

## MEDICINE

**УЛЬТРАСТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ ПАРОДОНТА ПРИ ЧОТИРЬОХТИЖНЕВІЙ ДІЇ ОПІОЇДНОГО АНАЛЬГЕТИКА**

Кандидат медичних наук, доцент **Фік В. Б.**

Кандидат медичних наук, доцент **Пальтов Є. В.**

Доктор медичних наук, професор **Кривко Ю. Я.**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра нормальної анатомії, м. Львів, Україна

DOI: [https://doi.org/10.31435/rsglobal\\_sr/30092019/6677](https://doi.org/10.31435/rsglobal_sr/30092019/6677)

**ARTICLE INFO**

**Received** 15 July 2019

**Accepted** 17 September 2019

**Published** 30 September 2019

**KEYWORDS**

cellular components of the periodontium, rats, experimental opioid exposure.

**ABSTRACT**

This paper presents the results of an electron microscopic study of the cellular components of periodontal tissues with experimental exposure to opioids for 28 days. It has been established that degenerative-destructive changes in all structural components of the periodontium occur during the four-week action of the opioid analgesic. The researches carried out in the future can serve for the differential characterization of the destructive manifestations arising during the short and long-term action of opioid analgesics at the ultrastructural level.

**Citation:** Фік В. Б., Пальтов Є. В., Кривко Ю. Я. (2019) Ultrastrukturna Orhanizatsiia Parodonta pry Chotyrokhtyzhnevii Dii Opioidnoho Analhetyka. *Science Review*. 7(24). doi: 10.31435/rsglobal\_sr/30092019/6677

**Copyright:** © 2019 **Фік В. Б., Пальтов Є. В., Кривко Ю. Я.** This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Результати статті відповідають плану наукових досліджень Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького і є частиною науково-дослідної теми кафедри нормальної анатомії «Структурна організація, ангіоархітектоніки та антропометричні особливості органів у внутрішньо та позаутробному періодах розвитку, за умов екзо- та ендопатогенних факторів» (номер держреєстрації 0115U000041) впродовж 2015 – 2019 рр.

**Вступ.** Структурна реорганізація органів на клітинному рівні при різній тривалості дії знеболюючих препаратів опіоїдного ряду залишається актуальною проблемою сучасної морфології та клінічної медицини [1 – 3]. Опіоїдні анальгетики мають широке застосування як протикашльові засоби, при анальгезії, лікуванні опіоїдної наркоманії, а також при блокаді гострого чи хронічного болю помірної та сильної інтенсивності [3 – 6]. Беззаперечно, що не лише довготривале, але і короткотривале використання опіоїдних анальгетиків в клінічній практиці, яке невпинно зростає щороку, може зумовлювати патологічні зміни в органах і системах, зокрема, в органах ротової порожнини, тканинах пародонта [7 – 9]. У зв'язку з чим, все частіше зустрічаються наукові дослідження, спрямовані на вивчення морфологічної картини в різних тканинах і органах, що виникають при дії опіоїду впродовж короткого чи тривалого термінів застосування [10 – 13]. Проте, на сьогодні досі залишаються невивченими питання впливу опіоїду на тканини пародонтального комплексу в ранні терміни, що може слугувати морфологічним підґрунтям для розуміння розвитку патологічного процесу в пародонті на ультраструктурному рівні.

**Матеріали і методи досліджень.** Матеріалом дослідження слугували 20 білих щурів-самців репродуктивного віку лінії Wistar, масою 200 г, віком 4,5 – 5,5 місяців. Піддослідні тварини були розподілені на 2 групи. Першу групу склали інтактні тварини. До другої групи

входили 8 щурів-самців, яким здійснювали щоденно, одноразово внутрішньом'язові ін'єкції опіоїдного анальгетика налбуфін протягом чотирьох тижнів. Початкова доза становила 0,212 мг/кг, яку впродовж 3 і 4 тижнів збільшили до 0,225 мг/кг. Для одноразового введення, згідно з інструкцією препарату, використовували середню разову терапевтичну дозу, яку визначали з урахуванням середньої ваги піддослідної групи. Зважування тварин виконували один раз на два тижні [14]. Контролем слугували 5 щурів-самців, яким вводили 0,9 % розчин хлориду натрію. Усі статевозрілі щури знаходились в умовах віварію і робота, що стосувалася питань утримання, догляду та інші маніпуляції проводилися із дотриманням положень "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей". Перед проведенням забору матеріалу тварин присипляли внутрішньоочеревинним введенням тіопенталу натрію (25 мг/1 кг). Для електронно-мікроскопічного дослідження використали фрагменти м'яких тканин пародонта в ділянці ясенного краю щелеп. Препарати для ультраструктурного дослідження готували згідно загальноприйнятої методики [15].

**Результати.** В епітеліальній пластинці вільної ділянки ясен спостерігається збільшення цитоплазми базального шару епітеліоцитів за рахунок її набряку. Зменшується її електронна щільність, наявні безструктурні ділянки, погано контуруються тонофіламенти, частина їх лізується. Мітохондрій небагато, вони гіпертрофовані, з електронноосвітлим матриксом, подекуди з зруйнованими кристами. Більшість ядер мають світлу каріоплазму, мало рибосомальних гранул, відсутні ядерця. Каріолема ядер нерівна, наявні її окремі інвагінації, перинуклеарний простір місцями нечіткий. Пошкоджені міжклітинні контакти за рахунок локальних потовщень міжклітинних просторів (рис. 1).

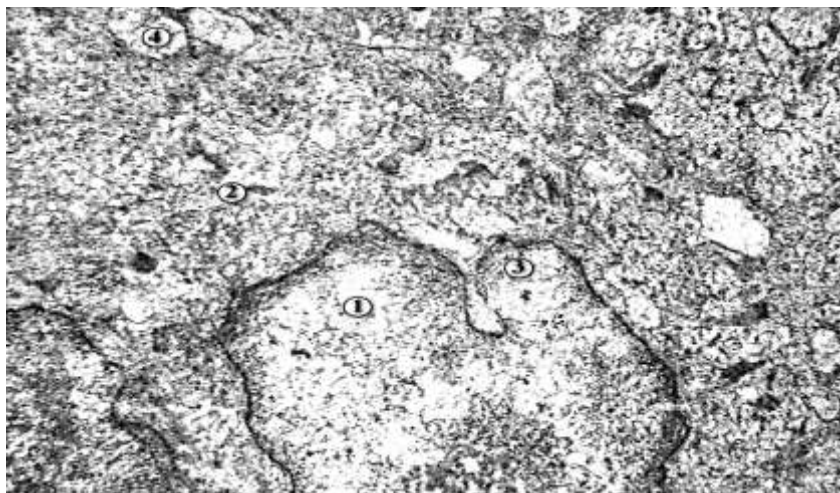


Рис. 1. Ультраструктура епітелію вільної частини ясен щура через чотири тижні при застосуванні опіоїду. Мікрофотографія. Зб.  $\times 9000$ . Ядро (1) і цитоплазма (2) епітеліоцита базального шару, інвагінація каріолеми (3), пошкоджені мітохондрії (4).

В цей термін досліду субмікроскопічно встановлено зростання кератозу. В цитоплазмі епітеліоцитів остистого шару і особливо зернистого шарів спостерігається злипання тонофіламентів у подовгастій формі пучки, що мають підвищену осміофільність. У цитоплазмі клітин особливо зернистого шару багато електроннощільних включень кератогіаліну, вони мають різні розміри. Ядра епітеліоцитів мають невеликі розміри, подовгасту форму, каріолема значно інвагінована. Десмосомальні контакти місцями нечітко структуровані, осміофільні (рис. 2). Субмікроскопічні дослідження епітелію ясенної борозни тварин цієї групи також виявили більш виражені зміни його клітин. У епітеліоцитах ядра мають неправильну форму за рахунок інвагінацій каріолеми, іноді вони досить глибокі.

Характерний набряк цитоплазми епітеліоцитів базального і шипуватого шарів, спостерігаються електронноосвітлі безструктурні її ділянки. Також наявні пошкоджені органели, мітохондрії зі світлим матриксом і залишками крист, тонофіламенти фрагментовані, лізовані. Міжклітинних контактів визначається небагато, плазмолемі клітин нечітко контуровані (рис. 3).

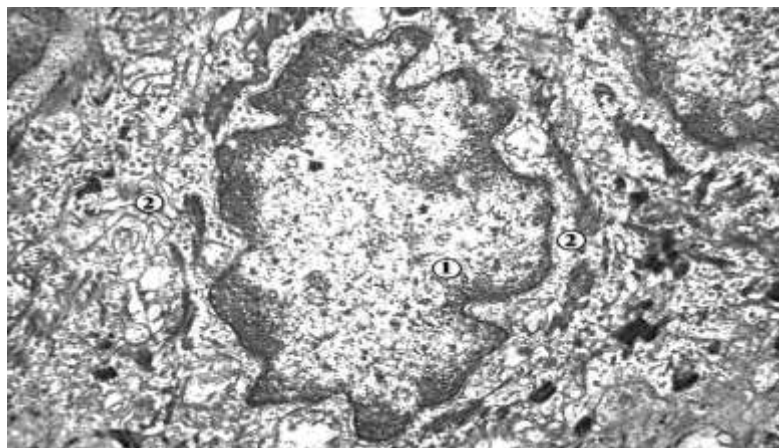


Рис. 2. Ультраструктура епітелію вільної частини ясен щура через чотири тижні при застосуванні опіюїду. Мікрофотографія. Зб.  $\times 9000$ . Епітеліоцит остистого шару. Ядро з інвагінаціями каріолеми (1), пучки тонофіламентів (2).

Субмікроскопічні дослідження прикріпленої частини ясен тварин через чотири тижні при застосуванні опіюїду виявили зміни подібні при двохтижневій дії опіюїду. Епітеліоцити мають плоску форму, подовгасті ядра з глибокими інвагінаціями каріолеми. Осміюфільні ділянки гетерохроматину локалізовані переважно біля ядерної оболонки.

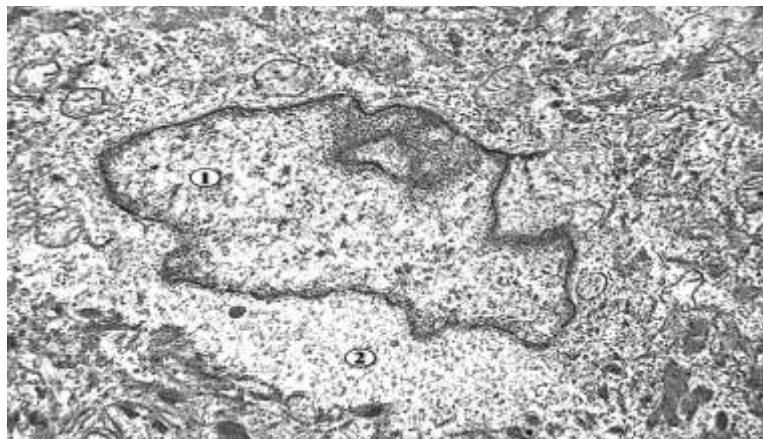


Рис. 3. Ультраструктура епітелію ясенної борозни щура через чотири тижні при застосуванні опіюїду. Мікрофотографія. Зб.  $\times 9000$ . Неправильної форми ядро (1), електронноосвітла, безструктурна ділянка цитоплазми (2) епітеліоцита.

У цитоплазмі є поодинокі мітохондрії з просвітленим матриксом, редукованими кристами. Міжклітинні простори широкі, в них спостерігаються цитоплазматичні вирости та їх фрагменти (рис. 4).



Рис. 4. Ультраструктура епітелію прикріпленої частини ясен щура через чотири тижні при застосуванні опіюїду. Мікрофотографія. Зб.  $\times 12000$ . Подовгасте з інвагінаціями ядро (1), мітохондрія (2), міжклітинний простір (3).



Електронномікроскопічні дослідження періодонта тварин експериментальної групи через чотири тижні при застосуванні опіюду виявили наростання змін структурних компонентів. Спостерігаються ділянки розшарування колагенових волокон, часткова їх фрагментація. Зростає набряк аморфного компоненту міжклітинної речовини сполучної тканини. Порушується структура ядер фіброblastів, вони неправильної форми за рахунок значних інвагінацій каріолеми. У каріоплазмі багато гетерохроматину. Цитоплазма має гомогенний вигляд, в ній мала кількість органел (рис. 5).

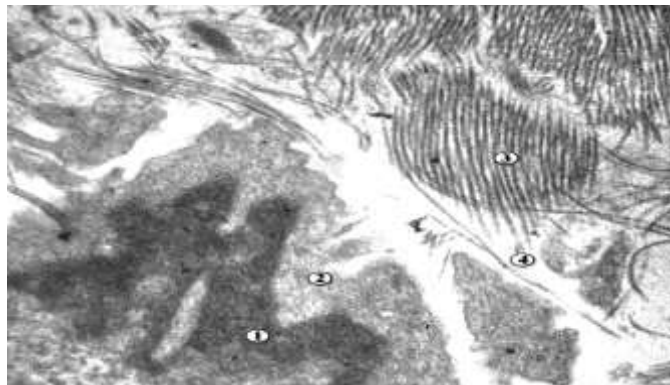


Рис. 5. Ультраструктура періодонта щура через чотири тижні при застосуванні опіюду. Мікрофотографія. Зб.  $\times 15000$ . Ядро (1) та цитоплазма (2) фіброblastа, пучок колагенових волокон (3), набрякла сполучна тканина (4).

У фіброцитах також змінені ядра, наявні значні інвагінації каріолеми, у каріоплазмі переважає гетерохроматин. Навколо фіброцитів розташовані фрагментовані пучки колагенових волокон та електронноsvітла аморфна міжклітинна речовина сполучної тканини (рис. 6).

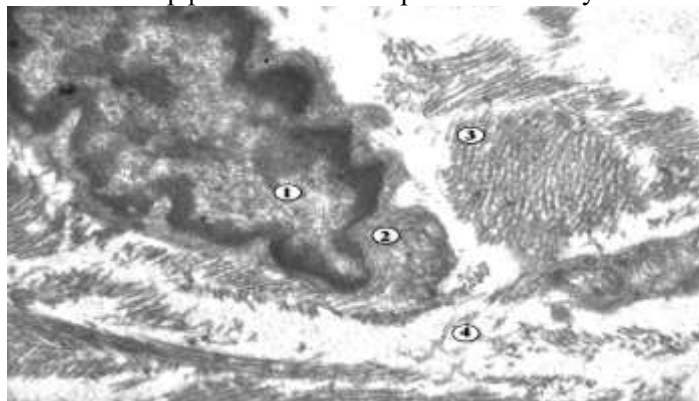


Рис. 6. Ультраструктура періодонта щура через чотири тижні при застосуванні опіюду. Мікрофотографія. Зб.  $\times 15000$ . Ядро (1) та цитоплазма (2) фіброblastа, пучок колагенових волокон (3), набрякла сполучна тканина (4).

Субмікроскопічно в ділянці пошкодженого періодонта наявні базофіли, в їх цитоплазмі відмічаються периферійно розташовані, поодинокі, світлі вакуолі (рис. 7).

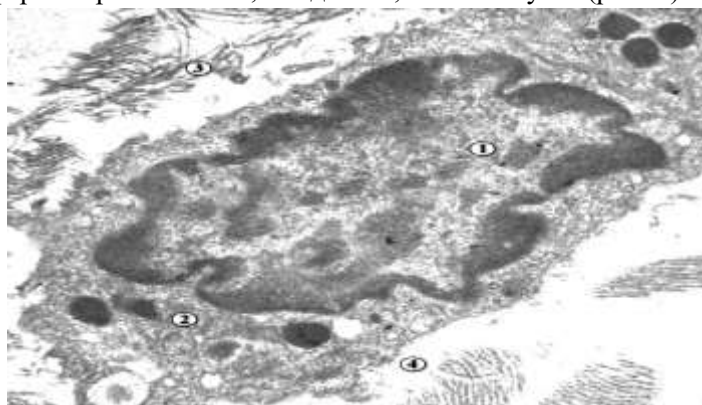


Рис. 7. Ультраструктура періодонта щура через чотири тижні при застосуванні опіюду. Мікрофотографія. Зб.  $\times 12000$ . Ядро (1) та цитоплазма (2) тканинного базофіла, фрагментовані колагенові волокна (3), набрякла сполучна тканина (4).

Електронномікроскопічні дослідження слизової оболонки ясен тварин проведені через чотири тижні при застосуванні опіюїду показали, що наростають зміни в судинах мікроциркуляторного русла. Багато кровоносних капілярів мають широкі, кровонаповнені просвіти, заповнені переважно еритроцитами. В ендотеліоцитах виявляються осміюфільні ядра, у каріоплазмі яких переважає гетерохроматин. Ядерна оболонка має неглибокі інвагінації, розширені перинуклеарні простори. В цитоплазмі є значно пошкоджені і набряклі мітохондрії, де на ряді зрізів починають зустрічатися ділянки електронноосвітлого матриксу і залишки крист. У потовщених цитоплазматичних ділянках ендотеліальних клітин мало піноцитозних пухирців та кавеол, наявні вакуолеподібні структури. Базальна мембрана місцями значно потовщена, погано контурована. У розширеному периваскулярному просторі спостерігаються адвентиційні клітини з пікнотичними, осміюфільними значно пошкодженими ядрами, вакуолеподібними органелами (рис. 8).

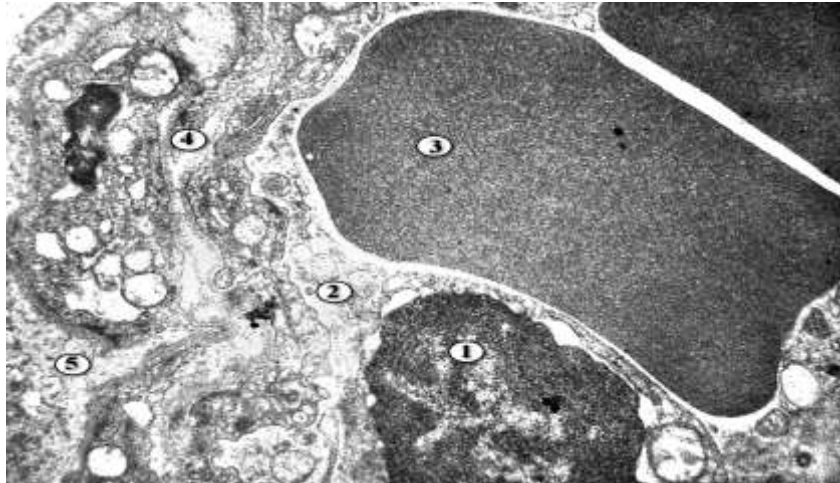


Рис. 8. Ультраструктура гемокапіляра ясен щура через чотири тижні при застосуванні опіюїду. Мікрофотографія. Зб.  $\times 12000$ . Ядро (1) і цитоплазма (2) ендотеліоцита, просвіт з еритроцитами (3), базальна мембрана (4), периваскулярний простір (5).

Ультраструктурна дезорганізація венул проявляється повнокрів'ям, деструкцією органел та набряком цитоплазми ендотеліоцитів. Базальна мембрана нечітко контуровується з нерівномірними ділянками потовщення (рис. 9).

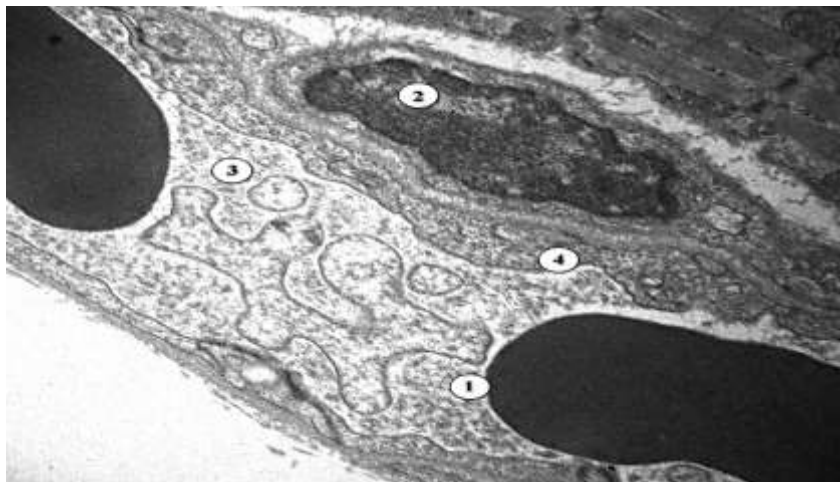


Рис. 9. Ультраструктура вени в власної пластинки слизової оболонки ясен щура через чотири тижні при застосуванні опіюїду. Мікрофотографія. Зб.  $\times 12000$ . Широкий просвіт з еритроцитами (1), ядро (2) і цитоплазма (3) ендотеліоцита, базальна мембрана (4).  $\times 12\ 000$

**Висновки.** Субмікроскопічні дослідження м'яких тканин пародонта виявили, що через чотири тижні при застосуванні опіюїдного анальгетика деструктивні зміни в компонентах пародонта наростають, що проявлялося вираженою реорганізацією епітеліоцитів у вільній та прикріпленій частинах ясен та міжклітинної речовини періодонта. У ланках гемомікроциркуляторного русла спостерігали закономірність динаміки наростання дегенеративних змін на ультраструктурному рівні.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Лелевич С.В. Молекулярные механизмы формирования алкогольной и морфиновой интоксикации Минск, 2015. – Автореф. дисс. докт. мед. наук. - 44с.
2. Войцеховский В.В. Поражение легких у больных с наркотической зависимостью / В.В.Войцеховский, Н.В. Коржова, Н.Д. Гоборов // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018. №68. С. 79-91
3. Plein L. M. Opioids and the immune system—friend or foe. / L. M. Plein, H. L. Rittner // Br. J. Pharmacol. 2018; 175 (14):2717-25. doi: 10.1111/bph.13750
4. Дацюк Н.О. Аналіз стану використання опіоїдних анальгетиків у регіонах України / Н.О. Дацюк // Фармацевтичний журнал. 2012. №5. С. 16-20.
5. Reuben D.B. National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop: the role of opioids in the treatment of chronic pain. / DB Reuben, AAN Alvanzo, T Ashikaga // Ann Intern Med. 2015;162:295–300. doi: 10.7326/M14-2775.
6. Liaqat N. Comparison of single-dose nalbuphine versus tramadol for postoperative pain management in children: a randomized, controlled trial. / N. Liaqat, S. H. Dar // Korean J. Anesthesiol. 2017; 70: 184–187. doi:10.4097/kjae.2017.70.2.184
7. Ballantyne J.C. Opioid therapy in chronic pain. / J.C. Ballantyne // Phys Med Rehabil Clin N Am. 2015;26:201–18. doi:10.1016/j.pmr.2014.12.001.
8. Gupta T. Oral health status of a group of drug users in Delhi, India. / T. Gupta, N. Shan, V.P. Matrhur, A. Dhawan // Community Dent Health. 2012; 29: 49-54. doi:10.1922/CDH\_2634Shah06
9. Marques T.C. The impact of oral health conditions, socioeconomic status and use of specific substances on quality of life of addicted persons. / T.C. Marques, K.L. Sarracini, K.L. Cortellazzi, F.L. Mialhe, de Castro Meneghim M., A.C. Pereira, G.M. Ambrosano // BMC Oral Health. 2015; 20:15. DOI: 10.1186 / s12903-015-0016-8
10. Фік В.Б. Мікроструктурні зміни тканин пародонта за умов дії опіоїдного анальгетика на ранніх термінах / В.Б. Фік, Ю.Я. Кривко, Є.В. Пальтов // Буковинський медичний вісник. 2018. 22. 1 (85). С. 141-148.
11. Paltov E.V. Dynamics of occurrence of pathomorphological changes in retina layers at the end of the second week of opioid effect / E.V. Paltov, Yu.Y. Kryvko, V.B. Fik, I.V. Vilkhova, Yu.R. Soguyko, K.I. Voytsenko, H.P. Ivasivka, M.V. Pankiv // Deutscher Wissenschaftsberod. German Science Herald. Berlin. 2017; 1: 25-30. DOI:10.19221/120176
12. Войцеховский К.И. Ранні морфологічні зміни колінного суглоба щурів після опіоїдного впливу / К.И. Войцеховский // Патологія. 2018; 3 (44). С. 386-389. DOI: 10.14739/2310-1237.2018.3.151871
13. Логаш М. В. Патоморфологічні зміни печінки щура під впливом опіоїду на мікроструктурному рівні / М. В. Логаш // Вісник проблем біології і медицини. 2016. 2(2). С. 177-184.
14. Пальтов Є.В., Фік В.Б., Вільхова І.В., Онисько Р.М., Фітькало О.С., Кривко Ю.Я. (2013) Україна. Патент №76565. Київ: Український інститут інтелектуальної власності (Укрпатент).
15. Glauert A.M. Fixation, Dehydration and Embedding of Biological Specimens. In: Practical methods in electron microscopi. / A.M. Glauert // North-Holland: American Elsevier (1975).