Міністерство охорони здоров'я України
Вінницький національний медичний університет
ім. М. І. Пирогова

ФІК ВОЛОДИМИР БОГУСЛАВОВИЧ

УДК: 611.311.018.73+616.31-008.87):615.212.7].08+615.03

СТРУКТУРНІ ЗМІНИ ТКАНИН ПАРОДОНТА ТА ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБІОЦЕНОЗУ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ПРИ ДІЇ ОПІОЇДА І ЇХ КОРЕКЦІЯ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

14.03.01 – нормальна анатомія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Вінниця – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України.

Офіційні опоненти:

– доктор медичних наук, професор **Гунас Ігор Валерійович**, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, професор кафедри анатомії людини;

– доктор медичних наук, професор **Жураківська Оксана Ярославівна,** Івано–Франківський національний медичний університет, професор кафедри анатомії людини;

– доктор медичних наук, професор **Цигикало Олександр Віталійович,** Буковинський державний медичний університет, завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології.

Захист дисертації відбудеться "21" вересня 2021 року об 11^{00} годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.02 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М. І. Пирогова (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Автореферат розісланий "20" серпня 2021 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради **І. М. Кириченко**

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Довготривале використання у клінічній практиці опіоїдних анальгетиків (ОА) при хронічному больовому синдромі залишається актуальною медико-соціальною проблемою (Dalal S., Bruera E., 2019; Béliveau A. et al., 2021; Slat S. et al., 2021). Ефективне знеболення опіоїдами є важливою складовою якісної медичної допомоги, але ці швидкоплинні тенденції викликають занепокоєння (Hurtado I. et al., 2020). ОА є певною мірою одіозними лікарськими засобами, оскільки вони мають потужний потенціал фізичної залежності вже після першого впливу на організм (Taqi M. M. et al., 2019). Популяційні аналізи показали суттєве зростання за останнє десятиріччя кількості призначень та споживачів опіоїдних рецептурних препаратів, що породило проблему лікарської залежності, аналогічної наркоманії, яка набула масштабів епідемії (Cragg A. et al., 2019; Bedene A. et al., 2020).

Використання опіоїдів при гострому болю може призвести до тривалого їх вживання, адже більшість осіб, які отримують більше 90 діб опіоїдну терапію, залишаються наркозалежними, у них формується стійка схильність до хронізації процесу, зокрема, в тканинах і органах ротової порожнини (РП) (Pang J. et al., 2017; Durand Z. et al., 2019; Schroeder A. R. et al., 2019; Béliveau A. et al., 2021; Erim D. et al., 2021). Особливої уваги заслуговують ОА із змішаним механізмом дії, зокрема, агоніст κ- і антагоніст μ – опіатних рецепотрів, препарат із діючою речовиною налбуфіну гідрохлориду (НГ), похідний морфінану, який має низку переваг фармакологічної дії та набув широкого застосування у медичній практиці (Kick B. L. et al., 2017; Prabhakaraia U. N. et al., 2017; Davis M.P. et al., 2018; Larsen D., Maani C.V., 2021; Liu X. et al., 2021). Поряд з цим, власне стоматологи посідають третє місце серед усіх лікарів за частотою призначень препаратів опіоїдного ряду (Stewart A. et al., 2017; Gupta N. et al., 2018; Lino P.A. et al., 2019). Отже, наркозалежні, як специфічна категорія пацієнтів, стали об’єктом всебічних наукових досліджень і в стоматології.

Аналіз сучасних наукові дані свідчать, що вплив наркотичних речовин на органи і тканини РП залишається недостатньо висвітленим (Федун І. Р., 2018; Бойченко О. М. та ін., 2019; Chaparro-Gonzalez N. T. et al., 2018). До теперішнього часу не цілком зрозумілий патогенез стоматологічних порушень у наркозалежних осіб, особливо на різних його стадіях (Евстратенко В. В., 2017). Вивчення патологічних змін пародонта в наркозалежних осіб є важливим, адже серед захворювань органів РП тканини пародонта посідають чільне місце, оскільки вони відображають вплив шкідливих чинників і порушення гомеостазу організму людини (Зубачик В. М., Федун І. Р., 2017; Yazdanian M. et al., 2020).

У фаховій літературі описані різноманітні патологічні прояви у РП опіоїдозалежних осіб, зокрема, карієс, ксеростомія, гінгівіт, швидкий розвиток пародонтита, втрата зубів тощо (Федун І. Р. та ін., 2020; Fraser A. D. et al., 2017; Shekarchizadeh H. et al., 2019). Існують також дані, що у наркозалежних патологічні стани у РП характеризуються уповільненим перебігом захворювання, а із збільшенням терміну вживання наркотичних речовин, у тканинах пародонта прогресують реакції запалення, склерозування, атрофії, суттєво змінюється

мікробіоценоз РП із збільшенням умовно-патогенної і патогенної мікробіоти (Евстратенко В. В., 2017). У прогресуванні пародонтита важливу роль відіграють біоплівки, де висівається понад 500 видів мікроорганізмів, а протимікробна терапія суттєво поліпшує стан пародонта (Савельєва Н. М., 2018; Бондар Т., 2020; Dana R. et al., 2018). У стоматологічній практиці на сьогодні немає стандартних схем лікування захворювань пародонта узалежнених осіб. Існує думка, що для досягнення позитивного результату терапії наркозалежних пацієнтів із захворюваннями пародонта лікувальний комплекс повинен містити засоби з антиоксидантними та судинно-укріплюючими властивостями (Федун І.Р., Зубачик В. М., 2018). За даними інших досліджень доцільно застосовувати імуномодулюючі препарати (Паталаха О. В., Лоскутова І. В., 2018).

Отже, вивчення структурної реорганізації компонентів пародонта та особливостей мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю при дії опіоїдного анальгетика НГ дозволять з'ясувати закономірності морфологічних змін у пародонті та зміни мікробного пейзажу біоплівки на різних термінах опіоїдного впливу. Результати таких досліджень стануть теоретичним підґрунтям для пошуку та апробації етіопатогенетичних лікарських засобів з метою корекції структурних змін у пародонті та дисбіозу у РП при дії опіоїдного середника, що є актуальною медико-біологічною проблемою.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану наукових досліджень Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького і є складовою комплексних науково-дослідних робіт кафедр нормальної анатомії та оперативної хірургії з топографічною анатомією «Структурна організація, ангіоархітектоніка та антропометричні особливості органів у внутрішньо- та позаутробному періодах розвитку, за умов екзо- та ендопатогенних факторів» (№ держреєстрації 0115U000041), а також «Морфо-функціональні особливості органів у пре- та постнатальному періодах онтогенезу, при впливі опіоїдів, харчових добавок, реконструктивних операціях та ожирінні» (№ держреєстрації 0120U002129). Здобувач є співвиконавцем вказаних НДР та виконавцем наукових досліджень щодо вивчення структурних змін пародонта та особливостей мікробіоценозу РП при опіоїдному впливі та їх корекції в експерименті.

Мета роботи. Встановити особливості морфологічної організації тканин пародонта та мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю в нормі, визначити закономірності їх порушення при експериментальному опіоїдному впливі на різних термінах, після його відміни та за умов медикаментозної корекції.

Завдання дослідження:

1. Визначити особливості мікро- і ультраструктурної організації та морфометричних показників складових компонентів пародонта, а також мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю білих щурів у нормі.
2. Дослідити зміни мікроструктурної перебудови та морфометричних показників компонентів пародонта на ранніх, віддалених і пізніх термінах експериментальної дії опіоїда упродовж 12-ти тижнів.
3. Виявити субмікроскопічні зміни у тканинах пародонта упродовж 12-тижневого експериментального опіоїдного впливу.

4. Визначити зміни мікробіологічного статусу в суббіотопі поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів на тлі опіоїдного впливу упродовж 12-ти тижнів.

5. З'ясувати особливості морфологічної реорганізації і морфометричних параметрів структур пародонта та мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю після відміни дії опіоїда на різних термінах.

6. Встановити особливості структурної перебудови у тканинах пародонта за умов застосування пентоксифіліну та цефтріаксону на тлі опіоїдного впливу, а також після його відміни.

7. Визначити зміни морфометричних показників компонентів пародонта за умов застосування пентоксифіліну та цефтріаксону на тлі дії опіоїда на різних термінах та після його відміни.

8. Встановити особливості мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю за умов застосування пентоксифіліну та цефтріаксону на тлі опіоїдного впливу та після його відміни.

Об'єкт дослідження – зміни структурних компонентів пародонта та мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів.

Предмет дослідження – утвори пародонта та мікробіоценоз поверхні зубів у ділянці ясенного краю за умов експериментального опіоїдного впливу та їх корекції пентоксифіліном і цефтріаксоном.

Методи дослідження: біологічне моделювання хронічного опіоїдного впливу, анатомічні (препарування), гістологічні, морфометричні, електронно-мікроскопічний, мікробіологічні, медикаментозна корекція пентоксифіліном і цефтріаксоном, статистичний аналіз.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше встановлено особливості якісних і кількісних морфологічних змін тканин пародонта на мікро- та ультраструктурному рівнях через 2, 4, 6, 8, 10 і 12 тижнів дії опіоїдного анальгетика НГ та наведено порівняльну характеристику морфологічних ознак тканин пародонта і морфометричних параметрів компонентів пародонта у нормі та при опіоїдному впливі.

Уперше виявлено особливості мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю упродовж 12-тижневого експерименту, при застосуванні середньої терапевтичної дози НГ та поступовому підвищенні його дозування. Надано статистичну порівняльну характеристику кількісного мікробного складу суббіотопу поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів у нормі та при введенні ОА упродовж 12 тижнів. З'ясовано певні взаємозв'язки між ступенем вираженості патологічного процесу у слизовій оболонці (СО) ясен та рівнем мікробної колонізації поверхні зубів у ділянці ясенного краю через 10 тижнів опіоїдного впливу, що засвідчило особливості впливу мікробних асоціацій дентальної біоплівки як етіологічного чинника у розвитку запального процесу, які відображали стан мікробіому РП загалом.

Уперше здійснено оцінювання впливу окремих ізолятів бактерій на основі виявлення їх факторів вірулентності при експериментальній дії опіоїда. Уперше проведено визначення антибіотикочутливості окремих ізолятів патогенних та умовно-патогенних видів бактерій, виділених з суббіотопу поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів через 6 і 10 тижнів експериментальної дії опіоїда. Встановлено,

що виділені ізоляти бактерій – потенційні збудники гнійно-запального процесу були більш високочутливими і чутливими до цефтріаксону (ЦФА).

Виявлено закономірності змін структурної організації тканин пародонта та мікробіоценозу суббіотопу РП при 4-тижневій відміні опіоїда через 6 і 10 тижнів експерименту.

Уперше з'ясовано, що застосування препарату з антигіпоксичною дією пентоксифіліну (ПФ) і антибактеріального засобу ЦФА зумовлює позитивний вплив та сприяє відновленню структурної організації компонентів пародонта і стану мікробіоценозу суббіотопу РП при введенні поступово зростаючих терапевтичних доз ОА та після його відміни у різні терміни експерименту.

Практичне значення одержаних результатів. Проведені дослідження поглиблюють та доповнюють відомості про особливості морфологічної організації пародонта та мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю при дії опіоїда у зростаючих терапевтичних дозах на ранніх, віддалених і пізніх термінах. Застосований спосіб моделювання хронічного опіоїдного впливу збільшує можливості оцінки тривалої дії ОА у зростаючих дозах на тканини пародонта і мікробіоценоз РП та дозволяє досліджувати закономірності розвитку і прогресування пародонтопатій та зміни якісного і кількісного складу мікробіоти поверхні зубів у ділянці ясенного краю, а також оптимізувати розробку патогенетично орієнтованих методів лікування. Доведена ефективність застосованої комплексної медикаментозної корекції етіопатогенетичного спрямування з використанням препаратів ПФ і ЦФА, яка засвідчила адекватний вибір оптимальної схеми лікування при тривалій експериментальній дії опіоїда на організм.

Під час виконання дисертації розроблені та апробовані у співавторстві два патенти на корисну моделі: "Спосіб комплексної декальцинації твердих тканин зубного органа" (№ 74952) та "Спосіб моделювання хронічного опіоїдного впливу" (№ 76565), які можуть широко використовуватись у практиці наукових досліджень. Одержані дані про структурну реорганізацію тканин пародонта та особливості мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю при опіоїдному впливі з наступним застосуванням ПФ і ЦФА в ролі коригуючих чинників є теоретичною основою для наступних експериментальних досліджень у морфології. Крім того, отримані результати можуть слугувати рекомендацією для лікарів про негативний вплив довготривалого застосування опіоїдів, а також при оцінці стану тканин пародонта з метою мікробіологічного обстеження узалежнених осіб для раннього виявлення патологічних змін у пародонті і дисбіотичних змін у РП та, відповідно, вчасного проведення лікувальних заходів.

Впровадження результатів дослідження. Результати наукової роботи впроваджені в освітній процес кафедр: нормальної анатомії, гістології, цитології та ембріології, оперативної хірургії з топографічною анатомією та мікробіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; анатомії людини ім. М. Г. Туркевича, анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Буковинського державного медичного університету; анатомії людини і гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського; нормальної та патологічної клінічної анатомії Одеського національного медичного університету; анатомії людини Івано-Франківського

національного медичного університету; анатомії людини і оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету; оперативної хірургії та клінічної анатомії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова; клінічної анатомії і оперативної хірургії Полтавського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним самостійним дослідженням. Автором проведений аналіз джерел літератури і пріоритетних розробок у даному напрямку дослідження, на основі чого визначена та обгрунтована тема роботи, сформульовано мету та завдання, визначено методи дослідження. Розроблено у співавторстві спосіб моделювання хронічного опіоїдного впливу, здійснено набір та проведено аналіз фактичного матеріалу. Автором виконані дослідження, статистичний аналіз отриманих даних, узагальнено та проаналізовано одержані результати, сформульовано висновки. На основі виконаних експериментальних досліджень, здобувачем самостійно написані та проілюстровані усі розділи дисертаційної роботи. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, викладені результати, які одержані автором у процесі виконання досліджень та повністю відображають зміст дисертації, а внесок автора є визначальним.

Апробація результатів дисертації. Основні наукові положення дисертації висвітлено та обговорено на засіданнях кафедри нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, а також оприлюднено на науково-практичних конференціях міжнародного та національного рівнів, зокрема: Natural Science Readings (м. Братислава, Словаччина, 18-21 травня 2017), Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine (м. Люблін, Польща, 28-29 квітня 2017), The development of medical sciences: problems and solutions (м. Брно, Чехія, 27-28 квітня 2018), Natural Science Reading (м. Сосновєц-Братислава, Словаччина, 18 травня 2018), Актуальні питання морфогенезу та ремоделювання тканин і органів у нормі та патології (м. Тернопіль, 20-21 вересня 2018), Індивідуальтна анатомічна мінливість органів та структур організму в онтогенезі (м. Чернівці, 13-15 вересня 2018), Medical sciences: history, the present time, the future, eu experience (м. Влоцлавек, Польща, 27-28 листопада 2019), Прикладні аспекти морфології експериментальних і клінічних досліджень (м. Тернопіль, 10-11 жовтня 2019), Теорія та практика сучасної морфології (м. Дніпро, 9-11 жовтня , 2019), III International Scientific and Practical Conference (м. Ліверпуль, Велика Британія, 6-8 листопада, 2019), Fundamental and applied research in the modern world (м. Бостон, США, 26-28 серпня 2020), The world of science and innovation (м. Лондон, Велика Британія, 14-16 січня 2021), VI International Scientific and Practical Conference (м. Мюнхен, Німеччина, 17-19 січня 2021).

Публікації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 39 наукових праць (з них 3 одноосібні), серед яких 24 статті у спеціалізованих наукових виданнях (12 – у фахових виданнях України та 12 – у зарубіжних періодичних виданнях, у тому числі 3 статті у журналі, що входить до наукометричної бази Web of Science та одна – в Scopus) та 13 публікацій у вигляді тез. Отримано два патенти України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою, загальним обсягом 393 сторінок (247 сторінок основного тексту). Робота

складається з анотації українською та англійською мовами, списку публікацій здобувача, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалу і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел – 412 (214 кирилицею та 198 латиницею), додатків. Дисертація ілюстрована 115 рисунками та 23 таблицями.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методи дослідження. Дослідження проведено на 308 білих статевозрілих нелінійних білих щурах-самцях, масою тіла 160–270 г, віком 4,5–7,5 місяців. В експерименті тварин розподілили на 3 основні групи: I група – 20 інтактних щурів; II групу складали 144 тварини, з них 108 щурів у різні терміни експериментальної дії НГ упродовж 12 тижнів (забір матеріалу здійснювався через 2, 4, 6, 8, 10 і 12 тижнів), та 36 контрольних тварин, яким уводили фізіологічний розчин. У кожній підгрупі налічувалось 24 тварини; III група – 144 тварини, з них 108 щурів перебувало на різних термінах опіоїдного впливу, після його відміни та корекції ПФ і ЦФА, а також 36 контрольних тварин, яким уводили фізіологічний розчин, що загалом складало 2 серії дослідів у 6 підгрупах тварин (24 тварини у кожній підгрупі). У першій серії дослідів, тривалістю 6 тижнів, тваринам здійснювали внутрішньом'язові ін'єкції НФ (упродовж 2 та 6 тижнів), а також проводили відміну НГ та медикаментозну корекцію, що становило 3 підгрупи. У другій серії дослідів III експериментальної групи, тривалістю 10 тижнів, тваринам здійснювали внутрішньом'язові ін'єкції НГ (упродовж 6 і 10 тижнів), а також проводили його відміну та медикаментозну корекцію, що теж становило 3 підгрупи (табл. 1).

Матеріали представленого дослідження розглянуті комісією з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 5 від 25.05.2015 року (етап планування), протокол № 5 від 24.05. 2021 року), яка встановила, що дослідження виконані з дотриманням положень "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1985), етичних вимог згідно наказу МОЗ України № 231 від 01.11.2000 року, "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах", ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), Закону України № 3447 – IV «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Для досягнення мети використано комплекс адекватних методів морфологічного дослідження, серед яких: біологічне моделювання хронічного опіоїдного впливу, анатомічні (препарування), гістологічні, морфометричні та електронномікроскопічний, а також мікробіологічні та застосовано комплексну медикаментозну корекцію ПФ і ЦФА, а також методи статистичного аналізу.

Для постановки моделі застосовано середнє значення терапевтичної дози налбуфіну гідрохлориду (препарат Налбуфін) 15 мг/70 кг, початкова доза становила 0,212 мг/кг. Що два тижні дозу тваринам збільшували, з метою введення максимальної разової дози для знеболення, яка застосовується в клінічних умовах (20 мг/70 кг). Препарат уводили внутрішньом'язово (розведення 0,9% розчином

натрію хлориду) щоденно одноразово в однаковий проміжок часу у 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, 7-8 тижнів – 0,260 мг/кг, 9-10 тижнів – 0,283 мг/кг, 11-12 тижнів – 0,3 мг/кг.

Таблиця 1

Характеристика матеріалу дослідження

Групи	Експериментальні підгрупи тварин	Методи дослідження (експеримент + контроль)	Усього
I група	Інтактні щури	20	20
II група: Щури на різних термінах дії опіоїда	1 підгрупа: 2 тижні опіоїд	18+6	24
	2 підгрупа: 4 тижні опіоїд	18+6	24
	3 підгрупа: 6 тижнів опіоїд	18+6	24
	4 підгрупа: 8 тижнів опіоїд	18+6	24
	5 підгрупа: 10 тижнів опіоїд	18+6	24
	6 підгрупа: 12 тижнів опіоїд	18+6	24
III група: Щури на різних термінах дії опіоїда, після його відміни та при застосуванні корекції	7 підгрупа: 2 тижні - опіоїд, 4 тижні - відміна опіоїда	18+6	24
	8 підгрупа: 2 тижні - опіоїд, 4 тижні - відміна опіоїда та введення ПФ (4 тижні) і ЦФА (11 днів)	18+6	24
	9 підгрупа: 6 тижнів- опіоїд, введення ПФ (4 тижні) і ЦФА (11 днів)	18+6	24
	10 підгрупа: 6 тижнів - опіоїд, 4 тижні - відміна опіоїда	18+6	24
	11 підгрупа: 6 тижнів - опіоїд, 4 тижні - відміна опіоїда та введення ПФ (4 тижні) і ЦФА (11 днів)	18+6	24
	12 підгрупа: 10 тижнів – опіоїд, введення ПФ (4 тижні) і ЦФА (11 днів)	18+6	24
Разом		308	308

Для проведення гістологічних і морфометричних досліджень пародонта попередньо проводили препарування з екзартикуляцією нижньої та ампутацією верхньої щелеп. Препарати фіксували у 10 % розчині формаліну упродовж 1 доби та проводили декальцинацію у 18 % розчині соляної кислоти упродовж 4 діб. Після чого проводили зрізи зубощелепного сегменту в сагітальній площині, матеріалом для дослідження слугували компоненти зубного органа. Забарвлення проводили гематоксиліном і еозином, а також азаном за Гейденгайном. Гістологічні препарати вивчали та фотографували під мікроскопом MICROmed XS-4130 зі збільшенням від х40 до х1000.

Для проведення морфометричних досліджень було зроблено серію знімків

отриманих гістологічних препаратів. Всі заміри проводили виключно із первинними, нередагованими знімками у форматі JPEG. Подальші лінійні заміри проводили із використанням програми ImageJv.1.51. Товщину шарів епітелію СО ясен заміряли із використанням ортогонального методу. Висоту сосочків та діаметри просвітів судин досліджували за допомогою лінійних замірів. Кількість замірів була зумовлена біологічною варіативністю показників, що контролювалось за допомогою коефіцієнта помилки дослідження, що є похідним коефіцієнту варіації.

Для електронномікроскопічного дослідження використовували шматочки м'яких тканин пародонта в ділянці ясенного краю щелеп, які фіксували у 2,5 % розчині глютаральдегіду, розведеного на фосфатному буфері (pH 7,36). Постфіксацію матеріалу здійснювали 2 % розчином чотириокису осмію, проводили дегідратацію та заливали у суміш епоксидних смол епон-аралдіту. Ультратонкі зрізи готували на ультрамікротомі УМТП–3М, контрастували в 2 % розчині уранілацетату, а потім – у цитраті свинцю. Вивчення і фотографування матеріалу проводили за допомогою електронного мікроскопа ПЕМ-100-01 (Україна) при збільшеннях на екрані мікроскопа від 1500 до 20000.

Мікробіологічні дослідження включали бактеріоскопічний та бактеріологічний методи, а також визначення антибіотикочутливості мікробних ізолятів диско-дифузійним методом. Матеріал із поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів у вигляді мазків наносили на предметне скло, фіксували над полум'ям пальника і фарбували за методом Грама. З метою одержання показника рівня мікробної колонізації, здійснювали забір каліброваною петлею первинного матеріалу (0,02 мл) і переносили до пробірки з ізотонічним розчином (1 мл). Таку процедуру повторювали 5 разів з даного суббіотопу. У лабораторії з пробірки відбирали по 0,2 мл матеріалу і засівали на 5 чашок Петрі з щільним поживним середовищем. У результаті підрахунку загальної кількості проростих колоній одержали кількісний показник у колонієутворюючих одиницях – КУО/мл. Для визначення чутливості виділених окремих ізолятів бактерій з поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів до антибіотиків, застосовано диско-дифузійний метод наприкінці 6 і 10 тижнів експериментального опіоїдного впливу. Антибіотикочутливість ізолятів бактерій визначали до ципрофлоксацину, цефазоліну і ЦФА.

З метою корекції структурних змін у пародонті при дії опіоїда, застосовували лікарський засіб з діючою речовиною пентоксифілін. Разова доза для однієї тварини становила 2,857 мг. Препарат тваринам уводили внутрішньом'язово, в об'ємі 0,3 мл (розведення у 0,9% розчині натрію хлориду) упродовж 4 тижнів (3-6 та 7-10 тижні) у III експериментальній групі. При проведенні коригувального впливу дисбіотичних змін у досліджуваному суббіотопі РП щурів при дії опіоїда, застосовано антибактеріальний засіб з діючою речовиною цефтріаксон. Нами обрана схема корекції антибіотиком: 11 діб, 1 г на добу. Разова добова доза для однієї тварини (середньою масою тіла 200 г) становила 2,86 мг. ЦФА вводили внутрішньом'язово в об'ємі 0,3 мл (розведення у 0,9% розчині натрію хлориду) наприкінці досліду (5-6 та 9-10 тижні) у III експериментальній групі тварин.

Отримані дані для подальшого статистичного аналізу проходили перевірку на нормальність розподілу шляхом обрахування коефіцієнтів асиметрії та ексцесу з

використанням критерію Шапіро-Уілка (рівень значущості $p<0,05$) та за допомогою графічних методів К-К графіку розподілу даних. Центральну тенденцію для всіх даних було представлено у вигляді M±SD (середнє значення ± стандартне відхилення). Для даних із нормальним розподілом для встановлення вірогідності різниці між двома групами тварин було використано двосторонній t-критерій. Для встановлення вірогідності різниці показників між трьома і більше групами тварин було використано дисперсійний аналіз ANOVA із пост-хок тестом Тьюкі для подальшого попарного порівняння. Якщо розподіл даних, за результатами перевірки, відрізнявся від нормального, то для встановлення вірогідності різниці між групами було використано непараметричні критерії – U-критерій Манна-Уітні для порівняння двох груп та H Краскела-Уолліса для трьох та більше незалежних груп із подальшим пост-хок аналізом із використанням тесту Дана з метою попарного порівняння. Всі статистичні обрахунки проводилися із використанням програмного забезпечення RStudio v. 1.1.442 та R Commander v.2.4-4. Графіки та таблиці створювались за допомогою програмного забезпечення Microsoft Office Excel.

Результати дослідження та їх обговорення. Під час мікроскопічних дослідженнях встановлено, що СО ясен щурів складалася з вільної та прикріпленої частин, у складі якої розрізняли епітеліальну і власну пластинки. Періодонт містив крайовий і верхівковий відділи, де в останьому виділяли білякістковий і білякореневий шари. У сполучній тканині (СТ) пародонта виявляли помірно кровонаповнені судини. Морфометричні показники товщини епітелію вільної частини ясен становили (144,20±22,43) мкм, товщини епітелію ясенної борозни (ЯБ) – (71,39±8,32) мкм, висоти сполучнотканинних сосочків – (59,35±5,56) мкм. Середні значення діаметрів просвітів артеріол становили (11,67±1,66) мкм, капілярів – (4,99±0,66) мкм та венул – (15,17±1,65) мкм. Для ультраструктури всіх ділянок епітеліальної пластинки СО ясен характерною була пошарова диференціація клітин, які містили чітко контуроване ядро, нешироким перинуклеарний простір, у цитоплазмі спостерігали чисельні органели та пучки тонофібрил. Періодонт сформований пучками колагенових волокон з прошарками пухкої СТ. У помірно кровонаповнених просвітах гемомікросудин переважно виявляли еритроцити. У суббіотопі поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів виявляли негемолітичні стрептококи (45,11±5,16 КУО/мл), грампозитивні неспорові палички (9,00±1,22 КУО/мл), грампозитивні спорові палички (9,00±1,12 КУО/мл), а також α-гемолітичні стрептококи (65,44±4,36 КУО/мл), коагулазонегативні стафілококи (10,33±3,67 КУО/мл), ентерококи (18,33±2,96 КУО/мл) та ешерихії (7,00±1,50 КУО/мл). При морфологічному дослідженні СО ясен пародонта щурів встановлено, що їх структурна організація ідентична будові людини (Будайчиев Г. М.-А., Доменюк Д. А., 2019; Guvva S. et al., 2017).

На ранніх термінах опіоїдного впливу (2–4 тижні) встановлено реактивні зміни у складових структурах пародонта. Мікроскопічно в епітелії ясен виявляли потовщення, явища гіперкератозу, десквамації, помірного акантозу, поодинокі ерозії, а також пошкодження епітеліального прикріплення та дезорганізацію волокон циркулярної зв'язки. Набряк у власній пластинці СО ясен супроводжувався зниженням висоти сполучнотканинних сосочків. Відмічали осередки відшарування колагенових волокон верхівкового періодонту від цементу кореня зуба. У

гемомікросудинах СТ пародонта візуалізували капілярний стаз, венозне повнокров'я, а також запустіння просвіту і набряк стінок судин.

Проведені гістологічні дослідження у віддалені терміни дії опіоїда (6–8 тижні) виявили виражені зміни у структурних компонентах пародонта. Епітеліальний шар ясен стоншувався, відмічали ерозії, поодинокі виразки та явища вакуольної дистрофії в епітеліоцитах, яка була передумовою розвитку хронічного запального процесу. Внаслідок порушення фіксації та цілісності епітеліального прикріплення, а також архітектоніки волокон циркулярної зв'язки, спостерігали ушкодження дна і поглиблення ЯБ. У власній пластинці слизової оболонки (ВПСО) ясен прогресували набрякові явища, формувався помірний фіброз, що слугувало реакцією на ізоляцію вогнища запального процесу. Через 8 тижнів виявляли прояви фібриноїдного набряку, який виникав внаслідок розпаду колагену, що призводило до дезорганізації складових компонентів СТ слизової оболонки ясен. У ділянці верхівкового періодонту візуалізували ознаки мукоїдного набряку, що свідчило про порушення білкового обміну в міжклітинній речовині та було проявом плазморагії, яка спричиняла дезорганізацію колагенових волокон і аморфного компоненту міжклітинної речовини. Внаслідок порушення адгезії та явищ вакуольної дистрофії, візуалізували відшарування волокон періодонту від окістя зубної комірки. Порушення мікроциркуляції зумовлювалося ознаками стазу, з агрегацією та аглютинацією еритроцитів у просвіті судин, дилатацією та підвищеною проникністю стінок судин, що призводило до осередкових крововиливів діапедезного характеру і, як наслідок, гіпергідратації та набряку СТ.

На пізніх термінах опіоїдного впливу (10–12 тижні) встановлено прояви дистрофічно-запального процесу та ознаки декомпенсації. В епітеліальному шарі переважали атрофічні зміни, спостерігали також некротичні зміни та явища апоптозу в епітеліоцитах. Руйнування епітеліального прикріплення і колагенових волокон циркулярної зв'язки із відшаруванням волокон періодонту від окістя зубної комірки призводило до прогресивного поглиблення ЯБ, що є важливим чинником проникнення мікроорганізмів і їх токсинів у підлеглі тканини пародонта та кровоносне русло. У ВПСО прогресували явища фібриноїдного набряку, що проявлялося деструкцією і руйнуванням колагенових волокон та свідчило про розпад білка зруйнованих клітин з формуванням дрібнозернистої маси. Через 12 тижнів спостерігали численні гнійні тільця, подекуди явища фібриноїдного некрозу сполучної тканини СО ясен. У СТ верхівкового періодонту візуалізували ознаки вакуольної дистрофії, мукоїдного набряку та відшарування колагенових волокон від окістя зубної комірки на значних ділянках. У ланках гемомікроциркуляторного русла (ГМЦР) виявляли множинний ангіоматоз, стаз з агрегацією формених елементів крові у їх просвіті, "сладж-феномен", а також руйнування стінок судин та осередкові крововиливи, що загалом вказувало на значні судинні розлади та прогресування ознак гіпоксії.

Проведений морфометричний аналіз підтверджував якісні мікроструктурні дослідження. На ранніх термінах опіоїдного впливу (2 – 4 тижні) морфометрично встановлено, що показники: товщини епітелію вільної частини ясен достовірно збільшувалися у 1,1 – 1,2 раза, товщини епітелію ЯБ у 1,1 раза, висоти сполучнотканинних сосочків зменшувалися – у 1,1 – 1,2 раза порівняно з контролем

(у всіх випадках $p<0,05$). Середні значення діаметра просвіту артеріол достовірно зменшувалися – у 1,3 раза через 2 тижні та – у 1,2 раза через 4 тижні, діаметра капілярів достовірно збільшувалися однаковою мірою у – 1,1 раза та діаметра венул у 1,2 – 1,3 раза (у всіх випадках $p<0,05$) (рис. 1, 2). Зміни морфометричних показників складових компонентів пародонта на ранніх термінах дії ОА можна розцінювати як первинну реакцію, що вказує на розвиток гострого запального процесу.

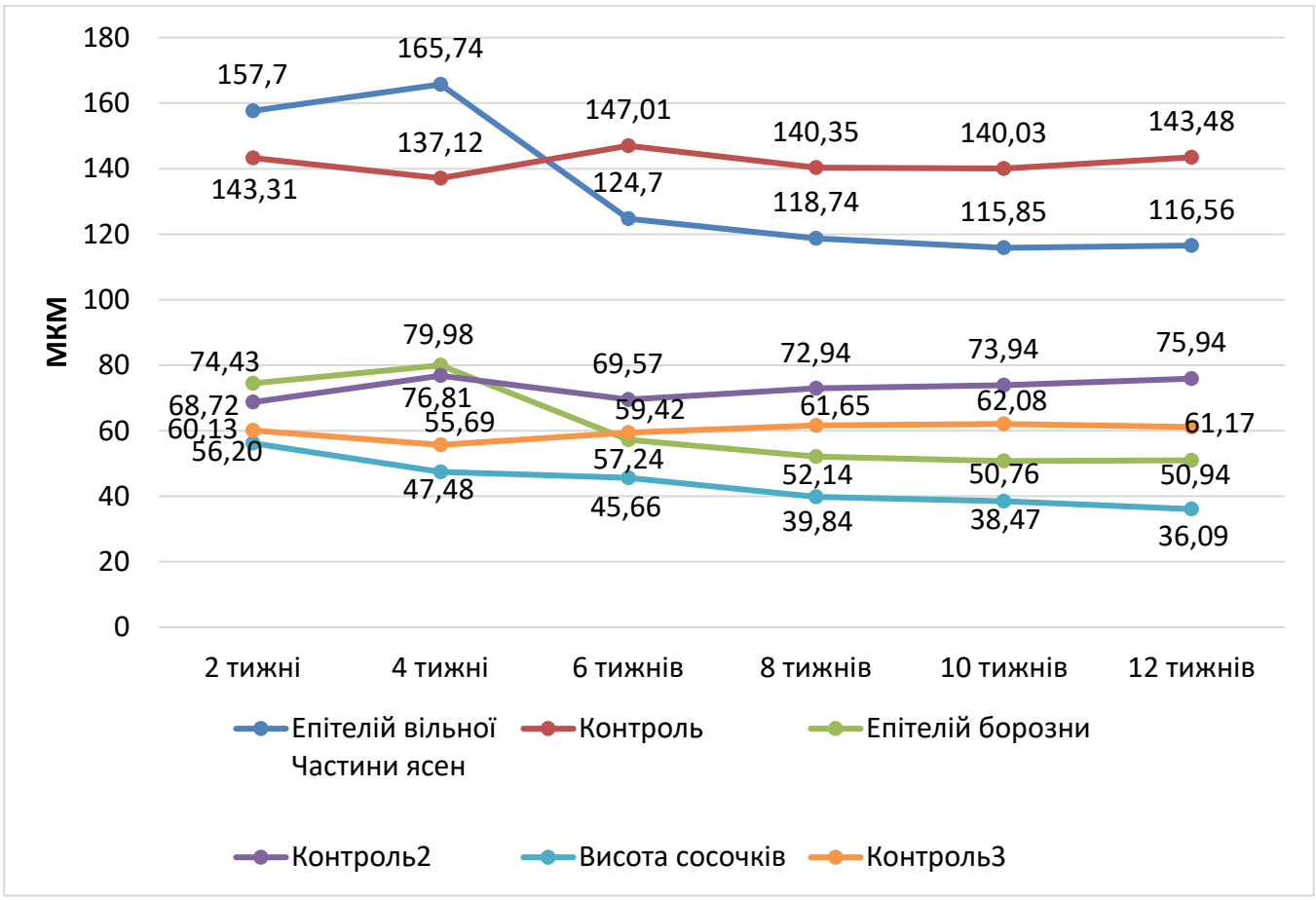

Рис. 1. Зміни товщини епітелію ясен і висоти сполучнотканинних сосочків щурів упродовж 12 тижнів опіоїдного впливу. Позначення: контроль – показники товщини епітелію вільної частини ясен контрольної підгрупи II групи щурів; контроль2 – показники товщини епітелію ясенної борозни контрольної підгрупи II групи щурів; контроль3 – показники висоти сосочків контрольної підгрупи II групи щурів.

Проведені морфометричні дослідження складових компонентів пародонта показали різку зміну вектору динаміки при дії опіода у віддалені терміни. Так, через 6 та 8 тижнів експерименту достовірно зменшувалися: товщина епітелію вільної частини ясен однаковою мірою у 1,2 раза, товщина епітелію ЯБ –у 1,2 – 1,4 раза та висота сполучнотканинних сосочків – у 1,3 – 1,5 раза відповідно (у всіх випадках $p<0,05$). Діаметри просвіту артеріол достовірно збільшувалися у 1,1 – 1,2 раза, капілярів – у 1,3 раза (6 тиждень) і 1,2 раза (8 тиждень) та венул – у 1,2 – 1,4 раза, у порівнянні з контролем (у всіх випадках $p<0,05$) (див. рис. 1, 2). Отже, тривала дія опіоїда сприяла розвитку дистрофічних і атрофічних змін, які обумовлювалися

зменшенням шарів епітеліоцитів, а також прогресуванням інфільтративно-набрякових явищ у ВПСО ясен, про що свідчило достовірне достовірне зменшення показника висоти сполучнотканинних сосочків. Збільшення середніх значень діаметрів мікросудин відображало порушення мікроциркуляції та створювало умови застійних явищ та розвитку гіпоксії у тканинах пародонта.

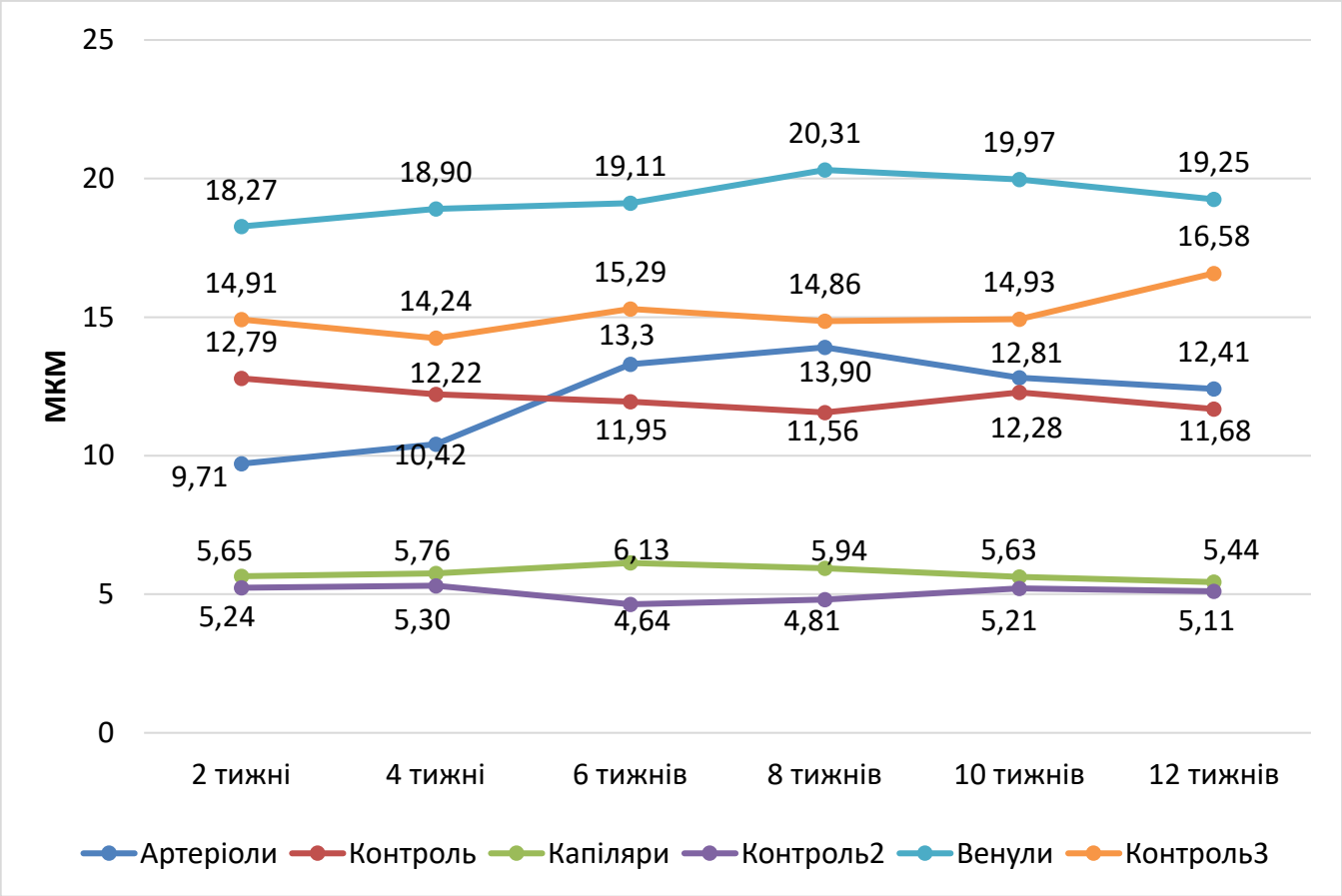

Рис. 2. Зміни діаметрів просвітів гемомікросудин слизової оболонки ясен щурів упродовж 12 тижнів опіоїдного впливу. Позначення: контроль – показники діаметру артеріол контрольної підгрупи II групи щурів; контроль2 – показники діаметру капілярів контрольної підгрупи II групи щурів; контроль3 – показники діаметру венул контрольної підгрупи II групи щурів.

На пізніх термінах опіоїдного впливу (через 10 і 12 тижнів) встановлено достовірне зменшення середніх значень товщини епітелію вільної частини ясен однаковою мірою у 1,2 раза, товщини епітелію ЯБ – у 1,4 – 1,5 раза, а також висоти сполучнотканинних сосочків – у 1,6 – 1,7 раза. Діаметри просвіту артеріол достовірно збільшувалися у 1,1 раза, капілярів однаковою мірою – у 1,1 раза та венул – у 1,3 раза (10 тиждень) та 1,2 раза (12 тиждень), порівняно із контрольними тваринами (у всіх випадках $p<0,05$) (див. рис. 1, 2). Проведений аналіз змін морфометричних показників дає можливість стверджувати, що на пізніх термінах опіоїдного впливу переважали явища атрофії, які проявлялися достовірним зменшенням середніх значень товщини епітелію ясен, а також ознаками набрякового процесу у ВПСО ясен за рахунок гіпергідратації СТ, що супроводжувалося достовірним зменшенням показника висоти сполучнотканинних сосочків.

Зберігалася тенденція збільшення показників діаметрів ланок ГМЦР, що відображало судинні розлади та поступове прогресування гіпоксичних явищ у пародонті білих щурів.

Одержані дані гістологічних і морфометричних змін підтверджувалися електронномікроскопічними дослідженнями складових компонентів пародонта. Субмікроскопічно на ранніх термінах опіоїдного впливу (2–4 тижні) визначали реорганізацію епітеліоцитів, що проявлялося інвагінаціями каріолеми, пошкодженням органел, нечіткими контурами плазмолеми і тонофіламентів, а також порушенням десмосомних контактів та нерівномірним розширенням міжклітинних просторів. У періодонті відмічали порушення упорядкованого розташування колагенових волокон та помірне просвітлення аморфного компоненту міжклітинної речовини СТ. Ядра фібробластів і фіброцитів мали неправильну форму з інвагінаціями каріолеми, відмічали незначну кількість органел, мітохондрії із просвітленим матриксом. Гемомікросудини мали широкі просвіти, заповнені переважно еритроцитами. У цитоплазмі ендотеліоцитів відмічали просвітлені ділянки, незначну кількість органел, частина яких були зміненими. Окремі ендотеліоцити випинали у просвіт судин, мали осміофільні ядра, нерівномірний перинуклеарний простір, а в цитоплазмі визначали вакуолеподібні структури та незначну кількість піноцитозних пухирців.

У віддалені терміни дії опіоїда (6–8 тижні) в компонентах пародонта відмічали виражені ультраструктурні зміни. В епітеліоцитах спостерігали пікнотичні ядра, відсутність ядерець, нечіткі контури каріолеми, вогнищеве розширення перинуклеарного простору. У цитоплазмі епітеліоцитів виявляли пошкоджені органели, мітохондрії із світлим матриксом і залишками крист та подальшою їх вакуолізацією, а також грубі, склеєні пучки тонофіламентів, подекуди некротизовані ділянки. Міжклітинні контакти нечіткі, міжклітинні простори нерівномірно розширені. У періодонті візуалізували розшарування і фрагментацію колагенових волокон, просвітлення аморфного компоненту міжклітинної речовини СТ, дегранульовані тканинні базофіли та макрофаги. У розширених просвітах гемокапілярів спостерігали «сладж-феномен», у цитоплазмі ендотеліоцитів – безструктурні ділянки із зруйнованими органелами. У кровонаповнених просвітах венул виявляли еритроцити і скупчення тромбоцитів. Періваскулярні простори розширені.

На пізніх термінах опіоїдного впливу (10–12 тижні) субмікроскопічно встановлено виражену реорганізацію клітинних компонентів пародонта. В епітеліоцитах відмічали глибокі інвагінації каріолеми, ознаки каріорексису, подекуди каріолізису, а також сегрегації ядерець. В окремих клітинах епітеліального шару СО ясен спостерігали ознаки апоптозу. У перинуклеарній зоні візуалізували вакуолеподібні структури, що свідчило про розвиток парціального некрозу. Лізис і фрагментація тонофіламентів, а також руйнування органел були зумовлені прогресуванням некротичних змін в епітеліоцитах СО ясен. Міжклітинні контакти переважно були редуковані, міжклітинні простори значно розширені. Субмікроскопічно в компонентах періодонту встановлені значні зміни, які проявлялися фрагментацією, руйнуванням колагенових волокон та просвітленням аморфного компоненту міжклітинної речовини СТ. Суттєво порушувалася

ультраструктура фібробластів, в яких виявляли каріопікноз, каріорексис, а також пошкоджені органели та вакуолеподібні структури у їх цитоплазмі. Просвіти судин значно розширені, у них виявляли «сладж-феномен», численні випини люменальної плазмолеми ендотеліоцитів з подальшим вогнищевим їх відшаруванням. У периваскулярних просторах спостерігали грубі пучки колагенових волокон, що відображало розвиток склеротичних змін.

При дослідженні мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів на ранніх термінах опіоїдного впливу (через 4 тижні) встановлено достовірне зменшення кількісного складу ентерококів у 1,9 раза, негемолітичних стрептококів – у 3,0 раза, грампозитивних неспорових і спорових паличок, відповідно, у 2,0 і у 1,6 раза, а також збільшення кількості α-гемолітичних стрептококів у 1,1 раза, коагулазонегативних стафілококів – у 3,3 раза та ешерихій – у 1,5 раза, у порівнянні з контролем (у всіх випадках $p<0,05$). Висівалися поодинокі колонії дріжджоподібних грибів. Через 4 тижні відмічали появу колоній гемолітичних ешерихій та β-гемолітичних стрептококів. Під час бактеріоскопічних досліджень спостерігали утворення надклітинних структур у вигляді біоплівки, основу якої складали ниткоподібні бактерії лептотрікси з організованою щодо них грампозитивною коковою мікрофлорою у вигляді «кукурудзяних качанів».

На віддалених термінах дії опіоїда (через 8 тижнів) спостерігали динамічні зміни складу мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю тварин. Зокрема, збільшувалася кількість негемолітичних стрептококів у 1,4 раза, грампозитивних неспорових і спорових паличок, відповідно, у 2,8 і у 2,3 раза, коагулазонегативних стафілококів – у 5,4 раза, ентерококів – у 1,4 раза та ешерихій – у 5,9 раза, а також зменшувалася кількість α-гемолітичних стрептококів у 1,4 раза, в порівнянні з контрольними тваринами (у всіх випадках $p<0,05$). Кількісний склад гемолітичних ешерихій і β-гемолітичних стрептококів збільшувався, відповідно, у 3,0 і 2,7 раза, в порівнянні з відповідними показниками у щурів наприкінці 4 тижня, а кількість коагулазопозитивних стафілококів і клебсієл зростала, відповідно, у 1,8 та у 2,0 раза порівняно з аналогічними кількісними показниками у тварин через 6 тижнів дії опіоїда (у всіх випадках $p<0,05$), тобто, в терміни, коли уперше висівалися ці бактеріальні угрупування. Під час бактеріоскопічних досліджень відмічали формування суцільної над'ясенної біоплівки внаслідок взаємодії мікробного чинника (карієсогенних видів стрептококів) та органічного субстрату (мікробних полісахаридів, білків слини, клітинних елементів).

На пізніх термінах опіоїдного впливу (через 12 тижнів) встановлено прогресування дисбіотичних змін поверхні зубів у ділянці ясенного краю тварин, що проявлялося збільшенням кількісного складу усіх мікробних асоціацій, зокрема, негемолітичних стрептококів у 1,5 раза, грампозитивних неспорових і спорових паличок, відповідно, у 2,0 і 1,6 раза, а також коагулазонегативних стафілококів – у 6,5 раза, ентерококів – у 1,5 раза та типових ешерихій – у 3,9 раза, у порівнянні з контролем (у всіх випадках $p<0,05$). Суттєво збільшувалася кількість колоній гемолітичних ешерихій у 4,1 раза і β-гемолітичних стрептококів у 4,0 раза, порівняно з аналогічними показниками щурів наприкінці 4 тижня експерименту, а також коагулазопозитивних стафілококів – у 2,4 раза, у порівнянні з відповідним показником у тварин наприкінці 6 тижня дії опіоїда ($p<0,05$), коли вперше відмітили

появу цих мікроорганізмів. Через 10 тижнів експериментального опіоїдного впливу визначали мікробні угрупування бактероїдів і синьогнійної палички, кількісний склад яких наприкінці 12 тижня збільшувався у 6,0 і 2,5 раза відповідно, а також спостерігали появу поодиноких колоній ниткоподібних грибів. При бактеріоскопічних дослідженнях наприкінці 10 - 12 тижнів дії опіоїда, окрім над'ясеневих спостерігали також утворення і під'ясневих біоплівок, які формувалися за участю карієсогенних і пародонтопатогенних мікроорганізмів та органічного субстрату. Крім цього, у мазках визначали дегенеративно змінені та зруйновані епітеліоцити, а також нейтрофільні лейкоцити.

Проведені мікробіологічні дослідження дозволили виявити певні чинники вірулентності (гемоліз еритроцитів, продукція лецитинази) мікроорганізмів, які були виділені з суббіотопу поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів на віддалених і пізніх термінах опіоїдного впливу.

З метою оцінювання етіологічної ролі окремих представників мікробіому в розвитку морфологічних змін у пародонті, нами проведені дослідження якісного та кількісного складу мікробіоти поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів через 10 тижнів експериментального опіоїдного впливу. Для досягнення цієї мети тварин перегруповували за ступенем вираженості змін, які візуалізували у ділянці ясенного краю СОПР. Визначені 4 ступені: I ступінь – гіперемія, набряк, ерозії СО ясен; II ступінь – набряк, ерозії, поодинокі виразки СО ясен, початкові ознаки порушення цілісності дна ЯБ; III ступінь – ціанотичність СО, виразки, поглиблення ЯБ; IV ступінь – ціаноз і гнійно-некротичні зміни СО ясен, прогресивне поглиблення ЯБ. При порівнянні кількісного складу встановлено найбільш виражені зміни мікробіоти поверхні зубів у ділянці ясенного краю при порівнянні I і IV ступенів морфологічних змін СО ясен, де при IV ступені виявляли збільшення кількісних показників α-гемолітичних стрептококів у 1,2 раза, коагулазонегативних стафілококів – у 1,3 раза, ешерихій – у 1,5 раза, синьогнійної палички – у 1,8 раза, а також β-гемолітичних стрептококів – у 2,3 раза та коагулазопозитивних стафілококів – у 3,9 раза ($p<0,05$).

Отже, тривалий опіоїдний вплив призводив до розвитку запально-дистрофічних змін у пародонті та прогресування дисбіозу у досліджуваному суббіотопі ПР, пригнічувалися компенсаторно-пристосувальні процеси. У зв'язку з цим, доцільним було вивчення особливостей структурної організації тканин пародонта і мікробіоценозу ПР за умови відміни опіоїда у різні терміни його дії.

При цьому, важливим є застосування препаратів етіопатогенетичного спрямування, які запобігають прогресуванню запального процесу в пародонті та сприяють зменшенню мікробної колонізації у ПР (D`Couto H. et al., 2016; Федун І. Р., Зубачик В. М., 2018; Dana R. et al., 2018;. Zhao-Fleming H. et al., 2018). Особливої уваги заслуговує антигіпоксичний препарат з діючою речовиною пентоксифілін, якому притаманні також протизапальні та антиоксидантні властивості (Brie D. et al., 2016, McCarty M. F. et al., 2016; Кишкан І.Г., Косуба Р.Б., 2017). Тому наступним етапом досліджень було встановлення реорганізації компонентів пародонта та нормалізація мікробіоценозу ПР за умов застосування пентоксифіліну і цефтріаксону.

Проведені мікроскопічні дослідження через 6 тижнів експерименту, за умов введення ОА впродовж 2 тижнів та подальшою його 4-тижневою відміною показали

наявність реактивних змін у пародонті тварин. Епітеліальна пластинка СО ясен нерівномірної товщини, відмічали явища ортокератозу, збережену диференціацію шарів клітин. Однак, подекуди спостерігали помірне потовщення епітелію, вогнищевий гіперкератоз та дезорганізацію епітеліального прикріплення в ділянці дна ЯБ. У ВПСО визначали незначний набряк та порушення архітектоніки колагенових волокон. У ділянці верхівкового періодонту візуалізували осередки розшарування колагенових волокон та незначний набряк. Мікросудини СТ пародонта помірно кровонаповнені, проте, місцями виявляли ангіоматоз, стаз та поодинокі дрібні діапедезні крововиливи.

При застосуванні ПФ і ЦФА на тлі 4-тижневої відміни опіоїда, який уводили упродовж 2 тижнів на початку досліду, морфологічних змін у складових компонентах пародонта не виявляли. В епітеліальній пластинці СО ясен зберігалася чітка стратифікація шарів клітин, переважали ознаки ортокератозу. Рогові лусочки формували суцільний пласт, поверхня десквамації помірна. Спостерігали ознаки регенерації епітеліального шару та чітку фіксацію епітеліального прикріплення, що зумовлювало цілісність і збереженість дна ЯБ. У ВПСО ясен виражених набрякових явищ не виявляли, інфільтрація була помірною, а архітектоніка колагенових волокон – збереженою. Морфологічна організація складових компонентів періодонту також нормалізувалася. Пучки колагенових волокон зберігали свою структуру, колагенові волокна циркулярної зв’язки були неушкодженими. Гемомікросудини СТ пародонта помірно кровонаповнені, у ВПСО ясен спостерігали численні капілярні бруньки.

За умов застосування ПФ і ЦФА на тлі 6-тижневого опіоїдного впливу, спостерігали позитивну динаміку структурної реорганізації тканин пародонта, що свідчило про активацію компенсаторно-пристосувальних реакцій. Епітеліальна пластинка СО ясен дещо ущільнювалася, зменшувалася поверхня десквамації. Диференціація шарів епітеліоцитів на значних ділянках була збереженою. Подекуди відмічали стоншення епітелію, де зроговілий шар виглядав дещо розпушеним. У ділянці ЯБ спостерігали посилення репаративних процесів, що проявлялося регенерацією епітеліальної пластинки завдяки активній проліферації клітин базального шару. У ВПСО ясен спостерігали зменшення проявів набрякового процесу, характерною була більш чітка організація колагенових волокон. Лише місцями відмічали осередкове розволокнення пучків колагенових волокон та помірну інфільтрацію СТ. У періодонті виражених морфологічних змін не відмічали. Суттєво зменшувалися набрякові явища, пучки колагенових волокон переважно мали збережену структурну організацію. Кровонаповнення ланок ГМЦР було рівномірним і помірним, зменшувалися ознаки гіперваскуляризації СТ. Ознаки стазу та діапедезних крововиливів не були системними. У ВПСО спостерігали формування капілярних бруньок.

Через 10 тижнів експерименту у щурів, яким уводили ОА упродовж 6 тижнів та здійснювали 4-тижневу відміну опіоїда, не відмічали виразної динаміки відновлення структурної організації тканин пародонта. На значних ділянках епітеліальна пластинка залишалася переважно стоншеною, спостерігали виражену десквамацію та вогнищеві ерозії. У верхній третині ЯБ визначали осередковий гіперкератоз, а у нижніх третинах – ознаки зроговіння. На дні ЯБ спостерігали порушення фіксації, подекуди руйнування епітеліального прикріплення та

циркулярної зв’язки періодонту. У власній пластинці СО ясен виявляли явища фібриноїдного набряку, розшарування та дезорганізацію колагенових волокон. У верхівковому періодонті спостерігали ознаки мукоїдного набряку та осередки відшарування колагенових волокон від окістя зубної комірки. Порушення мікроциркуляції зумовлювалося ангіоматозом, запустінням просвіту судин, стазом та сладжуванням еритроцитів, а також осередковими крововиливами діапедезного характеру.

Застосуваннння ПФ і ЦФА на тлі 4-тижневої відміни опіоїда, який уводили упродовж 6 тижнів на початку експерименту, сприяло позитивній динаміці морфологічної організації тканин пародонта щурів. Відмічали нерівномірно виражене стоншення епітеліальної пластинки з незначним порушенням стратифікації шарів клітин. У ділянці дна ЯБ визначали осередкову дезорганізацію епітеліального прикріплення і волокон циркулярної зв’язки. Поряд із цим, спостерігали явища реепітелізації у місці загоєння виразок. У ВПСО відмічали незначний набряк, структура пучків колагенових волокон частково відновлювалася. Виражених ознак дезорганізації складових періодонту не визначали, лише місцями спостерігали помірно виражені явища мукоїдного набряку. Гемомікросудини переважно були помірно кровонаповнені, поодиноко візуалізували ознаки стазу та дрібні діапедезні крововиливи. Подекуди визначали явища ангіогенезу у власній пластинці СО ясен, що свідчило про активацію репаративних процесів у СТ пародонта.

Проведені гістологічні дослідження у тварин, яким вводили ПФ і ЦФА на тлі 10-тижневого опіоїдного впливу, показали часткове відновлення складових компонентів пародонта. Епітеліальний шар переважно стоншувався, подекуди візуалізували поодинокі дрібні ерозії та ділянки десквамації. У ділянці ЯБ відмічали стоншення та зроговіння епітеліальної пластинки на всій протяжності. Поряд з цим, були характерними ознаки відновлення епітелію ясен у місцях трофічних виразок, де визначали нечітку стратифікацію шарів клітин, численні нейтрофіли та появу грануляційної тканини. На дні ЯБ порушувалася фіксація епітеліального прикріплення з відшаруванням волокон періодонту від цементу кореня зуба, однак, прогресивного поглиблення ЯБ не візуалізували. У шарах ВПСО спостерігали залишкові явища набрякового процесу, осередки дезорганізації колагенових волокон та дифузною інфільтрацією. Встановлено у СТ верхівкового періодонту ознаки мукоїдного набряку, розволокнення та поліморфноклітинної інфільтрації. У ланках ГМЦР відмічали явища повнокров'я, стазу та поодинокі діапедезні крововиливи. Однак, застосування ПФ і ЦФА сприяло пролонгації виражених судинних розладів та запобігало прогресуванню хронізації патологічного процесу в тканинах пародонта.

Через 6 тижнів експерименту за умов 2-тижневої дії опіоїда та після його 4-тижневої відміни встановлено достовірне зменшення діаметру артеріол у 1,1 раза, у порівнянні з контрольними тваринами ($p<0,05$). При порівнянні показників з відповідними значеннями у тварин, яким уводили опіоїд упродовж 6 тижнів, встановлено достовірне збільшення показників товщини епітелію вільної частини ясен у 1,2 раза, а також товщини епітелію ЯБ і висоти сосочків, однаковою мірою – у 1,3 раза, середні значення діаметрів просвітів судин достовірно зменшувалися

однаковою мірою – у 1,2 раза (у всіх випадках $p<0,05$) (рис. 3, 4). Одержані результати у цій підгрупі тварин дають можливість стверджувати, що достовірне зменшення показника діаметру артеріол свідчило про стійкий спазм резистивної ланки ГМЦР, який зберігався через 6 тижнів експерименту за умов відміни опіоїда без застосування медикаментозної корекції, що зумовлювалося залишковими явищами запального процесу і недостатністю компенсаторно-пристосувальних реакцій, та може призводити до прогресування і рецидивів морфологічних змін у пародонті у більш віддалені терміни.

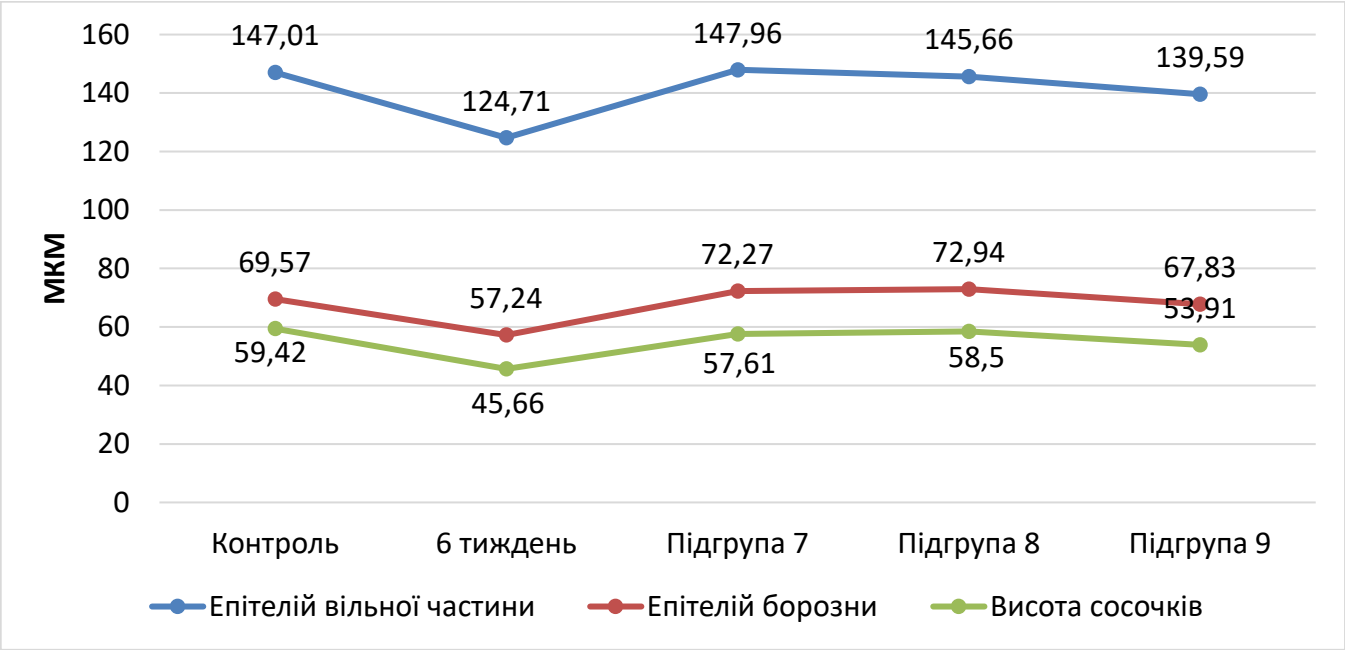

Рис. 3. Зміни товщини епітелію ясен і висоти сполучнотканинних сосочків щурів через 6 тижнів експерименту: при дії опіоїда і після його відміни (7 група), дії опіїода 2 тижні, після його відміни упродовж 4 тижнів та медикаментозній корекції (8 група), застосуванні корекції упродовж 4 тижнів на тлі 6-тижневого опіоїдного впливу (9 група).

При дії ОА упродовж 2 тижнів та корекції ПФ і ЦФА на тлі 4-тижневої відміни опіоїда, середні значення показників товщини епітелію ясен, висоти сосочків та діаметрів просвіту судин не мали достовірної різниці у порівнянні з відповідними показниками контрольних тварин. Середні значення товщини епітелію вільної частини ясен достовірно збільшувалися у 1,2 раза, а товщини епітелію ЯБ і висоти сполучнотканинних сосочків однаковою мірою – у 1,3 раза, діаметри судин достовірно зменшувалися, однаковою мірою – у 1,2 раза, в порівнянні з аналогічними показниками у тварин при 6-тижневій дії ОА, $p<0,05$ (див. рис. 3, 4). Таким чином, позитивна динаміка відновлення параметрів складових компонентів пародонта свідчила про нормалізацію морфометричних показників та суттєву активацію компенсаторно-пристосувальних механізмів за умов адекватно вибраної схеми комплексної медикаментозної корекції.

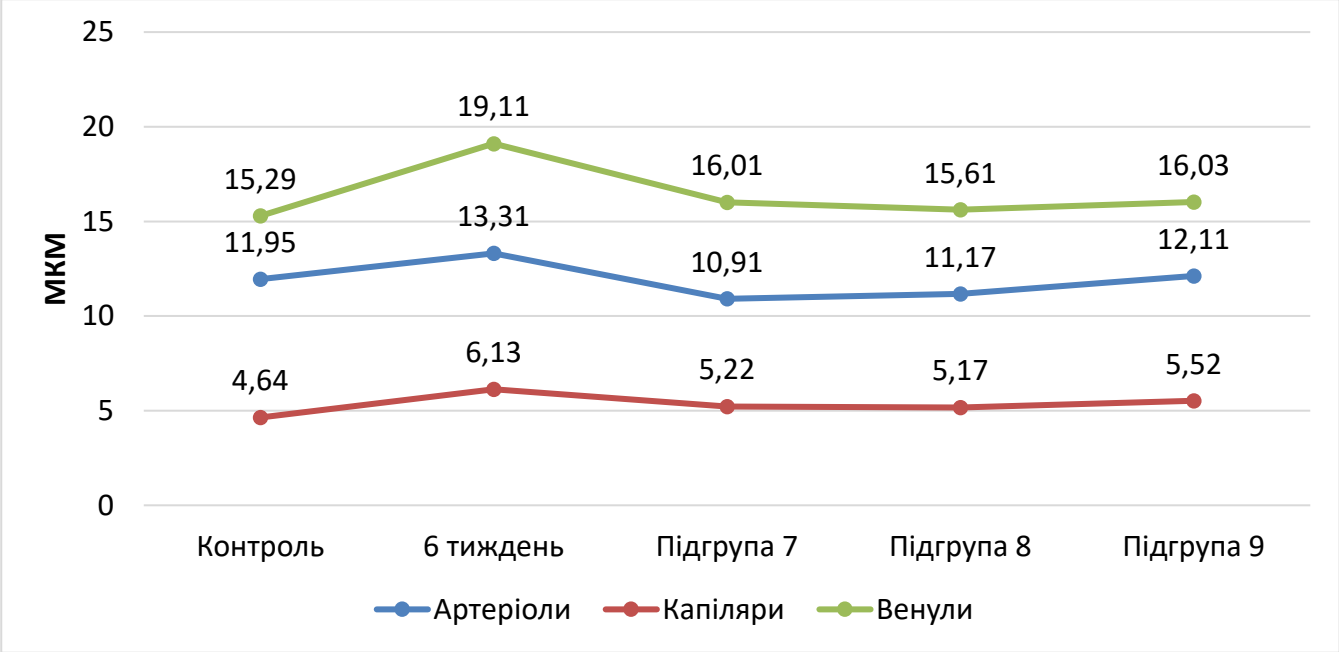

Рис. 4. Зміни діаметра просвіту гемомікросудини щурів через 6 тижнів експерименту при дії опіоїда і після його відміни (7 підгрупа), дії опіїода 2 тижні, після його відміни упродовж 4 тижнів та медикаментозній корекції (8 підгрупа), застосуванні корекції упродовж 4 тижнів на тлі 6-тижневого опіоїдного впливу (9 підгрупа).

При застосуванні ПФ і ЦФА на тлі 6-тижневої дії опіоїда, встановлено достовірне зменшення показника висоти сполучнотканинних сосочків у 1,1 раза та достовірне збільшення діаметру капілярів – у 1,2 раза та венул – у 1,1 раза при порівнянні з контролем ($p<0,05$). Морфометричні показники товщини епітелію вільної частини ясен достовірно збільшувалися у 1,1 раза, товщини епітелію ЯБ і висоти сполучнотканинних сосочків однаковою мірою – у 1,2 раза, а значення діаметрів артеріол і капілярів достовірно зменшувалися, однаковою мірою – у 1,1 раза та венул – у 1,2 раза в порівнянні з відповідними показниками при 6-тижневому введенні ОА без застосування корекції (у всіх випадках $p<0,05$) (див. рис. 3, 4). Отримані дані морфометричного дослідження дають можливість стверджувати, що застосування ПФ і ЦФА в ролі коригуючих чинників сприяли зменшенню ступеня прояву морфологічних змін у СО ясен, що свідчило про позитивну тенденцію до нормалізації структурної організації компонентів пародонта завдяки активації репаративних процесів.

За умов 6-тижневої дії ОА та після його відміни упродовж 4 тижнів встановлено виражені зміни морфометричних показників. Зокрема, значення товщини епітелію вільної частини ясен достовірно зменшувалося – у 1,1 раза, товщини епітелію ЯБ – у 1,3 раза, висоти сполучнотканиних сосочків – у 1,5 раза; показники діаметру капілярів достовірно збільшувалися – у 1,1 раза та венул – у 1,2 раза порівняно з контролем (у всіх випадках $p<0,05$). При порівнянні з аналогічними показниками у тварин, яким вводили ОА упродовж 10 тижнів, нами встановлено лише достовірне збільшення значення товщини епітелію ЯБ – у 1,1 раза та достовірне зменшення діаметру венул у 1,1 раза, (у всіх випадках $p<0,05$) (рис. 5, 6).

Виявлені зміни морфометричних показників відображали невиразну динаміку відновлення компонентів пародонту при тривалій дії ОА та після його відміни, що свідчило про рецидиви запального процесу за умов відсутності медикаментозної корекції та відповідно переважання запально-дистрофічних змін над компенсаторно-пристосувальними реакціями.

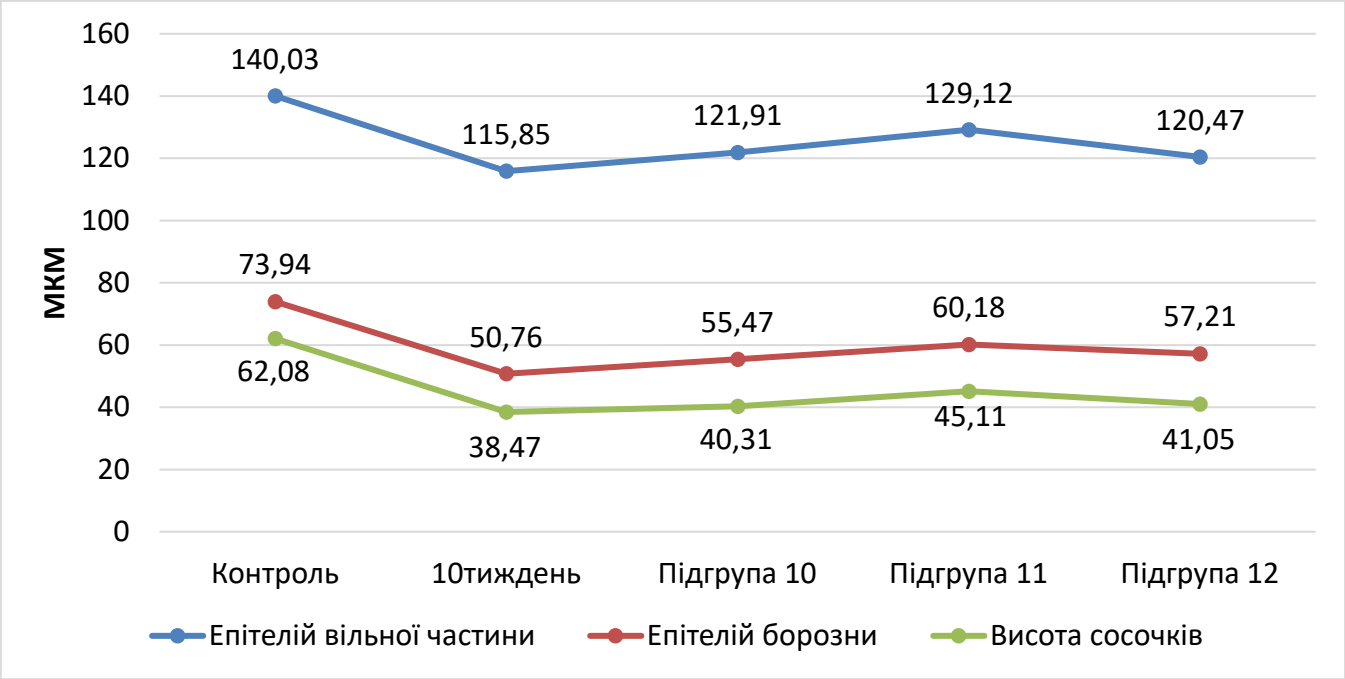

Рис. 5. Зміни товщини епітелію ясен і висоти сполучнотканинних сосочків щурів через 10 тижнів експерименту: при дії опіоїда і після його відміни (10 підгрупа), дії опіїода 6 тижнів, після його відміни упродовж 4 тижнів та медикаментозній корекції (11 підгрупа), застосуванні корекції упродовж 4 тижнів на тлі 10-тижневого опіоїдного впливу (12 підгрупа).

Через 10 тижнів експерименту, за умов уведення опіоїда упродовж 6 тижнів та після його 4-тижневої відміни з застосуванням ПФ і ЦФА встановлено, що показники товщини епітелію вільної частини ясен достовірно зменшувалися – у 1,1 раза, товщини епітелію ЯБ – у 1,2 раза, висоти сосочків – у 1,4 раза, а діаметри венул достовірно збільшувалися – у 1,1 раза, у порівнянні з контролем (у всіх випадках $p<0,05$). Порівняно з аналогічними значеннями у тварин при 10-тижневому введенні ОА, показники товщини епітелію вільної частини ясен достовірно збільшувалися – у 1,1 раза, товщини епітелію ЯБ і висоти сполучнотканинних сосочків, однаковою мірою збільшувалися – у 1,2 раза, а значення діаметрів артеріол і капілярів достовірно зменшувалися – у 1,1 раза та венул – у 1,2 раза (у всіх випадках $p<0,05$) (див. рис. 5, 6). Отже, при порівнянні з відповідними показниками контрольних тварин, повного відновлення середніх значень не спостерігали, однак, відмічено слабко позитивну динаміку відновлення показників компонентів пародонта, у порівнянні з аналогічними параметрами у тварин, яким вводили опіоїд упродовж 10 тижнів.

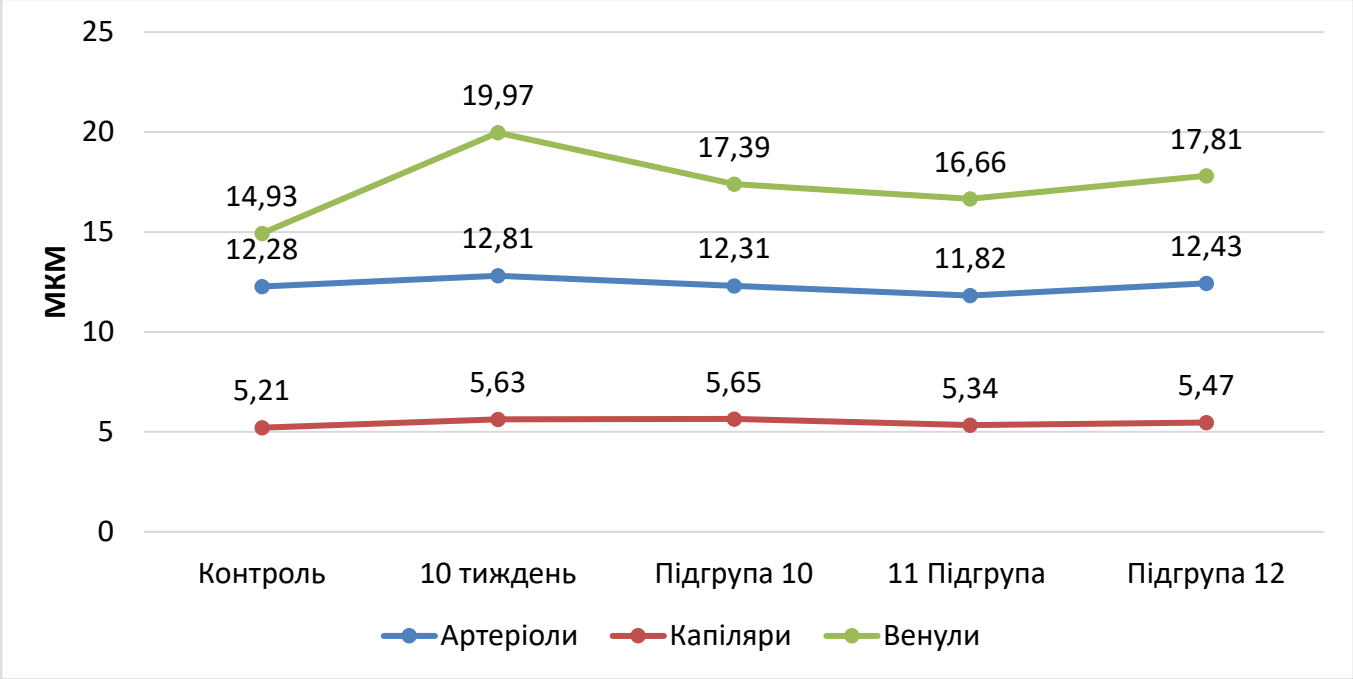

Рис. 6. Зміни діаметра просвіту гемомікросудин щурів через 10 тижнів експерименту: при дії опіоїда і після його відміни (10 підгрупа), дії опіїода 6 тижнів, після його відміни упродовж 4 тижнів та медикаментозній корекції (11 підгрупа), застосуванні корекції упродовж 4 тижнів на тлі 10-тижневого опіоїдного впливу (12 підгрупа).

При застосуванні ПФ і ЦФА на тлі 10-тижневого опіоїдного впливу морфометрично встановлено достовірне зменшення показників товщини епітелію вільної частини ясен у 1,2 раза, товщини епітелію ЯБ – у 1,3 раза, висоти сполучнотканинних сосочків – у 1,5 раза. а також достовірне збільшення діаметру капілярів – у 1,1 раза та венул – у 1,2 раза, порівняно з контролем (у всіх випадках $p<0,05$). У порівнянні з аналогічними показниками у тварин, яким уводили опіоїд упродовж 10 тижнів без коригуючого впливу, встановлено достовірне збільшення значень товщини епітелію ЯБ і висоти сполучнотканинних сосочків, однаковою мірою – у 1,1 раза та достовірне зменшення діаметра венул – у 1,1 раза (у всіх випадках $p<0,05$) (див. рис. 5, 6). Проведений аналіз морфометричних даних свідчив, що використання в ролі коригуючих чинників ПФ і ЦФА на тлі 10-тижневої дії опіоїда призводило до часткового відновлення структур СО ясен.

Субмікроскопічно при 2-тижневій дії опіоїда та після його відміни упродовж 4 тижнів в епітеліоцитах відмічали невеликі ядерця, неглибокі інвагінації каріолеми, подекуди розширені перинуклеарні простори. Частина мітохондрій містила вогнищево електронносвітлий матрикс та частково ушкоджені кристи. У гіалоплазмі місцями тонофіламенти нечітко контурувалися, частина була гомогенізована. Десмосомні контакти подекуди були пошкоджені. У періодонті виявляли незначне просвітлення аморфного компоненту міжклітинної речовини СТ, пучкове розташування колагенових волокон, які на окремих ділянках частково розшаровувалися. Просвіти судин помірно кровонаповнені, периваскулярні простори незначно розширені.

Ультраструктурні дослідження компонентів пародонта при застосуванні

медикаментозної корекції на тлі 4-тижневої відміни опіоїда, який вводили упродовж 2 тижнів, показали, що клітини були малозміненими. В епітеліоцитах виявляли чіткі контури каріолеми і плазмолеми, компактні ядерця, у каріоплазмі евхроматин, а також нешироκі перинуклеарні простори. Щільність органел невисока, багато тонофібрил, міжклітинні контакти збережені. У періодонті відмічали впорядковані пучки колагенових волокон, незмінені клітинні компоненти. У нешироκих просвітах мікросудин визначали переважно еритроцити, периваскулярні простори вузькі.

Проведені електронномікроскопічні дослідження показали, що при застосуванні ПФ і ЦФА на тлі 6-тижневого введення ОА, структурні зміни компонентів пародонта були помірно виражені, простежувалася певна динаміка відновлення клітин. Ультрамікроскопічно встановлено пошарове розташування епітеліоцитів. Клітини епітелію ясен включали округлі, подекуди пікнотичні ядра з чіткими контурами каріолеми. Щільність органел була невисока. Епітеліоцити відокремлювалися вузькими міжклітинними просторами, щільно з'єднувалися десмосомними контактами, які лише місцями були пошкоджені. Відмічали ділянки з розширеними міжклітнними просторами, де були відсутні десмосоми, шо сприяло міграції лімфоцитів між епітеліоцитами. У періодонті відмічали подекуди часткову фрагментацію колагенових волокон. Про оновлення СТ свідчила наявність фібробластів з добре вираженими відростками, що розташовувалися між колагеновими волокнами. У помірно кровонаповнених просвітах судин візуалізували переважно еритроцити. Периваскулярні простори широкі, в них був добре виразний аморфний компонент міжклітинної речовини СТ.

При 6-тижневій дії опіоїда та після його відміни упродовж 4 тижнів субмікроскопічно встановлено виражені зміни у клітинних компонентах пародонта. В епітеліоцитах виявляли каріопікноз, сегрегацію ядерець, глибокі інвагінації каріолеми. У цитоплазмі візуалізували просвітлені ділянки, ушкоджені органели, а також грубі, склеєні пучки тонофіламентів. Міжклітинні контакти нечіткі, подекуди пошкоджені, нерівномірно розширені міжклітинні простори. У періодонті колагенові волокна частково фрагментовані, між ними візуалізували просвітлені ділянки аморфного компоненту міжклітинної речовини СТ. Зміненою залишалася ультраструктура фібробластів, де визначали нечіткі контури каріолеми, сегрегацію ядерець, пошкоджені органели, мітохондрії із світлим матриксом і зруйнованими кристами. Відмічали тканинні базофіли з незначною кількістю гранул. У кровонаповнених просвітах гемокапілярів спостерігали «сладж-феномен», у венулах – еритроцити та скупчення тромбоцитів. У периваскулярних просторах візуалізували скупчення колагенових волокон, що відображало прогресування склеротичних змін.

Проведені електронномікроскопічні дослідження за умов введення ПФ і ЦФА на тлі 4-тижневої відміни опіоїда, який вводили упродовж 6 тижнів, виявляли ознаки позитивної динаміки ультраструктурної організації компонентів пародонта. Характерними були ознаки регенерації епітелію ясен, пошарове розташування клітин. Ядра епітеліоцитів збільшені, ядерця подекуди гіпертрофовані, неглибокі інвагінації каріолеми. Просвітлення цитоплазми спостерігали лише на окремих ділянках. Щільність органел була невисокою. В цитоплазмі спостерігали чисельні тонофібрили, які утворювали пучки біля десмосомних контактів, лише окремі

епітеліоцити мали частково фрагментовані тонофіламенти та розширені міжклітинні простори. У складі періодонту упорядковано розташовувалися пучки колагенових волокон, лише на окремих ділянках відмічали порушення їх орієнтації. Просвітлення аморфного компоненту міжклітинної речовини СТ було незначним. Ультраструктура фібробластів відображала їх функціональну активність, які мали довгі відростки, розташовані між пучками колагенових волокон, що сприяло їх оновленню та структуризації останніх. Нешироκі просвіти гемомікросудин містили переважно еритроцити, периваскулярні простори помірні.

При застосуванні ПФ і ЦФА на тлі 10-тижневого введення опіоїда, спостерігали слабко позитивну динаміку ультраструктурної реорганізації компонентів пародонта. В окремих епітеліоцитах відмічали ядерця, ядра округлої форми, неглибокі інвагінації каріолеми. У цитоплазмі виявляли пошкоджені органели, у частини мітохондрій збережені кристи, незначна кількість тонофіламентів злипалися та утворювала щільні пучки. Міжклітинні контакти нечіткі, міжклітинні простори нерівномірно розширені. У складі періодонту порушувалося впорядковане розташування частини пучків колагенових волокон, спостерігали їх часткову фрагментацію, а також дегранульовані базофіли і макрофаги. Визначали ділянки просвітлення аморфного компоненту міжклітинної речовини СТ. У кровонаповнених просвітах судин виявляли переважно еритроцити. У розширених периваскулярних просторах подекуди відмічали грубі пучки колагенових волокон.

При дослідженні мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів через 6 тижнів експерименту за умов 2-тижневої дії опіоїда та після його 4-тижневої відміни встановлено зменшення кількісного складу грампозитивних неспорових і спорових паличок відповідно у 1,2 і 1,4 раза, ентерококів – у 1,6 раза та ешерихій – у 7,0 раза, а також збільшення кількості α-гемолітичних стрептококів у 1,6 раза та коагулазонегативних стафілококів – у 1,7 раза у порівнянні з аналогічними кількісними показниками тварин при 6-тижневому опіоїдному впливі (у всіх випадках $p<0,05$). Відмічали також появу мікроорганізмів з патогенними властивостями, зокрема, гемолітичних ешерихій, коагулазопозитивних стафілококів та клебсієл.

Наприкінці 10 тижня експерименту за умов 6-тижневої дії опіоїда та після його відміни упродовж 4 тижнів, встановлено зменшення кількості негемолітичних стрептококів у 1,2 раза, грампозитивних неспорових паличок – у 1,4 раза, α-гемолітичних стрептококів – у 1,3 раза та типових ешерихій – у 2,2 раза, у порівнянні з відповідними кількісними показниками у тварин при 10-тижневому опіоїдному впливі (у всіх випадках $p<0,05$). Проте, висівалися мікроорганізми з патогенними властивостями, а саме, гемолітичні ешерихії, β-гемолітичні стрептококи, коагулазопозитивні стафілококи, клебсієли, бактероїди та ниткоподібні гриби, що свідчило про дисбіотичні зміни у РП щурів.

При виборі ефективного етіотропного лікування є вкрай необхідним проведення тестування ступеня чутливості ізолятів бактерій до антибіотиків (Коцарь Е. В. та ін., 2017; Превар А. П. та ін., 2018; Bogacz M. et al., 2019). Відповідно, для вибору антибактеріального препарату з метою медикаментозної корекції змін мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю тварин, нами проведене

дослідження антибіотикочутливості ізолятів бактерій, забір яких здійснювали через 6 і 10 тижнів опіоїдного впливу.

Встановлено, що досліджені штами мікроорганізмів були чутливими і високочутливими до антибіотика «Цефтріаксон». Зокрема, через 6 тижнів високочутливими і чутливими до цефтріаксону були 92,9 % *Staphylococcus aureus*, 91,2 % *Staphylococcus inermedius*, 86,7 % негемолітичних стрептококів, 90,6 % *Streptococcus pyogenes*, 80,8 % ешерихій, а також 80,0 % гемолітичних ешерихій. При визначенні ступеня чутливості ізолятів бактерій через 10 тижнів дії опіоїда було відмічено, що високочутливими і чутливими до цього антибіотика були 89,3 % *Staphylococcus aureus*, 88,2 % *Staphylococcus inermedius*, 86,7 % негемолітичних стрептококів, 87,5 % *Streptococcus pyogenes*, 80,8 % ешерихій та 76,0% гемолітичних ешерихій.

Через 6 тижнів експерименту, при дії опіоїда упродовж 2 тижнів та медикаментозній корекції на тлі 4-тижневої відміни опіоїда, встановлено зменшення кількості негемолітичних стрептококів у 15,1 раза, α-гемолітичних стрептококів – у 4,4 раза, коагулазонегативних стафілококів – у 8,9 раза, ентерококів – у 1,4 та ешерихій – у 3,0 раза, у порівнянні з аналогічними показниками при 6-тижневому введенні опіоїда (у всіх випадках $p<0,05$). Виділялися у значній кількості дріжджоподібні гриби, однак, елімінувалися усі патогенні види мікроорганізмів. На основі проведеної антибактеріальної терапії ЦФА та застосуванні ПФ на тлі 6-тижневої дії опіоїда, встановлено зменшення кількості негемолітичних стрептококів у 3,8 раза, α-гемолітичних стрептококів – у 5,8 раза, коагулазонегативних стафілококів – у 2,5 раза, ентерококів – у 2,1 та ешерихій – у 2,8 раза у порівнянні з відповідними показниками тварин при 6-тижневій дії опіоїда без застосування медикаментозної корекції (у всіх випадках $p<0,05$).

Через 10 тижнів експерименту за умов введення ПФ і ЦФА на тлі 4-тижневої відміни опіоїда, який уводили упродовж 6 тижнів, встановлено зменшення кількісного складу негемолітичних стрептококів у 3,5 раза, α-гемолітичних стрептококів – у 7,4 раза, коагулазонегативних стафілококів – у 14,8 раза, ентерококів – у 1,2 та ешерихій – у 9,7 раза, порівняно з аналогічними показниками тварин при 10-тижневому введенні опіоїда(у всіх випадках $p<0,05$). Виділялися дріжджоподібні гриби, проте, елімінувалися усі патогенні види мікроорганізмів, які висівалися у тварин через 10 тижнів опіоїдного впливу без застосування медикаментозної корекції.

При медикаментозній корекції препаратами ПФ і ЦФА на тлі введення опіоїда упродовж 10 тижнів, відмічали зменшення кількісного складу негемолітичних стрептококів у 10,0 раза, α-гемолітичних стрептококів у 6,2 раза, коагулазонегативних стафілококів – у 5,3 раза, ентерококів – у 1,1 раза та ешерихій – у 9,8 раза у порівнянні з відповідними показниками тварин при 10-тижневій дії опіоїда без застосування коригуючого впливу(у всіх випадках $p<0,05$). Проте, висівалися у значній кількості дріжджоподібні гриби, а також поодинокі колонії клебсієл, бактероїдів і ниткоподібних грибів.

Отже, отримані результати морфологічних і мікробіологічних досліджень дозволили встановити закономірності структурної реорганізації компонентів пародонта та дисбіотичних змін у суббіотопі поверхні зубів у ділянці ясенного краю

щурів упродовж 12-тижневого опіоїдного впливу, після відміни дії опіоїда, а також обґрунтувати можливості корекції цих порушень за умов застосування пентоксифіліну та антибактеріального засобу з діючою речовиною цефтріаксон, до якого були високочутливі ізоляти бактерій, виділені з суббіотопу через 6 і 10 тижнів опіоїдного впливу.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової проблеми, яка полягає у встановленні закономірностей структурної перебудови тканин пародонта та змін мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю при опіоїдному впливі та після його відміни, а також обгрунтуванні доцільності застосування пентоксифіліну і цефтріаксону з метою медикаментозної корекції виявлених змін.

1. На мікро- і ультраструктурному рівнях пародонт інтактних щурів має типову будову. Морфометрично встановлено товщину епітелію вільної частини ясен (144,20±22,43) мкм, епітелію ясенної борозни (71,39±8,32) мкм, висоту сполучнотканинних сосочків (59,35±5,56) мкм та середні значення діаметрів просвітів артеріол (11,67±1,66) мкм, капілярів (4,99±0,66) мкм і венул (15,17±1,65) мкм власної пластинки слизової оболонки ясен. У суббіотопі поверхні зубів у ділянці ясенного краю формувалися стійкі мікробіоценози із угрупувань грампозитивних і грамнегативних бактерій різних родів та видів, які відрізнялися за кількісними показниками.

2. На ранніх термінах (2-4 тижні) опіоїдного впливу мікроскопічно виявляли потовщення епітелію ясен, дезорганізацію колагенових волокон та набряк сполучної тканини. Субмікроскопічно встановлено реорганізацію клітинного складу епітелію ясен, періодонту та повнокров'я судин. У віддалені терміни (6-8 тижні) мікроструктурні зміни характеризувалися стоншенням і ерозуванням епітелію ясен, мезенхімною дистрофією та порушенням мікроциркуляції. На ультраструктурному рівні виявляли зміни ядер і цитоплазми клітинних компонентів пародонта, фрагментацію колагенових волокон періодонту, «сладж-феномен». На пізніх термінах (10-12 тижні) встановлено структурну реорганізацію компонентів пародонта, яка проявлялася прогресуванням дистрофії, некротичними змінами та судинними розладами системного характеру. Субмікроскопічно в епітеліоцитах виявляли ознаки розвитку парціального некрозу, акантолізу, спонгіозу, а також руйнування волокон періодонту та дилатації просвіту судин.

3. На ранніх термінах дії опіоїда (4 тиждень) достовірно збільшувалися показники товщини епітелію вільної частини ясен у 1,2 раза, епітелію борозни у 1,1 раза, діаметр капілярів у 1,1 раза і венул у 1,3 раза, а також зменшувалася висота сполучнотканинних сосочків та діаметр артеріол однаковою мірою у 1,2 раза ($p<0,05$), що відображало порушення динамічної рівноваги геморусла. У віддалені терміни (8 тиждень) достовірно зменшувалися значення товщини епітелію вільної частини, ясенної борозни та висоти сполучнотканинних сосочків відповідно у 1,2; 1,4 і 1,5 раза, а діаметри артеріол і капілярів збільшувалися у 1,2 раза та венул у 1,4 раза ($p<0,05$). На пізніх термінах дії опіоїда зберігалася тенденція достовірного зменшення показників товщини епітеліального шару та висоти сосочків, а також

збільшення діаметрів просвітів судин, що створювало умови застійних явищ, розвитку гіпоксії та хронізації процесу.

4. На ранніх термінах опіоїдного впливу встановлено збільшення кількості α-гемолітичних стрептококів, коагулазонегативних стафілококів та ешерихій відповідно у 1,1; 3,3 і 1,5 раза ($p<0,05$). У віддалені терміни збільшувалася кількість негемолітичних стрептококів, неспорових і спорових паличок, коагулазонегативних стафілококів, ентерококів та ешерихій відповідно у 1,4; 2,8; 2,3; 5,4; 1,4; 5,9 раза ($p<0,05$). Відмічали появу патогенних мікроорганізмів, що свідчило про розвиток дисбіозу та динамічне формування біоплівок. На пізніх термінах дії опіоїда збільшувалася кількість негемолітичних стрептококів, неспорових і спорових паличок, коагулазонегативних стафілококів, ентерококів і ешерихій відповідно у 1,5; 2,0; 1,6; 6,5; 1,5 і 3,9 раза ($p<0,05$), зростали кількісні показники патогенних мікроорганізмів, що вказувало на динамічне прогресування дисбіозу.

5. Через 6 тижнів досліду за умов 2-тижневої дії опіоїда та його відміни упродовж 4 тижнів виявляли нерівномірне потовщення епітелію ясен, помірний набряк і кровонаповнені судини, дезорганізацію сполучної тканини. Ультраструктура клітин пародонта незначно порушувалася. Через 10 тижнів експерименту за умов 6-тижневої дії опіоїда та його 4-тижневої відміни відмічали стоншення епітелію, мезенхімну дистрофію та судинні розлади. Субмікроскопічно встановлено виражені зміни у клітинних компонентах пародонта, що створювало передумови рецидивування процесу.

При дії опіоїда упродовж 2 тижнів та після його 4-тижневої відміни середні значення товщини епітелію вільної частини ясен достовірно збільшувалися у 1,2 раза та епітелію борозни і висоти сосочків у 1,3 раза, а діаметри судин, однаковою мірою зменшувалися у 1,2 раза порівняно з 6-тижневою дією опіоїда ($p<0,05$). При 4-тижневій відміні опіоїда, який уводили упродовж 6 тижнів, лише показник епітелію ясенної борозни достовірно збільшувався, а діаметр венул зменшувався, однаковою мірою у 1,1 раза, у порівнянні з відповідними значеннями тварин при 10-тижневому введенні опіоїда ($p<0,05$).

Зміни мікробіоценозу при 2-тижневій дії опіоїда та після його відміни упродовж 4 тижнів вказували на збільшення кількісних показників α-гемолітичних стрептококів і коагулазонегативних стафілококів у 1,6 і 1,7 раза ($p<0,05$) у порівнянні з відповідними показниками при 6-тижневій дії опіоїда. Відмічали появу патогенних мікроорганізмів. Після 4-тижневої відміни опіоїда, який вводили упродовж 6 тижнів кількісні показники сапрофітної і умовно-патогенної мікрофлори не мали суттєвих відмінностей порівняно з 10-тижневою дією опіоїда. Відмічали появу патогенної мікробіоти, що свідчило про прогресування дисбіозу.

6. Через 6 тижнів експерименту, який передбачав введення опіоїда упродовж 2 тижнів та застосування пентоксифіліну і цефтріаксону на тлі 4-тижневої відміни опіоїда, відмічався найсприятливіший вплив препаратів на морфофункціональний стан тканин пародонта, ультраструктурна організація наближалася до норми. Коригуючий вплив лікарськими засобами на тлі 6-тижневої дії опіоїда сприяв відносній нормалізації морфологічної організації пародонта, відмічали ознаки регенерації епітелію та ангіогенезу у сполучній тканині. Субмікроскопічні зміни були незначними, простежувалася певна динаміка відновлення клітин.

Через 10 тижнів досліду за умов введення опіоїда упродовж 6 тижнів, застосування пентоксифіліну і цефтріаскону на тлі 4-тижневої відміни опіоїда спричиняло протекторну дію на тканини пародонта, зумовлювало загоєння виразок, явища ангіогенезу та зменшення проявів набрякового процесу. Субмікроскопічно виявляли ознаки регенерації епітелію, незначне ушкодження цитоплазми і ядер клітин. Застосування пентоксифіліну і цефтріаксону на тлі 10-тижневої дії опіоїда потенціювало стабілізуючий ефект та мало ознаки слабко позитивної динаміки морфологічної реорганізації тканин пародонта на мікро- і ультраструктурному рівнях.

7. Через 6 тижнів експерименту, який передбачав уведення опіоїда упродовж 2 тижнів та застосування медикаментозної корекції на тлі 4-тижневої відміни опіоїда, встановлено достовірне збільшення показників товщини епітелію вільної частини ясен у 1,2 раза та епітелію борозни і висоти сосочків – у 1,3 раза та зменшення значень діаметрів гемомікросудин, однаковою мірою у 1,2 раза, в порівнянні з аналогічними показниками у тварин при 6-тижневому введенні опіоїда без застосування його відміни та медикаментозної корекції ($p<0,05$). Використання медикаментозної корекції на тлі 6-тижневого опіоїдного впливу призводило до відновлення товщини епітелію різних частин слизової оболонки ясен на тлі нормалізації мікроциркуляції.

Через 10 тижнів досліду за умов введення опіоїда упродовж 6 тижнів та застосуванні пентоксифіліну і цефтріаксону на тлі 4-тижневої відміни опіоїда встановлено, що середні значення товщини епітелію вільної частини достовірно збільшувалися у 1,1 раза, епітелію борозни і висоти сосочків, однаковою мірою збільшувалися у 1,2 раза, а діаметри артеріол і капілярів достовірно зменшувалися у 1,1 раза та венул – у 1,2 раза ($p<0,05$), у порівнянні з аналогічними значеннями при 10-тижневому введенні опіоїда без застосування його відміни та медикаментозної корекції. Застосування пентоксифіліну і цефтріаксону на тлі 10-тижневого опіоїдного впливу, запобігало прогресуванню запального процесу в пародонті, що підтверджувалося частковим відновленням якісних і кількісних показників мікроциркуляції та збільшенням товщини епітелію ясенної борозни і висоти сосочків.

8. Через 6 тижнів експерименту, який передбачав уведення опіоїда упродовж 2 тижнів та застосування пентоксифіліну і цефтріаксону на тлі 4-тижневої відміни опіоїда, встановлено, що кількість умовно – патогенних мікроорганізмів суттєво зменшувалася, у порівнянні з тваринами, яким уводили опіоїд упродовж 6 тижнів без відміни опіоїда і коригуючого впливу, що свідчило про ефективність антибактеріальної терапії. При застосуванні пентоксифіліну і цефтріаксону на тлі 6-тижневого введення опіоїдного анальгетика, зберігалася тенденція зменшення кількості мікроорганізмів порівняно з 6-тижневим введенням опіоїда без застосування медикаментозної корекції.

Через 10 тижнів експерименту за умов введення опіоїда упродовж 6 тижнів та застосуванні пентоксифіліну і цефтріаксону на тлі 4-тижневої відміни опіоїда встановлено суттєве зменшення кількості умовно-патогенних та елімінацію патогенних видів мікроорганізмів, у порівнянні з 10-тижневим введенням опіоїдного анальгетика тваринам, яким не проводили відміни опіоїда та медикаментозної

корекції. Застосування корекції на тлі 10-тижневої дії опіоїда зумовлювало зменшення кількості умовно-патогенної та елімінацію патогенної мікробіоти під дією цефтріаксону, у порівнянні з 10-тижневим введенням тваринам опіоїда без коригуючого впливу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Виявлені морфологічні, морфометричні зміни тканин пародонта та особливості мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю на тлі тривалого застосування опіоїдного анальгетика засвідчують негативний вплив опіоїдів на досліджувані структури, що необхідно брати до уваги лікарям при призначенні препаратів опіоїдного ряду для довготривалого використання.

2. Для оптимізації вибору методів лікування хвороб пародонта при оцінці стану слизової оболонки ясен необхідно брати до уваги як встановлені показники кількісного мікробного складу суббіотопу поверхні зубів у ділянці ясенного краю в нормі, так і закономірності їх змін, що є характерним для тривалого використання опіоїда. При оцінці стану тканин пародонта доцільно включити в стандарти профілактичних оглядів скринінгове мікробіологічне обстеження з метою раннього виявлення патологічних змін та вчасного проведення профілактичних та лікувальних заходів.

3. Результати проведених морфологічних досліджень тканин пародонта, а також досліджень якісного і кількісного складу мікроорганізмів, що утворюють біоплівку, мають важливе значення для діагностики та планування тактики лікувальних заходів. Для досягнення максимально позитивного лікувального ефекту важливе знання взаємовідносин між ступенем вираженості патологічного процесу в слизовій оболонці ясен та бактеріальним складом поверхні зубів у ділянці ясенного краю при тривалому опіоїдному впливі, де вагому роль відіграють мікробні асоціації дентальної біоплівки, як етіологічний чинник у розвитку та прогресуванні запального процесу. Беручи до уваги антибіотикочутливість окремих ізолятів патогенних і умовно-патогенних видів бактерій, виділених з суббіотопу поверхні зубів у ділянці ясенного краю на тлі експериментальної дії опіоїдного анальгетика, стає можливим правильно спланувати лікування виявлених змін шляхом застосування комплексної медикаментозної корекції етіопатогенетичного спрямування з використанням антибактеріального засобу цефтріаксону та периферичного вазодилататора пентоксифіліну.

4. Виявлені під час мікробіологічних обстежень зміни якісного і кількісного мікроорганізмів біоплівки, які відображають повну картину етіопатогенезу запальних захворювань ротової порожнини слід враховувати стоматологам-пародонтологам як критерії диференційної діагностики при пародонтопатіях в опіоїдозалежних осіб. Отримані в роботі дані можуть бути використані в навчальному процесі та науковій роботі кафедр морфологічного, лабораторного та стоматологічного профілю, в стоматологічній, лабораторній та загальній медичній практиці для проведення диференційної діагностики патологій пародонта та вибору адекватних методів корекції.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Фік В. Б., Пальтов Є. В., Онисько Р. М., Кривко Ю. Я. Особливості морфологічної організації тканин пародонта щура в нормі. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2014; 4:34-39. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів)*

2. Fik V. B., Paltov E. V., Lohash M. V., Kryvko Y. Y. Pecularities of morphological manifestation of the periodontal tissue in experimental animals against the ground of a short-term effect of opioid analgesic. Deutsher Wissenschaftsherold. German Science Herald. Berlin. 2017; 2:54-58. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів)*

3. Фік В. Б., Кривко Ю. Я., Пальтов Є. В. Мікроструктурні зміни тканин пародонта за умов дії опіоїдного анальгетика на ранніх термінах. Буковинський медичний вісник. 2018; Т. 22. 1 (85): 141-148. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів)*

4. Fik V. B., Paltov E. V., Kryvko Y. Y. Morphofunctional peculiarities of the periodontal tissue under conditions of simulated eight-week opioid effect. Deutscher Wissenschaftscherold. German Science Herald. 2018; 1:14-17. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів)*

5. Фік В. Б. Морфологія тканин пародонта щурів при шеститижневій дії опіоїду. Світ медицини та біології. 2018; 4 (66): 218-222.

6. Фік В. Б., Челпанова І. В., Пальтов Є. В., Ковалишин О. А. Електронномікроскопічні дослідження тканин пародонта щура в нормі. Морфологія. 2019; 2 (13):76-80. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів)*

7. Fik V. Mikrostrukturální organizace tkání ozubice při desetidenním účinku opioidního analgetika. Eniopsychologie. 2019; 11:3-5.

8. Фік В. Б., Ковалишин О. А., Пальтов Є. В., Кривко Ю. Я. Ультраструктура тканин пародонта наприкінці другого тижня експериментального опіоїдного впливу. World science. 2019; Т. 2. 8 (48):51-53. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів)*

9. Фік В. Б., Пальтов Є. В., Кривко Ю. Я. Ультраструктурна організація пародонта при чотирьохтижневій дії опіоїдного ааньгетика. Science Review. 2019; 7 (24):3-8. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів)*

10. Фік В. Б., Савка І. І., Пальтов Є. В., Кривко Ю. Я. Електронномікроскопічні дослідження пародонта при дії опіоїду впродовж шести тижнів. Web of Scholar. 2019; Т. 1. 8 (38): 18-22. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів)*

11. Фік В. Б., Пальтов Є. В., Дмитрів Г. М., Кривко Ю. Я. Тканини пародонта на ультраструктурному рівні за умов восьмитижневого впливу опіоїду. Вісник

проблем біології та медицини. 2019; 3 (152):311-314. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів)*

12. Fik V. B., Paltov Ye. V., Kryvko Yu. Ya. Ultrastructural condition of rats periodontal tissue in opioid influence during two weeks and after its four-week withdrawal on correction. Reports of Morphology. 2019; Vol. 25. 2:49-55. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів)*

13. Fik V., Kovalyshyn O., Paltov Ye, Kryvko Yu. Submicroscopic organization of the periodontium with experimental six-week opioid action and medical correction. Georgian medical news. 2019; 11 (296):107-111. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів)*

17. Fik V. B., Paltov Ye. V., Kryvko Yu. Ya. Electronic microscopic research on periodont in experimental two- weight opioid action and after its over for four weeks. Reports of Morphology. 2019; Vol. 25. 3::27-32. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів)*

15. Fik V. B., Paltov Ye. V. Morphometric characteristics of gingival components at different terms of experimental opioid influence. World Science. 2020. 7 (59):13-17. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів)*

16. Fik V. B. Dynamics of morphometric indicators of gingival mucous membrane components of rats in the late terms of chronic opiod influence. Science review. 2020; 6 (33):3-7.

17. Fik V. B., Fedechko Y. M., Paltov Ye. V. The composition of the microbiotes of the neck part of the teeth in the gum edge of rats at the end of the second, fourth and sixth weeks of opioid influence. World science. 2020; 9 (61):1-5. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів)*

18. Фік В. Б., Дмитрів Г. М., Пальтов Є. В. Субмікроскопічні зміни пародонта при моделюванні хронічного опіоїдного впливу впродовж десяти тижнів та медикаментозній корекції. Буковинський медичний вісник. 2020; Т. 24. 1 (93)::152-157. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів)*

19. Fik V. B., Paltov Ye. V., Kryvko Yu. Ya. Submicroscopic changes in periodontic tissues under experimental opiod action within ten weeks. Світ медицини та біології. 2020; 2 (72):212-215. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів)*

20. Фік В. Б., Пальтов Є. В. Морфометрична характеристика компонентів слизової оболонки ясен щурів при дії опіоїда, його відміни та за умов медикаментозної корекції. Буковинський медичний вісник. 2020; Т. 24. 3 (95): 128-133. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів)*

21. Fik V. B., Mota O. M., Halyuk U. M., Paltov Ye. V. Pecularities 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; 5 (32):3-8. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів)*

22. Fik V. B., Paltov Ye. V., Kryvko Yu. Ya. Ultrastructural organization features of periodontal tissues after twelve weeks of opiod influence. Світ медицини та біології. 2020; 3 (73): 234-237. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів)*

23. Фік В. Б., Федечко Й. М., Пальтов Є. В., Кривко Ю. Я. Аналіз антибіотикочутливості ізолятів бактерій, виділених у ділянці пришийкової частини зубів та ясенного краю наприкінці шостого і десятого тижнів опіоїдного впливу. Вісник проблем біології і медицини. 2020; 3 (157): 213-216. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів)*

24. Fik V. B., Fedechko Y. M., Paltov Ye. V. Characteristics of the microbiom of the neck region of the teeth in the experimental action of opioid, its cancellation and application of ceftriaxone as a composition of complex medical correction. Science Review. 2020; 8 (35): 1-5. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів)*

25. Фік В. Б., Пальтов Є. В., Вільхова І. В., Онисько Р. М., Кривко Ю. Я., винахідники; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, патентовласник. Спосіб комплексної декальцинації твердих тканин зубного органа. Патент на корисну модель № 74952. 2012 лист 12. *(Здобувачем запропонований протокол експериментально проведення методики, зібраний первинний матеріал, оброблені результати, написана фомула винаходу та підготовлено текст заявки)*

26. Пальтов Є. В., Фік В. Б., Вільхова І. В., Онисько Р. М., Фітькало О. С., Кривко Ю. Я., винахідники; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, патентовласник. Спосіб моделювання хронічного опіоїдного впливу. Патент на корисну модель № 76565. 2013 січ 10. *(Здобувачем зібрано первинний матеріал, описав і провів аналіз результатів, підготовлено текст заявки)*

27. Fik V. B., Paltov Ye. V., Kryvko Yu. Ya. Pathomorphological changes of periodontium at early terms of opioid effect. Natural Science Readings: abstracts book, May 18-21, 2017. Bratislava: WP; 2017. P. 78-79. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів)*

28. Фік В. Б., Пальтов Є. В., Кривко Ю. Я. Морфологічна картина тканин пародонтального комплексу при чотирьохтижневій дії опіоїдного анальгетика. Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine: International research and practice conference, Lublin, Republic of Poland, 28-29 april 2017. Lublin, 2017. P. 136-139. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів)*

29. Фік В. Б., Пальтов Є. В., Масна З. З., Кривко Ю. Я. Мікроскопічна картина епітелію ясен та мікробний склад ротової порожнини при короткотривалій дії опіоїду. The development of medical sciences: problems and solutions: The international

research and practical conference, Brno, Czech Republic, 27-28 april 2018. Brno, 2018. P. 66- 69. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів)*

30. Fik V. B., Paltov Ye. V., Masna Z. Z., Kryvko Yu. Ya. Periodontal microstructure ater six weeks of opioid effect. In: Natural Science Reading: abstracts book, Sosnoviets Bratislava. 18 May 2018; Sosnoviets–Bratislava: WP; P. 19-20. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів)*

31. Фік В. Б., Пальтов Є. В., Масна З. З., Кривко Ю. Я. Мікроскопічні зміни тканин пародонтального комплексу через вісім тижнів дії опіоїдного анальгетика. Актуальні питання морфогенезу та ремоделювання тканин і органів у нормі та патології: науково-практична конференція з міжнародною участю, 20-21 вересня 2018. Тернопіль, 2018. С. 148-150. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів)*

32. Фік В. Б., Пальтов Є. В., Масна З. З., Кривко Ю. Я. Морфологічна оцінка періодонту при дії опіоїду на ранніх термінах. Індивідуальтна анатомічна мінливість органів та структур організму в онтогенезі: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвячена 60-річчю від дня народження проф. Ю.Т. Ахтемійчука, Чернівці, 13-15 вересня 2018. Чернівці, 2018. С. 121-123. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів)*

33. Фік В. Б., Ковалишин О. А., Пальтов Є. В. Особливості субмікроскопічної організації епітелію слизової оболонки ясен при дії опіоїду на ранніх термінах. Medical sciences: history, the present time, the future, eu experience: international scientific and practical conference, Wloclawek, Republic of Poland, 27-28 september 2019. С. 164-166. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів)*

34. Фік В. Б., Пальтов Є. В., Масна З. З., Кривко Ю. Я. Субмікроскопічні зміни епітелію слизової оболонки ясен при тривалому опіоїдному впливі. Прикладні аспекти морфології експериментальних і клінічних досліджень: матеріали науково-практичної конференції, Тернопіль, 10-11 жовтня 2019. Тернопіль, 2019. С. 180-181. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів)*

35. Fik V. B., Chelpanova I. V., Paltov E. V. Morphometric studies of periodontal structures during opioid exposure at the end of six and eight weeks. Теорія та практика сучасної морфології: матеріали третьої всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, Дніпро, 9-11 жовтня 2019. Дніпро, 2019. С. 139-140. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів)*

36. Фік В. Б., Пальтов Є. В. Електронномікроскопічні дослідження пародонту при шеститижневому опіоїдному впливі та його відміні упродовж чотирьох тижнів в експерименті. Scientific achievements of modern society: III International Scientific and Practical Conference, Liverpool, United Kingdom, 6-8 november 2019. Liverpool, 2019. С. 392-399. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи,*

забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів)

37. Фік В. Б., Федечко Й. М., Кривко Ю. Я., Пальтов Є. В. Мікробний склад пришийкової ділянки зубів та ясенного краю білих щурів у нормі. Fundamental and applied research in the modern world: I International Scientific and Practical Conference, Boston, USA, 26-28 august 2020. Boston, 2020. P. 363-368. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів)*

38. Fik V. B., Paltov Ye. V. Morphometric investigation of components of the mucous vembrane of the gums of rats is normal. The world of science and innovation: VI International Scientific and Practical Conference, London, United Kingdom, 14-16 january 2021. London, 2021. P. 125-129. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів)*

39. Fik V. B., Fedechko Y. M., Paltov E. V. Bacterioscopic studies of the microflora in the neck part of the teeth during the experimental action of opioid, after its cancellation and medication correction. Actual trends of modern scientific research: VI International Scientific and Practical Conference, Munich, Germany, 17-19 january 2021. Munich, 2021. P. 31-35. *(Здобувачем особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів)*

АНОТАЦІЯ

Фік В. Б. Структурні зміни тканин пародонта та особливості мікробіоценозу ротової порожнини при дії опіоїда і їх корекція (експериментальне дослідження). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.01 – "Нормальна анатомія". – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Вінниця, 2021.

Уперше встановлено особливості морфологічних змін тканин пародонту на мікро – і ультраструктурному рівнях упродовж 12 тижнів дії опіоїда. Уперше виявлено особливості мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів в динаміці 12-титижневого експериментального опіоїдного впливу.

Уперше встановлено, що застосування антигіпоксичного препарату «Пентоксифілін» і антибактеріального засобу «Цефтріаксон» зумовлює позитивний вплив та сприяє відновленню структурної організації компонентів пародонту і стану мікробіоценозу суббіотопа ротової порожнини при введенні поступово зростаючих терапевтичних доз опіоїдного анальгетика та після його відміни у різні терміни досліду. Одержані нові науково обґрунтовані дані суттєво доповнюють сучасні уявлення про закономірності структурної перебудови тканин пародонту та дисбіотичних змін поверхні зубів у ділянці ясенного краю упродовж 12-тижневого опіоїдного впливу, а також обґрунтуванні можливостей корекції цих порушень пентоксифіліном і цефтріаксоном.

Ключові слова: пародонт, опіоїдний анальгетик, структурні зміни, мікробіоценоз, корекція, пентоксифілін, цефтріаксон.

АННОТАЦИЯ

Фик В. Б. Структурные изменения тканей пародонта и особенности микро- биоценоза полости рта при действии опиоидов и их коррекция (экспериментальное исследование). - Квалификационная научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.01 – "Нормальная анатомия". - Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Винница, 2021.

Впервые установлены особенности морфологических изменений тканей пародонта на микро- и ультраструктурном уровнях в течение 12 недель опиоидного влияния. Впервые выявлены особенности микробиоценоза поверхности зубов в области десневого края крыс в динамике 12-титижневого экспериментального опиоидного воздействия.

Впервые установлено, что применение препарата «Пентоксифиллин» и антибактериального средства «Цефтриаксон» обусловливает положительное влияние и способствует восстановлению структурной организации компонентов пародонта и состояния микробиоценоза суббиотопа ротовой полости при введении постепенно возрастающих терапевтических доз опиоидного анальгетика и после его отмены в разные сроки опыта.

Полученные новые научно обоснованные данные существенно дополняют современные представления о закономерностях структурной перестройки тканей пародонта и дисбиотических изменений поверхности зубов в области десневого края в течение 12-недельного опиоидного воздействия, а также обосновании возможностей коррекции этих нарушений пентоксифилином и цефтриаксоном.

Ключевые слова: пародонт, опиоидный анальгетик, структурные изменения, микробиоценоз, коррекция, пентоксифиллин, цефтриаксон.

ANNOTATION

Fik V. B. Structural changes of periodontal tissue and features of microbiocenosis of oral tissue during their opioid and their correction (experimental study). **–** Qualification scientific work with the manuscript copyright.

The thesis for a doctor of medical science degree in specialty 14.03.01 – "Normal anatomy". - National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsa, 2021.

For the first time, the features of morphological reorganization of periodontal tissues at the micro- and ultrastructural levels, as well as the features of the microbiocenosis of the tooth surface in the gingival margin during a 12-week opioid effect were established. The analysis of changes of morphometric indicators of constituent components of periodontium on different terms of action of opioid analgesic is carried out. A comparative description of morphological features and morphometric parameters of periodontal components, as well as features of the microbiocenosis of the tooth surface in the gingival margin of rats in normal and opioid exposure (group I - intact rats, group II – rats at different stages of opioid exposure, group III – different periods of action of the opioid, after its abolition and with the use of drug correction).

Based on the obtained results, the sequence of structural changes of periodontal components in the dynamics of 12-week opioid exposure was determined. This will allow

to better understand the course of the pathological process, prevent possible complications and form the morphological basis of the pathogenesis of periodontal diseases, which develop against the background of long-term opioid action.

For the first time, the peculiarities of the microbiocenosis of the tooth surface in the gingival margin of rats were established and a comparative characterization of the quantitative composition of the microbiota was performed statistically during a 12-week administration of the opioid analgesic nalbuphine in increasing therapeutic doses. The results of morphological and microbiological studies of periodontitis are important for diagnosis and treatment planning, because knowledge of the relationship between the severity of the pathological process in the gingival mucosa and the microbial composition of the tooth surface with long-term opioid activity, indicating the role of microbial associations of dental biopsies, as an etiological factor in the development of the inflammatory process, will help to achieve successful results in the treatment of periodontal disease. New scientifically substantiated data bring modern views on the features of the microbiocenosis of the subbiotope of the oral cavity under the conditions of opioid action at different times of chronic opioid exposure.

For the first time, changes in the structural organization of periodontal tissues after 4 weeks of withdrawal of the opioid analgesic nalbuphine after 6 and 10 weeks of the experiment were analyzed. The revealed morphological, morphometric changes of periodontal tissues and the dynamics of the microbiocenosis of the tooth surface in the gingival margin on the background of long-term opioid use indicate the negative impact of opioid drugs on the studied structures, which should be taken into account by physicians when prescribing opioid analgesics

To optimize the choice of treatment for periodontal disease in assessing the condition of the gingival mucosa should take into account both the established quantitative microbial composition of the subbiotope of the tooth surface in the gingival margin in the norm and the patterns of their dynamics, which are characteristic of long-term use of opioid analgesics. When assessing the condition of periodontal tissues, it is advisable to include in the standards of preventive examinations screening microbiological examination for early detection of pathological changes and timely treatment.

For the first time antibiotic sensitivity of individual isolates of pathogenic and opportunistic bacterial species isolated from the subtope of the tooth surface on the background of the experimental action of opioid analgesic with the active substance nalbuphine hydrochloride makes it possible to properly plan treatment of detected changes. substance ceftriaxone.

The use of pentoxifylline and ceftriaxone was found to contribute more active course of regenerative processes, improved morphological organization of periodontal tissues and the state of the microbiocenosis of the oral cavity, which allowed to achieve the desired therapeutic effect at different times of opioid exposure and after its abolition.

Identified changes in the qualitative and quantitative composition of the microbiota of the tooth surface on the background of long-term opioid exposure should be considered by periodontists as criteria for differential diagnosis in periodontal disease. The data obtained in the work can be used in the educational process and scientific work of the departments of morphological, laboratory and dental profile, in dental, laboratory and general medical practice for differential diagnosis of periodontal pathologies and selection

of adequate methods of correction. The obtained new scientifically substantiated data significantly supplement the modern ideas about the regularities of structural rearrangement of periodontal tissues and dysbiotic changes of tooth surface during 12-week opioid exposure, as well as substantiation of possibilities of correction of these disorders by pentoxifylline and ceftriaxone.

Thus, the proposed solution of the scientific-applied problem on the basis of the established features of structural reorganization of periodontal tissues and dysbiotic changes of tooth surface during experimental action of opioid analgesic with active substance nalbuphine hydrochloride in increasing therapeutic doses allows to apply complex anticoagulant ceftriaxone and pathogenetically justified choice of pentoxifylline.

Key words: periodontium, opioid analgesic, structural changes, microbiocenosis, correction, pentoxifylline, ceftriaxone.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВПСО	– власна пластика слизової оболонки
ГМЦР	– гемомікроциркуляторне русло
НГ	– налбуфін гідрохлорид
ОА	– опіоїдний анальгетик
ПФ	– пентоксифілін
РП	– ротова порожнина
СО	– слизова оболонка
СТ	– сполучна тканина
ЦФА	– цефтріаксон
ЯБ	– ясенна борозна

Підписано до друку 18.08.2021 р. Замовл. № 484.
Формат 60х90 1/16 Ум. друк. арк. 1,1 Друк офсетний.
Наклад 100 примірників.

Вінниця. Друкарня ВНМУ ім. М.І. Пирогова, Пирогова, 56.