

THE EFFECT OF PROLONGED ADMINISTRATION OF DEXAMETHASONE IN HIGH DOSES ON THE STRUCTURAL ORGANIZATION OF KIDNEYS AND THEIR BLOOD VESSELS BED IN WHITE RATS

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University (Ternopil, Ukraine)

herasymyuk@ukr.net

Corticosteroids are widely used in medical practice due to their anti-inflammatory, immunosuppressive, anti-allergic and other properties. At the same time, scientific research in recent decades has shown that prolonged use of hormonal drugs suppresses the production of the body's own hormones based on the physiological principle of "negative feedback". It is also known that synthetic corticosteroids, including dexamethasone, are many times more effective than their natural counterparts. It should also be noted that an important role in the occurrence of various pathological processes and their reverse development belongs to the peculiarities and nature of blood supply to organs and systems and its remodelling. Therefore, this study aimed to determine the peculiarities of structural changes in the kidneys of white rats and their blood vessels bed under prolonged administration of dexamethasone in high doses. The experiments were performed on white laboratory mature rats injected daily with dexamethasone intramuscularly. Material for histological examination (kidney lobes) was collected after 1, 3, 7, 14 and 28 days of the experiment. The study results showed that prolonged administration of dexamethasone in high doses in the early stages of the experiment promotes renal circulation by dilating the lumen of renal vessels of all levels of branching with increased blood filling of the renal parenchyma. At the same time, excessive blood filling with blood stagnation in the glomerular capillaries led to hydropic dystrophy of the renal tubular epithelium. In the middle term of the experiment, renal circulation stabilised with partial restoration of the structural organisation of the renal corpuscles and renal tubular epithelium, which may be associated with a competitive depression of the adrenal glands' own hormone secretion under the influence of high doses of dexamethasone. At the final stage of the experiment, a decrease in the capacity of small arteries and arterioles was observed due to an increase in the tone of their smooth muscle membranes, which may be aimed at preventing overload of the renal haemomicrocirculatory bed and lead to the development of organ ischaemia with functional failure.

Key words: kidneys, dexamethasone, glomeruli, capsules, arteries.

Connection of the publication with planned research works.

The study was performed within the framework of the scientific work of the Department of Human Anatomy of the I. Horbachevsky Ternopil National Medical University "Features of structural reconstruction of blood vessels of the abdominal cavity and retroperitoneal space under conditions of modelling different modes of blood circulation", state registration number: 0124U000061.

Introduction.

In 1950, E.C. Kendall, T. Reichsten, and P.S. Hench were awarded the Nobel Prize in Physiology or Medicine for discovering and using corticosteroids [1, 2]. The further development of corticosteroids led to the creation of their various analogues and derivatives, which are now widely used in medicine due to their anti-inflammatory, immunosuppressive, anti-allergic, and other effects.

Dexamethasone is a synthetic corticosteroid whose effects on the body depend on the dose and duration of use. Synthetic glucocorticoids are more active than natural hormones. While having a similar impact, synthetic corticosteroids are characterised by a different ratio of glucocorticoid and mineralocorticoid properties. It is associated with differences in the severity of their anti-inflammatory effect and side effects [3].

Side effects in morphological studies are manifested by changes, particularly in the kidneys. These changes include hyperpigmentation and degeneration of tubular cells, cell necrosis, and cell hypertrophy with a decrease in the lumen of the proximal tubules. In addition,

haemorrhages and lymphocyte infiltration are detected in the proximal tubules, and wrinkling and absence of glomeruli, expansion of the space inside the Bowman's capsule, and cell degeneration are observed [4]. At the same time, the available scientific literature lacks data on the reactions of blood vessels, which could significantly expand the understanding of the morphogenesis of adverse changes.

The aim of the study.

To determine the peculiarities of structural changes in the components of the renal parenchyma and the blood vessels bed of the kidneys of white rats under prolonged administration of dexamethasone in high doses.

Object and research methods.

The experiments were conducted on 36 white laboratory mature rats weighing 200-250 g.

Dexamethasone was administered intramuscularly daily at a dose of 0.16 mg/kg [5, 6]. Morphological material (kidney lobes) was collected on days 1, 3, 7, 14, and 28 of the experiment. Histological sections were stained with haematoxylin and eosin, as well as Van Gieson-Weigert stain.

All experimental studies were conducted in compliance with the main provisions of the Resolution of the First National Congress on Bioethics "General Ethical Principles of Animal Experiments", the Council of Europe Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes and the Helsinki Declaration.

Research results and their discussion.

Already one day after dexamethasone administration, certain morphological and functional changes

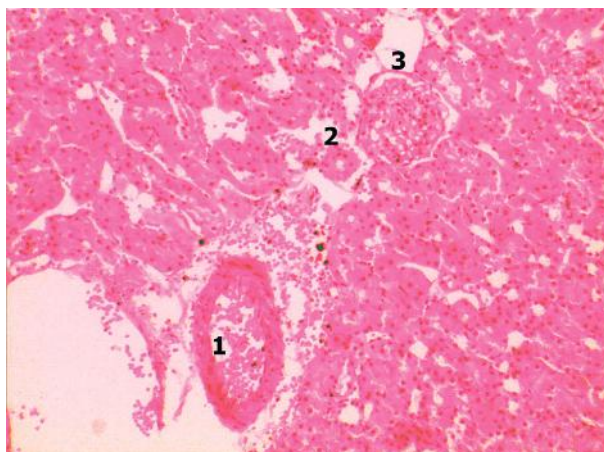


Figure 1 – Histological section of a rat kidney 1 day after high-dose dexamethasone administration. Magnification: *140. Designations: 1 – interlobular artery, 2 – arterioles, 3 – renal corpuscle.

were observed in the kidneys of white laboratory rats. First of all, it concerned the renal blood vessels bed. The lumen of arteries of all levels of branching was slightly dilated, and their walls were slightly thinned. As for the arterioles, on the contrary, their lumen was narrowed, and their walls thickened. At the same time, the size of the glomeruli increased, and the width of the urinary space decreased (fig. 1).

After three days of experimental observation, the blood filling of the renal vessels increased to the maximum. Moreover, due to the full blood flow of the capillaries, their glomeruli in the renal corpuscles expanded significantly, which led to a complete visual absence of the urinary space between the leaves of the Bowman's capsule. At the same time, there was a marked hydropic dystrophy of the renal tubular epithelium (fig. 2).

After seven days of dexamethasone administration, a rather pronounced blood filling of the renal vessels continued to persist. However, already at the level of the haemomicrocirculatory bed, there were signs of stabilisation and even partial recovery of the initial intensity of blood circulation. This was evidenced by the partial restoration of small slit-like urinary spaces between the leaves of Bowman's capsule.

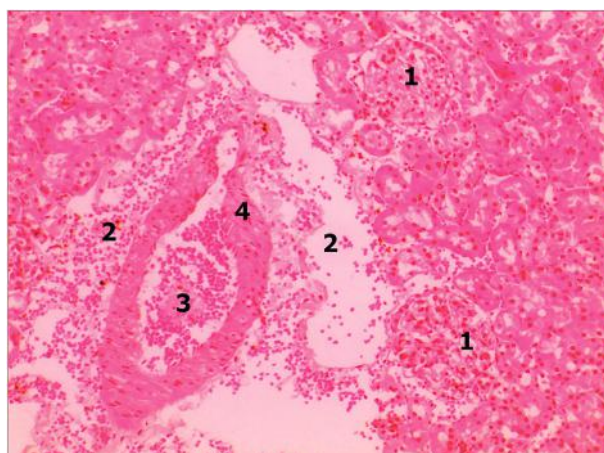


Figure 3 – Histological section of a rat kidney 7 days after high-dose dexamethasone administration. Magnification: *140. Designations: 1 – glomeruli capillaries of the renal corpuscles, 2 – perivascular spaces with accumulations of erythrocytes, 3 – lumen of the lobular artery, 4 – muscular-elastic sphincter in the mouth of the lateral branch from the main trunk.

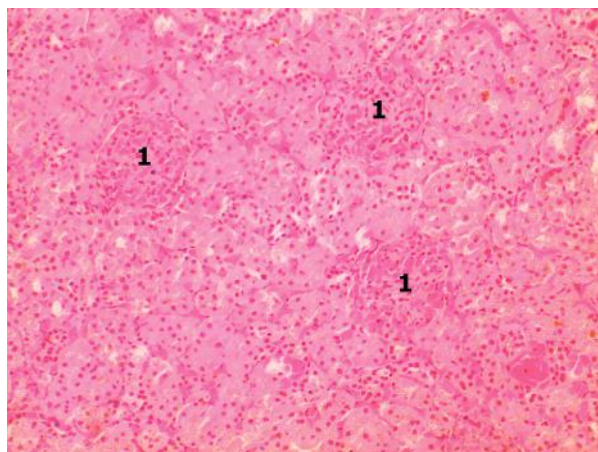


Figure 2 – Histological section of a rat kidney 3 days after high-dose dexamethasone administration. Magnification: *140. Designations: 1 – glomeruli capillaries of the renal corpuscles.

At the same time, vessels with the increased tone of muscular-elastic sphincters in the mouths of the lateral branches were found at the level of the partial and arcuate arteries. At the same time, the lumen of the previous order of arteries looked dilated, and their walls were thinned. The lumen of the vessels was often filled with blood cells. Perivascular spaces looked dilated. They also sometimes contained accumulations of varying-sized red blood cells (fig. 3).

The muscular membranes of the arterioles were in different functional states at this time: from increased tone with luminal narrowing and wall thickening to normal. However, in all cases, endothelial oedema was visually observed, which was confirmed by varying degrees of protrusion of its nuclei into the lumen of the vessels.

On the 14th day of experimental observation, against the background of stabilisation of the morphological and functional state of the parenchymal elements of the rat kidneys, further changes in the blood vessels were observed, which indicated an increase in the resistance of the arterial section of the blood vessels bed to increased blood flow, which was typical for the previous periods of observation. At the same time, the remodelling of the blood vessel bed at different levels of gradation of intraorganic arteries was manifested in var-

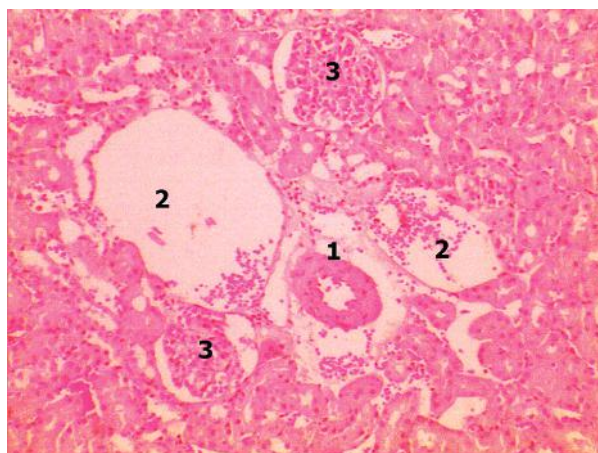


Figure 4 – Histological section of a rat kidney 14 days after high-dose dexamethasone administration. Magnification: *140. Designations: 1 – lobular artery, 2 – lumen of veins, 3 – renal corpuscles.

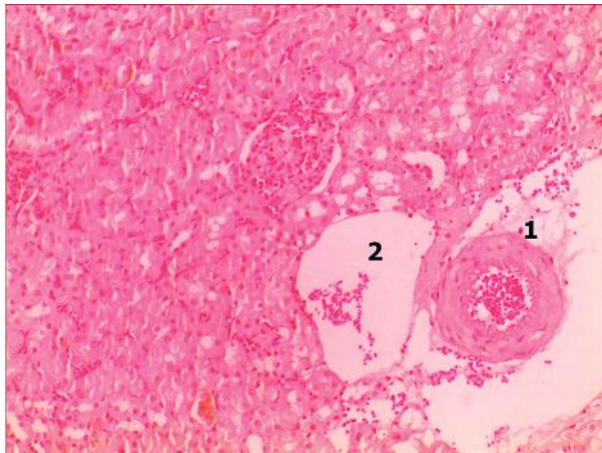


Figure 5 – Histological section of a rat kidney 28 days after high-dose dexamethasone administration. Magnification: *140. Designations: 1 – lobar artery, 2 – lumen of veins.

ious ways. While extraorganic and lobar arteries were characterised by a decrease in the tone of the smooth muscle membranes with dilation of the vessel lumen and thinning of their walls, arcuate and lobular arteries were more characterised by an increase in the tone of the smooth muscle of the middle membrane, which, on the contrary, led to an increase in the thickness of the arterial walls due to both spasm and hypertrophy of their smooth muscle cells with a corresponding narrowing of the lumen (fig. 4).

This morphological and functional state of blood vessels was indirectly confirmed by the preservation of blood filling of extra-organic and lobar arteries with a marked emptying of the lumen of the arcuate and lobular arteries, which led to a decrease in the size of capillary glomeruli with the expansion of the spaces between the leaves of the Bowman's capsule, as well as a reduction of the blood filling of intraorganic veins.

From day 14 to day 28, these changes continued to progress. Signs of increased resistance of the blood vessel bed increased. Moreover, an increase in wall thickness with the narrowing of the lumen was already observed not only in the arcuate and lobular arteries but also in the lobar arteries. In such vessels, spasm of the middle membrane muscles was confirmed by folding up to corrugation of their inner endothelial membranes (fig. 5).

Decreased blood flow in the renal arterial bed significantly decreased blood filling of glomerular capillaries, which often led to their collapse (fig. 6). Dystrophic changes in the tubular epithelium were observed around such collapsed renal glomeruli, which were manifested by karyolysis and cell cytoplasmic enlightenment.

Thus, our data on morphological and functional changes in the renal parenchyma and blood vessels bed are consistent with current understanding of the nature of hormonal effects on the body in general and the urinary system in particular and may be the result of the development of side effects of dexamethasone that are included in Cushing's syndrome, diabetes mellitus and metabolic syndrome [7, 8, 9].

This may include the development of vascular fullness due to the expansion of their lumen. At the same time, dexamethasone is known to increase renal blood flow and glomerular filtration rate, inhibit the formation and secretion of vasopressin, and improve the ability of

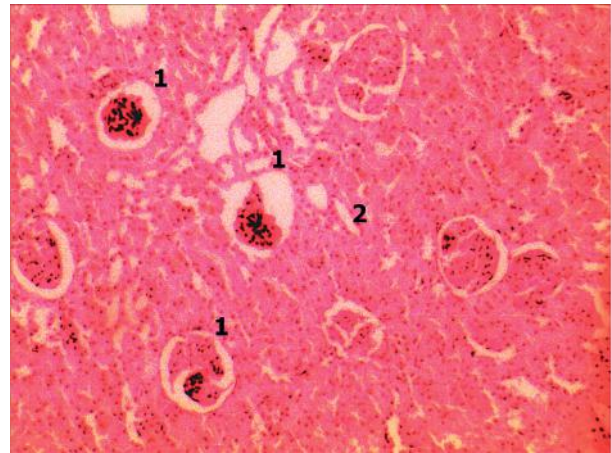


Figure 6 – Histological section of a rat kidney 28 days after high-dose dexamethasone administration. Magnification: *140. Designations: 1 – collapsed renal corpuscles, 2 – cytoplasmic translucency of the tubular epithelium.

the kidneys to excrete acids from the body. The mineralocorticoid effect of dexamethasone contributes to salt and water retention in the body, which in turn can lead to the development of arterial hypertension. The development of arteritis, which is characteristic in such cases, may play a potentiating role [10, 11, 12]. The logical consequence of this is the increase in wall tone observed in our experimental studies with simultaneous narrowing of the lumen of the arcuate and lobular arteries and arterioles, which subsequently leads to a decrease in their throughput and impaired renal tubular epithelial trophism. At the same time, the lobar arteries, on the contrary, increase their capacity by dilating the lumen, which is confirmed by thinning of their walls with the corresponding dynamics of the Wagenworth index.

Conclusions.

1. Prolonged administration of dexamethasone in high doses in the early stages of the experiment (1-7 days) promotes increased renal circulation with lumen dilation and increased blood filling of vessels of all calibres, which may be a consequence of the dexamethasone's direct blood circulation-stimulating effects. At the same time, excessive blood filling of glomerular capillaries is accompanied by impaired blood circulation and trophism of the renal tubular epithelium.

2. From day 7 to day 14 of the experiment, stabilisation of renal circulation with partial restoration of the structural organisation of the renal corpuscles and renal tubular epithelium was observed, which may be associated with a partial depression of the adrenal glands' own hormone secretion under the influence of high doses of dexamethasone.

3. In the long term (14-28 days), the capacity of small arteries and arterioles decreases, which may be aimed at preventing overload of the renal haemomicrocirculatory system and leading to the development of organ ischaemia with its functional failure.

Prospects for further research.

Further studies will allow us to outline and develop effective methods for completing treatment courses with dexamethasone.

ВПЛИВ ТРИВАЛОГО ВВЕДЕННЯ ДЕКСАМЕТАЗОНУ У ВИСОКИХ ДОЗАХ НА СТРУКТУРНУ ОРГАНІЗАЦІЮ НИРОК ТА ЇХ КРОВОНОСНОГО РУСЛА У БІЛИХ ЩУРІВ
Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
(м. Тернопіль, Україна)

herasymyuk@ukr.net

Широке застосування кортикостероїдів у медичній практиці обумовлено їхніми протизапальними, імуносупресивними, протиалергічними та іншими властивостями. Разом з тим, наукові дослідження останніх десятиліть свідчать про те, що при тривалому застосуванні гормональних препаратів за фізіологічним принципом «негативного зворотного зв'язку» пригнічується вироблення власних гормонів. Також відомо, що синтетичні кортикостероїди, до яких належить зокрема дексаметазон, за ефективністю у разі перевершують своїх природних аналогів. При цьому до уваги слід взяти і те, що важлива роль у виникненні різноманітних патологічних процесів, а також у їх зворотному розвитку належить особливостям та характеру кровопостачання органів і систем та його ремоделюванню. Тому метою даного дослідження і було встановлення особливостей структурних змін у нирках білих щурів та їх кровоносному руслі при тривалому введенні дексаметазону у високих дозах. Експерименту проведено на білих лабораторних статевозрілих щурах, яким щоденно внутрішньом'язово вводили дексаметазон. Забір матеріалу для гістологічного дослідження (частки нирок) проводили через 1, 3, 7, 14 і 28 днів експерименту. За результати проведеного дослідження було встановлено, що тривале введення дексаметазону у високих дозах на ранніх стадіях експерименту сприяє посиленню ниркового кровообігу за рахунок розширення просвіту ниркових судин усіх рівнів галуження з посиленням кровонаповнення ниркової паренхіми. При цьому надмірне кровонаповнення із застоєм крові у капілярах клубочків приводило до гідропічної дистрофії епітелію ниркових каналців. У середніх термінах експерименту відбувалася стабілізація ниркового кровообігу із частковим відновленням структурної організації ниркових тілець і епітелію ниркових каналців, що може бути пов'язане із конкурентною депресією виділення власних гормонів наднирковими залозами під впливом високих доз дексаметазону. На завершальній стадії експерименту спостерігалася зниження пропускної здатності дрібних артерій та артеріол за рахунок підвищення тонуусу їх гладком'язових оболонок, що може бути спрямоване на попередження перевантаження гемомікроциркуляторного русла нирок та приводити у подальшому до розвитку ішемії органу з його функціональною недостатністю.

Ключові слова: нирки, дексаметазон, клубочки, капсули, артерії.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Дослідження виконане в рамках наукової роботи кафедри анатомії людини Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України «Особливості структурної перебудови кровоносних русел органів черевної порожнини та заочеревинного простору за умов моделювання різних режимів кровообігу», № державної реєстрації: 0124U000061.

Вступ.

У 1950 р. E.C. Kendall, T. Reichsten, P.S. Hench були удостоєні Нобелівської премії з фізіології та медицини за відкриття та використання кортикостероїдів [1, 2]. Подальший розвиток кортикостероїдів привів до створення їхніх різних аналогів та похідних, які зараз широко використовуються у медицині, а саме завдяки їхніми протизапальним, імуносупресивним, протиалергічним та іншими ефектами.

Дексаметазон – це синтетичний кортикостероїд, вплив якого на організм залежить від застосованої дози та тривалості використання. Синтетичні глюкокортикоїди є більш активні, ніж природні гормони. Маючи подібну дію, синтетичні кортикостероїди характеризуються різним співвідношенням глюкокортикоїдних та мінералокортикоїдних властивостей. З

цим пов'язані відмінності щодо вираженості їхньої протизапальної дії та побічні ефекти [3].

Побічні ефекти при морфологічних дослідженнях проявляються змінами, зокрема, у нирках. Ці зміни включають гіперпігментацію та дегенерацію тубулярних клітин, клітинний некроз, гіпертрофію клітин із зменшення просвіту проксимальних каналців. Також у проксимальних каналцях виявляються крововиливи та інфільтрація лімфоцитів, крім того, спостерігаються зморщування та відсутність клубочків, розширення простору всередині капсули Боумана, дегенерація клітин [4]. Разом з тим, у доступній науковій літературі відчувається недостатність даних про реакції кровоносних судин, що могло б суттєво розширити уявлення про морфогенез побічних змін.

Мета дослідження.

Встановити особливості структурних змін у компонентах ниркової паренхіми та у кровоносному руслі нирок білих щурів при тривалому введенні дексаметазону у високих дозах.

Об'єкт і методи дослідження.

Експерименти проведено на 36 білих лабораторних статевозрілих щурах з масою тіла 200-250 г.

Дексаметазон вводили щоденно внутрішньом'язово з розрахунку 0,16 мг/кг [5, 6]. Забір морфологічного матеріалу (частки нирок) проводили на 1, 3, 7, 14 і 28 доби експерименту. Гістоло-

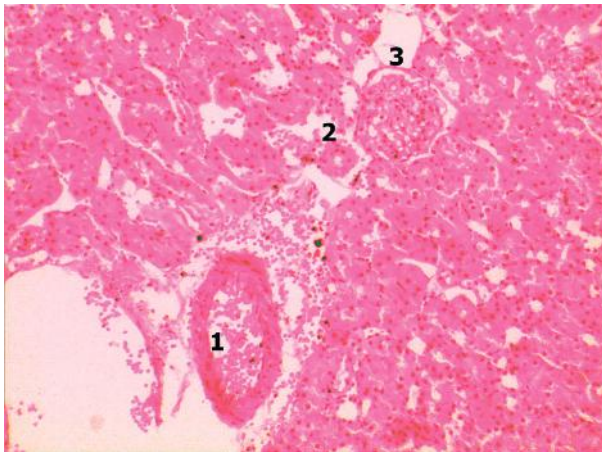


Рисунок 1 – Гістологічний зріз нирки щура через 1 добу після введення дексаметазону у високій дозі. Збільшення: *140. Позначення: 1 – міжчасткова артерія, 2 – артеріола, 3 – ниркове тільце.

гічні зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином та за Ван Гізон-Вейгертом.

Всі експериментальні дослідження проводились з дотриманням основних положень Ухвали Першого національного конгресу з біоетики «Загальні етичні принципи експериментів на тваринах», Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях та Гельсинської Декларації.

Результати дослідження та їх обговорення.

Вже через 1 добу після введення дексаметазону у нирках білих лабораторних щурів спостерігалися певні морфофункціональні зміни. У першу чергу це стосувалося кровоносного русла нирок. Просвіт артерій усіх рівнів галуження був дещо розширеним, а їх стінки незначно потоншими. Щодо артеріол, то у них навпаки, просвіт був звуженим, а стінки потовщеними. При цьому розмір клубочків збільшувався, а ширина сечового простору зменшувалася (рис. 1).

Через 3 доби експериментального спостереження кровонаповнення ниркових судин максимально наростало. Причому за рахунок повнокров'я капілярів їх клубочки у ниркових тільцях значно розши-

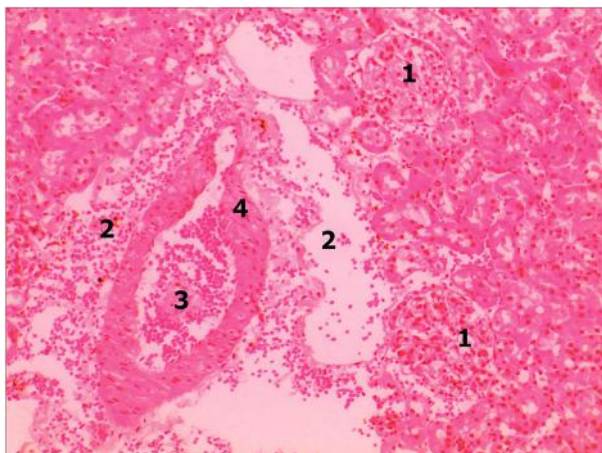


Рисунок 3 – Гістологічний зріз нирки щура через 7 днів після введення дексаметазону у високій дозі. Збільшення: *140. Позначення: 1 – капілярні клубочки ниркових тілець, 2 – периваскулярні простори із скупченнями еритроцитів, 3 – просвіт часткової артерії, 4 – м'язово-еластичний сфінктер в усті бокового відгалуження від основного стовбура.

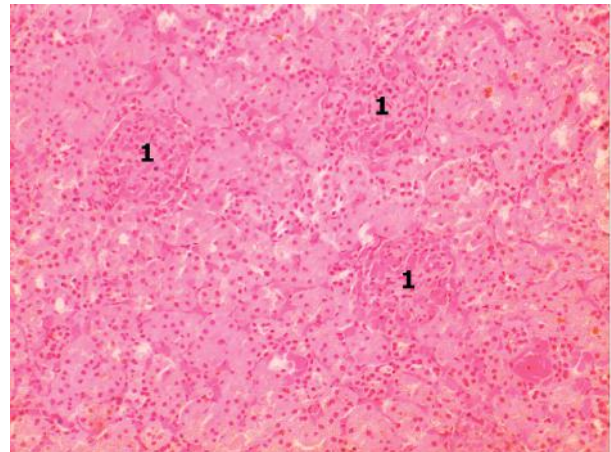


Рисунок 2 – Гістологічний зріз нирки щура через 3 доби після введення дексаметазону у високій дозі. Збільшення: *140. Позначення: 1 – капілярні клубочки ниркових тілець.

рювалися, що приводило до повної візуальної відсутності сечового простору між листками капсули Боумана. Одночасно спостерігалася помітна гідропічна дистрофія епітелію ниркових канальців (рис. 2).

Через 7 днів введення дексаметазону продовжувало зберігатися досить виражене кровонаповнення ниркових судин. Однак, уже на рівні гемомікроциркуляторного русла спостерігалися ознаки стабілізації і навіть часткового відновлення вихідної інтенсивності кровообігу. Про це свідчило часткове відновлення між листкам капсули Боумана невеликих розмірів щілиноподібних сечових просторів.

Разом з тим у цей термін на рівні часткових і дугових артерій зустрічалися судини з підвищеним тонусом м'язово-еластичних сфінктерів в устях бокових відгалужень. При цьому просвіт магістралей попереднього порядку виглядав розширеним, а їх стінки потоншими. Просвіт судин нерідко був заповнений форменими елементами крові. Периваскулярні простори виглядали розширеними. У них також іноді виявлялися різні за обсягом скупчення еритроцитів (рис. 3).

М'язові оболонки артеріол на цей час перебували у різному функціональному стані: від підвище-

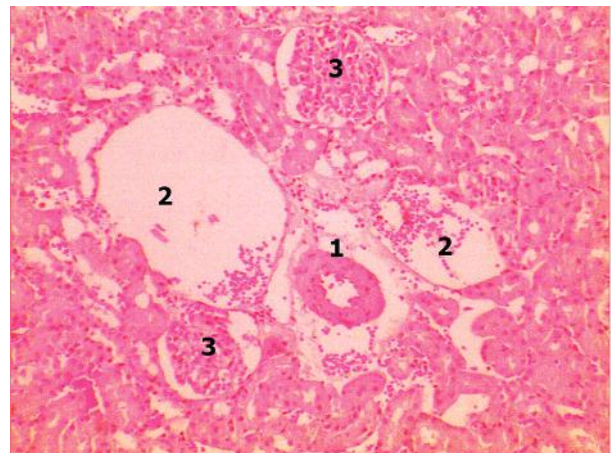


Figure 4 – Histological section of a rat kidney 14 days after high-dose dexamethasone administration. Magnification: *140. Designations: 1 – lobul Рисунок 4 – Гістологічний зріз нирки щура через 14 днів після введення дексаметазону у високій дозі. Збільшення: *140. Позначення: 1 – часточкова артерія, 2 – просвіт вен, 3 – ниркові тільця. ar artery, 2 – lumen of veins, 3 – renal corpuscles.

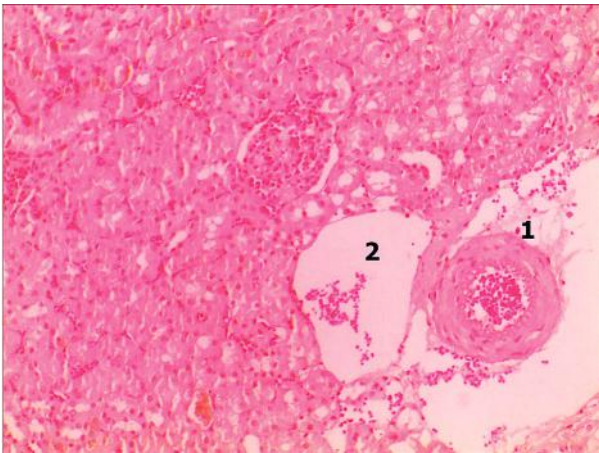


Рисунок 5 – Гістологічний зріз нирки щура через 28 діб після введення дексаметазону у високих дозах. Збільшення: *140. Позначення: 1 – часткова артерія, 2 – просвіт вен.

ного тонусу із звуженням просвіту та потовщенням стінок до звичайного стану. Однак, у всіх випадках візуально відмічався набряк ендотелію, що підтверджувалося різного ступеня випинаннями його ядер у просвіт судин.

На 14 добу експериментального спостереження на тлі стабілізації морфофункціонального стану паренхіматозних елементів нирок щурів на перший план виступали подальші зміни зі сторони кровоносних судин, які свідчили про наростання опірності артеріального відділу кровоносного русла до посиленого кровотоку, що був характерним для попередніх термінів спостереження. При цьому ремоделювання кровоносного русла на різних рівнях градації інтраорганних артерій проявлялося по-різному. Якщо для екстраорганних і часткових артерій було характерним зниження тонусу гладком'язових оболонок з розширенням просвіту судин та потоншенням їх стінок, то для дугових і часточкових артерій більш притаманним було підвищення тонусу гладкої мускулатури середньої оболонки, що навпаки, приводило до збільшення товщини артеріальних стінок як за рахунок спазму, так і за рахунок гіпертрофії їх гладком'язових клітин з відповідним звуженням просвіту (рис. 4).

Такий морфофункціональний стан кровоносних судин опосередковано підтверджувався збереженням кровонаповнення екстраорганних і часткових артерій із помітним спустошенням просвіту дугових і часточкових артерій, що приводило до зменшення розмірів капілярних клубочків із розширенням просторів між листками капсули Боумена, а також зниженням кровонаповнення внутрішньоорганних вен.

З 14-ї по 28-у добу вказані зміни продовжували прогресувати. Ознаки підвищеної опірності кровоносного русла посилювалися. Причому збільшення товщини стінок із звуженням просвіту вже відмічалось не тільки у дугових і часточкових артеріях, але і у часткових. У таких судинах спазм мускулатури середньої оболонки підтверджувався складчатістю аж до гофрованості їх внутрішніх ендотеліальних оболонок (рис. 5).

У результаті зниження кровотоку в артеріальному руслі нирок значно зменшувалося кровонаповнення капілярів клубочків, що нерідко приводило до їх колабування (рис. 6). Довкола таких колабованих

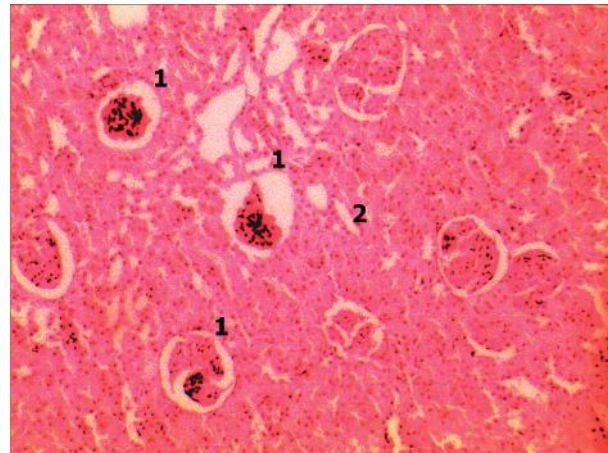


Рисунок 6 – Гістологічний зріз нирки щура через 28 діб після введення дексаметазону у високих дозах. Збільшення: *140. Позначення: 1 – колабовані ниркові тільця, 2 – просвітлення цитоплазми епітелію канальців.

ниркових тілець спостерігалися дистрофічні зміни епітелію канальців, які проявлялися каріолізом і просвітленням цитоплазми клітин.

Таким чином, отримані нами дані про морфофункціональні зміни у паренхімі нирок та їх кровоносному руслі співзвучні з сучасними уявленнями про характер гормональних впливів на організм в цілому і сечовидільну систему зокрема та можуть бути результатом розвитку тих побічних дій дексаметазону, які вкладаються у синдром Кушинга, цукровий діабет та метаболічний синдром [7, 8, 9].

Сюди можна віднести розвиток повнокров'я судин унаслідок розширення їх просвіту. При цьому, як відомо, дексаметазон збільшує нирковий кровообіг та клубочкову фільтрацію, гальмує утворення та секрецію вазопресину, покращує здатність нирок виводити з організму кислоти. Мінералокортикоїдна дія дексаметазону сприяє затримці солей і води в організмі, що в свою чергу може привести до розвитку артеріальної гіпертензії. Потенціуючу роль при цьому може відіграти характерний у таких випадках розвиток артеріїту [10, 11, 12]. Логічним наслідком цього є зафіксоване у наших експериментальних дослідженнях підвищення тонусу стінок із одночасним звуженням просвіту дугових та часточкових артерій і артеріол, що у подальшому приводить до зниження їх пропускної здатності і порушення трофіки епітелію ниркових канальців. При цьому часткові артерії, навпаки, збільшують свою ємність шляхом розширення просвіту, що підтверджено потоншенням їх стінок з відповідною динамікою індекса Вогенворта.

Висновки.

Тривале введення дексаметазону у високих дозах на ранніх стадіях експерименту (1-7 діб) сприяє посиленню ниркового кровообігу із розширенням просвіту та посиленням кровонаповнення судин всіх калібрів, що може бути наслідком безпосередніх стимулюючих кровообіг впливів дексаметазону. При цьому надмірне кровонаповнення капілярів клубочків супроводжується порушенням кровообігу та трофіки епітелію ниркових канальців.

Із 7 по 14 добу експерименту спостерігається стабілізація ниркового кровообігу із частковим відновленням структурної організації ниркових ті-

лець і епітелію ниркових канальців, що може бути пов'язане із частковою депресією виділення власних гормонів наднирковими залозами під впливом високих доз дексаметазону.

У віддалені терміни (14-28 доба) відбувається зниження пропускної здатності дрібних артерій та артеріол, що може бути спрямоване на попереджен-

ня перевантаження гемомікроциркуляторного русла нирок та приводить у подальшому до розвитку ішемії органу із його функціональною недостатністю.

Перспективи подальших досліджень.

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

References / Література

1. Havrysiuk VK, Humeniuk HL. Hliukokortykoidy u likuvanni khvorykh na bronkhoobstruktyvni ta interstytiini zakhvoriuvannia lehen. Ukr pulmonol zhurnal. 2015;2:34–36. [in Ukrainian].
2. Bychenko OV, Lytvynenko AV. Systemna hliukokortykosteroidna terapiia. Ukr pulmonol zhurnal. 2017;4:62–67. [in Ukrainian].
3. Chotiyanwong P, McCloskey EV. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. Nat Rev Endocrinol. 2020;16:437–447. DOI: [10.1038/s41574-020-0341-0](https://doi.org/10.1038/s41574-020-0341-0).
4. Hammadi Jasim N, Adel Kareem D, Majeed Al Ali MF, Abbas BA. Effect of Long-Term Treatment with Dexamethasone on the Liver and Kidney Histopathology, as well as Blood Biochemistry in Male Rabbits (Lepus Cuniculus). Archives of Razi Institute. 2022;77(1):333–343.
5. Burmester GR, Buttgerit F, Bernasconi C, Álvaro-Gracia CM, Castro N, Dougados M, et al; SEMIRA collaborators. Continuing versus tapering glucocorticoids after achievement of low disease activity or remission in rheumatoid arthritis (SEMIRA): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2020;396(10246):267–276. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30636-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30636-X).
6. Khodosh EM, Nartov PV, Yakovenko OK, Asoian IM, Syrota VV. Lohika hliukokortykoidnoi terapii. Astma ta alerhiia. 2023;1:63–71. [in Ukrainian].
7. Fardet L, Kassab A, Cabane J, Flahault A. Corticosteroid-induced adverse events in adults: frequency, screening and prevention. Drug Saf. 2007;30(10):861–81.
8. Volmer T, Effenberger T, Trautner C, Buhl R. Consequences of long-term oral corticosteroid therapy and its side-effects in severe asthma in adults: a focused review of the impact data in the literature. Eur Respir J. 2018 Oct 25;52(4):1800703.
9. Herman OM. Osoblyvosti strukturnykh zmin v yaiechkakh shchuriv pry tryvalomu vvedenni prednizolonu u vysokikh dozakh ta raptovii yoho vidmini. Visnyk problem biolohii i medytsyny. 2021;4(162):256–61. [in Ukrainian].
10. Apteka bazhaiemo zdorov'ia. Deksametazon – instrukttsiia, pokazannia, sklad, sposib zastosuvannia [Internet]. Dostupno: <https://apteka.net.ua/brand/deksametazon>. [in Ukrainian].
11. Lekhan VM, Hinzburh VH. Perynatalna smertnist v Ukraini: dosiahnennia ta problemy. Zdorovia natsii. 2012;1(21):15–21. [in Ukrainian].
12. Herman OM, Herasymuk IY, Fedoniuk LY. Character and specifics of the structural alteration of the parenchyma and bloodstream of the testes of white rats with prolonged administration of high doses of prednisolone. Wiad lek. 2021;74(12):3147–51.

ВПЛИВ ТРИВАЛОГО ВВЕДЕННЯ ДЕКСАМЕТАЗОНУ У ВИСОКИХ ДОЗАХ НА СТРУКТУРНУ ОРГАНІЗАЦІЮ НИРОК ТА ЇХ КРОВОНОСНОГО РУСЛА У БІЛИХ ЩУРІВ

Герасимук І. Є., Мартинчук О. М.

Резюме. Кортикостероїди широко використовуються у медицині завдяки їхніх протизапальних, імуносупресивних, протиалергічних та інших ефектів. Дексаметазон – це синтетичний кортикостероїд, вплив якого на організм залежить від застосованої дози та тривалості використання. Маючи подібну дію, синтетичні кортикостероїди характеризуються різним співвідношенням глюкокортикоїдних та мінералокортикоїдних властивостей. З цим пов'язані відмінності щодо вираженості їхньої протизапальної дії та побічні ефекти. Разом з тим, у доступній науковій літературі відчувається недостатність даних про реакції кровоносних судин на тривале застосування кортикостероїдів, зокрема їх синтетичного аналога дексаметазону у високих дозах, що могло б суттєво розширити уявлення про морфогенез побічних змін.

Мета дослідження: встановити особливості структурних змін у компонентах ниркової паренхіми та у кровоносному руслі нирок білих щурів при тривалому введенні дексаметазону у високих дозах.

Об'єкт і методи дослідження. Експеримент проведено на 36 білих лабораторних статевозрілих щурах, яким дексаметазон вводили щоденно внутрішньом'язово з розрахунку 0,16 мг/кг. Забір морфологічного матеріалу (частки нирок) проводили на 1, 3, 7, 14 і 28 доби експерименту.

Результати. Було встановлено, що тривале введення дексаметазону у високих дозах на ранніх стадіях експерименту (1-7 діб) сприяє посиленню ниркового кровообігу із розширенням просвіту та посиленням кровонаповнення судин всіх калібрів. При цьому надмірне кровонаповнення капілярів клубочків супроводжується порушенням трофіки епітелію ниркових канальців.

Із 7 по 14 добу експерименту спостерігається стабілізація ниркового кровообігу із частковим відновленням структурної організації ниркових тілець і епітелію ниркових канальців, що може бути пов'язане із частковою депресією виділення власних гормонів наднирковими залозами під впливом високих доз дексаметазону.

У віддалені терміни (14-28 доба) відбувається зниження пропускної здатності дрібних артерій та артеріол, що може бути спрямоване на попередження перевантаження гемомікроциркуляторного русла нирок та приводить у подальшому до розвитку ішемії органу із його функціональною недостатністю.

Висновки. Тривале введення дексаметазону у високих дозах приводить до розладів гемодинаміки, які можуть бути причиною ішемії органу із його функціональною недостатністю.

Ключові слова: нирки, дексаметазон, клубочки, капсули, артерії.

THE EFFECT OF PROLONGED ADMINISTRATION OF DEXAMETHASONE IN HIGH DOSES ON THE STRUCTURAL ORGANIZATION OF KIDNEYS AND THEIR BLOOD VESSELS BED IN WHITE RATS

Herasymuk I. Ye., Martynchuk O. M.

Abstract. Corticosteroids are widely used in medicine due to their anti-inflammatory, immunosuppressive, anti-allergic and other effects. Dexamethasone is a synthetic corticosteroid, the effect of which on the body depends

on the given dose and duration of use. Having a similar effect, synthetic corticosteroids are characterized by a different ratio between glucocorticoid and mineralocorticoid properties. Differences in the intensity of their anti-inflammatory and side effects are related to this. However, in the available scientific literature, there is a lack of data on the reactions of blood vessels to the prolonged use of corticosteroids, in particular their synthetic analogue dexamethasone in high doses, which could significantly expand the understanding of the morphogenesis of adverse changes.

Purpose: to establish the features 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.

Object and research methods. Experiments were conducted on 36 white laboratory sexually mature rats. Dexamethasone was administered daily intramuscularly at the rate of 0.16 mg/kg. Collection of morphological material (part of kidneys) was carried out on days 1, 3, 7, 14 and 28 of the experiment.

Results. It was found that prolonged administration of dexamethasone in high doses in the early stages of the experiment (1-7 days) promotes increased renal blood flow with lumen dilation and increased filling of vessels of all calibers with blood. At the same time, excessive filling of the capillaries of the glomeruli with blood is accompanied by a violation of the trophism of the epithelium of the renal tubules.

From the 7th to the 14th day of the experiment a stabilization of the renal blood circulation is observed with a partial restoration of the structural organization of the renal corpuscles and the epithelium of the renal tubules, which may be associated with a partial depression of the release of own hormones by the adrenal glands under the influence of high doses of dexamethasone.

In the long term (14-28 days), there is a decrease in the capacity of small arteries and arterioles, which can be aimed at preventing an overload of the hemomicrocirculatory channel of the kidneys and subsequently lead to the development of ischemia of the organ with its functional insufficiency.

Conclusions. Long-term administration of dexamethasone in high doses leads to hemodynamic disorders, which can be the cause of organ ischemia with its functional insufficiency.

Key words: kidneys, dexamethasone, glomeruli, capsules, arteries.

ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Herasymuk I. Ye.: <https://orcid.org/0000-0001-7848-332X>^{EF}

Martynchuk O. M.: <https://orcid.org/0000-0003-1903-0632>^{ABD}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors of the article confirm that they have no conflict of interest. / Автори статті підтверджують відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Herasymuk / Ilya Yevhenovych Герасимюк Ілля Євгенович

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University / Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

Ukraine, Ternopil, 46001, 12 Ruska str. / Адреса: Україна, 46001, м. Тернопіль, вул. Руська 12

Tel.: +380637156401 / Тел.: +380637156401

E-mail: herasymyuk@ukr.net

A – Work concept and design, **B** – Data collection and analysis, **C** – Responsibility for statistical analysis, **D** – Writing the article, **E** – Critical review, **F** – Final approval of the article. / **A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Received 10.09.2023 / Стаття надійшла 10.09.2023 року
Accepted 20.02.2024 / Стаття прийнята до друку 20.02.2024 року