

**МІКРОСТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ ПАРОДОНТУ ЗА УМОВ  
КОМПЛЕКСНОЇ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ  
НА ТЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДЕСЯТИТИЖНЕВОГО  
ОПІОЇДНОГО ВПЛИВУ**

**В. Б. Фік<sup>1</sup>, М. В. Подолюк<sup>2</sup>, Р. М. Матківська<sup>3</sup>, Г. М. Дмитрів<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького;  
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69;

тел. 0672534321, e-mail: fikvolodymyr@ukr.net;

<sup>2</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького;  
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69;

тел. 0679041138, e-mail: mariapodolyk1979@gmail.com;

<sup>3</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця;  
01601, м. Київ, бульвар Тараса Шевченка, 13;

тел. 0973076751, e-mail: rujena011279@gmail.com;

<sup>4</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького;  
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69;

тел. 0977589252, e-mail: dmytriv.galinna@gmail.com.

З метою розробки адекватної схеми медикаментозної корекції ушкоджень тканин пародонтального комплексу на тлі тривалої дії опіоїдного анальгетика налбуфін проведено експериментальні дослідження з використанням лікарських засобів пентоксифіліну і цефтріаксону. Дослідження проведено на щурах-самцях (24), які були розподілені на 3 групи. I група – контрольна. II група – введення щурам опіоїдного анальгетика у зростаючих дозах упродовж 10 тижнів, де початкова доза становила – 0,212 мг/кг, 9-10 тижні – 0,283 мг/кг. III група – введення пентоксифіліну (7-10 тижні) і цефтріаксону (9-10 тижні) у дозуванні 2,86 мг на тлі 10-тижневого опіоїдного впливу (від 0,212 до 0,283 мг/кг). Для проведення гістологічних досліджень здійснювали забір фрагментів зубощелепного сегменту щурів, із застосуванням комплексної декальцинації твердих тканин зубного органа. Проведені мікроскопічні дослідження у тварин при 10-тижневій дії опіоїду вказували на виражені запально-дистрофічні зміни в тканинах пародонту, які проявлялися некротичними змінами у слизовій оболонці ясен, дистрофічним ушкодженням періодонту та судинними розладами. Медикаментозна корекція пентоксифіліном і цефтріаксоном на тлі десятитижневої дії опіоїду зумовлювала протективний вплив на мікроструктурну організацію тканин пародонту щурів. Хоча, повного відновлення структур пародонта у порівнянні з контролем не відбувалося, однак, застосування

---

*етіопатогенетичного лікування сприяло певній стабілізації проявів запального процесу. Результати досліджень свідчили, що застосування пентоксифіліну і цефтріаксону запобігало генералізованому прогресуванню дистрофічних змін у пародонті при довготривалій дії опіоїду, порівняно з виявленими патологічними змінами в тканинах пародонту у тварин за умов десятитижневого введення опіоїда без використання коригуючого впливу.*

**Ключові слова:** *тканини пародонту, щури, опіоїд, корекція, мікроскопічні дослідження.*

## **Вступ**

Основу знеболювальної терапії при багатьох патологічних станах становлять препарати опіоїдного ряду, які мають широке застосування у сучасній медицині [1]. До відносно нової генерації опіоїдних анальгетиків відноситься препарат налбуфін, якому властива висока анальгетична активність, яка пов'язана з агоністичною дією на κ-рецептори та антагоністичною дією на μ-рецептори [2]. Однак, поряд із досягненням ефекту знеболення, довготривале використання опіоїдів обумовлює uzалежнення та негативні медико-соціальні наслідки [3, 4]. Необхідно також враховувати залежність фармакологічного ефекту від дозування препарату, від чого залежить вплив опіоїдного середника на метаболізм, зумовлюючи особливості механізмів патогенезу в різних органах і системах [5, 6, 7, 8, 9].

Слід відмітити, що зловживання наркотичних речовин провокує розвиток специфічних змін тканин і органів ротової порожнини із прогресуванням агресивних форм захворювань пародонту [10, 11]. З метою підвищення ефективності лікування наркозалежних осіб, ряд авторів рекомендують застосовувати етіотропну та патогенетичну терапію [5, 12, 13]. З метою зменшення рівня мікробної колонізації у ротовій порожнині при розвитку та прогресуванні запальних захворювань пародонту, доцільним вважають застосовувати антибактеріальну терапію [11]. При розвитку запального процесу комплексна терапія повинна також містити патогенетичні лікарські засоби, зокрема, препарат пентоксифілін, якому властиво широкий спектр дії [14]. Оскільки у фаховій літературі відсутні дані щодо структурної реорганізації тканин пародонтального комплексу на тлі тривалої дії опіоїдного анальгетика налбуфін, а також коригувального впливу патологічних змін, які виникають за таких умов, вважали за доцільне провести емпіричні дослідження з метою розробки адекватної схеми медикаментозної корекції.

## **Постановка проблеми**

Дослідити особливості мікроструктурної реорганізації складових компонентів пародонту при застосуванні пентоксифіліну і цефтріаксону на тлі десятитижневого експериментального опіоїдного впливу.

### **Методика проведення досліджень**

Дослідження проведено на 24 білих, безпородних щурах-самцях, масою 160 – 255 г, віком 4,5 – 7,0 місяців. В експерименті тварин розподілили на три групи. У I (контрольній) групі щурам (6) вводили фізрозчин NaCl. II група – упродовж 10 тижнів здійснювали внутрішньом'язові ін'єкції тваринам (9) опіоїдного анальгетика налбуфін. В експерименті застосовано середню разову терапевтичну дозу в перерахунку для щура, а також з врахуванням середнього показника маси тіла щурів. Початкова доза налбуфіну упродовж 2 тижнів становила 0,212 мг/кг; на 3-4 тижнях дозу збільшили до 0,225 мг/кг; впродовж 5-6 тижнів – 0,252 мг/кг; на 7-8 тижнях доза становила 0,260 мг/кг; упродовж 9-10 тижнів – 0,283 мг/кг. У III групі тваринам (9) паралельно з введенням зростаючих доз налбуфіну упродовж 10 тижнів (0,212-0,283 мг/кг), застосували препарати пентоксифілін і цефтріаксон. Внутрішньом'язові ін'єкції периферичного вазодилататора пентоксифіліну здійснювали упродовж 4 тижнів (7-10 тижні), у дозуванні 2,86 мг для однієї тварини середньою масою тіла 200 г. Антибактеріальний засіб для системного застосування цефтріаксон вводили внутрішньом'язево упродовж 11 діб (9 – 10 тижні) в дозі еквівалентній для щура, яка складала 2,86 мг. Тварин утримували в стандартних умовах віварію і всі досліди проведені із дотриманням положень “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” [Стразбург, 1985] та згідно рішення Комісії з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 5 від 24.05.2021). Для проведення гістологічних досліджень здійснювали забір фрагментів зубощелепного сегменту щурів, зрізи (0,5–1,0) см проводили у сагітальній площині. Застосовано комплексну декальцинацію твердих тканин зубного органа в 18% розчині соляної кислоти упродовж 4 діб. Препарати для світлооптичного дослідження готували за загальноприйнятою методикою із використанням барвників гематоксиліну, еозину та азану за методом Гейденгайна.

### **Виклад основного матеріалу**

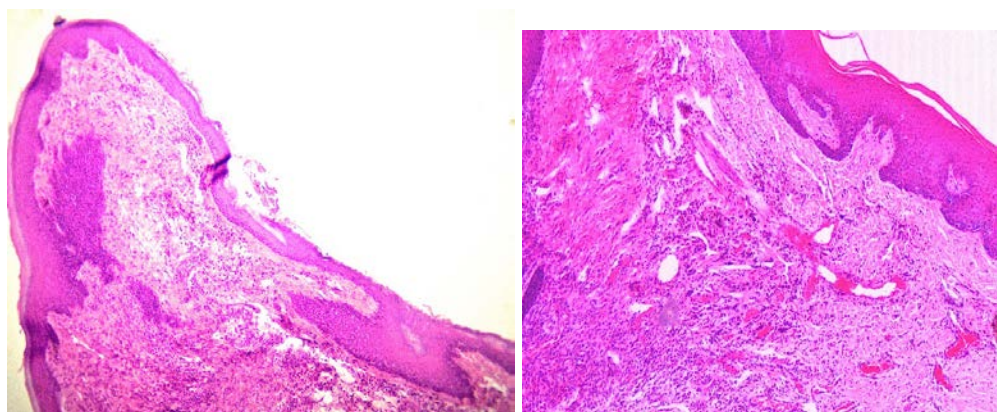
При гістологічних дослідженнях пародонту контрольної групи щурів встановлено, що слизова оболонка була представлена вільною та прикріпленою частинами ясен, де визначали епітеліальну і власну пластинки. Епітелій вільної частини ясен – багатошаровий плоский зроговілий, шари клітин чітко стратифіковані. Прикріплена частина ясен щурів переважно була вистелена незроговілим епітелієм. У власній пластинці розрізняли сосочковий і сітчастий шари. Кровопостачання ясен забезпечувалося поверхневою і глибокою сітками. В періодонті визначали маргінальний і апікальний відділи. Гемомікросудини були помірно кровонаповненими.

На основі проведених гістологічних досліджень у II групі тварин, наприкінці десятого тижня опіоїдного впливу встановлено виражені запально-дистрофічні зміни в тканинах пародонту. В епітеліальній пластинці прогресували ознаки ерозування, виразкування, а також некротичні зміни, які на мікроструктурному рівні проявлялися явищами апоптозу епітеліоцитів на різних стадіях. У власній пластинці домінували ознаки фібриноїдного набряку та некрозу, що супроводжувалося формуванням гнійних абсцесів. Руйнування епітеліального прикріплення і циркулярної зв'язки призводило до утворення глибоких пародонтальних кишень. На значних ділянках візуалізували дифузне відшарування колагенових волокон від окістя зубної комірки, а також вакуолізацію міжклітинної речовини періодонту. У сполучній тканині відмічали виражені судинні розлади (множинний ангіоматоз, стаз з агрегацією еритроцитів, запустіння просвіту судин, дилатація венул, кровововиливи), що свідчило про суттєві порушення трофіки структурних компонентів пародонту.

Гістологічні дослідження у III групі тварин показали, що комплексне застосування препаратів пентоксифіліну і цефтріаксону призводило до часткового відновлення компонентів пародонту, однак, мікроструктурні зміни були більш вираженими у порівнянні з контрольною групою тварин. Епітеліальна пластинка слизової оболонки ясен переважно стоншувалася, подекуди визначали поодинокі дрібні ерозії та ділянки десквамації. Місцями спостерігали незначне ущільнення епітелію. Роговий шар був суттєво потоншений, із осередковим збільшенням рядів рогових лусочок. На окремих ділянках епітелію ясен шари клітин невиразно диференційовані, без ознак характерної проліферації у сполучну тканину. Епітеліальні гребінці переважно були згладженими, подекуди відсутніми (рис. 1).

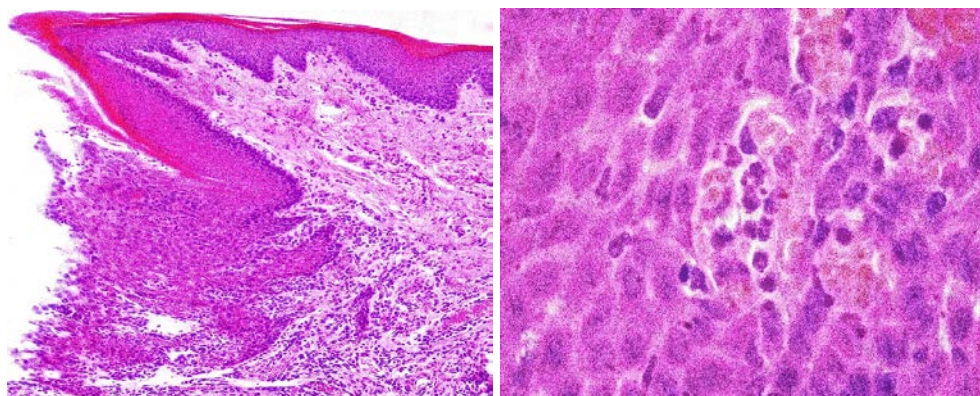
У ясенній борозні визначали потоншення та явища зроговіння епітелію на всій протяжності. Однак, використання пентоксифіліну та цефтріаксону на тлі довготривалої дії опіоїду певною мірою покращувало морфологічну організацію епітеліального пласту ясенної борозни, зменшувалася кількість дистрофічно змінених клітин, а також відмічали відновлення епітелію в ділянках його виразкування, де визначали нечітку диференціацію шарів епітеліоцитів, нейтрофіли та появу грануляційної тканини, де візуалізувалися гемокапіляри (рис. 2). У більшості випадків визначали порушення фіксації епітелію прикріплення та осередкове відшарування циркулярних волокон періодонту від цементу кореня зуба, однак, формування пародонтальних кишень не відмічали.

В межах сосочкового і сітчастого шарів власної пластинки слизової оболонки ясен відмічали залишкові явища набрякового процесу, із осередковою дезорганізацією волокон та дифузною поліморфноклітинною інфільтрацією. Сполучнотканинні сосочки в основному були широкими, згладженими чи відсутніми на окремих ділянках, що свідчило про залишкові явища трансудації рідини у сполучну тканину внаслідок застійних явищ та підвищеної проникності стінок судин (рис. 1, 2).



- а) Потоншення та ерозування епітелію, осередковий набряк. Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб. x100;  
 б) Десквамація епітелію ясен, набряк у власній пластинці, ознаки стазу. Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб. x200.

Рис. 1. Тканини пародонту щура



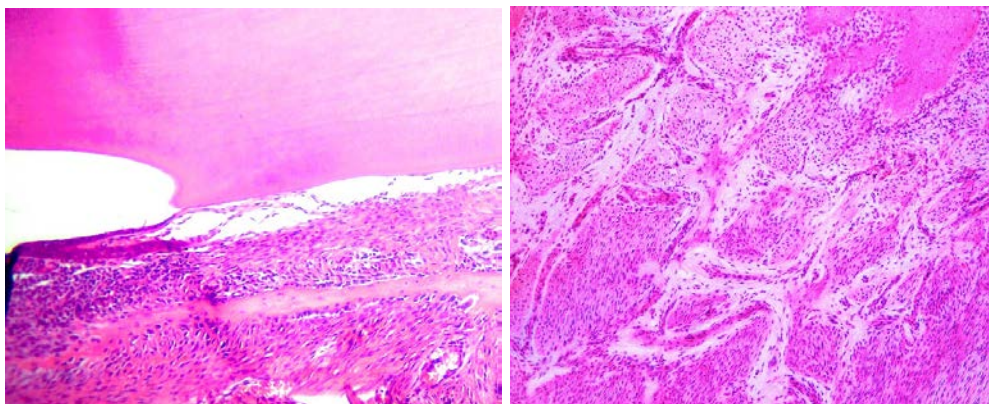
- а) Грануляційна тканина в ділянці виразки епітелію ясенної борозни. Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб. x200;  
 б) Гемокapіляри грануляційної тканини. Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб. x1000.

Рис. 2. Тканини пародонту щура

При цьому слід зазначити, що після проведеної експериментальної корекції препаратами на тлі десятиденної дії опіюду, в сполучнотканинній пластинці відмічали слабо позитивну динаміку, яка полягала у покращенні її структуризації. Чітко визначалися пучки колагенових волокон, значно зменшувався набряк сполучної тканини, місцями менш вираженою була гістолейкоцитарна інфільтрація. У гемомікросудинах визначали стаз, повнокров'я та діapedезні крововиливи (рис. 1-3). Таким чином, застосування пентоксифіліну та цефтріаксону сприяло пролон-

гації розладів гемомікроциркуляції у пародонті, які не мали вираженого системного характеру, при порівнянні з судинними розладами у тканинах пародонту на тлі десятиденної дії опіюду в II групі тварин.

У складових компонентах періодонту повного відновлення не спостерігали. В ділянці маргінального періодонту визначали порушення фіксації циркулярних волокон, із осередковим відшаруванням від цементу кореня зуба. У межах апікального періодонту спостерігали прояви мукоїдного набряку, розволокнення та нечисленні запальні інфільтрати (рис. 3).



- а) Ясенна борозна, дефрагментація волокон періодонту. Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб. x200;  
 б) Мукоїдний набряк, дилатація венул. Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб. x400.

Рис. 3. Тканини пародонту щура

Проте, виражених ознак деструкції колагенових волокон чи пошкодження міжклітинної речовини не відмічали. Підтвердженням цьому слугувало відсутність проявів формування патологічних пародонтальних кишень, які відмічали у тварин II групи, що свідчило про повільне відновлення архітектоніки колагенових волокон маргінального періодонту в щурів III групи. Застосована комплексна експериментальна терапія сприяла нормалізації периферичного кровообігу у складових структурах періодонту. Відмічено сповільнення процесів порушення реологічних властивостей крові, а саме, не відмічали явищ тромбозу, сладжування формених елементів крові, а також виражених ознак руйнування стінок судин. При цьому, на мікроскопічних препаратах візуалізували кровонаповнені судини, ознаки капілярного стазу та дилатації венул (рис. 3).

Згідно отриманих нами даних, очевидним є те, що при застосуванні пентоксифіліну і цефтріаксону на тлі хронічного опіюдного впливу, спостерігалася поступова динаміка відновлення структурних компонен-

тів пародонту щурів. У порівнянні з 10-тижневим уведенням опіюду без застосування корекції, на мікроструктурному рівні у тварин III групи виявляли менш виразні ознаки деструкції складових компонентів пародонту, зокрема, зменшення поверхні десквамації та загоєння виразок епітелію ясен щурів. У ділянці ясенного краю, яка є найбільш вразливою при прогресуванні запального процесу, на препаратах не виявляли дифузного ураження епітелію прикріплення і циркулярних волокон періодонту, що унеможливило формування глибоких пародонтальних кишень. Спостерігалася тенденція до зменшення набрякового процесу, не визначалися осередки некрозу у сполучній тканині пародонту. Виявлені явища мукоїдного набряку в межах апікального періодонту свідчили про поверхневе ушкодження сполучної тканини, що є зворотнім процесом при розвитку судинно-стромальної дистрофії. Слабопозитивну динаміку відмічали і в судинному руслі пародонту, що зумовлювало поступове відновлення мікроциркуляції. Це співставляється з даними літератури, оскільки при розладах мікроциркуляції патогенетично доцільним є використання пентоксифіліну, фармакологічний ефект якого обумовлений протишемічною, антиоксидантною і протизапальною дією [14]. Поряд з цим, у зв'язку з великим різноманіттям механізмів колонізації та вірулентністю патогенних мікроорганізмів у різних біотопах, обґрунтованим є застосування антибактеріального засобу [12]. Таким чином, результати дослідження дають підстави стверджувати, що використання в експерименті комплексного етіопатогенетичного лікування зумовлювало поступове відновлення тканин пародонту щурів, що свідчило про фармакодинамічну і фармакокінетичну сумісність застосованих лікарських засобів

### **Висновки**

Медикаментозна експериментальна корекція пентоксифіліном і цефтріаксоном на тлі десятитижневої дії опіюду зумовлювала протективний вплив на мікроструктурну організацію тканин пародонта.

Повного відновлення структур пародонта у порівнянні з контролем не відбувалося, однак, застосування етіопатогенетичного лікування сприяло певній стабілізації проявів запального процесу.

Комплексне застосування пентоксифіліну і цефтріаксону запобігало генералізованому прогресуванню дистрофічних змін при довготривалій дії опіюду, порівняно з патоморфологічними змінами, які виявляли у тварин за умов десятитижневого введення опіюда без використання коригуючого впливу.

### *Література*

1. Slat S, Yaganti A, Thomas J, Helminski D, Heisler M, Bohnert A, Lagisetty P. Opioid Policy and Chronic Pain Treatment Access Experiences: A

- 
- Multi-Stakeholder Qualitative Analysis and Conceptual Model. *Journal of Pain Research*. 2021; 14.: 1161–1169. DOI: 10.2147/JPR.S282228.
2. Davis MP, Fernandez C, Regel S, McPherson ML. Does nalbuphine have a niche in managing pain? *Journal of Opioid Management* 2018; 14(2):143-151. DOI: 10.5055/jom.2018.0441
  3. Béliveau A, Castilloux AM, Tannenbaum C, Vincent P, de Moura CS, Bernatsky S, Moride Y. Predictors of long-term use of prescription opioids in the community-dwelling population of adults without a cancer diagnosis: a retrospective cohort study. *CMAJ Open*. 2021;;9(1):E96-E106. doi: 10.9778/cmajo.20200076.
  4. Cohen B, Ruth LJ, Preuss CV. Opioid Analgesics. 2021 Oct 18. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 29083658.
  5. Arora PC, Ragi KGS, Arora A, Gupta A. Oral Health Behaviour and Treatment Needs among Drug Addicts and Controls in Amristar District: A Case-controlled Study. *Journal of Neurosciences in Rural Practice* 2019; 10(02): 201-206. DOI: 10.4103/jnrp.jnrp\_309\_18
  6. Azadfard M, Huecker MR, Leaming JM. Opioid Addiction. 2021 Aug 26. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 28846246.
  7. Fik VB, Paltov EV, Kryvko YY. Morphofunctional peculiarities of the periodontal tissue under conditions of simulated eight-week opioid effect. *Deutscher Wissenschaftscherold German Science Herald*. 2018; 1:14-17. DOI:10.19221/201814
  8. Paltov EV, Kovalyshyn OA, Fik VB, Kryvko YYa, Podoliuk MV, Holeyko MV. Pathomorphological changes in rats retinal layers at the end of the twelfth week of experimental opioid influence. *International Academy Journal Web of Scholar*. 2019; 4(34):19-22. DOI:10.31435/rsglobal\_wos/30042019/6444
  9. Richardson MG, Raymond BL. Lack of Evidence for Ceiling Effect for Buprenorphine Analgesia in Humans. *Anesth Analg*. 2018;127(1):310-311. doi: 10.1213/ANE.0000000000003368. PMID: 29624528.
  10. Furdychko AI, Ilchyshyn MP, Fedun IR, Barylyak AYa, Slaba OM, Khoroz LM. Periodontal status in patients with diseases of hepatobiliary system, patients with diseases of hepatobiliary system, burdened with tobacco and drug addiction . *Wiadomości Lekarskie* . 2020; 3(LXXIII): 517-520. DOI: 10.36740/WLek202003121.
  11. Hegazi F, Alhazmi H, Abdullah A, Alamer N, Nelson J, Aldosari M, et al. Prevalence of oral conditions among methamphetamine users: NHANES 2009-2014. *J Public Health Dent*. 2021;81(1):21-28. doi: 10.1111/jphd.12389
  12. Hartnett KP, Jackson KA, Felsen C, McDonald R, Bardossy AC, Gokhale RH, Kracalik I, Lucas T, McGovern O, Van Beneden CA, Mendoza M,



- Bohm M, Brooks JT, Asher AK, Magill SS, Fiore A, Blog D, Dufort EM, See I, Dumyati G. Bacterial and Fungal Infections in Persons Who Inject Drugs - Western New York, 2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019;68(26):583-586. doi: 10.15585/mmwr.mm6826a2
13. Sun D, Ye T, Ren P, Yu S. Prevalence and etiology of oral diseases in drug-addicted populations: a systematic review. Int J Clin Exp Med 2018;11(7):6521-6531 www.ijcem.com /ISSN:1940-5901/IJCEM0075796
14. Annamaraju P, Baradhi KM. Pentoxifylline. 2021 Aug 22. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 32644522.

*Стаття надійшла до редакційної колегії 10.05.2022 р.*

### **MICROSTRUCTURAL ORGANIZATION OF PERIODONTIUM UNDER CONDITIONS OF COMPLEX CORRECTION AGAINST THE BACKGROUND OF EXPERIMENTAL TEN-WEEK OPIOID EXPOSURE**

**V. B. Fik<sup>1</sup>, M. V. Podoliyk<sup>2</sup>, R. M. Matkivska<sup>3</sup>, G. M. Dmytriv<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>*Danylo Halytsky Lviv National Medical University;*

*79010, Lviv, st. Pekarska, 69;*

*ph. 0672534321, e-mail: fikvolodymyr@ukr.net;*

<sup>2</sup>*Danylo Halytsky Lviv National Medical University;*

*79010, Lviv, st. Pekarska, 69;*

*ph. 0679041138, e-mail: mariapodolyk1979@gmail.com;*

<sup>3</sup>*O. O. Bogomolets National Medical University;*

*01601, Kyiv, Taras Shevchenko boul., 13;*

*ph. 0973076751, e-mail: rujena011279@gmail.com;*

<sup>4</sup>*Danylo Halytsky Lviv National Medical University;*

*79010, Lviv, st. Pekarska, 69;*

*ph. 0977589252, e-mail: dmytriv.galina@gmail.com.*

*In order to develop an adequate scheme of drug correction of periodontal tissue damage on the background of long-term action of the opioid analgesic nalbuphine, experimental studies were performed using the drugs pentoxifylline and ceftriaxone. The study was performed on male rats (24), which were divided into 3 groups. And the group is a control group. Group II – administration to rats of opioid analgesic in increasing doses for 10 weeks, where the initial dose was – 0.212 mg / kg, 9-10 weeks – 0.283 mg / kg. Group III – administration of pentoxifylline (7-10 weeks) and ceftriaxone (9-10 weeks) at a dosage of 2.86 mg against a 10-week opioid effect (from 0.212 to 0.283 mg / kg). For histological examinations, fragments of the dental segment of rats were collected using complex decalcification of the hard tis-*

---

*sues of the dental organ. Microscopic studies in animals at 10 weeks of opioid action indicated pronounced inflammatory-dystrophic changes in periodontal tissues, which were manifested by necrotic changes in the mucous membrane of the gums, dystrophic periodontal damage and vascular disorders. Drug correction with pentoxifylline and ceftriaxone on the background of ten weeks of opioid action led to a protective effect on the microstructural organization of periodontal tissues of rats. Although complete restoration of periodontal structures in comparison with the control did not occur, however, the use of etiopathogenetic treatment contributed to a certain stabilization of the inflammatory process. The results showed that the use of pentoxifylline and ceftriaxone prevented the generalized progression of dystrophic changes in the periodontium with long-term opioid action, compared with the detected pathological changes in periodontal tissues in animals under ten weeks of opioid administration without corrective action.*

**Key words:** *periodontal tissues, rats, opioid, correction, microscopic examinations.*