Кулинич Галія Богданівна
кандидат медичних наук, доцент,
завідувачка кафедри гістології, цитології та ембріології
Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Науковий керівник: Геращенко Сергій Борисович
доктор медичних наук, професор,
професор кафедри гістології, цитології та ембріології
Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

ПОРУШЕННЯ ДОВГОТРИВАЛОЇ ПАМ'ЯТІ В ЩУРІВ ЗА УМОВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ ПОЛІНЕЙРОПАТІЇ, ІНІЦІЙОВАНОЇ ТРИВАЛИМ УВЕДЕННЯМ ПАКЛІТАКСЕЛУ ТА ЦИСПЛАТИНИ

Хіміотерапія є одним із ефективних способів лікування злоякісних пухлин [1]. При достатньо вираженій канцеропатичній активності, застосування хіміотерапевтичних препаратів є тривалим, що забезпечує ефект кумуляції, наслідком чого є низка побічних ефекті та ускладнень, які суттєвим чином змінюють тактику лікування значної кількості онкологічних хворих [2-6].

Неврологічні ускладнення внаслідок нейротоксичності, ініційованої введенням хіміотерапевтичних препаратів, проявляються переважно периферичної полінейропатією; відомо про розвиток проявів центральної нейротоксичності (у 5% випадків) [7, 8]. Серед всіх клінічних форм центральної нейротоксичності виокремлюють судинні порушення з розвитком інсульту мозку та мієло- і енцефалопатії [8, 9].

Наш інтерес до фундаментальних механізмів нейротоксичності, спричиненої введенням хіміотерапевтичних препаратів, обумовлені патогенетичним підходом до її запобігання та профілактики в разі унеможливлення та/або припинення ланцюгів каскадних патогенетичних патоморфобіохімічних механізмів шляхом активації саногенетичних механізмів. Вважаємо, що при цьому осторонь стали з'ясування механізмів центральної нейротоксичності внаслідок застосування курсів хіміотерапії, які, зазвичай, тривають довгий час, що є «ідеальним» патогенетичним внеском у розвиток зазначеної форми патології.

Додатково до визначення внутрішньоклітинних зрушень у нейронах периферичної нервової системи, клітинах мозочку та гіпокампу [10, 11], було

доведено порушення функції м’язів та сомато-сенсорної чутливості [12, 13], за умов курсового застосування паклітакселу та цисплатини. Це дозволило припустити ймовірність центральних порушень нервової системи, маніфестація яких віддзеркалює амнестичні порушення [14].

Мета роботи –дослідження довгочасної пам’яті в динаміці нейротоксичності, індукованої роздільним та сумісним введенням паклітакселу та цисплатини..

Матеріали та методи.

Досліди були проведені за умов хронічного експерименту на щурах лінії Вістар, які утримувалися за умов віварію. Утримання, обробка та маніпуляції з тваринами проводились відповідно із «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», ухваленими Шостим національним конгресом з біоетики (Київ, 2019).

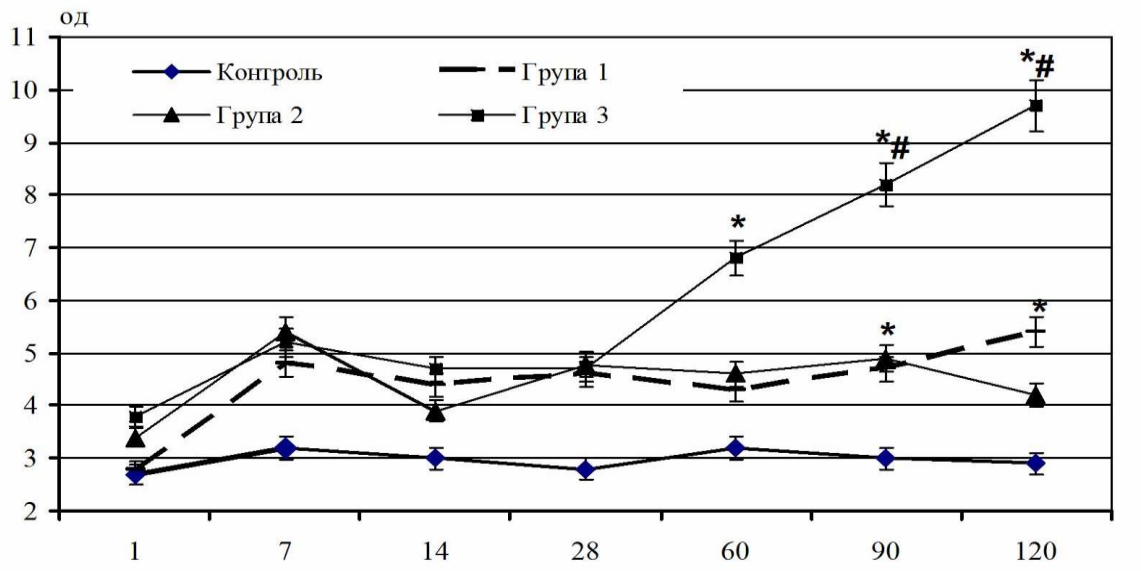
Периферичну нейротоксичність відтворювали роздільним та сумісним уведенням паклітакселу (ПК) та цисплатини (ЦП) [11]. Виокремлювали 4 дослідні групи по 30 щурів в кожній. 1 група – уведення ПК. 2 група – уведення ЦП. 3 група – сумісне введення ПК та ЦП. Була також контрольна група без жодних фармакологічних впливів.

За щурами з початку досліду та введення хіміотерапевтичних препаратів спостерігали протягом 120 діб. Через 1, 7, 14, 28, 60, 90 і 120 діб після введення хіміотерапевтичних препаратів досліджували когнітивні функції тварин з довготривалою вираженістю. Для цього застосовували тест умовного рефлексу активного уникнення (УРАУ) [15]. У щурів через 7 діб після формування умовного рефлексу [14] перевіряли його наявність шляхом пред'явлення спочатку умовного, а потім і безумовного сигналів. При цьому подібну комбінацію сигналів повторювали доти, поки тварина не досягало показника 9 уникнень із 10 послідовних використань умовного стимулу (УС).

Отримані дані обчислювали статистично із застосуванням параметричного критерію Бонферонi. $p<0.05$ обирали як критерій вірогідності.

Отримані результати та їх обговорення.

При визначенні за модельних умов нейротоксичності довгочасної пам’яті в щурів протягом перших 28 діб досліду число суміщень УС і безумовного стимулу (БС), необхідних для виникнення УРАУ через 7 діб з моменту вироблення УР в щурів сформованих 4 груп, виявилося співставним і було в середньому межах від 2 до 5 вдалих спроб ($p>0.05$; Рис. 1).



Позначення: за віссю ординат – кількості показники суміщень умовного стимулу і безумовного стимулів;
за віссю абсцис (1, 7, 14, 28, 60, 90 і 120) – доби проведення досліду.
*Примітки: * – p<0.05 – достовірні відмінності досліджуваних показників порівняно з відповідними значеннями у щурів контрольної групи;*
 # – p<0.05 – достовірні відмінності досліджуваних показників порівняно з відповідними значеннями у щурів із роздільним введенням паклітакселу та цисплатини.

Рис. 1. **Зміни кількості суміщень умовного стимулу і безумовного стимулу, необхідних для виникнення УРАУ через 7 діб з моменту його вироблення в динаміці експериментальної нейротоксичності, ініційованої роздільним та сумісним уведенням щурам цисплатини та паклітакселу**

На 60-й добі досліду величина досліджуваного показника в щурів із сумісним уведенням ПК та ЦП виявилася вдвічі більшою, ніж в контрольних спостереженнях ($p<0.05$). При цьому в групах щурів із роздільним уведенням ПК та ЦП досліджувані величини залишалися співставними з контрольними ($p>0.05$).

На 90-й добі досліду середнє число суміщень УС і БС в щурів, яким уводили ПК та ЦП, було в межах від 4 до 5, що суттєво перевищувало контрольний показник ($p<0.05$). Величина досліджуваного показника в цей час у щурів із сумісним уведенням хіміотерапевтичних препаратів дорівнювала 8.2±0.7, що, будучи значно більше, ніж в контролі, цей показник на 67% та на 74%, відповідно, перевищував такі показники в групах щурів із роздільним уведенням ПК та ЦП (в усіх випадках $p<0.05$).

Аналогічну спрямованість отриманих даних ми реєстрували на 120-й добі досліду.

Таким чином, отримані дані свідчать про розвиток когнітивних дисфункцій в щурів у динаміці хіміотерапевтичної нейротоксичності. З'ясовувалися особливості тривалого збереження енграми пам'яті - йдеться про довготривалу пам'ять. Відзначимо, що сформовані мнестичні порушення в щурів за модельних умов мають залежний від терміну введення ПК та ЦП.

Зважаючи на тривалий термін уведення ПК та ЦП, нейрофізіологічні особливості процесів формування, зберігання та своєчасного застосування енграми пам'яті з переважним нейрональним з точки зору нейрофізіології та білковим з точки зору біохімії складовими означеного процесу, йдеться про прогресуючу нейротоксичність, яка із периферичної [16, 17] набуває центральної (внутрішньомозкової) локалізації та системної важливості. Важливо розуміти при цьому нейрофізіологічні механізми когнітивних функцій, до реалізації яких залучені складні багатокаскадні нейрональні, синаптичні та нейромедіаторні механізми, точна та своєчасна модуляція активності яких потребує участі підкоркових та кортикальних утворень [15, 18, 19].

Доведено порушення мнестичних функцій в динаміці нейротоксичності, ініційованої введенням ПК та ЦП, яка проявляється порушенням навчання, формування та зберігання енграми пам'яті [14]. Означене вважаємо важливим з точки зору прогресії патологічних ефектів (або внаслідок кумуляції доз) застосованих хіміотерапевтичних препаратів та нейропатофізіологічних процесів, які розвиваються безпосередньо в ЦНС із залученням лімбічної системи.

Вірогідність отриманих даних підтверджується даними патоморфологічних досліджень, які виявили зміни внутрішньоклітинної організації за зрушення на ультрамікроскопічному рівнях в клітинах периферичних нервів, мозочку та гіпокампі [10, 11], причому останні дві структури мозку є важливим з точки зору проведення потужної аферентації до підкоркових та коркових утворень мозку та одними із провідних в реалізації умовно-рефлекторної діяльності та когнітивних функціях [19, 20]. Важливим вважаємо розуміння механізмів розвитку альтеративних змін в нервовій системі, оскільки впевнені, що за досліджуваних умов порушенням мікротубулярної архітектоніки аксонів, а також де мієлінізацією нейронів та дегенерацією їх тіл [21] справа не обійдеться.

Отже, вважаємо, що виявлені розлади довготривалої пам'яті, разом із доведеним раніше порушеннями процесів навчання та короткочасної пам'яті свідчать про розвиток патологічної дизрегуляції в центральній і периферичній

відділах нервової системи при паклітаксел- та цисплатина-індукованій нейротоксичності. Розуміння даного фундаментального аспекту патогенезу центральної нейротоксичності вважаємо важливими з точки зору перспективної розробки фармакологічної корекції та/або профілактики нейротоксичності, ініційованої введенням хіміотерапевтичних препаратів.

Впевнені, що ретельне дослідження патофізіологічних механізмів нейротоксичності, ініційованої введенням хіміотерапевтичних препаратів, з обов'язковим патоморфологічним підтвердженням є базисом, який дозволить обґрунтувати за експериментальних умов ефективність нової патогенетичної схеми фармакокорекції нейротоксичності, яка досліджується.

Висновки. У щурів у динаміці хіміотерапевтичної нейротоксичності, спричиненої роздільним та сумісним уведенням цисплатини та паклітакселу, формуються залежні від часу та кумулятивного ефекту виражені когнітивні розлади.

В динаміці нейротоксичності за умов тесту умовного рефлексу активного уникнення доведено погіршення довготривалої пам'яті.

Амнестичні ефекти розвивалися раніше за умов сумісного уведення паклітакселу та цисплатини (28 та 60 доби досліду), ніж це відбувалося при роздільному введенні цих двох препаратів (60 та 90 доби).

Патофізіологічні механізми зареєстрованого когнітивного дефіциту включають до себе патоморфологічні розлади в клітинах мозочку та гіпокампу, а також порушення білкового метаболізму.

Мнестичні довготривалі порушення свідчать про розвиток патологічної дизрегуляції в центральній і периферичній відділах нервової системи при паклітаксел- та цисплатина-індукованій нейротоксичності.

Список використаних джерел:

1. Anand U., Dey A., Chandel A.K.S., Sanyal R., Mishra A., Pandey D.K. et al. (2022) Cancer chemotherapy and beyond: Current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics. *Genes Dis*. (10), 1367-1401. doi: 10.1016/j.gendis.2022.02.007.
2. Кузнєцова О.В., Степула В.В., Нікель Б., Шандра О.А. & Вастьянов Р.С. (2005) Дослідження порівняльної нейротоксичності за умов застосування різних протипухлинних препаратів. *Одеський медичний журнал*. (3), 21-25.
3. Шандра О.А., Нікель Б., Степула В.В., Вастьянов Р.С. & Сєбов Д.Г. (2002) Вплив уромітексану на нейротоксичність вінкристину і таксолу. *Одеський медичний журнал*. (3), 29-32.
4. Belsky J.A., Wolf K. & Setty B.A. (2020) A Case of Resolved Vincristine-Induced Constipation Following Osteopathic Medicine in a Patient with Infantile Fibrosarcoma. *J Am Osteopath Assoc*. (120), 691–695. doi: 10.7556/jaoa.2020.102.
5. Branca J.J.V., Maresca M., Morucci G., Becatti M., Paternostro F., Gulisano M. et al. (2018) Oxaliplatin-induced Blood Brain Barrier Loosening: a New point of View on Chemotherapy-Induced Neurotoxicity. *Oncotarget*. (9), 23426–23438.
6. Was H., Borkowska A., Bagues A., Tu L., Liu J.Y.H., Lu Z. et al. (2022) Mechanisms of Chemotherapy-Induced Neurotoxicity. *Front. Pharmacol*. (13)б 750507. doi: 10.3389/fphar.2022.750507
7. Boehmerle W., Huehnchen P., Peruzzaro S., Balkaya M. & Endres M. (2014) Electrophysiological, Behavioral and Histological Characterization of Paclitaxel, Cisplatin, Vincristine and Bortezomib-Induced Neuropathy in C57Bl/6 Mice. *Sci Rep*. (4), 6370.

8. Chan A., Hertz D.L., Morales M., Adams E.J., Gordon S., Tan C.J. et al. (2019) Biological predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): MASCC neurological complications working group overview. *Support Care Cancer*. (27), 3729-3737. doi: 10.1007/s00520-019-04987-8
9. Tamburin S., Park S.B., Schenone A., Mantovani E., Hamedani M., Alberti P. et al. (2022) Rehabilitation, exercise, and related non-pharmacological interventions for chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: Systematic review and evidence-based recommendations. *Crit Rev Oncol Hematol*. (171), 103575. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103575.
10. Кулинич Г.Б. (2026) Морфологічні зміни мозочка щурів за умов паклітаксел-індукованої нейротоксичності та лікувального застосування вортіоксетину. *Art of medicine*. (37), 55-61. https://www.art-of-medicine.ifnmu.edu.ua/index.php/aom/article/view/1479
11. Kulynych H.B., Herashchenko S.B., Fedorak V.M., Yurah H.Yu., Polyvkan M.I. & Atamanchuk O.V. (2026) Dynamics of hippocampal morphological changes in condition of cisplatin and paclitaxel combined administration. *Reports of Morphology*. (32), 5-12. https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2026-32(1)-01.
12. Кулинич Г.Б., Дячук О.І & Тірон О.І. (2025) Рухові та сенсорні порушення при хіміотерапевтично індукованій нейропатії: оцінка за допомогою тестів на сітці, фон фрея та гарячої пластини. *Перспективи та інновації науки*. (54), 2230-2239. doi: https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-8(54)-2230-2239
13. Кулинич Г.Б. (2026) Динаміка змін больової реакції та холодової алодинії за умов експериментального відтворення нейротоксичності, ініційованої введенням хіміотерапевтичних препаратів. *Вісник морської медицини*. (110), 158-166. doi: http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.19373002
14. Кулинич Г.Б. (2026) Експериментальне дослідження розвитку центральних порушень при застосуванні хімотерапевтичних препаратів. *Актуальні питання транспортної медицини*. (84), 142-151. doi: https://zenodo.org/records/20358647
15. Вастьянов Р.С., Стоянов А.Н. & Бакуменко И.К. (2015) Системная патологическая дезинтеграция при хронической ишемии мозга. Экспериментально-клинические аспекты. Saarbrucken: LAP Lambert Academic Publishing. 169.
16. Starobova H. & Vetter I. (2017) Pathophysiology of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Front Mol Neurosci*. (10), 174.
17. Zajączkowska R., Kocot-Kępska M., Leppert W., Wrzosek A., Mika J. & Wordliczek J. (2019) Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Int J Mol Sci*. (20), 1451. doi:10.3390/ijms20061451
18. Moroz V.M., Shandra O.A., Vastyanov R.S., Yoltukhivsky M.V. & Omelchenko O.D. (2016) Physiology. Vinnytsia : Nova Knyha. 722.
19. Vastyanov R.S., Sadovyi O.S., Stoyanov O.M., Dobrovolskyi V.V., Vastyanova O.V. & Gruzevskyi O.A. (2021) Cognitive disorders expression and their pathogenetic correction in the dynamics of streptozotocin-induced diabetes. *World of medicine and biology*. (78), 203-208. doi: https://doi.org/10.26724/2079-8334-2021-4-78-203-208
20. Shandra A.A., Godlevsky L.S. & Vastyanov R.S. (2009) Epileptic and antiepileptic systems interrelation as the systemic indicator of the complexity of epileptic activity manifestation. Pan-Brain Abnormal Neural Network in Epilepsy. Ed. by Feng Ru Tang. Singapore : Research Signpost. 99-120.
21. Burgess J., Ferdousi M., Gosal D., Boon C., Matsumoto K., Marshall A. et al. (2021) Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Pathomechanisms and Treatment. *Oncol Ther*. (9): 385-450. doi: 10.1007/s40487-021-00168-y.