

ОСОБЛИВОСТІ МІКРОСТРУКТУРНИХ ЗМІН У НИРКАХ БІЛИХ ЩУРІВ ТА ЇХ ДИНАМІКА ПРИ РАПТОВІЙ ВІДМІНІ ДЕКСАМЕТАЗОНУ ПІСЛЯ ЙОГО ТРИВАЛОГО ВВЕДЕННЯ У ВИСОКИХ ДОЗАХ

©О. М. Мартинчук

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

РЕЗЮМЕ. Відомо, що раптова відміна глюкокортикоїдів після їх тривалого введення у високих дозах викликає зміни в організмі, які складаються з поняття «гострий гіпокортицизм» чи «аддісонічна криза».

Мета – встановити особливості структурних змін у компонентах ниркової паренхіми та у кровоносному руслі нирок білих щурів при тривалому введенні дексаметазону у високих дозах та після його раптової відміни.

Матеріал і методи. Експерименти проведено на білих лабораторних щурах, які були поділені на 3 серії: контрольна, тварини, яким тривало вводили дексаметазон у високих дозах, і тварини, яким раптово припиняли введення дексаметазону.

Результати й обговорення. Тривале (протягом 28 діб) введення білим щурам дексаметазону у високих дозах супроводжувалося зниженням пропускнуої спроможності дрібних артерій та артеріол за рахунок підвищення тону-су і потовщення їх середніх оболонок із звуженням просвіту, а також зниженням кровонаповнення капілярних клубочків та зменшенням їх площі з одночасним збільшенням площі сечових просторів капсул Шумлянського – Боумена.

Раптова відміна дексаметазону призводила до зворотного ремоделювання структурних компонентів нирок. З 1 по 7 добу експерименту характерним було відновлення морфофункціонального стану структур, в яких відбулися ті чи інші зміни після введення дексаметазону. На 14-у добу це переростало у досить виражені дилатаційні реакції внутрішньоорганних артерій усіх рівнів галуження. Розширення просвітів судин поєднувалося одночасно з низьким рівнем їх кровонаповнення. Очевидно, що 14-й день спостереження був критичним періодом у порушенні внутрішньоорганного ниркового кровообігу з відповідними дистрофічними змінами у паренхімі, бо у подальшому знову відбувалися зміни зворотного характеру з поступовим відновленням як кровообігу, так і морфофункціонального стану структурних компонентів нирок експериментальних тварин.

Висновки. Раптова відміна дексаметазону після його тривалого введення у високих дозах спочатку супроводжується поступовим відновленням морфофункціонального стану внутрішньоорганних судин і ниркових тілець, порівняно із станом, який розвинувся в процесі введення препарату.

Із 7 по 14 добу прогресування дилатаційного ремоделювання артерій нирок призводить до розвитку вторинної недостатності кори надниркових залоз.

У віддалені терміни (14–28 доба) відбувається повторне відновлення морфофункціонального стану структурних компонентів нирок після стану наднирковозалозної кризи.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: нирки; дексаметазон; клубочки; капсули; артерії.

Вступ. Кортикостероїди були відкриті в 1950 р. E. C. Kendall, T. Reichsten, P. S. Hench [1, 2]. Пізніше були синтезовані їх аналоги, до яких належить дексаметазон, вплив якого на організм залежить від застосованої дози та тривалості використання, з чим можуть бути пов'язані і побічні ефекти [3].

Водночас відомо, що раптова відміна глюкокортикоїдів після їх тривалого введення у високих дозах викликає в організмі зміни, які складаються з поняття «гострий гіпокортицизм», чи «аддісонічна криза» [6]. При цьому з організму виділяється рідина і настає його зневоднення. Через різку дегідратацію зменшується об'єм циркулюючої крові, що лежить в основі зниження артеріального тиску [7]. Тому для більш глибокого розуміння морфогенезу розвитку гострого гіпокортицизму і запобігання його розвитку при застосуванні у клінічній практиці дексаметазону доцільним є детальне вивчення змін у паренхімі і кровоносному руслі нирок при тривалому введенні дексаметазону у високих дозах та після його раптової відміни.

Мета – встановити особливості структурних змін у компонентах ниркової паренхіми та у кровоносному руслі нирок білих щурів при тривалому введенні дексаметазону у високих дозах та після його раптової відміни.

Матеріал і методи. Експерименти проведено на 72 білих лабораторних статевозрілих щурах з масою тіла 200–250 г, які були поділені на 3 серії: контрольна; тварини, яким тривало вводили дексаметазон у високих дозах; тварини, яким раптово припиняли введення дексаметазону.

Дексаметазон вводили щоденно внутрішньом'язово з розрахунку 0,16 мг/кг [4]. Збір морфологічного матеріалу (частки нирок) проводили на 1, 3, 7, 14 і 28 доби експерименту, як після введення дексаметазону, так і після припинення його введення. Гістологічні зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином та за Ван Гізон – Вейгертом.

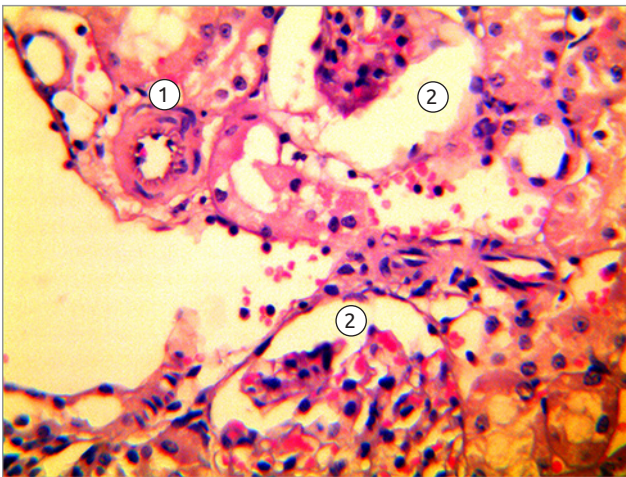
Усі експериментальні дослідження проводили з дотриманням основних положень Ухвали Першого національного конгресу з біоетики «За-

гальні етичні принципи експериментів на тваринах», Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, яких використовують в експериментах та інших наукових цілях, та Гельсінської декларації.

Результати й обговорення. Тривале (протягом 28 діб) введення білим щурам дексаметазону у високих дозах супроводжувалося зниженням пропускної спроможності дрібних артерій та артеріол за рахунок підвищення тонуусу і потовщення їх середніх оболонок зі звуженням просвіту, а також відповідним зниженням кровонаповнення капілярних клубочків та зменшенням їх площі з одночасним збільшенням площі сечових просторів капсул Шумлянського – Боумена.

Раптова відміна дексаметазону після його тривалого введення призводила до зворотного ремоделювання структурних компонентів нирок і мала свої певні особливості та етапи перебігу.

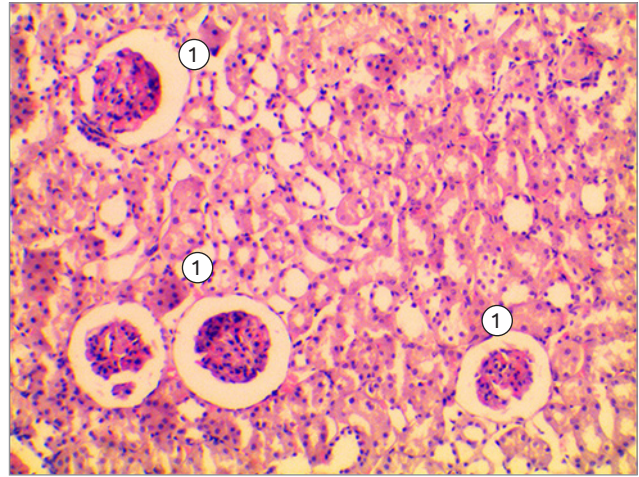
Через 1 добу раптової відміни дексаметазону передусім привертало увагу малокров'я судин. Просвіт артерій і більшості вен був вільний від формених елементів крові. Однак при цьому зберігався і був ще досить вираженим тонуус м'язових оболонок дрібних артерій і артеріол. Їх стінки залишалися потовщеними, просвіт звуженим, а внутрішні ендотеліальні оболонки – виражено складчастими (рис. 1).



Умовні позначення: 1 – артерія малого калібру, 2 – сечові простори ниркових тілець

Рис. 1. Гістологічний зріз нирки білого щура через 1 добу раптової відміни дексаметазону після його тривалого введення у високих дозах. Збільшення $\times 210$.

Такий стан ниркового кровообігу відобразився на просторовій організації ниркових тілець і структурі їх капілярних клубочків. Самі ниркові тільця, як і капілярні клубочки, дещо збільшувалися в розмірах, однак їх сечові простори капсули Шумлянського – Боумена залишалися ще досить розширеними (рис. 2).



Умовні позначення: 1 – ниркові тільця з розширеними сечовими просторами.

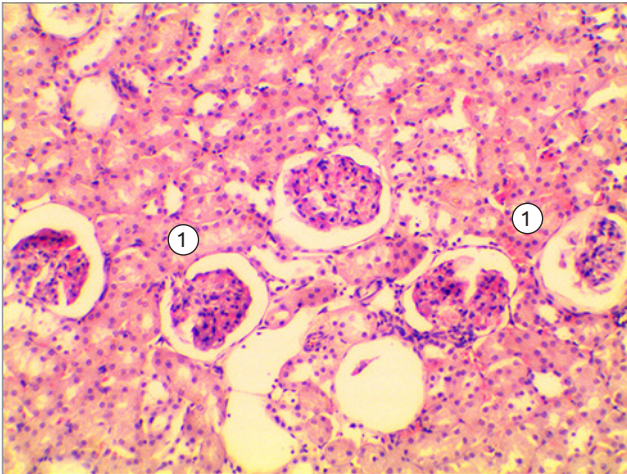
Рис. 2. Гістологічний зріз нирки білого щура через 1 добу раптової відміни дексаметазону після його тривалого введення у високих дозах. Збільшення $\times 140$.

Триденний термін експериментального спостереження дозволив виявити ознаки часткового відновлення ковообігу в судинах органа. Тонуус гладком'язових оболонок артерій помітно знижувався. У результаті послаблення тонуусу сфінктерів в устях бокових відгалужень дрібних артерій їх просвіт розширювався, а стінки помітно стоншувалися, що сприяло збільшенню пропускної спроможності артерій для потоку крові.

Таке часткове відновлення ниркового кровообігу позитивно впливало і на стан структурних компонентів паренхіми органа. Покращення кровонаповнення капілярів супроводжувалося збільшенням розмірів самих капілярних клубочків з одночасним звуженням сечових просторів і наближенням їх розмірів до розмірів у інтактних тварин (рис. 3).

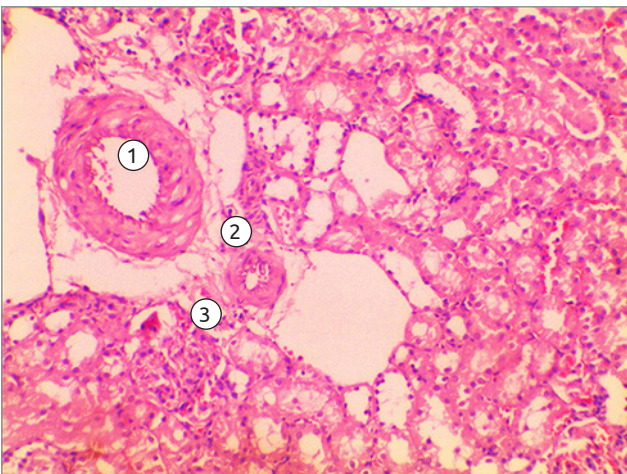
Через 7 діб після раптової відміни дексаметазону внутрішньоорганне кровонесне русло нирок характеризувалося мозаїчністю свого морфофункціонального стану. При цьому просвіт часткових і дугових артерій у більшості випадків виглядав переважно розширеним і іноді був заповненим невеликою кількістю еритроцитів. Щодо часточкових артерій і артеріол, то одні із них також виглядали дещо розширеними із потоншеними стінками, а інші, навпаки, за рахунок підвищення тонуусу гладкої мускулатури середньої оболонки, що підтверджувалося збільшенням її товщини і складчастістю внутрішньої оболонки, мали значно звужений просвіт (рис. 4).

Щодо самих ниркових тілець, то на цей період спостереження звертали на себе увагу зміни дистрофічного характеру саме в ендотеліоцитах капілярних клубочків. І хоча розміри самих клубочків



Умовні позначення: 1 – ниркові тільця з капілярними клубочками з сечовими просторами між листками капсули Боумена.

Рис. 3. Гістологічний зріз нирки білого щура через 3 доби раптової відміни дексаметазону після його тривалого введення у високих дозах. Збільшення $\times 140$.



Умовні позначення: 1 – гілка дугової артерії нирки, 2 – артеріола, 3 – ниркове тільце.

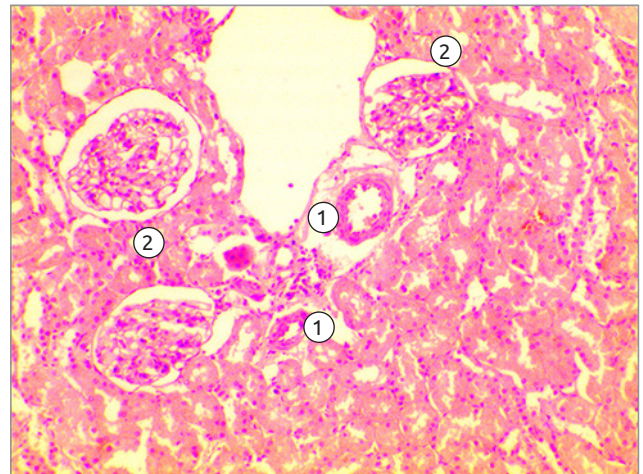
Рис. 4. Гістологічний зріз нирки білого щура через 7 днів раптової відміни дексаметазону після його тривалого введення у високих дозах. Збільшення $\times 140$.

були звичайними, їх сечові простори вже були переважно звуженими. Разом з тим, цитоплазма ендотеліоцитів капілярів клубочків була виражено просвітленою, а то й вакуолізованою. У багатьох місцях просвітленою була і цитоплазма епітеліоцитів ниркових каналців, що, разом із каріолізом, про що свідчило зменшення кількості ядер у полі зору, може бути ознакою їх гідропічної дистрофії.

Чотирнадцятиденний термін експериментального спостереження за морфофункціональним станом паренхіми нирок та їх кровоносних судин характеризувався, у першу чергу, досить вираженими дилатаційними реакціями внутрішньоорганих артерій усіх рівнів галуження. Розширення

просвітів судин поєднувалося одночасно з низьким рівнем їх кровонаповнення. Стінки артерій значно потоншувалися внаслідок зниження їх тону і відповідного розширення просвіту. У просвіті артерій лише в окремих місцях траплялися незначні скупчення еритроцитів.

Малокровними виглядали і просвіти внутрішньоорганних вен, хоча самі вени були досить розширеними. Особливі морфофункціональні зміни спостерігалися зі сторони капілярних клубочків ниркових тілець. Хоча самі тілця і просвіти капсул Шумлянського – Боумена не виглядали збільшеними, ендотелій капілярних клубочків мав виражені ознаки вакуольної дистрофії. У просвіті гемокапілярів були практично відсутні еритроцити, а натомість визначалися численні різної форми і розмірів пустоти (рис. 5).

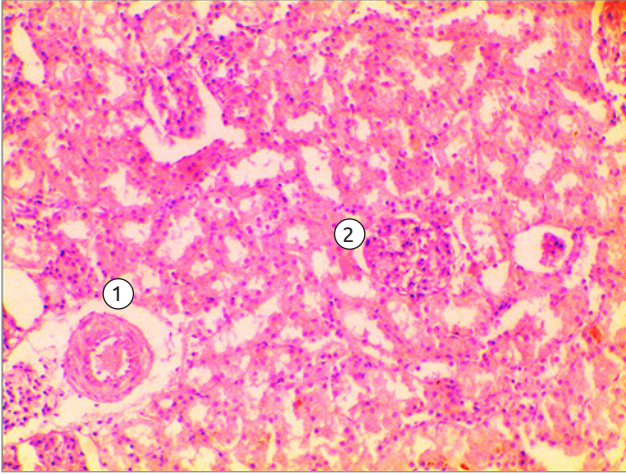


Умовні позначення: 1 – внутрішньоорганні артерії різного діаметра, 2 – ниркові тільця.

Рис. 5. Гістологічний зріз нирки білого щура через 14 днів раптової відміни дексаметазону після його тривалого введення у високих дозах. Збільшення $\times 140$.

Очевидно, що 14-й день спостереження був критичним періодом у порушенні внутрішньорганного ниркового кровообігу з відповідними дистрофічними змінами у паренхімі, бо у подальшому відбувалися зміни зворотного характеру з поступовим відновленням як кровообігу, так і морфофункціонального стану структурних компонентів нирок експериментальних тварин. Тому на 28-му добу експериментального спостереження можна було відмітити ряд компенсаторних змін, які проявлялися відновленням і навіть деяким посиленням тону стінок внутрішньоорганних, особливо дугових і часточкових артерій з визначенням у їх просвіті тієї чи іншої кількості формених елементів крові. Підвищення тону середньої оболонки артерій підтверджувалося помітною складчастістю їх внутрішніх ендотеліальних оболонок. Значно знижувалися, а то й не визначалися,

ознаки дистрофічних змін у ендотеліоцитах капілярів і епітеліоцитах ниркових канальців. Ниркові тілеця і клубочки набували звичайних розмірів з невеликою шириною просвітів капсул Шумлянського – Боумена (рис. 6).



Умовні позначення: 1 – внутрішньоорганна артерія, 2 – ниркове тілець.

Рис. 6. Гістологічний зріз нирки білого щура через 28 діб раптової відміни дексаметазону після його тривалого введення у високих дозах. Збільшення $\times 140$.

Узагальнюючи результати проведеного дослідження можна сказати, що раптова відміна дексаметазону після його попереднього тривалого введення у високих дозах має своїм наслідком поступове усунення тих морфофункціональних судинних реакцій і, залежного від них, стану ниркових тілець, які розвинулися у результаті дії препарату при його тривалому введенні. Тобто, якщо для тривалого введення було характерним підвищення тонузу із зниженням пропускної спроможності внутрішньоорганних артерій, то відміна препарату супроводжувалася поступовим зниженням тонузу судинних стінок із збільшенням пропускної спроможності артеріального русла нирок. Це цілком узгоджується з механізмом дії дексаметазону та інших глюкокортикоїдів, які у клінічних умовах досить часто застосовуються для нормалізації артеріального тиску за умов гі-

потонії та колаптоїдних станів [8, 9]. А для їх раптової відміни якраз характерні зворотні процеси [10]. Разом з тим, на 14 добу після відміни препарату нами було зафіксовано те, що показники стають навіть достовірно меншими від рівня інтактних тварин. Це може бути наслідком характерного розвитку вторинної недостатності кори надниркових залоз, тобто наднирковозалозної кризи [11].

Згодом, до 28 доби експерименту, за рахунок активації адаптаційно-компенсаторних механізмів відбувається практично повне відновлення морфофункціонального стану структурних компонентів нирок вже із стану з ознаками наднирковозалозної кризи.

Висновки. 1. Раптова відміна дексаметазону після його тривалого введення у високих дозах спочатку супроводжується поступовим відновленням морфофункціонального стану внутрішньоорганних судин і компонентів ниркових тілець, порівняно зі станом, який розвинувся в процесі введення препарату: зниження підвищеного тонузу стінок внутрішньоорганних артерій, збільшення площі капілярних клубочків з одночасним звуженням сечових просвітів ниркових тілець та наближенням їх кількісних показників до рівня контрольних тварин.

2. Із 7 по 14 добу прогресування ремоделювання структурних компонентів нирок призводить розвитку вторинної недостатності кори надниркових залоз, тобто наднирковозалозної кризи, що підтверджується розширенням просвіту артерій усіх рівнів галуження та зменшенням площі капілярних клубочків з одночасним розширенням сечових просторів ниркових тілець.

3. У віддалені терміни (14–28 доба) відбувається повторне практично повне відновлення морфофункціонального стану структурних компонентів нирок після стану наднирковозалозної кризи.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження дозволять намітити і розробити ефективні методи завершення курсів лікування із застосуванням дексаметазону.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гаврисяк В. К. Глюкокортикоїди у лікуванні хворих на бронхообструктивні та інтерстиційні захворювання легень / В. К. Гаврисяк, Н. Л. Гуменюк // Укр. пульмонол. журнал. – 2015. – № 2. – С. 34–36.
2. Бученко О. В. Системна глюкокортикостероїдна терапія / О. В. Бученко, А. В. Литвиненко // Укр. пульмонол. журнал. – 2017. – № 4. – С. 62–67.

3. Chotiyarnwong P. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment / P. Chotiyarnwong, E. V. McCloskey // Nat. Rev. Endocrinol. – 2020. – Vol. 16. – P. 437–447. DOI: 10.1038/s41574-020-0341-0.

4. Continuing versus tapering glucocorticoids after achievement of low disease activity or remission in rheumatoid arthritis (SEMIRA): a double-blind, multicentre, ran-

domised controlled trial / G. R. Burmester, F. Buttgerit, C. Bernasconi [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 396 (10246). – P. 267–276. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30636-X.

5. Логіка глюкокортикоїдної терапії / Е. М. Ходош, П. В. Нартів, О. К. Яковенко [та ін.] // *Астма та алергія* – 2023. – № 1. – С. 63–71.

6. Герман О. М. Особливості структурних змін в яєчках щурів при тривалому введенні преднізолону у високих дозах та раптовій його відміні / О. М. Герман // *Вісник проблем біології і медицини* – 2021. – № 4 (162). – С. 256–261.

7. Золотухіна Ю. Сучасні виклики та рідкісна патологія в практичній ендокринології / Ю. Золотухіна // *Науково-освітній проєкт «Школа ендокринолога» ; Здоров'я України*. – 2020 – № 4. – С. 12–17. Режим доступу: https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2020/Endo_4_2020/Endo_4_2020_st12-17.pdf

REFERENCES

1. Havrysiuk, V.K., & Humeniuk, H.L. (2015). Hliukokortykoidy u likuvanni khvorykh na bronkhoobstruktyvni ta interstytsiini zakhvoriuvannia lehen [Glucocorticoids in the treatment of patients with broncho-obstructive and interstitial lung diseases]. *Ukr. Pulmonol. zhurnal. – Ukr. Pulmonol. Journal*, 2, 34-36 [in Ukrainian].

2. Bychenko, O.V., & Lytvynenko, A.V. (2017). Systemna hliukokortykosteroidna terapiia [Systemic glucocorticosteroid therapy]. *Ukr pulmonol zhurnal – Ukr. Pulmonol. Journal*, 4, 62–67 [in Ukrainian].

3. Chotiyarnwong, P., & McCloskey, E.V. (2020). Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, 16, 437-447. DOI: 10.1038/s41574-020-0341-0.

4. Burmester, G.R., Buttgerit, F., Bernasconi, C., Álvaro-Gracia, C.M., Castro, N., & Dougados, M. (2020). Continuing versus tapering glucocorticoids after achievement of low disease activity or remission in rheumatoid arthritis (SEMIRA): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 396(10246), 267-276. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30636-X.

5. Khodosh, E.M., Nartov, P.V., Yakovenko, O.K., Asoian, I.M., & Syrota, V.V. (2023). Lohika hliukokortykoidnoi terapii [The logic of glucocorticoid therapy]. *Astma ta alerhiia – Asthma and allergy*, 1, 63-71 [in Ukrainian].

6. Herman, O. M. (2021). Osoblyvosti strukturnykh zmin v yaiechkakh shchuriv pry tryvalomu vvedenni prednizolonu u vysokykh dozakh ta raptovii yoho vidmini [Peculiarities of structural changes in the testicles of rats with long-term administration of prednisolone in high doses and its sudden withdrawal]. *Visnyk problem biologii i me-*

8. Діагностика та невідкладна медична допомога в клініці внутрішньої медицини / За редакцією проф. М. С. Регеди і проф. Я.- Р. М. Федоріва. – Львів, 2013 – С. 237. Режим доступу: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/aa/23/pdf23-1/63.pdf>

9. П'ясецька Н. В. Дексаметазон як компонент спінальної анестезії при кесаревому розтині / Н. В. П'ясецька, Р. О. Ткаченко, В. В. Петриченко // *Медицина неотложных состояний* – 2019 – № 2 (97). Режим доступу: https://anest.vn.ua/file/papisev_06_19_1.pdf.

10. Гарднер Дэвид Базисная и клиническая эндокринология. Книга 2. / Дэвид Гарднер, Долорес Шобек. – М.: Бинном. Лаборатория знаний – 2017 – С. 998.

11. Dinsen S. Why glucocorticoid withdrawal may sometimes be as dangerous as the treatment itself / S. Dinsen, B. Baslund, M. Klose [et al.] // *Eur. J. Nat. Rev. Intern. Med.* – 2013 – № 24 (8). – P. 714 –720.

dytsyny – Herald of problems of biology and medicine, 4(162), 256-261 [in Ukrainian].

7. Zolotukhina, Yu. (2020). Suchasni vyklyky ta ridkisa na patolohiia v praktychnii endokrynolohii [Modern challenges and rare pathology in practical endocrinology]. *Naukovo-osvitnii proekt «Shkola endokrynoloha». Zdrovia Ukrainy – “School of Endocrinologist” project for scientists and educators. Health of Ukraine*, 4, 12-17. Retrieved from: https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2020/Endo_4_2020/Endo_4_2020_st12-17.pdf [in Ukrainian].

8. Reheda, M.S., & Fedoriv, Ya.-R. M. (2013). Diahnostyka ta nevidkladna medychna dopomoha v klinitsi vnutrishnoi medytsyny [Diagnostics and emergency medical care in the clinic of internal medicine]. Lviv. Retrieved from: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/aa/23/pdf23-1/63.pdf> [in Ukrainian].

9. Piasetska, N.V., Tkachenko, R.O., & Petrychenko, V.V. (2019). Deksametazon yak komponent spinalnoi anestezii pry kesarevomu roztyni [Dexamethasone as a component of spinal anesthesia for cesarean section]. *Medytsyna неотложных состояний – Emergency Medicine*, 2(97). Retrieved from: https://anest.vn.ua/file/papisev_06_19_1.pdf [in Ukrainian].

10. Hardner, Devyd, & Shobek, Dolores. (2017). Bazysnaia y klynycheskaia endokrynolohyia. Knyha 2. [Basic and clinical endocrinology. Book 2]. Moscow: Bynom. Laboratoryia znaniy [in Russian].

11. Dinsen, S., Baslund B., & Klose M. (2013). Why glucocorticoid withdrawal may sometimes be as dangerous as the treatment itself. *European Journal of Internal Medicine*, 24(8), 714-720.

PECULIARITIES OF MICROSTRUCTURAL CHANGES IN THE KIDNEYS OF WHITE RATS AND THEIR DYNAMICS IN CASE OF SUDDEN WITHDRAWAL OF DEXAMETHASONE AFTER ITS PROLONGED ADMINISTRATION IN HIGH DOSES

©O. M. Martynchuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. It is known that the sudden withdrawal of glucocorticoids after their prolonged administration in high doses causes changes in the body that are called "acute hypocorticism" or "Addisonian crisis".

The aim – to determine the peculiarities of structural changes in the components of the renal parenchyma and in the bloodstream of the kidneys of white rats during prolonged administration of dexamethasone in high doses and after its sudden withdrawal.

Material and Methods. The experiments were performed on white laboratory rats, which were divided into 3 groups: control, animals to which dexamethasone was administered for a long time in high doses and animals that were suddenly discontinued from dexamethasone.

Results. Prolonged (for 28 days) administration of dexamethasone in high doses to white rats was accompanied by a decrease in the capacity of small arteries and arterioles due to increased tone and thickening of their middle membranes with narrowing of the lumen, as well as by a decrease in filling of capillary glomeruli with blood and a reduction of their area with a simultaneous increase of the area of the urinary spaces of Shumlansky-Bowman capsules.

Sudden withdrawal of dexamethasone resulted in reverse remodelling of the structural components of the kidneys. The characteristic feature of the experiment between day 1 and day 7 was the restoration of the morphological and functional state of the structures in which certain changes occurred after dexamethasone administration. The changes developed into quite pronounced dilatation reactions of intra-organic arteries of all levels of branching on the 14th day. The dilation of the vessel lumens was combined with a low level of filling them with blood. It is obvious that the 14th day of observation was a critical period in the disruption of intra-organic renal circulation with corresponding dystrophic changes in the parenchyma, because later there were reversible changes with gradual recovery of both blood circulation and morphological and functional state of the structural components of the kidneys of experimental animals.

Conclusions. Sudden withdrawal of dexamethasone after its prolonged administration in high doses is initially accompanied by a gradual restoration of the morphological and functional state of intra-organic vessels and renal corpuscles compared with the state that developed during the administration of the drug.

From day 7 to 14, the progression of dilated renal artery remodelling leads to the development of secondary adrenal cortical insufficiency.

In the long term experiment (14–28 days), the morphological and functional state of the structural components of the kidneys is restored again after the adrenal crisis.

KEY WORDS: kidneys; dexamethasone; glomeruli; capsules; arteries.

Отримано 17.04.2024

Електронна адреса для листування: skrynukom@tdmu.edu.ua.