

DOI: 10.21802/artm.2026.2.38.41
УДК 616.831.4-091:615.277.3**ДИНАМІКА МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН У МОЗОЧКУ ЗА УМОВ ОДНОЧАСНОГО
ВВЕДЕННЯ ЦИСПЛАТИНУ ТА ПАКЛІТАКСЕЛУ**Г.Б. Кулинич^{1*}¹*Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра гістології, цитології та ембріології, м. Івано-Франківськ, Україна**ORCID ID: 0000-0002-0233-2282, Scopus ID: 57388983100, e-mail: galija1979@ukr.net****Автор-кореспондент:** *galija1979@ukr.net*

Резюме. Поєднання цисплатину з паклітакселом є однією з базових схем хіміотерапії, яку широко застосовують у лікуванні солідних новоутворень. Попри клінічну ефективність, така терапія часто супроводжується нейротоксичними ускладненнями. Більшість досліджень присвячено периферичній нейропатії, тоді як зміни в центральних відділах нервової системи, зокрема структурна перебудова мозочка, залишаються маловивченими. Мозочок забезпечує координацію рухів і бере участь у регуляції когнітивних та емоційних реакцій, що визначає клінічну значущість його можливого ушкодження.

Мета роботи – дослідити часову динаміку морфологічних змін у корі мозочка шурів за умов комбінованого введення цисплатину та паклітакселу. Дослідження виконано на статевозрілих самцях білих інбредних шурів масою 180–220 г. Морфологічні та морфометричні показники оцінювали на 1, 7, 14, 28, 60, 90 та 120-ту добу після введення препаратів. Дослідження проводили за допомогою світлової мікроскопії, визначаючи товщину шарів кори мозочка та кількість нейронів і гліальних елементів. Статистичну обробку здійснювали за допомогою ANOVA та U-критерію Манна–Уїтні.

Встановлено послідовний характер ушкодження мозочка. Через одну добу виявляли помірний перичелюлярний набряк, вакуолізацію нейропілія та поодинокі дистрофічні зміни клітин Пуркінє. На 7–14 добу відзначали прогресування деструктивних процесів із редукцією гангліонарного шару та посиленням гліальної реакції. На 28 добу фіксували максимальний ступінь структурної дезорганізації: порушення архітектоники шарів, виражену вакуолізацію, гіперхромію ядер клітин Пуркінє та осередкову втрату нейронів. У віддалені терміни (60–120 доба) спостерігали часткову стабілізацію показників, однак зберігалися ознаки неповного відновлення.

Отримані дані свідчать, що одночасне введення цисплатину та паклітакселу спричиняє тривалі структурні перебудови кори мозочка з чіткою часовою послідовністю. Виявлені зміни можуть слугувати морфологічною основою рухових і когнітивних порушень та потребують подальшого дослідження з погляду нейропротекції.

Ключові слова: мозочок, нейротоксичність, цисплатин, паклітаксел, одночасне введення хіміпрепаратів, клітини Пуркінє, морфологія.

Вступ. Комбіновані режими протипухлинної терапії із застосуванням препаратів платини та таксанів лежать в основі лікування багатьох солідних новоутворень [6]. Незважаючи на клінічну ефективність, така терапія супроводжується високою частотою нейротоксичних ускладнень, що обмежують дозу, знижують якість життя пацієнтів та можуть зберігатися у віддалені терміни [1–4]. Літературні дані свідчать, що симптоми нейропатії різного ступеня тяжкості виникають у значній частині хворих, а ризик їхнього розвитку зростає при комбінованому застосуванні препаратів [1, 2, 6].

Патогенез хіміотерапевтичної нейротоксичності є багатофакторним і включає оксидативний стрес, мітохондріальну дисфункцію та розвиток нейрозапалення [3, 7, 9]. Попри відмінні механізми протипухлинної дії, цисплатин і паклітаксел мають спільні патобіохімічні ланки нейротоксичності, що спричиняє кумулятивне посилення ушкоджень при їх одночасному застосуванні [6–8]. Хоча більшість досліджень зосереджені на периферичній нервовій системі, зростає кількість даних щодо залучення центральних структур, що проявляється когнітивними та емоційними порушеннями [10, 11, 15].

Мозочок традиційно розглядався як центр координації рухів, проте сучасні нейробіологічні

дослідження довели його участь у когнітивних процесах і контролі емоційного реагування [12–14]. Поняття церебелярного когнітивно-емоційного синдрому суттєво доповнило уявлення про функціональне значення мозочка та його участь у формуванні складних форм поведінки [12]. Особливості морфофункціональної будови мозочка, його модульна організація та інтенсивний метаболізм зумовлюють підвищену чутливість цієї структури до токсичних чинників [13–15].

Попри наявність окремих експериментальних моделей, що демонструють центральні наслідки дії цисплатину та паклітакселу [8, 10, 11], системні дослідження часової динаміки морфологічних змін у мозочку при їхньому одночасному застосуванні залишаються обмеженими. Фрагментарність даних ускладнює співставлення клінічних проявів із їх структурною основою та не дозволяє чітко окреслити фази формування центральної нейротоксичності.

У зв'язку з цим актуальним є детальний морфологічний аналіз кори мозочка у динаміці експерименту з оцінкою ранніх, пікових та віддалених змін після одночасного введення цисплатину та паклітакселу.

Мета роботи – проаналізувати часову динаміку морфологічних змін у мозочку шурів після одночасного введення цисплатину й паклітакселу та

визначити ключові етапи формування центральної нейротоксичності.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження проведено на статевозрілих самцях білих інбредних щурів масою 180–220 г. Тварини утримувалися у віварії Івано-Франківського національного медичного університету згідно зі стандартними умовами: температура повітря 21 ± 2 °C, відносна вологість 55–60 %, світловий цикл становив 12 годин світла і 12 годин темряви, тварини мали необмежений доступ до води та отримували стандартний корм. Перед початком моделювання передбачався семиденний період акліматизації. Евтаназію здійснювали шляхом інгаляційного передозування ефірного наркозу. Усі тварини дожили до визначених термінів виведення з експерименту. Дослідження виконано з дотриманням положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин (Страсбург, 1986) та Гельсінської декларації (2013). Протокол схвалено комісією з біоетики Івано-Франківського національного медичного університету (№146/24 від 26.09.2024).

Інтактну контрольну групу становили інтактні тварини ($n=30$), яким вводили фізіологічний розчин та яких утримували в аналогічних умовах. Модель комбінованої нейротоксичності відтворювали шляхом одночасного введення цисплатину (внутрішньоочеревинно, 2 мг/кг) та паклітакселу (внутрішньовенно у хвостову вену, 5 мг/кг) один раз на тиждень протягом шести тижнів ($n=30$). Розчин цисплатину перед ін'єкцією підігрівали до 37 °C. Сумарне навантаження становило 12 мг/кг для цисплатину та 30 мг/кг для паклітакселу. Дозування узгоджено з клінічними режимами шляхом перерахунку на еквівалентну дозу для людини. Розрахунок проведено з використанням коефіцієнтів K_m (6 для щура та 37 для людей) відповідно до рекомендацій Reagan-Shaw та співавт. (2008) [16].

Тварин виводили з експерименту на 1, 7, 14, 28, 60, 90 та 120-ту добу. Розподіл тварин у межах кожної групи здійснювали рівномірно відповідно до часових точок спостереження; на кожну точку припадало по 4–5 тварин (загалом $n=30$ у групі). Мозочок вилучали, фіксували у 10 % нейтральному формаліні з подальшою парафіновою проводкою. Із блоків виготовляли серійні зрізи, які фарбували гематоксилином та еозином. Світломікроскопічний аналіз включав оцінку стану молекулярного, гангліонарного та зернистого шарів кори мозочка. Щільність клітин Пуркін'є визначали як кількість нейронів на 1 мм довжини гангліонарного шару. Визначали площу перикаріону, діаметр ядра, ядерно-цитоплазматичне співвідношення розраховували як відношення площі ядра до площі перикаріону. Для кожної тварини аналізували щонайменше 10 полів із трьох непослідовних зрізів. Вимірювання виконували у цифровому форматі за допомогою каліброваної мікроскопічної системи з використанням програмного забезпечення ImageJ.

Статистичну обробку проводили у середовищі Python із застосуванням бібліотеки SciPy. Для параметричних даних використовували однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA), для непараметричних – U-критерій Манна-Уїтні. Результати подано як середнє значення \pm стандартне відхилення ($M \pm SD$).

Рівень статистичної значущості встановлювали при $p < 0,05$.

Експеримент тривав із квітня по жовтень 2025 року; тварин виводили поетапно відповідно до запланованих термінів спостереження.

Результати дослідження та їх обговорення. Після першої доби відзначалися початкові морфологічні зміни у вигляді помірного перичелюлярного набряку, вакуолізації нейропіля, набряку гліальних клітин та поодиноких дистрофічно змінених клітин Пуркін'є (рис. 1).

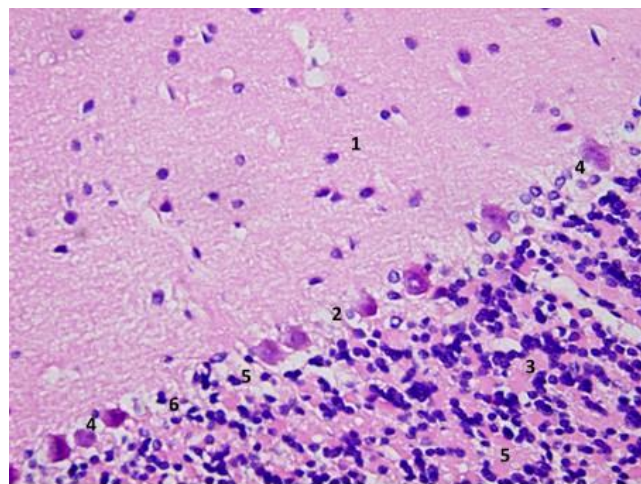


Рис. 1. Кора мозочка щура на першу добу після одночасного введення цисплатину та паклітакселу.

Відзначається перичелюлярний набряк, вакуолізація нейропіля, набряк гліальних клітин та поодинокі дистрофічно змінені клітини Пуркін'є. Фарбування гематоксилином та еозином. Збільшення $\times 400$

Позначення: 1 – молекулярний шар із явищами набряку, 2 – гангліонарний шар, 3 – зернистий шар, 4 – клітини Пуркін'є з ознаками дистрофії, 5 – ділянки вакуолізації нейропіля, 6 – набряклі гліальні клітини.

На 7 добу відзначалося посилення морфологічних порушень. Збільшувалася кількість дегенеративно змінених клітин Пуркін'є, межі між шарами кори ставали менш чіткими, з'являлися ознаки реактивних змін глії.

Найбільш виражені структурні зміни у корі мозочка за умов одночасного введення цисплатину та паклітакселу реєстрували на 14 та 28 добу експерименту. Чотирнадцята доба відповідала фазі прогресування ушкодження з глибокими дегенеративними змінами, тоді як на 28 добу фіксували максимальну дезорганізацію шарової будови та різке порушення архітекtonіки кори. Для ілюстрації морфологічної динаміки процесу наведено репрезентативні мікрофотографії зазначених термінів (рис. 2, рис. 3).

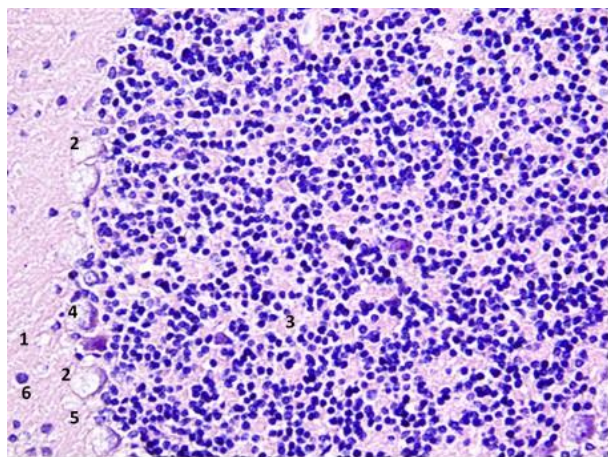


Рис. 2. Кора мозочка щура на 14 добу після одночасного введення цисплатину та паклітакселу. Виражений набряк молекулярного шару, глибока вакуолізація нейропіля, фрагментація клітин Пуркінє та осередкове спустошення гангліонарного шару. Забарвлення гематоксилином та еозином. Зб.: об. 40, ок. 10. Фарбування гематоксилином та еозином. Збільшення $\times 400$

Позначення: 1 – молекулярний шар із масивним набряком, 2 – гангліонарний шар із осередковим спустошенням, 3 – зернистий шар, 4 – фрагменти клітин Пуркінє, 5 – зони глибокої вакуолізації нейропіля, 6 – набряклі гліальні клітини.

На 14 добу спостерігали виражене прогресування деструктивних змін у корі мозочка. Молекулярний шар був різко набряклий, із множинними ділянками глибокої вакуолізації нейропіля. У гангліонарному шарі відзначали осередкове спустошення, фрагментацію та дегенеративні зміни клітин Пуркінє, частина з яких втрачала чіткість контурів і ядерну структуру. Зернистий шар характеризувався нерівномірністю клітинної щільності та порушенням впорядкованості розташування клітин. Виявлені зміни відповідали фазі активного прогресування токсичного uszkodження.

Через 28 днів фіксували максимальний ступінь морфологічних змін. Архітектоніка кори мозочка була різко дезорганізована, межі між шарами втрачали чіткість. У молекулярному шарі переважала масивна вакуолізація зі злиттям порожнин, що створювало картину майже тотального спустошення нейропіля. Гангліонарний шар характеризувався різкою редукцією клітин Пуркінє з наявністю поодиноких збережених ядер або їх фрагментів. Ознаки стійкої гліальної реакції зберігалися. Сукупність змін відповідала піку токсичного впливу та формуванню глибокого структурного дефіциту кори мозочка.

У 60-денний термін спостерігали часткову стабілізацію морфологічної картини. Набряк молекулярного шару зменшувався, однак зберігалися поодинокі ділянки вакуолізації нейропіля. Гангліонарний шар залишався нерівномірним за щільністю клітин Пуркінє, частина з яких мала ознаки перенесеної дистрофії. Межі між шарами ставали чіткішими, проте повного відновлення шарової впорядкованості не спостерігали. Виявлені зміни відповідали фазі неповної морфологічної репарації.

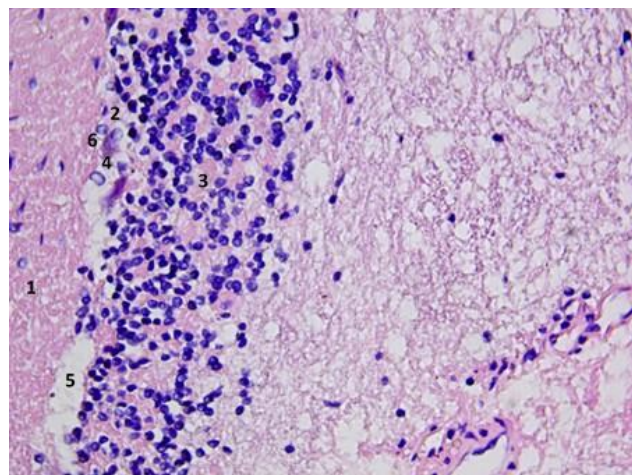


Рис. 3. Кора мозочка щура на 28 добу після одночасного введення цисплатину та паклітакселу. Виражена дезорганізація гангліонарного шару, редукція клітин Пуркінє, вакуолізація нейропіля молекулярного шару.

Забарвлення гематоксилином та еозином. Зб.: об. 40, ок. 10. Фарбування гематоксилином та еозином. Збільшення $\times 400$

Позначення: 1 – молекулярний шар із тотальною вакуолізацією нейропіля, 2 – гангліонарний шар із різкою редукцією клітин Пуркінє, 3 – зернистий шар із осередками структурної дезорганізації, 4 – дегенеративно змінені клітини Пуркінє (залишки ядер, поодинокі ядерця), 5 – ділянки вакуолізації з тенденцією до злиття, 6 – реактивні гліальні клітини.

На 90 добу зберігалася тенденція до структурної компенсації. Архітектоніка кори була відносно впорядкованою, однак окремі ділянки зернистого та молекулярного шарів демонстрували нерівномірність товщини. Кількість клітин Пуркінє залишалася зниженою порівняно з інтактною групою, частина нейронів мала гіперхромні ядра та ознаки хронічних дегенеративних змін. Гліальні елементи формували помірну реактивну відповідь.

На 120 добу морфологічна картина характеризувалася відносною стабілізацією структурних показників. Попри переважне відновлення шарової організації кори мозочка, в окремих ділянках зберігалися ознаки резидуальних змін у вигляді зниження щільності гангліонарного шару та наявності поодиноких дегенеративно змінених клітин Пуркінє. Ознаки вираженого набряку були відсутні, однак повної нормалізації мікроструктури не відбувалося. Отримані дані свідчать про тривалу персистенцію структурних перебудов після комбінованого токсичного впливу.

Кількісний аналіз морфометричних показників кори мозочка підтвердив результати світломікроскопічного дослідження та дозволив об'єктивно оцінити ступінь структурних змін у різні терміни після одночасного введення цисплатину та паклітакселу. У таблиці 1 наведено динаміку змін площі перикаріону клітин Пуркінє, діаметра їх ядер, ядерно-цитоплазматичного співвідношення, щільності нейронів у полі зору, а також товщини основних шарів кори мозочка. Отримані показники

відображають послідовне формування, прогресування та часткову регресію токсичного ушкодження.

Дані наведено як середнє \pm стандартне відхилення ($M \pm SD$). Статистичну обробку виконано із застосуванням однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) та U-критерію Манна-Уїтні при рівні значущості $p < 0,05$.

Слід зазначити, що отримані морфометричні показники відповідають описаним гістологічним змінам. Уже на 1 добу зафіксовано збільшення товщини молекулярного шару, що відображає набряк нейропіля та перичелюлярні набряки. На 7 добу відзначено зменшення площі перикаріонів і діаметра ядер клітин Пуркіньє, підвищення ядерно-цитоплазматичного співвідношення та зниження їх щільності, що свідчить про наростання дистрофічних процесів і початкову редукцію гангліонарного шару.

Найбільш глибокі зміни встановлено на 14 і особливо на 28 добу. У цей період суттєво зменшувалися розміри перикаріонів і ядер, підвищувалося ядерно-цитоплазматичне співвідношення, різко знижувалася щільність клітин Пуркіньє, зменшувалася товщина гангліонарного та зернистого шарів. Одночасно спостерігалось найбільше потовщення молекулярного шару, що відповідає вираженому набряку та інтенсивній вакуолізації нейропіля.

На 60–90 добу відмічалася часткова стабілізація показників: збільшувалися розміри нейронів, зменшувалося ядерно-цитоплазматичне співвідношення, зростала щільність клітин Пуркіньє, поступово відновлювалася товщина шарів кори. Повного повернення до контрольних значень не відбувалося. На 120 добу частина параметрів наближалася до норми, однак збереження достовірних відмінностей вказує на неповну структурну репарацію, що відповідає наявності поодиноких дегенеративно змінених клітин Пуркіньє та стійких гліальних змін у віддалені терміни.

Отримані результати засвідчили чітку етапність морфологічних змін кори мозочка після одночасного введення цисплатину та паклітакселу. Послідовність структурних змін – від ранніх набряково-дистрофічних проявів до вираженої дезорганізації цитоархітектоники шарів кори з подальшою неповною репарацією – відображає фазний характер токсичного ураження. Такий тип перебігу відповідає сучасним уявленням про багатоланковий механізм хіміотерапевтичної нейротоксичності, у якому поєднуються метаболічні, запальні та структурні компоненти ушкодження [3, 5, 7].

Ранні зміни, що проявлялися перичелюлярним набряком, вакуолізацією нейропіля та дистрофією клітин Пуркіньє, можуть бути наслідком порушення енергетичного обміну. Оксидативний стрес і мітохондріальна дисфункція розглядаються як провідні механізми токсичного впливу паклітакселу та препаратів платини [7, 8, 10]. Дефіцит енергозабезпечення нейронів створює умови для прогресування дегенеративних процесів і втрати структурної цілісності тканини [7].

На 7–14 добу деструктивні зміни посилювалися, що супроводжувалося редукцією гангліонарного

шару та формуванням гліальної реакції. Відомо, що таксани й платинові препарати здатні активувати гліальні клітини та індукувати нейрозапалення з підвищенням рівня прозапальних медіаторів [9, 17, 18]. Активація глії не лише відображає ушкодження, а й підтримує його хронізацію, посилюючи структурні порушення нервової тканини [3, 9].

Максимальна вираженість морфологічних змін на 28 добу з глибокою вакуолізацією, редукцією клітин Пуркіньє та дезорганізацією шарів, відповідає піку токсичного впливу. Синергічний ефект комбінованого застосування цисплатину та паклітакселу продемонстрований у моделі периферичної нейротоксичності [6], що узгоджується з вираженістю центральних змін у нашому дослідженні. З огляду на модульну організацію мозочка та його інтегративну роль у забезпеченні рухових і когнітивних функцій [24], структурна деструкція кори може мати функціональні наслідки з огляду на роль довготривалої депресії у механізмах синаптичної перебудови кори мозочка [25].

Мозочок бере участь не лише у координації рухів, а й у регуляції когнітивної діяльності та емоційного реагування [20–23]. У клінічних та експериментальних роботах описані когнітивні порушення після системної хіміотерапії [13, 14, 26], що дозволяє розглядати виявлені морфологічні зміни як можливе структурне підґрунтя центральних функціональних розладів.

У віддалені терміни зберігалися дегенеративно змінені нейрони та ознаки гліальної реакції, що свідчить про неповну морфологічну компенсацію. Персистенція центральних змін після хіміотерапії відзначена у дослідженнях, присвячених нейропластичним перебудовам і когнітивному дефіциту [14, 15, 19]. Це підтверджує можливість тривалої перебудови нейрональних мереж під впливом цитостатиків.

Таким чином, одночасне введення цисплатину та паклітакселу спричиняє стійкі структурні зміни кори мозочка з чіткою часовою динамікою. Виявлені перебудови узгоджуються з даними про роль оксидативного стресу, мітохондріальних порушень і нейрозапалення у формуванні хіміотерапевтичної нейротоксичності [3, 7, 9] та доповнюють уявлення про центральний компонент токсичної дії комбінованої терапії.

Фінансування. Дослідження виконано в межах фундаментальної науково-дослідної роботи Івано-Франківського національного медичного університету (державний реєстраційний номер 0125U004275).

Висновки. Одночасне введення цисплатину та паклітакселу зумовлює послідовні морфологічні зміни у корі мозочка з чіткою часовою динамікою. У ранні терміни переважають набряково-дистрофічні прояви, що супроводжуються помірним зменшенням розмірів клітин Пуркіньє та їх щільності. На 14 добу ушкодження набуває більш вираженого характеру, а на 28 добу досягає найбільшої інтенсивності, що проявляється дезорганізацією шарів кори, різким зменшенням щільності клітин Пуркіньє та масивною вакуолізацією нейропіля.

Таблиця 1

Морфометричні показники кори мозочка щурів після комбінованого введення цисплатину та паклітакселу (M ± SD)

Група	Площа перикаріону (мкм ²)	Діаметр ядра (мкм)	Ядерно-цитоплазматичне співвідношення	Щільність клітин Пуркіньє (клітин/мм)	Молекулярний шар (мкм)	Гангліонарний шар (мкм)	Зернистий шар (мкм)
Інтактний контроль	246,1±11,8	12,9±0,5	0,31±0,02	33,2±1,7	181,6±8,9	28,9±1,9	215,4±10,6
1 доба	239,4±13,2	12,6±0,6	0,32±0,02	32,1±1,8	193,8±10,4*	28,1±2,1	212,7±11,3
7 доба	224,8±15,6*	11,8±0,7*	0,34±0,03*	29,4±2,0*	208,9±12,7**	25,6±2,3*	201,8±12,9*
14 доба	192,3±17,9***	10,2±0,8***	0,39±0,03***	23,8±2,4***	236,4±15,2***	21,2±2,6***	179,6±14,1***
28 доба	171,6±19,4***	9,1±0,9***	0,44±0,04***	18,2±2,2***	248,7±17,8***	17,4±2,3***	160,3±15,7***
60 доба	201,7±16,8**	10,9±0,7**	0,37±0,03**	24,9±2,1**	212,6±13,4**	23,5±2,2**	188,4±13,6**
90 доба	217,9±14,5*	11,6±0,6*	0,33±0,02*	27,6±1,9*	197,3±11,6*	25,4±2,1*	199,5±12,2*
120 доба	229,8±12,7*	12,2±0,6	0,32±0,02	29,1±1,8*	186,9±9,8	26,8±2,0*	207,8±11,4

Примітки: *p < 0,05 порівняно з інтактною групою; **p < 0,01 порівняно з інтактною групою; ***p < 0,001 порівняно з інтактною групою.

У віддалені терміни простежується часткова стабілізація морфометричних показників, однак повного відновлення структури кори мозочка не відбувається. Збереження поодиноких дегенеративно змінених нейронів і стійких гліальних реакцій свідчить про неповну морфологічну репарацію. Отримані результати демонструють, що одночасне введення цисплатину та паклітакселу спричиняє тривалі структурні перебудови мозочка, які можуть мати функціональні наслідки.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження варто зосередити на поєднанні морфологічного аналізу з поведінковими тестами та імуногістохімічним визначенням маркерів нейрозапалення, оксидативного стресу й апоптозу. Проведення електронно-мікроскопічних досліджень є обґрунтованим для оцінки стану синаптичного апарату й мітохондрій клітин Пуркіньє. Перспективним напрямом є вивчення можливостей фармакологічної нейропротекції на моделі комбінованої хіміотерапії з динамічною оцінкою структурних і функціональних показників.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Заява про доступність даних: Дані, що підтверджують результати цього дослідження, доступні у автора-кореспондента за обґрунтованим запитом.

References:

- Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, Macleod MR, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2014;155(12):2461–70. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.09.020>
- Miltenburg NC, Boogerd W. Chemotherapy-induced neuropathy: A comprehensive survey. *Cancer Treat Rev*. 2014;40(8):872–82. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.04.004>
- Starobova H, Vetter I. Pathophysiology of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Front Mol Neurosci*. 2017;10:174. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00174>
- Mattar M, Umutoni F, Hassan MA, Wamburu MW, Turner R, Patton JS, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A recent update on pathophysiology and treatment. *Life (Basel)*. 2024;14(8):991. <https://doi.org/10.3390/life14080991>
- Valentin VM. Toxic peripheral neuropathies: Agents and mechanisms. *Toxicol Pathol*. 2019;48(1):152–73. <https://doi.org/10.1177/0192623319854326>
- Carozzi VA, Chiorazzi A, Canta A, Oggioni N, Gilardini A, Rodriguez-Menendez V, et al. Effect of the chronic combined administration of cisplatin and paclitaxel in a rat model of peripheral neurotoxicity. *Eur J Cancer*. 2009;45(4):656–65. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.038>
- Areti A, Komirishetty P, Kumar A, Kumar A. Role of oxidative stress and mitochondrial dysfunction in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Mol Neurobiol*. 2020;57(4):2161–77. <https://doi.org/10.1007/s12035-019-01853-0>
- Lomelí-Cardona N, Chávez-Munguía B, García-Rodríguez A, Martínez-Fong D, Arias C. Cisplatin-

- induced mitochondrial dysfunction and oxidative damage in the central nervous system. *Free Radic Biol Med.* 2017;108:41–50.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.02.020>
9. Imai S, Koyanagi M, Azimi Z, Matsumoto M, Hisaoka K, Yamamoto N, et al. Taxanes and platinum derivatives impair glial function and enhance neuroinflammation. *Sci Rep.* 2017;7:5947.
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-05784-1>
 10. Duggett NA, Griffiths LA, Flatters SJL. Paclitaxel-induced painful neuropathy is associated with changes in mitochondrial bioenergetics. *Pain.* 2017;158(8):1499–508.
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000939>
 11. Xiao WH, Zheng H, Zheng FY, Nuydens R, Meert TF, Bennett GJ. Mitochondrial abnormality in sensory axons in paclitaxel-evoked neuropathy. *Neuroscience.* 2011;199:461–9.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.10.010>
 12. Tao Z, Chen Z, Zeng X, Cui J, Quan M. An emerging aspect of cancer neuroscience: Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Cancer Lett.* 2024;611:217433.
<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2024.217433>
 13. Ferris CF, Yee JR, Kenkel WM, Dumais K, Moore K, Rogers J, et al. Paclitaxel treatment disrupts brain functional connectivity and promotes affective and cognitive impairments in rodents. *Front Pharmacol.* 2019;10:931.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00931>
 14. Peukert X, Pagenstecher A, van Wijk N. Cognitive deficit after systemic chemotherapy: Mechanisms and translational relevance. *Front Oncol.* 2020;10:147.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00147>
 15. Acharya MM, Martirosian V, Chmielewski NN, Hanna N, Tran KK, Liao AC, et al. Stem cell transplantation reverses chemotherapy-induced cognitive dysfunction. *Cancer Res.* 2015;75(4):676–86.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-2237>
 16. Reagan-Shaw S, Nihal M, Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisited. *FASEB J.* 2008;22(3):659–61.
DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.07-9574LSF>
 17. Li Y, Yin C, Liu B, Nie H, Wang J, Zeng D, et al. Transcriptome profiling reveals neuroinflammation- and apoptosis-related pathways in paclitaxel-induced neuropathy. *J Neuroinflammation.* 2021;18:48.
<https://doi.org/10.1186/s12974-021-02098-y>
 18. Li Z, Zhao S, Zhang H, Liu P, Liu F, Guo Y, et al. Proinflammatory factors mediate paclitaxel-induced impairment of learning and memory. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:3941840.
<https://doi.org/10.1155/2018/3941840>
 19. Kang S, Lee S, Kim J, Kim JC, Kim SH, Son Y, et al. Chronic treatment with combined chemotherapeutic agents affects hippocampal micromorphometry. *Exp Neurol.* 2018;27(5):419–36.
<https://doi.org/10.5607/en.2018.27.5.419>
 20. Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain.* 1998;121(4):561–79.
<https://doi.org/10.1093/brain/121.4.561>
 21. Manto M, Bower JM, Conforto AB, Delgado-García JM, da Guarda SNF, Gerwig M, et al. Consensus paper: Roles of the cerebellum in motor control. *Cerebellum.* 2012;11(2):457–87. <https://doi.org/10.1007/s12311-011-0331-9>
 22. Apps R, Hawkes R, Aoki S, Bengtsson F, Brown AM, Chen G, et al. Cerebellar modules and their role as operational units of motor and cognitive function. *Cerebellum.* 2018;17(5):654–82.
<https://doi.org/10.1007/s12311-018-0952-3>
 23. D'Angelo E, Casali S. Seeking a unified framework for cerebellar function and dysfunction. *Front Neural Circuits.* 2013;6:116.
<https://doi.org/10.3389/fncir.2012.00116>
 24. Gao Z, van Beugen BJ, De Zeeuw CI. Distributed synergistic plasticity and cerebellar learning. *Nat Rev Neurosci.* 2012;13(9):619–35.
<https://doi.org/10.1038/nrn3312>
 25. Ito M. Cerebellar long-term depression: Characterization, signal transduction, and functional roles. *Physiol Rev.* 2001;81(3):1143–95.
<https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.3.1143>
 26. Liu G, Yang C, Wang X, Chen X, Cai H, Le W. Cerebellum in neurodegenerative diseases: Advances, challenges, and prospects. *iScience.* 2024;27(11):111194.
<https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.111194>

UDC 616.831.4-091:615.277.3

**DYNAMICS OF MORPHOLOGICAL CHANGES
IN THE CEREBELLUM UNDER CONDITIONS OF
SIMULTANEOUS ADMINISTRATION OF CIS-
PLATIN AND PACLITAXEL**H.B. Kulynych^{1*}

¹*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Department of Histology, Cytology and Embryology,
Ivano-Frankivsk, Ukraine
ORCID ID: 0000-0002-0233-2282,
Scopus ID: 57388983100,
e-mail: galija1979@ukr.net*

***Corresponding author:** galija1979@ukr.net

Abstract. Combined administration of cisplatin and paclitaxel remains a cornerstone of therapy for many solid malignancies. Despite clear antitumor efficacy, this regimen is frequently accompanied by neurotoxic complications. Peripheral neuropathy induced by platinum compounds and taxanes has been widely described, whereas central nervous system involvement, especially structural alterations in specific brain regions, remains insufficiently clarified. The cerebellum has long been regarded mainly as a structure responsible for coordination of movements and maintenance of balance. Modern neurobiological studies, however, demonstrate that cerebellar circuits participate in higher cognitive integration, affective regulation, and adaptive behavioral responses. Therefore structural damage to this region during chemotherapy may contribute not only to motor impairment but also to subtle cognitive and emotional disturbances that often remain clinically underestimated.

The aim of this experimental study was to determine the temporal pattern of morphological changes in the cerebellar cortex of rats after simultaneous administration of cisplatin and paclitaxel and to identify the principal

stages in development of central neurotoxicity associated with this combination.

The experiment involved sexually mature male white outbred rats weighing 180–220 g. Morphological and morphometric characteristics of the cerebellar cortex were evaluated on days 1, 7, 14, 28, 60, 90, and 120 after administration of the cytotoxic agents. Histological examination was performed using light microscopy. Quantitative analysis included counting Purkinje neurons, assessment of glial elements, and measurement of thickness of the molecular and granular layers. Statistical evaluation applied one way ANOVA together with the Mann–Whitney U test.

The results revealed a pronounced phase dependent pattern of cerebellar injury. During the first day moderate pericellular edema, vacuolization of the neuropil, and isolated dystrophic changes in Purkinje cells were detected. By days 7–14 destructive processes intensified and were accompanied by decreased density of the ganglionic layer and evident activation of glial elements. The most severe structural disorganization occurred on the 28th day. At this stage marked disturbance of cortical lamination, extensive neuropil vacuolization, hyperchromasia of

Purkinje cell nuclei, and focal neuronal loss were observed. In later periods of observation, from day 60 to day 120, partial stabilization of several structural indices was noted. Nevertheless signs of incomplete recovery persisted, including irregular thickness of the molecular layer, degeneratively altered neurons, and prolonged reactive gliosis.

Thus, simultaneous exposure to cisplatin and paclitaxel induces long lasting remodeling of the cerebellar cortex with a distinct temporal sequence. These structural alterations may represent a morphological substrate for motor and cognitive deficits associated with combined chemotherapy and indicate the importance of further investigation of central neuroprotective strategies.

Additional experimental data highlight the need for detailed morphological monitoring of cerebellar neurotoxicity during combined chemotherapy.

Keywords: cerebellum, neurotoxicity, cisplatin, paclitaxel, combined chemotherapy, Purkinje cells, morphology.

Conflict of interest: absent.



Copyright © Г.Б. Кулинич, 2026

Рукопис надійшов в редакцію: 17.02.2026 р.

Рукопис повернутий на доопрацювання: 23.02.2026 р.

Рукопис отриманий після доопрацювання: 09.03.2026 р.

Рукопис прийнятий до друку: 08.05.2026 р.