

DOI: 10.21802/artm.2023.1.25.48
УДК 611.316:615.212.7]-019-076.4

МІКРОСТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ ПІДНИЖНЬОЩЕЛЕПНОЇ ЗАЛОЗИ ЗА УМОВ 5-ТИЖНЕВОГО ОПІОЇДНОГО ВПЛИВУ

М.М. Михалевич, М.В. Подолук, Х.А. Кирик, М.Н. Цитовський

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, медичний факультет, кафедра нормальної анатомії, м. Львів, Україна,
ORCID ID: 0000-0002-7676-4811, e-mail: labykmarta@gmail.com;
ORCID ID: 0000-0003-3490-8976, e-mail: mariapodolyk@gmail.com;
ORCID ID: 0000-0002-6926-4894, e-mail: morfologiya@gmail.com;
ORCID ID: 0000-0002-2183-4624, e-mail: Tsitovsky@gmail.com*

Резюме. Застосування опіоїдів є ефективним методом лікування сильного та гострого болю, однак при їх неналежному використанні, окрім своїх потужних знеболюючих властивостей, опіоїди зумовлюють виникнення значних побічних ефектів. Початкові зміни в організмі людини, що спричинені вживанням наркотичних речовин (опіатів), виявляють у ротовій порожнині, зокрема, у слинних залозах. Наявність цілої низки невирішених питань щодо проблем структурної перебудови слинних залоз при вживанні наркотичних середників обумовило вибір тематики дослідження.

Мета. Встановити мікроскопічні особливості піднижньощелепної залози через 5 тижнів експериментального опіоїдного впливу.

Матеріали та методи. Дослідження виконано на 15 статевозрілих білих щурах-самцях масою 200–220 г, віком 4,5–6 місяців, які знаходились в стандартних умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Тварин розподілили на дві групи: експериментальна та контрольна. У експериментальній групі тваринам (10 щурів) внутрішньом'язово щоденно вводили опіоїдний анальгетик (налбуфін) за схемою: I тиждень – 8 мг/кг, II тиждень – 15 мг/кг, III тиждень – 20 мг/кг, IV тиждень – 25 мг/кг, V тиждень – 30 мг/кг. Контролем слугували 5 щурів, яким вводили 0,9 % розчин хлориду натрію в об'ємі 1 мл впродовж 5 тижнів. Для проведення дослідження ми використовували гістологічний метод.

Результати. Дані дослідження демонструють глибокі деструктивні зміни в структурній організації піднижньощелепної залози через 5 тижнів експериментального введення опіоїду «налбуфіну».

Висновки. Довготривале введення опіоїду спричиняє незворотні зміни піднижньощелепної залози, спричинені його деструктивним та токсичним впливом.

Ключові слова: піднижньощелепна залоза, слинні залози, опіоїд.

Вступ. За офіційними даними ООН у світі нараховується біля 250 млн. хворих на наркоманію, від якої щодня помирають понад 300 осіб. Серед наркотичних середників найбільш небезпечними є опіоїди через кількість смертей від розладів, пов'язаних із їх вживанням, проте вони залишаються одними з найефективніших ліків від болю середньої та сильної інтенсивності [1, 2]. На структурний і функціональний стан слинних залоз впливає велика кількість ліків, що використовуються з профілактичною та лікувальною метою, серед них особливу увагу привертають наркотики [3–5]. Цей вплив призводить не лише до дисфункції слинних залоз, але й, як наслідок, до супутніх захворювань органів порожнини рота [6]. В основі цього процесу лежить зменшення кількості і зміна складу слини, що спричиняє порушення бар'єрної функції порожнини рота, а РН слини є основним регулятором рівноваги динамічного середовища ротової порожнини. На основі наведених даних можна зробити висновок про наявність цілої низки актуальних питань щодо проблем структурної перебудови слинних залоз при застосуванні наркотичних середників, а також успішного вибору найефективніших методів лікування захворювань слинних залоз, що значно пов'язане з недостатнім вивченням морфологічних

особливостей патогенезу патологічних змін під впливом опіоїдів. Проведені нами мікроструктурні дослідження дають можливість детальніше вивчити динаміку морфологічних змін піднижньощелепної залози та глибину їхніх проявів за умов опіоїдного впливу.

Обґрунтування дослідження. Наркоманія є однією з найбільших проблем суспільства і її поширеність щорічно зростає у пропорції до загальної кількості населення планети. Аналіз фахової літератури підтвердив значні деструктивні зміни органів та систем організму при довготривалому опіоїдному впливі [7–9]. В органах травної системи, зокрема слинних залоз, виявлені найбільш ранні патологічні прояви, спричинені впливом опіоїдів. Дисфункція слинних залоз призводить до негативних наслідків, які полягають у погіршенні гігієни, у результаті чого збільшується вміст зубного нальоту і мікрофлори, спостерігається послаблення резистентності емалі, погіршується місцевий імунітет, проявляється шкідливий вплив на гомеостаз порожнини рота [10]. Це зумовлює необхідність подальшого вивчення динаміки виникнення деструктивних процесів та морфологічної трансформації структури органів шлунково-кишкового тракту.

Метою наших досліджень було встановити мікроскопічні особливості піднижньощелепної залози

через 5 тижнів експериментального опіоїдного впливу.

Матеріали і методи. Дослідження виконано на 15 статевозрілих білих щурах-самцях масою 200–220 г, віком 4,5–6 місяців. Усі тварини знаходились в умовах віварію і робота, що стосувалася питань утримання, догляду, маркування та всі інші маніпуляції проводилися з дотриманням положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). Комісією з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького встановлено, що проведені наукові дослідження відповідають етичним вимогам згідно з наказом МОЗ України № 231 від 01. 11. 2000 року (протокол №10 від 15. 12. 2014 року; протокол №7 від 20 вересня 2021 року). Тварин розподілили на дві групи: експериментальна та контрольна. В експериментальній групі тваринам (10 щурів) внутрішньом'язово вводили опіоїдний анальгетик (налбуфін) за наступною схемою: I тиждень – 8 мг/кг, II тиждень – 15 мг/кг, III тиждень – 20 мг/кг, IV тиждень – 25 мг/кг, V тиждень – 30 мг/кг [11]. Контролем слугували 5 щурів, яким вводили 0,9 % розчин хлориду натрію в об'ємі 1 мл.

Матеріалом дослідження були препарати піднижньощелепних залоз білих щурів, його забір здійснювали шляхом виведення тварин з експерименту за допомогою диетилового ефіру. Для проведення дослідження ми використовували гістологічний метод. Перед фіксацією матеріал промивали у теплому фізіологічному розчині і фіксували в 10 % нейтральному формаліні, впродовж 24 годин. Після фіксації матеріал промивали в проточній воді. Згодом проводили зневоднення проводили в етиловому спирті зростаючої концентрації упродовж 20 годин. Просвітлення та видалення спирту проводили в органічних розчинниках (хлороформ – 2 порції по 1 годині в кожній). Просочування препаратів парафіном проводили у 2 чашках при температурі 56° С упродовж 2 годин, після чого препарати заливали у парафінові блоки. Із парафінових блоків на мікромомі МС-2 виготовляли гістологічні зрізи піднижньощелепної залози товщиною 5–7 мкм, які забарвлювали гематоксилін-еозином за загальноприйнятим методом. Гістологічні препарати вивчали на світловому мікроскопі МБИ-1 при збільшенні x 40, x 100, x 200, x 400, x 800. Структурні компоненти на зрізах піднижньощелепної залози фотографували на цифровому фотоапараті Olympus FE 210. Дослідження були проведені в лабораторії електронної мікроскопії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Результати дослідження. При проведенні збору матеріалу через 5 тижнів експерименту нами було виявлено дисциркуляторні процеси у піднижньощелепній залозі, що проявлялись розширенням та переповненням кров'ю міжчасточкових (рис. 1), а також внутрішньочасточкових венул (рис. 2, рис. 3). Ознаки стазу, виражене склеювання еритроцитів та незначний периваскулярний набряк спостерігали у венулах, артеріолах і капілярах. У периацинарній стромі, а також у міжчасточковій сполучній тканині виявляли багато

лімфоцитів, плазматичних клітин, мастоцитів та нейтрофілів. У кінцевих білкових та змішаних секреторних відділах візуалізувались поодинокі некротизовані сероцити. Просвіти більшості внутрішньочасточкових та міжчасточкових проток були розширеними з великою кількістю в них неоднорідного базофільного секрету.

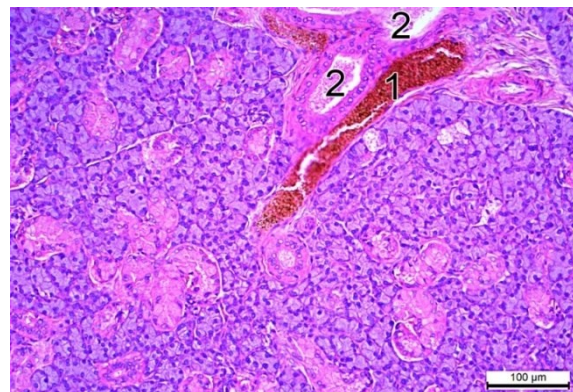


Рис. 1. Гістологічний препарат піднижньощелепної залози. Розширена та переповнена еритроцитами міжчасточкова венула (1) та ущільнення секрету в міжчасточкових вивідних протоках (2). Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення x1000.

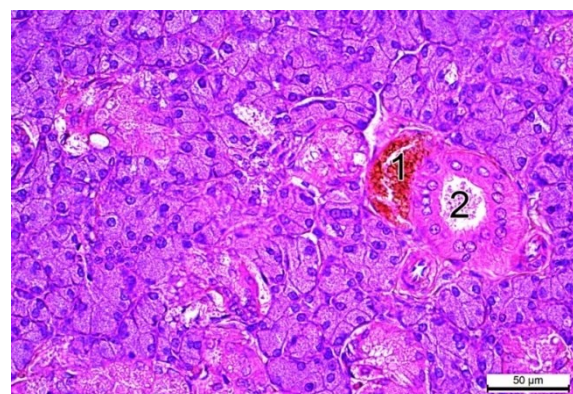


Рис. 2. Гістологічний препарат піднижньощелепної залози. Розширена й переповнена еритроцитами внутрішньочасточкова венула (1) та ущільнення секрету в просвіті посмугованої протоки (2). Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення x400.

Патологічні зміни внутрішньочасточкових проток характеризувались розвитком вакуольної дистрофії та некрозом епітеліальних клітин (рис. 4, рис. 5). Прояви дистрофічних та некротичних змін епітеліального пласту вставних та гранулярних проток були більш вираженими в ділянках, що прилягали до гіперемійованих судин і проявлялись не лише некрозом епітеліоцитів, але й руйнуванням базальної мембрани.

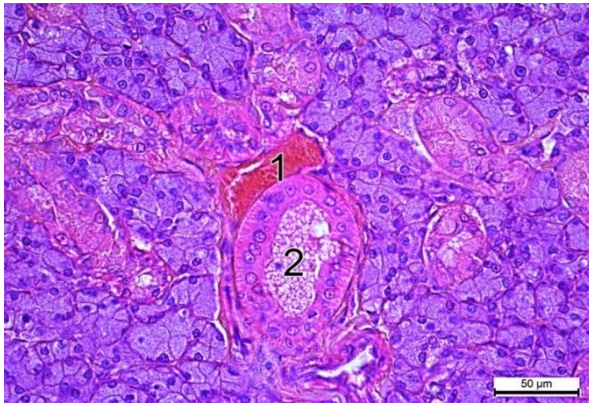


Рис. 3. Гістологічний препарат піднижньощелепної залози. Розширена і переповнена еритроцитами внутрішньочасточкова венола (1) та ущільнення секрету в просвіті посмугованої протоки (2). Забарвлення гематоксином та еозином. Збільшення x400.

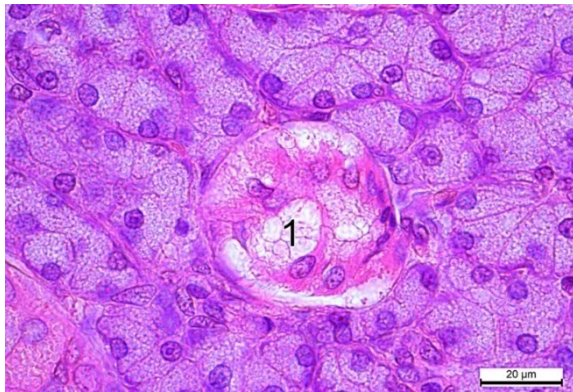


Рис. 4. Гістологічний препарат піднижньощелепної залози. Вакуольна дистрофія епітелію гранулярної протоки (1). Забарвлення гематоксином та еозином. Збільшення x400.

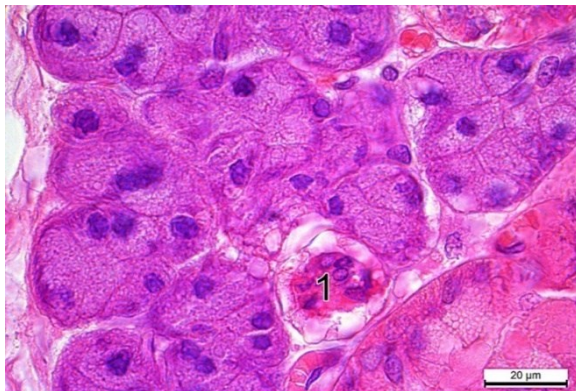


Рис. 5. Гістологічний препарат піднижньощелепної залози. Вакуольна дистрофія епітелію гранулярної протоки (1). Забарвлення гематоксином та еозином. Збільшення x1000.

Обговорення результатів. Хронічна наркотична інтоксикація супроводжується значними ураженнями органів травної системи. Наявність карієсу, що характеризується дистрофією пульпи, склероз судин ясен та виникнення гострих ерозій слизової оболонки шлунку – ці симптоми з боку

травної системи часто спостерігаються у наркозалежних осіб [12]. У літературі трапляються повідомлення про вплив опіоїдів на органи ротової порожнини, зокрема, на язык та компоненти пародонту, що характеризуються значними порушеннями трофіки складових, розвитком застійних явищ і прогресування ознак гіпоксії тканин [13]. У нашій експериментальній роботі ми спостерігали схожі структурні зміни піднижньощелепної залози, зокрема, дисциркуляторні процеси, що супроводжувались стазом і дилатацією судинного русла, дистрофічні та некротичні зміни кінцевих білкових та змішаних секреторних відділах тощо. Такі зміни структурної організації піднижньощелепної залози можуть стати причиною дисбалансу кількісного і якісного складу слини і, як наслідок цього, порушення гомеостазу ротової порожнини та верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.

Висновки. Результати проведеного дослідження демонструють негативний вплив довготривалої дії опіоїду на структурну організацію піднижньощелепної залози і є схожими зі змінами інших органів та систем організму за тривалого впливу опіоїду. Пусковими і першочерговим механізмами у цьому процесі є дисциркуляторні явища з подальшим наростанням незворотних деструктивних змін. Дані наукової роботи мають широке практичне та теоретичне значення для морфологів, патоморфологів та стоматологів в аспекті розробки нових методів діагностики, профілактики та лікування патології слинних залоз у хворих на опіоманію та дають можливість встановити безпечні терміни використання «налбуфіну».

References:

1. Houry D, Adams J. Emergency Physicians and Opioid Overdoses: A Call to Aid Annals of Emergency Medicine. 2019; 74(3):436-8. doi: 10.1016/j.annemergmed.
2. Abdullah N, Altier C. TRPV1 and MOR working in tandem: implications for pain and opioids use. Neuropsychopharmacology. 2020; 45(1):225-6. doi: 10.1038/s41386-019-0516-3.
3. Blyshchak NB. Morfolohichni osoblyvosti pidnyzhnoshchelepnoi zalozy shchuriv v normi ta pry eksperymentalnomu tsukrovomu diabeti [avtoref. dys.] Ivano-Frankivsk: DVNZ «Ivano-Frankiv. nats. med. Un-t» MOZ Ukrainy. 2018. 20 p.
4. Biletskyi DP. Morfofunktsionalni zminy pryvushnoi slynnoi zalozy v umovakh zahalnoi dehidratsii u vikovomu aspekti (anatomo-eksperymentalne doslidzhennia) [avtoref. dys.] Sumy: «Sum DU» MOZ Ukrainy. 2019. 19 p.
5. Hasiuk NV, Yeroshenko GA, Tsukanov DV, Yemetz LV. Osoblyvosti reaktyvnykh zmin v pidshchelepni slynnoi zalozii, initsiiovanykh vvedenniam platyfilinu ta prozerynu. Klinichna stomatolohiia. 2019; 1:52-9. Available from: <https://doi.org/10.11603/2311-9624.2019.1.10148>
6. Yeroshenko HA, Shevchenko KV, Kramarenko DR, Vilkhova OV, Yachmin AI. Dysfunktsiia slynnykh zaloz – aktualna medyko-sotsialna problema. Visnyk problem biolohii i medytsyny. 2019; 2; 1(150):22-6.
7. Plein LM, Rittner HL. Opioids and the immune system—friend or foe. Br. J. Pharmacol. 2018; 175(14):2717-25. doi: 10.1111/bph.13750\

8. Ivasivka K, Paltov E, Kryvko Yu. The Influence of Opioid Molecules on the Pathomorphological Disorganization of Bodies and Systems. *World Science*. 2019; 2, 8(48):33-9. doi:10.31435/rsglobal_ws/31082019/6635
9. Podoliuk MV, Vilkhova IV, Mateshuk-Vatseba LR. Morfometrychna kharakterystyka anhiioarkhitektoniky slizovoi obolonky matkovoi truby v normi ta za umov vplyvu opioida v eksperymenty. *Pratsi NTSh Medychni nauky*. 2020; 59(1):69-79.
10. Brown JE, Prim Dent J. Salivary Gland Diseases: Presentation and Investigation. 2018; 7(1):48-57. doi:10.1308/205016818822610280. PMID: 29609671
11. Onysko RM, Paltov YeV, Fik VB, Vilkhova IV, Kryvko YuLa, Yakymiv NIa, Fitkalo OS. vynakhidnyky; Lvivskyi natsionalnyi medychnyi universytet imeni Danyla Halytskoho patentovlasnyk. Sposib modeliuvannia fizychnoi opioidnoi zalezhnosti u shchuriv. Patent Ukrainy – № u201207124. 2013 sichnia 10.
12. Petrushanko TO, Boichenko OM, Popovych IYu, Gryshchenko VV. The state of oral cavity in the drug-dependent patients. *World of medicine and biology*. 2021; 3(77):148-151. doi: 10.26724/2079-8334-2021-3-77-148-151.
13. Fik VB, Kovalyshyn OA, Paltov YeV, Kryvko YuLa. Ultrastruktura tkany parodonta naprykintsi druhoho tyzhnia eksperymentalnoho opioidnoho vplyvu. *World Science*. 2019; 8((48)2):49-53. doi: 10.31435/rsglobalws/31082019/6638

UDC 611.316:615.212.7]-019-076.4

MICROSTRUCTURAL ORGANIZATION OF THE SUBMANDIBULAR GLAND UNDER CONDITIONS OF 5-WEEK OPIOID INFLUENCE

M.M. Mykhalevych, M.V. Podolyuk, K.A. Kyryk,
M.N. Tsytovskyi

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University,
Medical faculty, Department of Normal Anatomy,
Lviv, Ukraine,
ORCID ID: 0000-0002-7676-4811,
e-mail: labykmarta@gmail.com;
ORCID ID: 0000-0003-3490-8976,
e-mail: mariapodolyuk@gmail.com;
ORCID ID: 0000-0002-6926-4894,
e-mail: morfologiya@gmail.com;
ORCID ID: 0000-0002-2183-4624,
e-mail: Tsytovskyi@gmail.com*

Abstract. The use of opioids is an effective method of treatment for severe and acute pain; however, when they used inappropriately, in addition to their powerful pain-relieving properties, opioids cause significant side effects. The initial changes in the human body caused by the use of narcotic substances (opiates) are detected in the oral cavity, in particular, in the salivary glands. The

earliest manifestations of pathological changes in the oral cavity are caries, stomatitis, gingivitis, periodontitis and xerostomia. Based on the results of our research and the study of the effect of opioids on other organs, we can conclude that long-term use of opioids has a significant negative effect on the structure of the submandibular gland and homeostasis of the oral cavity as a whole. The presence of a number of unsolved questions regarding the problems of structural reconstruction of the salivary glands during the use of narcotic agents, as well as the possibility of selecting the most effective methods of treatment and prevention of salivary gland diseases determined the choice of this research topic.

Materials and methods. The research was performed on 15 mature, white, male rats with body weight 200–220 g, aged 4.5–6 months, which were kept under standard conditions at the vivarium of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University. Animals were divided into two groups: experimental and control. In the experimental group, animals (10 rats) were daily administered an opioid analgesic (nalbuphine) intramuscularly according to the following schedule: 1st week – 8 mg/kg, 2nd week – 15 mg/kg, 3rd week – 20 mg/kg, 4th week – 25 mg/kg, V week – 30 mg/kg. Controls were 5 rats that were injected with 0.9% sodium chloride solution in a volume of 1 ml for 5 weeks. We used the histological method to conduct the research.

Results. Damage to the organs of the oral cavity and the submandibular gland, in particular, is an element of comorbid pathology caused by long-term use of opioids. During the 5-week administration of the opioid, we observed irreversible destructive changes in the structural organization of the submandibular gland, which was characterized by the dilation of the vessels of the microcirculation, dystrophic and necrotic changes of the final serous and mucous secretory acini, necrosis of serocytes. Such pathological processes in the structural organization of the submandibular gland can cause an imbalance in the quantitative and qualitative composition of saliva and, as a result, a violation of the homeostasis of the oral cavity and the upper parts of the gastrointestinal tract.

Conclusions. The results of the research demonstrate the negative impact of long-term opioid exposure on the structural organization of the submandibular gland and are similar to changes in other organs and body systems during long-term opioid exposure. The damage to microcirculation vessels is the starting and primary mechanisms in this process with the subsequent increase of irreversible destructive changes of the submandibular gland. The data of the scientific work have a wide practical and theoretical significance for morphologists, pathomorphologists and dentists in the aspect of developing new methods of diagnosis, prevention and treatment of salivary gland pathology in patients with opiomania and make it possible to establish safe terms of use of «nalbuphine».

Keywords: submandibular gland, salivary glands, opioid.

Стаття надійшла в редакцію 02.02.2023 р.

Стаття прийнята до друку 16.03.2023 р.