

# УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ КОРИ МОЗОЧКА ПРИ ЦИСПЛАТИН-ІНДУКОВАНІЙ НЕЙРОТОКСИЧНОСТІ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ПІОГЛІТАЗОНОМ

**Г.Б. Кулинич**

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

Попри широке застосування цисплатину в лікуванні солідних пухлин, його виражена нейротоксичність призводить до розвитку когнітивних і координаційних розладів, патогенез яких на ультраструктурному рівні організації мозочка залишається недостатньо вивченим. З'ясування механізмів пошкодження клітин Пуркінє та оцінка потенціалу піоглітазону як мітохондріопротектора відкривають нові можливості для фармакологічної корекції деструктивних змін у центральній нервовій системі під час хіміотерапії.

**Мета роботи** – дослідити динаміку ультраструктурних змін кори мозочка при цисплатин-індукованій нейротоксичності та оцінити вплив профілактичного введення піоглітазону.

**Матеріал і методи.** Дослідження виконано на 90 статевозрілих самцях білих щурів, розподілених на три групи: інтактну, і з уведенням цисплатину та з профілактичним уведенням піоглітазону. Цисплатин вводили внутрішньоочеревинно в дозі 2 мг/кг двічі на тиждень протягом чотирьох тижнів (сумарна доза 16 мг/кг), піоглітазон – внутрішньошлунково в дозі 20 мг/кг за профілактичною схемою. Матеріал кори мозочка відбирали на 14-у, 28-у, 60-ту, 90-ту та 120-ту добу після останнього введення цисплатину. Ультраструктурне дослідження проводили методом трансмісійної електронної мікроскопії. Експеримент виконано відповідно до вимог Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях. Протокол дослідження схвалено Локальною комісією з питань біоетики Івано-Франківського національного медичного університету (№ 146/24 від 26.09.2024). Робота виконана в межах науково-дослідної роботи кафедри гістології, цитології та ембріології Івано-Франківського національного медичного університету (державний реєстраційний номер 0125U004275). Термін виконання 2026-2030 рр.

**Результати.** Уведення цисплатину супроводжувалося поетапними ультраструктурними змінами клітин Пуркінє та нейро-гліо-судинних комплексів. На 14-ту добу виявляли набухання мітохондрій, часткову дезорганізацію крист, дилатацію гранулярної ендоплазматичної сітки, крайову конденсацію хроматину та помірний набряк астроцитарних відростків. На 28-му добу зміни досягали максимальної вираженості: спостерігалися деструкція мітохондрій із фрагментацією крист, поява автофагічних вакуоль, зменшення кількості рибосом і синаптичних везикул, порушення організації синапсів, потовщення базальних мембран капілярів і набряк ендотеліоцитів. На 60-120-ту добу відзначалася неоднорідність змін: поряд із дегенеративно зміненими клітинами зберігалися нейрони з відносно інтактною ультраструктурою, проте залишалось потовщення базальних мембран. Профілактичне введення піоглітазону зменшувало вираженість мітохондріальної деструкції, обмежувало конденсацію хроматину, сприяло збереженню синаптичного апарату та зменшенню реактивних змін астроцитарних і судинних компонентів.

**Висновки.** Цисплатин індукує поетапні ультраструктурні зміни кори мозочка, що проявляються деструкцією мітохондрій, порушенням організації гранулярної ендоплазматичної сітки, конденсацією хроматину, дезорганізацією синаптичного апарату та перебудовою нейро-гліо-судинних комплексів із максимальною вираженістю на 28-му добу та неповною стабілізацією у віддалені терміни спостереження. Профілактичне введення піоглітазону зменшує вираженість мітохондріальної деструкції, обмежує ядерні та синаптичні порушення і сприяє збереженню структурної організації клітин Пуркінє, що свідчить про його частковий нейропротекторний ефект.

**Ключові слова:**

цисплатин, нейротоксичність, мозочок, клітини Пуркінє, ультраструктура, піоглітазон.

Клінічна та експериментальна патологія. 2026; Т.25, № 2 (96). С. 55-61.

DOI 10.24061/1727-4338.XXV.2.96.2026.09

E-mail: galija1979@ukr.net

## ULTRASTRUCTURAL CHANGES IN THE CEREBELLAR CORTEX IN CISPLATIN-INDUCED NEUROTOXICITY AND THEIR CORRECTION WITH PIOGLITAZONE

*H.B. Kulynych*

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

*Despite the widespread use of cisplatin in the treatment of solid tumors, its pronounced neurotoxicity leads to the development of cognitive and coordination disorders, the pathogenesis of which remains insufficiently studied at the ultrastructural level of cerebellar organization. Elucidating the mechanisms of Purkinje cell damage and evaluating the potential of pioglitazone as a mitochondrioprotector offer new opportunities for the pharmacological correction of destructive changes in the central nervous system during chemotherapy.*

**Objective** – to investigate the temporal dynamics of ultrastructural changes in the cerebellar cortex under cisplatin-induced neurotoxicity and to assess the effect of prophylactic administration of pioglitazone.

**Materials and methods.** The study was performed on 90 adult male white rats divided into three groups: intact (control), cisplatin-treated, and cisplatin with prophylactic pioglitazone administration. Cisplatin was administered intraperitoneally at a dose of 2 mg/kg twice weekly for 4 weeks (cumulative dose 16 mg/kg), while pioglitazone was administered intragastrically at a dose of 20 mg/kg according to a prophylactic regimen. Cerebellar cortex samples were collected on days 14, 28, 60, 90, and 120 after the last cisplatin administration. Ultrastructural analysis was performed using transmission electron microscopy.

The experiment was conducted in accordance with the requirements of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes. The study protocol was approved by the Local Bioethics Committee of Ivano-Frankivsk National Medical University (No. 146/24, September 26, 2024). The work was carried out within the framework of a research project of the Department of Histology, Cytology, and Embryology of Ivano-Frankivsk National Medical University (state registration number 0125U004275). Implementation dates: 2026-2030.

**Results.** Cisplatin administration induced progressive ultrastructural alterations in Purkinje cells and neuro-glio-vascular complexes. On day 14, moderate mitochondrial swelling, partial cristae disorganization, dilation of the rough endoplasmic reticulum, marginal chromatin condensation, and mild astrocytic edema were observed. By day 28, these changes reached maximal severity, including mitochondrial destruction with fragmented cristae, formation of autophagic vacuoles, reduction in the number of ribosomes and synaptic vesicles, and disruption of synaptic architecture. Microvascular alterations included endothelial swelling and thickening of capillary basement membranes. At days 60-120, the ultrastructural pattern was heterogeneous: severely damaged neurons coexisted with relatively preserved cells, while vascular alterations persisted. Prophylactic pioglitazone attenuated mitochondrial damage, limited chromatin condensation, preserved synaptic organization, and reduced astroglial and microvascular changes.

**Conclusions.** Cisplatin induces sequential ultrastructural alterations in the cerebellar cortex, manifested by mitochondrial destruction, disruption of rough endoplasmic reticulum organization, chromatin condensation, disorganization of the synaptic apparatus, and remodeling of neuro-glio-vascular complexes, with maximal severity observed on day 28 and incomplete stabilization at later time points. Prophylactic administration of pioglitazone reduces the severity of mitochondrial damage, limits nuclear and synaptic alterations, and promotes the preservation of the structural organization of Purkinje cells, indicating its partial neuroprotective effect.

**Key words:** *cisplatin, neurotoxicity, cerebellum, Purkinje cells, ultrastructure, pioglitazone.*

Clinical and experimental pathology 2026. Vol. 25, № 2 (96). P. 55-61.

### Вступ

Цисплатин залишається одним із базових препаратів у лікуванні солідних пухлин, ефективність якого підтверджена клінічною практикою. Водночас його застосування обмежується розвитком токсичних ускладнень, зокрема з боку нервової системи. Найбільш дослідженим проявом є хіміотерапевтично індукована периферична нейропатія (ХПН), яка відтворюється в експериментальних моделях і Клінічна та експериментальна патологія. 2026. Т.25, № 2 (96)

супроводжується аксональною дегенерацією, мітохондріальною дисфункцією та порушенням нейрогліальних взаємодій [1, 2].

Водночас наявні обмежені дані щодо ураження структур центральної нервової системи, що клінічно проявляється когнітивними порушеннями та розладами координації рухів [3-5]. Патогенетично нейротоксичність цисплатину пов'язують із розвитком оксидативного стресу, дисбалансом редокс-гомеостазу

ISSN 1727-4338 <https://www.bsmu.edu.ua>

та активацією внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, зокрема системи Nrf2 [6-8]. Порушення нейротрофічної підтримки, зокрема зниження рівня BDNF, розглядається як один із можливих механізмів ушкодження нейронів [8]. На клітинному рівні ці процеси супроводжуються мітохондріальною дисфункцією, активацією апоптичних каскадів і змінами міжклітинної комунікації [9-11].

Попри значний обсяг досліджень, більшість із них зосереджена на біохімічних показниках або світлооптичній морфології, тоді як ультраструктурний рівень організації тканини мозку висвітлений недостатньо. Зокрема, це стосується мозочка, який забезпечує координацію рухів і сенсомоторну інтеграцію та відзначається високою метаболічною активністю. Клітини Пуркінє формують основний ефекторний рівень кори мозочка, мають складну дендритну організацію, високий рівень енергетичного обміну та тісно взаємодіють із нейро-гліо-судинними комплексами, що зумовлює їхню чутливість до цитотоксичного впливу платинових сполук. Окремі дослідження демонструють структурні зміни кори мозочка після введення цисплатину, включно з ушкодженням нейронів і порушенням синаптичної організації [11–12]. Водночас системний аналіз динаміки ультраструктурних перебудов у різні терміни після впливу препарату залишається обмеженим, особливо у віддалені терміни спостереження.

Актуальним напрямом експериментальної нейроморфології є пошук засобів фармакологічної корекції цисплатин-індукованої нейротоксичності (ЦН). Серед потенційних нейропротекторів привертає увагу піоглітазон – агоніст PPAR $\gamma$ , який виявляє антиоксидантні, протизапальні та мітохондріопротекторні властивості [13–14]. У різних експериментальних моделях показано його здатність обмежувати апоптоз і стабілізувати клітинний метаболізм, що створює передумови для вивчення його впливу на структури центральної нервової системи за умов хіміотерапевтичного навантаження [13].

Таким чином, недостатня вивченість ультраструктурних змін кори мозочка при ЦН, а також обмеженість даних щодо можливостей їх фармакологічної корекції зумовлюють актуальність даного дослідження.

#### Мета дослідження

Дослідити динаміку ультраструктурних змін кори мозочка за умов цисплатин-індукованої нейротоксичності та оцінити вплив профілактичного введення піоглітазону.

#### Матеріал і методи дослідження

Дослідження виконано на статевозрілих самцях білих інбредних щурів масою 180-220 г. Тварин розподілили на три групи (по 30 у кожній): інтактну (отримували фізіологічний розчин), групу з уведенням цисплатину та групу цисплатину з профілактичним введенням піоглітазону. У кожній групі формували підгрупи залежно від терміну виведення з експерименту (14-ту, 28-му, 60-ту, 90-ту та 120-ту добу; по 6 тварин).

Цисплатин вводили внутрішньоочеревинно в дозі 2 мг/кг двічі на тиждень впродовж чотирьох тижнів (сумарна доза 16 мг/кг), що відповідає валідованим моделям цисплатин-індукованої нейротоксичності [8, 15].

Піоглітазон застосовували внутрішньошлунково в дозі 20 мг/кг за профілактичною схемою: за п'ять діб до початку введення цисплатину та протягом 14 діб після завершення його курсу. Препарат вводили за допомогою металевого шлункового зонда з атравматичним заокругленим кінцем [16]. Дозу визначали з урахуванням клінічних режимів із перерахунком на еквівалентну для людини за коефіцієнтами Km (6 для щура та 37 для людини) відповідно до рекомендацій Reagan-Shaw та співавт. (2008) [17], що відповідає дозам, використаним у попередніх експериментальних дослідженнях [16, 20, 21].

Умови утримання тварин, дизайн експерименту та етичні аспекти відповідали вимогам Європейської конвенції про захист хребетних тварин. Протокол дослідження схвалено Локальною комісією з питань біоетики Івано-Франківського національного медичного університету (№ 146/24 від 26.09.2024). Дослідження тривало з квітня по жовтень 2025 року.

Виведення тварин з експерименту та відбір матеріалу для електронномікроскопічного дослідження проводили на 14-ту, 28-му, 60-ту, 90-ту та 120-ту добу після останнього введення цисплатину шляхом передозування інгаляційного ефірного наркозу.

Для ультраструктурного аналізу використовували фрагменти мозочка розміром близько 1 мм<sup>3</sup>. Фіксацію матеріалу проводили у 2,5% розчині глутаральдегіду, приготовленому на 0,1 М фосфатному буфері (pH 7,4), упродовж 2 год при температурі +4°C. Після триразового промивання в буфері тієї ж молярності зразки піддавали постфіксації у 2% розчині тетроксиду осмію упродовж 2 год.

Зневоднення здійснювали в етанолі з поступовим підвищенням концентрації (50%, 70%, 90% і 100%). Після попереднього контрастування (*en bloc*) ураніл-ацетатом матеріал переносили в ацетон і послідовно імпрегнували сумішами ацетону та епоксидних смол (Epon 812/Araldite) у співвідношеннях 3:1, 1:1 та 1:3. Заливання виконували за стандартною схемою з полімеризацією при 56°C упродовж 24 год.

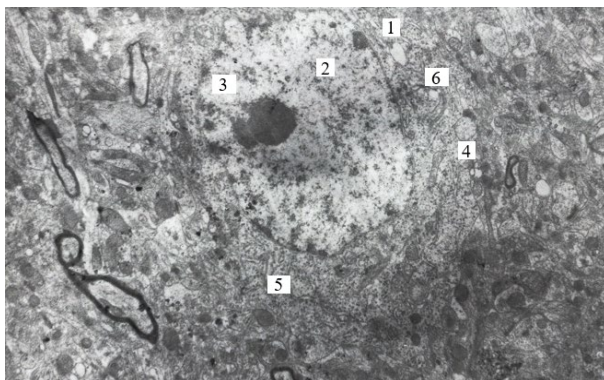
Ультратонкі зрізи товщиною 60-90 нм отримували за допомогою ультрамікротома УМТП-2М, розміщували на мідних сітках діаметром 1 мм та контрастували ураніл-ацетатом і цитратом свинцю. Ультраструктурний аналіз проводили на трансмісійному електронному мікроскопі ПЕМ-125К при збільшеннях від  $\times 4800$  до  $\times 16\ 000$ .

Аналіз ультраструктурних змін проводили на серії електронномікроскопічних препаратів із оцінкою репрезентативних полів зору для кожної групи. Дослідження має описовий характер, тому статистичний аналіз не проводився; інтерпретація результатів ґрунтувалася на порівняльному аналізі типових морфологічних змін.

### Результати та їх обговорення

В інтактній групі ультраструктурна організація кори мозочка відповідала нормі. Клітини Пуркіньє характеризувалися великим світлим ядром із переважанням сухранину та чітко окресленим ядерцем. У цитоплазмі визначалися численні мітохондрії з інтактними кристами, добре розвинена гранулярна ендоплазматична сітка та рівномірно розподілені рибосоми. Синаптичні контакти мали чітко диференційовані пресинаптичні й постсинаптичні мембрани та достатню кількість синаптичних везикул. Астроцитарні відростки щільно контактували з нейронами і капілярами. Базальні мембрани мікросудин були тонкими, однорідними, без ознак потовщення або розшарування.

На 14-у добу після введення цисплатину в клітинах Пуркіньє виявлялися початкові ультраструктурні зміни (рис. 1).



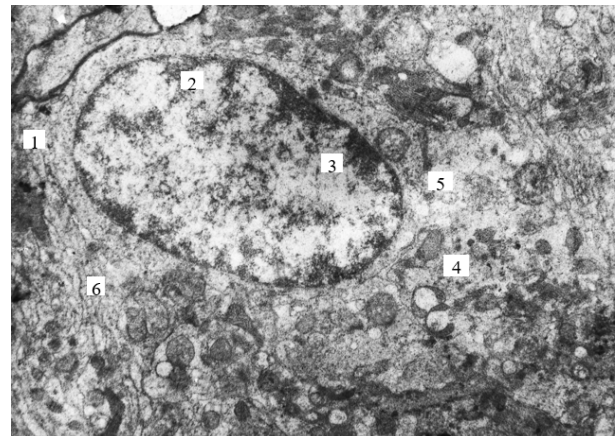
**Рис. 1.** Ультраструктурні зміни кори мозочка на 14-ту добу після введення цисплатину. Електронна мікрофотографія. Збільшення:  $\times 4000$ : 1 – клітина Пуркіньє, 2 – набряк нуклеоплазми, 3 – дисоціація нуклеолеми, 4 – набряк мітохондрії, 5 – дезорганізація цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки, 6 – порушення структури комплексу Гольджі

Частина мітохондрій була помірно збільшена в об'ємі, з просвітленням матриксу та частковою дезорганізацією крист. У цитоплазмі окремих нейронів відзначалася дилатація цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки. У ядрах спостерігалася маргінація гетерохроматину. У складі нейро-гліосудинних комплексів фіксували помірний набряк астроцитарних відростків і початкове нерівномірне потовщення базальних мембран капілярів.

Уже на 28-му добу зміни набували максимальної вираженості (рис. 2).

У більшій частині клітин Пуркіньє визначалися поліморфні мітохондрії з деструкцією та фрагментацією крист, місцями з формуванням вакуолеподібних структур. Цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки були розширені, а кількість вільних рибосом зменшувалася. У ядрах виявлялася конденсація хроматину з формуванням електронно-щільних ділянок. У мікросудинах відзначалося нерівномірне потовщення базальних мембран і набряк цитоплазми ендотеліоцитів. Астроцитарні відростки були розширені, із просвітленим матриксом. Виявлена максимальна вираженість мітохондріальних змін на 28-му добу відображала критичний рівень порушення

енергетичного гомеостазу нейронів і узгоджувалася з активацією оксидативного стресу як ключового механізму ЦПН.



**Рис. 2.** Ультраструктурні зміни кори мозочка на 28-му добу після введення цисплатину. Електронна мікрофотографія. Збільшення:  $\times 4800$ : 1 – клітина Пуркіньє, 2 – деструкція нуклеолеми, 3 – конденсація хроматину, 4 – гомогенізація крист мітохондрій, 5 – набряк цитоплазми перикаріону, 6 – дезорганізація та вакуолізація цистерн ендоплазматичної сітки

На 60-ту добу виявлялися різноманітні ультраструктурні зміни. Поряд із клітинами Пуркіньє з вираженими дегенеративними змінами визначалися нейрони з відносно збереженою організацією. У частині мітохондрій відзначалася часткова нормалізація структури крист, однак зберігалися органели з ознаками деструкції. Конденсація хроматину була менш вираженою, ніж на попередньому терміні. Потовщення базальних мембран капілярів зберігалася.

Зміни на 90-ту та 120-ту добу в групі цисплатину характеризувалися наявністю субпопуляції клітин Пуркіньє з редукованим синаптичним апаратом, поліморфними мітохондріями та окремими ділянками ущільненого хроматину. Разом із тим, частина нейронів мала відносно впорядковану ультраструктурну будову. Базальні мембрани мікросудин залишалися потовщеними, що свідчило про стійкі зміни мікроциркуляторного русла.

У групі профілактичного введення піоглітазону ультраструктурні зміни були менш вираженими (рис. 3).

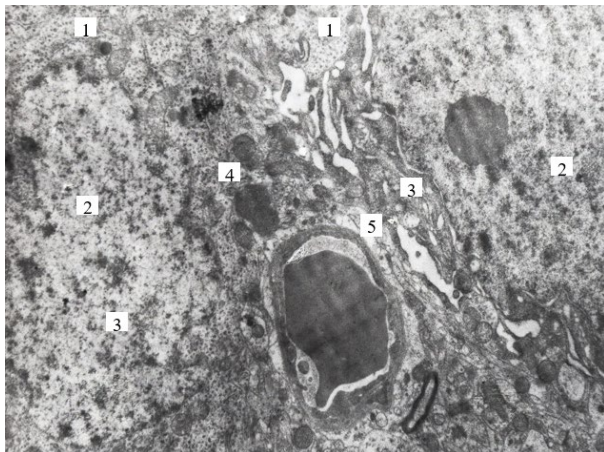
Слід зазначити, що на 14-ту добу більшість клітин Пуркіньє зберігали типову організацію мітохондрій і гранулярної ендоплазматичної сітки, лише поодинокі мітохондрії мали ознаки помірного набухання без вираженої деструкції крист.

На 28-му добу, порівняно з групою цисплатину без корекції, у тварин, які отримували піоглітазон, виявлялася менша кількість нейронів із вираженими деструктивними змінами (рис. 4).

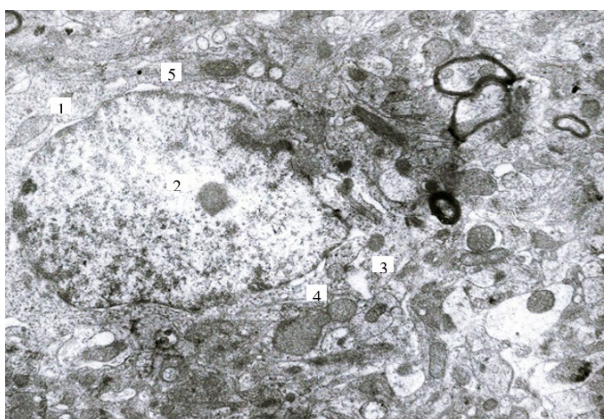
Конденсація хроматину мала обмежений характер, синаптичні контакти зберігали структурну цілісність. Базальні мембрани капілярів були помірно потовщені, без різко вираженої нерівномірності.

У віддалені терміни спостереження (60-120-ту добу) у групі піоглітазону переважали клітини з відносно збереженою ультраструктурною

організацією, а реактивні зміни астроцитарних елементів і мікросудин були менш вираженими порівняно з групою цисплатину.



**Рис. 3.** Ультраструктура кори мозочка при введенні піоглітазону (14-та доба). Електронна мікрофотографія. Збільшення:  $\times 4800$ : 1 – клітина Пуркінє, 2 – відносно збережена ультраструктура, незначна деформація ядер нейронів, 3 – розширені просвіти цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки, 4 – проліферація мітохондрій, 5 – незначно виражений перикапілярний набряк



**Рис. 4.** Ультраструктура кори мозочка при введенні піоглітазону (28-ма доба). Електронна мікрофотографія. Збільшення:  $\times 4800$ : 1 – клітина Пуркінє, 2 – перинуклеоларний набряк, 3 – розширені цистерни ендоплазматичної сітки, 4 – проліферація мітохондрій, 5 – розширення перинуклеарного простору

Отже, отримані результати свідчать про поетапний розвиток ультраструктурних змін кори мозочка при цисплатин-індукованій нейротоксичності з максимальною вираженістю на 28-му добу та збереженням залишкових порушень у віддалені терміни. Профілактичне введення піоглітазону супроводжується зменшенням глибини деструктивних змін клітин Пуркінє та елементів нейро-гліо-судинних комплексів.

Уведення цисплатину супроводжувалося послідовними ультраструктурними змінами кори мозочка, які досягали максимальної вираженості на 28-му добу та зберігалися у віддалені терміни. Провідними морфологічними ознаками uszkodження Клінічна та експериментальна патологія. 2026. Т.25, № 2 (96)

були деструкція мітохондрій, дилатація цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки, конденсація хроматину, порушення синаптичної організації та перебудова елементів нейро-гліо-судинних комплексів.

Виявлені ранні мітохондріальні зміни (14-та доба), зокрема дезорганізація крист і просвітлення матриксу, є морфологічним еквівалентом порушення редокс-гомеостазу та узгоджуються з даними про пригнічення сигнального шляху Nrf2 при цисплатин-індукованій нейротоксичності [3-5]. Надмірне утворення активних форм кисню, дисбаланс редокс-регуляції та залучення внутрішньоклітинних сигнальних шляхів розглядаються як ключові механізми uszkodження клітинних структур і запуску апоптичних процесів [3]. Зафіксовані зміни крист і просвітлення матриксу відображали стан мітохондріальної дисфункції вже на початкових етапах експерименту.

Максимальна вираженість ультраструктурних змін на 28-му добу, включно з конденсацією хроматину та редукцією рибосомального апарату, відображала порушення білоксинтетичної активності клітин Пуркінє та активацію апоптичних механізмів. Такі дані узгоджуються з даними експериментальних моделей цисплатин-індукованої нейротоксичності, де доведено роль оксидативного стресу, апоптозу та зниження нейротрофічної підтримки, зокрема рівня BDNF [6-8]. Поєднання цих процесів із дезорганізацією синаптичних контактів свідчить про порушення інтегративної функції мозочка.

Важливим компонентом виявлених змін стала перебудова нейро-гліо-судинних комплексів. Потовщення базальних мембран капілярів і набряк астроцитарних відростків відображали мікроциркуляторні порушення та реактивну гліальну відповідь. Оскільки оксидативний стрес розглядається як універсальний механізм системної токсичності цисплатину, це пояснює одночасне залучення нейрональних, гліальних і судинних компонентів у патологічний процес [4].

Отримані результати узгоджуються з даними, де при цисплатин-індукованій нейротоксичності також описано uszkodження клітин Пуркінє, мітохондріальну дисфункцію та порушення синаптичної організації. Зокрема, виявлені у даному дослідженні деструкція крист мітохондрій і редукція рибосомального апарату відповідають раніше описаним ознакам пригнічення енергетичного обміну та білоксинтетичної активності нейронів. Водночас у представленій роботі ці зміни доповнені аналізом їхньої часової динаміки, що дозволило встановити пікову вираженість uszkodжень на 28-му добу та їх неповну зворотність у віддалені терміни. Це підтверджує, що виявлені ультраструктурні зміни є морфологічним проявом системної нейротоксичної дії препарату [10-12, 14].

Динамічний аналіз показав, що на 60-120-ту добу спостерігалася структурна адаптація ультраструктурної організації без повної нормалізації. Це відповідає сучасним уявленням про неповне відновлення структур центральної нервової системи після цитостатичного впливу та можливість формування стійких когнітивних і рухових порушень

[11-14, 18, 19]. Збереження потовщення базальних мембран у віддалені терміни може свідчити про тривалі порушення мікроциркуляції.

Профілактичне введення піоглітазону супроводжувалося зменшенням вираженості мітохондріальної деструкції, обмеженням конденсації хроматину та кращою збереженістю синаптичного апарату. Це узгоджується з його здатністю активувати PPAR $\gamma$ -залежні механізми, що супроводжуються зниженням оксидативного стресу, стабілізацією мітохондріальної функції та пригніченням апоптозу, що морфологічно проявлялося у збереженні ультраструктури клітин Пуркінє [20-22]. Дані щодо здатності піоглітазону зменшувати оксидативне ушкодження при цисплатиновій токсичності інших органів опосередковано підтверджують можливість аналогічного ефекту в тканині мозочка [16, 22].

Водночас, отримані результати не свідчили про повний морфологічний захист. Навіть за умов застосування піоглітазону зберігалися окремі дегенеративні зміни, що вказує на багатофакторний характер ЦН. Ймовірно, поряд із редокс-дисбалансом у процес залучаються додаткові сигнальні механізми, що потребує подальших досліджень.

Таким чином, встановлено, що цисплатин спричиняє комплексні ультраструктурні перебудови кори мозочка з піковою вираженістю на 28-му добу, а піоглітазон здатний частково обмежувати їх інтенсивність, впливаючи на мітохондріальний і мембранний компоненти ушкодження.

### Висновки

1. Уведення цисплатину призводить до структурного ушкодження кори мозочка, насамперед клітин Пуркінє, що проявляється деструкцією мітохондрій, розширенням цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки, конденсацією хроматину та порушенням організації синаптичного апарату.

2. Ультраструктурні зміни формуються вже на 14-ту добу, досягають максимальної вираженості на 28-му добу та в подальшому (60–120-та доба) зменшуються, однак повністю не зникають.

3. Виявлені ультраструктурні зміни свідчать про порушення енергетичного обміну нейронів і узгоджуються з даними літератури про участь оксидативного стресу та апоптичних процесів у розвитку цисплатин-індукованої нейротоксичності.

4. Патологічний процес охоплює не лише нейрони, але й елементи нейро-гліо-судинних комплексів, що проявляється набряком астроцитарних відростків і стійким потовщенням базальних мембран капілярів.

5. Профілактичне введення піоглітазону зменшує ступінь ультраструктурних ушкоджень, зокрема обмежує мітохондріальну деструкцію, знижує вираженість ядерних змін і сприяє збереженню синаптичних контактів. Разом із тим, навіть за умов застосування піоглітазону повної нормалізації ультраструктури кори мозочка не спостерігається.

### Перспективи подальших досліджень

У подальших дослідженнях доцільно розширити морфологічний підхід шляхом поєднання світлооптичних та електронномікроскопічних методів

із використанням морфометричного аналізу, що дозволить детальніше охарактеризувати взаємодію нейрональних і гліальних компонентів і поглибити розуміння патогенетичних механізмів ураження мозочка за умов ЦН та її фармакологічної корекції.

**Фінансування.** Дослідження виконано в межах фундаментальної науково-дослідної роботи Івано-Франківського національного медичного університету (державний реєстраційний номер 0125U004275). Термін виконання: 2026-2030 рр.

**Використання штучного інтелекту.** Автор підтверджує, що генеративні системи штучного інтелекту не використовувалися під час написання, редагування та інтерпретації результатів дослідження.

### References

- Ahles TA, Root JC, Ryan EL. Cancer- and cancer treatment-associated cognitive change: an update on the state of the science. *J Clin Oncol*. 2012 Oct 20;30(30):3675-86. doi: 10.1200/JCO.2012.43.0116.
- Lv L, Mao S, Dong H, Hu P, Dong R. Pathogenesis, Assessments, and Management of Chemotherapy-Related Cognitive Impairment (CRCI): An Updated Literature Review. *J Oncol*. 2020 Jun 24;2020:3942439. doi: 10.1155/2020/3942439
- Mirzaei S, Mohammadi AT, Gholami MH, Hashemi F, Zarrabi A, Zabolian A, Hushmandi K, Makvandi P, Samec M, Liskova A, Kubatka P, Nabavi N, Aref AR, Ashrafzadeh M, Khan H, Najafi M. Nrf2 signaling pathway in cisplatin chemotherapy: Potential involvement in organ protection and chemoresistance. *Pharmacol Res*. 2021 May;167:105575. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105575
- Katanić Stanković JS, Selaković D, Rosić G. Oxidative Damage as a Fundament of Systemic Toxicities Induced by Cisplatin-The Crucial Limitation or Potential Therapeutic Target? *Int J Mol Sci*. 2023 Sep 26;24(19):14574. doi: 10.3390/ijms241914574
- Mapuskar KA, Pulliam CF, Zepeda-Orozco D, Griffin BR, Furqan M, Spitz DR, Allen BG. Redox Regulation of Nrf2 in Cisplatin-Induced Kidney Injury. *Antioxidants (Basel)*. 2023 Sep 6;12(9):1728. doi: 10.3390/antiox12091728
- Lomeli N, Pearre DC, Cruz M, Di K, Ricks-Oddie JL, Bota DA. Cisplatin induces BDNF downregulation in middle-aged female rat model while BDNF enhancement attenuates cisplatin neurotoxicity. *Exp Neurol*. 2024 May;375:114717. doi: 10.1016/j.expneurol.2024.114717
- Ai J, Zhang S, Dai M, Jiang P, Huang J, Xiao H, Lin Y, Tang X, Tong W, He J, Mao Q, Wang Y, Ye Z, Wang T, Chai R. Small Extracellular Vesicles Orchestrate Cisplatin-Induced Ototoxicity: Potential Biomarker and Targets Discovery. *Adv Sci (Weinh)*. 2025 Aug;12(30):e02627. doi: 10.1002/advs.202502627
- Kandeil MA, Mahmoud MO, Abdel-Razik AH, Gomaa SB. Thymoquinone and geraniol alleviate cisplatin-induced neurotoxicity in rats through downregulating the p38 MAPK/STAT-1 pathway and oxidative stress. *Life Sci*. 2019 Jul 1;228:145-151. doi: 10.1016/j.lfs.2019.04.065
- Pace A, Savarese A, Picardo M, Maresca V, Pacetti U, Del Monte G, Biroccio A, Leonetti C, Jandolo B, Cognetti F, Bove L. Neuroprotective effect of vitamin E supplementation in patients treated with cisplatin chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2003 Mar 1;21(5):927-31. doi: 10.1200/JCO.2003.05.139
- Ewees MG, Messiha BAS, Abdel-Bakky MS, Bayoumi AMA, Abo-Saif AA. Tempol, a superoxide dismutase mimetic agent, reduces cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Drug Chem Toxicol*. 2019 Nov;42(6):657-664. doi: 10.1080/01480545.2018.1485688
- Abdel Mohsen AF, Ahmed NA, Altaib ZM, Zaher SM. Effect of cisplatin on cerebellar cortex of albino rat and possible protective role of granulocyte colony stimulating factor versus Citrullus lanatus juice: a histological study. *Egypt J Histol*. 2019;43(3):702-17. doi:

- 10.21608/ejh.2019.19193.1197
12. Mares V, Scherini E, Biggiogera M, Bernocchi G. Influence of cis-dichlorodiammineplatinum on the structure of the immature rat cerebellum. *Exp Neurol*. 1986 Feb;91(2):246-58. doi: 10.1016/0014-4886(86)90065-8
  13. Alqahtani QH, Alkharashi LA, Alajami H, Alkharashi I, Alkharashi L, Alhinti SN. Pioglitazone enhances cisplatin's impact on triple-negative breast cancer: Role of PPAR $\gamma$  in cell apoptosis. *Saudi Pharm J*. 2024 May;32(5):102059. doi: 10.1016/j.jpsps.2024.102059
  14. Pisu MB, Roda E, Avella D, Bernocchi G. Developmental plasticity of rat cerebellar cortex after cisplatin injury: inhibitory synapses and differentiating Purkinje neurons. *Neuroscience*. 2004;129(3):655-64. doi: 10.1016/j.neuroscience.2004.08.023
  15. Carozzi V, Chiorazzi A, Canta A, Oggioni N, Gilardini A, Rodriguez-Menendez V, Avezza F, Crippa L, Ceresa C, Nicolini G, Bossi M, Cavaletti G. Effect of the chronic combined administration of cisplatin and paclitaxel in a rat model of peripheral neurotoxicity. *Eur J Cancer*. 2009 Mar;45(4):656-65. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.038
  16. Khasabova IA, Khasabov SG, Olson JK, Uhelski ML, Kim AH, Albino-Ramirez AM, Wagner CL, Seybold VS, Simone DA. Pioglitazone, a PPAR $\gamma$  agonist, reduces cisplatin-evoked neuropathic pain by protecting against oxidative stress. *Pain*. 2019 Mar;160(3):688-701. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001448
  17. Reagan-Shaw S, Nihal M, Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisited. *FASEB J*. 2008 Mar;22(3):659-61. doi: 10.1096/fj.07-9574LSF
  18. El-Dein MA, Marawan MA, Hamouda SA, Mansour HAE, Naga AMA. Ameliorative effects of gum Arabic-coated selenium nanoparticles on Cisplatin-induced cerebellar neurotoxicity in rats. *Sci Rep*. 2026 Feb 12;16(1):6354. doi: 10.1038/s41598-026-37185-8
  19. Miyashita M. Chemotherapy-related cognitive impairment: What we need to know and what we can do. *Asia Pac J Oncol Nurs*. 2023 Nov 7;11(1):100334. doi: 10.1016/j.apjon.2023.100334
  20. Zamanian MY, Taheri N, Oplencia MJC, Bokov DO, Abdullaev SY, Gholamreza-pour M, Heidari M, Bazmandegan G. Neuroprotective and Anti-inflammatory Effects of Pioglitazone on Traumatic Brain Injury. *Mediators Inflamm*. 2022 Jun 17;2022:9860855. doi: 10.1155/2022/9860855
  21. Alhowail A, Alsikhan R, Alsaud M, Aldubayan M, Rabbani SI. Protective Effects of Pioglitazone on Cognitive Impairment and the Underlying Mechanisms: A Review of Literature. *Drug Des Devel Ther*. 2022 Aug 31;16:2919-2931. doi: 10.2147/DDDT.S367229
  22. Zhang J, Zou Y, Cheng-Jing Y, Xiang-Heng L, Wang XP, Yu XJ, Li GS, Wang J. Pioglitazone alleviates cisplatin nephrotoxicity by suppressing mitochondria-mediated apoptosis via SIRT1/p53 signalling. *J Cell Mol Med*. 2020 Oct;24(20):11718-11728. doi: 10.1111/jcmm.15782

**Відомості про автора:**

**Кулинич Г. Б.** – к.мед.н., доцентка, завідувачка кафедри гістології, цитології та ембріології Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ, Україна.

E-mail: galija1979@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0233-2282>

**Information about the author:**

**Kulynych Haliia** – PhD in Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Histology, Cytology, and Embryology at Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

E-mail: galija1979@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0233-2282>

*Дата першого надходження рукопису до видання: 02.04.2026*

*Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 17.04.2026*

*Дата публікації: 29.05.2026*

