

УДК 611.311.2.018.73:615.212.7].08
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2022.2.13049

В. Б. Фік¹, І. І. Савка¹, Р. М. Матківська²

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького¹
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ²

ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ПРОЯВИ У ПАРОДОНТІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ОПІОЇДНОМУ ВПЛИВІ УПРОДОВЖ ШЕСТИ ТИЖНІВ ТА ПІСЛЯ ЙОГО ЧОТИРИТИЖНЕВОЇ ВІДМІНИ

Патоморфологічні прояви у пародонті при експериментальному опіоїдному впливі упродовж шести тижнів та після його чотиритижневої відміни

В. Б. Фік¹, І. І. Савка¹, Р. М. Матківська²

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького¹
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ²

Резюме. Неконтрольоване використання опіоїдів зумовлює інтоксикацію організму, підвищення толерантності до ефекту дії наркотичної речовини та формування абстинентного синдрому, що зумовлює розвиток глибоких змін в організмі та має безпосередній вплив на органи і тканини ротової порожнини.

Мета дослідження – з'ясувати особливості мікроструктурної організації компонентів пародонта наприкінці десятого тижня експерименту за умов шеститижневої дії опіоїду та після його чотиритижневої відміни.

Матеріали і методи. Проведено дослідження на безпородних білих щурах-самцях, яких поділили на 2 групи. Перша група – контрольна. У другій групі здійснювали ін'єкції опіоїдного анальгетика «Налбуфін» упродовж 6 тижнів з подальшою чотиритижневою відміною препарату. Збір матеріалу проводили наприкінці 10 тижня експерименту. Після проведеної комплексної декальцизації твердих тканин зубного органа готували гістологічні препарати за загальноприйнятою методикою.

Результати. Наприкінці 10 тижня експерименту не відмічали вираженої динаміки відновлення мікроструктурної організації тканин пародонта щурів. На значних ділянках епітелії стоншувався, виявляли осередкові ерозії. В епітелії ясенної борозни відмічали ознаки гіперкератозу. Епітеліальне прикріплення фрагментарно було ушкоджено, з порушенням фіксації до емалево-цементної межі зуба. У власній пластинці слизової оболонки ясен та пародонті домінували явища набрякового процесу, із розшаруванням та дезорганізацією колагенових волокон. У сосочковому та сітчастому шарах власної пластинки виявляли гнійні тілця, формування фібриноїдного набряку. У власній пластинці та пародонті спостерігали судинні розлади, що свідчило про порушення мікроциркуляції у тканинах пародонта.

Висновки. При застосуванні опіоїду упродовж шести тижнів із подальшою його чотиритижневою відмі-

Pathomorphological manifestations in the periodontium under experimental opioid exposure for six weeks and after its four-week withdrawal

V. B. Fik¹, I. I. Savka¹, R. M. Matkivska²

Danylo Halytsky Lviv National Medical University¹
O. Bohomolets National Medical University, Kyiv²

e-mail: fikvolodymyr@ukr.net

Summary. Uncontrolled use of opioids leads to intoxication of the body, increased tolerance to the effects of the drug and the formation of withdrawal syndrome, which causes the development of profound changes in the body and has a direct impact on organs and tissues of the oral cavity.

The aim of the study – to determine the features of the microstructural organization of periodontal components at the end of the tenth week of the experiment under conditions of six weeks of opioid action and after its four-week withdrawal.

Materials and Methods. Studies were performed on outbred white male rats, which were divided into 2 groups. Group 1 – control. Group 2, the opioid analgesic nalbuphine was injected for 6 weeks, followed by a four-week withdrawal. Sampling was performed at the end of week 10 of the experiment. After the complex decalcification of the hard tissues of the dental organ, histological preparations were prepared according to the generally accepted method.

Results. At the end of week 10 of the experiment, no clear dynamics of restoration of microstructural organization of periodontal tissues was observed. In large areas, the epithelium became thinner, focal erosions were detected. Signs of hyperkeratosis were noted in the epithelium of the gingival sulcus. The epithelial attachment was fragmentarily damaged, with impaired fixation to the enamel-cement border of the tooth. The own plate of the mucous membrane of the gums and periodontium was dominated by the phenomena of the edematous process, with stratification and disorganization of collagen fibers. In the papillary and reticular layers of the own plate revealed purulent bodies, the formation of fibrinoid edema. Vascular disorders were observed in the own plate and periodontium, which indicated a violation of microcirculation in periodontal tissues.

Conclusions. When opioid was used for six weeks, followed by its four-week withdrawal, microstructural

©В. Б. Фік та ін., 2022

ISSN 2706-6282(print)
ISSN 2706-6290(online)

Вісник медичних і біологічних досліджень
Bulletin of Medical and Biological Research

2(12), 2022

ною встановлено мікроструктурні зміни у пародонті, які свідчили про недостатність компенсаторно-протосудувальних механізмів, що створювало передумови прогресування запально-дистрофічного процесу.

Ключові слова: опіоїдний вплив; відміна; щури; пародонт; гістологічні дослідження.

ВСТУП

Неконтрольоване використання опіоїдів зумовлює інтоксикацію організму, підвищення толерантності до ефекту дії наркотичної речовини та формування абстинентного синдрому [1, 2]. Необхідно зазначити, що при синдромі відміни опіоїдів у залежних пацієнтів виникають різноманітні ускладнення та втрата працездатності, що становить актуальну проблему медичного і соціального характеру [3, 4]. Тривала дія опіоїдного середника призводить до розвитку глибоких і незворотних змін в організмі та має безпосередній вплив на тканини й органи ротової порожнини [5], а слизова оболонка ясен однією з перших реагує на шкідливу дію екзогенних чинників [6]. За даними літератури, в наркозалежних осіб відмічаються виражені ознаки запального процесу, карієсу, остеопорозу, а також некротичні зміни в яснах [7].

Проте вплив наркотичних препаратів на органи і тканини ротової порожнини недостатньо вивчено, менше приділяється уваги вивченню запальних змін у пародонті [7, 8]. Необхідно зазначити, що для проведення діагностики та розробки оптимальної схеми терапії при даній патології необхідні ґрунтовні дослідження структурної організації складових компонентів пародонта на різних термінах дії опіоїдів та подальшої відміни цих чинників [9]. При цьому, як відзначають дослідники, експериментальне моделювання патологічних станів на тваринах і досі залишається актуальним [10, 11]. Усе вищезазначене зумовило напрямок експериментального дослідження.

Метою дослідження було з'ясувати особливості мікроструктурної організації складових компонентів пародонта наприкінці десятого тижня експерименту за умов шеститижневої дії опіоїду та після його чотиритижневої відміни.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Матеріалом дослідження слугували безпородні білі щури-самці (17) віком 4,5–7,0 місяців і масою тіла 160–255 г. Тварин поділили на дві групи. До першої групи віднесли контрольних щурів (5), яким вводили внутрішньом'язово фізіологічний розчин. У другій групі тваринам (12) здійснювали ін'єкції опіоїдного анальгетика «Налбуфін» упродовж 6 тижнів із подальшою чотиритижневою відміною препарату. Забір матеріалу проводили наприкінці 10 тижня ек-

changes in the periodontium were found, which indicated the lack of compensatory-adaptive mechanisms, which created the preconditions for the progression of the inflammatory-dystrophic process.

Key words: opioid influence; withdrawal; rats; periodontium; histological studies.

перименту. Налбуфін вводили внутрішньом'язово, щоденно, одноразово, в однаковий проміжок часу, в помірно зростаючих дозах: упродовж 1–2 тижнів – 0,212 мг/кг, 3–4 тижнів – 0,225 мг/кг, 5–6 тижнів – 0,252 мг/кг. Перед проведенням забору матеріалу тварин виводили з експерименту шляхом використання диетологічного ефіру.

Утримання, догляд, маркування та усі інші маніпуляції проводили з дотриманням положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовували в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1985). Комісія з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького встановила, що проведене дослідження відповідає етичним вимогам згідно з наказом МОЗ України № 231 від 01.11.2000 (протокол № 5 від 24.05.2021). З метою проведення гістологічних досліджень здійснювали забір екзартикульованих нижніх та ампутованих верхніх щелеп щурів. Після проведеної комплексної декальцинації твердих тканин зубного органа (у 18 % розчині соляної кислоти упродовж 4 діб) готували гістологічні препарати за загальноприйнятою методикою з використанням барвників гематоксиліну й еозину, а також азану за методом Гейденгайна. Препарати вивчали і фотографували під мікроскопом MICROmed XS-4130 зі збільшенням від $\times 40$ до $\times 1000$.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

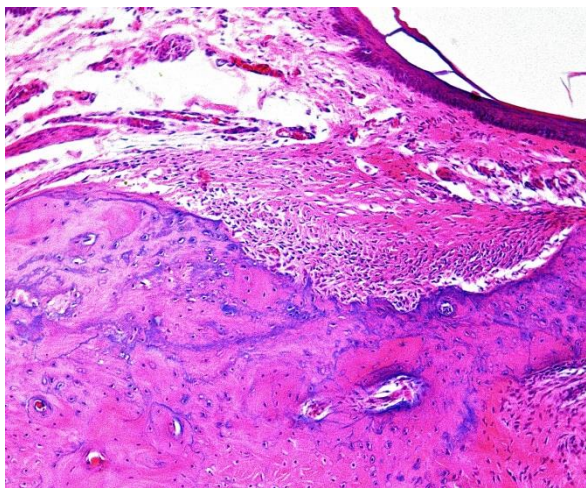
Пародонт щурів контрольної групи був представлений тканинами, які щільно оточували зуб. У яснах розрізняли вільну і прикріплену частини. Вільна частина ясен проксимально переходила в ясенний край, оточувала шийкову частину коронки зуба і відмежовувалася від неї ясенною борозною. Слизова оболонка ясен містила епітеліальну і власну пластинки. У вільній частині ясен визначали багатошаровий плоский зроговілий епітелій, де візуалізували чітко стратифіковані шари клітин, представлені базальними, шипуватими, зернистими клітинами та поверхневими зроговілими лусочками. У прикріпленій частині ясен, а також у ділянці ясенної борозни, переважно відмічали багатошаровий плоский незроговілий епітелій. У власній пластинці слизової оболонки ясен щурів розрізняли сосочковий і сітчастий шари, де кількість клітинних елементів та гемомікросудин визначали у помірній кількості. Пародонт був представлений сполучною тканиною,

яка виповнювала проміжок, який формувався між цементом кореня зуба й окістям зубної комірки.

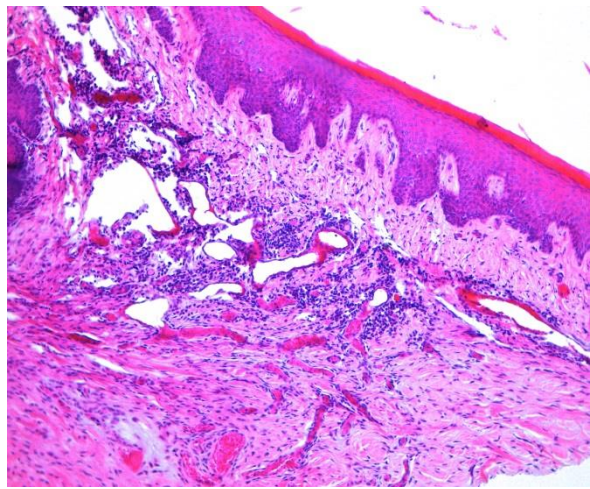
Наприкінці 10 тижня експерименту в щурів, яким здійснювали відміну опіоїдного анальгетика упродовж 4 тижнів, не відмічали вираженої динаміки відновлення мікроструктурної організації тканин пародонта. На значних ділянках епітеліальна пластинка переважно була стоншеною, місцями зроговілий шар не виражено контурнувався, спостерігали виражену десквамацію та осередкові ерозії. Дискомплексація шарів епітелію ясен призводила до невиразності цитоархітекτονіки із порушенням стратифікації та зменшення кількості шарів клітин. Епітеліальні вирости в основному були згладженими на значних ділянках, що свідчило про пригнічення проліферативного процесу в епітелії ясен (рис. 1). Звертали

увагу виражені патоморфологічні зміни в епітелії ясенної борозни, де у верхній третині відмічали осередковий гіперкератоз, а у нижніх третинах – ознаки зроговіння та десквамації. У просвіті ясенної борозни визначали детритні маси зруйнованих епітеліоцитів, еритроцитів і бактерій. Епітеліальне прикріплення фрагментарно було ушкоджено, місцями зруйнованим, з порушенням фіксації до емалево-цементної межі зуба, де подекуди візуалізували внутрішньо-епітеліальні кістоподібні утворення, які були заповнені детритними масами (рис. 2).

При мікроскопічному дослідженні в сполучній тканині пародонта належного відновлення міжклітинної речовини і колагенових волокон не виявляли. У власній пластинці слизової оболонки ясен домінували явища набрякового процесу, із

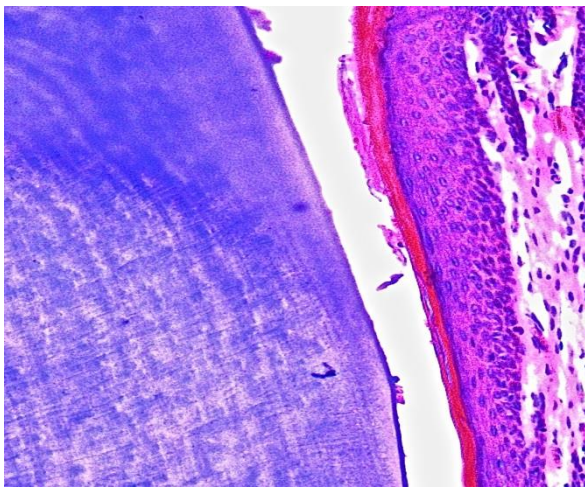


А

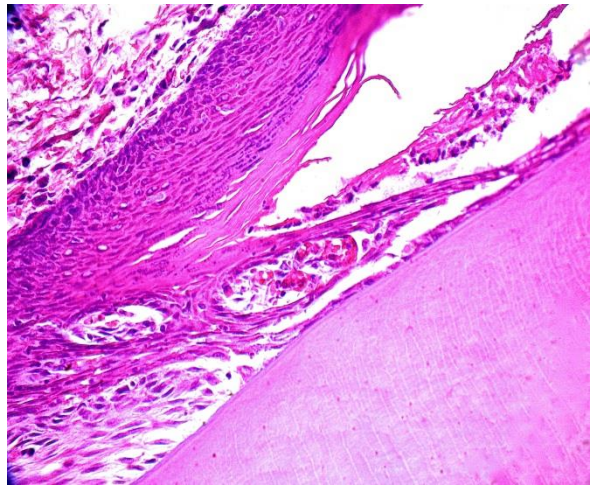


Б

Рис. 1. Тканини пародонта щура: А. Стоншення епітелію ясен, набряк і відшарування власної пластинки від окістя. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 100$. Б. Фібриноїдний набряк, ангіоматоз, стаз і осередкові крововиливи у власній пластинці. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 200$.



А



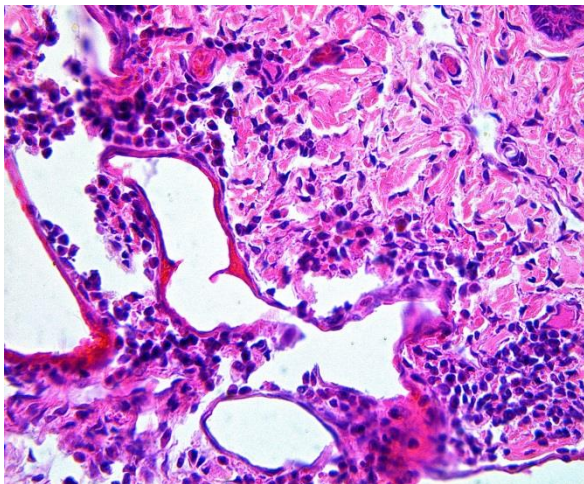
Б

Рис. 2. Ясенна борозна щура: А. Зроговіння епітелію, детритні маси, набряк власної пластинки. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 200$. Б. Руйнування епітеліального прикріплення, кістоподібні утворення. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 400$.

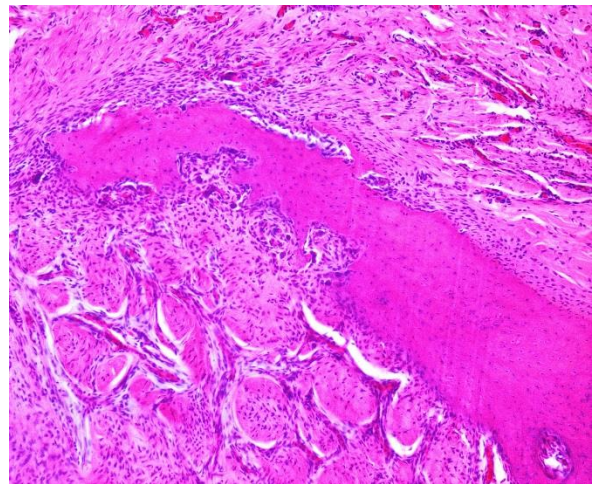
розшаруванням та дезорганізацією колагенових волокон. У сосочковому та сітчастому шарах відмічали скупчення гнійних тілець у вигляді дрібнозернистої маси. Утворення фібриноїду внаслідок розпаду колагену призводило до дезорганізації основної речовини і колагенових волокон, що свідчило про формування явищ фібриноїдного набряку. Сполучнотканинні сосочки переважно були короткими, згладженими, із заокругленими верхівками. У власній пластинці спостерігали виражені судинні розлади, зокрема прояви ангіоматозу, дилатації, а також запусніння просвіту венул та поодинокі лімфангіектазії. Окрім цього, визначали ознаки порушення реологічних властивостей крові, зокрема стаз і складжування еритроцитів, з їх агрегацією та адгезією до стінки судин, а також просякання формених елементів крові стінки судин, які локалізувалися в ділянках формування фібриноїду. Подекуди визначали руйнування стінок судин, осередкові крововиливи, що загалом

свідчило про суттєві порушення мікроциркуляції у сполучній тканині слизової оболонки ясен (рис. 3).

У ділянці крайового пародонта відмічали периваскулярний набряк строми та ознаки дезорганізації, подекуди руйнування волокон циркулярної зв'язки. У верхівковому пародонті спостерігали явища мукоїдного набряку із дефрагментацією колагенових волокон на значних ділянках. Місцями визначали осередкове відшарування волокон пародонта від окістя зубної комірки, що було зумовлено деградацією колагену основної речовини. На значних ділянках відмічали дифузну запальну інфільтрацію, з гіперплазією фіброblastів та перевагою у її складі нейтрофілів, лімфоцитів і макрофагів. У ланках гемомікроциркуляторного русла визначали здебільшого явища повнокров'я, ангіоматозу, стаза із агрегацією та складжуванням еритроцитів у просвіті судин, а також осередкові крововиливи діapedезного характеру. Виявлені зміни свідчили про суттєві судинні розлади у пародонті (рис. 3).



А



Б

Рис. 3. Тканини пародонта щура: А. Фібриноїдний набряк, ангіоматоз, запусніння судин, крововиливи у власній пластинці. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 400$. Б. Мукоїдний набряк, ангіоматоз, стаз у пародонті, відшарування волокон від окістя. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 100$.

Перспективним є подальше вивчення морфологічних змін у пародонті щурів при медикаментозній корекції на тлі тривалої дії опіюду.

ВИСНОВКИ

Наприкінці десятого тижня експерименту, який передбачав застосування опіюду впродовж шести

тижнів із подальшою його чотиритижневою відміною, встановлено мікроструктурні зміни у пародонті щурів, які свідчили про недостатність компенсаторно-приспосувальних механізмів, що створювало передумови до рецидивів і прогресування запально-дистрофічного процесу в тканинах пародонта за таких умов.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Tolerance to opioid-induced respiratory depression in chronic high-dose opioid users: A model-based comparison with opioid-naïve individuals / M. H. Algera, E. Olofsen, L. Moss [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2021. – Vol. 109 (3). – P. 637–645. DOI: 10.1002/cpt.2027.
 2. Pergolizzi J. V. Jr. Opioid withdrawal symptoms, a consequence of chronic opioid use and opioid use disorder: Current understanding and approaches to management / J. V. Jr. Pergolizzi, R. B. Raffa, M. H. Rosenblatt // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2020. – Vol. 45 (5). – P. 892–903. DOI: 10.1111/jcpt.13114.
 3. Challenges in maintaining treatment services for people who use drugs during the COVID-19 pandemic / A. Dunlop, B. Lokuge, D. Masters [et al.] // *Harm. Reduct. J.* – 2020. – Vol. 17 (1). – P. 26. DOI: 10.1186/s12954-020-00370-7.
 4. Srivastava A. B. New directions in the treatment of opioid withdrawal / A. B. Srivastava, J. J. Mariani, F. R. Levin // *Lancet.* – 2020. – Vol. 10241 (395). – P. 1938–1948. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30852-7.
 5. Oral health status and its determinants among opiate dependents: a cross-sectional study / H. Shekarchizadeh, M. R. Khami, S. Z. Mohebbi [et al.] // *BMC Oral Health.* – 2019. – Vol. 19 (1). – P. 5. DOI: 10.1186/s12903-018-0691-3.
 6. Incidence of reactive hyperplastic lesions in the oral cavity: a 10 year retrospective study in Santa Catarina, Brazil / K. L. Dutra, L. Longo, L. J. Grando, E. R. Rivero // *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology.* – 2018. – Vol. 85 (4). – P. 399–407. DOI: 10.1016/j.bjorl.2018.03.006.
 7. Федун І. Р. Структура та клінічна оцінка захворювань тканин пародонту у наркозалежних пацієнтів / І. Р. Федун, В. М. Зубачик // *Світ медицини та біології.* – 2018. – № 3. – С. 124–138. DOI: 10.26724/2079-8334-2018-3-65-124-128.
 8. Бойченко О. М. Стан пародонта осіб, що приймають різні наркотичні препарати / О. М. Бойченко, Т. М. Петрушанко, І. Ю. Попович // *Світ медицини та біології.* – 2019. – Вип. 68, № 2. – С. 16–19. DOI: 10.26724/2079-8334-2019-2-68-16-19.
 9. Peculiarities of morpho-genesis of changes in the periodontium at experimental action of opioid during two weeks and its subsequent four weeks cancellation and correction / V. B. Fik, O. Mota, U. M. Halyuk, Ye. V. Pal'tov // *Science Review.* – 2020. – Vol. 32 (5). – P. 3–8. DOI: 10.31435/rsglobal_sr/30062020/7136.
 10. Peripheral antinociception induced by aripiprazole is mediated by the opioid system / R. C. M. Ferreira, A. F. Almeida-Santos, I. D. G. Duarte [et al.] // *Aguiar Bio Med. Research International.* – 2017. – 2017. P. 8109205. DOI: 10.1155/2017/8109205.
 11. Antiperiodontitis effects of *Magnolia biondii* extract on ligature-induced periodontitis in rats / H. J. Lee, D.-R. Lee, B.-K. Choi, S. H. Yang // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11. – P. 934. DOI: 10.3390/nu11040934.
- REFERENCES
1. Algera MH, Olofsen E, Moss L, Dobbins RL, Niesters M, van Velzen M, et al. Tolerance to opioid-induced respiratory depression in chronic high-dose opioid users: A model-based comparison with opioid-naïve individuals. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109(3): 637-45. DOI: 10.1002/cpt.2027.
 2. Pergolizzi JV Jr, Raffa RB, Rosenblatt MH. Opioid withdrawal symptoms, a consequence of chronic opioid use and opioid use disorder: Current understanding and approaches to management. *J Clin Pharm Ther.* 2020;45(5): 892-903. DOI: 10.1111/jcpt.13114.
 3. Dunlop A, Lokuge B, Masters D, Sequeira M, Saul P, Dunlop G, et al. Challenges in maintaining treatment services for people who use drugs during the COVID-19 pandemic. *Harm Reduct J.* 2020;17(1): 26. DOI: 10.1186/s12954-020-00370-7.
 4. Srivastava AB, Mariani JJ, Levin FR. New directions in the treatment of opioid withdrawal. *Lancet.* 2020;395(10241): 1938-48. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30852-7.
 5. Shekarchizadeh H, Khami MR, Mohebbi SZ, Ekhtiari H, Virtanen JI. Oral health status and its determinants among opiate dependents: a cross-sectional study. *BMC Oral Health.* 2019;19(1): 5. DOI: 10.1186/s12903-018-0691-3.
 6. Dutra KL, Longo L, Grando LJ, Rivero ERC. Incidence of reactive hyperplastic lesions in the oral cavity: a 10 year retrospective study in Santa Catarina, Brazil. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology.* 2018;85(4): 399-407. DOI: 10.1016/j.bjorl.2018.03.006.
 7. Fedun IR, Zubachyk VM. [Structure and clinical assessment of periodontal tissue diseases in drug-addicted patients]. *Svit med ta biol.* 2018;3: 124-38. DOI: 10.26724/2079-8334-2018-3-65-124-128. Ukrainian.
 8. Boichenko OM, Petrushanko TM, Popovych Ilu. [Periodontal condition of people taking various drugs]. *Svit med ta biol.* 2019;68(2): 16-9. DOI: 10.26724/2079-8334-2019-2-68-16-19. Ukrainian.
 9. Fik VB, Mota OM, Halyuk UM, Pal'tov YeV. Peculiarities of morpho-genesis of changes in the periodontium at experimental action of opioid during two weeks and its subsequent four weeks cancellation and correction. *Science Review.* 2020;32(5): 3-8. DOI: 10.31435/rsglobal_sr/30062020/7136.
 10. Ferreira RCM, Almeida-Santos AF, Duarte IDG, Aguiar DC, Moreira FA, Romero TRL. Peripheral antinociception induced by aripiprazole is mediated by the opioid system. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 8109205. DOI: 10.1155/2017/8109205. Epub 2017 Jul 3.
 11. Lee HJ, Lee D-R, Choi B-K, Yang SH. Antiperiodontitis effects of *Magnolia biondii* extract on ligature-induced periodontitis in rats. *Nutrients.* 2019;11: 934. DOI: 10.3390/nu11040934.

Отримано 01.3.22