

## Нейро-глю-капілярні взаємодії сідничного нерва та його сегментарних центрів при експериментальній етопозид-індукованій нейропатії

Н. Ю. Лучків

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна

**Ключові слова:**  
етопозид-індукована нейропатія, сідничний нерв, мотонейрони, чутливі нейрони.

**Запорізький медичний журнал.** – 2018. – Т. 20, № 4(109). – С. 548–552

**DOI:**  
10.14739/2310-1210.2018.4.135790

**E-mail:**  
natalialuchkiv80@gmail.com

Ускладнення після використання протипухлинних препаратів є причиною сенсорних, рухових і вегетативних розладів. Неврологічні симптоми, що з'являються під час терапії, достатньо описані в фаховій літературі, а віддалені результати потребують докладнішого вивчення, оскільки систематичні дослідження патогенезу токсичних нейропатій, які виникли внаслідок терапії хіміопрепаратами, нечисленні.

**Мета роботи** – вивчити морфофункціональний стан нервових волокон сідничного нерва та перикарионів нейронів його сегментарних центрів (рухового та чутливого) за умов експериментальної етопозид-індукованої нейропатії.

**Матеріали та методи.** Нейротоксичний вплив етопозиду вивчали на експериментальній моделі, запропонованій С. L. Bregman, – одноразове внутрішньовенне введення препарату в дозі 22 мг/кг маси тварини (30 аутбредних щурів лінії Wistar). Матеріал для дослідження забирали на 3, 7 та 15 добу. Об'єкти світлооптичного та електронномікроскопічного дослідження: сідничні нерви, спинномозкові вузли L<sub>2</sub>-L<sub>5</sub> та попереково-крижовий відділ спинного мозку (сегменти L<sub>2</sub>-S<sub>1</sub>).

**Результати.** Етопозид-індукована периферична нейропатія характеризується передусім дистрофічними й дегенеративними змінами осьових циліндрів мієлінових нервових волокон сідничного нерва, які є відростками чутливих і рухових нейронів. У перикарионах переважно відбуваються компенсаторні зміни, що сприяють збереженню цілісності чутливих і рухових нейронів в ранні терміни дослідження (3 доба). На наступному етапі (7 доба) послідовно розвиваються чималі зрушення в будові кровоносних судин периферичних нервів та їхніх чутливих і рухових центрів, що призводять до поглиблення альтеративних процесів. На 15 добу ці прояви доповнюються дегенеративними змінами названих структур.

**Висновки.** Встановили, що одноразове внутрішньовенне введення етопозиду в дозі 22 мг/кг маси тіла викликає в експериментальних тварин компенсаторні зміни в перикарионах від 3 доби дослідження, починаючи з 7 доби спостерігають зниження рухової активності, на 15 добу – парези тазових кінцівок, що відповідає II–III ступеню нейротоксичності. З'ясовано, що в динаміці експерименту як результат впливу етопозиду поєднуються тенденції до ураження та одночасного використання компенсаторних можливостей для забезпечення життєздатності структурних компонентів периферичного нерва, його сегментарних центрів.

**Ключевые слова:**  
этопозид-индуцированная нейропатия, седалищный нерв, мотонейроны, чувствительные нейроны.

**Запорожский медицинский журнал.** – 2018. – Т. 20, № 4(109). – С. 548–552

## Нейро-глю-капиллярные взаимодействия седалищного нерва при экспериментальной этопозид-индуцированной нейропатии

Н. Ю. Лучків

Осложнения после использования противоопухолевых препаратов являются причиной сенсорных, двигательных и вегетативных расстройств. Неврологические симптомы, которые проявляются во время терапии, достаточно описаны в специализированной литературе, но отдаленные результаты необходимо изучить более точно, поскольку систематические исследования патогенеза токсических нейропатий, возникших вследствие химиотерапии, незначительные.

**Цель работы** – изучить морфофункциональное состояние нервных волокон седалищного нерва и перикарионов нейронов его сегментарных центров (двигательного и чувствительного) в условиях экспериментальной этопозид-индуцированной нейропатии.

**Материалы и методы.** Нейротоксическое влияние этопозиды изучали в эксперименте с одноразовым внутривенным введением препарата в дозе 22 мг/кг массы тела животного (30 аутбредных крыс линии Wistar). Материал для исследования отбирали на 3, 7 и 15 сутки. Объекты светооптического и электронномикроскопического исследований: седалищные нервы, спинномозговые узлы L<sub>2</sub>-L<sub>5</sub> и пояснично-крестцовый отдел спинного мозга (сегменты L<sub>2</sub>-S<sub>1</sub>).

**Результаты.** Этопозид-индуцированная нейропатия характеризуется, в первую очередь, дистрофическими и дегенеративными изменениями осевых цилиндров миєлінових нервних волокон седалищного нерва, которые являются отростками чувствительных и двигательных нейронов. В перикарионах наблюдают преимущественно компенсаторные изменения, что содействует сохранению целостности чувствительных и двигательных нейронов в ранние сроки эксперимента (3 сутки). На следующем этапе (7 сутки) последовательно развиваются значительные нарушения в строении кровеносных сосудов периферических нервов и их чувствительных и двигательных центров, которые приводят к углублению альтеративных процессов. На 15 сутки эти явления дополняются дегенеративными изменениями указанных структур.

**Выводы.** Установлено, что однократное внутривенное введение этопозиды в дозе 22 мг/кг массы тела вызывает у экспериментальных животных компенсаторные изменения перикарионов с 3 суток эксперимента, начиная с 7 суток наблюдают снижение двигательной активности, на 15 сутки – парезы тазовых конечностей, что соответствует II–III степени нейротоксичности. Отмечено, что в динамике эксперимента как результат влияния этопозиды сочетаются тенденции к поражению и одновременного использования компенсаторных возможностей для обеспечения жизнедеятельности структурных компонентов периферического нерва и его сегментарных центров.

## Neuro-glio-vascular interrelations between the sciatic nerve and its segmental centers in the experimental etoposide-induced neuropathy

N. Yu. Luchkiv

The neurological symptoms that occur during chemotherapy are sufficiently described in the literature, but the long-term results require a more detailed study due to insufficient evidence of the toxic neuropathy pathogenesis resulting from chemotherapy systematic studies.

**The purpose** of the work is to study the morphofunctional state of the sciatic nerve fibers and neuron perikaryons of its segmental centers (motor and sensory) under the conditions of experimental etoposide-induced neuropathy.

**Materials and methods.** The neurotoxic influence of etoposide was studied in the experiment via preparation intravenous injection at a single-dose of 22 mg/kg body weight of an animal (30 outbred Wistar rats). The study terms – the 3rd, 7th and 15th days. The object of light-optic and electron-microscopic study was the sciatic nerves, cerebrospinal nodes L<sub>2</sub>-L<sub>5</sub> and the lumbar-sacral part of the spinal cord (L<sub>2</sub>-S<sub>1</sub> segments).

**Results.** On the 3rd day morphological changes of myelin nerve fibers of the sciatic nerve are insignificant – on the cross section they are irregularly shaped making isolated shallow protrusions and invaginations, separate axial cylinders are wrinkled. The endoneural connective tissue is at the stage of moderate edema. The electron-microscopic study reveals the increase in electronic density of hyaloplasm and number of microtubules and neurofilaments, mitochondria swelled and cisterns of the smooth endoplasmic reticulum are observed in axoplasm of some myelin nerve fibers. The capillaries basal membrane is thickened, somewhere considerably. In cytoplasm of endotheliocytes – the increased vesicle formation with predominance of micropinocytotic vesicles that are nearer to the luminal plasmalemma.

On the 7-th day of experiment the expressed edema of the nerve connective tissue framework is observed. Most myelinated nerve fibers are round-shaped, edema of axial cylinders, but there are also fibers with atrophic axons which are irregularly shaped. Cleavage of myelin lamellae appears in the myelin sheath of nerve fibres. Some mitochondria in axial cylinders are wrinkled with crists homogenization and vacuoles transformation is sometimes observed. Nuclear envelope invaginations present in endotheliocytes of endoneurium. Numerous finger-shaped and sail-like outgrowths are on the luminal plasmalemma. The number of lysosomes increases in cytoplasm of endotheliocytes. Most mitochondria are swelled. Elements of the endoplasmic reticulum and Golgi apparatus are increased; some of them are vacuolated: the expressed micropinocytosis is observed. The basement membrane is thickened, somewhere dissociated.

On the 15th day the edema of connective tissue increases. Myelin nerve fibers with abruptly disturbed ratios between the myelin sheath and axial cylinder (the latter is often thickened and atrophic) are revealed in certain parts of the nerve. Many axons are showing signs of degeneration. Lamellas are placed disorderedly in the thickened myelin sheath, vesiculo-tubular structures are observed between them.

Separate fragments of myelin are detected in axons of some fibers at the background of increase in their electron density that is, degenerative changes in axons and myelin sheath are present. At the same time the edema signs and irregularly scattered neurotubules and neurofilaments are observed. Neurolemmocytes demonstrate macrophagic activity and contain products of myelin sheath disintegration. Deep nuclear invaginations of endotheliocytes and rough peripheral condensation of chromatin are observed in some hemocapillaries. Luminal plasmalemma is labile, numerous protrusions form on it.

Slight changes in the state of neuron perikaryons of the sciatic nerve segmental motor center in the spinal cord are observed on the 3rd day (moderate dilation of endoplasmic reticulum cisterns, vacuolization of Golgi apparatus cisterns). Manifestations of chromatolysis and increase in lysosomes number are intensified up to the 7th day. At the 15th day cells with chromatolysis phenomenon and hypochromic nucleus represent majority of neurons.

The stromal edema is detected in sensory ganglions. From the 3rd day neuron bodies deformation takes place with the uneven distribution of Nissl substance. Chromatolysis at the background of large conglomerates of chromatophilic substance, after which neuron wrinkling takes place, is observed on the 7th day. On the 15th day phenomenon of basophilic substance tigrilolysis with dystrophic changes worsening in neurons occur. "Light" and "dark" neurons are observed. The processes of cytoplasm vacuolization take place in "light" neurons in the extension of mitochondria and cisterns of the endoplasmic reticulum transformation. The expressed micropinocytosis in cytoplasm of capillary endotheliocytes is revealed.

**Conclusions.** It has been established that etoposide intravenous injection at a single-dose of 22 mg/kg body weight reduces the moving activity in experimental animals beginning from the 7th day of the experiment; on the 15th day – paresis of lumbar extremities that corresponded to II–III degree of neurotoxicity is developed. Thus, the experiment dynamics as a result of etoposide toxic influence combines the tendencies to injury and at the same time to the use of compensatory possibilities to provide the life ability of structural components of peripheral nerves and its segmental centers.

Ускладнення після використання протипухлинних препаратів є причиною сенсорних, рухових і вегетативних розладів. Неврологічні симптоми, що з'являються під час терапії, достатньо описані у фаховій літературі, а віддалені результати потребують докладного вивчення, оскільки систематичні дослідження патогенезу токсичних нейропатій, які виникли внаслідок терапії хіміопрепаратами, нечисленні.

З коренів подофілла щитоподібного (*Podophyllum peltatum* L.) отримали напівсинтетичний глікозид етопозид, який гальмує вступ клітини в мітоз. Його застосовують у схемах лікування пухлин головного мозку, дрібноклітинного раку легень, лімфогранулематозу і неходжкінських лімфом [1–3]. Побічні дії етопозиду проявляються пригніченням кровотворення, шлунково-кишковими розладами, порушенням функції нирок,

**Key words:**  
etoposide-induced neuropathy, sciatic nerve, motor neurons, sensory neurons.

Zaporozhye  
medical journal  
2018; 20 (4), 548–552

алопецією. Такі симптоми характерні і для дорослих, і для дітей [4–6].

Токсичний вплив етопозиду на периферичну нервову систему проявляється по-різному. Одним із перших щодо результатів морфологічного дослідження впливу препарату на периферичні нерви в лабораторних тварин було повідомлення С. L. Vrethman et al. [7], які провели серію дослідів на мишах із внутрішньовенним введенням препарату в дозі 44 мг/кг і 88 мг/кг маси тіла та обробкою матеріалу на світлооптичному та електронномікроскопічному рівнях. Дослідники описали клінічну симптоматику експериментальної етопозид-індукованої периферичної нейропатії. Це атаксія, що прогресує, порушення рефлексів, парези передніх і задніх кінцівок, починаючи з 8 доби експерименту. Морфологічно виявили пошкодження волокон дорсальних корінців і канатиків спинного мозку, аксональну дегенерацію в дистальних і проксимальних ділянках периферичних нервів. Результати вивчення побічного токсичного впливу етопозиду на органи нервової системи є дуже обмеженими. Морфогенез цих уражень не розкритий, хоча етопозид широко застосовується в комплексній протипухлинній терапії.

### Мета роботи

Вивчити морфологічний стан нервових волокон сідничного нерва та перикаріонів нейронів його сегментарних центрів (рухового і чутливого) за умов експериментальної етопозид-індукованої нейропатії.

### Матеріали і методи дослідження

Нейротоксичний вплив етопозиду вивчали на експериментальній моделі, що запропонована С. L. Vrethman [7], – одноразове внутрішньовенне введення препарату в дозі 22 мг/кг маси тварини (30 аутбредних щурів-самців масою 200–220 г лінії Wistar). Матеріал для дослідження забирали на 3, 7 та 15 добу. Об'єкти світлооптичного дослідження: сідничні нерви, спинномозкові вузли L<sub>2</sub>-L<sub>5</sub> і попереково-крижовий відділ спинного мозку (сегменти L<sub>2</sub>-S<sub>1</sub>).

Поперечні перерізи сідничного нерва забарвлювали толуїдиновим синім, зрізи передніх рогів спинного мозку та чутливі спинномозкові вузли забарвлювали за методом Ніссля. Для електронномікроскопічного дослідження шматочки цих органів обробляли за загальноприйнятими методами.

Статистичне опрацювання не виконували, оскільки завданням роботи було вивчення тільки якісних змін провідникового компонента (мієлінових і безмієлінових нервових волокон) периферичного нерва, перикаріонів і гліоцитів рухових ядер сірої речовини спинного мозку, спинномозкових вузлів, а також кровоносних капілярів сідничного нерва та його рухового, чутливого сегментарних центрів. У межах здійсненого дослідження не вважали за доцільне виконання морфометрії на електронномікроскопічному рівні з огляду на її невисоку діагностичну цінність. Такий підхід відповідає даним багатьох інших авторів, які вивчають токсичний вплив хіміопрепаратів на структури центральної та периферичної нервових систем, що забезпечує можливість зіставлення та порівняння результатів власних досліджень з даними наукової літератури.

### Результати та їх обговорення

Встановлено, що одноразове внутрішньовенне введення етопозиду в дозі 22 мг/кг маси тіла викликає в експериментальних тварин, починаючи з 7 доби досліді, зниження рухової активності, на 15 добу – парези тазових кінцівок, що відповідає II–III ступеню нейротоксичності (згідно з рекомендаціями ВООЗ і Міжнародного протиракового союзу для оцінювання ступеня побічних проявів хіміотерапії).

На 3 добу після введення етопозиду морфологічні зміни мієлінових нервових волокон сідничного нерва незначні, між ними розташовуються тонкі прошарки ендоневральної сполучної тканини. Конфігурація мієлінових нервових волокон різного діаметра та їхніх осьових циліндрів порушується. Волокна мають переважно неправильну форму з утворенням поодиноких неглибоких випинань та інвагінацій. При цьому виявляється зморщення осьових циліндрів різного діаметра. Під час електронномікроскопічного дослідження в аксоплазмі деяких мієлінових нервових волокон спостерігали підвищення електронної густини гіалоплазми та збільшення кількості мікротрубочок і нейрофіламентів, набряклих мітохондрій і цистерн гладкої ендоплазматичної сітки. У капілярах базальна мембрана потовщена, місцями розпушена. Мітохондрії ендотеліоцитів помірно набухлі, кристи розріджені та гомогенізовані, матрикс просвітлений. В окремих мітохондріях визначено деструкцію зовнішньої та внутрішньої мембран. Цистерни ендоплазматичної сітки та елементи апарату Гольджі розширені. Виявили вогнищеву дегрануляцію цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки. У цитоплазмі – підвищене везикулоутворення з переважанням мікропіноцитозних пухирців, які знаходяться ближче до люменальної плазмолемі.

На 7 добу досліді мікроскопічна картина сідничного нерва суттєво змінюється. У сполучнотканинній основі нерва спостерігали виражений набряк. Більшість мієлінових нервових волокон характеризуються округлістю форми, набряком осьових циліндрів, але трапляються мієлінові нервові волокна з аксонами в стані атрофії, які набувають неправильної форми. У мієліновій оболонці волокон з'являються розщеплення пластинок мієліну. В осьових циліндрах частина мітохондрій зморщена з гомогенізацією гребінців, інколи спостерігали їх вакуольну трансформацію. Отримані результати збігаються з даними С. Б. Герашенка [8], який використовував морфометричні дослідження компонентів периферичного нерва і встановив порушення структури та конфігурації осьових циліндрів, деформацію нервових волокон.

У капілярах ендоневрії ядра ендотеліоцитів мають інвагінації каріолемі. На люменальній плазмолемі утворюються численні пальце- або вітрилоподібні відростки. Довжина зони щільного контакту між ендотеліоцитами зменшується. У цитоплазмі ендотеліоцитів збільшується кількість лізосом. Більшість мітохондрій набряклі з явищами вогнищеві деструкції зовнішньої мембрани, укороченням і розплавленням крист, просвітленням матриксу. Елементи ендоплазматичної сітки та апарату Гольджі розширені, окремі з них вакуольно трансформовані, спостерігали виражений мікропіноцитоз. Базальна мембрана потовщена, місцями дисоційована. Ці зміни пояснюються токсичним впливом етопозиду на стінку мікрогемосудин, порушен-

ням трансендотеліального транспорту та зумовлюють вазогенний набряк нервових волокон, поглиблюючи цитотоксичну дію етопозиду. На 15 добу експерименту набряк сполучної тканини посилюється, особливо навколо капілярів та артеріол. У певних ділянках нерва виявляли мієлінові нервові волокна, в яких різко порушені співвідношення між мієліною оболонкою та осьовим циліндром. Останній часто зморщений і знаходиться у стані атрофії. Багато аксонів мають ознаки дегенерації. Мієлінова оболонка потовщується. У ній мієлінові пластинки розташовуються непорядковано, утворюючи деревоподібні структури, між ними спостерігали пухирчасті розширення і звуження. В аксонах окремих волокон визначили ізольовані фрагменти мієліну на фоні збільшення їхньої електронної густини, тобто наявні дегенеративні зміни в осьових циліндрах і мієліновій оболонці. Водночас спостерігали ознаки набряку і непорядковане розташування нейротрубочок і нейрофіламентів. Нейролемоцити проявляють макрофагічну активність і захоплюють продукти розпаду мієлінової оболонки. В окремих гемокапілярах спостерігали глибокі інвагінації ядер ендотеліоцитів і грубу периферичну конденсацію хроматину. Люменальна плазмалема лабільна, на ній утворюються численні випинання. У стані перикаріонів нейронів сегментарного рухового центру сідничного нерва у спинному мозку на 3 добу встановили незначні зміни (помірне розширення мішечків ендоплазматичної сітки, вакуольна трансформація цистерн апарату Гольджі). До 7 доби посилюються прояви хроматолізу з розширенням мішечків ендоплазматичної сітки та збільшенням кількості лізосом. Подекуди можна виявити деструкцію окремих ділянок люменальної плазмалеми. На 15 добу клітини з явищами хроматолізу та гіпохромними ядрами становлять більшість нейронів рухового сегментарного центру. Частина нейронів набрякла, їхня цитоплазма просвітлена, виявлено дистрофічні зміни органел: набряк мітохондрій, проліферацію мітротрубочок, утворення мієліноподібних фігур і вакуоль великих розмірів. Перинейрональні гліюцити не мають значущих змін. Зміни у стінці гемокапілярів доповнюються явищами клазматозу цитоплазми ендотеліоцитів.

У чутливих спинномозкових вузлах визначили набряк строми. Від 3 доби експерименту відбувається деформація тіл нейронів з одночасним нерівномірним розміщенням грудочок речовини Ніссля. На 7 добу спостерігали хроматоліз на тлі великих грудок хроматофільної речовини, за яким настає зморщення нейрона. В ядрах виявлено 2 ядерця. На 15 добу з поглибленням дистрофічних змін у нейронах нарастають явища тигролізу базофільної речовини. Спостерігали «світлі» й «темні» нейрони, що характеризуються неоднозначним рівнем ущільнення нейроплазми, групуванням вільних рибосом і полісом. У «світлих» нейронах переважають процеси вакуолізації цитоплазми шляхом трансформації мітохондрій і цистерн ендоплазматичної сітки. Вакуолі мають переважно великі розміри і насичені пластівцеподібним вмістом. У цитоплазмі ендотеліоцитів стінки кровоносних капілярів виявили утворення численних мікропіноцитозних пухирців, більшість яких прикріплені до аблюменальної плазмалеми.

## Висновки

1. Етопозид-індукована периферична нейропатія характеризується передусім дистрофічними та деструктивними змінами осьових циліндрів мієлінових нервових волокон сідничного нерва, які є відростками чутливих і рухових нейронів. У нейронах відбуваються компенсаторні зміни перикаріонів, що сприяє збереженню цілісності чутливих і рухових нейронів сегментарних центрів нервових волокон у ранні терміни досліду (3 доба). На наступному етапі (7 доба) послідовно розвиваються чималі зрушення в будові стінки гемосудин периферичних нервів та їхніх чутливих і рухових центрів, що призводять до поглиблення альтеративних процесів у нервових волокнах і перикаріонах аферентних та еферентних нейронів. На 15 добу ці прояви доповнюються дегенеративними змінами названих структур.

2. Отже, в динаміці експерименту як результат впливу етопозиду поєднуються тенденції до ураження та водночас використання компенсаторних можливостей для забезпечення життєздатності структурних компонентів периферичного нерва та його сегментарних центрів.

**Перспективи подальших досліджень.** Незважаючи на широке застосування етопозиду в комплексній протипухлинній терапії, недостатньо вивченим залишається побічний токсичний вплив етопозиду на органи нервової системи. Не розкритим є і морфогенез уражень, що зумовлені використанням цього препарату, а це й визначає перспективність наступних досліджень токсичного впливу етопозиду на органи нервової системи.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** author has no conflict of interest to declare.

## Відомості про автора:

Лучків Н. Ю., канд. біол. наук, доцент каф. гістології, цитології та ембріології, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна.

## Сведения об авторе:

Лучков Н. Ю., канд. биол. наук, доцент каф. гистологии, цитологии и эмбриологии, ГБУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Украина.

## Information about author:

Luchkiv N. Yu., PhD, Associate Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology, SHEI "Ivano-Frankivsk National Medical University", Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 06.12.2017

Після доопрацювання / Revised: 18.12.2017

Прийнято до друку / Accepted: 22.12.2017

## Список літератури

- [1] Pu D. A randomized controlled study of chemotherapy: etoposide combined with oxaliplatin or cisplatin regimens in the treatment of extensive-stage small cell lung cancer in elderly patients / D. Pu, M. Hou, Z. Li // Zhongguo Fei. Ai. Za. Zhi. – 2013. – Vol. 16(1). – P. 20–24.
- [2] siRNA-mediated inhibition of survivin gene enhances the anti-cancer effect of etoposide in U-937 acute myeloid leukemia cells / M. Jafarloo, B. Baradaran, D. Shanebandi, et al. // Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand). – 2016. – Vol. 62(6). – P. 44–49.
- [3] Etoposide induces pancreatic  $\beta$ -cells cytotoxicity via the JNK/ERK/GSK-3 signaling-mediated mitochondria-dependent apoptosis pathway

- / K.I. Lee, C.C. Su, C.Y. Yang, et al. // *Toxicol. In Vitro.* – 2016. – Vol. 36. – P. 142–152.
- [4] Phase I/II study of sequential dose-intensified ifosfamide, cisplatin, and etoposide plus paclitaxel as induction chemotherapy for poor prognosis germ cell tumors by the German Testicular Cancer Study Group / J.T. Hartmann, T. Gauler, B. Metzner, et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25(36). – P. 5742–5747.
- [5] Dose finding study of oral PSC 833 combined with weekly intravenous etoposide in children with relapsed or refractory solid tumours / F. Pein, R. Pinkerton, P. Berthaud, et al. // *Eur. J. Cancer.* – 2007. – Vol. 43(14). – P. 2074–2081.
- [6] Phase III study comparing sequential versus alternate administration of cisplatin-etoposide and topotecan as first-line treatment in small cell lung cancer / S. Baka, S. Agelaki, A. Kotsakis, et al. // *Anticancer Res.* – 2010. – Vol. 30(7). – P. 3031–3038.
- [7] Etoposide-induced and BMY-40481-induced sensory neuropathy in mice / C.L. Bregman, R.A. Buroker, R.S. Hirth, et al. // *Toxicol. Pathol.* – 1994. – Vol. 22(5). – P. 528–535.
- [8] Герашенко С.Б. Зміни рухових сегментарних центрів сідничного нерва при експериментальній етопозид-індукованій периферійній нейропатії / С.Б. Герашенко // *Медицина сьогодні і завтра.* – 2002. – №1. – С. 42–45.

### References

- [1] Pu, D., Hou, M., Li Z. (2013). A randomized controlled study of chemotherapy: etoposide combined with oxaliplatin or cisplatin regimens in the treatment of extensive-stage small cell lung cancer in elderly patients. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 16(1), 20–24.
- [2] Jafarlou, M., Baradaran B., Shanehbandi, D., Saedi, T. A., Jafarlou, V., Ismail, P., & Othman, F. (2016). siRNA-mediated inhibition of survivin gene enhances the anti-cancer effect of etoposide in U-937 acute myeloid leukemia cells. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 62(6), 44–49. doi: 10.14715/cmb/2016.62.6.8.
- [3] Lee, K. I., Su, C. Y., Yang, C. Y., Hung, D. Z., Lin, C. T., Lu, T. H., et al. (2016). Etoposide induces pancreatic  $\beta$ -cells cytotoxicity via the JNK/ERK/GSK-3 signaling-mediated mitochondria-dependent apoptosis pathway. *Toxicol. In Vitro*, 36, 142–152. doi: 10.1016/j.tiv.2016.07.018.
- [4] Hartmann, J. T., Gauler, T., Metzner, D., Gerl, A., Casper, J., Rick, O., et al. (2007). Phase I/II study of sequential dose-intensified ifosfamide, cisplatin, and etoposide plus paclitaxel as induction chemotherapy for poor prognosis germ cell tumors by the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 25(36), 5742–5747. doi: 10.1200/JCO.2007.11.9099.
- [5] Pein, F., Pinkerton, P., Berthaud, R., Pritchard-Jones, K., Dick, G., & Vassal, G. (2007). Dose finding study of oral PSC 833 combined with weekly intravenous etoposide in children with relapsed or refractory solid tumours. *Eur J Cancer*, 43(14), 2074–2081. doi: 10.1016/j.ejca.2007.07.003.
- [6] Baka, S., Agelaki, S., Kotsakis, A., Veslemes, M., Papakotoulas, P., Agelidou, M., et al. (2010). Phase III study comparing sequential versus alternate administration of cisplatin-etoposide and topotecan as first-line treatment in small cell lung cancer. *Anticancer Res*, 30(7), 3031–3038.
- [7] Bregman, C. L., Buroker, R. A., Hirth, R. S., Crosswell, A. R., & Durham, S. K. (1994). Etoposide-induced and BMY-40481-induced sensory neuropathy in mice. *Toxicol Pathol*, 22(5), 528–535. doi: 10.1177/019262339402200508.
- [8] Herashchenko, S. B. (2002). Zminy rukhovyykh sehmentarykh tsentriv sidnychnoho nerva pry eksperymentalniy etopozyd-indukovanii peryferiynii neiropatii [Changes in the motor segmental centers of the sciatic nerve in experimental etoposide-induced peripheral neuropathy]. *Medytsyna siodni i zavtra*, 1, 42–45. [in Ukrainian].