С. 374–377. [Bazarnyi VV, Kovtun OP, Koryakina OV, et al. A study of cytokine profile in cerebrospinal fluid of children with acute lymphocytic leukemia and neurotoxic side effects of chemotherapy. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2021;67(4):374–377. doi: <https://doi.org/10.18097/PBMC20216704374>
54. Yang QY, Hu YH, Guo HL, et al. Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Genetic Variation as a Potential Risk Factor. *Front Pharmacol*. 2021;12:771487. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.771487>
55. Cheung YT, Khan RB, Liu W, et al. Association of Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Central Nervous System Injury With Neurocognitive and Brain Imaging Outcomes in Children Receiving Chemotherapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *JAMA Oncol*. 2018;4(7):e180089. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Базарный Владимир Викторович, д.м.н., профессор [Vladimir V. Bazarnyi, MD, PhD, Professor]; адрес: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3 [address: 3 Repina str., 620028, Yekaterinburg, Russia]; e-mail: vlad-bazarny@yandex.ru, SPIN-код: 4813-8710, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>

Ковтун Ольга Петровна, д.м.н., профессор, академик РАН [Olga P. Kovtun, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: usma@usma.ru, SPIN-код: 9919-9048, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

Корякина Оксана Валерьевна, к.м.н., доцент [Oksana V. Koryakina, MD, PhD, Associate Professor]; e-mail: koryakina09@mail.ru, SPIN-код: 4813-8710, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4595-1024>