

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Фік Володимир Богуславович

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

ДИСЕРТАЦІЯ

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

14.03.01 – нормальна анатомія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело


_____ В. Б. Фік

Львів – 2021

АНОТАЦІЯ

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.01 «Нормальна анатомія». – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2021.

Дисертація присвячена проблемі вивчення особливостей структурної реорганізації складових компонентів пародонта та мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю за умов дванадцятитижневої дії опіюїдного анальгетика налбуфіну в помірно зростаючих терапевтичних дозах і після його відміни на різних термінах в експерименті та з'ясування можливостей фармакологічної корекції цих порушень.

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 опіюїдного анальгетика та наведено порівняльну характеристику морфологічних ознак тканин пародонта і морфометричних параметрів компонентів пародонта у нормі та при опіюїдному впливі.

На ранніх термінах опіюїдного впливу встановлено реактивні зміни у пародонті на мікро- і ультраструктурному рівнях. Через 4 тижні дії опіюїда встановлено, що показники: товщини епітелію вільної частини ясен достовірно збільшувалися у 1,2 раза, епітелію борозни у 1,1 раза, висоти сполучнотканинних сосочків зменшувалися у 1,2 раза, значення діаметра артеріол достовірно зменшувалися у 1,2 раза, а капілярів і венул достовірно збільшувалися у 1,1 та 1,3 раза відповідно ($p < 0,05$). На віддалених термінах дії опіюїда встановлено виражені зміни у компонентах пародонта. Наприкінці 8 тижня достовірно зменшувалися показники товщини епітелію вільної частини ясен, ясенної борозни і 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 ра-

за ($p < 0,05$). У пізні терміни опіюданого впливу (10-12 тижні) виявлено прояви дистрофічно-запального процесу та ознаки декомпенсації, які наприкінці 12 тижня були зумовлені суттєво вираженими змінами мікро- і ультраструктурної реорганізації тканин пародонта. Через 12 тижнів дії опіюда товщина епітелію вільної частини, ясенної борозни і висота сосочків достовірно зменшувалися відповідно у 1,2; 1,5 і 1,7 раза, а діаметри артеріол і капілярів збільшувалися у 1,1 раза та венул у 1,2 раза ($p < 0,05$).

Уперше встановлено особливості мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю та статистично проведено порівняльну характеристику кількісних показників мікробіоти упродовж дванадцяти тижнів експериментальної дії опіюданого анальгетика у зростаючих терапевтичних дозах. На ранніх термінах експерименту збільшувалася кількість умовно-патогенних видів, висівалися мікроорганізми з патогенними властивостями. У віддалені терміни зростали в динаміці кількісні показники нормальної і умовно-патогенної мікробіоти, висівалися мікроорганізми з патогенними властивостями, які були відсутніми у інтактних та контрольних тварин, зокрема, гемолітичні ешерихії, β -гемолітичні стрептококи, коагулазопозитивні стафілококи і клебсієли – ймовірні етіологічні агенти гнійно-запального процесу у ротовій порожнині. На пізніх термінах опіюданого впливу суттєво збільшувалася кількість умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів. Висівалися клебсієли, бактероїди, синьогнійна паличка і ниткоподібні гриби, як фактори динамічного прогресування дисбіозу, що формувало передумови розвитку анаеробної пародонтопатогенної мікробіоти у даному суббіотопі.

З'ясовано певні взаємозв'язки між ступенем вираженості патологічного процесу у слизовій оболонці ясен та рівнем мікробної колонізації поверхні зубів у ділянці ясенного краю через 10 тижнів опіюданого впливу, що засвідчило особливості впливу мікробних асоціацій біоплівки як етіологічного чинника у розвитку запального процесу у ротовій порожнині. Здійснено оцінювання

впливу окремих ізолятів бактерій на основі виявлення їх факторів вірулентності при експериментальній дії опіюда.

Виявлено закономірності змін структурної організації тканин пародонта та мікробіоценозу суббіотопу ротової порожнини при 4-тижневій відміні опіюда через 6 і 10 тижнів досліду. Так, через 6 тижнів експерименту за умов 2-тижневої дії опіюда та після його 4-тижневої відміни виявляли реактивні зміни у тканинах пародонта, що характеризувало залишкові явища запального процесу. При порівнянні показників з відповідними значеннями у тварин, яким вводили опіюд упродовж 6 тижнів, встановлено достовірне збільшення товщини епітелію вільної частини ясен у 1,2 раза, а також товщини епітелію борозни і висоти сосочків, однаковою мірою – у 1,3 раза, середні значення діаметрів просвітів судин достовірно зменшувалися – у 1,2 раза ($p < 0,05$). У складі мікробіоценозу встановлено переважно зменшення кількості сапрофітної та умовно-патогенної мікробіоти у порівнянні з кількісним бактеріальним складом у тварин при 6-тижневому опіюдному впливі. Проте, відмічали появу мікроорганізмів з патогенними властивостями, зокрема, гемолітичних ешерихій, коагулазопозитивних стафілококів та клебсіел.

Через 10 тижнів експерименту за умов 6-тижневої дії опіюда та після 4-тижневої відміни, не відмічали виразної динаміки відновлення морфологічної організації тканин пародонта на мікро – і ультраструктурному рівнях. Значення товщини епітелію вільної частини, ясенної борозни та висоти сосочків достовірно зменшувалися відповідно у 1,1; 1,3 і 1,5 раза, діаметра капілярів достовірно збільшувалися – у 1,1 раза та венул – у 1,2 раза порівняно з контролем ($p < 0,05$). При порівнянні з показниками у тварин, яким вводили опіюд 10 тижнів, встановлено достовірне збільшення товщини епітелію ясенної борозни у 1,1 раза та зменшення діаметру венул у 1,1 раза, ($p < 0,05$). Рівень мікробної колонізації не мав відмінностей у порівнянні з 10-тижневою дією опіюда, висівалися бактерії з патогенними властивостями, що свідчило про прогресування дисбіозу в ротовій порожнині.

Уперше проведено визначення антибіотикочутливості окремих ізолятів патогенних і умовно-патогенних видів бактерій, виділених з суббіотопу поверхні зубів у ділянці ясенного краю наприкінці шостого і десятого тижнів опіоїдного впливу. Встановлено, що ізоляти бактерій – потенційні збудники гнійно-запального процесу у досліджуваному суббіотопі були більш високочутливими і чутливими до цефтріаксону. З'ясовано, що застосування препарату з антигіпоксичною дією пентоксифіліну і антибактеріального засобу цефтріаксону зумовлює позитивний вплив та сприяє відновленню структурної організації компонентів пародонта і стану мікробіоценозу суббіотопу ротової порожнини при введенні поступово зростаючих терапевтичних доз опіоїда та після його відміни у різні терміни досліджу.

Застосування пентоксифіліну і цефтріаксону в ролі коригуючих чинників на тлі чотиритижневої відміни опіоїда, який вводили упродовж двох тижнів, найбільш сприятливо впливало на відновлення структурної організації тканин пародонта, що мало ознаки наближення морфометричних показників до аналогічних значень контрольних тварин. Середні значення товщини епітелію вільної частини ясен достовірно збільшувалися у 1,2 раза, а товщини епітелію борозни і висоти 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 шеститижневій дії опіоїда, $p < 0,05$. За результатами мікробіологічних досліджень зафіксовано елімінацію патогенних видів мікроорганізмів, що слугувало досить ефективним способом для досягнення найбільш оптимального лікувального ефекту на ранніх термінах опіоїдного впливу.

За умов застосування пентоксифіліну та цефтріаксону на тлі 6-тижневого опіоїдного впливу, спостерігали позитивну динаміку структурної реорганізації тканин пародонта, що свідчило про активацію компенсаторно-приспосувальних реакцій та дозволило досягнути бажаного лікувального ефекту у віддалені терміни опіоїдного впливу. Встановлено достовірне зменшення

висоти сполучнотканинних сосочків у 1,1 раза та достовірне збільшення діаметра 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 у 1,1 раза та венул – у 1,2 раза в порівнянні з відповідними показниками при шеститижневій дії опіюїда без корекції ($p < 0,05$). При застосуванні пентоксифіліну і цефтріаксону на тлі 6-тижневого введення опіюїда, зберігалася тенденція зменшення кількості мікроорганізмів порівняно з 6-тижневим введенням опіюїда без застосування медикаментозної корекції.

Застосування пентоксифіліну та цефтріаксону на тлі 4-тижневої відміни опіюїда, який вводили упродовж 6 тижнів на початку експерименту, сприяло позитивній динаміці морфологічної організації тканин пародонта щурів. Морфометричні показники товщини епітелію вільної частини, ясенної борозни та висоти сосочків достовірно зменшувалися у 1,1; 1,2 і 1,4 раза відповідно, а діаметри венул достовірно збільшувалися у 1,1 раза, у порівнянні з контролем ($p < 0,05$). Порівняно з аналогічними значеннями у тварин при десятитижневому введенні опіюїда, показники товщини епітелію вільної частини ясен достовірно збільшувалися – у 1,1 раза, товщини епітелію ЯБ і висоти сполучнотканинних сосочків – у 1,2 раза, а значення діаметрів артеріол і капілярів достовірно зменшувалися – у 1,1 раза та венул – у 1,2 раза ($p < 0,05$). Зменшувалася кількість умовно-патогенних та елімінувалися патогенні види бактерій.

Проведені морфологічні дослідження у тварин, яким вводили пентоксифілін і цефтріаксон на тлі десятитижневого опіюїдного впливу, показали часткове відновлення складових компонентів пародонта. Морфометрично встановлено достовірно зменшення товщини епітелію вільної частини ясен, товщини епітелію ясенної борозни, висоти сполучнотканинних сосочків

відповідно у 1,2; 1,3 і 1,5 раз, а також достовірне збільшення діаметру капілярів – у 1,1 раз та венул – у 1,2 раз, порівняно з контролем ($p < 0,05$). У порівнянні з аналогічними показниками у тварин, яким вводили опіоїд упродовж 10 тижнів без коригуючого впливу, встановлено достовірне збільшення товщини епітелію ясенної борозни і висоти сполучнотканинних сосочків, однаковою мірою – у 1,1 раз та достовірне зменшення діаметра венул – у 1,1 раз ($p < 0,05$). Застосування корекції на тлі десятитижневої дії опіоїда зумовлювало зменшення кількісного складу умовно-патогенних мікрорганізмів, а також елімінацію патогенної мікробіоти, у порівнянні з десятитижневим введенням тваринам опіоїда без коригуючого впливу.

Запропоноване вирішення науково-прикладної проблеми на основі встановлених особливостей структурної реорганізації тканин пародонта та дисбіотичних змін поверхні зубів у ділянці ясенного краю при експериментальній дії опіоїдного анальгетика налбуфіну в зростаючих дозах дозволяє застосовувати комплексну медикаментозну корекцію, яка ґрунтується на визначенні антибіотикочутливості бактерій та патогенетично обґрунтованого вибору препарату пентоксифіліну, якому властиві протиішемічний і протизапальний ефекти та направлений корекції деструктивних змін у пародонті та дисбіотичних змін у ротовій порожнині.

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

ANNOTATION

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

The dissertation on competition of a scientific degree of the doctor of medical sciences in the specialty 14.03.01 «Normal anatomy». – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2021.

The dissertation is dedicated to the problem of studying the features of the periodontal components structural reorganization and the microbiocenosis of tooth surface in the gingival margin under the twelve-week action of the opioid analgesic nalbuphine in moderately increasing therapeutic doses and after its cancellation at different stages of the experiment and identifying opportunities for pharmacological correction of these disorders.

For the first time were detected the features of periodontal tissues qualitative and quantitative morphological changes at the micro- and ultrastructural levels after 2, 4, 6, 8, 10 and 12 weeks of opioid analgesic action and was given the comparative characteristic of periodontal tissues morphological features and periodontal components morphometric parameters in the normal state and under opioid influence. In the early stages of opioid influence reactive changes were found in the periodontium at the micro- and ultrastructural levels. After 4 weeks of opioid action it was found that the thickness of the marginal gums epithelium significantly increased by 1.2 times, the epithelium of the gingival sulcus increased by 1.1 times, the height of the connective tissue papillae decreased by 1.2 times, the average diameter of the arterioles significantly decreased by 1.2 times, and capillaries and venules significantly increased by 1.1 and 1.3 times respectively ($p < 0.05$). The pronounced changes in the structural components of the periodontium were found in the long term of the opioid action. At the end of the 8th week the epithelial thickness of the marginal gums, gingival sulcus and the height of the connective tissue of papillae significantly decreased by 1.2, 1.4 and 1.5 times and the diameters of arterioles and capillaries increased by 1.2 times and venules – by 1.4 times ($p < 0.05$). In the later stages of opioid effect the manifestations of dystrophic-inflammatory process and signs of decompensation were indicated as a result of significant changes in micro- and ultrastructural reorganization of periodontal tissues at the end of the 12th week. After 12 weeks of opioid influence the thickness of the marginal gums epithelium, the gingival sulcus and the height of the papillae

significantly decreased by 1.2, 1.5 and 1.7 times and the diameters of arterioles and capillaries increased by 1.1 times and venules by 1,2 times ($p < 0.05$).

For the first time specific features of the tooth surface microbiocenosis were identified in the area of the gingival margin of rats and a comparative characterization of the quantitative indicators of the microbiota was being performed statistically during twelve weeks of experimental action of opioid analgesic in increasing therapeutic doses. In the early stages of the experiment the number of opportunistic species increased and microorganisms with pathogenic properties were found. In the long term, the quantitative indicators of normal and opportunistic microbiota increased in dynamics, microorganisms with pathogenic properties were found. They were absent in intact and control animals in particular hemolytic *Escherichia coli*, β -hemolytic streptococci, agulazole-positive and coagulazole-positive – inflammatory process in the oral cavity. At the later stages of opioid exposure the number of opportunistic and pathogenic microorganisms increased significantly. *Klebsiella*, bacteroids, *seudomonas aeruginosa* and filamentous fungi were found as factors of dysbiosis dynamic progression, which formed the preconditions for the development of anaerobic periodontopathogenic microbiota in this subbiotope.

Some interconnections were indicated between the severity of the pathological process in the gingival mucosa and the level of microbial colonization of the tooth surface in the gingival margin after 10 weeks of opioid exposure, which proved the influence of biofilm microbial associations as an etiological factor in the inflammatory process. The influence of individual bacterial isolates was evaluated on the basis of their virulence factors detection during the experimental action of the opioid.

The patterns of changes were detected in the structural organization of periodontal tissues and microbiocenosis of the oral biotope with 4-week opioid withdrawal after 6 and 10 weeks of the experiment. Thus, after 6 weeks of the experiment under the conditions of 2- weeks of opioid action and after its four-week cancellation, reactive changes in periodontal tissues were detected, which character-

ized the residual effects of the inflammatory process. While comparing the indexes with the corresponding results in animals injected with opioids for 6 weeks, significant increase in the thickness of the epithelium of the marginal gums by 1.2 times was detected, as well as increase in the thickness of the furrow epithelium and the height of the papillae by 1.3 times, the average index of the vessels lumens diameters significantly decreased to the same extent by 1.2 times ($p < 0.05$). In the composition of the microbiocenosis decrease mainly in the number of saprophytic and opportunistic microbiota was found in comparison with the quantitative bacterial composition in animals at 6 weeks of opioid influence. However, the emergence of microorganisms with pathogenic properties was noted, in particular hemolytic *Escherichia coli*, coagulase-positive staphylococci and *Klebsiella*.

After ten weeks of the experiment under the conditions of six weeks of opioid action and after its four-week cancellation the clear restoration dynamics of periodontal tissues morphological organization at micro - and ultrastructural levels was not observed. The average values of the thickness of marginal gums epithelium, gingival sulcus and the height of the papillae significantly decreased by 1.1, 1.3 and 1.5 times respectively, the diameter of the capillaries significantly increased by 1.1 times and venules by 1.2 times in comparison with the control ($p < 0.05$). Compared with similar indicators in animals administered with opioids for ten weeks the thickness of the gingival sulcus epithelium significantly increased by 1.1 times and the diameter of the venules significantly decreased by 1.1 times ($p < 0.05$). The level of microbial colonization had no pronounced differences compared with the ten-week action of the opioid, bacteria with pathogenic properties were found, which indicates the progression of dysbiosis in the oral cavity.

For the first time, the antibiotic susceptibility of individual isolates of pathogenic and opportunistic bacterial species isolated from the tooth biotope in the gingival margin at the end of the sixth and tenth weeks of opioid exposure was determined. It was found that bacterial isolates – potential pathogens of purulent-inflammatory process in the studied subbiotope were more highly sensitive and sen-

sitive to ceftriaxone. It was found that the use of the drug with antihypoxic effect of pentoxifylline and antibacterial agent ceftriaxone causes a positive effect and helps to restore the structural organization of periodontal components and the state of the microbiocenosis of the oral subbiotope with the injections of gradually increasing therapeutic doses of opioid and after its cancellation at different stages of the experiment.

The use of pentoxifylline and ceftriaxone as corrective factors against the background of four-week withdrawal of opioid which had been injected for two weeks had the most favorable effect on the restoration of structural organization of periodontal tissues and showed signs of approaching morphometric parameters to similar figures of control animals. The average values of the epithelium thickness of the free part of the gums significantly increased by 1.2 times and the thickness of the furrow epithelium and the height of the gingival papilla increased by 1.3 times, the diameters of the vessel significantly decreased equally by 1.2 times, compared with similar indicators in animals with six-week opioid action, $p < 0.05$. According to the results of microbiological research, the elimination of microorganisms pathogenic species was recorded, which served as a very effective way to achieve the most optimal therapeutic effect in the early stages of opioid effect.

Under the conditions of pentoxifylline and ceftriaxone on the background of 6-week opioid exposure positive dynamics of periodontal tissues structural reorganization was detected, which indicated the activation of compensatory-adaptive reactions and allowed to achieve the desired therapeutic effect in the long term opioid exposure. The significant decrease in the height of connective tissue papillae by 1.1 times and increase in the diameter of capillaries by 1.2 times and venules by 1.1 times compared with the control ($p < 0.05$). Morphometric parameters of the epithelium thickness of the free part of the gums significantly increased by 1.1 times, the epithelium thickness of the MG and the height of the connective tissue papillae increased to the same extent by 1.2 times, and the values of arterioles and capillaries diameters significantly decreased by 1.1 times and venules – by 1.2 times in com-

parison with the corresponding indicators at six-week action of opioid without correction ($p < 0.05$). With the application of pentoxifylline and ceftriaxone on the background of 6-week administration of opioids, there was a tendency of decrease in the number of microorganisms compared with 6-week administration of opioids without application of drug correction.

The use of pentoxifylline and ceftriaxone on the background of 4-week cancellation of opioid, which had been injected for 6 weeks at the beginning of the experiment, contributed to the positive dynamics of rat periodontal tissues morphological organization. Morphometric parameters of epithelial thickness of the free part, gingival sulcus and papillary height significantly decreased by 1.1, 1.2 and 1.4 times respectively, and the diameters of the venules significantly increased by 1.1 times, compared with the control ($p < 0.05$). Compared with similar figures in animals with ten weeks of opioid injections, the thickness of the epithelium of the gums' free part increased significantly by 1.1 times, the thickness of the epithelium of the MG and the height of papillae connective tissue – by 1.2 times, and the values of diameters of arterioles and capillaries significantly decreased 1.1 by times and venules – by 1.2 times ($p < 0.05$). The number of opportunistic pathogens decreased and pathogenic bacterial species were eliminated.

The morphological research performed in animals injected with pentoxifylline and ceftriaxone on the background of ten-week opioid exposure, showed partial recovery of the periodontium components. Morphometrically, it was defined that the epithelium thickness of the gums' free part decreased, as well as the epithelium thickness of the gingival sulcus and the height of the papillae connective tissue, respectively by 1.2; 1.3 and 1.5 times. The increase in the diameter of the capillaries by 1.1 times and venules – by 1.2 times, compared with the control ($p < 0.05$) was detected as well. In comparison with similar figures in animals treated with opioids for 10 weeks without corrective action, increase in the epithelium thickness of the gingival sulcus and the height of the papillae connective tissue, in the same extent by 1.1 times and a significant decrease in the diameter of venules

by 1,1 times ($p < 0.05$). The use of correction on the background of ten-week opioid action led to the decrease in the quantitative composition of opportunistic pathogens, as well as the elimination of pathogenic microbiota, compared with ten-week administration of opioids to animals without corrective action.

The proposed solution of the scientific and applied problem on the basis of the identified features of structural reorganization of periodontal tissues and dysbiotic changes of the tooth surface in the gingival margin with experimental action of the opioid analgesic nalbuphine in increasing doses allows the application of complex drug correction which is based on the determination of antibiotic sensitivity of bacteria and pathogenetically justified choice of pentoxifylline, which is characterized by anti-ischemic and anti-inflammatory effects and targeted correction of destructive changes in the periodontium and dysbiotic changes in the oral cavity.

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

Список публікацій за темою дисертації:

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати 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.

2. Fik V. B., Paltov E. V., Lohash M. V., Kryvko Y. Y. Peculiarities of morphological manifestation of the periodontal tissue in experimental animals against the ground of a short-term effect of opioid analgesic. Deutscher Wissenschaftsherold. German Science Herald. Berlin. 2017; 2:54-58.

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.

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 Wissenschaftsberod. German Science Herald*. 2018; 1:14-17.

5. Фік В. Б. Морфологія тканин пародонта щурів при шеститижневій дії опію. *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.

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 опію. *World science*. 2019; Т. 2. 8 (48):51-53.

9. Фік В. Б., Пальтов Є. В., Кривко Ю. Я. Ультраструктурна організація пародонта при чотирьохтижневій дії опію. *Science Review*. 2019; 7 (24):3-8.

10. Фік В. Б., Савка І. І., Пальтов Є. В., Кривко Ю. Я. Електронномікроскопічні дослідження пародонта при дії опію впродовж шести тижнів. *Web of Scholar*. 2019; Т. 1. 8 (38): 18-22.

11. Фік В. Б., Пальтов Є. В., Дмитрів Г. М., Кривко Ю. Я. Тканини пародонта на ультраструктурному рівні за умов восьмитижневого впливу опію. *Вісник проблем біології та медицини*. 2019; 3 (152):311-314.

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.

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.

14. 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.

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.

16. Fik V. B. Dynamics of morphometric indicators of gingival mucous membrane components of rats in the late terms of chronic opioid 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.

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.

19. Fik V. B., Paltov Ye. V., Kryvko Yu. Ya. Submicroscopic changes in periodontic tissues under experimental opioid action within ten weeks. Світ медицини та біології. 2020; 2 (72):212-215.

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.

21. Fik V. B., Mota O. M., Halyuk U. M., Paltov Ye. V. Peculiarities of morphogenesis 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.

22. Fik V. B., Paltov Ye. V., Kryvko Yu. Ya. Ultrastructural organization features of periodontal tissues after twelve weeks of opioid influence. *Світ медицини та біології*. 2020; 3 (73): 234-237.

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.

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.

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.

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.

НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

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.

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.

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 опіюїду. 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.

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.

31. Фік В. Б., Пальтов Є. В., Масна З. З., Кривко Ю. Я. Мікроскопічні зміни тканин пародонтального комплексу через вісім тижнів дії опіюїдного 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.

32. Фік В. Б., Пальтов Є. В., Масна З. З., Кривко Ю. Я. Морфологічна оцінка періодонту при дії опіюїду 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.

33. Фік В. Б., Ковалишин О. А., Пальтов Є. В. Особливості субмікроскопічної організації епітелію слизової оболонки ясен при дії опіюїду 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.

34. Фік В. Б., Пальтов Є. В., Масна З. З., Кривко Ю. Я. Субмікроскопічні зміни епітелію слизової оболонки ясен при тривалому опіюїдному впливі. Прикладні аспекти морфології експериментальних і клінічних досліджень: ма-

теріали науково-практичної конференції, Тернопіль, 10-11 жовтня 2019. Тернопіль, 2019. С. 180-181.

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.

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.

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.

38. Fik V. B., Paltov Ye. V. Morphometric investigation of components of the mucous membrane 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.

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.

ЗМІСТ

	стор.
АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	26
ВСТУП	27
РОЗДІЛ 1 ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНИХ ЗМІН ПАРОДОНТА ТА ДИСБІОЗУ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ПРИ ДІЇ ОПІОДІВ І ЕКЗОПАТОГЕННИХ ЧИННИКІВ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	36
1.1. Сучасні уявлення про механізми формування наркотичної залежності	36
1.2. Вплив опіоїдних середників на організм, актуальність експериментального моделювання	41
1.3. Сучасні погляди на етіологію, патогенез і лікування запальних захворювань пародонта, експериментальні моделі	46
1.4. Особливості патоморфогенезу тканин пародонта при дії опіоїдів у клінічних і експериментальних умовах та його коригуючому впливі	56
1.5. Мікробіологічний статус ротової порожнини при розвитку запальних захворювань пародонта, опіоїдному впливі та при дії коригуючих чинників	63
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	79
2.1. Загальна методика та суб'єкти дослідження	79
2.2. Методи дослідження	82
2.2.1. Біологічне моделювання хронічного опіоїдного впливу.	82
2.2.2. Анатомічний метод (препарування).	83

	20
2.2.3. Гістологічні дослідження.	84
2.2.4. Морфометричні дослідження.	85
2.2.5. Електронномікроскопічні дослідження.	86
2.2.6. Мікробіологічні дослідження мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю ротової порожнини щурів.	87
2.2.6.1. Бактеріоскопічні дослідження мікробіоти поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів.	87
2.2.6.2. Бактеріологічні дослідження мікробіоти поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів.	88
2.2.6.3. Діско-дифузійний метод визначення чутливості ізолятів бактерій до антибіотиків.	90
2.2.7. Комплексна медикаметозна корекція при розвитку патологічного процесу в ділянці пародонта при експериментальному опіоїдному впливі.	91
2.2.7.1. Корекція пентоксифіліном структурних змін пародонта щурів при дії опіоїда.	91
2.2.7.2. Корекція цефтріаксоном дисбіотичних змін у ротовій порожнині щурів при дії опіоїда.	91
2.2.8. Статистичний аналіз.	92
РОЗДІЛ 3 МОРФОЛОГІЧНА ОРГАНІЗАЦІЯ ПАРОДОНТА ТА МІКРОБІОЦЕНОЗ ПОВЕРХНІ ЗУБІВ У ДІЛЯНЦІ ЯСЕННОГО КРАЮ ЩУРІВ У НОРМІ (І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ГРУПА)	94
3.1. Мікроструктурна організація тканин пародонта щурів у нормі	94
3.2. Морфометрична характеристика складових компонентів пародонта щурів у нормі	96
3.3. Ультроструктурна організація пародонта щурів у нормі	98
3.4. Мікробіоценоз поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів у нормі	100
3.4.1. Бактеріоскопічні дослідження поверхні зубів у ділянці ясен-	

	21
ного краю щурів у нормі.	100
3.4.2. Бактеріологічні дослідження поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів у нормі.	101
РОЗДІЛ 4 ОСОБЛИВОСТІ МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН ПАРОДОНТА НА МІКРО- І УЛЬТРАСТРУКТУРНОМУ РІВНЯХ ТА МІКРОБІОЦЕНОЗУ ПОВЕРХНІ ЗУБІВ У ДІЛЯНЦІ ЯСЕННОГО КРАЮ ЩУРІВ НА РІЗНИХ ТЕРМІНАХ ОПІОЇДНОГО ВПЛИВУ (II ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ГРУПА)	104
4.1. Мікроструктурна організація тканин пародонта щурів на ранніх, віддалених і пізніх термінах опіоїдного впливу	
4.1.1. Мікроструктурна організація пародонта через два тижні експериментальної дії опіоїда.	104
4.1.2. Мікроструктурна організація пародонта через чотири тижні експериментальної дії опіоїда.	107
4.1.3. Мікроструктурна організація пародонта через шість тижнів експериментальної дії опіоїда.	111
4.1.4. Мікроструктурна організація пародонта через вісім тижнів експериментальної дії опіоїда.	116
4.1.5. Мікроструктурна організація пародонта через десять тижнів експериментальної дії опіоїда.	118
4.1.6. Мікроструктурна організація пародонта через дванадцять тижнів експериментальної дії опіоїда.	123
4.2. Морфометрична характеристика компонентів пародонта щурів на ранніх, віддалених і пізніх термінах опіоїдного впливу	127
4.2.1. Морфометрична характеристика компонентів пародонта щурів через два тижні експериментальної дії опіоїда.	127
4.2.2. Морфометрична характеристика компонентів пародонта щурів через чотири тижні експериментальної дії опіоїда.	131
4.2.3. Морфометрична характеристика компонентів пародонта щу-	

рів через шість тижнів експериментальної дії опіюда.	135
4.2.4. Морфометрична характеристика компонентів пародонта щурів через вісім тижнів експериментальної дії опіюда.	136
4.2.5. Морфометрична характеристика компонентів пародонта щурів через десять тижнів експериментальної дії опіюда.	137
4.2.6. Морфометрична характеристика компонентів пародонта щурів через дванадцять тижнів експериментальної дії опіюда.	139
4.3. Ультраструктурна організація тканин пародонта щурів на ранніх, віддалених і пізніх термінах опіюдного впливу	141
4.3.1. Ультраструктурна організація тканин пародонта щурів через два тижні експериментальної дії опіюда.	141
4.3.2. Ультраструктурна реорганізація тканин пародонта щурів че- рез чотири тижні експериментальної дії опіюда.	144
4.3.3. Ультраструктурна реорганізація тканин пародонта щурів через шість тижнів експериментальної дії опіюда.	148
4.3.4. Ультраструктурна реорганізація тканин пародонта щурів че- рез вісім тижнів експериментальної дії опіюда.	153
4.3.5. Ультраструктурна реорганізація тканин пародонта щурів че- рез десять тижнів експериментальної дії опіюда.	156
4.3.6. Ультраструктурна реорганізація тканин пародонта щурів че- рез дванадцять тижнів експериментальної дії опіюда.	159
4.4. Особливості мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів на ранніх, віддалених і пізніх термінах опіюдного впливу	162
4.4.1. Якісний і кількісний склад мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів через два тижні експериментальної дії опіюда.	162
4.4.2. Якісний і кількісний склад мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів через чотири тижні експериментальної дії опіюда.	164

4.4.3. Якісний і кількісний склад мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів через шість тижнів експериментальної дії опіюда. 165

4.4.4. Якісний і кількісний склад мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів через вісім тижнів експериментальної дії опіюда. 167

4.4.5. Якісний і кількісний склад мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів через десять тижнів експериментальної дії опіюда. 169

4.4.6. Якісний і кількісний склад мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів через дванадцять тижнів експериментальної дії опіюда. 171

4.4.7. Взаємовідносини складу мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю та змін слизової оболонки ясен ротової порожнини щурів через десять тижнів опіюдного впливу. 174

4.4.8. Дослідження факторів вірулентності бактерій, виділених з поверхні зубів у ділянці ясенного краю на різних термінах опіюдного впливу. 177

РОЗДІЛ 5 ОСОБЛИВОСТІ МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН ПАРОДОНТА НА МІКРО- І УЛЬТРАСТРУКТУРНОМУ РІВНЯХ ТА МІКРОБІОЦЕНОЗУ ПОВЕРХНІ ЗУБІВ У ДІЛЯНЦІ ЯСЕННОГО КРАЮ ЩУРІВ ПРИ ДІЇ ОПІЮДА, ПІСЛЯ ЙОГО ВІДМІНИ ТА КОРЕКЦІЇ ПЕНТОКСИФІЛІНОМ І ЦЕФТРИАКСОНОМ (Ш ЕКСПРИМЕНТАЛЬНА ГРУПА) 187

5.1. Мікроструктурна організація пародонта щурів на ранніх, віддалених і пізніх термінах дії опіюда, після його відміни та при коригуючому впливі пентоксифіліну і цефтріаксону 187

5.1.1. Мікроструктурна організація пародонта при дії опіюда упродовж двох тижнів та після його чотиритижневої відміни. 187

- 5.1.2. Мікроструктурна організація пародонта при дії опіюїда упродовж двох тижнів, після його чотиритижневої відміни і медикаментозної корекції. 190
- 5.1.3. Мікроструктурна організація пародонта при дії опіюїда упродовж шести тижнів та чотиритижневої медикаментозної корекції. 194
- 5.1.4. Мікроструктурна організація пародонта при дії опіюїда упродовж шести тижнів та після його чотиритижневої відміни. 197
- 5.1.5. Мікроструктурна організація пародонта при дії опіюїда упродовж шести тижнів, після його чотиритижневої відміни та медикаментозної корекції. 201
- 5.1.6. Мікроструктурна організація пародонта при дії опіюїда упродовж десяти тижнів та чотиритижневої медикаментозної корекції. 204
- 5.2. Морфометрична характеристика компонентів пародонта щурів на ранніх, віддалених і пізніх термінах дії опіюїда, після його відміни та при коргуючому впливі пентоксифіліну і цефтріаксону 209
- 5.2.1. Морфометрична характеристика компонентів пародонта щурів наприкінці шостого тижня експерименту на ранніх і віддалених термінах дії опіюїда, після його відміни та медикаментозної корекції. 209
- 5.2.2. Морфометрична характеристика компонентів пародонта щурів наприкінці десятого тижня експерименту на віддалених і пізніх термінах дії опіюїда, після його відміни та медикаментозної корекції. 219
- 5.3. Ультраструктурна організація пародонта щурів на ранніх, віддалених і пізніх термінах дії опіюїда, після його відміни та при коригуючому впливі пентоксифіліну і цефтріаксону 227
- 5.3.1. Ультраструктурна організація пародонта при дії опіюїда упродовж двох тижнів та після його чотиритижневої відміни. 227
- 5.3.2. Ультраструктурна організація пародонта щурів при дії опіюїда упродовж двох тижнів, його чотиритижневої відміни і медикаментозної корекції. 231

5.3.3. Ультраструктурна організація пародонта щурів при дії опіоїда упродовж шести тижнів та чотиритижневої медикаментозної корекції.	235
5.3.4. Ультраструктурна організація пародонта при дії опіоїда упродовж шести тижнів та після його чотиритижневої відміни.	240
5.3.5. Ультраструктурна організація пародонта при дії опіоїда упродовж шести тижнів, після його чотиритижневої відміни і медикаментозної корекції.	243
5.3.6. Ультраструктурна організація пародонта щурів при дії опіоїда упродовж десяти тижнів та чотиритижневої медикаментозної корекції.	249
5.4. Особливості мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів на ранніх, віддалених і пізніх термінах дії опіоїда, після його відміни та при коригуючому впливі пентоксифіліну і цефтріаксону	253
5.4.1. Аналіз визначення чутливості ізолятів бактерій до антибіотиків.	253
5.4.2. Якісний і кількісний склад мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів наприкінці шостого тижня експерименту на різних термінах дії опіоїда, після його відміни та медикаментозної корекції.	256
5.4.3. Якісний і кількісний склад мікробіоценозу поверхні зубів в ділянці ясенного краю щурів наприкінці десятого тижня експерименту на різних термінах дії опіоїда, після його відміни та медикаментозної корекції.	262
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	279
ВИСНОВКИ	316
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	321
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	323
ДОДАТКИ	374

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

БМ	– базальна мембрана
ВПСО	– власна пластика слизової оболонки
ГМЦР	– гемомікроциркуляторне русло
НГ	– налбуфін гідрохлорид
КУО	– колонієутворюючі одиниці
ОА	– опіоїдний анальгетик
РП	– ротова порожнина
ПФ	– пентоксифілін
СО	– слизова оболонка
СОРП	– слизова оболочка ротової порожнини
СТ	– сполучна тканина
ЦФА	– цефтріаксон
ЯБ	– ясенна борозна

ВСТУП

Актуальність роботи. Довготривале використання у клінічній практиці опіоїдних анальгетиків (ОА) при хронічному больовому синдромі залишається актуальною медико-соціальною проблемою [238, 259, 387]. Ефективне знеболення опіоїдами є важливою складовою якісної медичної допомоги, але ці швидкоплинні тенденції викликають занепокоєння [315]. ОА є певною мірою одіозними лікарськими засобами, оскільки вони мають потужний потенціал фізичної залежності вже після першого впливу на організм [400]. 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 [237, 254].

Використання опіоїдів при гострому болю може призвести до тривалого їх вживання, адже, більшість осіб, які отримують більше 90 днів опіоїдну терапію залишаються наркозалежними, у них формується стійка схильність до хронізації процесу, зокрема, в тканинах і органах ротової порожнини (РП) [238, 266, 268, 358, 381]. Особливу увагу заслуговують ОА із змішаним механізмом дії, зокрема, агоніст κ - і антагоніст μ – опіатних рецепторів, препарат із діючою речовиною налбуфіну гідрохлориду (НГ), похідний морфіану, який має низку переваг фармакологічної дії та набув широкого застосування у медичній практиці [262, 332, 335, 338, 363]. Поряд з цим, власне стоматологи посідають третє місце серед усіх лікарів за частотою призначень препаратів опіоїдного ряду [301, 339, 393]. Отже, наркозалежні, як специфічна категорія пацієнтів, стали об'єктом всебічних наукових досліджень і в стоматології.

Аналіз сучасних наукових даних свідчить, що вплив наркотичних речовин на органи і тканини РП залишається недостатньо висвітленим [12, 169,

250]. До теперішнього часу не цілком зрозумілий патогенез стоматологічних порушень у наркозалежних осіб, особливо на різних його стадіях [52]. 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 [60, 409].

У фаховій літературі описані різноманітні патологічні прояви у РП опіоїдозалежних осіб зокрема, карієс, ксеростомія, гінгівіт, швидкий розвиток пародонтита, втрата зубів, тощо [171, 292, 385]. 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 [52]. У прогресуванні пародонтита важливу роль відіграють біоплівки, де висівається більше ніж 500 видів мікроорганізмів, а протимікробна терапія суттєво поліпшує стан пародонта [13, 141, 261]. У стоматологічній практиці на сьогодні немає стандартних схем лікування захворювань пародонта uzалежнених 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 [168]. За даними інших досліджень доцільно застосовувати імуномодулюючі препарати [126].

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 опіоїд-

ного 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, електронномікроскопічний, 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 оз-

нак 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 у нормі та при введенні опіоїдного анальгетика 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 щурів 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 і умовно-патогенних видів бактерій, виділених з суббіотопу поверхні зубів у ділянці ясенного краю через 6 і 10 тижнів експериментальної дії ОА. 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 ротової порожнини при введенні

поступово зростаючих терапевтичних доз ОА та після його відміни у різні терміни експерименту.

Практичне значення отриманих результатів. Проведені дослідження поглиблюють та доповнюють відомості про особливості морфологічної організації пародонта та мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю при дії опіюїда у зростаючих терапевтичних дозах на ранніх, віддалених і пізніх термінах. Застосований спосіб моделювання хронічного опіюїдного 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 опіюїда 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 опіюїдного впливу” (№ 76565), які можуть широко використовуватись у практиці наукових досліджень.

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

Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського; анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету, оперативної хірургії з топографічною анатомією Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Буковинського 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; мікробіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

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 всесвітнього, 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. Сосновец-Братислава, Словаччина, 18 травня 2018), Актуальні питання морфогенезу та ремоделювання тканин і органів у нормі та патології (м. Тернопіль, 20-21 вересня 2018), Індивідуальна 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 кирили-

цею та 198 латинцею), додатків. Дисертація ілюстрована 115 рисунками та 23 таблицями.

РОЗДІЛ 1

ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНИХ ЗМІН ПАРОДОНТА ТА ДИСБІОЗУ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ПРИ ДІЇ ОПІОЇДІВ І ЕКЗОПАТОГЕННИХ ФАКТОРІВ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Сучасні уявлення про механізми формування наркотичної залежності

За останнє століття наркоманія із вузькопрофільної проблеми ділянки психіатрії стала загальносоціальною та стосується усіх галузей медицини. Тотальне поширення наркоманії за своїми масштабами несе серйозну загрозу здоров'ю людства та створює цілий ряд проблем не лише соціального, але і медичного характеру [15, 42, 93, 102, 127, 140, 148, 310, 333, 400]. Упродовж останніх років у суспільстві спостерігається стійка тенденція до збільшення кількості незаконного вживання наркотичних речовин, яка загрожує національній безпеці [113]. В Україні зареєстровано близько 300 тис. ін'єкційних наркоманів, причому щорічно ця кількість зростає на 10%, що становить одну з найвищих тенденцій у світі [127, 140]. Однак, реальна кількість людей, які вживають наркотичні речовини значно більша, ніж за офіційною статистикою [127, 170]. За даними ВООЗ, у світі близько 250 мільйонів осіб вживають наркотичні речовини, існує проблема наркотичної залежності серед підлітків [63, 74, 127, 140, 310]. З початку 2000-х років збільшилася кількість незаконного використання наркотичних речовин, а також неконтрольованого зловживання опіоїдів пацієнтами з хронічними болями, що пов'язано з ненавмисною травмою та є основними ризиками формування толерантності і абстинентного синдрому, які призводять до передозування і як наслідок, летального кінця [148, 233, 238, 254, 292, 295, 304, 310, 315, 361, 369, 400].

Серед усіх видів наркотичної залежності найбільш поширеною визнано опійну наркоманію, що становить близько 90%, оскільки, опіоїди є найнебезпечнішими серед речовин, вживання яких зумовлює наркогенний потенціал вже після першого вживання та супроводжується постійною потребою у їх введенні [63, 74, 155, 162, 193, 195, 333, 400]. Упродовж 5 років від початку вживання наркотичної речовини третина наркозалежних вмирає, а середній вік при наркоманії може не перевищувати і 30 років [140]. Процес звикання до опіоїда проявляється у тому випадку, коли є потреба за показами до зростаючих доз для переривання больової реакції. Толерантність формується внаслідок підвищеного метаболізму опіоїдів та зниження афінитету до рецептора. Розрізняють фізичну і фізіологічну залежність. Фізична залежність триває до 10 діб, обумовлена синдромом відміни та супроводжується дратівливістю, різкою втратою ваги, тремтінням, потінням. Фізіологічна залежність проявляється толерантністю до наркотичної дії, вираженим бажанням за будь-якої можливості одержати ліки, тенденції до збільшення дози, психологічно відчуті ефект задоволення, уникнути синдрому відміни [127, 154, 172, 211].

У 1974 році запропонована перша класифікація наркотичних речовин ВООЗ, яка передбачала більш історичне, ніж медичне значення [42]. Сучасна класифікація передбачає фармакологічну дію наркотичних речовин, які становлять 6 основних груп: седативні наркотичні речовини; психоактивні речовини - стимулятори ЦНС; опіати; канабіноїди; галюциногени; інгаленти і летючі речовини. Сьогодні ми спостерігаємо стрімке зростання кількості різноманітних лікарських засобів, які налічують до 50 нових наркотичних препаратів щорічно. Упродовж 2010-2011 років лише у країнах ЄС зареєстровано 80 нових препаратів наркотичної дії [140]. За такої ситуації, за останні роки відмічають зростання числа регулярних споживачів наркотиків, у тому числі опіатів [148]. У фаховій медичній літературі можна зустріти два терміни – “опіати” і “опіоїди”. Однак, вони відрізняються за критеріями їх походження та способами отримання. Під терміном “опіати” потрібно ро-

зуміти всі похідні опіуму, в тому числі і алкалоїди, які отримані з натуральної рослинної сировини, а саме, маку *Papaver somniferum*, до яких відносять морфін, кодеїн, тебаїн [5, 42, 172]. Термін “опіоїди” має більш об’ємне поняття, це похідні опіуму, які становлять групу ендо- і екзогенних, природніх та штучних, синтетичних субстанцій, отримані шляхом хімічного синтезу та відповідають за анальгезуючу і ейфорізуючу дії, тобто їм характерні морфіноподібні властивості [5, 42, 72, 172]. Молекула опіоїда здійснює безпосередній вплив на опіоїдні рецептори, що переважно зосереджені в ЦНС, які їх повністю або частково блокують чи стимулюють [5].

Больові подразнення – це процес, який розвивається при дії на організм больових стимулів та пригніченні антиноцицептивної системи. Антиноцицептивна система впливає на передачу больових імпульсів, активно сприяє зменшенню відчуття болю гальмуючим способом [149]. Розрізняють 4 групи антиноцицептивної системи: опіатна нейронна система; неопіатна нейронна система; гормональна опіатна та гормональна неопіатна системи. Опіатна нейронна система представлена структурами головного мозку (гіпоталамус, гіпофіз, середній мозок), де продукуються опіатні речовини – ендорфіни, енкефаліни і динорфіни, що відносяться до числа пептидних нейротрансмітерів, вони гальмують виділення больових речовин та переривають передачу больового імпульсу на рівні таламічного мозку [143]. Відкриття опіоїдних рецепторів, як місць зв’язування для субстанцій похідних опіуму, спонукало до пошуку можливих ендогенних опіоїдів чи ендорфінів. На сьогодні встановлено існування ендогенних опіоїдів. Вважають що опіоїди є частиною ендогенної антиноцицептивної системи [72, 134].

Опіатна антиноцицептивна, або ендогенна опіоїдна система утворена нейронними структурами спинного, довгастого і середнього мозку, аксони яких індукують ендогенні опіоїдні пептиди, що блокують передачу больової інформації. Ендорфіни (виробляються у гіпофізі) є попередником синтезу

АКТГ, який виділяється у кров аденогіпофізом як β -ендорфін. Енкефаліни продукуються у стовбурі мозку та забезпечують знеболення [143, 172].

Ендогенна опіоїдна система відіграє ключову роль у механізмах формування залежності від психоактивних речовин, що зумовлено зниженням її активності при тривалому застосуванні опіоїдів, яке призводить до патологічного потягу і фізичної залежності [156]. Станом на сьогодні доведено, що агоністи опіоїдних рецепторів модулюють кожен крок імунного механізму. В процесі еволюції опіоїдна система набула нових функцій, які зосереджені в регуляції сприйняття болю і серцево-судинної системи завдяки впливу на діяльність нервових та імунних реакцій [195, 361]. Ендогенній опіоїдній системі властиві виражені антиноцицептивні властивості, які зумовлюють зменшення відчуття болю, а також стрес-аналгезія, яка виникає у відповідь на пошкодження чи її загрозу [125, 149]. Опіоїдні рецептори продукуються у нейронах, надалі впроваджуються у клітинну мембрану та знаходяться майже у всіх тканинах організму [5]. Переважна більшість опіоїдних рецепторів зв'язуються з специфічними рецепторами – інгібіторним G-протеїном, який розташований на поверхні клітинних мембран і взаємодіють як ліганди [5, 92, 172, 400]. Власне цей інгібіторний ефект і є в основі механізму аналгетичного ефекту опіоїдів у центральній та периферичній нервовій системі, де вони представлені у різних комбінаціях.

Опіоїдна відповідь опосередковується рецепторами, пов'язаними з білком G (μ , κ і δ) в центральній нервовій системі, які зв'язують ендогенні та екзогенні опіоїди з високою спорідненістю. Це призводить до зниження передачі нервових імпульсів і гальмує вивільнення нейротрансмітерів [362]. Ендогенні ліганди опіоїдних рецепторів не проникають через гематоенцефалічний бар'єр [156], на думку інших авторів, більшість непептидних опіоїдів проникає через гематоенцефалічний бар'єр, тому важко встановити з активацією центральних чи периферичних опіоїдних рецепторів пов'язаний гемодинамічний ефект даного ліганду [92]. В осіб, які зловживають опіатами ак-

тивація центральної ланки опіоїдної системи можлива за допомогою агоністів центральних опіоїдних рецепторів, які теж є наркотичними речовинами [156]. До складу ендогенної опіоїдної системи входять опіоїдні рецептори – білкові молекули, які розташовані на зовнішній стороні клітинної мембрани і зв'язують L-налоксон, опіоїдні пептиди, які є агоністами цих рецепторів та ферменти, що здійснюють посттрансляційний синтез опіоїдних пептидів та розщеплення цих сполук до амінокислот [92].

Опіоїдні рецептори – це вбудовані у плазматичну мембрану надмолекулярні комплекси, які відокремлено взаємодіють з специфічними лігандами, а саме, екзогенного або ендогенного походження опіоїдами [5]. На сьогодні виявлено близько 30 типів ендогенних опіоїдів, що формуються з трьох прекурсорів (проенкефалін, продинорфін, проопіомеланокортин), які активізують класичні опіоїдні рецептори [172]. Згідно IUPHAR (The International Union of Basic and Clinical Pharmacology) рекомендовано використання грецької термінології 3 класичних рецепторів (μ -, δ -, κ -) та опіоїдоподібні рецептори 1 типу (ноцицептин, орфанін) з міжнародними позначенням ноцициптивного рецептора як MOR, DOR, KOR і NOR [5, 172]. Кожний тип опіоїдних рецепторів має свої особливості, назва походить від субстанцій, які були описані як речовини, що взаємодіяли з даним рецептором [5]. *Мю (m)-опіоїдні рецептори (MOR)*: прототипом ендогенних ліганд є морфін, відповідають за анальгетичний ефект, ейфорію, міоз, пригнічення дихання і перистальтику. *Дельта (d)-рецептори (DOR)* модулюють анальгетичний і антидепресантний ефекти. *Каппа (k)- рецептори (KOR)*, (кетоциклозацин і динорфін) – прототип екзогенних і ендогенних ліганд, дія на ці рецептори проявляється анальгезією, седацією, дисфорією і психоміметичними ефектами. Зв'язування з κ -рецептором пригнічує вивільнення вазопресину, підвищується діурез, κ -агоністи не викликають депресію дихання [5, 166]. З усіх підтипів опіоїдних рецепторів саме каппа-рецептори є вискоелективними в складі опіоїдного анальгетика, оскільки власне селективні агоністи каппа-опіоїдних рецепторів

мають виражену антиноцицептивну активність на експериментальних моделях болі [211].

Таким чином, опіюїдні анальгетики відрізняються за механізмом взаємодії з рецепторами ендогенної опіюїдної системи, за інтенсивністю як анальгетичного, так і наркогенного потенціалів [44, 63, 211, 233, 361]. За характером взаємодії з опіатними рецепторами, опіюїди поділяють на: агоністи, які активують усі види опіатних рецепторів; часткові агоністи, які активують m-рецептори; змішаної дії (агоністи-антагоністи) які активують k- рецептори та блокують m- і дельта- рецептори; антагоністи, які блокують усі опіюїдні рецептори. Антагоністичний ефект до m-опіюїдних рецепторів запобігає депресії дихання та підсилює анальгетичний ефект завдяки агоністичній дії до k-рецепторів, що є одним з основних клінічних показів до застосування препаратів опіюїдергічної групи [134, 236].

1.2. Вплив опіюїдних середників на організм, актуальність експериментального моделювання

Опіюїдні анальгетики є незамінними в медичній практиці та залишаються основою фармакотерапії вісцерального та соматичного больового синдрому, яким на сьогодні немає адекватної альтернативи у сучасній медицині [5, 44, 72, 134, 166, 295, 361, 369 259, 387]. Завдяки вираженим знеболюючим властивостям, ОА ефективні для зняття болей помірної та сильної інтенсивності в онкології, травматології, при інфаркті міокарда, неврологічних захворюваннях, а також використовуються при лікуванні опіюїдної наркоманії, як протикашльові засоби та для підвищення ефективності анальгезії [21, 44, 134, 211, 295, 369, 381]. Проте, навмисно неправильне застосування препаратів опіюїдного ряду при хронічному болю зумовлює інтоксикацію організму та є

визначальним ризиком толерантності до ефекту опіюда, розвитком абстинентного синдрому, високого рівня смертності від передозування, випередивши при цьому героїн та кокаїн [193, 233, 238, 266, 295, 304, 369].

Відмічено значне зростання вживання опіюдних рецептурних препаратів у світі, однак, причини цього зростання недостатньо вивчені [237, 254, 268, 315]. Відповідно, з метою попередження негативних наслідків та розвитку незворотніх змін в організмі доцільно застосовувати коротко-тривале введення рецептурних опіюдних препаратів [238, 266, 292, 296]. Наркотична залежність на пізніх стадіях набуває характеру важкої інтоксикації з порушенням функцій основних систем організму. Увага науковців різних галузей медицини прикута до вивчення змін в органах і системах при дії наркотичних речовин, зокрема, опіюдів, як в клінічному, так і експериментальному напрямках [4, 19, 20, 23, 25, 50, 59, 76, 94, 105, 118, 121, 170, 340, 382]. В роботах клінічного спрямування вказується, що при немедичному впливі опіатів розвиваються ознаки імуносупресії, зумовлюючи підвищений ризик інфекційних захворювань і розвиток гнійно-запальних процесів [25, 126, 214, 255, 360]. Хронічна інтоксикація опіатами викликає пошкодження кардіоміоцитів, появу вогнищ кардіосклерозу, прогресування фіброзу міокарда, розвиток серцевої і дихальної недостатності, некардіогенного набряку легенів, емпієми плеври, тощо [221, 340, 366, 382]. Токсичний вплив наркотичних речовин має вияви у всіх органах та системах, що може мати опосередкований зв'язок чи безпосередній ефект на органи РП [169, 171].

Основним представником опіюдів до недавнього часу вважали морфін, який є золотим стандартом у порівнянні з іншими опіатами. Однак, для морфіну, групи агоністів опіюдних рецепторів, характерно ряд побічних ефектів, зокрема, депресія і зниження частоти дихання, зменшення дихального об'єму, седация, дисфорія, галюцинації, спазм сечових шляхів, а також дія на структури головного мозку [63, 72]. Важливу роль в патогенезі морфінової наркоманії відіграють порушення функціонування окремих нейромедіатор-

них систем та їх взаємодія [92]. Крім цього, основний ризик використання морфіну проявляється у лінійній залежності доза-відповідь, наявності активних метаболітів (морфін-3, морфін-6 глюкороніда) які викликають гіпералгезію, відсутність “ефекту насичення” [72]. “Ефект насичення” (вирівнювання кривої дози та ефекту) характеризується пороговою межею концентрації субстрату та відсутністю ефекту при збільшенні дози [373]. Вважається, що властивості знеболення ОА пов’язані з ефектами m-опіоїдних рецепторів. Проте, доведений той факт, що позитивний ефект анальгезії можна отримати і при застосуванні k-агоністів, представником яких є налбуфін [72, 296].

Препарат налбуфін відноситься до групи наркотичних ОА, агоніст k- і антагоніст μ – опіоїдних рецепторів, ряду фенантрени, синтезований у спробі забезпечити анальгезію без небажаних побічних ефектів чистих агоністів [72, 134, 262, 296, 335, 337, 338, 345, 410]. Терапевтичний ефект настає протягом 10-15 хвилин, анальгетична дія триває від 3 до 6 годин. Дорослим призначають по 0,15-0,3 мг/кг маси тіла. Звичайна терапевтична рекомендована доза для обезболення у дорослих становить 10 мг, а максимальна разова доза – 20 мг/70 кг ваги тіла. Застосовувати рекомендовано не більше 3 днів. Період напіввиведення налбуфіна складає 3-6 год. Виводиться печінкою, де він біотрансформується з утворенням неактивних метаболітів, які поступають у кишківник з жовчю і видаляється з організму з фекаліями. Незначна частина виводиться нирками. НГ, порівняно з іншими представниками опіоїдів змішаної групи, властива наявність найбільш вираженого співвідношення анальгетичної дії та “ефекту насичення” [94, 262, 296, 405]. Оскільки НГ зв’язується з каппа-рецепторами, відповідно анальгетичний ефект здійснюється переважно на рівні першого синапса ноцицептивної системи. Відомий той факт, що k-опіоїдні агоністи мають анальгетичну дію як при ізольованому введенні, так і при комбінації з m-опіоїдними агоністами [72, 296, 405]. НГ спричиняє порушення міжнейронної передачі больових імпульсів на різних рівнях ЦНС, чинить менш виражену дію на дихальний центр і мото-

рику шлунково-кишкового тракту у порівнянні з морфіном чи промедолом, забезпечує кращий профіль безпеки в аспекті певних побічних ефектів, особливо пов'язаних з набряком та депресією дихання [262, 363, 410]. Ці чинники є важливою передумовою його широкого застосування в клінічній практиці. Згідно Державного реєстру ЛЗ України, налбуфін віднесено до переліку наркотичних анальгетиків, зареєстрованих в Україні і дозволено до застосування в медичній практиці [116]. Однак, він відноситься до групи Б – безрецептурних препаратів [116], що може створювати передумови зловживання населенням даного лікарського засобу.

В основі вищенаведених даних лежать базові знання, отримані при проведенні низки експериментальних досліджень, які дали розуміння фармакодинаміки та фармакокінетики опіоїдних препаратів. Експериментальне моделювання патологічних станів на тваринах і досі залишається актуальним [272, 300, 324, 326]. Останнім часом зростаючий інтерес викликають експериментальні моделі для вивчення впливу опіатів, з метою дослідження їх анальгетичного потенціалу, побічних ефектів, поведінкових реакцій, дії на різні органи і системи [19, 20, 23, 55, 63, 94, 105, 118, 121, 167, 172, 215, 219, 227, 247, 252, 272, 300, 319, 324, 327, 346, 368, 371, 373, 374, 399]. Значна кількість праць присвячена вивченню особливостей інтоксикації опіоїдами з метою розуміння проявів толерантності, формування фізичної залежності та поведінкових реакцій у тварин [167, 272, 300, 327, 373]. У морфінозалежних щурів у період відміни відмічали збільшення у плазмі крові концентрації бета-ендорфіна [156]. Для вивчення синергетичного ефекту і тривалості місцевої анестезії досліджено на щурах вплив мінімальних доз кодеїну і трамадолу [247]. Хронічну інтоксикацію моделювали інтраперітонеальним введенням морфіну гідрохлориду у зростаючих дозах від 7 діб (від 10 до 70 мг/кг) до 3 тижнів (від 5 до 50 мг/кг) з метою виявлення особливостей патогенезу посттравматичної реакції при опіоїдній наркоманії [55, 167].

Застосування опіоїдів в експерименті спричиняє в основному негативну дію на структурну організацію ряду органів і систем. За даними досліджень, введення опіода пригнічує ремоделювання кісткової тканини внаслідок перелому [252], або сприятливо впливає на остеопороз у тварин, що ймовірно пов'язано з короткими термінами досліджу, малими дозами і винятково у самок-щурів [319]. Тривале введення морфіну призводить до порушення бар'єрної функції кишки та сприяє бактеріальній транслокації у щурів [346]. Хронічна інтоксикація морфіном чи трамадолом, з подальшою їх відміною, супроводжувалася структурними змінами у корі головного мозку та нейро-медіаторними відхиленнями, вираженість яких залежала від тривалості дії наркотичної речовини [227, 368]. Довготривале застосування морфіну і трамадолу спричиняло значні гістологічні відхилення в тканинах яєчок, дезорганізацію сім'яносних каналців, зменшення кількості сперматогенних клітин, а також гіпертонічну та біохімічну недостатність наднирникових залоз, патологію нирок, тощо [215, 340, 399].

Експериментальні дослідження, що проводилися з НГ, в основному передбачали вивчення поведінкових реакцій, діапазону дозування препарату, його анальгетичного потенціалу, як в експерименті так і на добровольцях, з застосуванням різних схем дозування і тривалості введення препарату. Зокрема, в експерименті на дорослих людях вивчали взаємодію між НГ та кокаїном, де встановлено, що доза налбуфіну 5 мг/70 кг є більш безпечною і добре переноситься пацієнтами [345]. За результатами метааналізу проведено порівняння НГ та морфіну, де показано, що НГ забезпечує кращий профіль безпеки ніж морфін в аспекті побічних ефектів, які стосуються набряку та депресії дихання [337, 363, 410]. Застосовуючи мінімальні дози НГ дослідили анальгезуючий ефект та поведінкову оцінку болю при лікуванні гострого герпетичного болю у дітей з гострим лімфобластним лейкозом [226]. В експерименті на тваринах вивчали механізм взаємодії опіоїдних рецепторів з опіоїдами групи агоністів та групи агоністів-антагоністів, з метою визначення

“ефекту насичення”, при введенні різних доз НГ, морфіну, трамадолу і бупренорфіну на доклінічних і клінічних етапах дослідження [216, 296, 405]. Вивчали побічні ефекти та анальгетичний потенціал НГ у мишей, у дозуванні 0,8-0,9 мг/кг [321, 332, 350]. Запропонована модель фізичної опіїдної залежності у щурів при введенні НГ упродовж 6 тижнів у дозуванні від 8 до 35 мг/кг, що було обгрунтовано аналогічним проведенням доклінічних досліджень, де визначено LD₀, яка становла 700 мг/кг [119]. Проте, як вказують дослідники, вплив НГ залишається недостатньо вивченим, відсутні дані стандартизованого режиму його дозування, у зв'язку з чим цей препарат і надалі активно вивчається [332, 363]. Крім цього, дослідження впливу НГ на тканини пародонта в доступній літературі нами не виявлені.

1.3. Сучасні погляди на етіологію, патогенез і лікування запальних захворювань пародонта, експериментальні моделі

За даними ВООЗ, більше 80 % народонаселення страждають хворобами пародонта, які сприяють виникненню вогнищ хронічної інфекції, зниженню реактивності організму, мікробній сенсibiliзації та призводять до втрати зубів і резорбції кістки [86, 142, 200, 203, 351, 352]. Запальні захворювання пародонта характеризуються наростаючим перебігом і залежно від локалізації та тривалості дії етіологічних чинників мають різноманітні патоморфологічні прояви [14, 27, 30, 87, 128]. Немає такого органу чи тканини, де би виникало більша кількість захворювань, ніж на слизовій оболонці ротової порожнини [43].

Руйнування тканин при розвитку пародонтита у значній мірі залежить від анатоμο-фізіологічних особливостей пародонта та стану епітелію СО ясен, які супроводжуються зниженням резистентності його клітин до дії па-

родонтопатогенних чинників та швидким прогресуванням захворювання [6, 29, 210, 320]. Патоморфологічні дослідження показують, що пародонтит починається як первинний запальний процес у складових компонентах ясен внаслідок зміни реактивності слизової оболонки та переходить в стадію хронічного запалення з формуванням патологічної зубо-ясенної кишені і подальшою резорбцією коміркового відростка [86, 87, 320]. При генералізованому пародонтиті переважають дегенеративні зміни, епітелій стоншений, наявні явища акантозу, гіперкератозу, виразкування, а також зменшення власної пластинки і резорбції кісткової тканини [40, 86, 87]. Привертало увагу порушення кровопостачання, стінки мікросудин часто склерозовані, наявні ознаки васкуліту, що відповідало клінічній формі захворювання [40, 87]. Дослідники відмічають, що дані про стан зубо-ясенного з'єднання, клітинного складу, архітектоніки періодонту та кісткової тканини на різних етапах пародонтита є важливими для розробки більш ефективних критеріїв прогнозування перебігу захворювання та вдосконалення існуючих методів лікування [70, 208]. Важливо також те, що відображення патоморфологічної картини в тканинах пародонта є досить складним процесом і зміни при цьому виникають через певний період часу із залученням різних механізмів патогенезу [1, 2]. З огляду на цей аспект слід відмітити, що на сьогодні немає спільної точки зору на етіологію і патогенез захворювань пародонта, проблема хронічного генералізованого пародонтита і досі залишається невирішеною [70, 199, 210, 257, 258, 320, 341, 352].

Аналіз даних літератури показав, що існують різні теорії етіології і патогенезу дистрофічно-запальних захворювань пародонта, серед яких слід відзначити бактеріальну колонізацію, периферичну дисциркуляцію, активацію процесів перекисного окиснення ліпідів, на фоні яких порушуються імунні реакції. Ключовим механізмом є стан капілярного кровотоку, який визначає розвиток і перебіг патологічних процесів у пародонті [151, 198, 199]. Гемомікроциркуляторна дисфункція зумовлює метаболічні порушення, які ведуть

до розвитку дегенеративних і дистрофічних змін, ініціюючи запальні реакції [6, 45, 135, 198]. Експериментально-клінічні дослідження регіонального кровообігу підтверджують той факт, що порушення периферичної мікроциркуляції випереджають пародонтит, а потім його супроводжують, де у регуляції мікроциркуляції відзначається судинозвужуючий ефект стресових станів [151]. Ряд авторів пов'язують розвиток запальних захворювань пародонта з склеротичними змінами артерій, розвитком атеросклерозу, що призводить до оклюзії судин [18, 86, 87, 198]. В цьому аспекті слід звернути увагу на значення біологічно активних речовин, які продукуються ендотелієм для регуляції судинного тонуусу гемостазу, де антитіла, які спрямовані проти специфічних білків бактерій можуть частково виступати і в ролі аутоантитіл, що зумовлює апоптичні процеси в ендотеліоцитах [18, 135, 199]. Важлива роль належить також нейтрофільним гранулоцитам, які продукують деструктивні біологічно активні речовини під дією різних чинників [199].

Важливе також значення має підвищена активність перекисного окиснення ліпідів, оскільки продукти пероксидації зумовлюють ушкодження мембран на структурному рівні, що призводить до значного порушення транспорту речовин у пародонті [45, 144, 202]. Вважають, що активація процесів вільнорадикального окиснення, які виникають в результаті гіпоксії тканин пародонта можна розглядати як механізм адаптації організму до зміни рівня кисню в тканинах [126, 144]. Одним з механізмів виникнення і перебігу запальних захворювань пародонта є дисбаланс імунної системи, що може бути наслідком соматичної патології внутрішніх органів, ендокринних порушень, хронічних вірусних і бактеріальних інфекцій [18, 126 142]. Крім цього, пародонтит може асоціюватися з виникненням метаболічного синдрому, який включає групу факторів що підвищують ризик захворювань коронарних артерій, інсульту та цукрового діабету [257].

Зважаючи на різноманітність етіологічних чинників, особливостей патогенезу та патоморфологічних змін при запальних захворюваннях пародон-

та, увага дослідників прикута до постановки експериментальних моделей, з метою з'ясування причин розвитку патології пародонта і патогенетично обґрунтованих методів лікування [6, 76, 82, 86, 88, 129, 208]. Слід також відмітити, що в клінічних умовах неможливо отримати фрагменти усіх тканин пародонта для дослідження на різних стадіях захворювання, тому розробка нових моделей на тваринах залишається і досі актуальною в експериментальній пародонтології [70, 146, 209].

Щури у природніх умовах досить стійкі до захворювань пародонта, що є видовою відмінністю порівняно з людиною, однак, експериментальний вплив різних факторів (інокуляція бактеріями, застосування лігатур, тощо) формують передумови і сприяють прогресуванню пародонтита у білих щурів [248, 394]. Будова, фізіологія і патогенез захворювань пародонта найбільш широко вивчені у щурів, у порівнянні з іншими гризунами та є етично відповідними експериментальними моделями [303, 394]. Відновлення компонентів ясен щурів відбувається аналогічно як і в людини [303]. При гістологічному дослідженні пародонта щурів виявлено, що їх структурні складові, а саме, слизова оболонка - ясна, цемент, зубна комірка і періодонт є ідентичними до будови тканин пародонта людини [16, 108, 109, 122, 394]. За морфофункціональними ознаками розрізняють три типи слизової оболонки- жувальну, покривну і спеціалізовану. Жувальна вкрита зроговілим епітелієм, щільно прикріплена до окістя підлягаючої кістки. Покривна – вистилає коміркові відростки, вкрита незроговілим епітелієм, рухома, еластична, найбільш проникна для різних речовин. Спеціалізована вкриває дорзальну поверхню язика [46]. Анатомічно ясна у щурів та у людини мають однаковий план будови, вони поділяються на дві частини: вільну, тобто маргінальну та прикріплену, тобто коміркову, яка зрощується з окістям коміркових відростків [28, 122, 197]. Слизова оболонка складається з епітелію і власної пластинки [99, 122]. В епітелії вільної частини ясен виділяють оральний, сулькулярний і з'єднувальний відділи [43].

Ступінь зроговіння на різних ділянках слизової оболонки ясен неоднаковий. Найвиразніше зроговіння епітелію спостерігається на тих ділянках, які зазнають найбільшого механічного і хімічного впливу [43]. На комірковій частині і міжзубному сосочку ясен у щурів механічне навантаження менше і, відповідно їх клітини підпадають зроговінню в меншій мірі [196]. У вільній частині ясен та у ясенному краї щурів слизова оболонка представлена багатошаровим плоским епітелієм із значним зроговінням, внутрішній епітелій та епітелій в зоні прикріплення без ознак зроговіння [122]. У гістологічній будові слизової оболонки ясен щурів визначають незначні відмінності, а саме, зроговіння епітелію ясенної борозни та широкі десмосомні контакти між клітинами. Ці широкі контакти створюють передумови розповсюдження патологічного процесу, однак, такі ж особливості цієї ділянки характерні і для людини [394]. У сполучнотканинній основі ясен щурів визначається поверхневий сосочковий і глибокий сітчастий шари. Сосочковий шар представлений у щурів пухкою волокнистою сполучною тканиною [84, 85, 138, 139]. Сітчастий шар проектується на рівні нижньої третини ясенної борозни та представлений щільною неоформленою сполучною тканиною, де пучки колагенових волокон мають більшу товщину у порівнянні з сосочковим шаром [10, 107, 108, 139]. Сполучна тканина (СТ) представлена колагеновими, еластичними волокнами та резидентними (фібробласти, фіброцити) і мігрантними (лімфоцити, макрофаги, плазмоцити, мастоцити, еозинофільні лейкоцити) клітинами [10, 34, 85, 108, 139, 196]. У власній пластинці щурів добре розвинена судинна система [10, 85, 108, 139, 196]. У товщі СТ наявні малочисельні артеріоли і капіляри без компонентів крові у їх просвіті, а також помірно повнокровні венули і оптично пусті лімфатичні капіляри [85, 139, 196]. Форма капілярних петель поверхневої сітки вільної частини ясен зумовлена формою сосочків, а їх кількість – об'ємом сосочків [108]. У пухкій СТ власної пластинки у людини та щурів розташована поверхнева сітка гемомікроциркуляторного русла (ГМЦР), у щільній СТ – глибока сітка [10, 41].

Періодонт утворений пучками колагенових волокон, які вплітаються в цемент кореня зуба і в кісткову тканину зубної комірки щура [73, 108, 138]. Особливістю в періодонті є різний напрямок волокон – анізотропія, що дає можливість рівномірного розподілу жувального тиску на гнатодинамічну систему [108, 313]. Між пучками колагенових волокон виявлено 4 пучки гемомікросудин (1 поверхневий і 3 глибоких), які формують чисельні анастомози із судинами власної пластинки слизової оболонки (ВПСО) ясен і окістям коміркового відростка [108]. Стінка зубної комірки – це кісткова пластина, яка складається з пластинчастої і губчастої кісткової тканини [73, 99]. Розрізняють первинний (безклітинний) і вторинний (клітинний) цемент, останній апікально перевищує товщину дентина утричі [73].

Аналіз літературних джерел показав, що більшість мікробіологічних досліджень спрямовані на вивчення особливостей мікробіоценозу кишечника щурів. Встановлено спільність анатомічних ознак в анатомії шлунково-кишкового тракту між людиною та щуром [311]. Проте, є відмінності зубного ряду у людини та гризунів [326]. З метою вивчення особливостей патологічних змін в пародонті застосовуються різноманітні експериментальні моделі. Досить поширений спосіб відтворення хронічного генералізованого пародонтита – це метод накладання шовкової лігатури в ділянці шийки зуба, що зумовлює порушення мікроциркуляції і накопичення мікробного нальоту та відповідно, призводить до місцевої запальної реакції [138, 139, 230, 248, 271, 336, 355, 356, 360, 366]. Часто зустрічається спосіб моделювання зниженої жувальної функції при застосуванні м'якої консистенції харчування, що призводить до патологічного стану в пародонті, розвитку карієсу зубів [6, 81, 129, 208, 248]. При цьому, як відмічають дослідники, відміна етіологічного чинника не призводить до відновлення тканин пародонта на більш віддалених термінах, в ділянках прилеглих до зубо-ясенного з'єднання залишаються виражені патологічні зміни, що сприяє рецидиву запального процесу в пародонті [209]. Експериментальний пародонтит і періодонтит відтворювали

шляхом розкриття пульпової порожнини [73], на основі гіпокінезії щурів [152], при фотодинамічній дії [84, 85], на фоні хронічного атрофічного гастриту [10], при дії харчового подразника, овальбуміна і гідроксиду алюмінію [82] а також введення імуностимулятора пірогеналу чи розчину гідрокортизону, що свідчило про початкову фазу розвитку пародонтита [1, 3, 54]. При введенні імунодепресантів, протисудомного чи гіпотензивного засобів у зростаючих дозах, відмічали дегенеративні зміни, гіпертрофію ясен [231, 239, 240].

При моделюванні супутньої патології, зокрема, гастродуоденіту, дисбіозу кишечника і остеохондрозу досліджували розвиток первинних дистрофічних змін у структурах пародонта, які повністю подібні до перебігу пародонтита у людини, що було підтверджено мікроскопічно [88, 129, 136]. Ознаки хронічного пародонтита відмічали також в умовах експериментального відтворення цукрового діабету [117, 122], на тлі гіпотиреозу [212], гіперактивності перекисного окиснення ліпідів [202, 213], функціональної активності тромбоцитів [180]. Відмічають, що при відміні змодельованого пародонтита знижується резистентність ясен, порушується процес відновлення компонентів ясен, що відповідно сприяє появі патогенної мікрофлори та створює передумови до рецидивів запального процесу [209].

Експериментальні моделі пародонтитів важливі для розуміння об'єктивної оцінки патогенезу та розвитку захворювань пародонта людини, що є необхідним кроком до впровадження в клініку різних методів лікування [89, 146, 303]. Проблема лікування захворювань тканин і органів РП привертає увагу через високу їх поширеність та різноманітність етіологічних чинників і механізмів патогенезу пародонтита [47, 80, 86, 133]. У пародонтології на сьогодні немає стандартного лікування запальних захворювань пародонта [364]. При експериментальному пародонтиті та гінгівіті дослідники застосували препарати з різних груп і з різним механізмом дії, внаслідок чого зменшувалася вторинна запальна реакція, відмічали позитивні зміни слизової

оболонки ротової порожнини (СОРП) і в біохімічних показниках сироватки крові [1, 3, 56, 81, 88, 129, 139, 230, 235, 336, 362]. При інтоксикації кадмієм, уведення тагансорбенту в експерименті зумовлювало протекторну дію на структурно-функціональну організацію ясен [165].

В залежності від ступеня імунних розладів запропоновано також диференційоване призначення імуномодулюючих засобів [56, 126]. Проте, захворювання пародонта є наслідком втрати регуляції гомеостазу, тому важливо більш повне розуміння молекулярних і клітинних зв'язків в імунній реакції організму в цілому, а не окремих ланок системи [249]. Аналіз літератури показав, що систематичний вплив імуномодулюючих препаратів на стан органів РП не досліджений. Дійсно, імуностимулятори підвищують імунну відповідь при інфекціях та імунодефіциті, але, діючи на імунну систему, імуномодулятори та імунодепресанти можуть підвищити ризик зараження [234]. В літературі немає даних щодо можливої активації пародонтитів при застосуванні імуномодуляторів [234]. Проте, теоретично такий розвиток можливий [256]. Крім цього, імуномодлюючі препарати мають потенційні побічні ефекти - активізація прихованих інфекцій [234].

У зв'язку з цим, на думку багатьох авторів, початковим етапом при лікуванні повинно бути зменшення рівня мікробної контамінації у зубному нальоті та пародонтальних кишнях, усунення запального процесу, а також відновлення та стимуляція регенераторних процесів у тканинах пародонта [47, 207, 133, 245]. Виходячи з базових аспектів патогенезу хронічного генералізованого пародонтита сучасне консервативне лікування повинно включати також протизапальні препарати, де активність стероїдних і нестероїдних препаратів реалізується завдяки їх здатності впливати на метаболізм арахідонової кислоти та пригнічувати синтез медіаторів запалення. Судинний компонент має особливий теоретичний і практичний інтерес, оскільки при запаленні зменшується об'єм і швидкість кровотоку в пародонті, підвищується проникність стінки капілярів, виникають застійні явища [151]. Зокрема, в експе-

рименті застосовано мельдоній дигідрат, якому властиво антигіпоксичний ефект, що сприяло зниженню запальної реакції у тканинах пародонта [76].

Лікувальні заходи при розвитку хронічного запального процесу в пародонті, як зазначають дослідники, повинні включати препарати, які підтримують неспецифічну резистентність організму в умовах впливу стресових факторів. Оскільки в процесі генералізованого пародонтита відбувається активна інтенсифікація перекисного окиснення ліпідів та зниження антиоксидантного захисту, виникає необхідність застосування антиоксидантів прямої та непрямой дії [56, 100, 144, 145, 168, 203, 189]. В експерименті застосування антиоксидантів сприяло ефективній корекції порушень прооксидантно-антиоксидантного балансу в пародонті щурів та покращувало клінічну картину експериментального пародонтита [213]. Окремі автори відмічають також, що більш доцільним є застосування антиоксидантних препаратів непрямой дії, оскільки на противагу від антиоксидантам прямої дії, вони активно приймають участь у синтезі антиоксидантних ферментів та мають протизапальні властивості. При лікуванні хронічного пародонтита є важливим те, що антиоксиданти непрямой дії нейтралізують надлишок перекисів та здійснюють загальний вплив на організм в цілому, стабілізуючи стресостійкість і неспецифічну резистентність [144]. У зв'язку з цим, досить перспективним при лікуванні захворювань пародонта є застосування препаратів з комплексною дією [133, 167, 203, 210].

Особливої уваги, на нашу думку, заслуговує препарат ПФ, якому за даними різних клінічних досліджень властива комплексна дія, що так важливо для коригувального впливу на ланки патогенезу запальних захворювань пародонта. Регресійний аналіз показав, що для пентиксифіліну властива універсальність дії [306]. ПФ відноситься до групи периферичних вазодилаторів, похідні пурину: покращує мікроциркуляцію, наповнення тканин киснем, реологічні властивості крові, гальмуючи агрегацію тромбоцитів і еритроцитів, збільшує оксигенацію тканин завдяки збільшенню швидкості кровотоку [228,

297]. Особливо важливо той факт, що для ПФ крім антигіпоксичної дії характерні також антиоксидантна, протизапальна і цитопротекторна властивості, що підтверджено в ході експериментальних та клінічних досліджень [71, 228, 246, 253, 297, 344]. Антиоксидантний ефект зумовлений зниженою активацією нейтрофілів, які продукують супероксид-аніон, один з основних факторів окисного пошкодження. При застосуванні ПФ знижується рівень інтерлейкінів та прозапальних цитокінів, зокрема, фактор некрозу пухлин, С-реактивний білок [246, 253], запобігає також порушенню пам'яті, що є результатом антиоксидантного впливу на нейрони гіпокампа [200, 223]. ПФ окрім гемореологічних ефектів [228] здійснює також протизапальну дію. Зокрема, при експериментальному моделюванні панкреатиту у щурів, застосування ПФ забезпечило зниження рівня сироваткових рівнів, що свідчило про зменшення рівня протизапальних цитокінів і як наслідок зниження рівня смертності, що значно покращувало прогноз при даній патології [253]. Експериментальні дослідження показали, що ПФ зменшує атеросклеротичні бляшки та товщину інтими і медії артерій, що свідчить про антиатерогенну дію [225]. ПФ запобігає ремоделюванню тканин серця індукованому тютюновим димом, що на думку авторів зумовлено імуномодулюючими властивостями препарату як інгібітора фосфодіестерази та гальмуванням синтезу фактору некрозу пухлин [347].

Таким чином, серед факторів ризику розвитку запального процесу в тканинах пародонта вирішальне значення мають недостатність транскапілярного обміну в навкол зубних тканинах, дисбаланс імунокомпетентних систем організму та порушення мікробіоценозу слизової оболонки РП. При цьому, слід зазначити, що на тлі значного поширення пародонтопатій серед населення, запальні захворювання пародонта зустрічаються значно частіше в осіб, які зловживають опіюдами [49, 50, 343].

1.4. Особливості патоморфогенезу тканин пародонта при дії опіоїдів у клінічних і експериментальних умовах та його коригуючому впливі

Захворювання органів і тканин РП доволі часто зустрічаються у наркозалежних осіб, стоматологічний статус яких обтяжений численними патологічними станами тканин зуба і СОРП, що ускладнює проведення диференційної діагностики та лікування [9, 12, 59, 74, 101, 120, 126, 162, 256, 301, 381, 396]. Найбільш злоякісною визнана опійна наркотична залежність, яка досить поширена серед пацієнтів із стоматологічною патологією, однак зміни органів і тканин РП в такій категорії пацієнтів залишаються недостатньо вивченими [49, 74, 163, 168, 171, 260, 292, 301, 339, 348, 358, 379, 381, 409]. Поширеність запальних захворювань пародонта в опіодозалежних удвічі вища, ніж в осіб, які не вживали наркотики [126, 163, 292]. Так, одержані дані загальної клінічної картини стану органів і тканин РП в наркозалежних осіб стверджують, що зміни стоматологічного статусу будуть залежати від віку і тривалості вживання наркотичних речовин. Зокрема, у більш раньому віці при зловживанні опіодними наркотиками суттєвих змін в органах РП не виявлено, а при збільшенні тривалості застосування опіоїдів пацієнтами понад 1,5 роки активно розвиваються запально-дистрофічні процеси, серед яких у пацієнтів у віці до 30 років переважають різні форми гінгівіту [162, 163]. У більш старшому віці (31-40 років) у пацієнтів з різним стажем опіодної залежності переважно спостерігаються ознаки генералізованого хронічного пародонтита, з повільним перебігом захворювання, поєднанням явищ гіпертрофії і атрофії ясен, а також деструкцією кісткової тканини, що становить близько 69% випадків [49, 50, 101, 162, 163, 195].

Клінічні показники характеризують ступінь залучення пародонта у запальний процес та наочно відображають зростання інтенсивності ушкодження структурних компонентів пародонта в опіодозалежних осіб [162, 163,

171]. В роботах, які присвячені даній проблематиці вказано, що стоматологічний статус у наркозалежних пацієнтів має яскраво виражену картину запального процесу в тканинах пародонта з некротизацією ясенних сосочків та прогресуючим розвитком остеопорозу [59, 169, 302, 377, 386]. Візуально при огляді СОРП виявляли ціанотичне забарвлення, набряклість ясен, патологічні зубо-ясенні кишень, кандидоз, стоматит, тощо [49, 154, 155, 159, 163, 169, 256, 260, 377, 385, 396]. У наркозалежних пацієнтів наявні ознаки “безболісного” карієсу в пришийковій ділянці, гіпертрофія крайового пародонта, на пізніх стадіях повна відсутність коронок зубів [59, 162, 170, 224, 256, 342, 379, 385, 404]. Прогресуюча деструкція кісткової тканини у наркозалежних осіб проявляється оститом, одонтогенним остеомієлітом та остеонекрозом щелеп [102, 158, 163, 195]. Важкі форми патології пародонта мають значне розповсюдження як в наркозалежних зі стажем, так і в осіб, які давно припинили зловживання наркотичними речовинами [154]. Такий факт наводить на думку, що застосування медикаментозної корекції в такої категорії пацієнтів і на пізніх термінах має важливе значення. Запально-дистрофічні процеси в тканинах пародонта при хронічній наркотичній інтоксикації значно посилюються та зумовлюють наявність первинно хронічних форм захворювань пародонта [59, 126, 155, 224, 250, 329]. Морфологічні зміни в тканинах пародонта при наркотичній інтоксикації, зокрема, і при дії опіоїдів, характеризуються прогресуванням реакцій запалення і склерозування, що зумовлює розвиток некротичних, гіпертрофічних і атрофічних змін СОРП, які проявляються гінгівітом, пародонтитом, пульпітом і сіалоаденітом [155, 162, 171, 250, 386].

Гістологічно в опіоїдозалежних пацієнтів спостерігали гіперсекрецію слизових клітин, їх апікальну або тотальну десквамацію, численні слизові гранули, появу слинних тілець obturating характеру, наявність внутрішньоклітинних і вільно розташованих серед структур скупчень бактеріальної мікрофлори, набухання і вогнищеву деструкцію базальної мембрани (БМ),

набряк інтерстицію. Наявність інфільтрату у стінці судин і перивазально є морфологічною ознакою васкуліту [162, 163]. Однак, після проведеного аналізу літературних джерел ми виявили, що морфологічну картину в тканинах пародонта описується в загальному аспекті без деталізації особливостей структурних змін у різні терміни наркотичного впливу, в тому числі опіоїдного.

Слід відмітити також, що в осіб молодого віку, які довготривало вживають наркотичні речовини частіше виявляють більш важкі форми захворювань пародонта на фоні вісцеральних порушень [49, 162, 195]. До загальних факторів, які впливають на здатність тканин пародонта формувати відповідь на дію патогенних агентів належать генетичні, імунні, неврологічні, судинні, ендокринні, обмінні порушення, а наркотичні речовини впливають на всі перелічені зміни [170, 171]. При застосуванні наркотичних речовин розвиваються соматичні ушкодження та інфекційна патологія, які пов'язані з безпосередньою дією опіоїдів на тканини і органи, а також зумовлені порушенням нейроендокринної регуляції гомеостазу і змінами в імунній системі організму [25, 49, 163, 169]. Ступінь вираженості глибоких порушень в імунній системі безпосередньо залежить від тривалого застосування наркотичної речовини на регулярній основі, що зумовлює виникнення аутоімунних захворювань, новоутворень та порушення репаративних процесів в організмі [126]. В умовах наркотичної залежності поряд з патологічними змінами у внутрішніх органах відмічається прогресування деструктивно-запального процесу в пародонті, що зумовлено підвищеною міграцією лейкоцитів та явищами гіпоксії, внаслідок якої здійснюється активація вільнорадикального окиснення та зниження анти-оксидантного захисту [49, 50, 126]. Надлишкові продукти вільнорадикального окиснення здійснюють негативний вплив на місцеві імунологічні механізми та активно знижують бар'єрну функцію СОРП та стійкість тканин пародонта до пародонтопатогенної мікрофлори [50, 144, 168].

При цьому, більш важкий перебіг запальних захворювань пародонта пов'язаний з інфекційно-токсичним фактором, з порушенням трофіки і обміну речовин [86]. Зокрема, токсичний гепатит сприяє виникненню та більш ускладненому перебігу стоматологічних захворювань [126]. За умов моделювання токсичного гепатиту (парацетамол 1000 мг/1 кг) спостерігали запальні зміни в пародонті, які проявлялися гнійними виділеннями в ділянці ясен та формуванням глибоких зубоясенних кишень [22]. Тривала дія ксенобіотиків зумовлювала пригнічення захисних механізмів та розвиток патологічних змін у пародонті під дією мікробних факторів [8]. При експериментальному мікроелементозі внаслідок впливу мікродомішок, а також солей хрому та кобальту розвивалися деструктивні зміни в епітелії ясен, сполучній тканині, прогресувала резорбція коміркової кістки [86, 155]. При низькій концентрації сірководню впродовж 50 днів виявляли ультраструктурні зміни в судинах епітелію ясен [407]. В експерименті на тваринах при дії 1% розчину метилового ефіру метакрилової кислоти, або в поєднанні з введенням етанолу спостерігали структурні зміни слизової оболонки ясен та гемомікроциркуляторні зміни з порушенням трофіки компонентів пародонта [24, 34, 53].

Проте, в доступній нам літературі ми не зустріли результатів клінічних досліджень, які чітко вказують на динаміку розвитку та прогресування структурних змін на мікро- і ультраструктурному рівнях при вживанні наркотичної речовини у зростаючих дозах, що значно утруднює проведення диференціальної діагностики і розуміння тих процесів які відбуваються в динаміці на різних термінах опіюючого впливу. Стоматологічна патологія в наркозалежних осіб вивчена недостатньо [155] та в умовах біологічного експерименту практично не вивчалась. У зв'язку з чим, різноманітність клінічної картини патології пародонта на фоні впливу різних чинників, зокрема, опіюючих середників, вимагає постановки експериментальної моделі на тваринах, яка буде максимально адекватною до патологічного процесу в людини. За даними V. Bharti (2013) [239], щури використовуються з метою

вивчення впливу ліків на компоненти ясен, оскільки відновлення тканин щурів є аналогічним до перебігу репаративних процесів, які відбувається в організмі людини [239]. Аналіз літературних джерел показав, що результати даних експериментальних досліджень при дії наркотичної речовини, опіодів є в недостатньому об'ємі, дані щодо дії НГ на структури пародонта та органи РП загалом як такі відсутні. Виняток становлять експериментальні роботи з уведенням налбуфіну щурам упродовж 6 тижнів та вивчення структурних змін у структурах язика [118]. Уведення налбуфіну в експерименті проводили також з метою вивчення біодоступності як лікарського засобу через слизову оболонку РП [402], без вивчення особливостей його дії на органи і тканини.

Серед експериментальних досліджень стосовно опіодного впливу ми можемо зупинитися на наукових працях, де проводили моделювання морфінової інтоксикації та вивчення патоморфологічних змін в тканинах пародонта [4, 50, 356]. Зокрема, в експерименті вводили щурам морфін у дозуванні 10 – 30 мг/кг упродовж 54 днів. Однак, паралельно з введенням морфіну, відтворювали прояви пародонтита при застосуванні лігатурного методу [4, 50]. В такому випадку, дослідники ставили собі за мету вивчити патоморфологічну картину при розвитку класичного пародонтита, а не дослідити зміни, які виникають при дії виключно опіодного середника на тканини пародонта, незважаючи на те, що при такій механічній травмі дійсно формується бактеріальне вогнище в даній ділянці. Поряд з цим, результати дослідження показали, що дія морфіну зумовлює деструктивні зміни в тканинах пародонта, які є типовими для запального процесу, навіть без додаткового нанесення травми у вигляді лігатури [4, 50]. Однак, механізм розвитку запального процесу за умов хронічної морфінової інтоксикації не повністю зрозумілий [4]. Можна зробити припущення про встановлення нового рівня обмінних процесів, які відповідають звиканню до наркотика. Морфін або самостійно запускає патогенні процеси, або зумовлює вторинні порушення в системі неспецифічної резистентності клітини, завдяки чому знижується ефективність її захисних

реакції. Це дає підстави вважати, що зміни в пародонті при хронічній наркотичній залежності є в першу чергу результатом системних змін в організмі. Окрім цього, результати біохімічних досліджень свідчать про початок метаболічної толерантності до морфіну. Експериментальний пародонтит виступає в ролі стресогенного фактору та викликає мобілізацію ліпідів з жирових депо, які накопичуються у печінці. У міру стихання запалення, ліпідний обмін нормалізується і усувається ліпідоз гепатоцитів, причому швидше у щурів, які отримували морфін [4]. Встановлено також, що у щурів при інтоксикації морфіном збільшується рівень активних продуктів перекисного окиснення ліпідів та знижується активність каталази після активації перекисного окиснення ліпідів у порівнянні з інтактними тваринами [50]. Застосування морфіну і антагоніста опіоїдних рецепторів налтроксону призводило до руйнування кісткової тканини коміркового відростка щелеп щурів [356].

Таким чином, наукові дослідження висвітлюють лише деякі аспекти стоматологічної патології в опіоїдозалежних осіб та в експерименті. Оскільки відсутні систематизовані дані проявів дії наркотичного середника у РП, лікарі-стоматологи виявились не готовими до розпізнавання симптомів у наркозалежних [39, 155, 168, 169]. Як зазначають дослідники, поширеність і структура запальних захворювань пародонта у наркозалежних і надалі залишається не до кінця з'ясованою та висвітленою [78, 169, 170, 385].

Всебічні знання про стан органів і тканин РП при впливі опіоїда можуть забезпечити ефективні методи лікування. Адже на сьогодні і досі залишається актуальним розробка адекватного лікування наркозалежних осіб, що представляє важливий науково-практичний інтерес у сучасній стоматології, яке потребує негайного вирішення [39, 50, 78]. Особливістю лікування стоматологічної патології у наркозалежних є необхідність швидкого проведення лікувальних заходів задля ліквідації первинного осередку ураження в органах і тканинах РП [162]. Поряд з цим, надзвичайно важливі дані про стан органів і тканин ротової порожнини при відміні наркотичної речовини. За даними

дослідників, у наркозалежних відміна наркотичного компоненту призводила до погіршення соматичного стану пацієнтів [383, 386, 388]. Під дією наркотичної речовини, зокрема, опіюїдних середників розвиваються і прогресують патологічні зміни в різних системах і органах, виникають ускладнення соматичної патології [163]. У зв'язку з чим, ряд авторів рекомендують різні методи та медикаментозні засоби при лікуванні опіюїдної інтоксикації [264, 269, 270, 330, 353, 384, 389, 411].

За даними фахової літератури, з метою підвищення ефективності комплексного лікування захворювань пародонта при дії наркотичної речовини на організм, важливим є застосування патогенетичних препаратів, яким властива протизапальна, антиоксидантна і протибактеріальна дії [168, 224, 379, 388]. Наркотичні речовини здійснюють цитотоксичний вплив на органи і системи з посиленням перекисного окиснення ліпідів і зниженням антиоксидантного захисту. Ймовірно такий же патологічний вплив наркотичні речовини чинять на тканини пародонта, що зумовлює порушення протекторних властивостей органів РП, розвиток запального процесу та є підґрунтям до застосування антиоксидантних препаратів [59, 144]. Успішно себе зарекомендувала антибактеріальна терапія, з застосуванням цефалоспоринів, а також антибіотиків групи лінкозамідів [102, 214]. Недивлячись на те, що практично у кожній науковій роботі автори вказують на актуальність проблематики наркотичної залежності, вплив на організм, безпосередню дію на органи і тканини РП, у доступній нам літературі ми зустріли лише поодинокі праці що стосуються проблематики медикаментозної корекції при експериментальному моделюванні опіюїдного впливу та розвиток патологічних змін в пародонті за таких умов. Зокрема, при експериментальному пародонтиті на тлі введення морфіну, застосовували антиоксидантний засіб (дибунол, мексидол), що супроводжувалося вираженим клінічним ефектом, порівняно з традиційним лікуванням та зумовлювало зменшення запально-деструктивних змін у тканинах пародонта [4, 50].

Однак, згідно з найпоширенішою концепцією патогенезу хронічного пародонтита – мікробною, дисбіотичні зміни у РП є наслідком порушення взаємодії антимікробних систем макроорганізму з мікроорганізмами ротової порожнини. Загальновизнано, що головна роль у формуванні вогнищ запалення належить резистентній, облігатній, анаеробній і мікроаерофільній мікрофлорі зубної бляшки [45, 128, 401]. У зв'язку з чим, етіотропна терапія повинна базуватися на принципах доцільності антибіотикотерапії, з метою корекції дисбалансу мікробіоти слизової оболонки ясен [13, 207, 403].

1.5. Мікробіологічний статус ротової порожнини при розвитку запальних захворювань пародонта, опію впливі та при дії коригуючих чинників

Етіологія і патогенез пародонтита на сьогодні до кінця не з'ясовано, однак, роль бактеріального чинника в ініціюванні запального процесу в яснах не викликає сумнівів [349, 351, 352, 364, 408]. На сьогодні залишається однією з основних гіпотез припущення, що визначальним етіологічним чинником у розвитку та прогресуванні запального процесу в пародонті є збудники бактеріальної природи, мікроорганізми зубної бляшки, які ініціюють запальний процес та безпосередньо впливають на мікробний статус РП [144, 164, 249, 352, 401]. Зокрема, генералізований пародонтит розвивається як результат дії специфічної пародонтальної мікробіоти, оскільки виявлено прямий кореляційний зв'язок між ступенем важкості запального процесу і ступенем контамінації патогенною флорою СОРП та пародонтальних кишень [18, 45, 86, 141, 305, 349, 352, 357, 364, 401, 408]. Взаємодія макрофагів слизової оболонки ясен з мікробіотою призводить до надмірного продукування цитокінів та токсичних речовин, які зумовлюють деструкцію тканин пародонта, тому ва-

жлива рання діагностика дисбіозу в РП при запальних процесах [18, 36, 61, 126, 128, 198, 200, 207, 258, 352, 364].

Під дією місцевих і загальних факторів порушується антагоністична дія сапрофітної мікробіоти, знижується резистентність слизової оболонки, що призводить до розвитку дисбактеріозу, який сприяє загостренню і/або хронічному перебігу карієсу, гінгівіту, пародонтиту та інших захворювань [29, 36, 61, 66, 80, 206, 243, 249, 357, 398]. Дисбіотичні зміни у РП проявляються зменшенням кількості оральних стрептококів, яким властивий антагоністичний вплив на мікробіоту з потенційними патогенними властивостями, в тому числі і грибів, яким властиві адгезійні властивості та прискорений ріст. Однак, є також дані, що *Candida albicans* висівалися у 46 % випадків при дисбіозі, але, без ознак запалення [66, 86]. Загалом, дисбактеріоз розглядається як клініко-лабораторний синдром, який виникає при різних захворюваннях, і для якого характерною є зміна кількісного та якісного складу нормофлори мікробіотопа, що супроводжується імунними і метаболічними порушеннями [66].

Основна маса мікроорганізмів у РП дорослих локалізується в зубному нальоті – близько 70 % об'єму, або близько 250 млн. мікробних клітин в 1 мг сухої маси зубного нальоту [67]. З огляду на цей аспект, є необхідність ретельного вивчення біоплівок, як визначального фактора етіології та патогенезу запальних захворювань РП [164]. Розрізняють м'які (немінералізовані) та тверді (мінералізовані) зубні відкладення, так звані зубний наліт та зубний камінь. З немінералізованих зубних відкладень найважливіше значення для розвитку патологічних станів пародонта мають м'який зубний наліт та зубна бляшка [14, 150, 412]. Зубний наліт, або біоплівка представляє собою високоупорядковану бактеріальну асоціацію, де мікроорганізми щільно прилягають між собою, міцно утримуються на поверхні зуба завдяки продукції клітинами полісахаридного матриксу та є одним з найбільш важливих механізмів персистенції мікробіоти у ротовій порожнині [103, 164, 244, 352, 364, 398]. У бі-

оплівці за даними фахової літератури міститься близько 500 різновидів бактерій, яким властиві висока резистентність, здатність до комунікації – швидкість колонізації мікробіоценозів РП, з посиленням їх вірулентності, що призводить до запального процесу [45, 103, 124, 141, 164, 200, 206, 412]. При цьому, проходить заміщення кокової флори, яка переважає в неушкодженому пародонті більш складними мікробними асоціаціями, які є досить варіабельними, що залежить від впливу на організм різних чинників [14, 23, 80, 207, 244].

Неоднорідність внутрішньої будови біоплівки пов'язана зі зменшенням концентрації кисню від периферії у глибину, де клітини ростуть значно повільніше, що можливо зумовлено зниженням концентрації рН середовища. При цьому зростає патогенність і вірулентність мікроорганізмів, які ухиляються від захисних механізмів організму та проявляють свої агресивні властивості. До чинників агресії відносять інвазивну здатність і токсикогенез. Попередником інвазії є адгезія бактерій до поверхні клітин з послідовною заміною мікроорганізмів, що є важливою умовою їх взаємодії в процесі еволюції мікробних асоціацій. Зокрема, фіксація аеробних мікроорганізмів (*Pseudomonas gingivalis* і *Pseudomonas intermedia*) на поверхні епітелію ясен проходить не одразу а лише після того, як інші бактерії (*Streptococcus mittis* і *Streptococcus sanguis*) формують для цих аеробів певні умови середовища [103]. Виділяють 5 стадій розвитку біоплівки: 1) первинне прикріплення бактерій до поверхні з навколишнього середовища; 2) остаточне прикріплення, позаклітинні полімери мікробів забезпечують міцну адгезію; 3) дозрівання – клітини, що прикріпилися до поверхні полегшують прикріпленню інших клітин, позаклітинний матрикс утримує всю колонію, клітини починають ділитися; 4) зростання – утворюється зріла біоплівка, позаклітинний матрикс захищає від зовнішніх загроз; 5) дисперсія – при поділі відриваються окремі клітини, прикріплюються до поверхні і утворюють нову колонію [164].

За даними фахової літератури, провідна роль у розвитку запального процесу в пародонті належить ферментам, екзо- і ендотоксинам, що формують імунну відповідь [80, 164]. Екзотоксини – це протеїни, які продукуються деякими видами стафілококів, стрептококів та анаеробами і активуються під дією ферментів мікробної клітини, здійснюючи вибірковий вплив у малих дозах на органи і тканини. Ендотоксини, у свою чергу, щільно контактують з клітиною та виділяються у середовище після її руйнування, здатні активувати систему комплемента, систему згортання крові та впливають на ферментні системи організму. Вплив ендотоксинів залежить від їх концентрації, зокрема, їх токсичність проявляється в значно більших концентраціях ніж екзотоксинів, а в малих дозах вони здатні активувати фагоцитоз та інші захисні реакції організму [86, 103]. Бактерії продукують протеїнази, що послаблює захисні механізми, а також ферменти колагеназу і гіалуронідазу, які пошкоджують тканини, зокрема, колаген [86].

Біоплівка найчастіше формується в ділянці шийки нижніх центральних різців і сповзає в ясенну борозну (ЯБ), викликаючи її подразнення та запалення. У патогенезі генералізованого пародонтита ендотоксини мікроорганізмів зубного нальоту пенетрують дно ЯБ, порушують його функцію, створюють умови для руйнування опорно-утримуючих структур зуба, проникають у СТ, викликаючи її запалення, збільшується стікання ліквору, що сприяє розмноженню бактерій в новоствореній патологічній екологічній ніші – пародонтальній кишени [86, 90, 103, 141]. Мікрофлора пародонтальних кишень є різноманітною та залежить від характеру захворювання [150, 205]. Грампозитивні коки (*Str. mutans*, *Str. sanguis*, *Str. mitis*, *Str. salivarium*) в асоціаціях з фузобактеріями і спірохетами активно беруть участь в ураженні твердих тканин зуба і пародонта, зумовлюючи карієс, пульпіт, пародонтит і абсцеси щелепно-лицевої ділянки [158, 159]. При запальних процесах пародонта частіше виявляли *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus haemolyticus*, а представників родини *Candida* виділяли у 93,3 % випадків [86].

У зв'язку з чим, вивчення мікроорганізмів у ЯБ має важливе значення для прогнозування запального процесу, оскільки у здорових осіб число мікроорганізмів незначне з переважанням факультативних грампозитивних бактерій [103]. Запальний процес стимулює вегетацію епітеліальної пластинки в апікальному напрямку, яка викликає дефект епітелію дна ясенної борозни й відсікає волокна періодонта, які заміщаються грануляційною тканиною, збільшуючи площу поверхні зовнішнього покриву, інфільтрованого мікрофлорою зубного нальоту [45]. При поширенні мікрофлори зубного нальоту в під'ясеневий простір, токсини бактерій стимулюють епітелій до продукування біологічно активних медіаторів з подальшим втягненням в процес різних видів клітин, зокрема, нейтрофільних гранулоцитів, моноцитів, тощо [14, 36]. Відповідно, екзо- і ендотоксини безпосередньо та опосередковано спричиняють ряд патологічних змін, зокрема, збільшення проникливості капілярів з ексудативними проявами запалення [86]. Важливим є той факт, що патогенні мікроорганізми та їхні токсини з кишень без перешкод і в значній кількості проникають у кровеносне русло, тобто, стан бактеріємії стає постійним [14].

Серед бактеріальної флори є декілька видів бактерій, для яких характерні підвищені адгезивні, інвазивні та токсичні властивості, досить часто вони визначаються при захворюваннях пародонта, у зв'язку з чим отримали назву пародонтопатогенної мікрофлори. Дана група бактерій продукує ферменти, які стимулюють активність імунокомпетентних клітин (макрофаги, лейкоцити) та руйнують імуноглобуліни і білки сполучної тканини. Виражену активність проявляють мікробні протеази, які пригнічують вироблення IgA і IgG, що призводить до послаблення бар'єрної функції слизової оболонки ротової порожнини та проникнення в тканини токсичних продуктів, літичних ферментів, під'ясенної мікробіоти [45]. У зв'язку з цим, пародонтопатогенні мікроорганізми можуть визначати перехід різних форм гінгівіту у пародонтит [32, 62, 95, 128, 141, 205, 207, 242]. Проте, ці ж бактерії присутні і у

здорових людей в інтактному пародонті, оскільки існує рівновага між макро- і мікроорганізмом [45]. Пародонтопатогенна мікро-флора з'являється при дисбалансі між мікроорганізмами, аутохтонною і аллохтонною мікрофлорою [90]. Дійсно, аналіз літератури показав, що анаеробні бактерії можуть виступати як один з основних етіологічних чинників захворювань пародонта, однак, екологія цих збудників при розвитку пато-логічного процесу нероздільно пов'язана з іншими дестабілізуючими мікроорганізмами РП, зокрема, аеробами *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* та *Streptococcus sanguis* [106].

Однак, не маючи чітких доказів етіотропності конкретного мікроорганізма до певної форми захворювань пародонта, можна вважати лише «головні» мікробні патогени причиною певних клінічних проявів захворювання [45]. Кожний із видів мікроорганізмів має тенденцію до накопичення в залежності від ступеня важкості генералізованого пародонтита, де активно прогресує дисбактеріоз зубоясенних кишень [48]. Зокрема, *Staphylococcus aureus* найчастіше колонізує слизову оболонку і пародонтальну кишеню, що зумовлено його високою вірулентністю і високим ступенем тропізму до епітеліоцитів, а колонізація *Staphylococcus spp.* призводить до швидкого розвитку деструктивно-запальних процесів у ротовій порожнині [124]. При деяких патологічних станах ротової порожнини виділяли чотири родових таксони кишкового сімейства: *Escherichia*, *Aerobacter*, *Proteus*, *Klebsiella*; при гнійно-запальних процесах виявляли представників роду *Pseudomonas* [103]. Ступінь контамінації мікроорганізмами за даної патології незначно відрізняється, у той час як частота виявлення окремих популяцій умовно-патогенних бактерій (кишкові палички, клебсієли, гриби кандиди) зростає при пародонтиті, порівняно з хронічним катаральним гінгівітом [205]. Популяції мікроорганізмів пародонтальних кишень беруть участь у патологічних процесах, тому вивчення бактеріальної флори в даному мікробіотопі має важливе значення для оцінки якості лікування [205].

Таким чином, питання про кількісне співвідношення бактерій в мікробіотопах РП при патологічних станах залишається не до кінця з'ясованим. Питання про роль бактеріальної флори в етіології та ініціації захворювань пародонта безумовно активно вивчається в міру удосконалення мікробіологічних методів та накопичень результатів досліджень [36, 57, 103]. Крім цього, не виключається можливість участі в етіології та патогенезі захворювань РП не ідентифікованих та некультивованих патогенних компонентів мікробних асоціацій даної ділянки [103]. У зв'язку з цим, для запобігання розвитку захворювань пародонта і виникнення інфекційних вогнищ в РП, які викликані бактеріальною біоплівкою в пародонті, важливо з'ясувати етіологію і патогенез цієї патології на експериментальних моделях тварин з метою подальшої екстраполяції цих даних у клініку [311, 326, 331, 359, 360]. Експериментальні моделі можуть генерувати суттєві та доцільні дані про взаємодію між м'якою і твердою тканинами, особливо під час запалення, а отже пародонтопатогенні моделі можна імітувати і тестувати в експерименті [326].

За даними літератури, існують певні відмінності в рН середовищі у різних ділянках шлунково-кишкового тракту що може відображати певні відмінності мікробіоценозу у людини і тварин [311]. Встановлено, що рН середовище у шлунково-кишковому тракті в щура незначно відрізняються порівняно з людиною, які коливаються в межах від 3,0 до 4,0 у шлунку та 5,0 – 6,1 у тонкій кишці, а в щура - від 1,5 до 3,5 у шлунку та 6,4 – 7,3 у тонкій кишці [311]. Крім цього, серед бактерій кишки людини переважають *Bacteroidetes* і *Firmicutes*, які також домінують у гризунів та інших тваринних моделей [311]. При цьому, мікробіота язика щурів є менш різноманітною, ніж мікробіота людського язика [316]. Проведені були також порівняльні дослідження тварин в плані їх недоліків та переваг як експериментальних моделей (зебра, щури, миші, морські свинки), де виявлено, що за всіма параметрами найбільш вдала тваринна модель – це щурі. До основних переваг щура як експериментальної моделі відноситься повністю секвестрований геном, подібність

структури органів та відсутність суттєвих відмінностей в імунній системі та мікробному складі [293, 311].

Мікробіоценоз людини складається з 100 трильйонів клітин, що вдесятеро більше, ніж усі клітини, що формують організм. Мікробіоти колонізують ротову порожнину, слину, шлунково-кишковий тракт, кон'юнктиву та шкірні покриви [293, 365]. У РП знаходиться значно більша кількість бактерій ніж в інших відділах травної системи, що за даними авторів становить від 160 до 500 видів, більшість з яких не культивуються [14, 61, 158, 357]. Частина мікроорганізмів утворює аутохтонну, інша – аллохтонну мікрофлору. Аутохтонна мікрофлора властива для РП, де розрізняють резидентні (облігатні) і транзиторні види. Факультативні анаероби можуть існувати і розмножуватися в кисневому середовищі, сюди відносять кишкову паличку, стафілококи, стрептококи, тощо. Облігатні анаероби гинуть при наявності вільного кисню та складають 2 групи: бактерії які утворюють спори (кlostридії) і анаеробні мікроорганізми. До резидентної флори відносять аероби і факультативні анаероби, які включають лактобактерії, стафілококи, стрептококи, пневмококи, сапрофітні мікобактерії, мікоплазми, прості, тощо. До транзиторної флори відносять аероби і факультативні (грамнегативні палички) та облігатні (кlostридії) анаероби [158].

Слід відмітити, що СОРП у нормі також вкрита до 25 % дріжджоподібними грибами роду *Candida* (300-500 колоній). Несприятливим прогностичним критерієм розвитку захворювань пародонта є переважання ентеробактерій, які в нормі відсутні в мікробіотопах РП [36, 103]. При дії несприятливих факторів у мікробних асоціаціях зменшується кількість лактобактерій і підвищується концентрація умовно-патогенної мікробіоти, що сприяє пошкодженню СОРП з дефектом чи без дефекту імунітету [36, 80]. Особливості мікробіоценозів щурів, як експериментальної моделі, показані в ряді досліджень. У лабораторних щурів у шкірі, РП та носоглотці виявлено золотистий стафілокок [160], α -гемолітичні стрептококи [218, 395], гемолітичні кишкові

палички [218, 395], гемолітичні кишкові палички [222, 317], ентерококи [84]. У складі біоценозу щурів виявлено *Staphylococcus epidermidis* [218, 307], а також *Staphylococcus intermedius* [229, 317], і що особливо важливо – метицилінорезистентний варіант виду стафілококів [312]. Захворювання у лабораторних щурів спричиняються різними видами бактерій – *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, β -гемолітичними стрептококами, кишковою паличкою, а також лактозо-негативними ешерихіями, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aureginosa*, пастерелами, протеями [395]. При бактеріологічному дослідженні мишей встановлено наявність стафілококів і лактобацил у РП [84, 375].

Порівняльний аналіз даних літератури показує, що мікрофлору щурів у лабораторних умовах можна віднести до автохтонної, де виявляли види *Streptococcus rattus*, *Clostridium piziforme*, *Streptobacillus moniliformis*, *Corynebacterium kutsheri*, *Streptobacillus moniliformis*, *Clostridium piliforme*, *Enterococcus spp.* [317, 334]. Друга група мікроорганізмів формується в конкретних умовах лабораторного утримання в ході експерименту. До другої групи відносять найбільшу кількість видів, які за морфокультуральними властивостями належать до коагулазонегативних стафілококів, α -гемолітичних стрептококів, негемолітичних стрептококів, лактобактерій, ентеробактерій, грампозитивних спорових та неспорових паличок. Переважна більшість цих мікроорганізмів стійко утримується протягом часу, достатнього для експериментів середньої тривалості (3 місяці), але змінюється в напрямку зменшення видового складу та змін кількісних характеристик окремих видів [395] при їх утриманні упродовж від 6 до 12 місяців. Третя група мікроорганізмів (коагулазопозитивні стафілококи, *Staphylococcus aureus*, клебсієли, *Pseudomonas aureoginosa* виявляється переважно випадково, може поширюватися як мікроепізоотія, що змушує виводити тварин з експерименту [229, 307].

В експериментах на тваринах показано, що введення під'ясневих бактерій викликає патогенетичне ураження пародонта: запалення, руйнування

СТ, васкуліти, кісткову резорбцію [141]. Бабай О. М. (2016) [6] в експерименті на щурах моделював розвиток запальних і дегенеративних змін в структурних компонентах пародонта з застосуванням ендотоксинів грамнегативних бактерій [6]. В результаті експерименту встановлено, що утворення інфекційних вогнищ та патологічні зміни в пародонті зумовлені зубним нальотом, де кількісний і видовий бактеріальний склад безпосередньо впливає на розвиток і стимуляцію запальної реакції в РП [326, 355]. Для оцінки ступеня морфологічних змін в пародонті експериментально моделювали бактеріально-імуний пародонтит у тварин шляхом ін'єкційного введення в тканини пародонтального комплексу суміші мікроорганізмів або бактеріального ліпополісахариду. Виявлені структурні зміни свідчили про ознаки хронічного перебігу запального процесу [331, 355, 360]. Використовуючи в експерименті на щурах введення мікробіоти анаеробних бактерій, встановлено формування імунозапальної реакції в пародонті [331]. В експерименті було також доведено, що при застосуванні опіоїдів у щурів прогресує супресія імуних реакцій з зниженням вироблення антитіл, що зумовлено пригніченням антимікробної опірності організму [265, 376].

Наркозалежні хворі мають підвищену чутливість до бактеріальних і вірусних інфекцій, суттєво зростає контамінація патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів [9, 52, 112, 255, 328]. При тривалому застосуванні наркотичних речовин на тлі хронічної бактеріємії зростає вірогідність формування осередків інфекцій, що призводить до збільшення рівня у крові IgG, як непрямого прояву посилення місцевих чинників захисної функції слизової оболонки [39, 126, 255, 328, 404]. При цьому, мікробний спектр у СОРП узалежнених пацієнтів відображається якісною різноманітністю, де відмічали достовірне переважання кокової, анаеробної і грибової мікрофлори [39]. В опіоїдозалежних осіб превалює гетерогенність мікробіоценозу як в якісному, так і в кількісному складі бактеріальної флори, що залежить також і від тривалості зловживання наркотиками.

За даними фахової літератури, у пацієнтів на ранніх термінах вживання наркотичної речовини серед умовно-патогенної мікрофлори висівалися представники роду *Proteus* [52, 163, 195]. Спостерігалася тенденція до збільшення кількості умовно-патогенної флори у половини uzалежнених пацієнтів та патогенної мікрофлори у третини пацієнтів, а саме, *Candida*, *Pseudomonas aeruginosa*, *St. aureus* і *St. pyogenes*. При збільшенні терміну вживання наркотичних речовин збільшується кількість видів *Klebsiella*, *Escherichia coli*, наявні виражені зміни бактеріальної флори у пародонтальних кишнях [52, 112, 162, 163]. Ведучим чинником розвитку гострих гнійних захворювань у хворих з диссоціальним типом поведінки є грампозитивна мікрофлора [194]. На тлі різких змін в мікробіоценозі РП uzалежнених осіб, утворюються каріозні порожнини та характерно дифузне поширення патологічного процесу з гострим перебігом [9, 59, 255, 404]. При розвитку одонтогенних гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у наркозалежних пацієнтів бактеріальний спектр патологічного вогнища представлений мікробними асоціаціями автохтонної (аероби, анаероби, *Candida*) так і аллохтонною (трихомонади, гарднерели) мікрофлорою [158]. Аналіз літературних джерел показав, що прогресування процесів пригнічення імунного статусу організму в наркозалежних осіб, котрі розвиваються на фоні вираженого дисбактеріозу у РП, а їх вираженість безпосередньо залежить і від тривалості зловживання наркотиками [52].

Оскільки одним з основних етіологічних чинників визнано мікробний, виникає необхідність спрямувати основні принципи терапії перш за все на усунення зубного нальоту та бляшок, які спричиняють розвиток запального процесу в РП [62, 147, 232]. Як відмічають дослідники, не існує жодного універсального лікарського засобу, який буде ефективний у всіх ситуаціях [318], стандартного лікування пародонтита на сьогодні немає [364]. Поряд з цим, мікробна етіологія обумовлює обґрунтоване застосування антибактеріальної терапії, як однієї з важливих ланок етіотропного лікування запальних захворювань пародонта [7, 45, 47, 64, 90, 104, 106, 147, 200, 232, 325]. Системну

антимікробну терапію можна використовувати в комплексі у хворих з хронічним і особливо агресивним пародонтитом, як спрямовану на елімінацію патогенної колонізації на СОРП, у тому числі і пародонтопатогенної мікрофлори, що створює умови більш патогенетично орієнтованого лікування [7, 47, 57, 69, 104, 207, 220, 232]. У зв'язку з великим різноманіттям механізмів колонізації та вірулентністю патогенних мікроорганізмів зубної бляшки, вкрай необхідним є застосування антибіотиків місцевої та системної дії [13, 69, 104, 325]. Аналіз даних літератури показав, що рекомендовані антибактеріальні препарати різного спектру дії, антибіотики групи макролідів, фторхінолонів, цефало-споринового ряду, тощо [47, 54, 90, 95, 124, 145, 309].

Зустрічаються також роботи, які спрямовані на вивчення ефекту антимікробної терапії при безпосередньому введенні ліків у пародонтальну кишеню [318, 325, 397, 406]. При експериментальному пародонтиті застосовували введення антибіотиків щурам, що зменшувало ступінь контамінації в мікробіотопах ротової порожнини [98, 271, 309].

Оскільки при пародонтиті спостерігається підвищення резистентності умовно-патогенної мікрофлори до різних антибактеріальних засобів, для вибору ефективного етіотропного лікування є вкрай необхідним проведення тестування ступеня чутливості регіональних ізолятів до антибіотиків – антибіотикограми [90, 106, 124, 132, 144, 214, 232, 241, 318]. Зокрема, наводяться дані, що найбільш чутливими по відношенню до мікрофлори пародонтальних кишень були антибіотики офлоксацин (62,5-93,3 % чутливих штамів) та кліндаміцин (63,2-90,6 % чутливих штамів), найменш ефективним – еритроміцин (6,7-37,0 %) [83]. При цьому, виділені з гнійних ран штами *Staphylococcus aureus* мали високу чутливість до антибіотика цефтріаксон, якому властива виражена бактерицидна активність [69, 79, 130]. У наркозалежних осіб виділена умовно-патогенна та патогенна мікрофлора РП найбільшу чутливість проявляла до антибіотиків цефалоспоринового ряду, при кандидозному пошкодженні – до фуніту [158].

Наркотичні речовини, як провідний чинник екзогенної дії на органи і тканини РП формує специфіку підходів до запровадження лікувальних заходів при даній патології [168, 194]. Аналіз літературних джерел показав, що антибіотики як додатковий засіб можуть застосовуватися при лікуванні інфекцій в організмі наркозалежних загалом [263, 323, 391], так і в стоматологічних пацієнтів з метою запобігання розвитку інфекції у РП [13, 261, 299, 390, 403]. Проте, питання про зв'язок між видовим складом і кількісними співвідношеннями мікробіоценозів РП та формою і стадією запальних процесів пародонта залишається дискусійним і потребує подальшого вивчення із застосуванням сучасних методик мікробіологічних досліджень [57]. Мікробіологічні дослідження дають можливість конкретизувати етіологічні чинники при різних захворюваннях РП і вибрати оптимальні способи лікування і профілактики [48, 90].

Отже, проведений аналіз наукової медичної літератури засвідчив, що проблема є актуальною, оскільки неконтрольоване зловживання опіоїдних засобів серед населення призводить до важких і незворотніх змін в організмі, розвитку захворювань органів і тканин РП, що відповідно породило проблему не лише соціального але і медичного характеру, яка потребує вирішення на основі фундаментальних наукових досліджень, у т.ч. в експерименті. Встановлено, що у наркозалежних, у тому числі, які зловживають речовинами опіатної групи, запальні захворювання пародонта зустрічаються у декілька разів частіше на тлі значного поширення пародонтопатій серед населення, істотно підвищується частота і тяжкість захворювань ротової порожнини, переважають прояви генералізованого пародонтита, з вираженим прогресуванням запально-деструктивних процесів у пародонті [50, 59, 126, 343]. Важливою є рання діагностика дисбіозу у РП при хронічному запальному процесі [36, 61]. Серед місцевих патогенетичних факторів ушкоджувальної дії особливе значення мають зубні відкладення у вигляді біоплівки, яка фіксується на межі поверхні зуба та епітелію ясен [357]. Біоплівки відіграють головну роль

в етіології захворювань РП, які викликають системні захворювання людини [67, 164, 200, 343]. Є припущення можливої участі в етіології і патогенезі захворювань ще не ідентифікованих і некультивованих патогенних видів бактерій [103]. Вважають, що роль мікроорганізмів в біоплівці зубів ще далека від розуміння [341]. У стоматології є важливим обізнаність з проявами наркотичної інтоксикації та інфекцій, які розвиваються у ротовій порожнині [59, 171]. При цьому, як зазначають дослідники, патологічні процеси в організмі на тлі хронічної наркотичної інтоксикації перебігають інакше, ніж при її відсутності [59, 60, 126, 170].

У фаховій літературі все частіше зустрічаються наукові праці, які присвячені вивченню препаратів опіоїдного ряду та їх впливу на різні органи і системи [126, 337, 346, 367, 379, 382]. Однак, вплив наркотичних речовин на органи РП недостатньо вивчений, мало уваги приділено розвитку запальних процесів у пародонті uzалежнених осіб, що без сумніву, є актуальною проблемою [15, 58, 59, 169, 170, 171, 301, 329, 377, 379]. При досить широкій зацікавленості до даної проблематики, дані досліджень у цьому напрямку мають фрагментарний характер, висвітлюються лише деякі аспекти патології органів ротової порожнини та структур пародонта в осіб, які упродовж тривалого періоду зловживають опіоїдами та часом вони є суперечливими.

Поза увагою дослідників залишились такі важливі аспекти проблеми як дослідження впливу НГ на тканини і органи РП, які в літературі практично відсутні. Переважно вивчення дії НГ проводилися з метою вивчення особливостей фармакодинаміки та фармакокінетики, в експерименті та на добровольцях [216, 226, 262, 337, 345]. На нашу думку, це пов'язано з тим, що НГ відносно новий препарат, ОА групи агоністів-антагоністів опіатних рецепторів, у зв'язку з чим цей препарат має ряд переваг, йому властиво потужний знеболювальний ефект. Відповідно, цей препарат все частіше застосовують у клінічній практиці. Проте, наукові дослідження в основному спрямовані на вивчення змін у внутрішніх органах, що розвиваються в результаті введення

класичних опіоїдів, як морфін, трамадол, кодеїн, в короткі терміни, з застосуванням суттєво високих доз [4, 50, 55, 167, 247, 349, 356, 368].

При цьому ми вважаємо, що навіть наркоман “з тривалим стажем” не може приймати такі високі дози, оскільки вони апріорі є летальними для людини. І звичайно, що зміни в органах і тканинах при такому дозуванні будуть незворотними вже на ранніх термінах дії наркотичної речовини. На наше переконання, необхідні фундаментальні дослідження впливу опіоїдного середника на тканини і органи РП за умов застосування зростаючих терапевтичних доз, якими зловживають uzалежнені особи. Однак, ці питання залишаються і досі не з’ясованими.

Таким чином, проведений аналіз наукової медичної літератури засвідчив, що опіоїдна залежність має ознаки епідемії та сформувалася як одна з найсерйозніших клінічних проблем сучасності [400]. У зв’язку з чим, моделювання експериментального опіоїдного впливу у різні терміни та після відміни опіоїда, з метою вивчення субмікроскопічних змін у тканинах пародонта та особливостей мікробіоценозу РП є актуальним та необхідним у сучасній стоматології та пародонтології. Згідно аналізу літературних даних, стає зрозумілим, що необхідні ґрунтовні дослідження в питаннях, які стосуються вивчення патоморфологічних змін у пародонті на клітинному, тканинному і органному рівнях, а також дисбіотичних змін ротової порожнини, що розвиваються в динаміці при дії ОА групи агоністів-антагоністів опіатних рецепторів на ранніх, віддалених і пізніх термінах та відповідно проведення ймовірного коригуючого впливу медикаментозними препаратами. Не з’ясованими залишаються питання щодо початку розвитку патоморфологічних змін у структурах пародонтального комплексу, динаміки впливу НГ у зростаючих терапевтичних дозах на поглиблення цих змін з порушенням мікроциркуляції, а також активації умовно-патогенної і появи патогенної мікрофлори РП на тлі тривалої дії опіоїда та розробки етіопатогенетичного лікування. Невирішеність зазначених вище питань зумовлює необхідність подальших досліджень

структурної організації тканин пародонтального комплексу та особливостей мікробіоценозу РП при експериментальній тривалій дії ОА в динаміці та розробки етіо-патогенетичної експериментальної медикаментозної корекції.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Загальна методика та суб'єкти дослідження

Дослідження проведено на 308 білих статевозрілих нелінійних білих щурах – самцях, масою тіла 160 – 270 г, віком 4,5 – 7,5 місяців. До початку дослідження тварини знаходились під карантинним спостереженням у віварії, на стандартному харчовому раціоні в окремих клітках. Перед проведенням експерименту проводили ретельний відбір тварин (огляд, зважування, маркування). Візуально звертали увагу на стан СОРП у ділянці ясен і зубів, орієнтуючись на колір і вологість слизової оболонки. Матеріалом для гістологічного і морфометричного досліджень були компоненти зубного органа, для електронномікроскопічного дослідження – шматочки м'яких тканин пародонта, для мікробіологічних досліджень – мікробіота поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів. Перед проведенням забору матеріалу тварин виводили з експерименту шляхом використання dietyлового ефіру.

В експерименті тварини були розподілені на 3 основні групи. I група: інтактні щури (20). II групу складала 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 вводили фізіологічний розчин NaCl, що загалом складало 6 підгруп (у кожній підгрупі – 24 тварини (18 + 6)) (табл. 2.1).

III група: 144 тварини, з них 108 щурів перебувало на різних термінах опіювального впливу (2, 6 і 10 тижнів), після його 4-тижневої відміни та корекції ПФ (4 тижні) і ЦФА (11 діб), а також 36 контрольних тварин, яким вводили

фізіологічний розчин, що загалом складало 2 серії дослідів у 6 підгрупах тварин (24 тварини у кожній підгрупі) (див. табл. 2.1).

Таблиця 2.1

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 опіюїда	1 підгрупа: 2 тижні опіюїд	18+6	24
	2 підгрупа: 4 тижні опіюїд	18+6	24
	3 підгрупа: 6 тижнів опіюїд	18+6	24
	4 підгрупа: 8 тижнів опіюїд	18+6	24
	5 підгрупа: 10 тижнів опіюїд	18+6	24
	6 підгрупа: 12 тижнів опіюїд	18+6	24
III група: щури на різних термінах дії опіюїда, після його відміни та при застосуванні медикаментозної корекції	7 підгрупа: 2 тижні – опіюїд, 4 тижні – відміна опіюїда	18+6	24
	8 підгрупа: 2 тижні – опіюїд, 4 тижні – відміна опіюїда та введення ПФ (4 тижні) і ЦФА (11 днів)	18+6	24
	9 підгрупа: 6 тижнів – опіюїд, введення ПФ (4 тижні) і ЦФА (11 днів)	18+6	24
	10 підгрупа: 6 тижнів – опіюїд, 4 тижні – відміна опіюїда	18+6	24
	11 підгрупа: 6 тижнів – опіюїд, 4 тижні – відміна опіюїда та введення ПФ (4 тижні) і ЦФА (11 днів)	18+6	24
	12 підгрупа: 10 тижнів – опіюїд, введення ПФ (4 тижні) і ЦФА (11 днів)	18+6	24
Разом		154	308

У першій серії дослідів III експериментальної групи, тривалістю 6 тижнів, тваринам здійснювали внутрішньом'язові ін'єкції НГ, одноразово, щоденно, в однаковий проміжок часу (упродовж 2 та 6 тижнів), а також проводили відміну НГ та медикаментозну корекцію (4 тижні), що становило 3 підгрупи: 7

підгрупа – введення опіода 2 тижні (0,212 мг/кг) та після його 4-тижневої відміни; 8 підгрупа – введення опіода 2 тижні (0,212 мг/кг), після його відміни упродовж 4 тижнів та застосуванні ПФ (4 тижні) і ЦФА (11 діб, 5-6 тижні); 9 підгрупа – введення опіода 6 тижнів (1-2 тижні- 0,212 мг/кг, 3-4 тижні – 0,225 мг/кг, 5-6 тижні – 0,252 мг/кг) та застосування ПФ (4 тижні) і ЦФА (11 діб, 5-6 тижні) (див. табл. 2.1).

У другій серії дослідів III експериментальної групи, тривалістю 10 тижнів, тваринам здійснювали внутрішньом'язові ін'єкції НГ (6 і 10 тижнів) одноразово щоденно в однаковий проміжок часу, а також проводили його відміну та медикаментозну корекцію (4 тижні), що становило 3 підгрупи: 10 підгрупа – введення опіода 6 тижнів (1-2 тижні – 0,212 мг/кг, 3-4 тижні – 0,225 мг/кг, 5-6 тижні – 0,252 мг/кг), його відміна упродовж 4 тижнів; 11 підгрупа – введення опіода 6 тижнів (1-2 тижні – 0,212 мг/кг, 3-4 тижні – 0,225 мг/кг, 5-6 тижні – 0,252 мг/кг), його відміна – 4 тижні та застосування ПФ (4 тижні) і ЦФА (11 діб, 9-10 тижні); 12 підгрупа – введення опіода 10 тижнів (1-2 тижні – 0,212 мг/кг, 3-4 тижні – 0,225 мг/кг, 5-6 тижні – 0,252 мг/кг, 7-8 тижні – 0,260 мг/кг, 9-10 тижні – 0,283 мг/кг) та застосування ПФ (4 тижні) і ЦФА (11 діб, 9-10 тижні) (див. табл. 2.1).

Матеріали представленої 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».

2.2. Методи дослідження

Для досягнення мети використано наступні методи дослідження: 1) біологічне моделювання хронічного опіоїдного впливу; 2) анатомічні (препарування); 3) гістологічні; 4) морфометричні; 5) електронномікроскопічний; 6) мікробіологічні; 7) комплексна медикаментозна корекція пентоксифіліном і цефтріаксоном; 8) статистичний аналіз.

2.2.1. Біологічне моделювання хронічного опіоїдного впливу.

Спосіб моделювання хронічного опіоїдного впливу включав уведення білим щурам – самцям ОА з діючою речовиною налбуфіну гідрохлориду внутрішньом'язово, щоденно, 1 раз на добу, в одному проміжку часу (10-11 година ранку) упродовж 12 тижнів у зростаючих разових дозах з поступовим підвищенням дози кожних 2 тижні. У запропонованому способі досягалося поступове прослідковування динаміки наростання морфологічних змін в органах та поведінкових проявів у тварин на тлі опіоїдного впливу. Наприкінці 6 доби введення НГ у щурів з'являлася «поза бійця». Починаючи з 12 доби у тварин зберігалися ознаки «поза бійця» і додалося відчуття спраги, тварини вживали велику кількість води. На 15 добу тварини втрачали апетит, переважно були апатичними. З початку 25 доби у щурів відмічали агресивну хаотичну поведінку, ознаки гіперкінезії. Наприкінці експерименту у тварин визначали зниження рухової активності, апетиту та апатію. «Налбуфін» (1 мл розчину містить налбуфіну гідрохлориду дигідрату у перерахуванні на налбуфіну гідрохлорид безводний 10 мг або 20 мг) – фармакотерапевтична група: анальгетики, опіоїди, похідні морфіану. Фармакодинаміка: група агоністів-антагоністів опіатних рецепторів (агоніст каппа-рецепторів і антагоніст мю-рецепторів). Порушує міжнейронну передачу больових імпульсів на рівнях центральної нервової системи.

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 вводили внутрішньом'язово (розведення 1 мл налбуфіну гідрохлориду у 50 мл 0,9 % розчину натрію хлориду), щоденно, одноразово, в однаковий проміжок часу (інсуліновими шприцами), 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 (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Схема розрахунку введення опіоїдного аналгетика в експерименті.

№	Показник	Тижні						Формули розрахунків
		0–2	3–4	5–6	7–8	9–10	11–12	
1.	Середня маса тіла щурів (М сер.) г	160	200	190	230	255	270	$M_c = \frac{M_1 + M_2 + M_n}{n}$
2.	Доза (Д) мг/кг	0,212	0,225	0,252	0,260	0,283	0,3	Зростаючі середні терапевтичні дози
3.	Введеної сухої речовини Налбуфін	0,034	0,045	0,048	0,059	0,072	0,081	$M_{сер}(кг) \times Д(мг)$
4.	Об'єм для щура на 50 мл	0,17	0,22	0,24	0,3	0,36	0,4	$V_{50} = \frac{M_{сх} \times Д \times 50}{10}$

2.2.2. Анатомічний метод (препарування).

Після проведеної евтаназії, проводили розрізи шкірних покривів у ділянці різцевої частини верхньої щелепи та скронево-нижньощелепного суглоба.

Хірургічним скальпелем відсепарувували шкіру губ по всьому периметру в ділянці присінка рота. З метою екзартикуляції нижньої щелепи, пересікали жувальний м'яз та сухожилок скроневого м'язу. Після чого відпрепарувували тканини дна РП разом з язиком. З метою ампутації верхньої щелепи проводили пошарову скелетизацію, сягаючи рівня виличних дуг. Застосовуючи хірургічну пилку, відпилювали виличні дуги, з подальшим препаруванням верхньої щелепи на рівні нижнього краю очної ямки. Одержаний матеріал (верхня і нижня щелепи) промивали у теплому фізіологічному розчині та поміщали одразу в 10 % розчин формаліну впродовж 24 годин, виготовленим безпосередньо перед використанням.

2.2.3. Гістологічні дослідження.

Після фіксації у формаліні, верхні та нижні щелепи промивали у проточній воді та занурювали у розчин об'ємом 100 мл 18 % соляної кислоти при t 20°C упродовж 4 діб. Препарувальною голкою перевіряли ступінь декальцинації коронки зуба [180]. Зрізи фрагментів зубощелепного сегмента (0,5 – 1,0) см здійснювали у сагітальній площині. У якості матеріалу для гістологічного дослідження використали компоненти зубного органа верхньої та нижньої щелеп щура. Одержані фрагменти тканин промивали під водопровідною водою (1 доба). Зневоднювали у етилових спиртах зростаючої концентрації (73°; 80°; 86°; 86°; 96°; 96°) упродовж 20 годин. Просвітлення та видалення спирту проводили в органічному розчиннику (ксилол – 2 порції по 1 годині у кожній). Просочування препаратів парафіном здійснювали у термостатах при t 56° (2 години). Проводили заливку матеріалу у парафінові блоки, фіксували і проводили нарізку на санному мікротомі МС-2 (5-7 мкм). Зафарбування проводили гематоксиліном і еозином за загальноприйнятим методом, а також азаном за Гейденгайном, заключали препарати у канадський бальзам і висушували у витяжній шафі [110, 137]. Фіксацію матеріалу проводили по Буену [137]. Препара-

рати вивчали і фотографували під мікроскопом MICROmed XS-4130 зі збільшенням від $\times 40$ до $\times 1000$.

2.2.4. Морфометричні дослідження.

Для проведення морфометричних досліджень було зроблено серію знімків отриманих гістологічних препаратів. Для морфометричного дослідження застосовано світлооптичний мікроскоп MICROmed XS-4130, з об'єктивами $\times 40$ та $\times 10$, окуляр $\times 10$. Всі заміри проводили виключно із первинними, нередагованими знімками у форматі JPEG. Подальші лінійні заміри проводили із використанням програми ImageJv.1.51 [217, 380]. Товщину шарів епітеліальної пластинки ясен заміряли із використанням ортогонального методу [322]. При цьому, для встановлення неупередженої точки заміру на зображення наносили сітку із паралельних ліній, точки перетину ліній із межею шару епітелію і були точками початку заміру. Кінцеву точку встановлювали, проводячи перпендикуляр від точки початку до протилежної межі шару епітелію. Висоту сосочків (від основи до верхівки) та діаметри просвітів судин досліджували за допомогою лінійних замірів. Кількість замірів була обумовлена біологічною варіативністю показників, що контролювалось за допомогою коефіцієнта помилки дослідження CE , що є похідним коефіцієнту варіації CV та обраховується за формулами 1 або 2 [314, 354]:

$$CE = \frac{CV}{\sqrt{n}} \quad (1)$$

де CE – коефіцієнт помилки, CV – коефіцієнт варіації, n – об'єм вибірки;

$$CE = \frac{SE}{\sqrt{n \cdot M}} \quad (2)$$

де CE – коефіцієнт помилки, SE – стандартна похибка середнього, n – об'єм вибірки, M – середнє арифметичне.

Метою було досягнути значення CE по кожній тварині не більше 0,1, а загальне значення CE досліду не більше 0,05. При 10 замірах показника по

кожній тварині ми отримували максимальне значення СЕ для тварини 0,067, а для досліду в цілому максимальне значення становило 0,016.

2.2.5. Електронномікроскопічні дослідження.

Після посмертної ампутації верхньої та екзартикуляції нижньої щелеп за допомогою леза брали шматочки м'яких тканин пародонта в ділянці ясенного краю щелеп, які відразу занурювали у велику краплю 2,5 % – го розчину глютаральдегіду, який розводили на 0,1 М фосфатному буфері (рН 7,36) з цукрозою. Знежиреним в ацетоні лезом вирізали смужки розміром 0,8×0,1×0,1 см і швидко переносили їх в іншу краплю фіксуючого розчину цього ж складу. Зі смужок вирізали шматочки, тканинні блоки кубічної форми розміром 1 мм³ і переносили у пробірки із фіксуючим розчином того ж складу на 1 годину при тому ж температурному режимі. Після цього промивали 3 рази по 5 хв. у 0,1 М фосфатному буфері (рН 7,36) з цукрозою. В подальшому тканинні блоки фіксували 2 % розчином чотириокису осмію на 0,1 М фосфатному буфері (рН 7,36) з додаванням цукрози упродовж 2 год. на льодяній бані. Після цього їх відмивали буферним розчином цього ж складу (3 свіжі порції по 15 хвилин у кожній). Для дегідратації і підготовки до просякнення водонерозчинними смолами відмиті від залишків фіксаторів тканинні блоки проводили через спирти висхідної концентрації (40 % – 3 свіжі порції по 10 хвилин; 70 % – 3 свіжі порції по 10 хвилин; 96 % – 2 свіжі порції по 20 хвилин). Схема проведення в ацетоні: ацетон марки “особливо чистий ” (абсолютно чистий) – 6 свіжих порції по 15 хвилин. Матеріал поміщали в суміш епоксидних смол епон – аралдіт. Склад водонерозчинного заливного середовища (смоли) містить епон 812 і аралдіт за A.Glauert [298]: Епон 812 – 5 мл; Аралдіт М – 3 мл; DDSA – 11 мл; Дибутилфталат – 0,4 мл; ДМП – 30 – 15 крапель. Тканинні блоки занурювали в епон – аралдіт шляхом проведення через розчини зростаючої концентрації смоли (суміш ацетону і смоли у співвідношенні 3:1, 1:1, 3:1 – по 2 години; чиста смола – 1 свіжа порція на 12 годин). Для кращого просякнення матеріал із

сумішню смола – ацетон ставили у гнізда електровертушки з 10 обертами на хвилину. Блоки тканин занурювали в епон-аралдіт, що знаходився в желатинових капсулах. Полімеризацію матеріалу проводили поетапно при t 36, 45, 60°C упродовж 24 годин. Ультратонкі зрізи готували на ультрамікросомі УМТП–3М за допомогою скляних ножів. Для дослідження відбирали зрізи сріблястого або ніжно – лимонного кольору та контрастували в 2 % розчині ураніацетату [392], а потім цитрату свинцю [37, 372]. Вивчення і фотографування матеріалу проводили за допомогою електронного мікроскопа ПЕМ-100-01 (Україна) при збільшеннях на екрані мікроскопа 1500× – 20000×.

2.2.6. Мікробіологічні дослідження мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю ротової порожнини щурів.

Мікробіологічні дослідження включали бактеріоскопічний та бактеріологічний методи, а також визначення антибіотикочутливості мікробних ізолятів диско-дифузійним методом. Бактеріоскопічний і бактеріологічний методи проводили з метою вивчення особливостей мікробіоценозу РП в інтактних та контрольних тварин, за впливу ОА, а також при корекції антибактеріальним препаратом і ПФ. Для проведення мікробіологічних досліджень здійснювали відбір мазків для дослідження мікробіоти з суббіотопу поверхні зубів у ділянці ясенного краю, тобто у місці формування біоплівки. Мікробіологічні дослідження суббіотопу РП білих щурів проводили на початку дослідження та через 2, 4, 6, 8, 10 і 12 тижнів, а також за умов коригуючого впливу препаратами ЦФА і ПФ у III експериментальній групі тварин (6 і 10 тижнів експерименту).

2.2.6.1. Бактеріоскопічні дослідження мікробіоти поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів.

Матеріал у вигляді мазків наносили на предметне скло, фіксували над полум'ям пальника і фарбували за методом Грама. При бактеріоскопічних до-

слідженнях мазків враховували наявність клітинних елементів та їхню кількість у полі зору. Оцінку прокариотичної грампозитивної та грамнегативної мікрофлори проводили за морфологією клітин, взаєморозміщенням клітин (попарно, гронами, ланцюжками), наявності надклітинних структур з участю різних морфотипів бактерій як елементів біоплівки. Враховували кількісні взаємовідношення основних елементів у мазку, наявність дріжджоподібних клітин, а також клітинних елементів тканин РП, зокрема, епітеліоцитів, лейкоцитарних клітин.

2.2.6.2. Бактеріологічні дослідження мікробіоти поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів.

З метою одержання показника рівня мікробної колонізації здійснювали забір каліброваною петлею первинного матеріалу (0,02 мл) і переносили в пробірку з ізотонічним розчином (1 мл). Таку процедуру повторювали 5 разів з даного суббіотопу. Отже, в 0,2 мл фізрозчину містилась кількість мікроорганізмів, які були внесені однією каліброваною петлею – 0,02 мл. 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 пророслих колоній одержали кількісний показник у колонієутворюючих одиницях на 1 мл (КУО/мл).

Використано звичайні, спеціальні, диференціально-дігностичні і селективні середовища: м'ясо-пептонний агар, кров'яний агар, середовище Ендо, середовище Сабуро, жовтково-сольовий агар, сольовий агар з манітом (MSA). Через 24 – 48 год. підраховували кількість колоній у колонієутворюючих одиницях (1 колонія – 1 КУО). В окремих серіях матеріал вносили у лунки пластикових планшетів (у 5 лунок) по 0,2 мл, а в лабораторії виконували посів на щільні середовища. Ідентифікацію виділених культур проводили за комплексом морфотинкторіальних, культуральних та біохімічних властивостей. Окремі види ідентифікували із застосуванням стандартних тест-систем

«Arpysystem Bio Merieuoх», France. Культивування проводили за звичайних атмосферних умов, а також при підвищеному рівні CO₂. Посіви культивували в термостаті при t 37°C, для диференціації ентерококів – при t 10°C, при якій ріст інших видів затримується. Ентерококи диференціювали за стійкістю до бета-лактамів і здатністю рости при t +10°C. Ідентифікацію стрептококів проводили за комплексом тестів: α-гемоліз – α-гемолітичні стрептококи, або β-гемоліз – β гемолітичні стрептококи, чутливість до оптохіну, гідроліз аргініну, розклад ескуліну та манітолу, реакція Фогес- Проскауера. До групи *Str. mutans* відносили: α-Str, арг-, еск+ і ман+, ФПР-. Група *Str. salivarius*: α-гем, арг-, еск+ і ман+, ФПР+. Група *Str. mitis*: α-гем, арг-, еск- і ман-, ФПР+. *Str. sanguis*: α-гем, арг+, еск- і ман-, ФПР-. Пневмококи відрізнялись від інших видів: α-гемолітичні стрептококи за чутливістю до оптохіну. Ідентифікація стафілококів проводили за плазмокоагулазою, розкладом маніту та глюкози в анаеробних умовах. *Staphylococcus intermedius* віднесено до коагулазопозитивних стафілококів, які не утворювали золотистого пігменту і ферментували маніт в аеробних умовах.

Відмічали кількість колоній, що утворювали зони гемолізу на кров'яному агарі, а також тип гемолізу: α-гемоліз чи β-гемоліз. З типових за морфологією колоній готували мазки й фарбували за методом Грама, відмічаючи морфологію бактерій (стрептококи, стафілококи, грамнегативні палички, грампозитивні спорові та неспорові палички). На м'ясо-пептонному агарі відмічали кількість колоній, утворювали золотистий, цитриново-жовтий або білий пігмент. На середовищі Ендо відмічали кількість колоній, характерних для ешерихій (червоні з металічним блиском колонії, довкола яких вімічались зміни кольору індикатора у середовищі), а також інші ентеробактерії. На жовтково-сольовому агарі визначали лецитиназну активність бактерій при утворенні характерних зон зміни прозорості середовища довкола колоній. Після підрахунку характерні ізольовані колонії пересівали на похилий агар для одержання чистих культур (ізолятів). Для виявлення пародонтопатогенних

анаеробних мікрорганізмів, матеріал засівали негайно після взяття у чашки Петрі на спеціальні середовища для бактероїдів – агар Шедлера з еритроцитами, ростовими факторами та антибіотиком (гентаміцин). Чашки вкладали в мікроанаеростат фірми Вю Мерієух з пакетами для створення необхідного для анаеробів газового складу. Чашки культивували протягом 48 год. при t 37°C, після чого підраховували кількість колоній.

2.2.6.3. Диско-дифузійний метод визначення чутливості ізолятів бактерій до антибіотиків.

Для визначення чутливості виділених ізолятів бактерій досліджуваного суббіотопу РП щурів до антибактеріальних препаратів, застосовано диско-дифузійний метод. Суть методу полягала у дослідженні зон затримки росту бактерій довкола просоченого антибіотиком паперового диска. Для досягнення цієї мети, ми виділяли через 6 і 10 тижнів дії опіюїда окремі ізоляти бактерій з поверхні зубів у ділянці ясенного краю. Визначали чутливість до антибіотиків ізолятів патогенних і умовно-патогенних видів бактерій – потенційних збудників запальних процесів. Антибіотикочутливість визначали до бета-лактамних антибіотиків цефалоспоринового ряду – цефазоліну і цефтріаксону, а також ципрофлоксацину з групи фторхінолонів. Для дослідження антибіотикограм готували суспензію чистої культури бактерій, розводили ізотонічним розчином натрій хлориду до стандартної концентрації і в кількості 0,5 мл засівали на стандартне середовище Мюллера-Хінтона або на кров'яний агар, надлишок рідини видаляли. На поверхню середовища накладали стандартні паперові диски, які містили точну дозу антибіотика (1 – 10 мкг, в залежності від стандарту на препарат). Посіви інкубували 24 години у термостаті, після чого вимірювали діаметр зон затримки росту, проводили аналіз визначення ступеня чутливості у відсотковому співвідношенні. Чутливість до антибіотиків визначали відповідно до наказу МОЗ України № 167 від 05.04.2007 «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до

антибактеріальних препаратів» з урахуванням рекомендацій виробників стандартних дисків для кожного антибіотика. Згідно методичних рекомендацій, до високочутливих відносили ізоляти бактерій, які давали зону затримки росту > 25 мм, чутливих > 20-23 мм; помірно стійких > 12-21мм, до стійких, де діаметр зони становив < 11 мм.

2.2.7. Комплексна медикаметозна корекція при розвитку патологічного процесу в ділянці пародонта при експериментальному опіоїдному впливі.

2.2.7.1. Корекція пентоксифіліном структурних змін пародонта щурів при дії опіоїда.

З метою корекції структурних змін у пародонті при дії опіоїда, застосовували лікарський засіб з діючою речовиною *pentoxifyline*. Фармакотерапевтична група: периферичні вазодилататори, похідні пурину. Фармакодинаміка: є похідним метилксантину. Механізм дії ПФ пов'язують із пригніченням фосфодіестерази і накопиченням цАМФ у клітинах гладкої мускулатури судин, клітинах крові та інших тканинах і органах. ПФ гальмує агрегацію тромбоцитів і еритроцитів, підвищує їх гнучкість, зменшує підвищену концентрацію фібриногену у плазмі крові та підсилює фібриноліз, що зменшує в'язкість крові і поліпшує її реологічні властивості. Внаслідок застосування ПФ покращується мікроциркуляція та постачання тканин киснем. 1 мл розчину містить пентоксифіліну 20 мг. В експерименті нами застосована разова добова доза, яка становила 2,857 мг для однієї тварини середньою масою тіла 200 г. Препарат вводили внутрішньом'язово в об'ємі 0,3 мл (розведення у 5мл 0,9 % розчину натрію хлориду) упродовж 4 тижнів (3-6 та 7-10 тижні) у III експериментальній групі.

2.2.7.2. Корекція цефтріаксоном дисбіотичних змін у ротовій порожнині щурів при дії опіоїда.

З метою коригувального впливу дисбіотичних змін у суббіотопі РП білих щурів при дії опіоїда, використано антибактеріальний засіб з діючою ре-

човиною цефтріаксон. Фармакотерапевтична група: протимікробні засоби для системного застосування, бета-лактамі антибіотики, цефалоспорини та споріднені речовини. Фармакодинаміка: бактерицидна дія цефтріаксону зумовлена пригніченням синтезу клітинної стінки бактерій. Препарат активний проти аеробних грамнегативних і грампозитивних бактерій. Форма випуску: ліофілізований порошок для приготування розчину для ін'єкцій по 1000 мг у флаконах; 1 флакон містить 1,0 г сухої маси ЦФА. Згідно інструкції для медичного застосування, тривалість терапії ЦФА становить від 4 до 14 діб, однак, при хронічних інфекціях рекомендовано більш тривале застосування, а при наявності *Streptococcus pyogenes* – не менше 10 діб. При цьому, максимально допустима доза антибіотика – до 4 г на добу.

При корекції мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю при опіоїдному впливі на різних термінах застосували антибіотик ЦФА, до якого були більш високочутливі ізоляти бактерій, виділені через 6 і 10 тижнів експерименту. Нами обрана схема корекції антибіотиком: упродовж 11 діб, 1 г на добу, що у перахунку для однієї тварини, середньою масою тіла 200 г, разова добова доза становила 2,86 мг. ЦФА вводили внутрішньом'язово, в об'ємі 0,3 мл (розведення у 100 мл 0,9 % розчину натрію хлориду) наприкінці досліду (5-6 та 9-10 тижні) у III експериментальній групі тварин.

2.2.8. Статистичний аналіз.

Отримані дані, для подальшого статистичного аналізу, проходили перевірку на нормальність шляхом обрахування коефіцієнтів асиметрії та ексцесу (для нормального розподілу – значення не більше 2), з використанням критерію Шапіро-Уїлка (рівень значущості $p < 0,05$) та за допомогою графічних методів – К-К графіку розподілу даних (контроль розташування точок вибірки по відношенню до прямої гіпотетичного нормального розподілу за допомогою квантиль-квантиль графіку). Центральну тенденцію для всіх даних було представлено у вигляді $M \pm SD$ (середнє значення \pm стандартне відхилення). Для да-

них із нормальним розподілом для встановлення достовірності різниці між двома групами тварин було використано двосторонній t-критерій. Для встановлення достовірності 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 достовірності різниці між групами було використано непараметричні критерії – U-критерій Манна-Уїтні для порівняння двох груп та H Краскела-Уолліса для трьох та більше незалежних груп із подальшим пост-хок аналізом із використанням тесту Дана (Dunn's test) з метою попарного порівняння. Всі статистичні обчислення проводилися із використанням програмного забезпечення RStudio v. 1.1.442 [370, 378] та R Commander v.2.4-4 [291]. Графіки та таблиці створювалися із допомогою Microsoft Office Excel.

За результатами досліджень, які представлені у даному розділі дисертації, розроблено у співавторстві два патенти на корисну модель [123, 180].

РОЗДІЛ 3

МОРФОЛОГІЧНА ОРГАНІЗАЦІЯ ПАРОДОНТА ТА МІКРОБІОЦЕНОЗ ПОВЕРХНІ ЗУБІВ У ДІЛЯНЦІ ЯСЕННОГО КРАЮ ЩУРІВ У НОРМІ (І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ГРУПА)

3.1. Мікроструктурна організація тканин пародонта щурів у нормі

Пародонт щура був представлений тканинами, які щільно оточували зуб, зокрема, ясна, періодонт, цемент кореня зуба, зубна комірочка. У яснах розрізняли вільну і прикріплену частини. Вільна частина ясен проксимально переходила у ясенний край, оточувала шийкову частину коронки і відмежовувалася від неї ЯБ. Слизова оболонка ясен містила епітеліальну і власну пластинки. У вільній частині ясен визначали багат шаровий плоский зроговілий епітелій, де візуалізували чітко стратифіковані шари клітин, представлені базальними, які напівдесмосомами з'єднувалися з БМ, шипуватими, зернистими клітинами та поверхневими зроговілими лусочками. Епітеліоцити базального шару розміщувалися на БМ, яка мала нерівні контури, оскільки пухка СТ власної пластинки формувала сполучнотканинні сосочки. У прикріпленій частині ясен визначався переважно багат шаровий плоский незроговілий епітелій. В межах ЯБ відмічали незроговілий епітелій, за винятком верхньої третини, де визначали явища зроговіння (рис. 3.1, 3.2). У ВПСО ясен щурів розрізняли сосочковий і сітчастий шари, де кількість клітинних елементів та гемомікросудин візуалізували у помірній кількості. Кровообіг ясен забезпечувався поверхневою і глибокою сітками. СТ сітчастого шару дистально продовжувалася у крайовий періодонт (див. рис. 3.1, 3.2).

Періодонт був представлений СТ, яка виповнювала проміжок, який формувався між цементом кореня зуба і окістям комірочкового відростка. У пері-

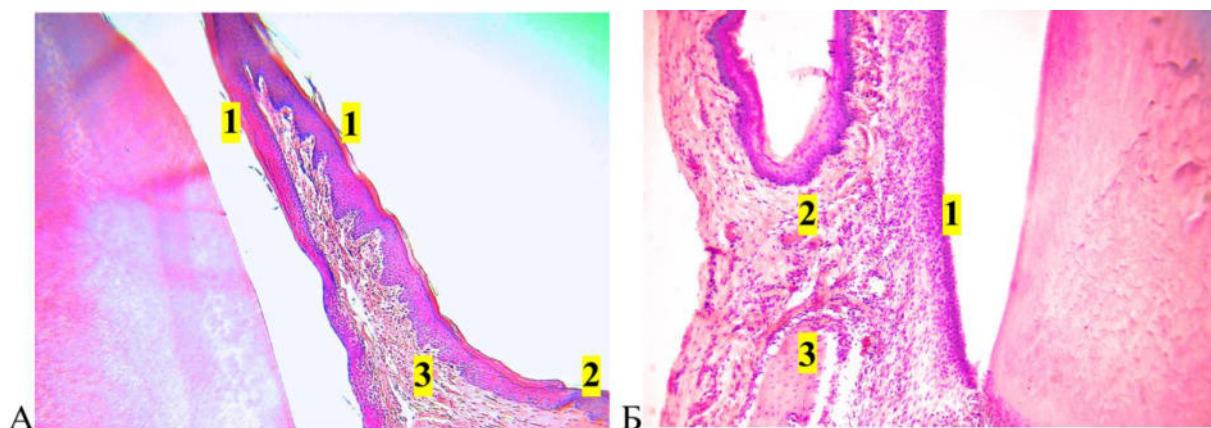


Рис. 3.1. Мікроскопічна організація пародонта інтактних щурів.

А. 1 – зроговілий епітелій вільної частини ясен, 2 – незроговілий епітелій прикріпленої частини ясен, 3 – власна пластинка. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х100.

Б. 1 – незроговілий епітелій ясенної борозни, 2 – власна пластинка, 3 – кісткова тканина. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х40.

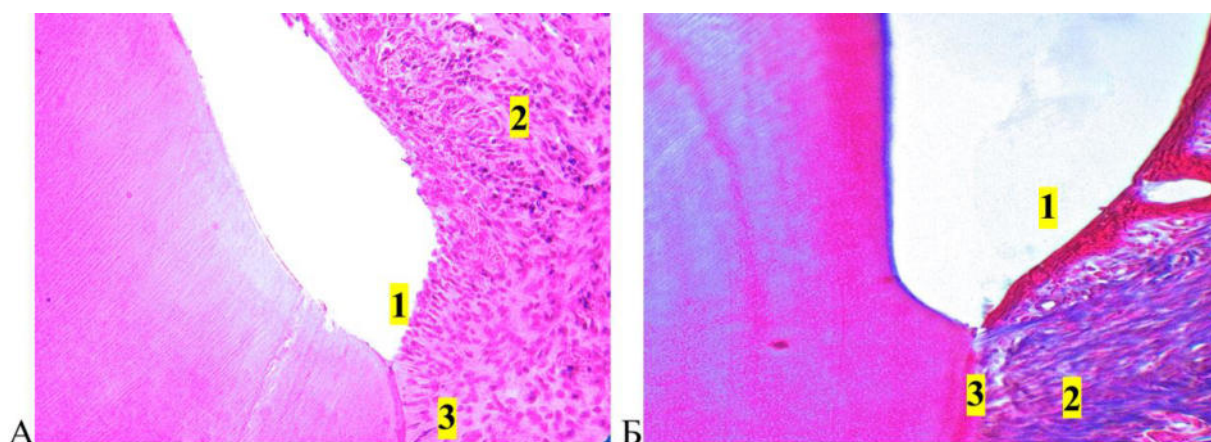


Рис. 3.2. Мікроскопічна організація пародонта інтактних щурів.

А. 1 – епітеліальне прикріплення, 2 – власна пластинка, 3 – періодонт. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х200.

Б. 1 – епітелій ясенної борозни, 2 — циркулярна зв'язка, 3 – цемент кореня зуба. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х200.

одонті виділяли крайовий і верхівковий відділи. Волокна крайового періодонту мали радіальний напрямок та впліталися в цемент кореня зуба і окістя зуб-

ної комірки. У межах верхівкового періодонту умовно виділяли 2 шари – білякореневий (поздовжній напрямок волокон) і білякістковий (поперечно-косий напрямок волокон). Між пучками колагенових волокон періодонту візуалізували нечисленні судини (рис. 3.3). Коміркова частина верхньої та нижньої щелеп вкривалася кортикальною пластинкою компактною речовини, ззовні містила окістя і продовжувалася у стінку зубної комірки. Дентин кореня зуба містив первинний і вторинний цемент (див. рис. 3.1 – 3.3).

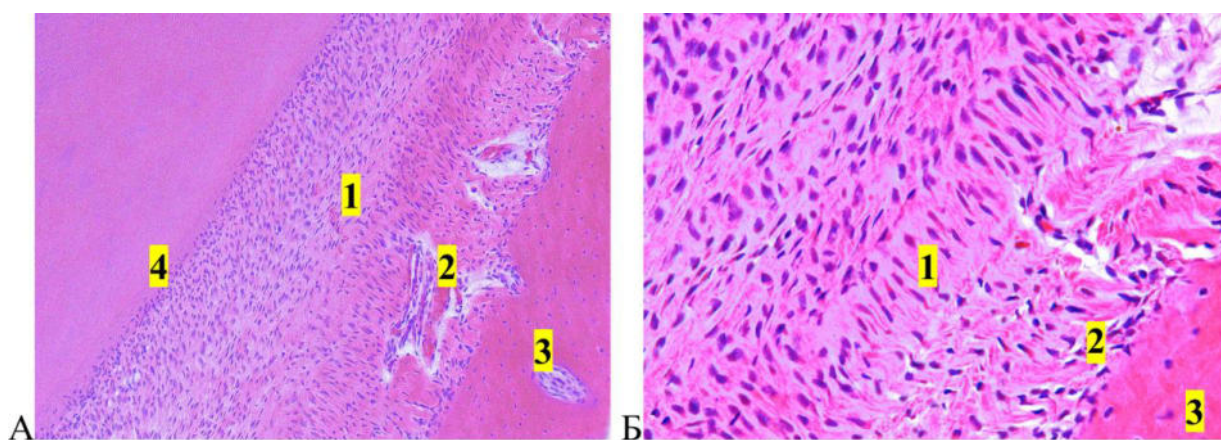


Рис. 3.3. Мікроскопічна організація пародонта інтактних щурів.

А. 1 – верхівковий періодонт, 2 – судини періодонту, 3 – кісткова тканина, 4 – цемент кореня зуба. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х100.

Б. 1 – білякістковий шар періодонту, 2 – фіксація волокон до окістя, 3 – кісткова тканина. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. х400.

3.2. Морфометрична характеристика складових компонентів пародонта щурів у нормі

У щурів інтактної групи було виявлено наступні значення морфометричних показників слизової оболонки ясен. Так, середнє значення товщини

епітеліальної пластинки вільної частини слизової оболонки ясен становило $144,20 \pm 22,43$ мкм. Середнє значення товщини епітелію ЯБ складало $71,39 \pm 8,32$ мкм. Висота сполучнотканинних сосочків коливалась від 45,79 мкм до 69,44 мкм при середньому значенні $59,35 \pm 5,56$ мкм (рис. 3.4). Морфометричні показники діаметрів просвітів компонентів ГМЦР поверхневої сітки ВПСО ясен щурів мали наступні значення: діаметри просвітів артеріол становили $11,67 \pm 1,66$ мкм, капілярів – $4,99 \pm 0,66$ мкм, венул – $15,17 \pm 1,65$ мкм (рис. 3.5).

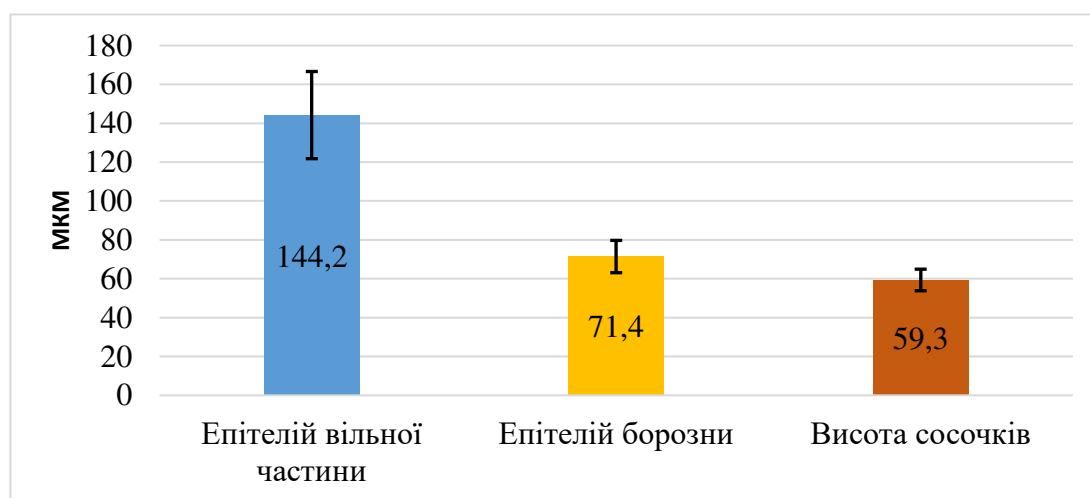


Рис. 3.4. Середні значення товщини епітеліальної пластинки ясен та висоти сполучнотканинних сосочків щурів інтактної групи.

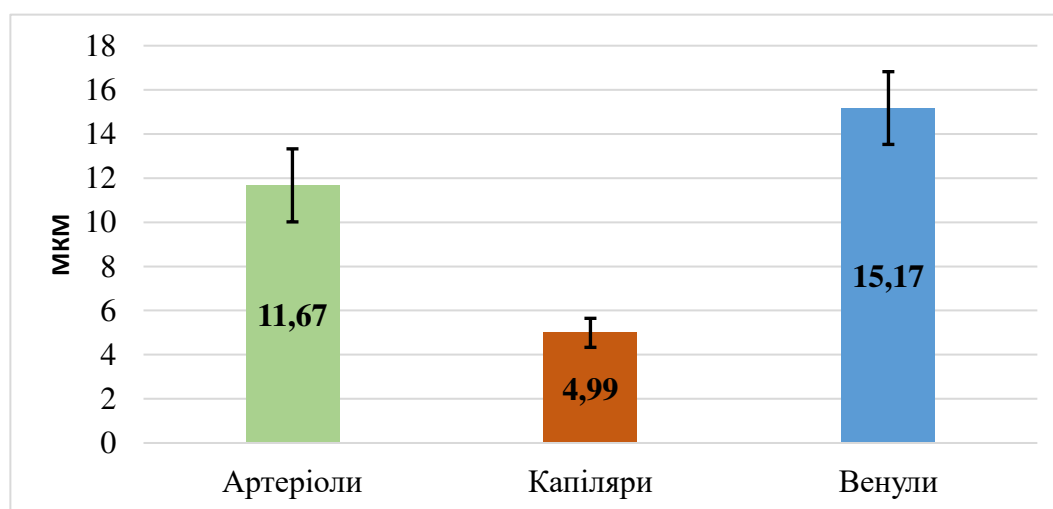


Рис. 3.5. Середні значення діаметра просвіту гемомікросудин слизової оболонки ясен щурів інтактної групи.

3.3. Ультраструктурна організація тканин пародонта щурів у нормі

Проведені електронномікроскопічні дослідження структурних компонентів пародонта тварин інтактних щурів показали, що для ультраструктури всіх ділянок епітеліальної пластинки слизової оболонки ясен було характерно пошарове розташування клітин. Епітеліоцити базального шару включали добре контуроване округло-овальне ядро з чіткими контурами каріолеми, нешироким перинуклеарним простором. В цитоплазмі спостерігали багато рибосом і полісом, численні тонофіламенти, невеликі мітохондрії. Клітини базального шару розташовувалися на БМ, які прикріплювалися до неї за допомогою невеликих за розмірами напівдесмосом та мали підвищену осміофілію (рис. 3.6 А). Остистий шар складали епітеліоцити, що мали специфічну форму, менші розміри, відокремлені один від одного вузькими міжклітинними просторами, але щільно з'єднувалися між собою десмосомними контактами. В їх цитоплазмі визначали тонкі тонофібрили, які розташовувалися поодинокі, або утворювали окремі пучки. Щільність органел була невисокою, відмічались окремі каналці гранулярної ендоплазматичної сітки, невеликі мітохондрії, первинні лізосоми. В ядрах переважав еухроматин та виявлялися великі ядерця. Клітини базального та остистого шарів складали росткову зону епітелію. Зернистий шар - невеликої ширини, клітини мали невеликі подовгасті, осміофільні ядра, з нерівними контурами каріолеми. Характерним для цитоплазми була наявність електроннощільних гранул кератогіаліну та тонофібрил, які формували пучки. Роговий шар складали зроговілі лусочки, які утворювалися дегенеративно зміненими епітеліоцитами. Цей шар був товстий у вільній частині ясен, тонкий у ділянці епітелію ЯБ та відсутній у прикріпленій частині ясен.

Проведені дослідження субмікроскопічної організації періодонта інтактних тварин показали, що він складається з упорядкованих пучків колагенових волокон, між якими розташовувалися прошарки пухкої СТ. Структурними

компонентами періодонта також були фібробласти, тканинні базофіли, лімфоцити, плазмоцити. Фібробласти мали подовгастої форми ядра, розвинену цитоплазму і неширокі відростки. У їх цитоплазмі спостерігали органели загального призначення, гранулярну ендоплазматичну сітку, комплекс Гольджі, мітохондрії, рибосоми, полірибосоми та лізосоми (рис. 3.6 Б).

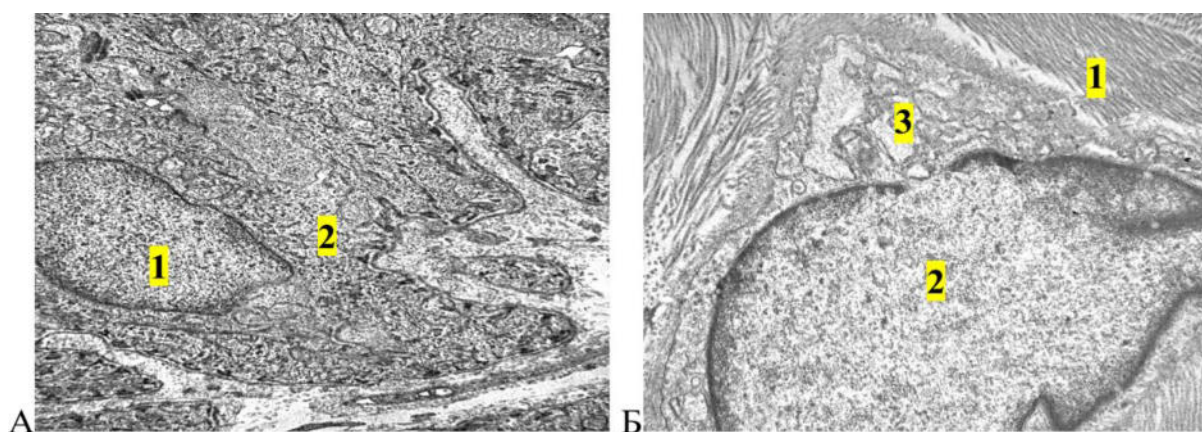


Рис. 3.6. Ультраструктура епітелію вільної частини ясен та періодонту інтактних щурів.

А. 1 – ядро епітеліоцита, 2 – цитоплазма епітеліоцита базального шару. Зб. x 9 000.

Б. 1 – колагенові волокна, 2 – ядро фібробласта, 3 – цитоплазма фібробласта. Зб. x17 000.

Така ультраструктурна організація фібробластів свідчила про їх синтетичну активність, що забезпечувало оновлення міжклітинної речовини СТ. Між пучками колагенових волокон також виявляли фіброцити, що мали значно менший об'єм цитоплазми, небагато органел, подовгастої форми ядро (рис. 3.7 А). Такі клітини фібробластичного ряду малоактивні.

Проведені субмікроскопічні дослідження гемокапілярів слизової оболонки ясен інтактних тварин показали, що вони належать до соматичного типу. У їх просвітах спостерігали формені елементи крові, переважно еритроцити. Стінку кровоносного капіляра утворювали ендотеліоцити та БМ. Ендотеліальні клітини мали подовгасту форму, товстішу ядерну та витончену цитоплазма-

тичну ділянку. Для ядер була характерна еліпсоподібна форма, але залежно від площі перерізу вони могли бути округлоовальні. Органели розташовувалися переважно в парануклеарних ділянках цитоплазми, їх було небагато. У цитоплазматичній ділянці визначали піноцитозні пухирці та кавеоли (рис. 3.7 Б). БМ у вигляді неширокої відносно рівномірної стрічки відокремлювала ендотелій від пухкої СТ власної пластинки. Периваскулярні простори були невеликими, представлені компонентами СТ.

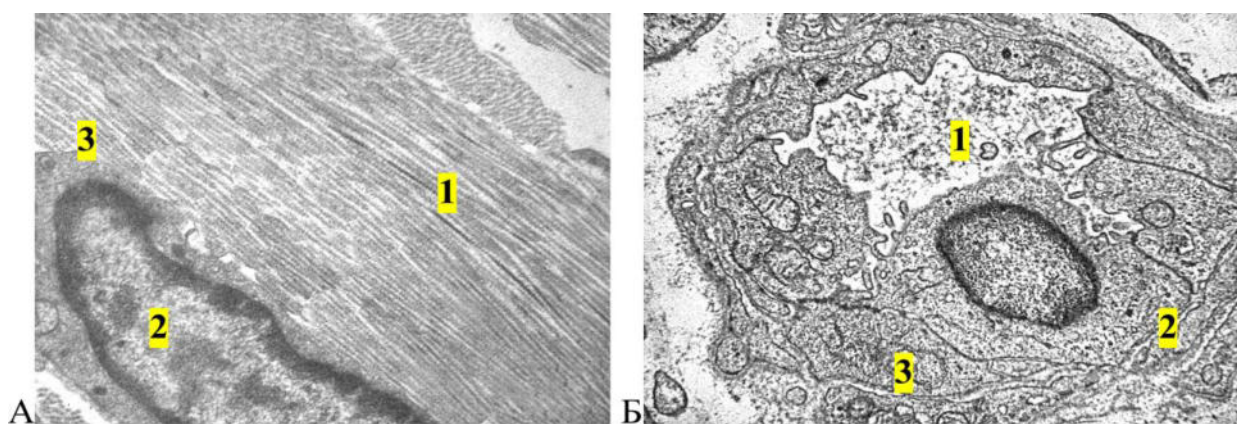


Рис. 3.7. Ультраструктура періодонта та гемокапіляра власної пластинки слизової оболонки ясен інтактних щурів.

А. 1 – колагенові волокна, 2 – ядро фіброцита, 3 – цитоплазма фіброцита. Зб. x17 000.

Б. 1 – просвіт капіляра, 2 – ендотеліоцит, 3 – базальна мембрана. Зб. x9 000.

3.4. Мікробіоценоз поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів у нормі

3.4.1. Бактеріоскопічні дослідження поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів у нормі.

При бактеріоскопічних дослідженнях мазків з поверхні зубів у ділянці ясенного краю інтактних щурів відмічали однотипну мікрофлору. Загалом, у

мазках переважно виявляли грампозитивні мікроорганізми – довгі ниткоподібні грампозитивні бактерії *Leptothrix*, ідентифіковані за морфологічними ознаками лактобактерії роду *Lactobacillus* – паличкоподібної або кокоподібної форми, що розміщувалися поодинокі, подвоє, або у вигляді коротких ланцюжків (рис. 3.8 А). Кокова грампозитивна мікрофлора розташовувалася окремими скупченнями. Виявляли також грамнегативні поліморфні палички, що за морфологією були подібними до бактероїдів – анаеробних мікроорганізмів у складі біоценозів відкритих порожнин тіла людини і тварин. Клітинні елементи становили 2-3 епітеліоцити та 3-5 лейкоцитів у полі зору.

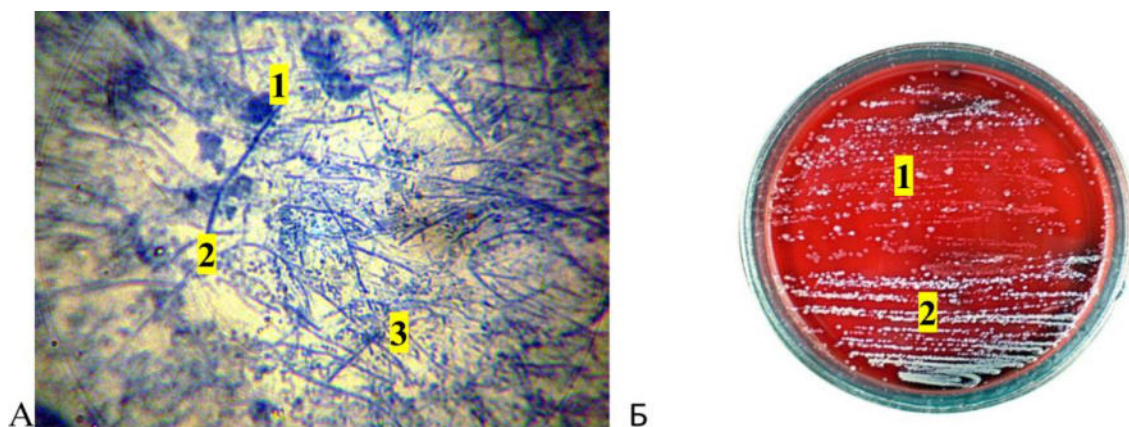


Рис. 3.8. Мікробіологічні дослідження мікрофлори поверхні зубів у ділянці ясенного краю інтактних щурів.

А. 1 – грампозитивна кокова мікрофлора, 2 - *Leptothrix*, 3 - *Lactobacillus*. Посів з мазка. Об. х90; ок. х8.

Б. 1 – негемолітичні стрептококи, 2 – α -гемолітичні стрептококи. Посів на кров'яному агарі. Зб. х1:1

3.4.2. Бактеріологічні дослідження поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів у нормі.

Бактеріологічний аналіз мікробіоти вказував на домінування грампозитивних видів, котрі за біохімічними і морфотинкторіальними властивостями розподілили на 2 основні групи мікробних асоціацій. До 1 групи віднесли негемолітичні стрептококи, а також умовно-патогенні види, такі як, α -гемолі-

тичні стрептококи, коагулазонегативні стафілококи та ентерококи. На щільних поживних середовищах відмічали ріст різних колоній, довкола яких візуалізували зони повного чи неповного (α -) гемолізу, або ознаки відсутності гемолізу (рис. 3.8 Б). До 2 групи віднесли грампозитивні неспоріві та грампозитивні споріві палички. При бактеріологічних дослідженнях виявляли також грамнегативні мікроорганізми – ентеробактерії, лактозопозитивні, які віднесли до ешерихій, групи кишкової палички.

При бактеріологічних дослідженнях висівали у значних кількостях негемолітичні стрептококи ($45,11 \pm 5,16$ КУО/мл) і α -гемолітичні стрептококи, зокрема, бактеріальні види *Streptococcus mutans*, *Streptococcus salivarius* у кількостях $65,44 \pm 4,36$ КУО/мл. Відмічали також грампозитивні ентерококи у кількості $18,33 \pm 2,96$ КУО/мл. Висівали бактеріальні види *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, віднесені до мікробного угруповання коагулазонегативних стафілококів, які становили $10,33 \pm 3,67$ КУО/мл. На поживних середовищах виявляли в незначних кількостях грамнегативні ентеробактерії – ешерихії, що становило $7,00 \pm 1,50$ КУО/мл, а також представники сапрофітної мікрофлори, роду Бацил – аеробні грампозитивні неспоріві палички, які становили $9,00 \pm 1,22$ КУО/мл та грампозитивні споріві палички, у кількості $9,00 \pm 1,12$ КУО/мл.

Висновки до розділу 3.

1. Мікроскопічно встановлено, що слизова оболонка ясен щурів складалася з епітеліальної і власної пластинок вільної та прикріпленої частин ясен. У вільній частині ясен та у верхній третині ясенної борозни виділяли багатошаровий плоский зроговілий епітелій. У власній пластинці визначали сосочковий і сітчастий шари. Періодонт містив крайовий і верхівковий відділи. У сполучній тканині пародонта – помірно кровонаповнені судини.

2. Морфометричні показники товщини епітелію вільної частини ясен становили ($144,20 \pm 22,43$) мкм, епітелію ясенної борозни ($71,39 \pm 8,32$) мкм, ви-

сота сполучнотканинних сосочків ($59,35 \pm 5,56$) мкм. Середні значення діаметрів просвітів артеріол становили ($11,67 \pm 1,66$) мкм, капілярів ($4,99 \pm 0,66$) мкм і венул ($15,17 \pm 1,65$) мкм.

3. Субмікроскопічно встановлено пошарову диференціацію епітеліоцитів, які містили чітко контуроване ядро, неширокий перинуклеарний простір, у цитоплазмі спостерігали численні органели та пучки тонофібрил. Періодонт формувався пучками колагенових волокон з прошарками пухкої сполучної тканини. Клітинний склад періодонту складали фібробласти, базофіли, лімфоцити, плазмоцити і фіброцити. У помірних просвітах гемокапілярів, які належали до соматичного типу виявляли переважно еритроцити.

4. На поверхні зубів у ділянці ясенного краю формувалися стійкі мікробіоценози з угруповань грампозитивних і грамнегативних бактерій різних родів та видів, які відрізнялися за кількісними показниками. Встановлено, що у досліджуваному суббіотопі ротової порожнини переважали мікробні асоціації стрептококів та молочнокислих бактерій, що свідчило про початкові етапи формування біоплівки на поверхні зубів інтактних тварин.

Результати досліджень, які представлені в даному розділі дисертації, відображені в 2 наукових статтях у фахових наукових журналах [188, 192] та 2 тезах міжнародних науково-практичних конференцій [190, 282].

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН ТКАНИН ПАРОДОНТА НА МІКРО – І УЛЬТРАСТРУКТУРНОМУ РІВНЯХ ТА МІКРОБІОЦЕНОЗУ ПОВЕРХНІ ЗУБІВ У ДІЛЯНЦІ ЯСЕННОГО КРАЮ ЩУРІВ У РІЗНІ ТЕРМІНИ ОПІОЇДНОГО ВПЛИВУ (ІІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ГРУПА)

4.1. Мікроструктурна організація тканин пародонта щурів на ранніх, віддалених і пізніх термінах дії опіюда

4.1.1. Мікроструктурна організація пародонта через два тижні експериментальної дії опіюда.

Через 2 тижні опіюдного впливу спостерігали реактивні зміни в м'яких тканинах пародонта. Епітеліальний шар вільної та прикріпленої частин ясен переважно потовщувався, на значних ділянках відмічали запальні явища, які проявлялися ознаками гіперкератозу – надмірним потовщенням зроговілого шару. Місцями визначали ділянки помірної десквамації, а також інтраепітеліальної лейкоцитарної інфільтрації, де переважали нейтрофіли, макрофаги та лімфоцити. Епітеліальні вирости переважно звичайного розміру, відмічали ознаки акантозу, однак, подекуди вирости були згладженими чи відсутніми (рис. 4.1). Просвіт ЯБ чітко візуалізувався, з незначним ущільненням епітелію. В епітеліальній пластинці ЯБ відмічали численні епітеліальні вирости (акантоз), що не характерно для даної ділянки, оскільки в нормі вирости епітелію взагалі відсутні, або, вони тут значно нижчі, ніж в інших відділах ясен (рис. 4.2). Епітелій ЯБ переважно був потовщений, візуалізували поодинокі ерозії. В ділянці дна ЯБ спостерігали помірне ушкодження епітеліального прикріплення, що було початковим проявом запальних змін у яснах на ранніх термінах опіюдного впливу.

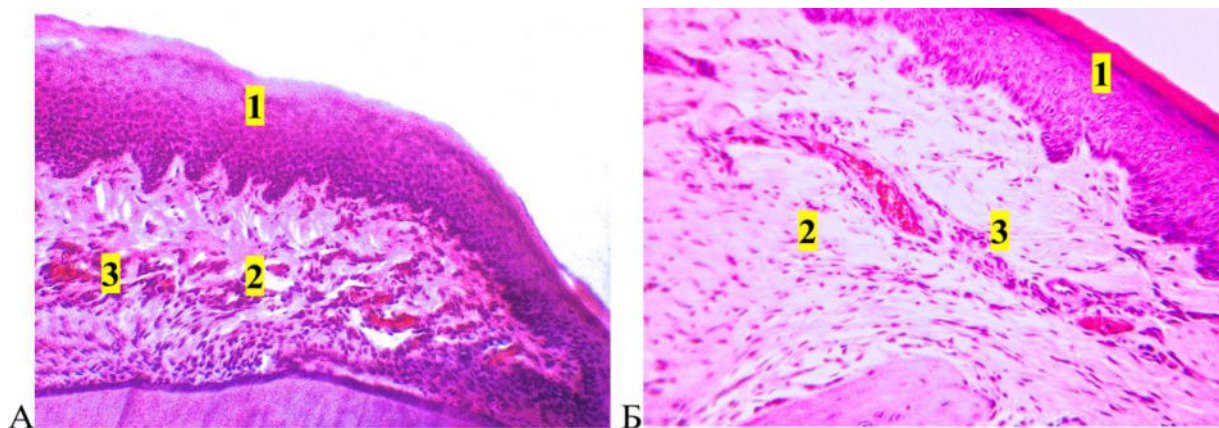


Рис. 4.1. Мікроскопічна організація пародонта щурів через два тижні введення опіюїда.

А. 1 – потовщення епітелію ясен, 2 – набряк, інфільтрація у власній пластинці, 3 – стаз, повнокров'я. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х200.

Б. 1 – гіперкератоз, 2 – помірний набряк власної пластинки, 3 – повнокров'я судин. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х400.

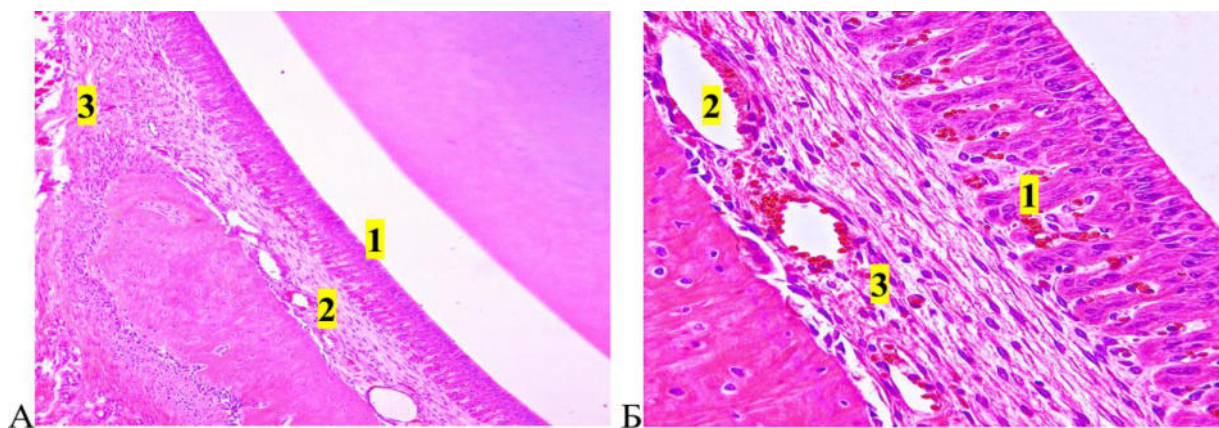


Рис. 4.2. Мікроскопічна організація пародонта щурів через два тижні введення опіюїда.

А. 1 – епітелій ясенної борозни, 2 – ангиоматоз, запустіння судин, 3 – помірний набряк власної пластинки. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х100.

Б. 1 – акантоз, капілярний стаз, 2 – ангиоматоз, набряк стінок судин, 3 – інфільтрація у власній пластинці. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х400.

Ділянка фіксації епітеліального прикріплення у половини тварин співпадала з рівнем емалево-цементної межі. У ВПСО відмічали явища помірного набряку та поліморфноклітинної інфільтрації. Зокрема, місцями візуалізували невеликі скупчення лімфоцитів і поодиноких нейтрофілів, численні фібробласти та фіброцити. У товщі ясен з вестибулярної сторони спостерігали появу грануляційної тканини (див. рис. 4.2). Сполучнотканинні сочочки переважно були короткими, заокругленими, місцями згладженими, що свідчило про розвиток набрякового процесу (див. рис. 4.1). Судини ГМЦР у власній пластинці переважно були кровонаповненими, виявляли ознаки ангіоматозу, стазу з адгезією еритроцитів, набряк стінок судин (див. рис. 4.1, 4.2). На незначних ділянках відмічали явища запустіння просвіту судин, а також лімфангіектазії.

У періодонті подекуди визначали дезорганізацію колагенових волокон циркулярної зв'язки, їх незначне розшарування, що свідчило про явища деградації основної речовини та ознаки запального процесу (рис. 4.3).

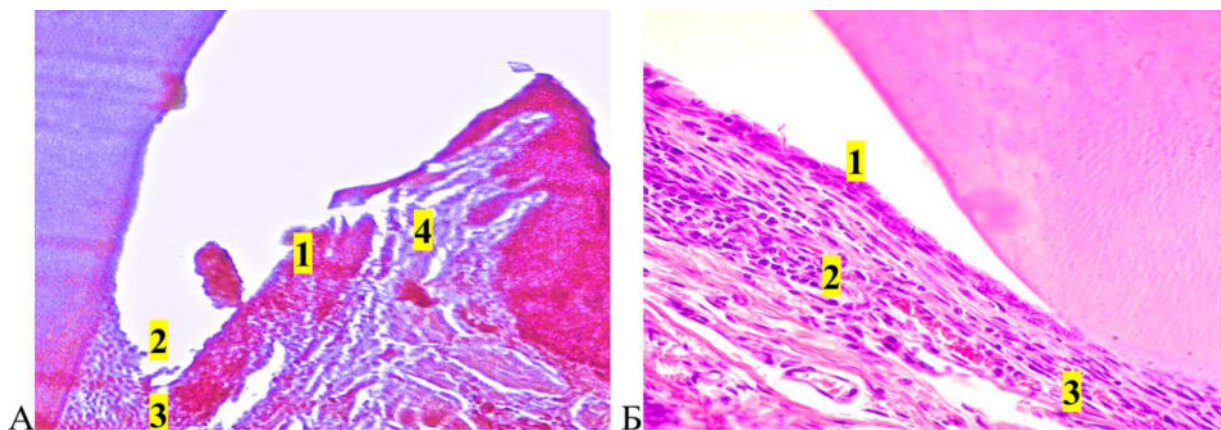


Рис. 4.3. Мікроскопічна організація пародонта щурів через два тижні введення опіюда.

А. 1 – потовщення епітелію, 2 – дезорганізація епітеліального прикріплення, 3 – циркулярна зв'язка, 4 – набряк власної пластинки. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x100.

Б. 1 – епітелій ясенної борозни, 2 – помірна інфільтрація у власній пластинці, 3 – набряк маргінального періодонту. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x200.

У верхівковому періодонті спостерігали помірно набряклі фіброцити, численні фібробласти овальної або подовгастої форми (рис. 4.4). подекуди виявляли осередкове відшарування колагенових волокон від цементу кореня зуба (див. рис. 4.4). Колагенові волокна верхівкового періодонту міцно з'єднувалися з окістям компактної пластинки коміркового відростка щелепи у вигляді “коміркової лінії”. В межах пухкої СТ періодонту виявляли кровонаповнені судини, з агрегацією еритроцитів, що свідчило про напруження ланок ГМЦР (див. рис. 4.4).

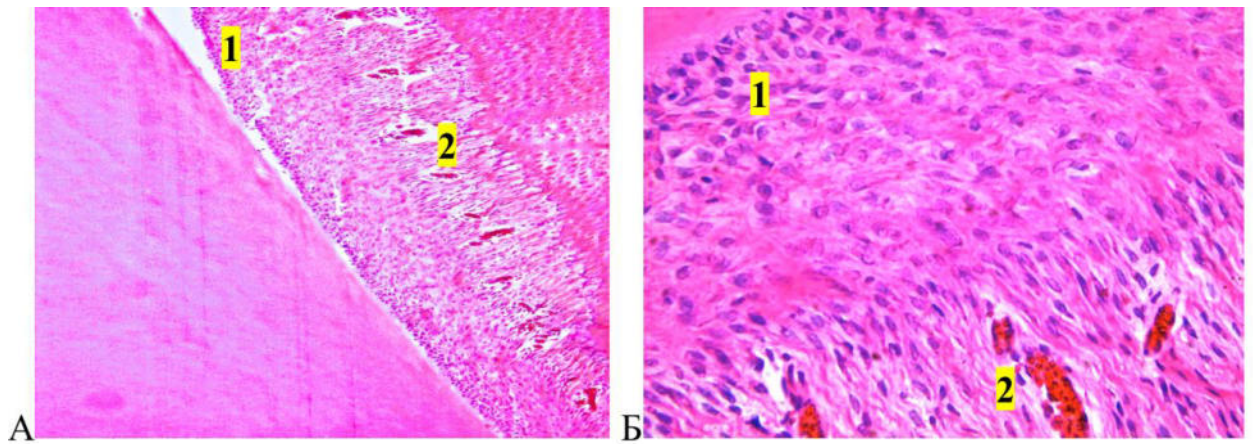


Рис. 4.4. Мікроскопічна організація пародонта щурів через два тижні введення опіюїда.

А. 1 – відшарування волокон періодонту, 2 – повнокров’я судин періодонту. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x100.

Б. 1 – численні фібробласти і фіброцити періодонту, 2 – повнокров’я судин з агрегацією еритроцитів. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x400.

4.1.2. Мікроструктурна організація пародонта через чотири тижні експериментальної дії опіюїда.

Наприкінці 4 тижня опіюїдного впливу спостерігали зміни структурної організації м’яких тканин пародонта щурів. Розвиток запального процесу супроводжувався ураженням клітин шарів епітелію та їх вираженою гіпертрофією. У всіх шарах епітелію слизової оболонки вільної частини ясен значно

збільшувалася кількість рядів клітин, що проявлялося на мікроскопічному рівні вираженим потовщенням епітелію, а також прогресуванням ознак десквамації, кератозу та гіперкератозу (рис. 4.5). Реактивні зміни в багатошаровому плоскому зроговілому епітелії ясен проявлялися помірним акантозом. Міжсосочкові епітеліальні вирости були потовщеними, із згладженими верхівками. Однак, подекуди епітеліальні вирости були відсутніми на незначних ділянках (див. рис. 4.5).

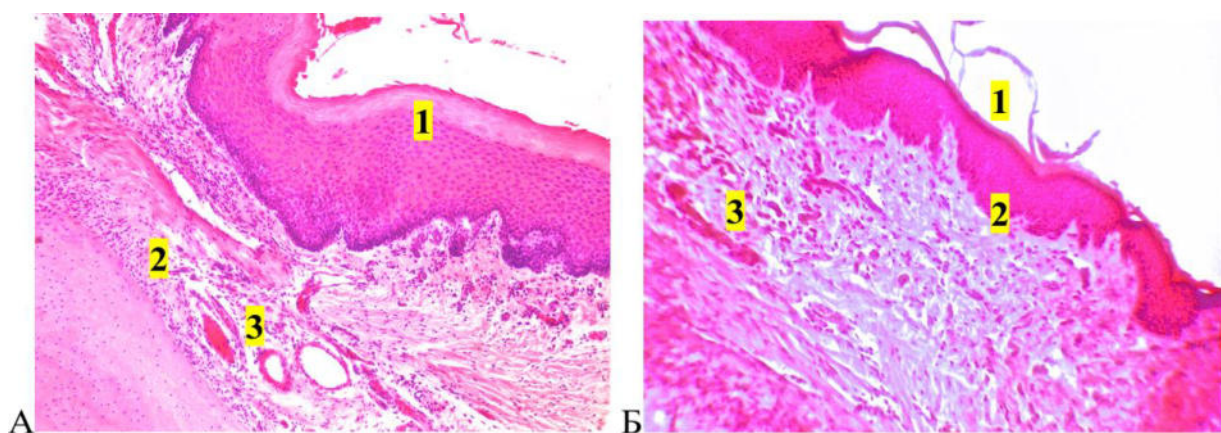


Рис. 4.5. Мікроскопічна організація пародонта щурів через чотири тижні введення опіюїда.

А. 1 – гіперкератоз епітелію, 2 – набряк, інфільтрація у власній пластинці, 3 – ангиоматоз, стаз, запусіння судин. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x100.

Б. 1 – десквамація епітелію, 2 – згладженість епітеліальних виростів, 3 – стаз та ангиоматоз у власній пластинці. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x200.

Стінки ЯБ, за винятком дна, були чіткими, контурованими. У просвіті ЯБ детритних мас не виявляли. Епітеліальна пластинка ЯБ переважно була потовщеною, лише місцями визначали ділянки її потоншення. Подекуди візуалізували поодинокі ерозії, а також “лійкоподібні” випини слизової оболонки ясен у просвіт ЯБ (рис. 4.6). В ділянці дна ЯБ відмічали також більш виражені ознаки пошкодження епітеліального прикріплення, із порушенням

фксації до емалево-цементної межі зуба, а також дезорганізацію волокон циркулярної зв'язки, що створювало умови поглиблення ЯБ на ранніх термінах опіоїдного впливу (див. рис. 4.6).

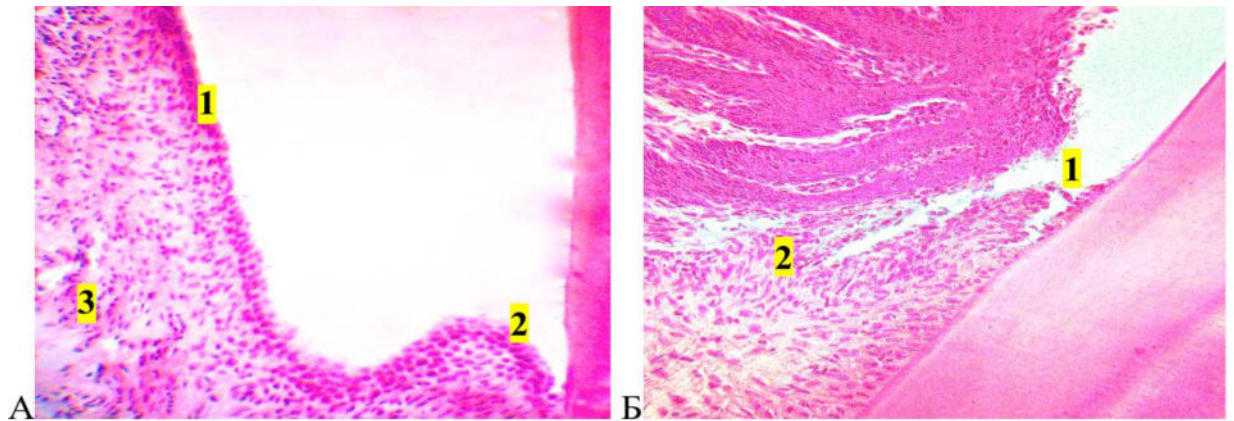


Рис. 4.6. Мікроскопічна організація пародонта щурів через чотири тижні введення опіюда.

А. 1 – епітелій ясенної борозни; 2 – епітеліальне прикріплення, 3 – набряк та інфільтрація власної пластинки. Б. 1 – дезорганізація та ерозії епітеліального прикріплення, 2 – циркулярна зв'язка. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х200.

У сосочковому та сітчастому шарах ВПСО переважали ознаки набрякового процесу. В ділянках проліферації епітелію у СТ відмічали лейкоцитарну периваскулярну інфільтрацію та явища капілярного стазу (див. рис. 4.5, 4.6). Подекуди візуалізували незначне розростання міжепітеліальних сполучнотканинних сосочків, які мали “гостроверхівкову” форму. Проте, на значних ділянках відмічали зниження висоти сполучнотканинних сосочків, які подекуди були відсутніми або нечітко візуалізувалися, що було зумовлено початковими явищами гіпергідратації міжклітинної речовини внаслідок підвищеної проникності стінок судин (див. рис. 4.5). У цей термін визначали судинні розлади у СТ ясен. Зміни в ГМЦР власної пластинки проявлялися явищами ангіоматозу, капілярного стазу, дилатацією венул, а також запусінням про-

світу та набряком стінок судин (див. рис. 4.5). Поодинокі спостерігали появу лімфангіектазій.

Після проведеного аналізу мікроструктурної організації пародонту було виявлено, що первинно в процес залучається крайовий пародонт, порівняно з дещо менш вираженими змінами запального характеру у дистальних відділах верхівкового пародонту. Зокрема, визначали набряк волокон СТ крайового пародонту, що проявлялося вираженими ознаками дезорганізації волокон циркулярної зв'язки та свідчило про ознаки деградації колагену (див. рис. 4.6).

У ділянці верхівкового пародонту поздовжньо орієнтовані волокна білякореневого шару були незначно розшаровані та набряклими, де переважала поліморфно-клітинна інфільтрація у вигляді нейтрофілії, лімфоцитопенії, макрофагії та еозинофілії (рис. 4.7, 4.8).

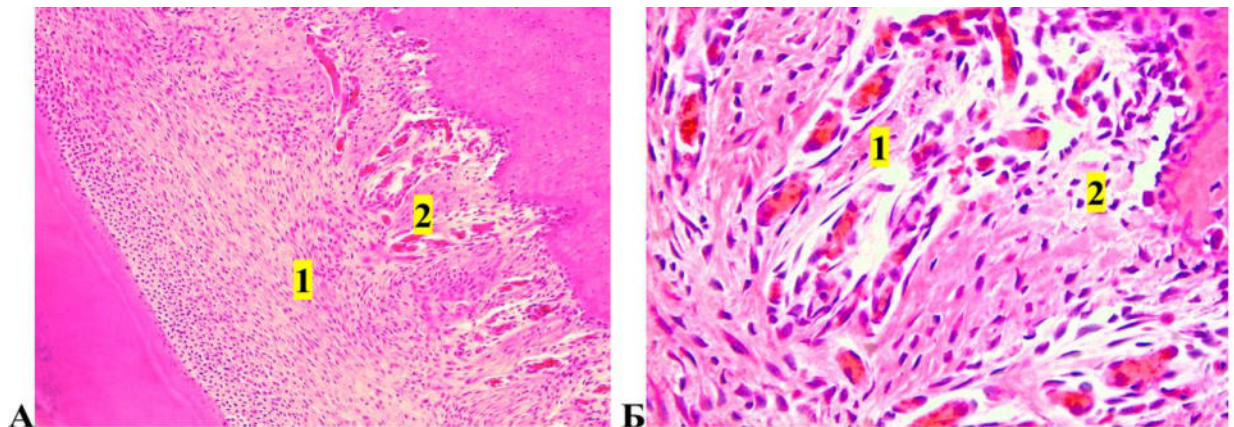


Рис. 4.7. Мікроскопічна організація пародонта щурів через чотири тижні введення опіюда.

А. 1 – інфільтрація верхівкового пародонту, 2 – стаз, повнокров'я у пародонті. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x100.

Б. 1 – ангіоматоз та капілярний стаз у верхівковому пародонті, 2 – набряк та інфільтрація. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x400.

Подекуди відмічали скупчення епітеліальних клітин – острівці Малассе, які можуть бути джерелом утворення корневих кист (див. рис. 4.8). У попе-

речно орієнтованих волокнах білякісткового шару домінували явища периваскулярного набрякового процесу, де візуалізували ангіоматоз, венозне повнокров'я кавернозного типу а також явища капілярного стазу в напрямку до міжкореневої перетинки, що призводило до уповільнення відтоку крові та формування застійних явищ (див. рис. 4.7, 4.8).

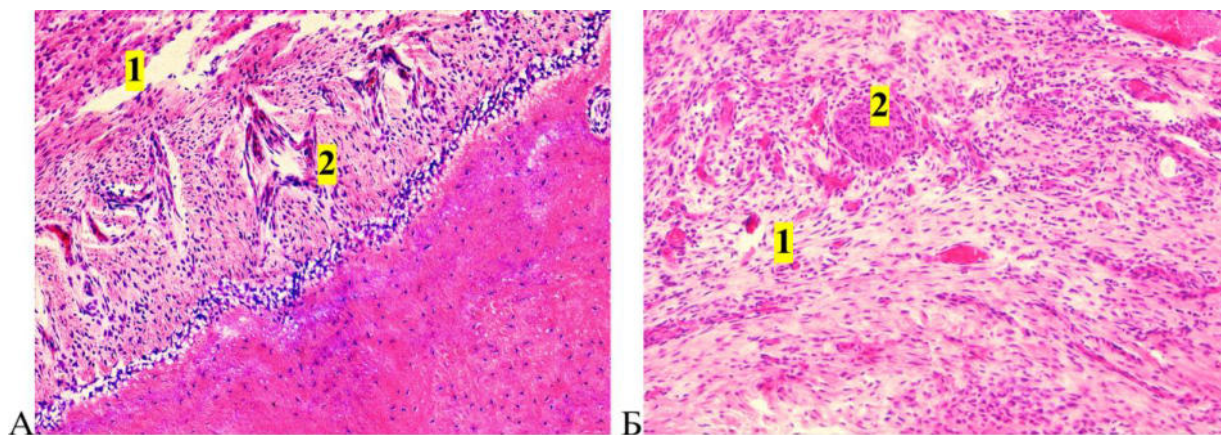


Рис. 4.8. Мікроскопічна організація пародонта щурів через чотири тижні введення опіюда.

А. 1 – набряк та розволокнення періодонту, 2 – стаз, ангіоматоз у періодонті. Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб. x200.

Б. 1 – набряк, капілярний стаз у періодонті, 2 – острівцеві Малассе. Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб. x 400.

4.1.3. Мікроструктурна організація пародонта через шість тижнів експериментальної дії опіюда.

При мікроскопічному дослідженні пародонта щурів, яким упродовж 6 тижнів вводили ОА, виявляли тканинні ушкодження вираженого запального характеру. Прояви запальної реакції спостерігали в епітеліальній і власній пластинках слизової оболонки ясен. У вільній та прикріпленій частинах ясен відмічали ознаки потоншення епітеліального пласту, подекуди з невиразною диференціацією шарів клітин на окремих ділянках. Місцями спостерігали явища осередкового гіперкератозу та десквамації епітелію вільної частини

ясен, з незначним потовщенням зроговілого шару. Проте, затримка злущування шару рогових лусочок супроводжувалася значним зменшенням рядів клітин зернистого і шипуватого шарів, що проявлялося загалом стоншенням епітелію ясен. На незначних ділянках спостерігали ерозії та поодинокі виразки епітеліальної пластинки вільної та прикріпленої частин ясен. Міжсосочкові епітеліальні вирости переважно згладжені, інколи потовщені та заокруглені (рис. 4.9, 4.10).

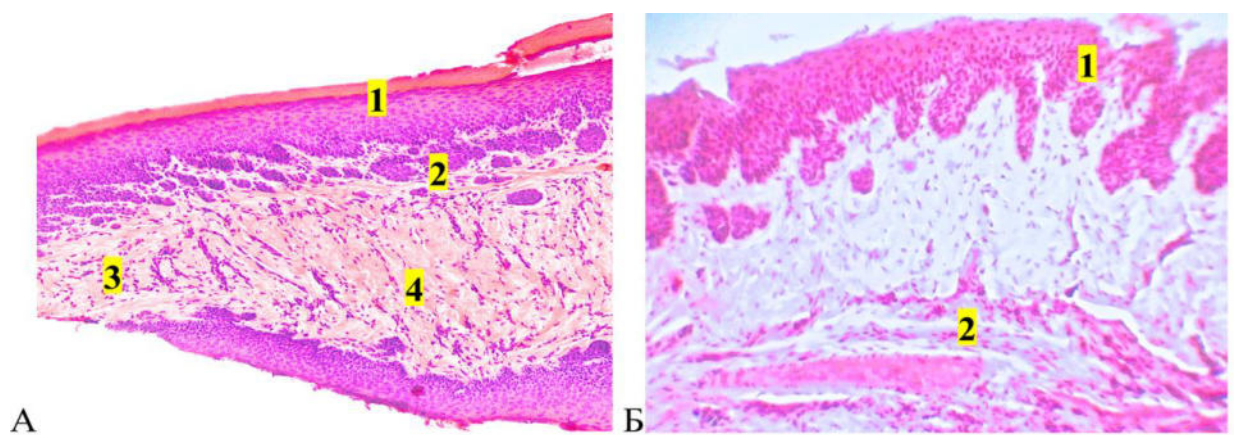


Рис. 4.9. Мікроскопічна організація пародонта щурів через шість тижнів введення опіюда.

А. 1 – гіперкератоз, 2 – проліферація епітелію, 3 – новоутворені капіляри, 4 – помірний фіброз. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x100.

Б. 1 – виразкування, потоншення епітелію прикріпленої частини ясен; 2 – набряк у власній пластинці. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x400.

Тривалий вплив ОА призводив до ураження епітелію ЯБ, з локальними ділянками виразкування. У верхніх третинах епітелію ЯБ подекуди виявляли кистоподібні формування, заповнені зроговілими масами (див. рис. 4.10). В результаті порушення фіксації та цілісності епітеліального прикріплення, а також порушення архітектоніки волокон циркулярної зв'язки, відмічали ознаки поглиблення ЯБ, з накопиченням детритних мас у її просвіті (див. рис. 4.10). У межах ЯБ спостерігали осередкові ділянки гіперкератозу, рідше паракератозу,

із поширенням зроговілого епітелію у дистальному напрямку, що є ознакою рогової дистрофії. Паралельно з прогресуванням вищезазначених змін, виявляли також явища «новоутворення» незроговілого епітелію в ділянці ЯБ, а також осередкову проліферацію клітин у товщу ВПСО, яка нехарактерна для даної ділянки слизової оболонки ясен (рис. 4.11). Отже, виявлені зміни в епітелії ясен при тривалій дії опіода свічили про перемінні механізми як репаративно-го так і запального процесів, де переважав останній.

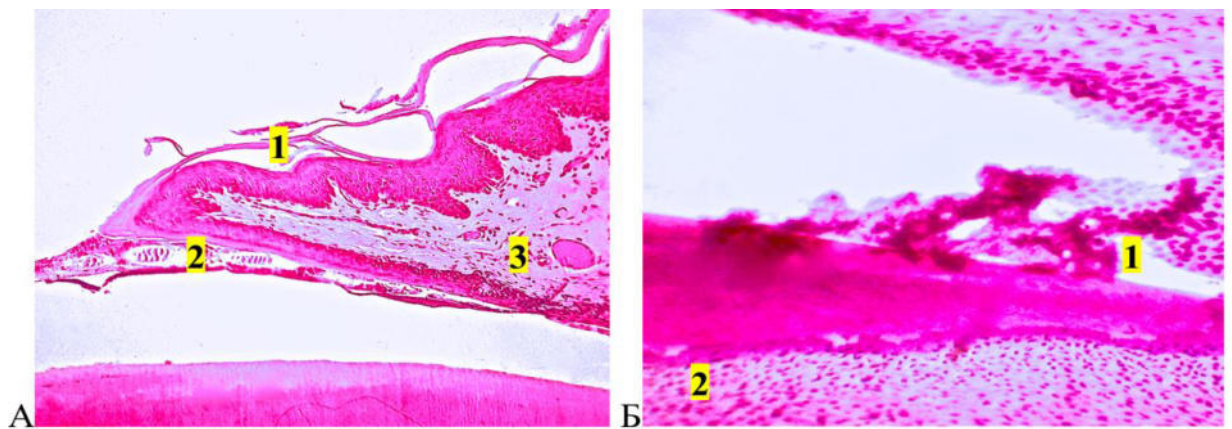


Рис. 4.10. Мікроскопічна організація пародонта щурів через шість тижнів введення опіода.

А. 1 – потоншення і десквамація епітелію, 2 – кистоподібні формування, 3 – фіброз, стаз у власній пластинці. Збарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х100.

Б. 1 – епітеліальне прикріплення, 2 – інфільтрація, грануляційна тканина у періодонті. Збарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х200.

У ВПСО ясен превалював набряковий процес з дифузним розшаруванням колагенових волокон. У сосочковому шарі визначали явища помірного фіброзу, який виникав як реакція на ізоляцію вогнища запального процесу, проте, фіброзні зміни сприяють також втраті функціональних властивостей тканини (див. рис. 4.9, 4.10).

У сітчастому шарі ВПСО інфільтрація СТ мала осередковий, рідше дифузний характер, запальні перикапілярні інфільтрати у вигляді тяжів супро-

воджували судини ГМЦР. У складі інфільтратів виявляли лімфоцити, макрофаги, плазматичні клітини та поодинокі нейтрофіли. Сполучнотканинні сосочки переважно були короткими, з заокругленими верхівками, що свідчило про набряк міжклітинної речовини за рахунок гіпергідратації, яка розвивалася при підвищеній проникності стінок судин (див. рис. 4.9, 4.10). Подекуди визначали поодинокі «новоутворені» капіляри. Однак, переважали виражені зміни у ланках ГМЦР, які проявлялися ангіоматозом, стазом, з агрегацією еритроцитів у просвіті судин, а також осередковими крововиливами діapedезного характеру (див. рис. 4.10, 4.11).

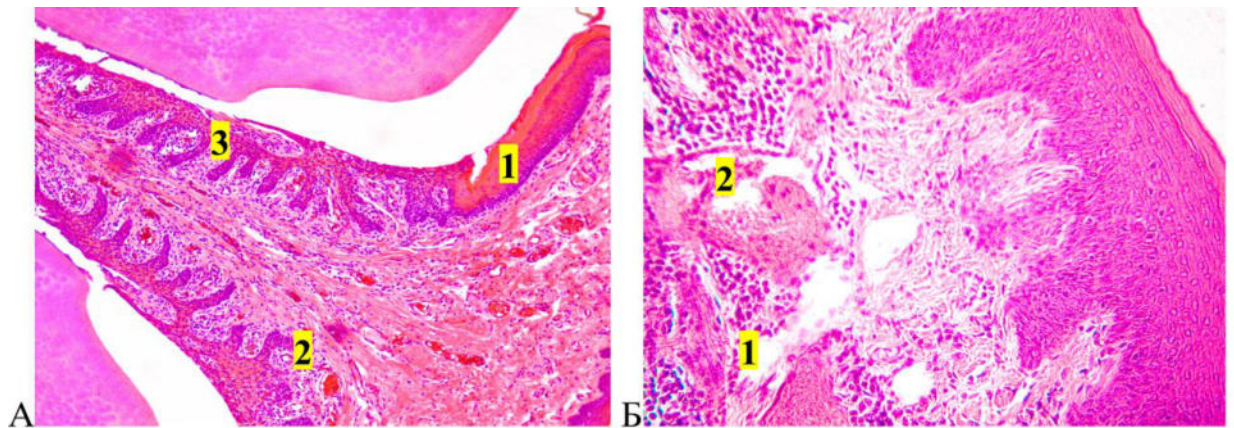


Рис. 4.11. Мікроскопічна організація пародонта щурів через шість тижнів введення опіюїда.

А. 1 – виразкування, гіперкератоз епітелію, 2 – ангіоматоз, стаз у власній пластинці; 3 – новоутворений епітелій. Збарвлення гематоксилином і еозином. Зб. х40.

Б. 1 – набряк, запальний інфільтрат у власній пластинці, 2 – стаз, діapedезний крововилив. Збарвлення гематоксилином і еозином. Зб. х400.

У СТ періодонту визначали прояви запального процесу. В межах крайового періодонту спостерігали розшарування колагенових волокон (рис. 4.12). Прогресування набрякового процесу у верхівковому періодонті призводило до розшарування волокон та явищ мукоїдного набряку, з формуванням атипової

картини “гангліонарноподібного” зосередження волокон періодонту (див рис. 4.12).

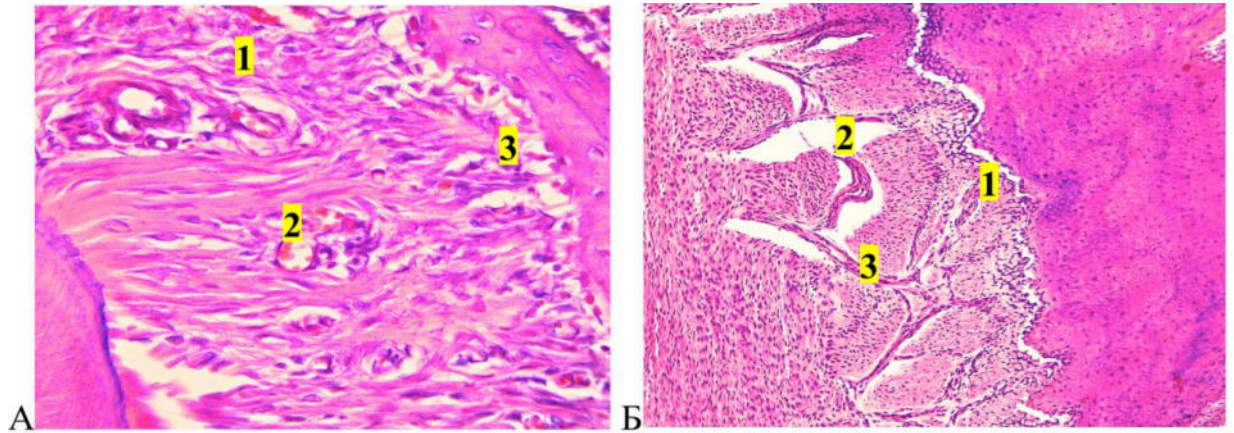


Рис. 4.12. Мікроскопічна організація пародонта щурів через шість тижнів введення опіюда.

А. 1 – розволокнення крайового періодонту, 2– діapedезні крововиливи, 3 – відшарування періодонту від окістя. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x400.

Б. 1 – відшарування від окістя, вакуольна дистрофія; 2 – мукоїдний набряк періодонту; 3 – стаз, дилатація судин. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x100.

Наявність проявів позаклітинної мезенхімної дистрофії у вигляді мукоїдного набряку свідчило про порушення білкового обміну у міжклітинній речовині та підвищеній проникності стінок судин, що було проявом плазморагії, внаслідок чого візуалізували дезорганізацію колагенових волокон і основної речовини. Подекуди виявляли ділянки грануляційної тканини.

Візуалізували місцями відшарування волокон періодонту від цементу кореня зуба, а також відшарування волокон від окістя коміркового відростка, внаслідок порушення адгезії та ознак вакуольної дистрофії на значних ділянках, що свідчило про розвиток хронічного запального процесу. У складі круглоклітинної інфільтрації виявляли фібробласти, фіброцити, лімфоцити і макрофаги. Порушення мікроциркуляції зумовлювалися ознаками ангиоматозу,

стазу, дилатації судин, осередковими крововиливами діapedезного характеру, що свідчило про порушення трофіки тканин пародонта (див. рис. 4.12).

4.1.4. Мікроструктурна організація пародонта через вісім тижнів експериментальної дії опіюда.

При введенні ОА упродовж 8 тижнів виявляли дифузне ураження тканин пародонта щурів на мікроструктурному рівні. У вільній та прикріпленій частинах ясен визначали виражене потоншення епітелію, однак, місцями відмічали також ознаки кератозу чи гіперкератозу (рис. 4.13, 4.14). В епітелії ясен спостерігали посилення десквамації, місцями до повного зникнення рогового шару. Відповідно, сповільнення регенерації епітеліального пласту та прогресування десквамативного процесу призводило до поступово наростаючої атрофії епітелію ясен, із зменшенням кількості шарів клітин, які місцями нечітко візуалізувалися. У вільній та прикріпленій частинах ясен виявляли осередковий акантоз, однак, епітеліальні вирости на значних ділянках переважно були згладжені чи загалом відсутні. В епітелії прикріпленої частини ясен місцями визначали явища виразкування і вакуольної дистрофії, яка проявлялася накопиченням рідини в епітеліоцитах шипуватого шару та формуванням порожнин невеликих розмірів (див. рис. 4.13). В результаті прогресування дистрофічно-запального процесу на тлі тривалої дії опіюда, швидкість регенерації відділів епітелію вільної частини ясен була детермінованою.

В межах дна ЯБ ерозування та виразкування епітелію призводило до порушення цілісності епітеліального прикріплення, із поглибленням ЯБ, де виявляли скупчення детритних мас та ознаки зроговіння і десквамації епітелію ясен (див. рис. 4.14). Зміни дистрофічно-запального характеру також превалювали в СТ слизової оболонки ясен, де спостерігали виражений набряковий процес, з дефрагментацією колагенових волокон (див. рис. 4.13, 4.14). У підепітеліальному прошарку визначали поодинокі ознаки помірного фіброзу з потовщеними дезорганізованими колагеновими волокнами та дифузну круг-

локлітинну інфільтрацію. У сосочковому та сітчастому шарах ВПСО ясен виявляли прояви мезенхімної дистрофії, зокрема, фібриноїдний набряк, що призводило до дезорганізації основної речовини та колагенових волокон, із утворенням фібриноїду (див. рис. 4.14). Сполучнотканинні сосочки переважно були помірно контуровані, згладжені, місцями відсутні. У ВПСО виявляли ознаки стазу, з агрегацією та аглютинацією еритроцитів, а також осередкові крововиливи діapedезного характеру. Порушення проникності стінок мікросудин призводило до діapedезних крововиливів, і як наслідок, формування підвищеної гідратації СТ ясен (див. рис. 4.13, 4.14).

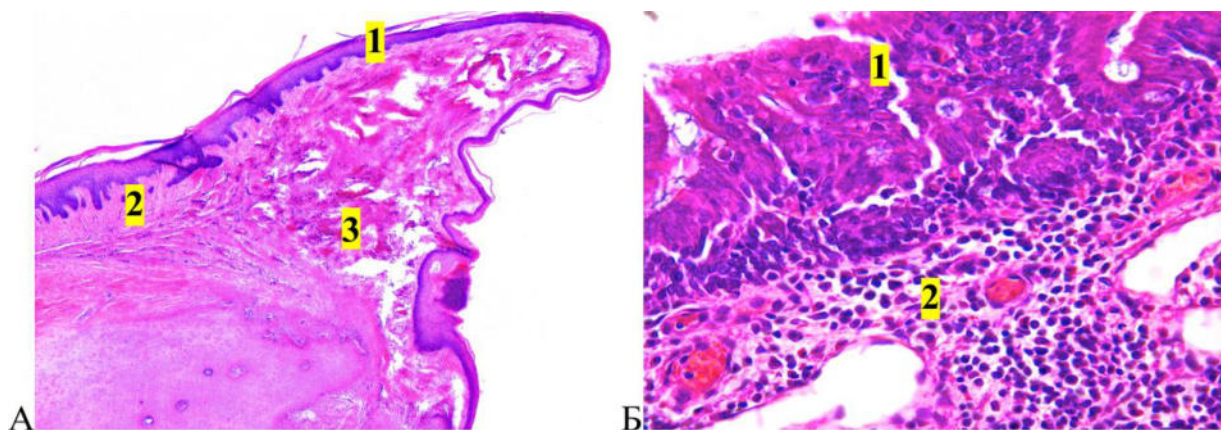


Рис. 4.13. Мікроскопічна організація пародонта щурів через вісім тижнів введення опіюда.

А. 1 – потоншення епітелію ясен, 2 – фіброз, 3 – фібриноїдний набряк, осередкові крововиливи. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x100.

Б. 1 – виразкування епітелію, вакуольна дистрофія, 2 – інфільтрація, стаз у власній пластинці. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x400.

В межах крайового періодонту спостерігали набрякові явища, порушення архітектоніки і деструкцію колагенових волокон циркулярної зв'язки (див. рис. 4.14). У верхівковому періодонті відмічали явища мукоїдного набряку, що проявлялося набряклістю і розмитістю контурів колагенових волокон, які набували пучкової будови. У складі круглоклітинної інфільтрації визначали

фіброцити і фібробласти, які були значно видовженими. На незначних ділянках відмічали осередкове відшарування колагенових волокон від окістя (рис. 4.15). Ланки ГМЦР пародонту були кровонаповненими, візуалізували осередкові крововиливи діapedезного характеру, стаз, дилатацію судин, із агрегацією та аглютинацією еритроцитів у їх просвіті (див. рис. 4.15). Такий стан судинних компонентів ГМЦР свідчив про значні порушення трофіки структур пародонта.

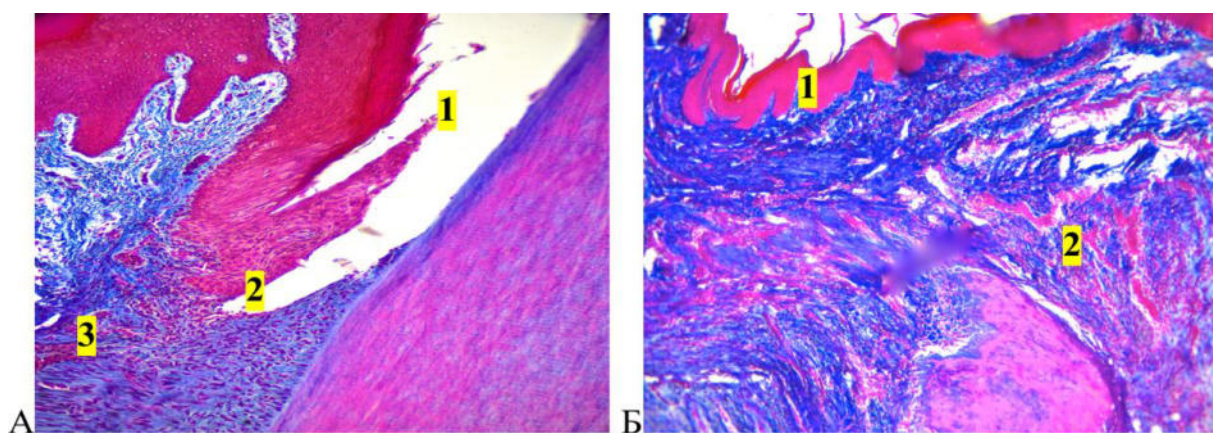


Рис. 4.14. Мікроскопічна організація пародонта щурів через вісім тижнів введення опіюда.

А. 1 – порушення цілості епітеліального прикріплення, 2 – поглиблення ясенної борозни, 3 – капілярний стаз у власній пластинці. Забарвлення азаном. Зб. х200.

Б. 1 – зроговіння епітелію ясенної борозни, 2 – стаз і фібриноїдний набряк у власній пластинці. Забарвлення азаном. Зб. х200.

4.1.5. Мікроструктурна організація пародонта через десять тижнів експериментальної дії опіюда.

На основі проведеного мікроскопічного дослідження наприкінці 10 тижня дії опіюда встановлено виражені зміни структурної організації складових компонентів пародонта білих щурів. Епітеліальна пластинка вільної і прикріпленої частин ясен переважно була потоншеною, з невиразною стратифікацією

шарів клітин (рис. 4.16, 4.17). Роговий шар на значних ділянках був відсутній, місцями стоншений, зменшувалася кількість рядів епітеліоцитів зернистого і шипуватого шарів. Відсутні чіткі контури базального шару, що було непрямою ознакою розпушення і осередкового зникнення БМ. В епітелії ясен відмічали ерозії, виразки, некротичні зміни та осередкову проліферацію сполучної тканини в епітеліальну пластинку. Епітеліальні вирости були помірно виражені або відсутні (див. рис. 4.16, 4.17).

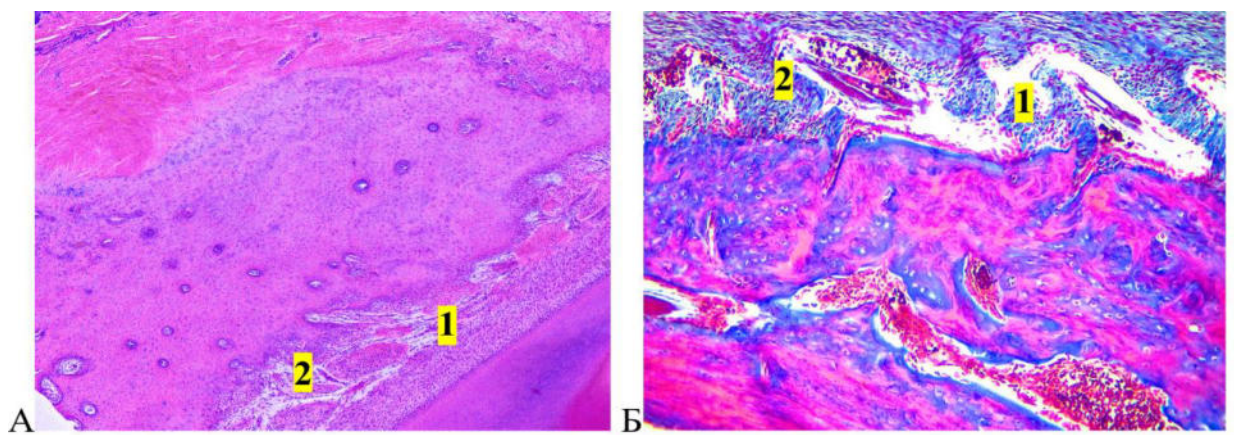


Рис. 4.15. Мікроскопічна організація пародонта щурів через вісім тижнів введення опіюїда.

А. 1 – мукоїдний набряк, відшарування волокон періодонту, 2 – стаз, дилатація судин. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x100.

Б. 1 – мукоїдний набряк у періодонті, відшарування від окістя, 2 – стаз, вогнищеві крововиливи у періодонті. Забарвлення азаном. Зб. x400.

В епітелії ЯБ спостерігали виразки та руйнування епітеліального прикріплення, що призводило до значного поглиблення ЯБ, яка є основним джерелом розповсюдження мікробіоти та створює передумови прогресування запального процесу в підлеглі тканини пародонта (див. рис. 4.17). Подекуди у верхній третині епітелію ЯБ відмічали ознаки гіперкератозу, що свідчило про розвиток рогової дистрофії. В ділянці дна ЯБ візуалізували скупчення клітинного детриту. У клітинах зернистого шару епітеліальної пластинки ЯБ візуалізували також явища апоптозу (див. рис. 4.17).

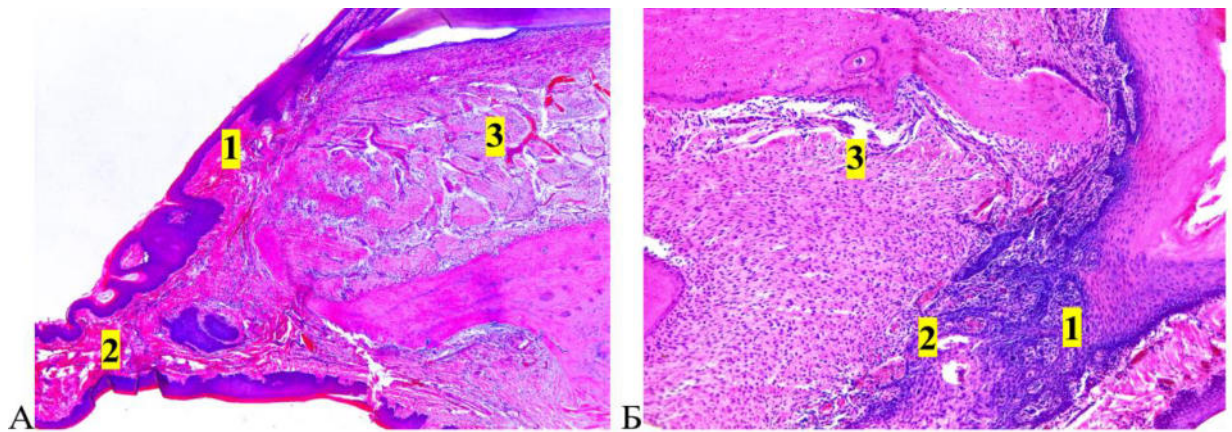


Рис. 4.16. Мікроскопічна організація пародонта щурів через десять тижнів введення опіюда.

А. 1 – потоншення, некроз епітелію, 2 – фібриноїдний набряк у власній пластинці, 3 – мукоїдний набряк, стаз. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х100.

Б. 1 – некротичні зміни епітелію; 2 – гнійні тільця, стаз у власній пластинці; 3 – відшарування сполучної тканини від окістя. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х100.

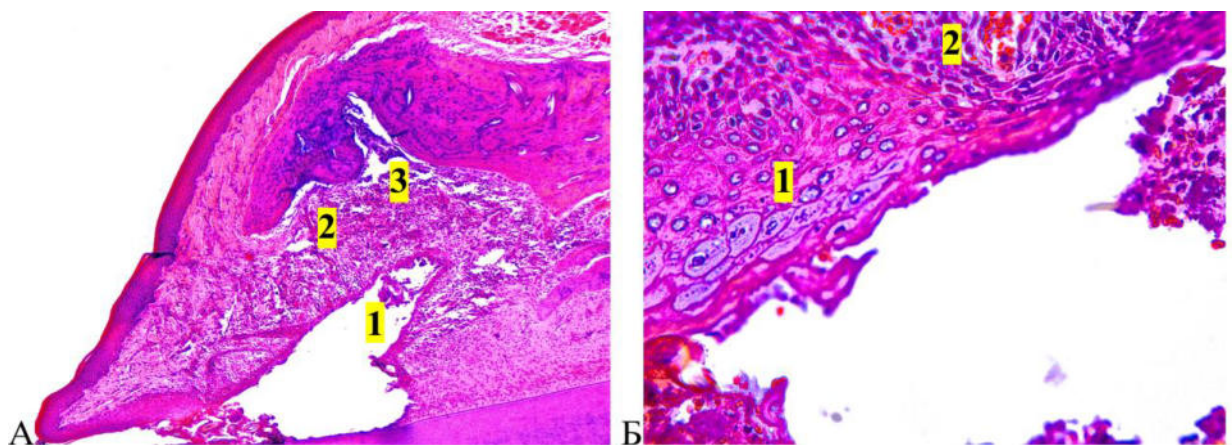


Рис. 4.17. Мікроскопічна організація пародонта щурів через десять тижнів введення опіюда.

А. 1 – поглиблення ясенної борозни, 2 – фібриноїдний набряк, 3 – відшарування сполучної тканини від окістя. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х40.

Б. 1 – явища апоптозу в епітеліоцитах ясенної борозни; 2 – стаз, крововиливи у власній пластинці. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х400.

У СТ слизової оболонки ясен домінували явища дезорганізації міжклітинної речовини та розволокнення, з відшаруванням колагенових волокон від окістя зубної комірки (див. рис. 4.16, 4.17, рис. 4.18).

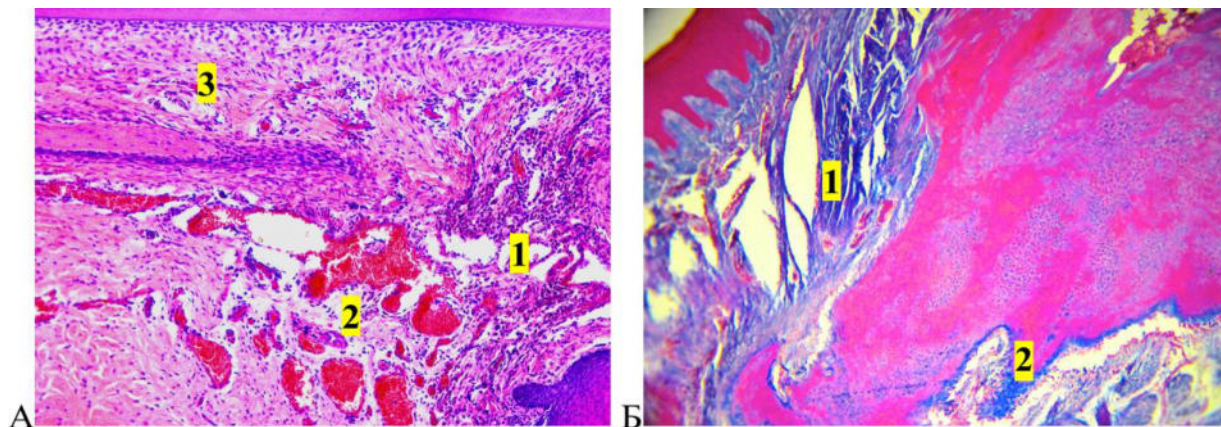


Рис. 4.18. Мікроскопічна організація пародонта щурів через десять тижнів введення опіюда.

А. 1 – фібриноїдний набряк, гнійні тільця, 2 – ангіоматоз, крововиливи у власній пластинці, 3 – стаз у періодонті. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x100.

Б. 1 – розволокнення власної пластинки, 2 – вакуолізація та відшарування періодонту від окістя. Забарвлення азаном. Зб. x200.

На окремих ділянках виявляли фібриноїдний набряк, руйнування колагенових волокон, що свідчило про розпад білка зруйнованих клітин та формуванням дрібнозернистої маси. У сосочковому шарі ВПСО подекуди виявляли гнійні тільця та некротичні зміни. Полдекуди візуалізували набряклі та нечіткі контури колагенових волокон на тлі підвищеної судинної проникності, що вказувало на розвиток мукоїдного набряку сосочкового шару ВПСО (див. рис. 4.16).

У ВПСО відмічали явища дифузної лейкоцитарної інфільтрації, деструктивно змінені фібробласти і фіброцити. Сполучнотканинні сосочки переважно були короткими, згладженими, фрагментованими та відсутніми на значних ділянках (див. рис. 4.16, 4.17). Порушення мікроциркуляції у ВПСО

було зумовлено множинним ангіоматозом, явищами стазу, з агрегацією еритроцитів, подекуди запусінням просвіту судин, дилатацією венул та осередковими кровововиливами діapedезного характеру (див. рис. 4.16 – 4.18).

На тлі тривалої дії ОА спостерігали також виражені морфологічні зміни у СТ пародонту (див. рис. 4.18, рис. 4.19). Зокрема, у крайовій частині пародонту виявляли набрякові явища, розшарування колагенових волокон, що призводило до руйнування циркулярної зв'язки та збільшення глибини ЯБ (див. рис. 4.17).

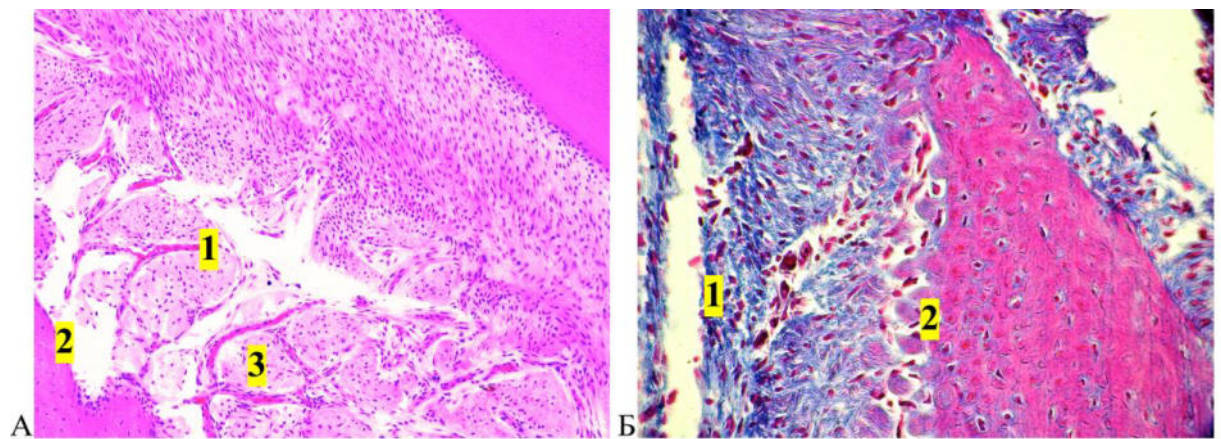


Рис. 4.19. Мікроскопічна організація пародонта щурів через десять тижнів введення опіюда.

А. 1 – мукоїдний набряк в періодонті, 2 – відшарування періодонту від окістя, 3 – дилатація венул. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x100.

Б. 1 – набряк, розволокнення періодонту, 2 – вакуолізація міжклітинної речовини періодонту. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x200.

У ділянці верхівкового періодонту відмічали фрагментацію пучків волокон, відшарування колагенових волокон від окістя зубної комірки на значних ділянках, лейкоцитарну інфільтрацію та змінені фібробласти (див. рис. 4.17 – 4.19). У середній та нижній третинах верхівкового періодонту візуалізували явища мукоїдного набряку, вакуолізації та дезорганізації міжклітинної речовини (див. рис. 4.18 – 4.19).

Порушення периферичної мікроциркуляції супроводжувалося множинним ангіоматозом, повнокров'ям, дилатацією венул, явищами стазу, з агрегацією формених елементів крові у їх просвіті, а також осередковими крововиливами діapedезного характеру, що свідчило про суттєві судинні розлади та застійні явища (див. рис. 4.18 – 4.19).

4.1.6. Мікроструктурна організація пародонта через дванадцять тижнів експериментальної дії опіюда.

Проведені гістологічні дослідження наприкінці 12-тижневого опіюданого впливу вказували на значні морфологічні зміни у складових компонентах пародонта щурів. Епітелій вільної та прикріпленої частин ясен переважно був потоншим, відмічали ознаки десквамації (рис. 4.20). Епітеліальні вирости переважно були згладженими, на значних ділянках нечітко візуалізувалися. Явища дисконкомплексації проявлялися невиразним диференціюванням шарів клітин епітелію на тлі запально-дистрофічного процесу, що свідчило про недостатність компенсаторно-приспосувальних реакцій та прогресування атрофічних змін. В епітеліальній пластинці вільної частини ясен виявляли виразки на значних ділянках, некротичні зміни та запальні клітинні інфільтрати. Шари клітин були розмиті та нечітко контуровані. Роговий шар нерівномірної товщини, місцями був відсутній (див. рис. 4.20). В епітеліальній пластинці ЯБ встановлено прогресування некротичних змін, візуалізували гнійні тільця (рис. 4.21). Порушувалася стратифікація шарів епітеліоцитів ЯБ, невиразно візуалізувалися контури БМ. У полі зору відмічали ознаки локальної і дифузної запальної лімфогістіоцитарної інфільтрації, де виявляли численні лімфоцити, еозинофіли, нейтрофіли. Місцями в епітеліоцитах шипуватого і зернистого шарів візуалізували явища апоптозу. Руйнування епітеліального прикріплення та деструкція колагенових волокон циркулярної зв'язки в ділянці ЯБ призводило до прогресивного поглиблення ЯБ та створювало передумови проникнення мікроорганізмів і їх токсинів у підлеглі тканини пародонта та у кровоносне русло (див. рис. 4.21).

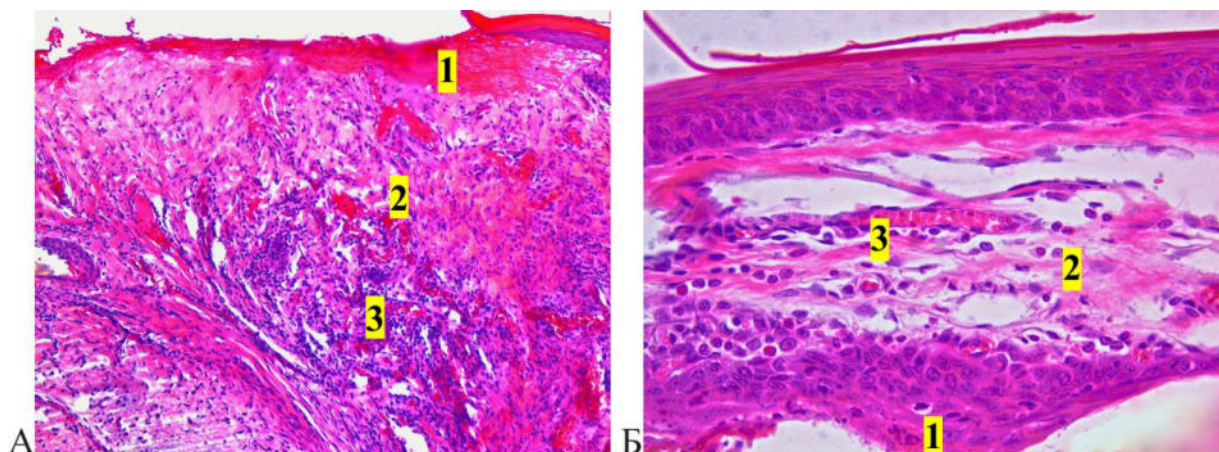


Рис. 4.20. Мікроскопічна організація ясен щурів через дванадцять тижнів введення опіюда.

А. 1 – виразки, некротичні зміни епітелію, 2 – ангиоматоз і стаз у власній пластинці, 3 – фібриноїдний набряк. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x100.

Б. 1 – некроз епітелію ясен, 2 – фібриноїдний некроз, 3 – сладж-феномен, крововиливи. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x400.

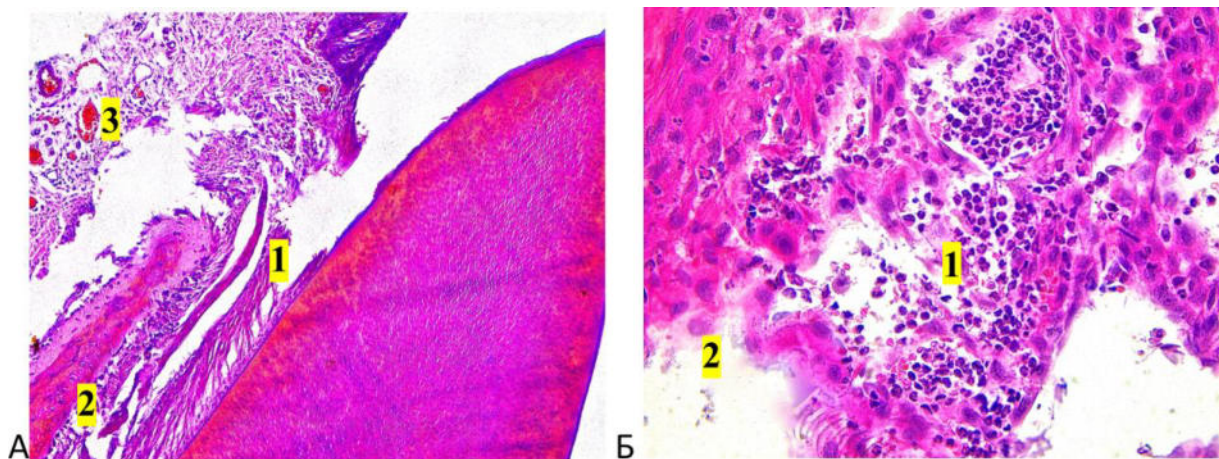


Рис. 4.21. Мікроскопічна організація пародонта щурів через дванадцять тижнів введення опіюда.

А. 1 – поглиблення ясенної борозни, 2 – відшарування періодонту від окістя, 3 – стаз у власній пластинці. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x200.

Б. 1 – інтраепітеліальні гнійні тільця, 2 – виразки в епітелії ясенної борозни. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x400.

Поряд з набряковим процесом, деструкцією та розшаруванням колагенових волокон, у СТ прогресував фібриноїдний набряк, подекуди відмічали явища фібриноїдного некрозу (див. рис. 4.20, 4.21, рис. 4.22). При цьому, у товщі ВПСО виявляли численні гнійні тільця, які формувалися внаслідок дистрофії та некрозу нейтрофільних лейкоцитів. У сосочковому шарі ВПСО поодинокі візуалізували ретенційні кисти, вистелені некротизованим епітелієм (див. рис. 4.22). У складі поліморфноклітинного інфільтрату визначали лімфоцити, нейтрофіли та численні еозинофіли. Сполучнотканинні сосочки були переважно згладженими чи відсутніми на значних ділянках. У ланках ГМЦР спостерігали ознаки множинного ангіоматозу, стазу, а також «сладж-феномен», з адгезією і агрегацією формених елементів крові (див. рис. 4.20, 4.22). Місцями відмічали лімфангіектазії. На значних ділянках візуалізували осередкові крововиливи, що було зумовлено руйнуванням стінки судин, що загалом вказувало на прогресування гіпоксії.

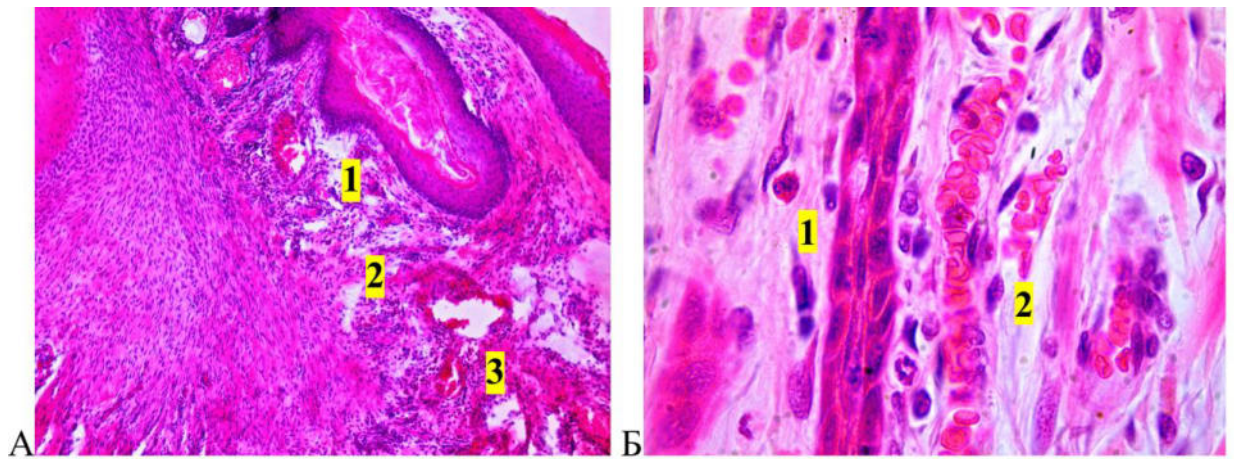


Рис. 4.22. Мікроскопічна організація пародонта щурів через дванадцять тижнів введення опіюда.

А. 1 – фібриноїдний набряк, гнійні тільця у власній пластинці; 2 – ангіоматоз, сладж-феномен, 3 – осередкові крововиливи. Зabarвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х100.

Б. 1 – еозинофіли, нейтрофіли у власній пластинці, 2 – сладж-феномен, осередкові крововиливи. Зabarвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х400.

Виражені морфологічні зміни відмічали у СТ періодонту. Руйнування та відшарування волокон крайового періодонту від окістя призводило до руйнування дна і прогресивного поглиблення ЯБ (див. рис. 4.21). У середній та нижній третинах верхівкового періодонту спостерігали поглиблення ознак мукоїдного набряку, дефрагментації та розшарування пучків колагенових волокон, а також дифузної поліморфноклітинної інфільтрації, де виявляли численні фіброцити (рис. 4.23).

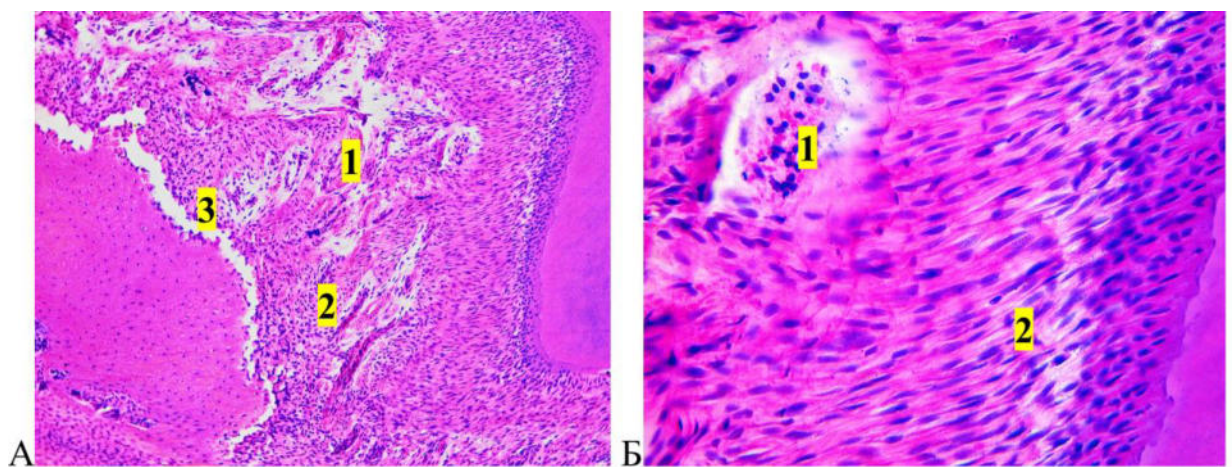


Рис. 4.23. Мікроскопічна організація пародонта щурів через дванадцять тижнів введення опіюда.

А. 1 – мукоїдний набряк у періодонті, 2 – ангиоматоз, стаз, крововиливи; 3 – відшарування періодонту від окістя. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х40.
 Б. 1 – стаз, руйнування стінки артеріоли, 2 – набряк, численні фіброцити періодонту. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х400.

В ділянці СТ верхівкового періодонту відмічали ознаки вакуольної дистрофії та відшарування колагенових волокон від окістя на значних ділянках. Порушення гемомікроциркуляції були зумовлені явищами стазу, ангиоматозом, руйнуванням стінок судин та осередковими крововиливами (див. рис. 4.23). Застійні явища зумовлювали поглиблення дистрофічних змін та прогресування мезенхімної дистрофії у СТ періодонту.

4.2. Морфометрична характеристика складових компонентів пародонта щурів на ранніх, віддалених і пізніх термінах опіюданого впливу

4.2.1. Морфометрична характеристика компонентів пародонта щурів через два тижні експериментальної дії опіюда.

Після проведеного аналізу морфометричних досліджень встановлено різнонаправлені процеси у пародонті на різних термінах опіюданого впливу (рис. 4.24). При дії ОА упродовж 4 тижнів виявляли збільшення середніх значень товщини епітелію ясен та зменшення показника висоти сполучнотканинних сосочків, що можна розцінювати як первинну реакцію слизової оболонки ясен на короткотривалу дію опіюда (табл. 4.1).

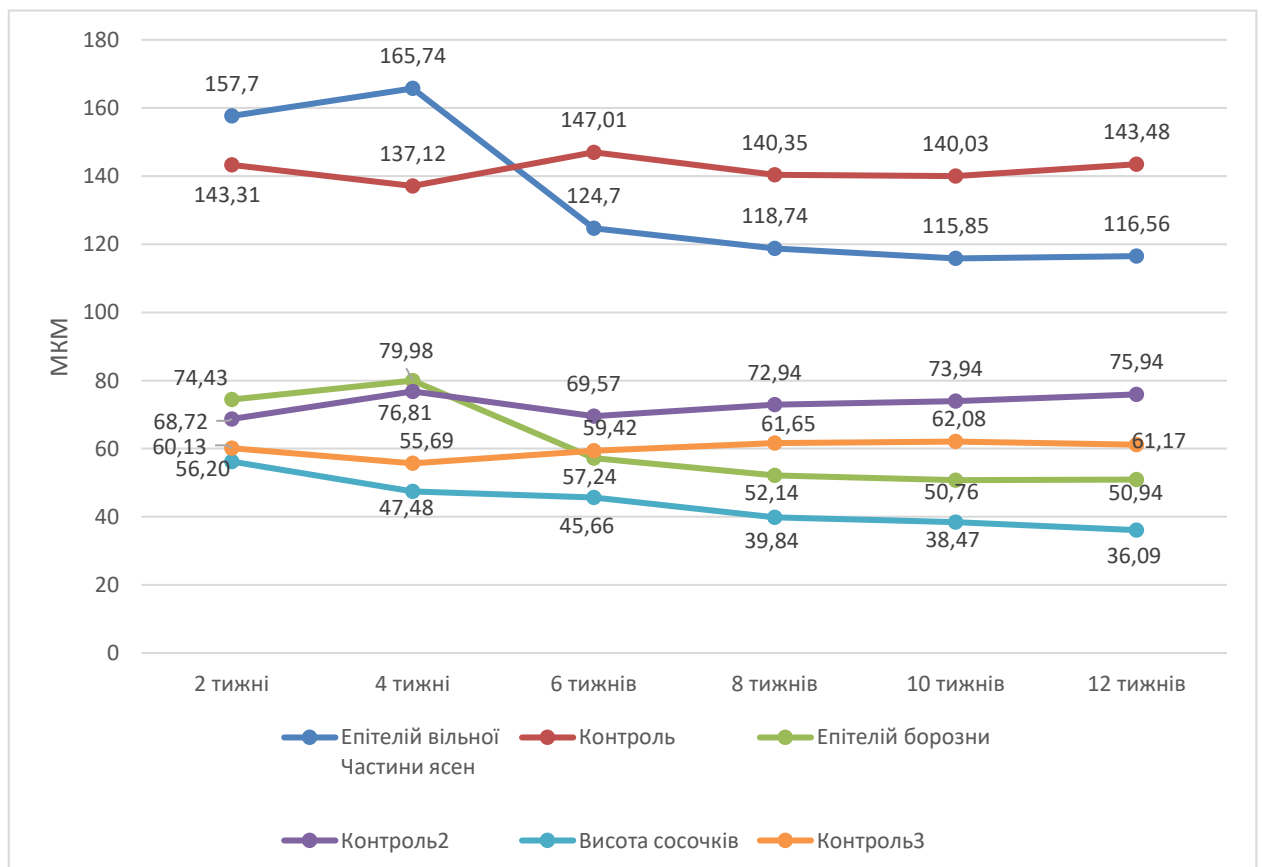


Рис. 4.24. Зміни товщини епітелію ясен і висоти сполучнотканинних сосочків щурів упродовж 12 тижнів опіюданого впливу. **Позначення:** контроль – показники товщини епітелію вільної частини ясен контрольної підгрупи II групи

щурів; контроль 2 – показники товщини епітелію ясенної борозни контрольної підгрупи II групи щурів; контроль 3 – показники висоти сосочків контрольної підгрупи II групи щурів.

Таблиця 4.1

Морфометрична характеристика товщини епітелію ясен та висоти сполучнотканинних сосочків щурів на різних термінах дії опіюїда (M±SD).

Підгрупи	Показник		
	Епітелій вільної частини ясен	Епітелій ясенної борозни	Висота сосочків
2 тижні	157,67±20,97*	74,43±12,44	56,20±4,67*
Контроль	143,31±3,39	68,72±8,59	60,13±5,23
4 тижні	165,74±27,52*	79,98±13,02*^	47,48±4,88*^
Контроль	137,12±14,20	76,81±8,75	55,69±7,31
6 тижнів	124,70±27,02*^	57,24±12,79*^	45,66±7,83*
Контроль	147,01±31,08	69,57±4,86	59,42±2,47
8 тижнів	118,74±27,72*	52,14±10,97*^	39,84±7,22*^
Контроль	140,35±26,09	72,94±7,75	61,65±4,36
10 тижнів	115,85±20,41*	50,76±11,61*	38,47±6,56*
Контроль	140,03±21,67	73,94±6,89	62,08±5,18
12 тижнів	116,56±17,45*	50,94±6,09*	36,09±6,10*
Контроль	143,48±2,35	75,94±3,74	61,17±5,27

Примітки: * – достовірність різниці при порівнянні із контролем; ^ – достовірність різниці при порівнянні із показником попереднього терміну.

Зокрема, через 2 тижні опіюїдного впливу середнє значення товщини епітелію вільної частини ясен достовірно збільшувалося – у 1,1 раза, до (157,67±20,97) мкм, порівняно з контролем мкм, $p < 0,05$ (рис. 4.25). Так само відмічали тенденцію збільшення показника товщини епітелію ЯБ (74,43±12,44) мкм (рис. 4.26), хоча таке збільшення в порівнянні з контрольними тваринами не було підтверджено статистично. А середнє значення висоти спо-

лучнотканинних сосочків ($56,20 \pm 4,67$) мкм достовірно зменшилося у 1,1 раза, порівняно з контролем, різниця достовірна, $p < 0,05$ (рис. 4.27).

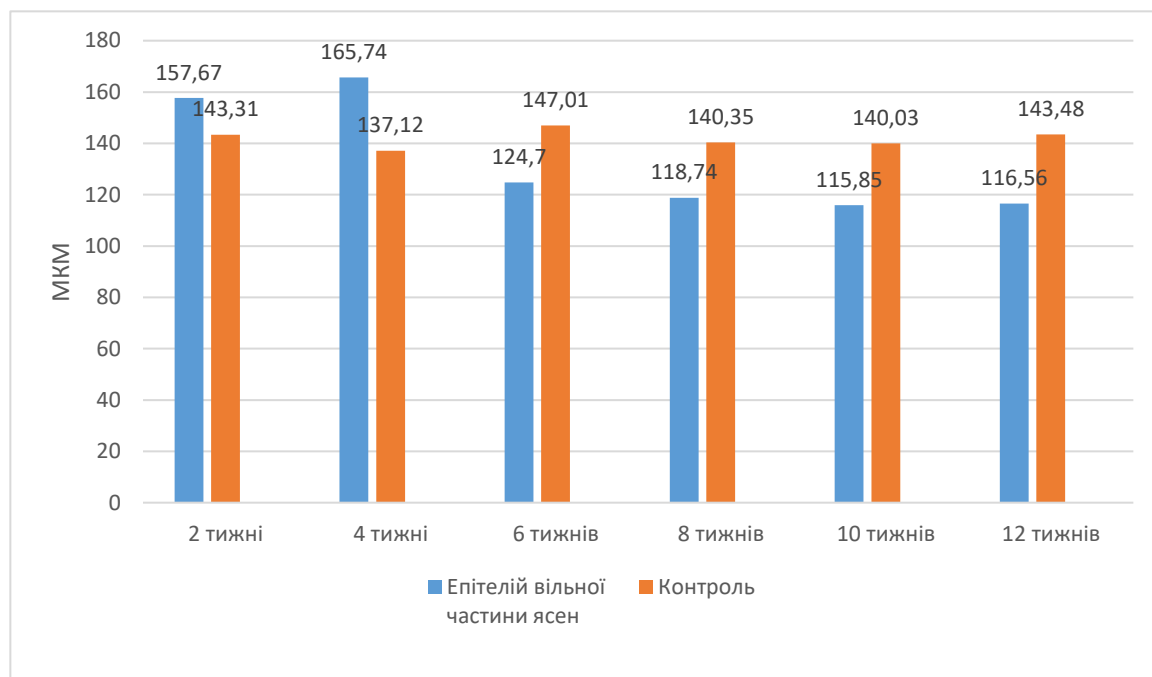


Рис. 4.25. Середні значення товщини епітелію вільної частини ясен щурів упродовж дванадцятитижневого опіїдного впливу.

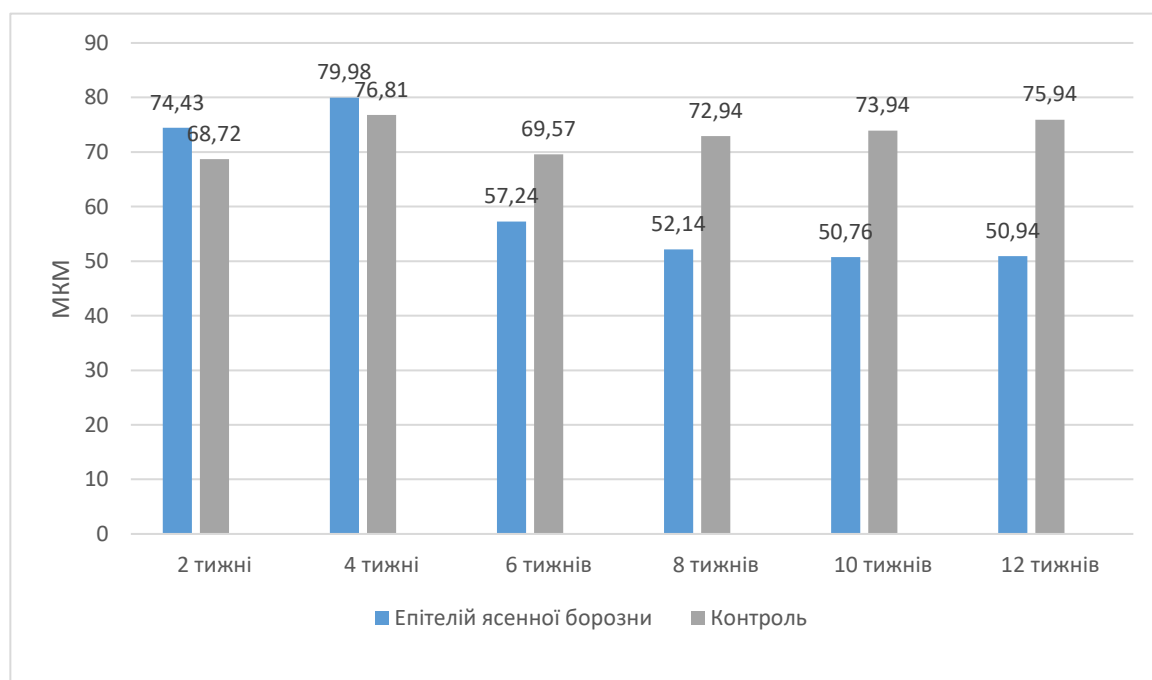


Рис. 4.26. Середні значення товщини епітелію ясенної борозни щурів упродовж дванадцятитижневого опіїдного впливу.

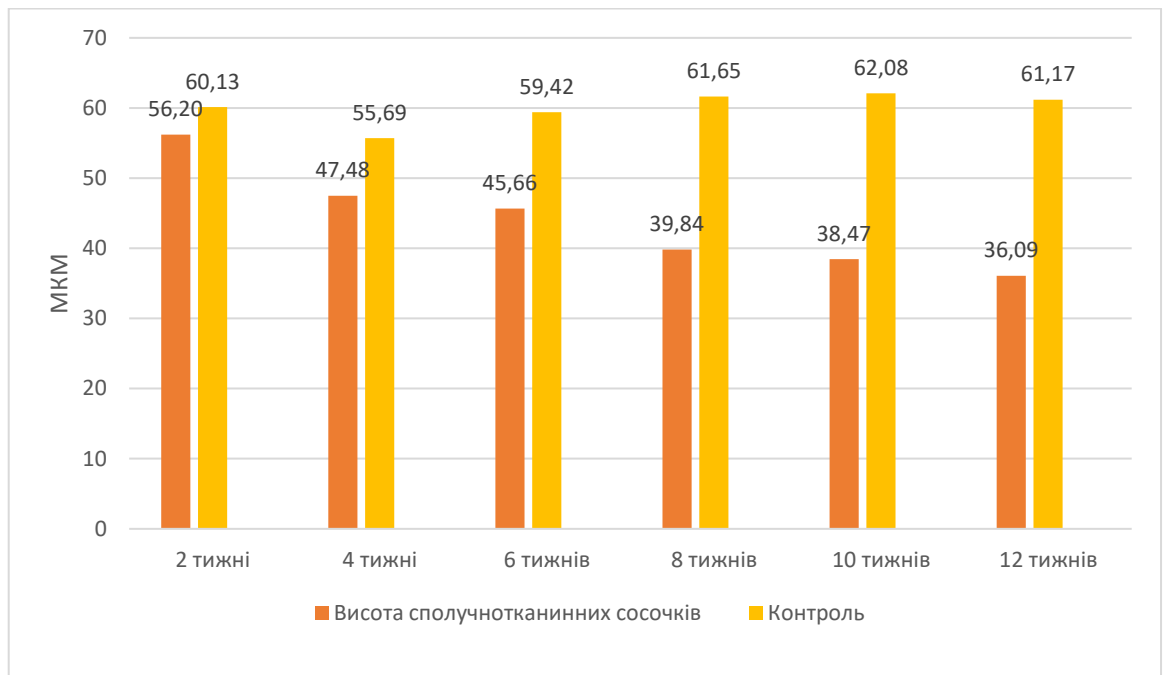


Рис. 4.27. Середні значення висоти сполучнотканинних сосочків щурів упродовж дванадцятитижневого опіюючого впливу.

При морфометричній характеристиці показників мікросудин СТ слизової оболонки ясен відмічено також динаміку змін упродовж 12 тижнів експериментальної дії опіюючого (рис. 4.28, табл. 4.2). Зокрема, на ранніх термінах спостерігали спазм резистивної та дилатацію обмінної і ємнісної ланок, що відповідно супроводжувалося зменшенням показників діаметра артеріол та збільшенням діаметрів капілярів і венул.

Так, наприкінці 2 тижня експериментального опіюючого впливу, показник діаметра артеріол у порівнянні з контрольними тваринами достовірно зменшувався у 1,3 раза до значення $(9,71 \pm 1,05)$ мкм (рис. 4.29). При цьому, показник діаметра просвіту капілярів, який становив $(5,65 \pm 0,68)$ мкм, збільшувався у 1,1 раза, порівняно з контролем (рис. 4.30). Середнє значення діаметра венул на цьому терміні становило $(18,27 \pm 2,65)$ мкм, що у 1,2 раза було більшим, у порівнянні з показником у тварин контрольної підгрупи (рис. 4.31). Усі досліджувані морфометричні показники ланок ГМЦР мали статистичну достовірність змін у порівнянні із середніми значеннями контрольних тварин, $p < 0,05$.

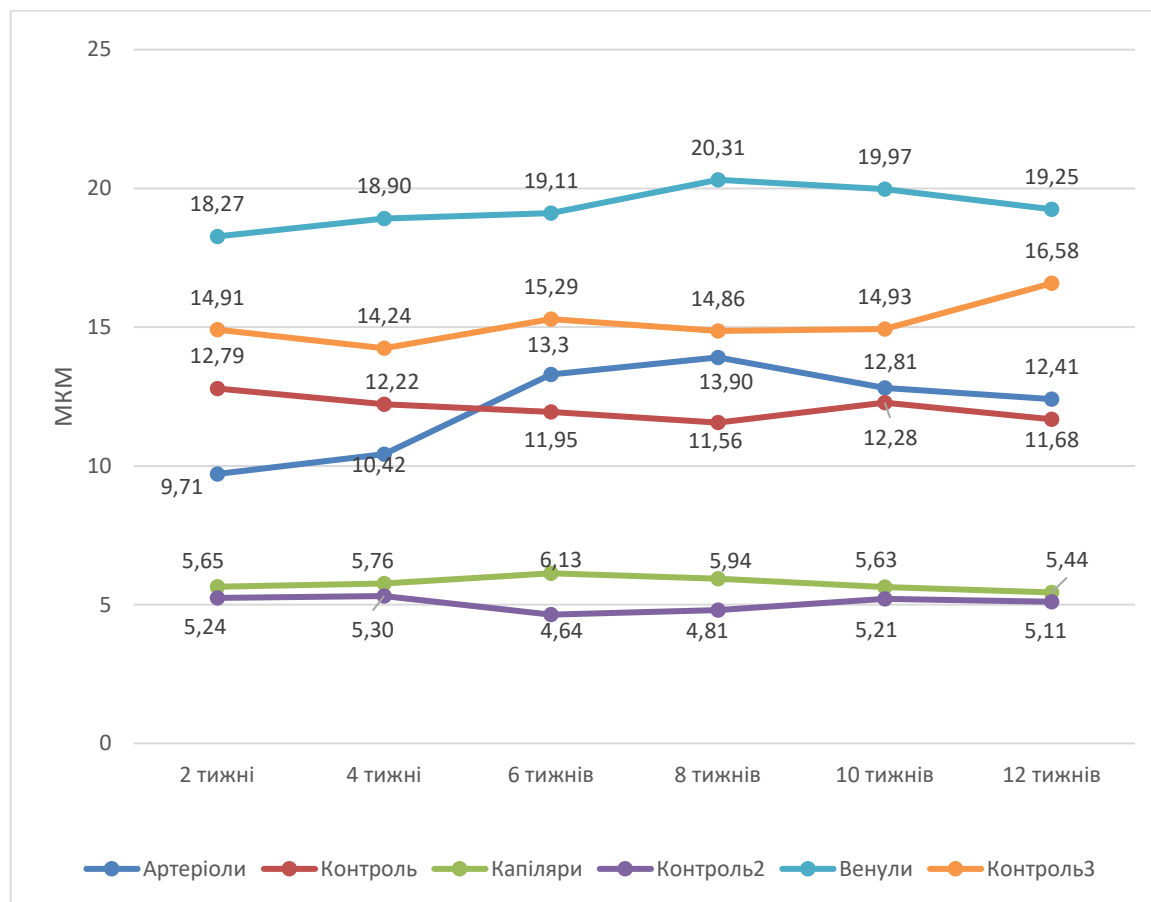


Рис. 4.28. Зміни діаметрів просвітів гемомікросудин слизової оболонки ясен щурів упродовж 12 тижнів опіюдного впливу. **Позначення:** контроль – показники діаметру артеріол контрольної підгрупи II групи щурів; контроль 2 – показники діаметру капілярів контрольної підгрупи II групи щурів; контроль 3 – показники діаметру венул контрольної підгрупи II групи щурів.

4.2.2. Морфометрична характеристика компонентів пародонта щурів через чотири тижні експериментальної дії опіюда.

Морфометричні показники наприкінці 4 тижня опіюдного впливу зберігали динаміку попереднього терміну. Середні значення товщини епітеліальної пластинки вільної частини ясен досягали максимальних показників упродовж експерименту (див. рис. 4.24, див. табл. 4.1). Так, середнє значення товщини епітелію вільної частини ясен ($165,74 \pm 27,52$) мкм достовірно збільшувалося – у 1,2 раза, показник товщини епітелію ЯБ ($79,98 \pm 13,02$) мкм –

у 1,1 раза порівняно з контрольними тваринами, ($p < 0,05$) (див. рис. 4.25 – 4.26). Висота сполучнотканинних сосочків також повторювала динаміку минулого терміну, а саме, зменшувалася – у 1,2 раза до значення $47,48 \pm 4,88$ мкм (див. рис. 4.27), у порівнянні з контролем та попереднім терміном, $p < 0,05$.

Таблиця 4.2

Морфометрична характеристика діаметрів просвітів мікросудин слизової оболонки ясен щурів у різні терміни дії опіюда ($M \pm SD$).

Підгрупи	Показник		
	Артеріоли	Капіляри	Венули
2 тижні	$9,71 \pm 1,05^*$	$5,65 \pm 0,68^*$	$18,27 \pm 2,65^*$
Контроль	$12,79 \pm 0,89$	$5,24 \pm 0,20$	$14,91 \pm 1,89$
4 тижні	$10,42 \pm 1,41^*$	$5,76 \pm 0,76^*$	$18,90 \pm 2,73^*$
Контроль	$12,22 \pm 2,03$	$5,30 \pm 0,60$	$14,24 \pm 1,42$
6 тижнів	$13,30 \pm 2,36^{*\wedge}$	$6,13 \pm 0,80^{*\wedge}$	$19,11 \pm 2,71^*$
Контроль	$11,95 \pm 2,51$	$4,64 \pm 0,65$	$15,29 \pm 0,99$
8 тижнів	$13,90 \pm 1,51^*$	$5,94 \pm 0,63^*$	$20,31 \pm 2,23^{*\wedge}$
Контроль	$11,56 \pm 1,89$	$4,81 \pm 1,25$	$14,86 \pm 1,64$
10 тижнів	$12,81 \pm 1,51^{*\wedge}$	$5,63 \pm 0,58^{*\wedge}$	$19,97 \pm 2,45^*$
Контроль	$12,28 \pm 0,75$	$5,21 \pm 0,89$	$14,93 \pm 0,94$
12 тижнів	$12,41 \pm 1,76^*$	$5,44 \pm 0,51^*$	$19,25 \pm 1,90^*$
Контроль	$11,68 \pm 1,75$	$5,11 \pm 0,55$	$16,58 \pm 1,68$

Примітки: * – достовірність різниці при порівнянні із контролем; ^ – достовірність різниці при порівнянні із показником попереднього терміну.

Експериментальне відтворення опіюдного впливу на ранніх термінах (2 – 4 тижні) зумовлювало реактивні зміни у слизовій оболонці ясен, які проявлялися потовщенням епітеліальної пластинки слизової оболонки ясен та розвитком набрякового процесу у ВПСО, які проявлялися збільшенням показників епітелію ясен та зменшенням середнього значення висоти сполучнотканинних сосочків, що свідчило про повільний розвиток гострого запального процесу.

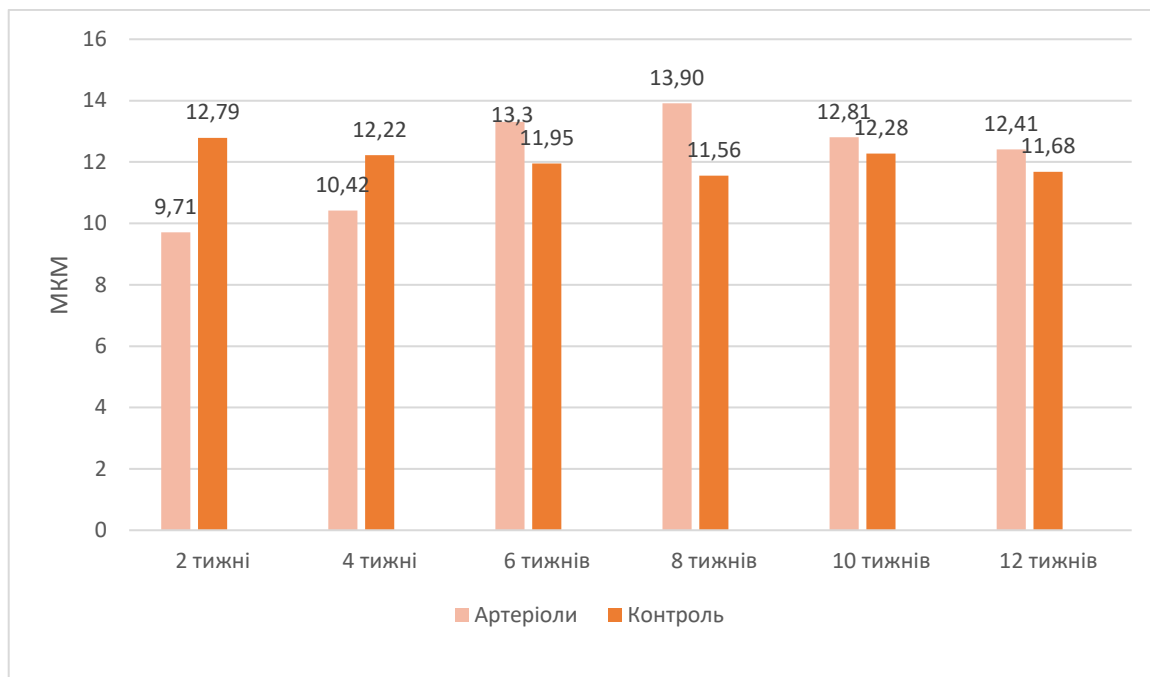


Рис. 4.29. Середні значення діаметра просвіту артеріол слизової оболонки ясен щурів упродовж дванадцятитижневого опіїдного впливу.

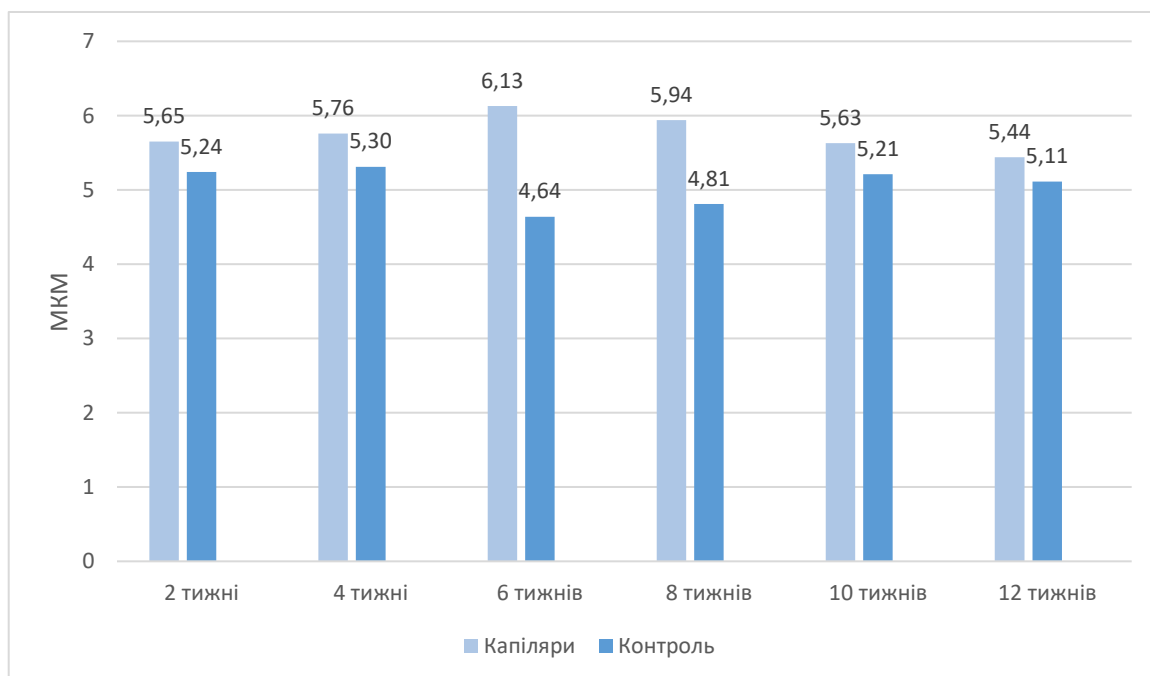


Рис. 4.30. Середні значення діаметра просвіту капілярів слизової оболонки ясен щурів упродовж дванадцятитижневого опіїдного впливу.

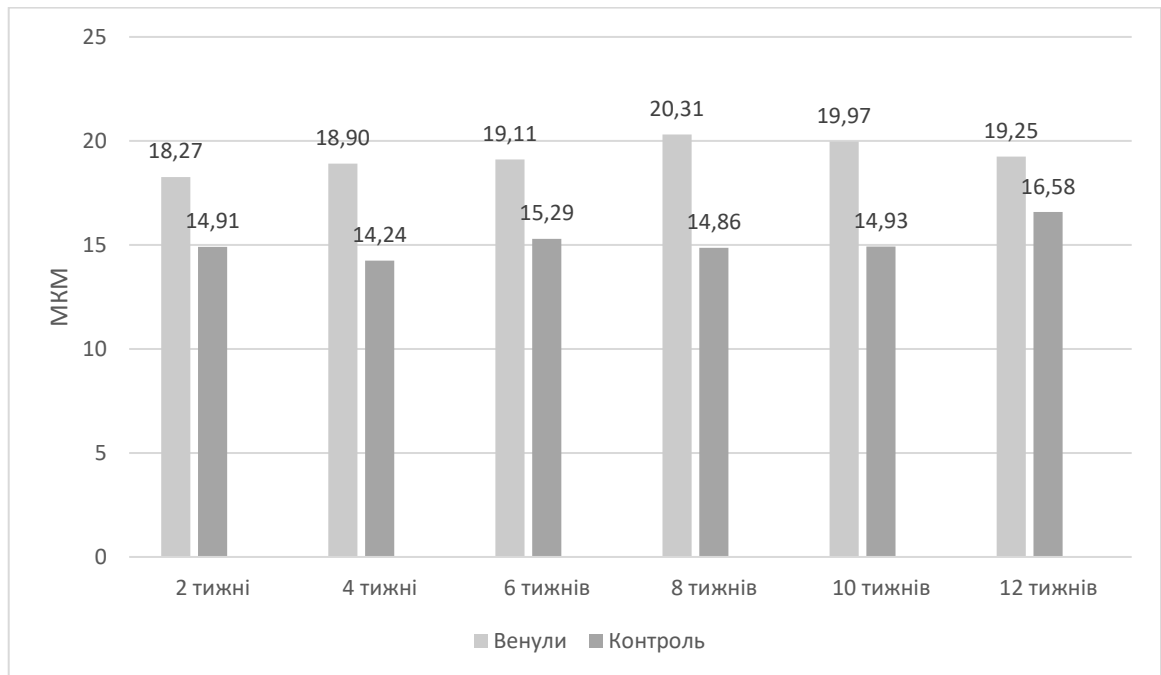


Рис. 4.31. Середні значення діаметра просвіту венул слизової оболонки ясен щурів упродовж дванадцятитижневого опіюючого впливу.

Показники діаметру просвіту компонентів ГМЦР у цій підгрупі не мали вираженої динаміки з попереднім терміном, проте, мали відмінності порівняно з контрольною підгрупою (див. рис. 4.28, див. табл. 4.2). Зокрема, діаметр артеріол ($10,42 \pm 1,41$) мкм збільшувався порівняно з 2-тижневою дією опіюючого (див. рис. 4.29), однак, залишався достовірно меншим у 1,2 раза, в порівнянні з контролем, $p < 0,05$. Діаметри капілярів залишалися на рівні показника попереднього терміну і становили ($5,76 \pm 0,76$) мкм (див. рис. 4.30), однак, збільшувалися – у 1,1 раза, а середні значення діаметра венул ($18,90 \pm 2,73$) мкм збільшувалися у 1,3 раза порівняно з контрольною підгрупою, $p < 0,05$ (див. рис. 4.31). Морфометричні показники при короткотривалій дії НГ характеризувалися реактивними змінами ГМЦР, які проявлялися вазоконстрикторними властивостями резистивної ланки та повільно прогресуючою дилатацією обмінної і ємнісної ланок. Можна зробити припущення, що на ранніх термінах опіюючого впливу були присутні ознаки порушення динамічної рівноваги між відділами

ГМЦР сполучної тканини слизової оболонки ясен, як одна з складових адаптаційно-компенсаторних механізмів.

4.2.3. Морфометрична характеристика компонентів пародонта щурів через шість тижнів експериментальної дії опіюда.

Морфометричні показники через 6 тижнів опіюдного впливу характеризувалися різкою зміною вектору динаміки (див. рис. 4.24, див. табл. 4.1). Середнє значення товщини епітелію вільної частини ясен ($124,70 \pm 27,02$) мкм достовірно зменшувалося у 1,2 раза, у порівнянні з контролем та у 1,3 раза порівняно з попереднім терміном, ($p < 0,05$) (див. рис. 4.25). Подібна тенденція зафіксована і з показником товщини епітелію ЯБ ($57,24 \pm 12,79$), який зменшувався у 1,2 раза мкм порівняно з значенням контрольних тварин та у 1,3 раза, в порівнянні із попереднім терміном (див. рис. 4.26), що було підтверджено статистично при порівнянні як з контролем, так із попереднім терміном ($p < 0,05$). Середнє значення показника висоти сполучнотканинних сосочків ($45,66 \pm 7,83$) мкм зберігало тенденцію до зниження – у 1,3 раза, у порівнянні з контрольною підгрупою, різниця статистично достовірна, $p < 0,05$ (див. рис. 4.27).

Показники діаметрів просвітів ланок ГМЦР у віддалені терміни опіюдного впливу мали виражену динаміку змін (див. рис. 4.28). Наприкінці 6 тижня опіюдного впливу спостерігалася тенденція до збільшення значень діаметрів гемомікросудин (див. табл. 4.2). Так, показник діаметра артеріол ($13,30 \pm 2,36$) мкм збільшувався у порівнянні з контрольною підгрупою – у 1,1 раза та у 1,3 раза порівняно з попереднім терміном експерименту, $p < 0,05$ (див. рис. 4.29). Середнє значення діаметра капілярів ($6,13 \pm 0,80$) мкм зростало у порівнянні з контрольною підгрупою – у 1,3 раза та у 1,1 раза порівняно з попереднім терміном ($p < 0,05$). Діаметри венул залишалися майже на рівні показника попереднього терміну, їхнє середнє значення становило ($19,11 \pm 2,71$) мкм (див. рис. 4.31), проте, зростало у 1,2 раза порівняно з контролем, $p < 0,05$.

Одержані дані гістологічного дослідження підтверджувалися при морфометричній характеристиці складових компонентів слизової оболонки ясен. Якщо на ранніх термінах дії опіюда відмічали тенденцію до збільшення товщини епітеліальної пластинки, то на наприкінці шостого тижня відмічено достовірне зменшення показників товщини епітеліальної пластинки СО ясен. Це можна пояснити ущільненням та значним зменшенням шарів епітеліоцитів. У патогенезі морфологічних змін необхідно виділити також гемодинамічний фактор, який зумовлював інфільтративно-набрякові явища та порушення кровопостачання. Як наслідок розвивалися фіброзні зміни у ВПСО, ознаки стазу, підвищеної проникності стінок судин, діapedезних крововиливів, а також відмічено явища ангиогенезу, що свідчило про незначну активацію пристосувально-компенсаторних процесів на тлі розвитку гіпоксичних явищ в тканинах пародонта за умов тривалої дії опіюда.

4.2.4. Морфометрична характеристика компонентів пародонта щурів через вісім тижнів експериментальної дії опіюда.

Наприкінці 8 тижня експерименту всі морфометричні показники зберігали тенденцію до зниження значень (див. рис. 4.24, див. табл. 4.1). Так, товщина епітеліальної пластинки вільної частини ясен ($118,74 \pm 27,72$) мкм зменшувалася у 1,2 раза порівняно з контролем, $p < 0,05$ (див. рис. 4.25). Товщина епітелію ЯБ ($52,14 \pm 10,97$) мкм мала теж тенденцію до зниження – у 1,4 раза, порівняно з середніми значеннями контрольних тварин та у 1,1 раза, в порівнянні з попереднім терміном, різниця достовірна, $p < 0,05$ (див. рис. 4.26). Зафіксовано і значну динаміку зниження висоти сполучнотканинних сосочків ($39,84 \pm 7,22$) мкм – у 1,5 раза, порівняно з контролем та у 1,1 раза, у порівнянні з попереднім терміном, $p < 0,05$ (див. рис. 4.27).

Показники діаметрів компонентів ГМЦР на цьому терміні фактично не мали суттєвої динаміки з попереднім терміном (див. рис. 4.28). Проте, усі по-

казники діаметра просвіту судин мали статистичну достовірну різницю в порівнянні з відповідними значеннями контрольних тварин (див. табл. 4.2).

Так, діаметр артеріол ($13,90 \pm 1,51$) мкм достовірно збільшувався у 1,2 раза при порівнянні з контрольними тваринами, $p < 0,05$ (див. рис. 4.29). Діаметр капілярів також залишався майже на рівні показників попереднього терміну і становив ($5,94 \pm 0,63$) мкм, проте, у порівнянні з контрольною підгрупою достовірно збільшувався у 1,2 раза, $p < 0,05$ (див. рис. 4.30). Відмічено також достовірне збільшення показника діаметра просвіту венул ($20,31 \pm 2,23$) мкм – у 1,4 раза порівняно з контролем ($p < 0,05$) (див. рис. 4.31).

Тривала дія ОА сприяла розвитку дистрофічних і атрофічних процесів, розростанню і ущільненню СТ, прогресуванню фіброзних явищ. Внаслідок цього відмічали зменшення показників товщини епітеліального шару та збільшення темпу приросту товщини ВПСО, про що свідчило зниження показника висоти сполучнотканинних сосочків, що зумовлювало поступове нівелювання епітеліально-сполучнотканинної межі на гістологічних препаратах. Порушення мікроциркуляції, яке було зумовлено різким збільшенням показників просвіту діаметра судин було також ведучим фактором розвитку фібриноїдного набряку, ознаки якого були найбільш вираженими у периваскулярних ділянках СТ – навколо венул, яким властиво підвищена гідравлічна проникність, що проявлялось дезорганізацією міжклітинної речовини і колагенових волокон та формуванням фібриноїду.

4.2.5. Морфометрична характеристика компонентів пародонта щурів через десять тижнів експериментальної дії опіюїда.

Наприкінці 10-тижневого експериментального опіюїдного впливу зберігалася тенденція морфологічних змін у складових компонентах слизової оболонки ясен (див. рис. 4.24, див. табл. 4.1). Усі морфометричні показники демонстрували незначне зниження, яке не мало статистично доведеної різниці

у порівнянні з попереднім терміном, однак, зберігалася достовірна різниця значень порівняно з контрольними тваринами.

Так, середнє значення товщини епітелію вільної частини дорівнювало ($115,85 \pm 20,41$) мкм, що не мало статистичної відмінності порівняно з попереднім терміном, однак, достовірно зменшувалося – у 1,2 раза при порівнянні з контролем, $p < 0,05$ (див. рис. 4.25). Показники товщини епітелію ЯБ зменшувалися – у 1,4 раза до показника $50,76 \pm 11,61$ мкм, а висота сосочків – у 1,6 раза, до значення ($38,47 \pm 6,56$) мкм (див. рис. 4.26 – 4.27). Обидва показники мали достовірну різницю з відповідними показниками контрольної підгрупи ($p < 0,05$).

Показники діаметрів судин мали незначну динаміку порівняно з попереднім терміном, проте, залишалися достовірно більшими порівняно з значеннями контрольних тварин (див. рис. 4.28, див. табл. 4.2). Зокрема, показник діаметра артеріол ($12,81 \pm 1,51$ мкм) збільшувався у 1,1 раза порівняно з контролем та – у 1,1 раза зменшувався порівняно з попереднім терміном експерименту (див. рис. 4.29). Середнє значення діаметра капілярів, що складало ($5,63 \pm 0,58$) мкм збільшувалося у 1,1 раза порівняно з контролем (див. рис. 4.30). Зміни показників були статистично достовірними, $p < 0,05$. Діаметр венул залишався приблизно на рівні показника попереднього терміну і становив ($19,97 \pm 2,45$) мкм, однак, достовірно збільшувався – у 1,3 раза при порівнянні з відповідними значеннями контрольних тварин, $p < 0,05$ (див. рис. 4.31).

Проведений аналіз морфометричних показників дає можливість стверджувати, що наявні всі ознаки, які визначали прояви запально-дистрофічного процесу у складових компонентах слизової оболонки ясен. Характерною ознакою було прогресування явищ атрофії, які проявлялися достовірним зменшенням середніх значень товщини епітеліальної пластинки СО ясен щурів, а також набряку ВПСО за рахунок підвищеної гідратації СТ, що супроводжувалося зменшенням показника висоти міжепітеліальних сполучнотканинних сосочків. У ланках ГМЦР поглиблювалися зміни архітекtonіки судин. Зміна

діаметрів гемомікросудин формувала нові умови мікроциркуляції та забезпечення кровообігу у слизовій оболонці ясен тварин при дії опіюда. Збільшення морфометричних показників діаметра просвіту капілярів та венул свідчило про застійні явища у ланках ГМЦР та відповідно прогресування гіпоксії у слизовій оболонці ясен тварин, що було важливим чинником порушення трофіки у тканинах пародонта на тлі довготривалої дії опіюдного середника.

4.2.6. Морфометрична характеристика компонентів пародонта щурів через дванадцять тижнів експериментальної дії опіюда.

Відновлення морфометричних показників наприкінці експериментального відтворення хронічного опіюдного впливу не спостерігали. Через 12 тижнів дії опіюда всі середні значення залишалися наближеними до показників попереднього терміну, демонструючи незначну динаміку, де статистично достовірної різниці не виявлено (див. рис. 4.24, див. табл. 4.1). Проте, зберігалася достовірність різниці всіх показників при порівнянні з контрольними тваринами ($p < 0,05$).

Середні значення товщини епітеліальної пластинки вільної частини ясен достовірно зменшувалися у 1,2 раза до показника ($116,56 \pm 17,45$) мкм, товщини епітелію ЯБ ($50,94 \pm 6,09$) мкм – у 1,5 раза, при порівнянні з відповідними показниками контрольних тварин, $p < 0,05$ (див. рис. 4.25 – 4.26). Показник висоти сполучнотканинних сосочків зменшувався – у 1,7 раза, до значення ($36,09 \pm 6,10$) мкм, $p < 0,05$ (див. рис. 4.27).

Показники діаметрів компонентів ГМЦР на цьому терміні не мали суттєвої динаміки у порівнянні із попереднім терміном, проте, залишалися достовірно більшими за відповідні значення контрольних тварин (див. рис. 4.28, див. табл. 4.2). Так, середні значення діаметра просвіту артеріол ($12,41 \pm 1,76$) мкм та капілярів ($5,44 \pm 0,51$ мкм) достовірно збільшувалися – у 1,1 раза, у порівнянні з аналогічними значеннями контрольної підгрупи, $p < 0,05$ (див. рис. 4.29 – 4.30). Діаметр венул також залишився приблизно на рівні показника по-

переднього терміну і становив $(19,25 \pm 1,90)$ мкм (див. рис. 4.31), проте, у 1,2 раза збільшувався порівняно з контролем ($p < 0,05$).

На основі проведених гістологічних і морфометричних досліджень встановлено, що довготривала дія ОА призводила до дистрофічних і атрофічних явищ та розвитку некротичних змін у складових компонентах ясен. Зменшення показників товщини епітеліальної пластинки СО ясен відмічали в динаміці на віддалених та пізніх термінах опіювального впливу, що свідчило про прогресування атрофії. Явища гіпергідратації у ВПСО, які проявлялися зменшенням середніх значень висоти сполучнотканинних сосочків відмічали упродовж усього експерименту, а саме, на ранніх, віддалених і пізніх термінах експериментального опіювального впливу.

Морфометричні зміни середніх значень мікросудин відображали дисциркуляторні розлади, які проявлялися порушенням динамічної рівноваги між ланками ГМЦР. Виявлені зміни показників відображали гістологічну картину розвитку та прогресування запального процесу у складових компонентах пародонта, де на мікроструктурному рівні у мікросудинах визначали ознаки стазу, «сладж-феномену», крововиливи на значних ділянках, що було зумовлено порушенням реологічних властивостей крові та як наслідок, порушення мікроциркуляції та трофіки пародонта. Збільшення показників діаметрів судин на пізніх термінах опіювального впливу негативно впливало на процес регульованого надходження крові у всіх ланках ГМЦР. Порушення пропускної здатності обмінної і ємнісної ланок, що відображалось збільшенням показників діаметру капілярів і венул призводило до ремоделювання мікросудин та формування застійних явищ, які патогенетично обумовлювали явища гіпоксії та ішемії у слизовій оболонці ясен, а також створювало умови прогресування морфологічних змін у тканинах пародонта.

4.3. Ультраструктурна організація тканин пародонта щурів на ранніх, віддалених і пізніх термінах опіоїдного впливу

4.3.1. Ультраструктурна організація тканин пародонта щурів через два тижні експериментальної дії опіоїда.

Проведені електронномікроскопічні дослідження показали, що через 2 тижні опіоїдного впливу розвивалися реактивні зміни у структурних компонентах пародонта.

Субмікроскопічно в епітеліальній пластинці вільної і прикріпленої частин ясен спостерігали реорганізація епітеліоцитів (рис. 4.32). У клітинах базального шару вільної частини ясен ядра включали осміофільні ділянки гетерохроматину, ядерця невеликі, компактні. Каріолема мала окремі інвагінації, перинуклеарні простори місцями розширювалися.

У цитоплазмі таких клітин відмічали пошкоджені органели. Більшість мітохондрій були набряклими, мали електронносвітлий матрикс, подекуди у вигляді різних за розмірами вакуолеподібних структур. У гіалоплазмі погано контурувалися тонофіламенти, частина була гомогенізованими. Плазмолемі на окремих ділянках були нечіткими, порушувалися напівдесмосомні контакти з БМ. Відмічали нерівномірне розширення міжклітинних просторів та руйнування контактів між епітеліоцитами (див. рис. 4.32 А).

Епітеліоцити остистого і зернистого шарів також мали зміни структури ядра і цитоплазми. Ядра виглядали зменшеними за площею, інвагінації каріолеми, у каріоплазмі особливо клітин зернистого шару багато осміофільних ділянок гетерохроматину. У цитоплазмі таких епітеліоцитів – різних розмірів, іноді крупні грудки кератогіаліну. Порушувалися десмосомні контакти.

Ультраструктурні дослідження епітелію ЯБ також виявили зміни його клітин. Відмічали просвітлені ділянки цитоплазми частини епітеліоцитів базального і шипуватого шарів, яка включала пошкоджені ультраструктури. Яд-

ра поверхневих шарів мали інвагінації каріолеми, а цитоплазма вакуолеподібні структури (див. рис. 4.32 Б).

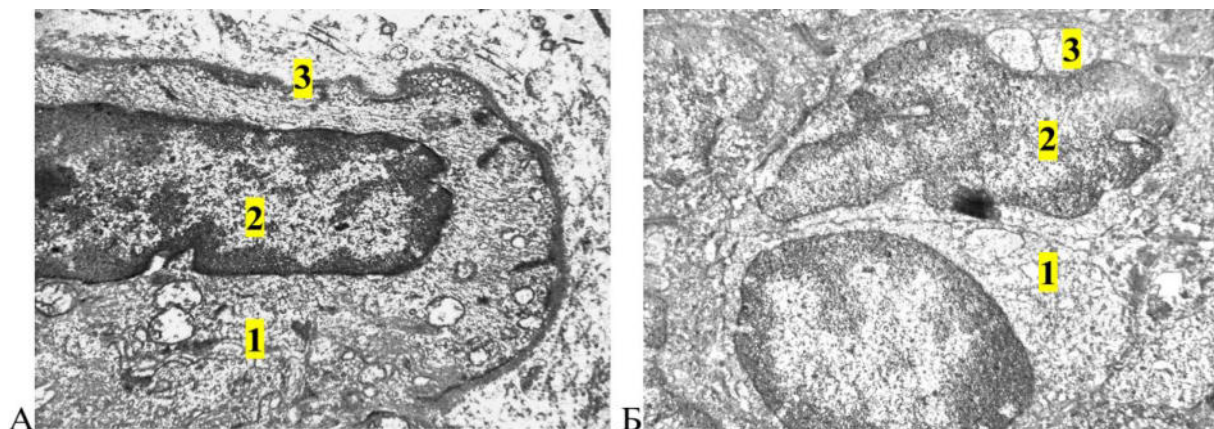
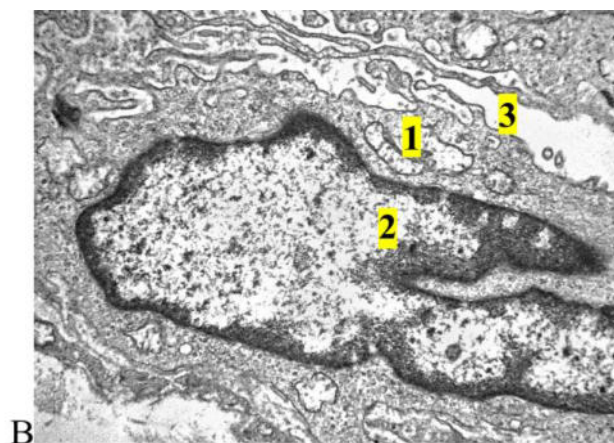


Рис. 4.32. Ультраструктура епітеліальної пластинки ясен щурів через два тижні введення опіюда.

А. 1 – цитоплазма епітеліоцита базального шару епітелію вільної частини ясен, 2 – ядро, 3 – базальна мембрана. Зб. $\times 12000$.

Б. 1 – просвітлені ділянки цитоплазми епітеліоцита ясенної борозни, 2 – ядро з інвагінаціями каріолеми, 3 – вакуолеподібні структури. Зб. $\times 9000$.



В. 1 – пошкоджена мітохондрія епітеліоцита прикріпленої частини ясен, 2 – ядро з глибокою інвагінацією каріолеми, 3 – розширений міжклітинний простір. Зб. $\times 12000$.

Міжклітинні контакти нечітко контурувалися, локально розширювалися міжклітинні простори. Через 2 тижні дії опіюда субмікроскопічно встановлені ознаки реорганізації епітелію прикріпленої частини ясен тварин. Епітеліоцити мали подовгастої форми ядра з глибокими інвагінаціями каріолеми, гетерохроматин локалізувався біля ядерної оболонки. У цитоплазмі спостерігали гіпертрофовані з просвітленим матриксом мітохондрії. Характерні розширені міжклітинні простори, у яких відмічали довгі цитоплазматичні вирости (див. рис. 4.32 В)

Субмікроскопічно встановлено зміни структур періодонту (рис. 4.33). Колагенові волокна зберігали пучкове розташування, проте частково фрагментувалися. Спостерігали помірне просвітлення аморфного компоненту міжклітинної речовини СТ. Фібробласти і фіброцити мали неправильної форми ядра, з інвагінаціями каріолеми, в яких значну площу займав осміофільний гетерохроматин. У цитоплазмі – пошкоджені органели, розширені каналці ендоплазматичної сітки, мітохондрії з просвітленим матриксом (див. рис. 4.33). У складі періодонту відмічали дегрануляцію базофілів, їх гранули мали неоднакову електронну щільність, частина їх розташовувалася за межами плазмолеми.

Проведені електронномікроскопічні дослідження слизової оболонки ясен тварин дали змогу встановити реактивні зміни у ланках ГМЦР (рис. 4.34). Кровоносні капіляри у цей термін досліду мали кровонаповнені просвіти, заповнені переважно еритроцитами. У цитоплазмі ендотеліоцитів відмічали просвітлені неширокі ділянки, де відмічали багато піноцитозних пухирців, кавеол, присутніми були вакуолі. У біля ядерній частині цитоплазми органел було небагато, частина були деструктивно зміненими.

Короткі каналці ендоплазматичної сітки - розширені, мітохондрії з електроннопрозорим матриксом, ядра виглядали збільшеними за площею, в них переважав еухроматин. БМ – хвиляста, місцями нечітко контурувалася. Відмічався периваскулярний набряк, у пухкій сполучній тканині адвентиції

збільшувався вміст аморфного компонента (див. рис. 4.34 А). Субмікроскопічні зміни венул проявлялися кровонаповненням просвітів, просвітленням цитоплазми ендотеліоцитів, деструкцією в ній органел. Окремі ендотеліоцити випинали у просвіт судин, мали осміофільні ядра, нерівномірний перинуклеарний простір, а в цитоплазмі різних розмірів вакуолі та електроннощільні вclusions. БМ - потовщена, погано контурувалася, периваскулярні простори були дещо розширеними (див. рис. 4.34 Б).

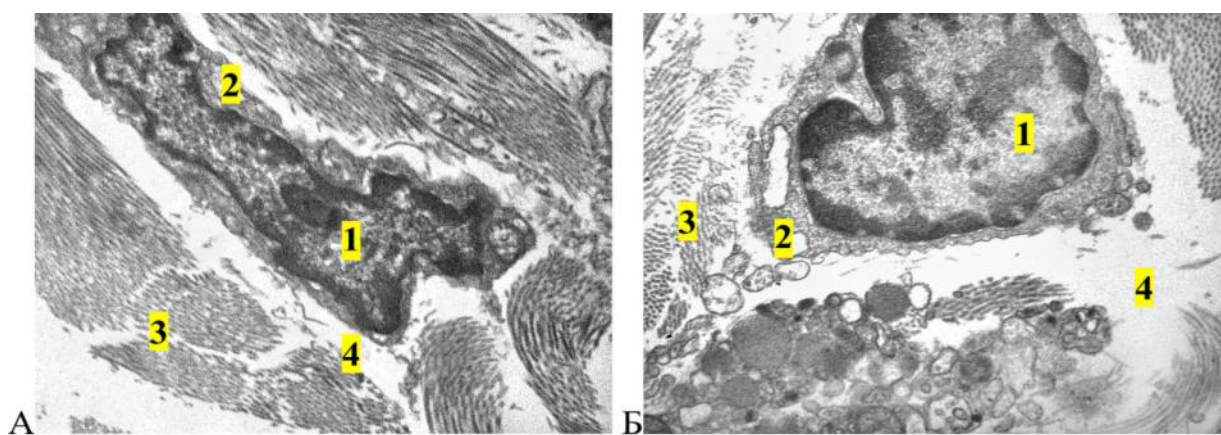


Рис. 4.33. Ультраструктура періодонту щурів через два тижні введення опіюїда.

А. 1 – ядро фіброцита, 2 – цитоплазма фіброцита, 3 – пучок колагенових волокон, 4 – електронно-світлий аморфний компонент. Зб. x15000.

Б. 1 – ядро фіброцита, 2 – цитоплазма фіброцита, 3 – пучок колагенових волокон, 4 – набряк сполучної тканини. Зб. x15000.

4.3.2. Ультраструктурна реорганізація тканин пародонта щурів через чотири тижні експериментальної дії опіюїда.

При електронномікроскопічних дослідженнях через 4 тижні опіюїдного впливу встановлено наростання змін в епітелії ясен (рис. 4.35, 4.36). У вільній частині ясен спостерігали просвітлення цитоплазми базального шару епітеліоцитів. Зменшувалася її електронна щільність, візуалізували безструктурні ділянки, погано контурувалися тонофіламенти, частина їх була лізована. У не-

значній кількості відмічали мітохондрії, вони були гіпертрофованими, з електронно-світлим матриксом, подекуди із зруйнованими кристами. Більшість ядер мали світлу каріоплазму, мало рибосомальних гранул та відсутність ядерець. Каріолема ядер була нерівною, з окремими інвагінаціями, перинуклеарний простір місцями нечітко візуалізувався. За рахунок локальних розширень міжклітинних просторів ушкоджувалися міжклітинні контакти (див. рис. 4.35 А). В цей термін досліджу субмікроскопічно встановлено зростання кератозу. В цитоплазмі епітеліоцитів остистого і зернистого шарів виявляли злипання тонофіламентів у пучки, що мали підвищену осміюфільність.

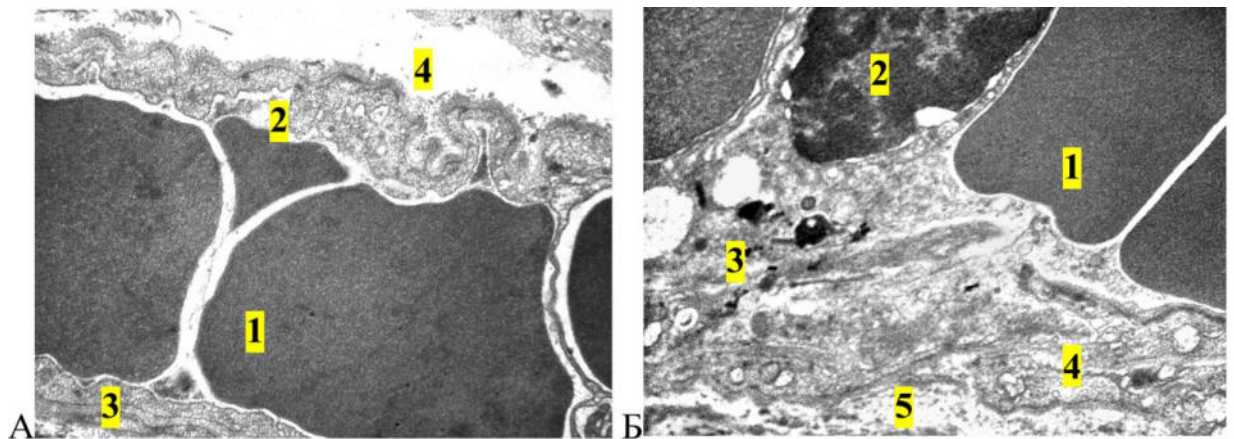


Рис. 4.34. Ультраструктура кровоносних судин власної пластинки слизової оболонки ясен шурів через два тижні введення опіюда.

А. 1 – просвіт гемокапіляра з еритроцитами, 2 – цитоплазма ендотеліоцита, 3 – базальна мембрана, 4 – периваскулярний простір. Зб. x12000.

Б. 1 –широкий просвіт венули з еритроцитами, 2 – ядро, 3 – цитоплазма ендотеліоцита, 4 – базальна мембрана; 5 – периваскулярний простір. Зб. x12000.

У цитоплазмі клітин зернистого шару багато електроннощільних включень кератогіаліну. Ядра епітеліоцитів невеликих розмірів, каріолема із значною кількістю інвагінацій. Десмосомні контакти місцями нечітко структуровані, осміюфільні (див. рис. 4.35 Б). У епітеліоцитах ЯБ визначали неправиль-

ної форми ядра, глибокі інвагінації каріолеми. У цитоплазмі клітин базального і шипуватого шарів виявляли електронноосвітлі безструктурні ділянки цитоплазми, пошкоджені органели, мітохондрії зі світлим матриксом і залишками крист, тонофіламенти фрагментовані, місцями лізовані. Міжклітинних контактів визначалося небагато, плазмолемі клітин нечітко контурувалися (див. рис. 4.36 А). Субмікроскопічно в епітелії прикріпленої частини ясен виявляли клітини плоскої форми, з подовгастими ядрами і глибокими інвагінаціями каріолеми. Осміюфільні ділянки гетерохроматину локалізувалися переважно біля ядерної оболонки. У цитоплазмі відмічали поодинокі мітохондрії з просвітленим матриксом і редукованими кристами. Міжклітинні простори широкі, де спостерігали цитоплазматичні вирости і їх фрагменти (див. рис. 4.36 Б).

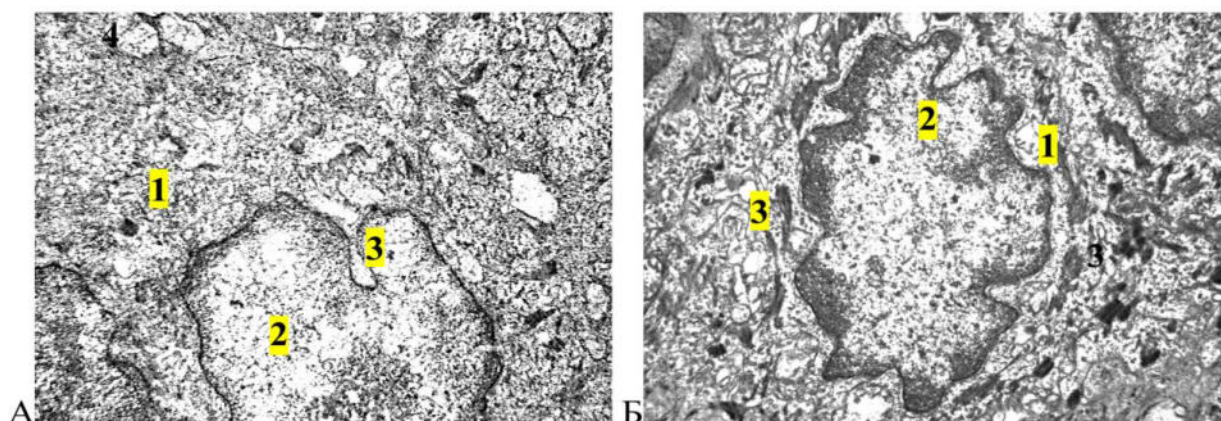


Рис. 4.35. Ультраструктура епітелію вільної частини ясен щурів через чотири тижні введення опіюда.

А. 1 – цитоплазма епітеліоцита базального шару, 2 – ядро, 3 – інвагінація каріолеми, 4 – пошкоджені мітохондрії. Зб. х9000.

Б. 1 – цитоплазма епітеліоцита остистого шару, 2 – ядро з інвагінаціями каріолеми, 3 – пучки тонофіламентів. Зб. х9000.

Субмікроскопічно виявляли наростання змін у компонентах періодонту. У складі пучків порушувалося упорядковане розташування колагенових волокон, які частково фрагментувалися, візуалізували просвітлення аморф-

ного компоненту міжклітинної речовини СТ. Ядра фібробластів неправильної форми за рахунок значних інвагінацій каріолеми. У каріоплазмі значна кількість гетерохроматину. Цитоплазма набувала гомогенного вигляду, містила незначну кількість органел (рис. 4.37 А). У фіброцитах також спостерігали змінені ядра, інвагінації каріолеми, у каріоплазмі переважав гетерохроматин. Навколо фіброцитів розташовувалися фрагментовані пучки колагенових волокон та електронносвітла аморфна міжклітинна речовина СТ (див. рис. 4.37 Б). Каріолема мала неглибокі інвагінації, розширені перинуклеарні простори. У цитоплазмі базофілів відмічали периферійно розташовані світлі вакуолі (див. рис. 4.37 В). В цитоплазмі визначали пошкоджені і набряклі мітохондрії, де на ряді зрізів виявляли ділянки електронносвітлого матриксу і залишки крист.

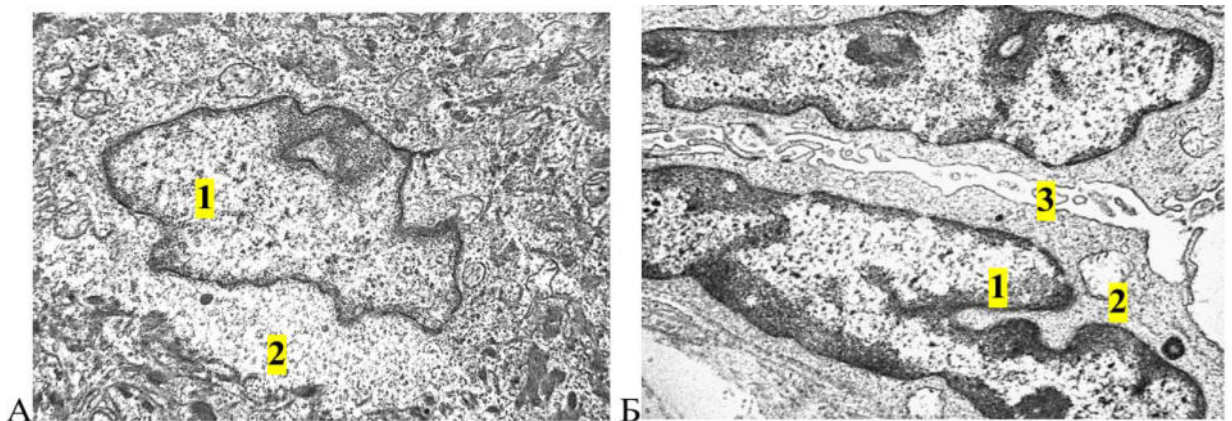


Рис. 4.36. Ультраструктура епітеліальної пластинки ясен щурів через чотири тижні введення опіюда.

А. 1 – неправильної форми ядро епітеліоцита ясенної борозни, 2 – електронносвітла, безструктурна ділянка цитоплазми. Зб. x9000.

Б. 1 – подовгасте з інвагінаціями ядро епітеліоцита прикріпленої частини ясен, 2 – мітохондрія; 3 – міжклітинний простір. Зб. x12000.

Електронномікроскопічні дослідження слизової оболонки ясен тварин також показали, що наростали зміни в судинах ГМЦР. Багато крово-

носних капілярів мали широкі, кровонаповнені просвіти, заповнені переважно еритроцитами. В ендотеліоцитах виявляли осміофільні ядра, у каріоплазмі яких переважав гетерохроматин. У просвітлених цитоплазматичних ділянках ендотеліальних клітин визначали малу кількість піноцитозних пухирців та кавеол, візуалізували вакуолеподібні структури. БМ місцями значно потовщувалася, погано контурувалася. У розширеному периваскулярному просторі спостерігали адвентиційні клітини з пікнотичними, осміофільними ядрами та вакуолеподібними органелами (рис. 4.38 А). Ультраструктурна дезорганізація венул проявлялася повнокров'ям, деструкцією органел та просвітленням цитоплазми ендотеліоцитів. БМ нечітко контурувалася з нерівномірними ділянками потовщення (див. рис. 4.38 Б).

4.3.3. Ультраструктурна реорганізація тканин пародонта щурів через шість тижнів експериментальної дії опіюда.

В епітеліальній пластинці слизової оболонки ясен тварин через 6 тижнів опіюдного впливу спостерігали виражені ультраструктурні зміни (рис. 4.39). В епітелії вільної частини ясен у клітинах базального шару відмічали суттєво змінені ядра, неправильної форми за рахунок значних інвагінацій каріолеми. У світлій каріоплазмі спостерігали незначну кількість рибосомальних гранул та відсутність ядерцець. Каріолема ядер місцями нечітко контурувалася, перинуклеарний простір незначних розмірів, вогнищево розширювався. Цитоплазма епітеліоцитів базального шару була об'ємною, з безструктурними ділянками, де нечітко контурувалися тонофіламенти. Проте відмічали їх щільне розташування пучками. Мітохондрій було небагато, вони мали електронноосвітлий матрикс та мало крист. Міжклітинні контакти були нечіткими, міжклітинні простори нерівномірно розширеними (див. рис. 4.39 А).

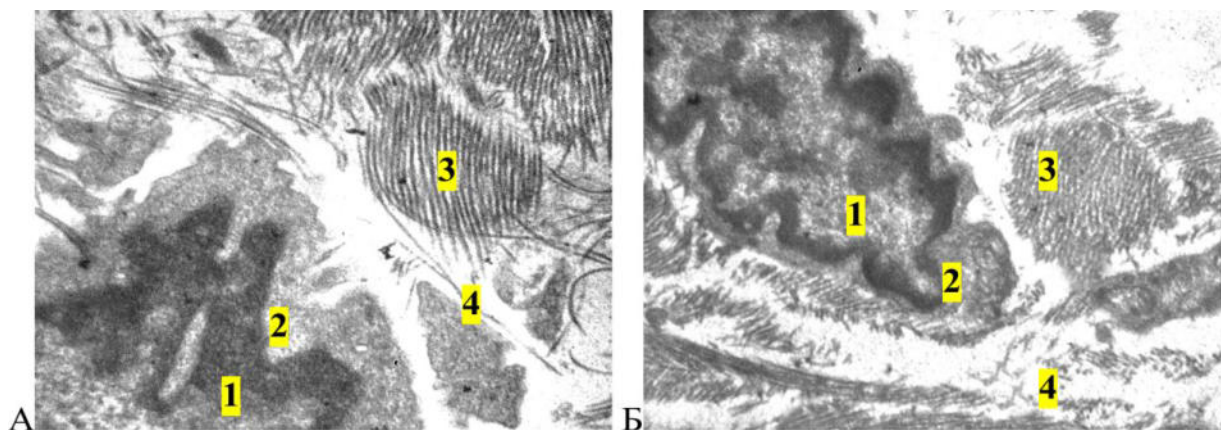
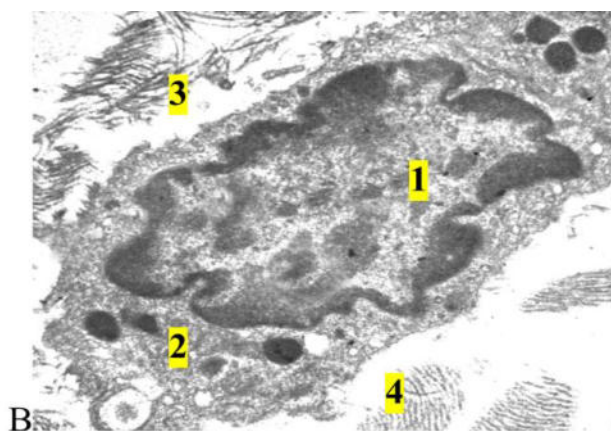


Рис. 4.37. Ультраструктура періодонту щурів через чотири тижні введення опіюда.

А. 1 – ядро, 2 – цитоплазма фібробласта, 3 – пучок колагенових волокон, 4 – набряк сполучної тканини. Зб. x15000.

Б. 1 – ядро фібробласта, 2 – цитоплазма, 3 – пучок колагенових волокон, 4 – набряк сполучної тканини. Зб. x15000.



В. 1 – ядро, 2 – цитоплазма тканинного базофіла, 3 – фрагментовані колагенові волокна, 4 – набряк сполучної тканини. Зб. x12000.

У більшості епітеліоцитів ЯБ порушувалися структурні компоненти ядер. Характерними ознаками були зміна їх форми, нерівності каріолеми з утворенням глибоких інвагінацій. Каріоплазма – нерівномірної електронної щільності, відмічали світлі ділянки та підвищення осміофілії. Ядерця переважно відсутні, або присутні їх невеликі фрагменти. У цитоплазмі клітин ба-

зального шару виявляли пошкоджені органели, мітохондрії зі світлим матриксом і залишками крист. Відмічали також незначну кількість тонофіламентів, які були фрагментовані, або лізовані. Міжклітинні контакти були нечіткими, нерівномірно розширювалися міжклітинні простори. У цитоплазмі клітин шипуватого шару визначали осміофільні скупчення, що утворились внаслідок підвищення кератинізації (див. рис. 4.39 Б). У клітинах епітелію прикріпленої частини ясен виявляли ядра з глибокими інвагінаціями та локалізацію гетерохроматину біля каріолеми. Міжклітинні простори були нечіткими і широкими (див. рис. 4.39 В).

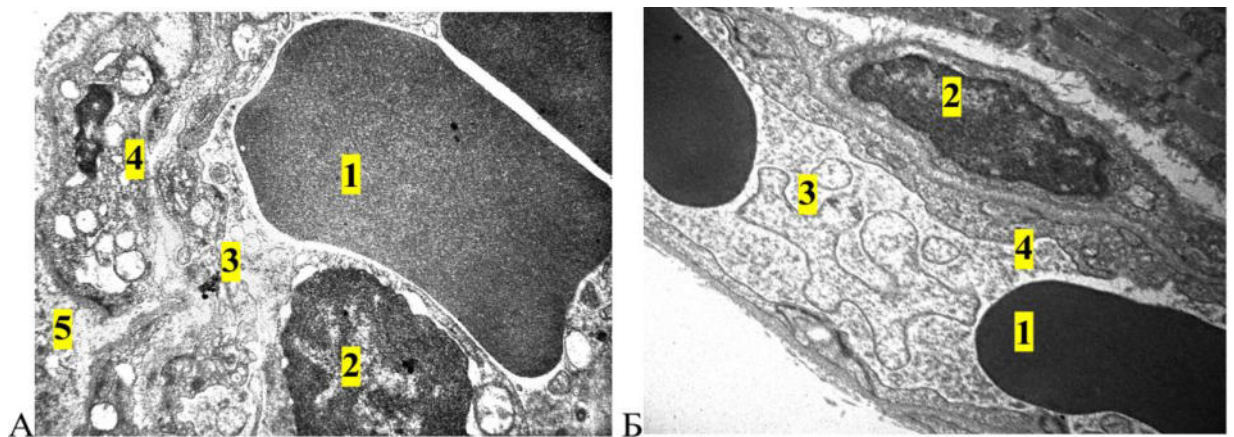


Рис. 4.38. Ультраструктура кровоносних судин ясен щурів через чотири тижні введення опіюда.

А. 1 – просвіт гемокапіляра з еритроцитами, 2 – ядро ендотеліюцита, 3 – цитоплазма ендотеліюцита, 4 – базальна мембрана, 5 – периваскулярний простір. Зб. x12000.

Б. 1 – розширений просвіт венули з еритроцитами, 2 – ядро, 3 – цитоплазма ендотеліюцита, 4 – базальна мембрана. Зб. x12000.

Ультраструктурні дослідження періодонту виявили виражені зміни його компонентів. У складі пучків порушувалося упорядковане розшарування колагенових волокон, спостерігалася їх фрагментація, а також просвітлення аморфного компоненту міжклітинної речовини СТ (рис. 4.40 А). Значно змінювалася ультраструктура фібробластів. Їх ядра мали нечіткі контури каріолеми, у каріоплазмі значну площу займав гетерохроматин. У цитоплазмі

відмічали значну кількість пошкоджених органел, нерівномірно потовщені і фрагментовані каналці ендоплазматичної сітки, цистерни комплексу Гольджі. Мітохондрії були набряклими, зі світлим матриксом та зруйнованими кристалами, візуалізували первинні і вторинні лізосоми (див. рис. 4.40 Б).

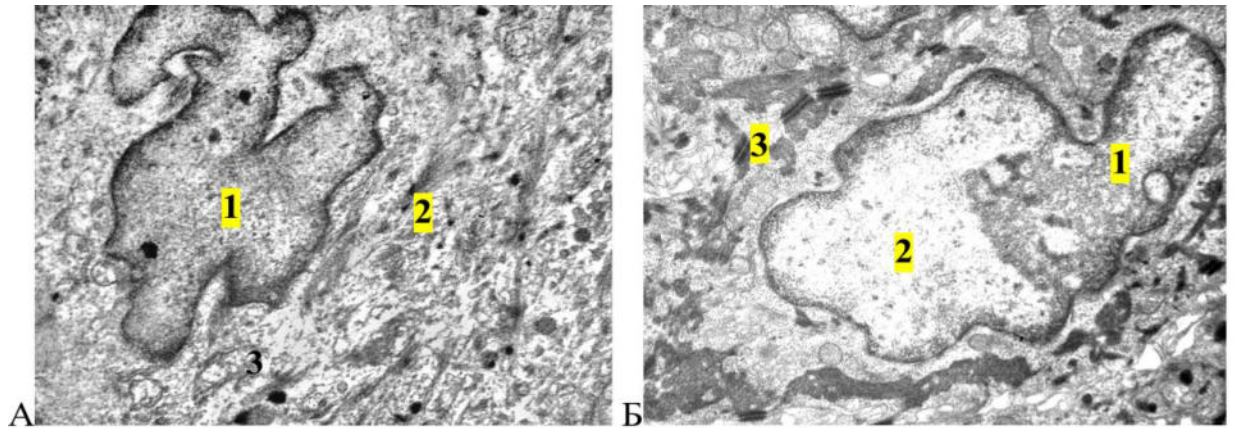
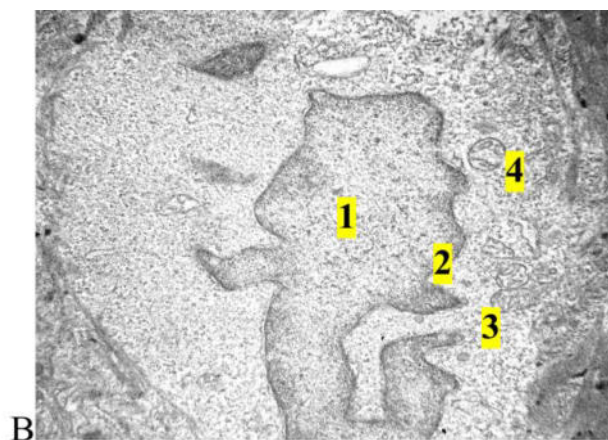


Рис. 4.39. Ультраструктура епітеліальної пластинки ясен шурів через шість тижнів введення опіюда.

А. 1 – ядро епітеліоцита неправильної форми з інвагінаціями у базальному шарі вільної частини ясен, 2 – цитоплазма з пучками тонofilamentів, 3 – мітохондрія. Зб. $\times 12000$.

Б. 1 – неправильної форми ядро епітеліоцита ясенної борозни, 2 – електронноsvітла ділянка каріоплазми, 3 – осміofільні вклучення у цитоплазмі. Зб. $\times 9000$.



В. 1 – ядро епітеліоцита базального шару прикріпленої частини ясен, 2 – інвагінація каріолеми, 3 – цитоплазма епітеліоцита, 4 – пошкоджені мітохондрії. Зб. $\times 9000$.

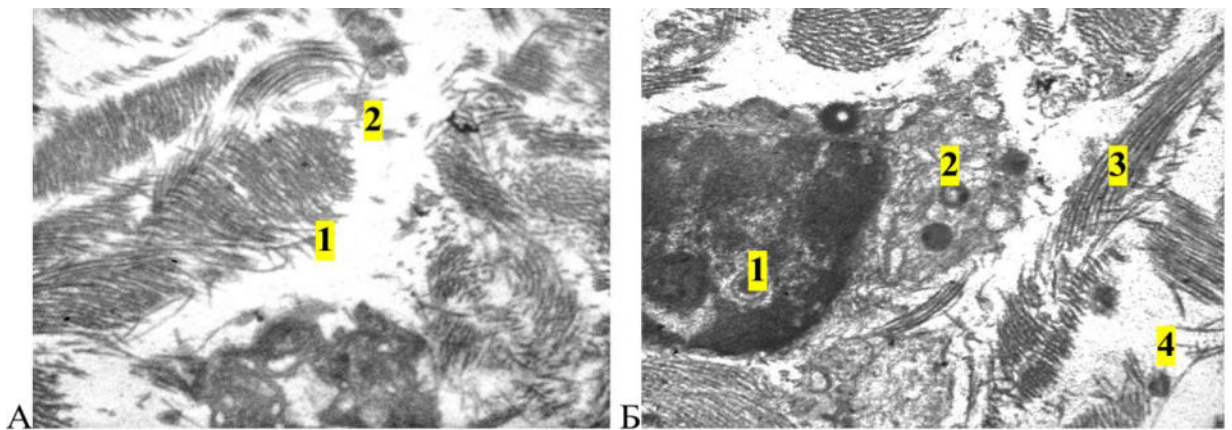


Рис. 4.40. Ультраструктура періодонту щурів через шість тижнів введення опіюда.

А. 1 – змінені пучки колагенових волокон; 2 – набряк сполучної тканини. Зб. x17000.

Б. 1 – осміофільна каріоплазма ядра; 2 – змінена цитоплазма фіброблеста; 3 – пучок колагенових волокон; 4 – набрякла сполучна тканина. Зб. x15000.

При електронномікроскопічних дослідженнях слизової оболонки ясен тварин виявляли також значні зміни структурних компонентів ГМЦР. В розширених кровонаповнених просвітах гемокапілярів відмічався «сладж-феномен». Ядра ендотеліоцитів приймали неправильну форму внаслідок інвагінацій каріолеми, у каріоплазмі спостерігали скупчення гетерохроматину. У цитоплазмі клітин візуалізували гомогенні, безструктурні ділянки, з зруйнованими органелами. У цитоплазматичних ділянках ендотелію відмічали нечисельні піноцитозні пухирці. БМ була нерівномірною, місцями потовщеною, з нечіткими контурами. Периваскулярні простори розширювалися внаслідок набряку адвентиції (рис. 4.41 А).

Субмікроскопічні зміни венул проявлялися кровонаповненням просвітів, вираженою просвітленою цитоплазмою ендотеліоцитів та деструкцією органел. В ендотеліоцитах переважали суттєво змінені осміофільні ядра, розширений перинуклеарний простір, в цитоплазмі відмічали вакуолі та піноцитозні

пухирці. БМ погано контурувалася, переважно була набряклою, периваскулярні простори – розширені (див. рис. 4.41 Б).

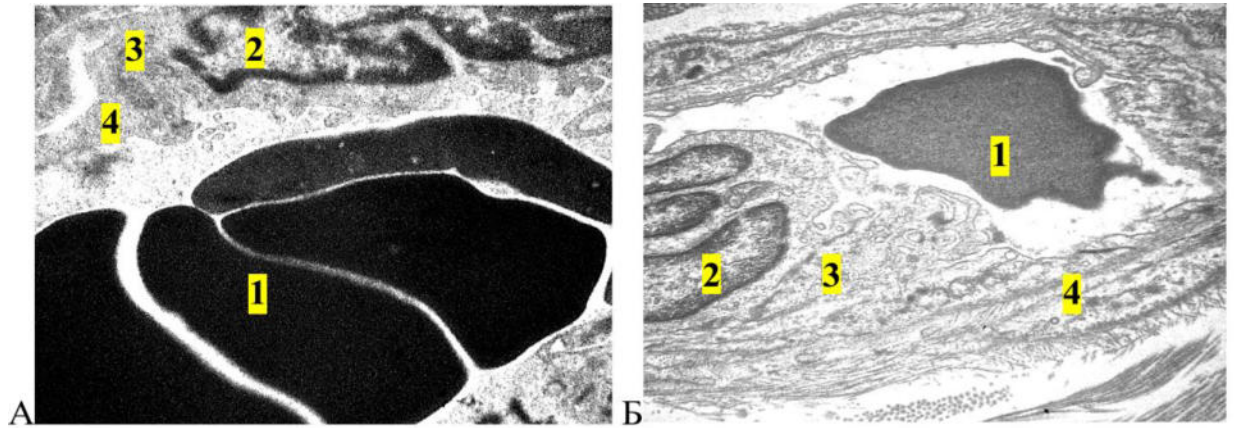


Рис. 4.41. Ультраструктура кровоносних судин ясен щурів через шість тижнів введення опіюда.

А. 1 – широкий просвіт гемокапіляра власної пластинки з еритроцитами, 2 – ядро ендотеліоцита, 3 – цитоплазма ендотеліоцита, 4 – базальна мембрана. Зб. x12000.

Б. 1 – просвіт венули власної пластинки з еритроцитами 2 – ядро ендотеліоцита, 3 – цитоплазма ендотеліоцита, 4 – базальна мембрана. Зб. x12000.

4.3.4. Ультраструктурна реорганізація тканин пародонта щурів через вісім тижнів експериментальної дії опіюда.

Субмікроскопічно виявляли значні зміни компонентів пародонта. У цитоплазмі епітеліоцитів остистого шару вільної частини ясен відмічали грубі, склеєні пучки тонофіламентів, між якими розміщувалися електронноосвітлі, безструктурні ділянки (рис. 4.42 А). В клітинах зернистого шару цитоплазма містила електроннощільні включення кератогіаліну. У частини епітеліоцитів шипуватого шару в цитоплазмі виявляли осміофільні утвори, внаслідок підвищення кератинізації. Ядра епітеліоцитів пікнотичні, з осміофільною каріоплазмою, каріолема нечітко контурувалася. В епітелії ЯБ у більшості клітин суттєво порушувалися структурні компоненти ядер, при цьому змінювалася їх форма, каріолема нерівна, формувала інвагінації, окремі були

досить глибокими. Каріоплазма нерівномірної електронної щільності, візуалізували світлі ділянки та підвищення осміофілії. Ядерця відсутні, рідше визначали їх невеликі фрагменти. У цитоплазмі клітин базального шару виявляли ушкоджені органели, мітохондрії зі світлим матриксом і залишками крист, з подальшою вакуолізацією. Тонofilamenti переважно були фрагментовані або лізовані. Міжклітинні контакти нечіткі, міжклітинні простори нерівномірно розширені. У частини епітеліоцитів прикріпленої частини ясен спостерігали невеликі пікнотичні ядра, які мали нерівні контури та гетерохроматин у каріоплазмі. У цитоплазмі визначали некротизовані безструктурні ділянки, в інших ділянках – фрагментовані тонofilamenti, окремі мітохондрії з пошкодженими кристами. Порушувалися міжклітинні контакти, вони були невеликими і нечіткими (див. рис. 4.42 Б).

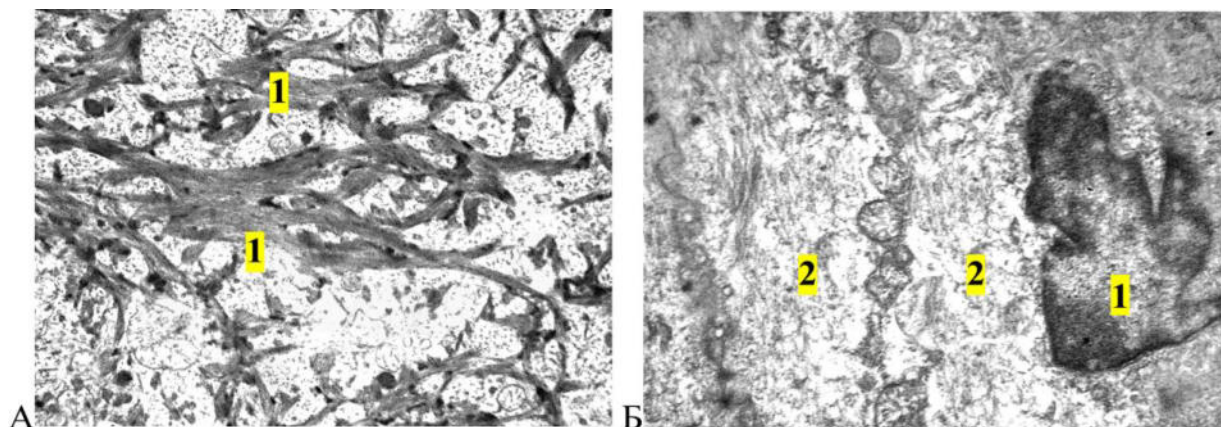


Рис. 4.42. Ультраструктура епітеліальної пластинки ясен щурів через вісім тижнів введення опіюда.

А. 1 – цитоплазма епітеліоцита остистого шару вільної частини ясен з грубими пучками тонofilamentів. Зб. x12 000.

Б. 1 – пікнотичне ядро епітеліоцита прикріпленої частини ясен, 2 – некротизовані ділянки цитоплазми. Зб. x14000.

На ультраструктурному рівні виявляли значні зміни у періодонті (рис. 4.43). У фіброцитах ядра займали більшу частину площі цитоплазми, в їх каріоплазмі переважав електроннощільний гетерохроматин. Навколо фібро-

цитів розташовувалася безструктурна міжклітинна речовина СТ (див. рис. 4.43 А).

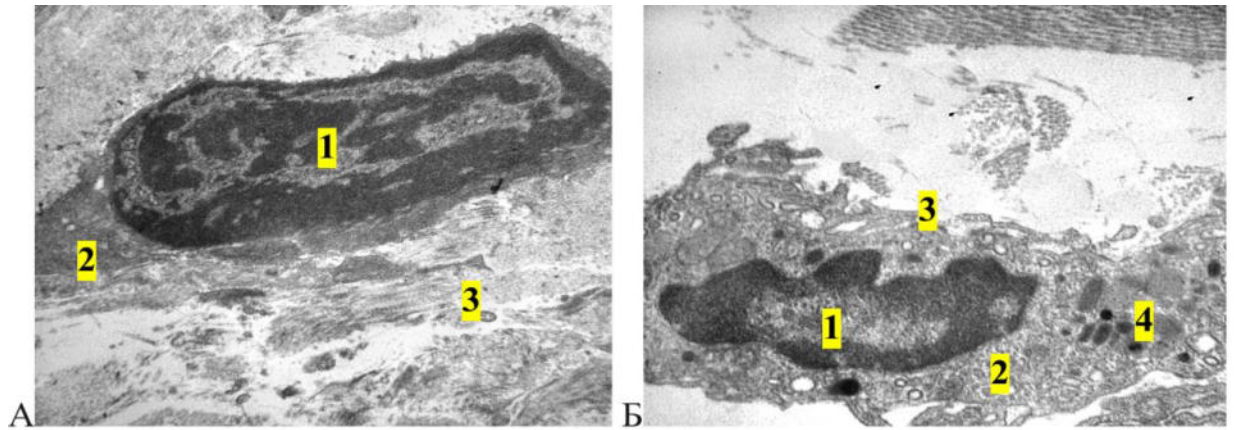


Рис. 4.43. Ультраструктура періодонту щурів через вісім тижнів введення опіюда.

А. 1 – пікнотичне ядро; 2 – цитоплазми фіброцита; 3 – змінена сполучна тканина. Зб. x12000.

Б. 1 – ядро макрофага, 2 – цитоплазма макрофага, 3 – цитоплазматичні вирости, 4 – лізосоми. Зб. x12000.

У періодонті виявляли дегранульовані тканинні базофіли та макрофаги, ультраструктурна організація яких свідчила про їх активний стан. Плазмолема утворювала численні вип'ячування у вигляді мікрворсинок та інвагінації, що необхідні для фагоцитування пошкоджених структур. У цитоплазмі відмічали первинні лізосоми та фагосоми (див. рис. 4.43 Б). У СТ ясен також визначали збільшення просвіту капілярів, а також капіляри з вузькими просвітами, які мали вигляд невеликих щілин без формених елементів крові (рис. 4.44 А). Встановлені зміни ГМЦР відображали застійні явища, що значно порушувало трофіку ясен. Ультраструктурні дослідження венул виявили кровонаповнення просвітів, наявність крім еритроцитів скупчень тромбоцитів (див. рис. 4.44 Б). Цитоплазма ендотеліоцитів осміофільна, ущільнена, кількість піноцитозних пухирців була незначною. Ядерна частина клітин випинала у просвіт судин, каріоплазма мала підвищену електронну щільність, контури каріолеми нерівні.

БМ була нечіткою, а у периваскулярних просторах виявляли скупчення колагенових волокон (див. рис. 4.44).

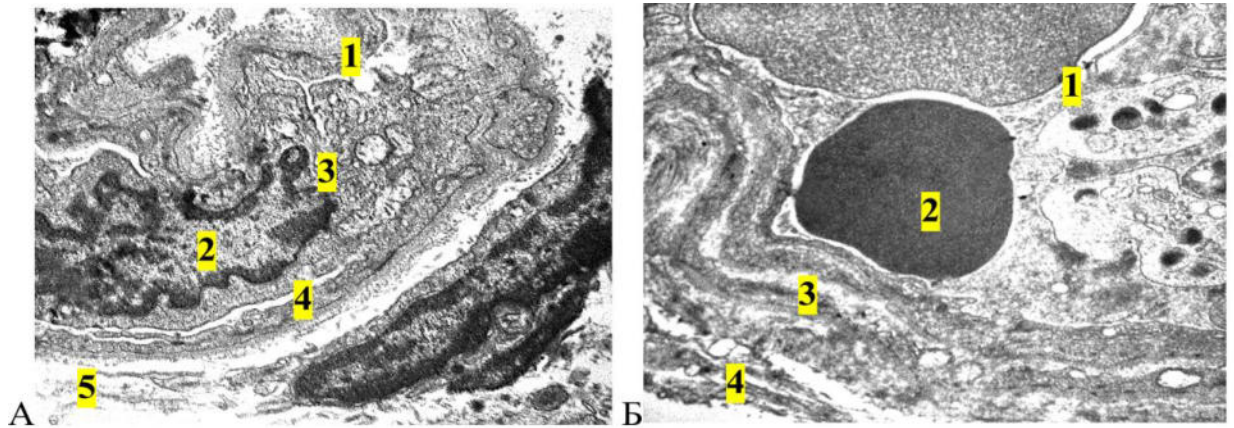


Рис. 4.44. Ультраструктура кровоносних судин слизової оболонки ясен щурів через вісім тижнів введення опіюда.

А. 1 – вузький просвіт гемокапіляра, 2 – ядро ендотеліюцита, 3 – цитоплазма ендотеліюцита, 4 – базальна мембрана, 5 – периваскулярний простір. Зб. x 12000.

Б. 1 – ядро і цитоплазма ендотеліюцита; 2 – просвіт венули з форменими елементами крові; 3 – базальна мембрана; 4 – периваскулярний простір. Зб. x15000.

4.3.5. Ультраструктурна реорганізація тканин пародонта щурів через десять тижнів експериментальної дії опіюда.

На субмікроскопічному рівні встановлено виражені зміни у всіх компонентах пародонта щурів (рис. 4.45, 4.46). В епітелії вільної частини ясен у більшості клітин базального шару виявляли ознаки каріорексису і сегрегації ядерця. Міжклітинні контакти нечітко були структуровані, мали вигляд осміофільних грудок, подекуди з частковою редукцією. Плазмолеми на частині ділянок нечітко візуалізувалися, міжклітинні простори переважно були нерівномірними та подекуди розширеними, що свідчило про прогресування набрякового процесу (див. рис. 4.45). У цитоплазмі епітеліюцитів шипуватого шару нечітко контурувалися тонофіламенти, частина їх утворювала щільні пучки. Мітохондрії були набряклими, округленими, виявляли електроно-

світлий матрикс і пошкодження крист. Цитоплазма епітеліоцитів зернистого шару містила велику кількість електроннощільних включень кератогіаліну. В ядрах епітеліоцитів ЯБ формувалися численні інвагінації каріолеми. Відмічали ознаки сегрегації ядерця та електронноосвітлу каріоплазму. У цитоплазмі клітин базального шару органели переважно були ушкодженими, мітохондрії вакуолізованими, із редукованими кристами, тонофіламенти в основному були фрагментованими. Міжклітинні контакти переважно були редукованими. Значне розширення міжклітинних просторів свідчило про явища спонгіозу.

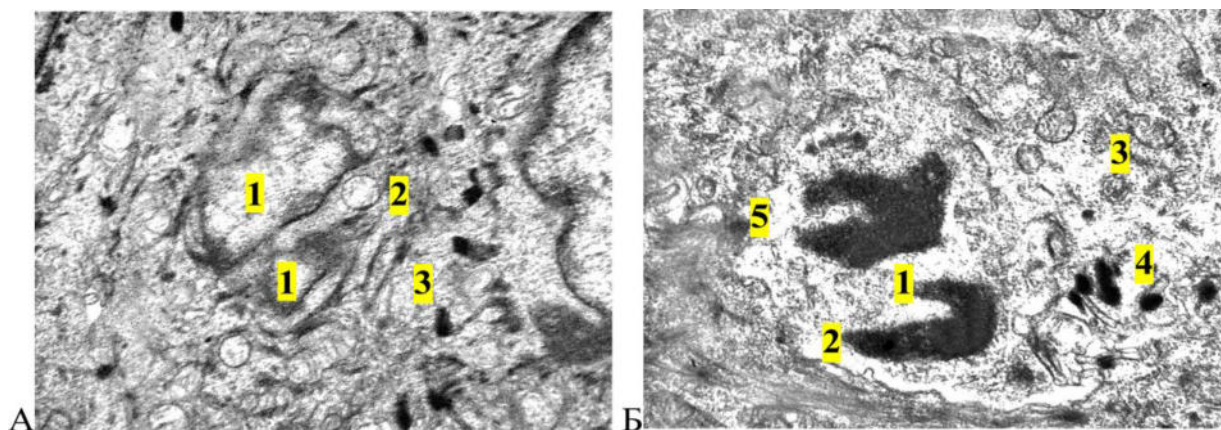


Рис. 4.45. Ультраструктура епітеліальної пластинки ясен щурів через десять тижнів введення опіюда

А. 1 – каріорексис епітеліоцита базального шару вільної частини ясен, 2 – мітохондрія; 3 – пучки тонофіламентів. Зб. x14000.

Б. 1 – каріорексис, 2 – просвітлення цитоплазми епітеліоцита прикріпленої частини ясен, 3 – мітохондрії, 4 – лізосоми, 5 – лізис тонофіламентів. Зб. x14000.

В окремих епітеліоцитах прикріпленої частини ясен виявляли ознаки апоптозу, руйнування каріоплазми, каріорексис, які проявлялися осміюфільними фрагментами ядра. У їх цитоплазмі спостерігали електронноосвітлі безструктурні ділянки та лізосоми. Некротичні процеси призводили до руйнування органел, фрагментації та лізису тонофіламентів (див. рис. 4.45).

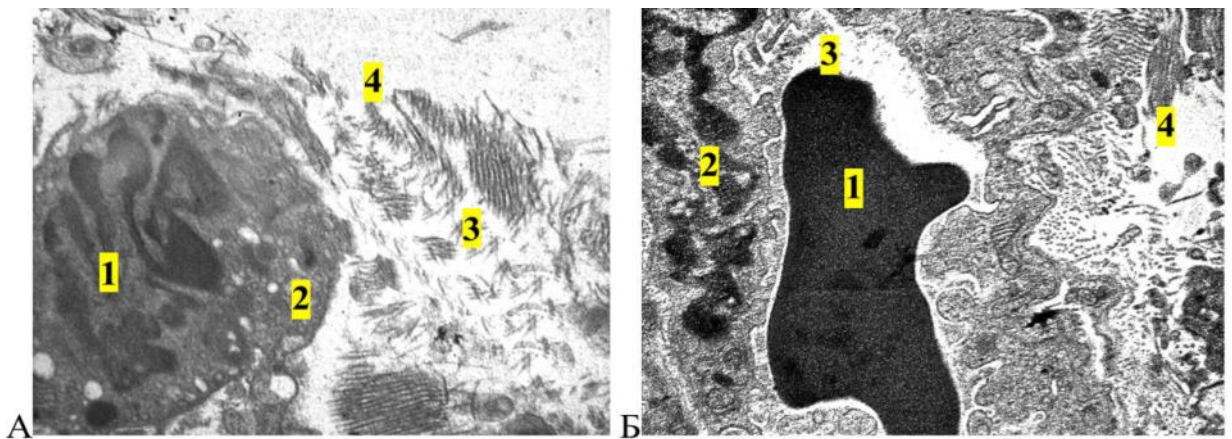


Рис. 4.46. Ультраструктура періодонту та гемокапіляра щурів через десять тижнів введення опіюда.

А. 1 – каріопікноз, каріорексис фібробласта періодонту, 2 – вакуолізація цитоплазми фібробласта, 3 – фрагментовані колагенові волокна, 4 – набрякла сполучна тканина. Зб. x12000.

Б. 1 – просвіт гемокапіляра з еритроцитами, 2 – каріорексис, 3 – набряк цитоплазми ендотеліоцита, 4 – колагенові волокна у периваскулярному просторі. Зб. x12000.

Субмікроскопічно в компонентах періодонту встановлені значні зміни, які переважно були деструктивно змінені, відмічали ділянки просвітлення аморфного компоненту міжклітинної речовини СТ (див. рис. 4.46).

Порушувалася ультраструктура фібробластів, виявляли каріопікноз, каріорексис, глибокі інвагінації каріолеми поділяли ядро на фрагменти. Ядерні мембрани та перинуклеарний простір були нечіткими. Каріоплазма осміофільна, де переважали скупчення гетерохроматину. В цитоплазмі виявляли пошкоджені органели, вакуолеподібні структури та лізосоми (див. рис. 4.46).

Субмікроскопічно у просвіті гемокапілярів візуалізували формені елементи крові, в окремих були наявні явища «сладж-феномену». Значно змінювалися ядра ендотеліоцитів, спостерігали ознаки каріопікнозу, внаслідок глибоких інвагінацій, каріолеми ядер неправильної форми. У їх каріоплазмі на

значній площі виявляли гетерохроматин. Цитоплазма ендотеліоцитів містила потовщені та вузькі ділянки, з незначною кількістю органел і піноцитозних пухирців, спостерігали вакуолеподібні структури. БМ була нерівномірною та нечітко контурованою. У периваскулярних просторах – грубі пучки колагенових волокон, що відображало розвиток склеротичних змін (див. рис. 4.46 Б).

Ультраструктурно виявляли значно розширені, кровонаповнені просвіти венул, «сладж-феномен». У частини ендотеліоцитів значно змінювалися ядра, які були подовгастої форми, з хвилястою каріолемою та осміофільною каріоплазмою. Відмічали деструкцію органел і просвітлення цитоплазми. Окремі ділянки адлюмінальної поверхні ендотеліоцитів випинали у просвіт судин. Спостерігали нерівномірний перинуклеарний простір, а в цитоплазмі різних розмірів вакуолі та електроннощільні включення. БМ була потовщеною, погано контурувалася, периваскулярні простори значно розширені.

4.3.6. Ультраструктурна реорганізація тканин пародонта щурів через дванадцять тижнів експериментальної дії опіюїда.

При електронномікроскопічних дослідженнях СО ясен встановлено глибокі зміни в епітелії ясен. У базальному шарі епітелію вільної частини ясен більшість ядер клітин мали нерівні контури, каріолема утворювала глибокі інвагінації. Каріоплазма електронноосвітла, ядерця із сегрегованими гранулярним і фібрилярним компонентами. Міжклітинні контакти на окремих ділянках редуковані. Міжклітинні простори нерівномірно контурувалися, розширені, що свідчило про явища спонгіозу. Цитоплазма епітеліоцитів остистого шару включала дифузно розташовані потовщені пучки тонофіламентів. У перинуклеарній зоні визначали електронноосвітлі безструктурні ділянки з формуванням вакуолеподібних структур, що свідчило про розвиток парціального некрозу. Каріолема утворювала інвагінації, ядерця сегреговані (рис. 4.47 А). В цитоплазмі епітеліоцитів зернистого шару виявляли включення кератогіаліну різних розмірів. Більшість ядер епітеліоцитів ЯБ мали нерівні контури,

каріолема утворювала інвагінації. Каріоплазма – електронноосвітла, ядерця відсутні. У цитоплазмі клітин базального шару більшість органел були пошкоджені. Мітохондрії дифузно вакуолізовані, містили редуковані кристи. Кількість тонофіламентів незначна, вони були фрагментовані або лізовані. Міжклітинні контакти нечіткі, редуковані, міжклітинні простори нерівномірно розширені. У остистому шарі цитоплазма епітеліоцитів включала багато осміофільних включень, що утворились внаслідок підвищеної кератинізації. У прикріпленій частині ясен встановлено значні зміни епітеліоцитів, явища апоптозу. В ядрах відмічали каріорексис, каріолізис, каріолема – осміофільна. Характерно була наявність в епітеліоцитах субплазмолемальної вакуолізації цитоплазми і безструктурних осміофільних ділянок великих розмірів. Лізис і фрагментація тонофіламентів, а також руйнування органел були зумовлені прогресуванням некротичних змін (див. рис. 4.47 Б).

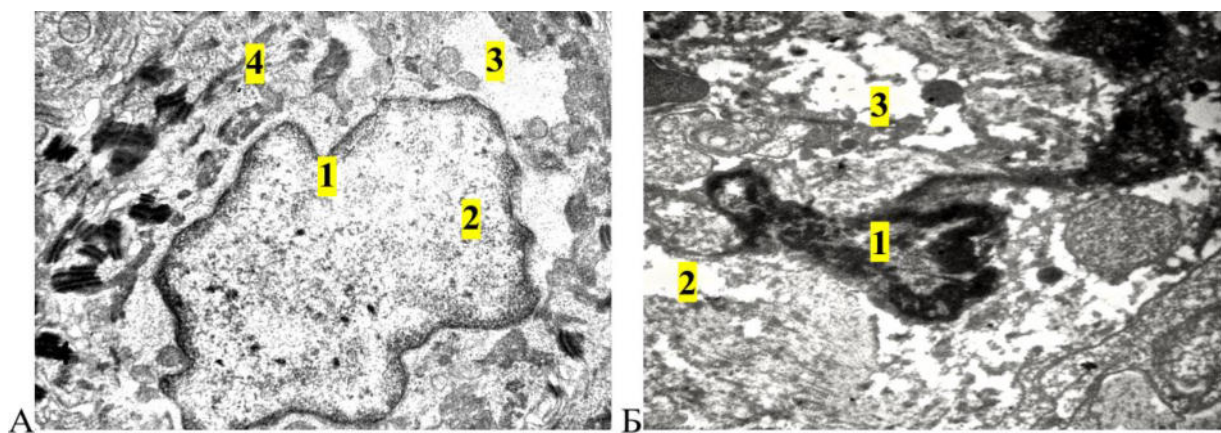


Рис. 4.47. Ультраструктура епітелію ясен щурів через дванадцять тижнів введення опіюда.

А. 1 – інвагінації каріолеми епітеліоцита остистого шару епітелію вільної частини ясен, 2 – сегрегація ядерця, 3 – вакуолеподібні структури, 4 – пучки тонофіламентів. Зб. x12000.

Б. 1 – каріолізис епітеліоцита прикріпленої частини ясен, 2 – вакуолізація перинуклеарної зони, 3 – некротичні зміни в цитоплазмі. Зб. x14000.

У періодонті суттєво порушувалася ультраструктура фіброblastів, де виявляли деструкцію ядер, у цитоплазмі небагато деструктивно змінених органел. Відмічали фрагментацію і руйнування колагенових волокон, а також просвітлення аморфного компоненту міжклітинної речовини СТ (рис. 4.48). Значно змінювалася структура фіброцитів, активізувалися макрофаги, відмічали дегранульовані тканинні базофіли.

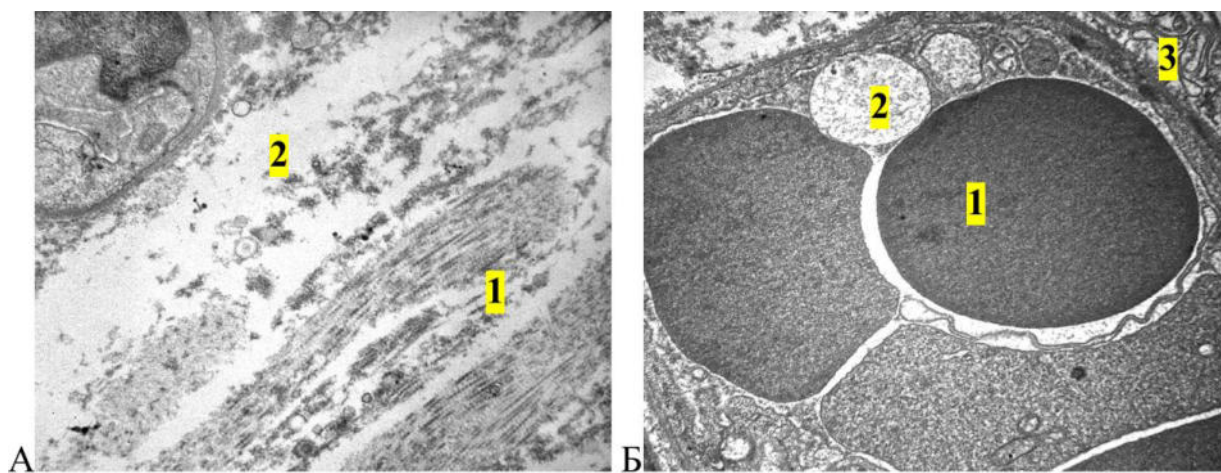


Рис. 4.48. Ультраструктура періодонту та гемокапіляра щурів через дванадцять тижнів введення опіюда.

А. 1 – пошкоджені колагенові волокна періодонту, 2 – набрякла сполучна тканина. Зб. x12 000.

Б. 1 – широкий просвіт венули з еритроцитами, 2 – вакуолеподібні структури в цитоплазмі, 3 – пучки тонофіламентів. Зб. x9000.

Проведені ультраструктурні дослідження встановили глибокі зміни в судинах ГМЦР (див. рис. 4.48 Б). В цей термін досліду просвіт кровоносних капілярів був заповнений форменими елементами крові, переважно еритроцитами, спостерігався «сладж-феномен». Ядра ендотеліоцитів були деструктивно зміненими, невеликих розмірів, відмічався їх пікноз, із переважанням гетерохроматину в каріоплазмі. Каріолема формувала глибокі інвагінації. В цитоплазмі ендотеліоцитів виявлялися пошкоджені органели, незначна кількість піноцитозних пухирців. Прогресували склеротичні зміни, про що свідчило на-

явність у периваскулярному просторі колагенових волокон. БМ нечітко контурувалася, на окремих ділянках потовщувалася. Просвіти венул дилатовані, з явищами повнокров'я. В значної частини ендотеліоцитів суттєво змінювалися ядра, каріоплазма – осміофільна. Характерною ознакою були численні випини та вогнищеве відшарування адлюмінальної поверхні ендотеліоцитів. У цитоплазмі деструктивно змінені органели, вакуолеподібні утворення різних розмірів, явища вакуолізації мітохондрій, що є першою з ознак аутолізу клітини. Периваскулярні простори суттєво розширювалися, БМ нечітко контурувалася, в окремих ділянках значно стовщувалася (див. рис. 4.48 Б).

4.4. Особливості мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів на ранніх, віддалених і пізніх термінах опіоїдного впливу

4.4.1. Якісний і кількісний склад мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів через два тижні експериментальної дії опіоїда.

При дослідженні мікробіоценозу досліджуваного суббіотопу встановлено зміни якісного і кількісного складу мікрофлори. За результатами статистичного дослідження було доведено достовірність різниці для усіх мікробних угруповань упродовж експерименту (у всіх випадках $p < 0,05$). При бактеріоскопічних дослідженнях мазків у полі зору спостерігали невеликі скупчення (до 10) кокових грампозитивних бактерій, а також паличкоподібні мікроорганізми *Leptothrix* і *Lactobacillus*. Подекуди виявляли грамнегативні палички, які за морфологією були подібними до ентеробактерій. У мазках відмічали поодинокі грамнегативні анаеробні палички, ймовірні пародонтопатогени – бактероїди. Візуалізували також у невеликих кількостях лейкоцити та епітеліоцити з ознаками адсорбції на їх поверхнях мікроорганізмів.

При бактеріологічних дослідженнях мікробіоти з суббіотопу поверхні зубів у ділянці ясенного краю встановлено, що в порівнянні з кількісним складом тварин контрольної підгрупи, кількість негемолітичних стрептококів ($35,44 \pm 5,39$ КУО/мл) зменшувалася – у 1,3 раза, грампозитивних неспорівих паличок ($3,00 \pm 0,87$ КУО/мл) – у 3,3 раза, а також грампозитивних спорових паличок – у 2,4 раза, до $3,33 \pm 1,00$ КУО/мл. Проведені мікробіологічні дослідження дозволили також виявити зміни кількісного складу умовно-патогенних мікроорганізмів. Так, кількість α -гемолітичних стрептококів незначно збільшувалася наприкінці 2 тижня – у 1,1 раза, до $70,78 \pm 8,35$ КУО/мл. Однак, поступове зростання показників кількісного складу бактеріальних видів α -гемолітичних стрептококів свідчило про формування структур над'ясеневої біоплівки. Кількісний склад інших мікробних угруповань умовно-патогенної мікрофлори мали більш виражені зміни порівняно з відповідним складом тварин контрольної підгрупи. Зокрема, кількість коагулазонегативних стафілококів збільшувалася у 1,9 раза та становила $20,78 \pm 4,35$ КУО/мл, при цьому, кількість ешерихій ($4,11 \pm 0,78$ КУО/мл) зменшувалася – у 1,5 раза, а кількість ентерококів зменшувалася – у 3,1 раза до $6,11 \pm 1,62$ КУО/мл. На поживних середовищах спостерігали появу поодиноких колоній (1 – 2) дріжджоподібних грибів, які були представлені видами *Candida albicans* (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Якісний і кількісний склад мікробіоти поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів через два тижні дії опіюда (КУО/мл).

№	Бактеріальні угруповання	Кількісний склад	
		Контроль	Через 2 тижні дії опіюда
1.	Негемолітичні стрептококи	$45,00 \pm 1,73$	$35,44 \pm 5,39$
2.	Грампозитивні неспоріві палички	$10,00 \pm 1,00$	$3,00 \pm 0,87$
3.	Грампозитивні спорові палички	$8,00 \pm 1,00$	$3,33 \pm 1,00$

Продовження табл. 4.3

4.	α -гемолітичні стрептококи	66,33±2,08	70,78±8,35
5.	Коагулазонегативні стафілококи	10,67±3,21	20,78±4,35
6.	Ентерококи	19,00±2,65	6,11±1,62
7.	Ешерихії	6,00±2,00	4,11±0,78
8.	Дріжджоподібні гриби	-	1-2

4.4.2. Якісний і кількісний склад мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів через чотири тижні експериментальної дії опіюда.

При бактеріоскопічних дослідженнях мазків з даного суббіотопу відмічали утворення надклітинних структур у вигляді біоплівки, основу якої склали ниткоподібні бактерії лептотрікси з організованою щодо них грампозитивною коковою мікрофлорою, формувалися так звані «кукурудзяні качани».

Для більш детального аналізу, досліджували якісний склад мікробіоценозу, проводячи ідентифікацію ізолятів бактерій за комплексом морфотинкторіальних та культуральних властивостей і підраховували кількість колоній кожного виду при первинних посівах на середовища. Виявляли зменшення кількості негемолітичних стрептококів у 3,0 раза, до 15,22±3,90 КУО/мл. Як і на попередньому терміні зберігалася тенденція до зменшення кількісного складу грампозитивних паличок, у порівнянні з контрольними тваринами. Зокрема, кількість грампозитивних неспорівих паличок зменшувалася – у 2,0 раза, до 4,33±0,71 КУО/мл, а грампозитивних спорівих паличок – у 1,6 раза, до 5,11±0,78 КУО/мл (табл. 4.4).

Збільшувалася кількість умовно – патогенних бактерій. Наведені дані показали, що серед виділених мікроорганізмів переважали коагулазонегативні стафілококи, які не продукують фермента плазмокоагулази і входять до складу звичайних нормобіоценозів, зокрема, бактеріальні види *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus* та інші, кількість яких збільшувалася у 3,3 раза – до 35,44±4,69 КУО/мл. Спостерігали також збільшення у 1,1 раза кількості α -гемолітичних стрептококів, до 75,67±10,75 КУО/мл, зокрема, *Strep-*

Stococcus mutans, який входить до складу біоплівки з потенційними одонтопатогенними властивостями. При цьому, кількісні показники ентерококів зменшувалися у 1,9 раза – до $9,33 \pm 2,00$ КУО/мл, а кількість ешерихій збільшувалася – у 1,5 раза до $10,33 \pm 2,50$ КУО/мл.

Таблиця 4.4

Якісний і кількісний склад мікробіоти поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів через чотири тижні дії опіюда (КУО/мл).

№	Бактеріальні угруповання	Кількісний склад	
		Контроль	Через 4 тижні дії опіюда
1	Негемолітичні стрептококи	$45,33 \pm 6,03$	$15,22 \pm 3,90$
2.	Грампозитивні неспоріві палички	$9,00 \pm 1,00$	$4,33 \pm 0,71$
3.	Грампозитивні споріві палички	$8,00 \pm 2,00$	$5,11 \pm 0,78$
4.	α -гемолітичні стрептококи	$67,67 \pm 2,31$	$75,67 \pm 10,75$
5.	Коагулазонегативні стафілококи	$10,67 \pm 2,08$	$35,44 \pm 4,69$
6	Ентерококи	$17,67 \pm 1,53$	$9,33 \pm 2,00$
7	Ешерихії	$7,00 \pm 1,00$	$10,33 \pm 2,50$
8.	Гемолітичні ешерихії	-	$10,22 \pm 2,91$
9.	β -гемолітичні стрептококи	-	$14,22 \pm 1,72$
10.	Дріжджоподібні гриби	-	1-2

На поживних середовищах виявляли поодинокі колонії (1 – 2) дріжджоподібних грибів (*Candida albicans*). Висівалися колонії гемолітичних ешерихій ($10,22 \pm 2,91$ КУО/мл), яким властиві ознаки патогенності, а також патогенні мікроорганізми – β -гемолітичні стрептококи ($14,22 \pm 1,72$ КУО/мл), які були відсутніми на попередніх етапах дослідження (див. табл. 4.4).

4.4.3. Якісний і кількісний склад мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів через шість тижнів експериментальної дії опіюда.

Бактеріоскопічні дослідження мазків з суббіотопу вказували на переважання грампозитивної мікрофлори, наявність клітинних елементів та зміни морфотипів бактерій. На препаратах-мазках виявляли скупчення грамнегатив-

ної кокової мікробіоти та грампозитивні диплококи. При бактеріологічних дослідженнях встановлено зростання кількості більшості мікробних угруповань, а якісний склад мікробіоти доповнювався за рахунок умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів. У порівнянні з кількісним складом мікроорганізмів контрольних тварин, кількість негемолітичних стрептококів збільшувалися у 1,3 раза ($60,67 \pm 5,55$ КУО/мл), а грампозитивних паличок – у 2,0 раза, де відповідно кількість грампозитивних неспорівих паличок становила $18,00 \pm 2,45$ КУО/0,02 мл, а грампозитивних спорівих паличок – $19,00 \pm 2,65$ КУО/мл (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Якісний і кількісний склад мікробіоти поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів через шість тижнів дії опіюда (КУО/мл).

№	Бактеріальні угруповання	Кількісний склад	
		Контроль	Через 6 тижнів дії опіюда
1.	Негемолітичні стрептококи	$47,33 \pm 3,51$	$60,67 \pm 5,55$
2.	Грампозитивні неспоріві палички	$8,67 \pm 1,15$	$18,00 \pm 2,45$
3.	Грампозитивні споріві палички	$9,33 \pm 1,15$	$19,00 \pm 2,65$
4.	α -гемолітичні стрептококи	$63,67 \pm 3,06$	$40,56 \pm 6,02$
5.	Коагулазонегативні стафілококи	$8,67 \pm 2,08$	$35,78 \pm 4,66$
6.	Ентерококи	$17,67 \pm 2,08$	$30,22 \pm 6,40$
7.	Ешерихії	$8,67 \pm 1,53$	$28,11 \pm 2,71$
8.	Гемолітичні ешерихії	-	$20,33 \pm 5,00$
9.	β -гемолітичні стрептококи	-	$27,11 \pm 5,93$
10.	Коагулазопозитивні стафілококи	-	$16,11 \pm 2,03$
11.	Клебсієли	-	$12,00 \pm 1,50$
12.	Дріжджоподібні гриби	-	1-2

При бактеріологічних дослідженнях було виявлено також зміни кількісного складу умовно-патогенної мікрофлори. Кількість α -гемолітичних стрептококів ($40,56 \pm 6,02$ КУО/мл) зменшувалася у 1,6 раза, де у більшості

щурів висівали карієсогенний вид *Streptococcus mutans*. Зберігалася тенденція збільшення кількості колоній коагулазонегативних стафілококів – у 4,1 раза, до $35,78 \pm 4,66$ КУО/мл. Кількість ентерококів зростала у 1,7 раза – до $30,22 \pm 6,40$ КУО/мл та ешерихій – у 3,2 раза, що становило $28,11 \pm 2,71$ КУО/мл. Порівняно з попереднім терміном дослідження збільшувалася у 2,0 раза кількість колоній гемолітичних ешерихій ($20,33 \pm 5,00$ КУО/мл), які не висівалися у контрольних тварин, а також β -гемолітичних стрептококів до $27,11 \pm 5,93$ КУО/мл. Уперше в ході дослідження відмічали появу патогенних видів *Staphylococcus aureus* і *Staphylococcus intermedius* бактеріального угруповання коагулазопозитивних стафілококів, кількість яких становила $16,11 \pm 2,03$ КУО/мл, де переважав вид *Staphylococcus intermedius*. Крім цього, висівалися грамнегативні клебсієли у кількості $12,00 \pm 1,50$ КУО/мл, які були відсутніми на попередніх етапах дослідження, їх поява вказувала на дисбіоз у РП. Висівалися також поодинокі колонії (1 – 2) дріжджоподібних грибів (див. табл. 4.5).

4.4.4. Якісний і кількісний склад мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів через вісім тижнів експериментальної дії опіюда.

При бактеріоскопічних дослідженнях відмічали формування надклітинних структур як суцільної над'ясеневої біоплівки внаслідок взаємодії мікробного чинника (карієсогенних видів стрептококів) та органічного субстрату, а саме, мікробних полісахаридів, білків слини та клітинних елементів.

При бактеріологічних дослідженнях, з урахуванням результатів попередніх термінів, досліджували якісний і кількісний склад мікроорганізмів – індикаторів стану біоценозу РП, а також бактерій з потенційною пародонтопатогенною дією. Зокрема, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus intermedius*, карієсогенний вид *Streptococcus mutans*, β -гемолітичні стрептококи, дріжджоподібні гриби, а також ентеробактерії – типові і гемолітичні ешерихії, клебсієли. Проведений аналіз показав зростання кількісного складу сапрофітної мікробіоти, а саме, збільшення кількості неге-

молітичних стрептококів ($65,22 \pm 6,72$ КУО/мл) – у 1,4 раза, а також збільшення кількості грампозитивних неспорівих паличок ($26,11 \pm 4,17$ КУО/мл) і грампозитивних спорівих паличок ($19,11 \pm 4,88$ КУО/мл) – у 2,8 та у 2,3 раза відповідно (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Якісний і кількісний склад мікробіоти поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів через вісім тижнів дії опіюда (КУО/мл).

№	Бактеріальні угруповання	Кількісний склад	
		Контроль	Через 8 тижнів дії опіюда
1.	Негемолітичні стрептококи	$44,67 \pm 3,79$	$65,22 \pm 6,72$
2.	Грампозитивні неспоріві палички	$9,33 \pm 1,53$	$26,11 \pm 4,17$
3.	Грампозитивні споріві палички	$8,33 \pm 0,58$	$19,11 \pm 4,88$
4.	α -гемолітичні стрептококи	$66,00 \pm 2,65$	$45,33 \pm 6,82$
5.	Коагулазонегативні стафілококи	$10,00 \pm 3,46$	$54,33 \pm 7,18$
6.	Ентерококи	$19,67 \pm 0,58$	$27,44 \pm 4,45$
7.	Ешерихії	$6,33 \pm 1,15$	$37,67 \pm 2,29$
8.	Гемолітичні ешерихії	-	$30,33 \pm 5,36$
9.	β -гемолітичні стрептококи	-	$38,22 \pm 4,58$
10.	Коагулазопозитивні стафілококи	-	$28,44 \pm 3,84$
11.	Клебсієли	-	$24,22 \pm 3,93$
12.	Дріжджподібні гриби	-	1-2

Кількісні показники умовно-патогенної мікробіоти також змінювалися. Зокрема, кількість α -гемолітичних стрептококів ($45,33 \pm 6,82$ КУО/мл) зменшувалася – у 1,4 раза, порівняно з контролем, що ймовірно було пов'язано з “витісненням” умовно-патогенних видів представниками патогенних бактеріальних угруповань. Відмічали збільшення кількісного складу ентерококів ($27,44 \pm 4,45$ КУО/мл), коагулазонегативних стафілококів ($54,33 \pm 7,18$ КУО/мл) та ешерихій ($37,67 \pm 2,29$ КУО/мл) відповідно у 1,4; 5,4 і 5,9 раза, порівняно з контролем. Кількість гемолітичних ешерихій ($30,33 \pm 5,36$ КУО/мл), які не

висівалися у контрольних та інтактних тварин, збільшувалася у 3,0 раза, порівняно з 4-тижневим введенням опіюда, коли уперше в ході досліджень їх виявили. Збільшення контамінації гемолітичних ешерихій свідчило про подальше наростання дисбіотичних змін у РП щурів. Звертало увагу зростання кількості патогенних видів мікроорганізмів. Так, кількість β -гемолітичних стрептококів ($38,22 \pm 4,58$ КУО/мл), які не висівалися у контрольних та інтактних тварин, збільшувалася у 2,7 раза порівняно з 4-тижневим терміном досліджу, а кількість коагулазопозитивних стафілококів ($28,44 \pm 3,84$ КУО/мл) – у 1,8 раза, порівняно з 6-тижневим введенням ОА, де за культуральними ознаками ідентифікували *Staphylococcus aureus* і *Staphylococcus intermedius*. Кількісний склад грамнегативних бактерій клебсієл збільшувався у 2,0 раза, порівняно з відповідним складом у тварин при 6-тижневій дії опіюда, висівалися також 1 – 2 колонії дріжджоподібних грибів.

4.4.5. Якісний і кількісний склад мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів через десять тижнів експериментальної дії опіюда.

Природний мікробіоценоз популяції піддослідних тварин, який сформувався при утриманні в стандартних умовах поступово змінювався, що було зумовлено довготривалим застосуванням ОА. Через 10 тижнів такої дії, у тварин з'явилися мікроорганізми невластиві як природнім мікробіоценозам, так і мікробіоценозам, які сформувалися на ранніх термінах опіюдного впливу. При бактеріоскопічних дослідженнях мазків відмічали ознаки, які характерні для гнійно-запального процесу, а саме, збільшення кількості дегенеративно змінених і зруйнованих епітеліоцитів, по всьому полі зору візуалізували нейтрофільні лейкоцити. Кількість грампозитивних бактерій значно зменшувалася, проте, визначали скупчення грамнегативної паличкоподібної мікрофлори у вигляді надклітинних структур. У мазках із глибоких ЯБ спостерігали подекуди капсульні бактерії, ймовірно клебсієли, а також бактеріальні види, які за морфотинкторіальними властивостями відносили до бактероїдів. У вигляді

скупчень візуалізувалася грамнегативна кокова мікрофлора та грампозитивні диплококи і стафілококи. Виявляли також ниткоподібні та дріжджоподібні клітини, зміни морфотипів бактерій.

Наприкінці 10 тижня встановлено зміни кількісного складу нормобіоти (табл. 4.7). Зокрема, у порівнянні з контролем кількісні показники негемолітичних стрептококів збільшувалися у 1,4 раза, до $60,22 \pm 7,00$ КУО/мл, грампозитивних неспорівих паличок у 1,9 раза, до $19,22 \pm 4,63$ КУО/мл та грампозитивних спорівих паличок у 166 раза, до $15,11 \pm 2,52$ КУО/мл.

Таблиця 4.7

Якісний і кількісний склад мікробіоти поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів через десять тижнів дії опіюда (КУО/мл).

№	Бактеріальні угруповання	Контроль	Через 10 тижнів дії опіюда
1.	Негемолітичні стрептококи	$43,00 \pm 6,56$	$60,22 \pm 7,00$
2.	Грампозитивні неспоріві палички	$10,33 \pm 1,15$	$19,22 \pm 4,63$
3.	Грампозитивні споріві палички	$9,67 \pm 0,58$	$15,11 \pm 2,52$
4.	α -гемолітичні стрептококи	$64,33 \pm 5,13$	$76,33 \pm 3,32$
5.	Коагулазонегативні стафілококи	$9,67 \pm 2,89$	$59,22 \pm 5,24$
6.	Ентерококи	$16,33 \pm 1,15$	$32,22 \pm 5,74$
7.	Ешерихії	$6,00 \pm 0,00$	$58,33 \pm 6,93$
8.	Гемолітичні ешерихії	-	$42,56 \pm 4,48$
9.	β -гемолітичні стрептококи	-	$51,44 \pm 6,91$
10.	Коагулазопозитивні стафілококи	-	$39,11 \pm 6,68$
11.	Клебсієли	-	$22,44 \pm 4,00$
12.	Бактероїди		1-2
13.	Синьогнійна паличка	-	$3,11 \pm 1,05$
14.	Дріжджоподібні гриби	-	1-2
15.	Ниткоподібні гриби	-	1-2

Суттєво збільшувався також кількісний склад умовно-патогенної мікробіоти досліджуваного суббіотопу РП щурів. Зокрема, порівняно з контролем, кількісний склад бактеріальних видів α -гемолітичних стрептококів

збільшувалися – у 1,2 раза, до $76,33 \pm 3,32$ КУО/мл, коагулазонегативних стафілококів – у 6,1 раза, до $59,22 \pm 5,24$ КУО/мл, ентерококів – у 2,0 раза, до $32,22 \pm 5,74$ КУО/мл, а також грамнегативних ентеробактерій – ешерихій у 9,7 раза, до $58,33 \pm 6,93$ КУО/мл. Кількісні показники гемолітичних ешерихій ($42,56 \pm 4,48$ КУО/мл) збільшувалися – у 4,2 раза, у порівнянні з 4-тижневим введенням опіюда, коли уперше ці бактерії висівалися.

Зміни якісного і кількісного складу мікробіоценозу були зумовлені появою мікроорганізмів, які були відсутніми в контрольних і інтактних тварин та у тварин на ранніх термінах дії опіюда, а також появою бактеріальних видів, які були уперше виявлені в ході експерименту. Так, кількість β -гемолітичних стрептококів збільшувалася – у 3,6 раза, до $51,44 \pm 6,91$ КУО/мл, у порівнянні з кількісним складом у тварин при 4-тижневій дії опіюда, коли уперше ці мікрорганізми висівалися.

При посівах на середовища у всіх піддослідних щурів виявляли ріст коагулазопозитивних стафілококів, а саме, *Staphylococcus aureus* і *Staphylococcus intermedius*, збільшення їх кількості у 2,4 раза до $39,11 \pm 6,68$ КУО/мл порівняно з тваринами при 6 тижневій дії опіюда. Як і на попередньому терміні відмічали стабільно високу кількість грамнегативних клебсієл ($22,44 \pm 4,00$ КУО/мл), кількість яких збільшувалася у 1,9 раза порівняно з 6-тижневим терміном, коли уперше відмітили їх появу. Висівалися також поодинокі колонії дріжджоподібних грибів. Уперше в ході досліджень були виділені колонії синьогнійної палички ($3,11 \pm 1,05$ КУО/мл), а також поодинокі колонії бактероїдів ($2,11 \pm 0,78$) і ниткоподібних грибів (1-2) (див. табл. 4.7).

4.4.6. Якісний і кількісний склад мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів через дванадцять тижнів експериментальної дії опіюда.

Дія ОА упродовж 12 тижнів зумовлювала виражені зміни мікробіоценозу. При бактеріоскопічних дослідженнях спостерігали утворення певних стабільних структур поступово в динаміці на ранніх, віддалених і пізніх

термінах опіювального впливу. Аналіз бактеріоскопічних досліджень на ранніх термінах дії опіювального показав, що вже наприкінці 4 тижня експерименту в суббіотопі поверхні зубів у ділянці ясенного краю виявлялася кокова мікрофлора, яка частково адсорбувалася в агрегатах з ниткоподібними бактеріями *Leptothrix*, які є характерними для формування біоплівки.

У віддалені терміни опіювального впливу формування надклітинних структур зумовлювалося взаємодією мікробного фактору, ймовірно, карієсогенних видів стрептококів (*Streptococcus mutans*) та органічного субстрату (мікробних полісахаридів, білків слини, клітинних елементів). Відповідно, формувалася над'ясенева біоплівка. При детальній характеристиці біоплівки встановлено, що до її складу входили агрегати - бляшки, які утворювалися за участі позаклітинних полісахаридів, що продукуються цими мікроорганізмами. Очевидно, продукція цих полісахаридів посилювалася внаслідок розвитку запальних процесів на тлі тривалої дії опіювального. Це підтверджувалося результатами бактеріоскопічних досліджень зубного нальоту наприкінці 12 тижня, де виявляли над'ясеневу біоплівку у вигляді суцільної зубної бляшки, яка формувалася агрегатами кокової мікрофлори і *Leptothrix*.

Через 12 тижнів дії опіювального, дослідження мазків з під'ясеневої біоплівки дозволили виявити агрегати – бляшки, що склалися з поліморфних грамнегативних паличок, які за морфотипами відповідали бактероїдам. Отже, при хронічному опіювальному впливі у суббіотопі поверхні зубів у ділянці ясенного краю відбувалися зміни, котрі сприяли формуванню стійких елементів зубного нальоту за типом зубної бляшки, з участю морфотипів, властивих пародонтопатогенним і карієсогенним видам та органічного субстрату. Таким чином, склад над'ясеневої та під'ясеневої зубних бляшок відрізнявся.

При бактеріологічних дослідженнях встановлено збільшення кількості негемолітичних стрептококів у 1,5 раза, грампозитивних неспорівих паличок ($18,11 \pm 1,45$ КУО/мл) у 2,0 раза, до $67,33 \pm 5,34$ КУО/мл та грампозитивних спорівих паличок – у 1,6 раза, до $15,11 \pm 1,83$ КУО/мл). На цьому терміні спо-

стерігали також зміни кількісного складу умовно-патогенної мікрофлори, що проявлялося у суттєвому збільшенні кількості коагулазонегативних стафілококів – у 6,5 раза, до $65,33 \pm 6,24$ КУО/мл (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Якісний і кількісний склад мікробіоти поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів через дванадцять тижнів дії опіюда (КУО/мл).

№	Бактеріальні угруповання	Контроль	Через 12 тижнів дії опіюда
1.	Негемолітичні стрептококи	$44,67 \pm 3,21$	$67,33 \pm 5,34$
2.	Грампозитивні неспоріві палички	$9,00 \pm 1,00$	$18,11 \pm 1,45$
3.	Грампозитивні споріві палички	$9,33 \pm 1,15$	$15,11 \pm 1,83$
4.	α -гемолітичні стрептококи	$65,00 \pm 8,89$	$67,00 \pm 3,39$
5.	Коагулазонегативні стафілококи	$10,00 \pm 1,00$	$65,33 \pm 6,24$
6.	Ентерококи	$18,67 \pm 3,79$	$29,00 \pm 5,41$
7.	Ешерихії	$6,67 \pm 2,31$	$26,33 \pm 3,84$
8.	Гемолітичні ешерихії	-	$42,33 \pm 3,87$
10.	β -гемолітичні стрептококи	-	$57,44 \pm 5,70$
9.	Коагулазопозитивні стафілококи	-	$38,67 \pm 4,80$
11.	Клебсієли	-	$11,56 \pm 1,74$
12.	Бактероїди	-	$12,11 \pm 2,15$
13.	Синьогнійна паличка	-	$7,89 \pm 2,89$
14.	Дріжджоподібні гриби	-	1-2
15.	Ниткоподібні гриби	-	1-2

Кількість колоній ентерококів збільшувалася у 1,5 раза, до $29,00 \pm 5,41$ КУО/мл, а ешерихій у 3,9 раза, до $26,33 \pm 3,84$ КУО/мл. Збільшувалися кількісні показники мікроорганізмів з патогенними властивостями. Зокрема, кількість гемолітичних ешерихій, як і на попередньому терміні збільшувалася – у 4,1 раза порівняно з відповідним кількісним складом у тварин на 4 тижні. Кількість коагулазопозитивних стафілококів зростала у 2,4 раза, порівняно з 6-тижневим введенням опіюда, коли уперше їх було виявлено до $38,67 \pm 4,80$ КУО/мл. Кількісний склад β -гемолітичних стрептококів, у порівнянні з ана-

логічними показниками у тварин наприкінці 4 тижня, коли уперше вони висівалися збільшувався у 4,0 раза, до $57,44 \pm 5,70$ КУО/мл. Відмічали також інші чинники вірулентності мікроорганізмів, які були зумовлені появою видового складу або збільшенням рівня мікробної колонізації патогенних видів, невластивих нормальним біоценозам. Це проявлялося контамінацією клебсієл і ниткоподібних грибів, а також збільшенням кількості синьогнійної палички у 2,5 раза, порівняно з 10-тижневою дією опіюда, коли уперше вони висівалися до $7,89 \pm 2,89$ КУО/мл. Звертало увагу збільшення пародонтопатогенних мікроорганізмів бактероїдів у 6,0 раза, у порівнянні з попереднім терміном, до $12,11 \pm 2,15$ КУО/мл, що призводило до ускладнення дисбіотичного процесу у РП щурів (див. табл. 4.8).

4.4.7. Взаємовідносини складу мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю та змін слизової оболонки ясен ротової порожнини щурів через десять тижнів опіюдного 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 опіюдного впливу. Для досягнення цієї мети піддослідних тварин (18 особин) двох підгруп (10 і 12 тижнів експерименту) перегруповували за ступенем вираженості змін, які візуалізували в ділянці ясенного краю СОРП. Нами були визначені 4 основні ступені: I ступінь – гіперемія, набряк, ерозії СО ясен (11,1%); II ступінь – набряк, ерозії, поодинокі виразки СО ясен, початкові ознаки порушення цілісності дна ЯБ (16,7%); III ступінь – ціанотичність СО, виразки, зниження ясен, поглиблення ЯБ (27,8%); IV ступінь – ціаноз і гнійно-некротичні зміни СО ясен, прогресивне поглиблення ЯБ (44,4%).

При бактеріоскопічних дослідженнях мазків у тварин з 1 ступенем виявляли помірну кількість лейкоцитів в полі зору, а також епітеліоцитів, на пове-

рхні яких візуалізували адсорбцію коків. У тварин з II ступенем виявляли значне збільшення кількості лейкоцитів, дегенеративно змінені епітеліоцити. При III ступені морфологічних змін, у полі зору спостерігали щільні скупчення кокової мікробіоти, мононуклеари, явища аутофагоцитозу еритроцитів та дегенерацію клітин епітелію ясен. У тварин з IV ступенем у мазках візуалізували зруйновані епітеліоцити, сегментоядерні лейкоцити, аутофагоцитоз еритроцитів, а також агрегацію мікробіоти грамнегативних бактерій і грампозитивної кокової мікрофлори.

При бактеріологічних дослідженнях звертали увагу на мікробні збудники гнійно-запальних процесів, зокрема, коагулазопозитивні стафілококи і β -гемолітичні стрептококи, оскільки коагулазопозитивним стафілококам властива продукція токсинів з некротичною дією (гемолізину, лецитиназу), а β -гемолітичні стрептококи продукують токсин фосфоліпазу з цитотоксичними властивостями. За результатами обрахунку критеріїв Краскела-Уолліса і/або Манна-Уїтні виявлена достовірність змін кількості бактеріальних угруповань ($p < 0,05$), за винятком гемолітичних ешерихій. Кількість коагулазопозитивних стафілококів при III ступені збільшувалась у 2,3 раза ($21,33 \pm 5,39$ КУО/мл), а при IV – у 3,9 раза ($35,44 \pm 3,94$ КУО/мл), при порівнянні з I ступенем розвитку процесу. Кількість β -гемолітичних стрептококів при III ступені розвитку процесу порівняно з I ступенем ($43,22 \pm 6,28$ КУО/мл) збільшувалася у 2,0 раза, при IV ступені ($48,33 \pm 7,04$ КУО/мл) – у 2,3 раза (табл. 4.9). Такі дані можна розцінювати як докази ймовірного етіологічного чинника цих бактерій у розвитку запального процесу в яснах.

Відмічали також збільшення кількісного складу умовно-патогенних мікроорганізмів. Так, кількість коагулазонегативних стафілококів при III ступені збільшувалася у 1,2 раза, а при IV ступені – у 1,3 раза порівняно з I ступенем розвитку процесу. При цьому, кількість ешерихій ($34,44 \pm 11,53$ КУО/мл) збільшувалася у 1,5 раза при IV ступені, порівняно з I ступенем. Зважаючи на те, що кількість α -гемолітичних стрептококів суттєво не змінювалася, однак,

зберігалася тенедеція до їх збільшення при III і IV ступені у 1,2 раза, в порівнянні з I ступенем. Це свідчило про повільне, однак, динамічне зростання кількості мікрорганізмів, які входять до складу біоплівки з одонтопатогенними властивостями. Кількісний склад дріжджоподібної мікрофлори мав стабільні показники, за винятком у щурів з II ступенем вираженості процесу, де їх кількість збільшувалася у 2,1 раза, в порівнянні з I ступенем. Відмічено також збільшення кількості синьогнійної палички у 1,8 раза при IV ступені, при порівнянні з III ступенем. Суттєве зростання кількісного складу клебсієл ($9,22 \pm 2,05$ КУО/мл) відмічали при IV ступені розвитку процесу (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

Якісний і кількісний склад мікробіоти поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів в залежності від ступеня вираженості патологічного процесу наприкінці десятого тижня опіювального впливу (КУО/мл).

№	Бактеріальні угруповання	Ступінь вираженості патологічного процесу			
		1	2	3	4
1.	α -гемолітичні стрептококи	$52,33 \pm 6,40$	$56,33 \pm 8,83$	$61,56 \pm 11,09$	$61,33 \pm 11,22$
2.	Коагулазонегативні стафілококи	$56,33 \pm 7,35$	$65,33 \pm 8,50$	$68,44 \pm 7,76$	$72,33 \pm 8,46$
3.	Ешерихії	$23,22 \pm 2,77$	$24,33 \pm 5,98$	$26,22 \pm 8,18$	$34,44 \pm 11,53$
4.	Гемолітичні ешерихії	1-2	1-2	1-2	1-2
5.	β -гемолітичні стрептококи	$21,22 \pm 2,77$	$39,22 \pm 6,72$	$43,22 \pm 6,28$	$48,33 \pm 7,04$
6.	Коагулазопозитивні стафілококи	$9,11 \pm 3,86$	$13,33 \pm 3,74$	$21,33 \pm 5,39$	$35,44 \pm 3,94$
7.	Клебсієли	-	-	1-2	$9,22 \pm 2,05$

Продовження табл. 4.9

8.	Синьогнійна па-	1-2	1-2	$4,56 \pm 2,65$	$8,11 \pm 1,83$
----	-----------------	-----	-----	-----------------	-----------------

	личка				
9.	Дріжджподібні гриби	4,89±1,54	10,33±2,12	5,11±1,05	5,11±1,27

Примітки: дані представлені у вигляді $M \pm SD$, де M – середнє значення, SD – стандартне відхилення.

4.4.8. Дослідження факторів вірулентності бактерій, виділених з поверхні зубів у ділянці ясенного краю на різних термінах опіюданого впливу.

При дії ОА упродовж експерименту нами були виявлені певні чинники вірулентності мікроорганізмів (рис. 4.49 – 4.50). Досліджено гемолітичні властивості *Staphylococcus aureus* для виявлення α -токсину, який належить до основних чинників вірулентності стафілококів, він має дермонекротичну та летальну дію; його визначають за здатністю спричинити гемоліз еритроцитів кроля. Досліджували також продукцію α -гемолізину чистої культури стафілокока, зокрема, на середовищі виявляли колонії стафілококів з великим зонами гемолізу еритроцитів кроля, як одна з ознак вірулентності цих бактерій (див. рис. 4.49).

Нами досліджувалась також продукція одного з чинників вірулентності стафілококів – лецитинази при посіві на жовтково-сольовий агар. Цей чинник, діючи на лецитин клітинних мембран, спричиняє лізис клітин. На рисунку 4.49 візуалізували колонії 2 видів коагулазопозитивних стафілококів – *Staphylococcus aureus* і *Staphylococcus intermedius*. Довкола колоній *Staphylococcus aureus* спостерігали зону лецитиназної активності. Довкола колоній *Staphylococcus intermedius* така зона не утворювалася, що свідчило про відсутність лецитинази. Отже, у тварин виявляли вірулентні варіанти стафілококів – продуцентів α -гемолізину та лецитинази.

При заборі матеріалу з ЯБ, через 12 тижнів дії опіюда виявляли ешерихії з гемолітичними властивостями, які візуалізувалися як колонії середнього розміру, оточені довкола зоною гемолізу. Зеленоватий пігмент при посівах

свідчив про ріст синьогнійної палички, синьо-зеленого кольору за рахунок пігменту піоціаніну (див. рис. 4.50 А). Результати мікробіологічних досліджень вказували на значні порушення мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю РП щурів та наявність бактерій з ознакам вірулентності. Через 12 тижнів опіоїдного впливу при дослідженні матеріалу з ЯБ, які значно поглиблювалися, спостерігали переважно лімфоцити, однак, гранулоцити не візуалізувались. Клітинні елементи – багатоядерні клітини. На вільних від клітин ділянках виявляли поліморфні грамнегативні палички (див. рис. 4.50 Б).

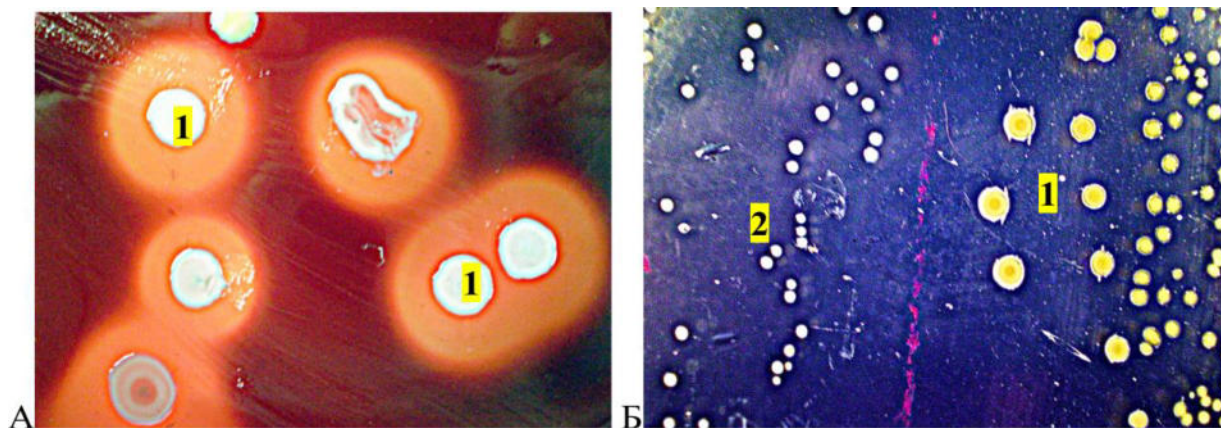


Рис. 4.49. Мікробіологічні дослідження мікрофлори зубного нальоту через 6 (А) та 8 (Б) тижнів опіоїдного впливу.

А. 1 – *Staphylococcus aureus* з зонами гемолізу. Посів на кров'яному агарі. Зб. 1x8.

Б. 1 – *Staphylococcus aureus* з лецитиназною активністю, 2 – *Staphylococcus intermedius*. Посів на жовтко-сольовому агарі. Зб. 1x4.

На клітинах були помітні дрібні зернисті структури продовгуватої форми. Це вказувало на поглинання і внутрішньоклітинне розміщення мікроорганізмів, ймовірно бактероїдів, здатних асорбуватися на клітинах і спричиняти цитотоксичний ефект унаслідок дії ферменту патогенності цих бактерій – фосфоліпази. На цитотоксичну дію вказувало і відсутність запальної реакції –

у мазках не виявляли нейтрофільних лейкоцитів. Такі зміни були ознакою розвитку некротичних процесів.

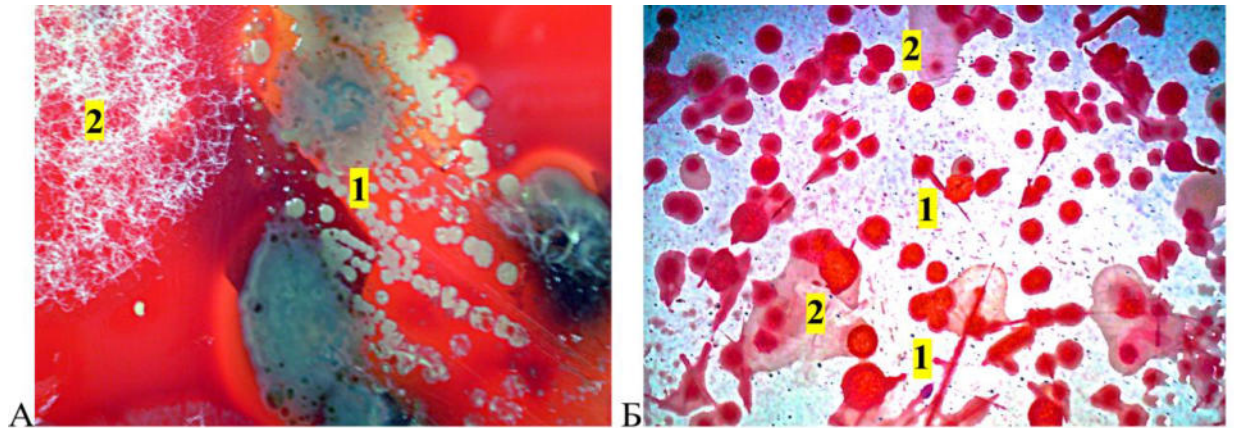


Рис. 4.50. Мікробіота над'ясеневій зубної бляшки (А) та морфологія бактерій з під'ясеневій зубної бляшки (Б) щурів через дванадцять тижнів дії опіюїда.

А. 1 – колонії синьогнійної палички, 2 – грибкова мікрофлора. Посів на кров'яному агарі. Зб 1х4.

Б. 1 – адсорбція грамнегативних паличок на поверхні епітеліоцитів, 2 – аутофагоцитоз еритроцитів. Об. х90; ок.х8.

Висновки до розділу 4.

В результаті проведеного гістологічного, морфометричного, ультраструктурного та мікробіологічного досліджень тканин пародонта та мікробіоценозу суббіотопу ротової порожнини білих щурів в динаміці опіюїдного впливу нами встановлено наступне:

1. При 2-тижневій дії опіюїдного анальгетика на мікроструктурному рівні встановлено морфологічні зміни у тканинах пародонта, які проявлялися потовщенням епітелію ясен, акантозом, ерозіями, помірною дезорганізацією епітеліального прикріплення, незначним набряком та інфільтрацією у власній пластинці, ущільненням і вогнищевим відшаруванням колагенових волокон періодонту від цементу кореня зуба, а також явищами ангіоматозу, капілярного стазу, запусінням просвіту судин.

2. Через 4 тижні дії опіюда відмічали потовщення епітелію, десквамацію, гіперкератоз, акантоз, ерозії, а також виражені ознаки дезорганізації епітеліального прикріплення. У власній пластинці набрякові явища супроводжувалися зниженням висоти сосочків. У періодонті відмічали набряк, початкові ознаки дезорганізації циркулярної зв'язки. У мікросудинах відмічали явища стазу, дилатації венул та набряк стінок судин.

3. Шеститижневий вплив опіюдного анальгетика призводив до стоншення епітелію, появи ерозій і виразок, порушення цілісності епітеліального прикріплення та архітектоніки волокон циркулярної зв'язки, з поглибленням ясенної борозни. У власній пластинці формувалася помірний фіброз. В межах періодонта визначали розшарування колагенових волокон, початкові ознаки мукоїдного набряку, відшарування волокон періодонту від окістя. Зміни у судинах проявлялися стазом, крововиливами діapedезного характеру.

4. Через 8 тижнів дії опіюда відмічали виражене потонщення епітелію, виразки, десквамацію, явища вакуольної дистрофії та поглиблення ясенної борозни. У власній пластинці спостерігали ознаки дефрагментації волокон та фібриноїдного набряку. В періодонті відмічали виражені прояви мукоїдного набряку. У ГМЦР виявляли ознаки стазу, з агрегацією і аглютинацією еритроцитів у просвіті судин, дилатацію, появу резервних капілярів.

5. Наприкінці десятого тижня опіюдного впливу прогресували ознаки стоншення епітелію, виявляли клітини на різних стадіях апоптозу, місцями некротичні зміни. У власній пластинці визначали фібриноїдний набряк, гнійні тільця. В періодонті виражені ознаки мукоїдного набряку, відшарування волокон від окістя. Порушення мікроциркуляції обумовлювалося множинним ангіоматозом, осередковими крововиливами.

6. Через 12 тижнів відмічали некротичні зміни в епітелії, прогресивне поглиблення ясенної борозни. У власній пластинці визначали ділянки фібриноїдного некрозу. В періодонті візуалізували розшарування волокон, появу

вакуольної дистрофії. У гемомікросудинах відмічали «сладж-феномен», руйнування стінок судин, осередкові крововиливи.

7. Наприкінці 2 тижня експерименту морфометрично встановлено, що товщина епітелію вільної частини ясен достовірно збільшувалася, а висота сполучнотканинних сосочків зменшувалася у 1,1 раза порівняно з контролем ($p < 0,05$). Діаметр артеріол зменшувався у 1,3 раза, а діаметр капілярів і венул збільшувалися у 1,1 та у 1,2 раза відповідно, ($p < 0,05$).

8. Через 4 тижні дії опіоїдного анальгетика значення товщини епітелію вільної частини ясен достовірно збільшувалося у 1,2, епітелію борозни – у 1,1 раза, однак, висота сполучнотканинних сосочків зменшувалася у 1,2 раза ($p < 0,05$). Діаметр артеріол зменшувався у 1,2 раза, а діаметр капілярів і венул збільшувався у 1,1 та у 1,3 раза відповідно.

9. При морфометричному дослідженні через 6 тижнів дії опіоїда встановлено, що товщина епітелію вільної частини ясен і ясенної борозни зменшувалися у 1,2 раза, а висота сполучнотканинних сосочків – у 1,3 раза, ($p < 0,05$). При цьому, діаметр артеріол збільшувався у 1,1 раза, капілярів у 1,3 раза та венул у 1,2 раза ($p < 0,05$).

10. Наприкінці 8 тижня товщина епітелію вільної частини ясен зменшувалася у 1,2 раза, ясенної борозни у 1,4 раза, а висота сосочків у 1,5 раза, ($p < 0,05$). При цьому, усі значення діаметрів судин збільшувалися, зокрема, артеріол і капілярів у 1,2 раза та венул у 1,4 раза ($p < 0,05$).

11. Наприкінці 10 тижня товщина епітелію вільної частини ясен зменшувалася у 1,2 раза, епітелію борозни у 1,4 раза та сполучнотканинних сосочків у 1,6 раза ($p < 0,05$), а діаметри артеріол і капілярів збільшувалися у 1,1 раза та венул у 1,3 раза ($p < 0,05$).

12. Наприкінці 12 тижня опіоїдного впливу встановлено також достовірне зменшення товщини епітелію вільної частини ясен у 1,2 раза, епітелію борозни у 1,5 раза та висота сосочків у 1,7 раза, ($p < 0,05$), при цьому,

показники діаметру судин збільшувалися, а саме, артеріол і капілярів у 1,1 раза, та венул у 1,3 раза ($p < 0,05$).

13. При електронномікроскопічному дослідженні епітелію ясен наприкінці 2 тижня дії опіюда виявляли окремі інвагінації каріолеми, невеликі ядерця, набряк мітохондрій, порушення міжклітинних контактів. Колагенові волокна періодонту зберігали пучкове розташування, проте частково були розшаровані. Спостерігали помірне просвітлення аморфного компоненту міжклітинної речовини СТ. Ядра фібробластів і фіброцитів неправильної форми. Просвіти судин повнокровні, заповнені переважно еритроцитами.

14. Через 4 тижні ультраструктурно в епітелії ясен визначали зменшення електронної щільності цитоплазми епітеліоцитів, безструктурні ділянки, нечіткі контури тонофіламентів, гіпертрофовані мітохондрії зі світлим матриксом. У складі пучків порушувалося упорядковане розташування колагенових волокон періодонту, які частково фрагментувалися, візуалізували просвітлення аморфного компоненту міжклітинної речовини СТ. Ядра фібробластів неправильної форми за рахунок значних інвагінацій каріолеми. У каріоплазмі значна кількість гетерохроматину. Мікросудини переважно були кровонаповненими, в цитоплазмі ендотеліоцитів виявляли малу кількість піноцитозних пухирців та вакуолеподібні структури.

15. Субмікроскопічно через 6 тижнів дії опіюда відмічали суттєво змінені форми ядер епітеліоцитів, безструктурні ділянки у цитоплазмі, пошкоджені органели, нечіткі контури тонофіламентів. Міжклітинні контакти нечіткі, міжклітинні простори нерівномірно розширені. Спостерігали розшарування і фрагментацію колагенових волокон періодонту, просвітлення аморфного компоненту міжклітинної речовини СТ, змінювалася ультраструктура фібробластів. Судини кровонаповнені, у розширених просвітах гемокапілярів відмічали «сладж-феномен». Периваскулярні простори розширені.

16. Наприкінці 8 тижня в епітелії ясен відмічали ознаки каріопікнозу, пошкодження органел, грубі пучки тонофіламентів, нечіткі міжклітинні контакти. У періодонті виявляли дегранульовані тканинні базофіли та макрофаги. У кровонаповнених просвітах венул крім еритроцитів виявляли скупчення тромбоцитів. У периваскулярних просторах відмічали скупчення колагенових волокон.

17. При 10-тижневій дії опіюда в епітеліоцитах відмічали ознаки каріорексису, сегрегації ядерця, вакуолізацію мітохондрій. Міжклітинні контакти переважно редуковані, міжклітинні простори значно розширені. В періодонті відмічали виражену фрагментацію колагенових волокон та просвітлення аморфного компоненту міжклітинної речовини СТ. У фібробластах виявляли каріопікноз, каріорексис, вакуолеподібні структури у цитоплазмі. У просвіті судини візуалізували явища «сладж-феномену»; у периваскулярних просторах – грубі пучки колагенових волокон.

18. Через 12 тижнів опіюдного впливу субмікроскопічно встановлено глибокі інвагінації каріолеми, каріолізис, сегрегацію ядерця, вакуолеподібні структури у цитоплазмі епітеліоцитів, розширені міжклітинні простори. У періодонті виявляли фрагментацію і руйнування колагенових волокон, дегранульовані тканинні базофіли, макрофаги. Просвіти судин кровонаповнені, сладж-феномен. Характерною ознакою були численні випини та осередкове відшарування адлюмінальної поверхні ендотеліоцитів, вакуолеподібні утворення та скупчення колагенових волокон у периваскулярному просторі.

19. При мікробіологічних дослідженнях через 2 тижні встановлено зменшення кількісного складу негемолітичних стрептококів у 1,3 раза, грам-позитивних неспорівих паличок у 3,3 і спорівих у 2,4 раза, а також ентерококів у 3,1 раза та ешерихій у 1,5 раза. Незначно збільшувалася кількість α -гемолітичних стрептококів – у 1,1 раза та коагулазонегативних стафілококів у 1,9 раза. Висівалися поодинокі колонії грибової мікробіоти.

20. Наприкінці четвертого тижня зменшувалася кількість ентерококів – у 1,9 раза та сапрофітної мікрофлори, а саме, негемолітичних стрептококів – у 3,0 раза, грампозитивних неспорівих і спорівих паличок відповідно у 2,0 і у 1,6 раза. Збільшувалася кількість α -гемолітичних стрептококів у 1,1 раза, коагулазонегативних стафілококів у 3,3 раза та ешерихій у 1,5 раза. Відмічали появу гемолітичних ешерихій та β -гемолітичних стрептококів.

21. Через шість тижнів опіюданого впливу бактеріальний кількісний склад суббіотопу переважно збільшувався, зокрема, негемолітичних стрептококів у 1,3 раза, грампозитивних неспорівих і спорівих паличок відповідно у 2,0 раза, коагулазонегативних стафілококів у 4,1 раза, ентерококів у 1,7 раза та ешерихій у 3,2 раза; кількість α -гемолітичних стрептококів зменшувалася у 1,6 раза. Кількість гемолітичних ешерихій і β -гемолітичних стрептококів збільшувалися у 2,0 раза, в порівнянні з 4 тижнем експерименту. Відмічали також появу коагулазопозитивних стафілококів і клебсієл.

22. Наприкінці восьмого тижня відмічали збільшення кількості бактеріальних угруповань в динаміці, а саме, негемолітичних стрептококів у 1,4 раза, грампозитивних неспорівих у 2,8 і спорівих паличок у 2,3 раза, а також коагулазонегативних стафілококів у 5,4 раза, ентерококів у 1,4 раза і ешерихій у 5,9 раза. Встановлено зменшення кількості α -гемолітичних стрептококів – у 1,4 раза. Збільшувалася контамінація гемолітичних ешерихій у 3,0 раза та β -гемолітичних стрептококів у 2,7 раза порівняно з четвертим тижнем експерименту, а також коагулазопозитивних стафілококів у 1,8 раза та клебсієл у 2,0 раза, при порівнянні з 6 тижнем експерименту, коли уперше вони висівалися.

23. Через десять тижнів прогресування дисбіотичних змін у досліджуваному суббіотопі обумовлювалося збільшенням кількісного складу усіх мікроорганізмів, зокрема, негемолітичних стрептококів у 1,4 раза, грампозитивних неспорівих у 1,9 раза і спорівих паличок у 1,6 раза, α -гемолітичних стрептококів у 1,2 раза, коагулазонегативних стафілококів у 6,1

раза, ентерококів у 2,0 раза та ешерихій у 9,7 раза. Також істотно збільшувалася кількість гемолітичної кишкової палички у 4,2 раза і β -гемолітичних стрептококів у 3,6 раза порівняно з четвертим тижнем, а також коагулазопозитивних стафілококів у 2,4 раза та клебсієл у 1,9 раза, в порівнянні з шостим тижнем експерименту. Відмічали також появу бактероїдів, синьогнійної палички та ниткоподібних грибів.

24. Наприкінці дванадцятого тижня відмічалися виражені зміни мікробіоценозу, кількість мікробних угруповань збільшувалася, а саме, негемолітичних стрептококів у 1,5 раза, грампозитивних неспорівих паличок у 2,0 і спорівих у 1,6 раза, а також коагулазонегативних стафілококів у 6,5 раза, ентерококів у 1,5 раза та ешерихій у 3,9 раза. Суттєво збільшувалася кількість гемолітичних ешерихій у 4,1 раза і β -гемолітичних стрептококів у 4,0 раза порівняно з четвертим тижнем. Відмічали також збільшення кількості коагулазопозитивних стафілококів у 2,4 раза в порівнянні з шостим тижнем, а також синьогнійної палички у 2,5 раза порівняно з десятим тижнем експерименту.

25. При порівнянні кількісного складу встановлено найбільш виражені зміни мікробіому при порівнянні 1 і 4 ступенів вираженості морфологічних змін у слизовій оболонці ясен, де встановлено збільшення кількості α -гемолітичних стрептококів у 1,2 раза, коагулазонегативних стафілококів у 1,3 раза, ешерихій у 1,5 раза, β -гемолітичних стрептококів у 2,3 раза, коагулазопозитивних стафілококів у 3,9 раза та синьогнійної палички у 1,8 раза.

26. Проведені мікробіологічні дослідження дозволили на віддалених і пізніх термінах опіоїдного впливу дозволили виявити певні чинники вірулентності бактерій, зокрема, гемолітичні властивості *Staphylococcus aureus* для виявлення α -токсину, продукцію токсину α -гемолізину і ферменту лецитинази; відмічали також поглинання і внутрішньоклітинне розміщення мікроорганізмів, ймовірно бактероїдів, які здатні спричиняти цитотоксичний ефект унаслідок дії ферменту патогенності цих бактерій – фосфоліпази.

Результати досліджень, які представлені в даному розділі дисертації, відображені в 14 наукових статтях у фахових наукових журналах [173, 176, 177, 181, 183, 189, 273, 274, 278, 281, 284, 286, 288, 289] та 9 тезах міжнародних науково-практичних конференцій [175, 182, 184, 185, 186, 187, 275, 285, 290].

РОЗДІЛ 5
ОСОБЛИВОСТІ МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН ПАРОДОНТА НА МІКРО –
І УЛЬТРАСТРУКТУРНОМУ РІВНЯХ ТА МІКРОБІОЦЕНОЗУ ПОВЕ-
РХНІ ЗУБІВ У ДІЛЯНЦІ ЯСЕННОГО КРАЮ ЩУРІВ ПРИ ДІЇ
ОПІОЇДА, ПІСЛЯ ЙОГО ВІДМІНИ ТА КОРЕКЦІЇ
ПЕНТОКСИФІЛІНОМ І ЦЕФТРІАКСОНОМ (Ш
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ГРУПА)

5.1. Мікроструктурна організація пародонта щурів на ранніх, віддалених і пізніх термінах дії опіоїда, після його відміни та при коригуючому впливі пентоксифіліну і цефтріаксону

5.1.1. Мікроструктурна організація пародонта при дії опіоїда упродовж двох тижнів та після його чотиритижневої відміни.

Мікроструктурні дослідження у досліджуваній підгрупі показали, що наявні реактивні зміни в компонентах пародонта. На гістологічних препаратах епітеліальна пластинка переважно була нерівномірної товщини. Подекуди багат шаровий плоский зроговілий епітелій був добре структурований, зберігалася диференціація шарів клітин. Візуалізували ознаки ортокератозу. Роговий шар в таких випадках був суцільний, з помірним відшаруванням рогових лусочок (рис. 5.1). Проте, місцями відмічали осередкове потовщення епітелію ясен з помірним ущільненням рогового шару, явища гіперкератозу (див. рис. 5.1, 5.2). Епітеліальні вирости були короткими, гостроверхими, однак, місцями чітко не візуалізувалися. В епітеліальному шарі відмічали порушення процесу зроговіння (дискератоз), з формуванням круглих тілець у поверхневому шарі та дифузним розшаруванням рядів рогових лусочок (див. рис. 5.2).

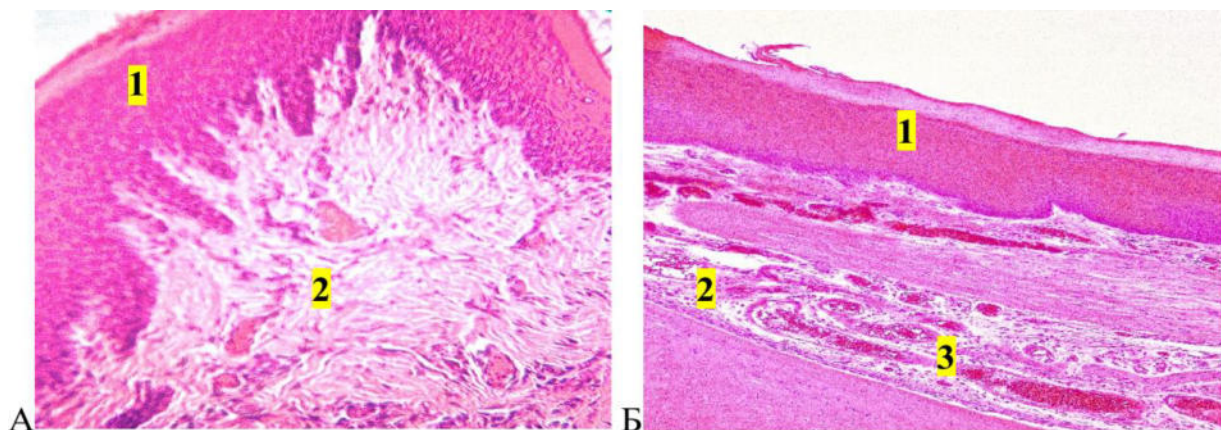


Рис. 5.1. Мікроскопічна організація пародонта щурів через шість тижнів: два тижні застосування опіюїда та чотири тижні після його відміни.

А. 1 – епітелій вільної частини ясен, 2 – помірний набряк у власній пластинці. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х200.

Б. 1 – осередкове потовщення епітелію, 2 – набряк у власній пластинці, 3 – ангіоматоз, діapedезні крововиливи. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х40.

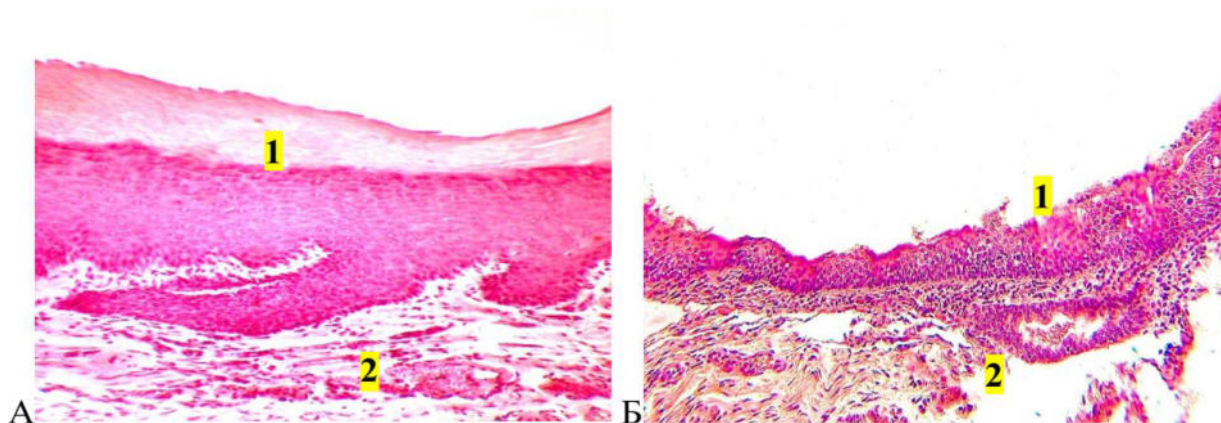


Рис. 5.2. Мікроскопічна організація пародонта щурів через шість тижнів: два тижні застосування опіюїда та чотири тижні після його відміни.

А. 1 – гіперкератоз епітелію ясен, 2 – повнокров'я у власній пластинці. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х400.

Б. 1 – порушення зроговіння епітелію, 2 – набряк у власній пластинці. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х400.

Епітеліальна пластинка ЯБ була помірно ущільненою, з ознаками осередкової проліферації глибоких шарів епітелію у ВПСО. У ділянці дна ЯБ виявляли фрагментарне порушення фіксації та дезорганізацію епітеліального прикріплення, що свідчило про реактивні зміни в епітеліальній пластинці слизової оболонки ясен (рис. 5.3).

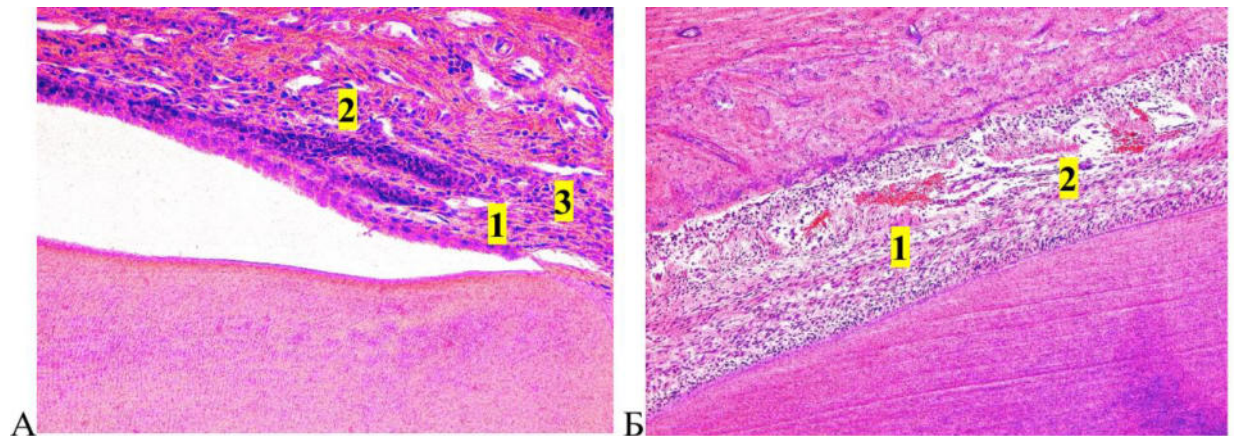


Рис. 5.3. Мікроскопічна організація пародонта шурів через шість тижнів: два тижні застосування опіюїда та чотири тижні після його відміни.

А. 1 – епітеліальне прикріплення, 2 – інфільтрація у власній пластинці, 3 – крайовий періодонт. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x100.
 Б. 1 – набряк, розволокнення періодонту, 2 – стаз, діapedезні крововиливи у періодонті. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x100.

У ВПСО ясен відмічали незначне порушення архітектоніки колагенових волокон, на незначних ділянках осередкове розволокнення, а також помірно виражений периваскулярний набряк (див. рис. 5.1 – 5.3).

Лімфогістіоцитарна інфільтрація у сосочковому та сітчастому шарах ВПСО переважно була незначною. Сполучнотканинні сосочки в основному були подовженими, проте, на незначних ділянках були короткими або відсутніми (див. рис. 5.1, 5.2).

Складові компоненти ланок ГМЦР були помірно кровонаповнені, однак, місцями спостерігали ознаки ангіоматозу, стазу, з агрегацією еритроцитів у просвіті судин, набряк їх стінки та поодинокі дрібні осередкові крововиливи діapedезного характеру (див. рис. 5.1, 5.2). Реактивні зміни, які були виявлені у досліджуваній підгрупі тварин свідчили про залишкові явища запального процесу, що на тлі порушення мікроциркуляції у СТ обумовлювало зниження резистентності слизової оболонки ясен.

Виражених глибоких змін у СТ періодонту не відмічали. У межах крайового періодонту волокна циркулярної зв'язки зберігали свою цілісність, щільна СТ була помірно інфільтрована, де переважали чисельні фібробласти (див. рис. 5.3). У середній третині верхівкового періодонту відмічали осередкове розшарування колагенових волокон та явища помірного набряку. Колагенові волокна щільно зрощувалися з окістям коміркового відростка та цементом кореня зуба. У ланках ГМЦР періодонта виражених змін не відмічали, судини помірного кровонаповнення, лише місцями виявляли ознаки стазу і осередкові крововиливи діapedезного характеру (див. рис. 5.3).

5.1.2. Мікроструктурна організація пародонта при дії опіюда упродовж двох тижнів, після його чотиритижневої відміни і медикаментозної корекції.

При гістологічних дослідженнях компонентів пародонта тварин даної підгрупи структурних змін не визначали. В епітеліальній пластинці СО ясен зберігалася стратифікація шарів клітин, епітеліоцити чітко були диференційовані. Епітеліальна пластинка була ущільненою, переважали ознаки ортокератозу. Рогові лусочки формували суцільний пласт, поверхня десквамації була помірною. Місцями базальний шар нерівномірно був згладжений. Епітеліальні вирости помірно виражені, переважно звичайної форми і довжини, дещо заокруглені, ознаки акантозу не спостерігали (рис. 5.4, 5.5). Епітелій ЯБ чітко і рівномірно контурнувався на всій протяжності (див. рис. 5.5).

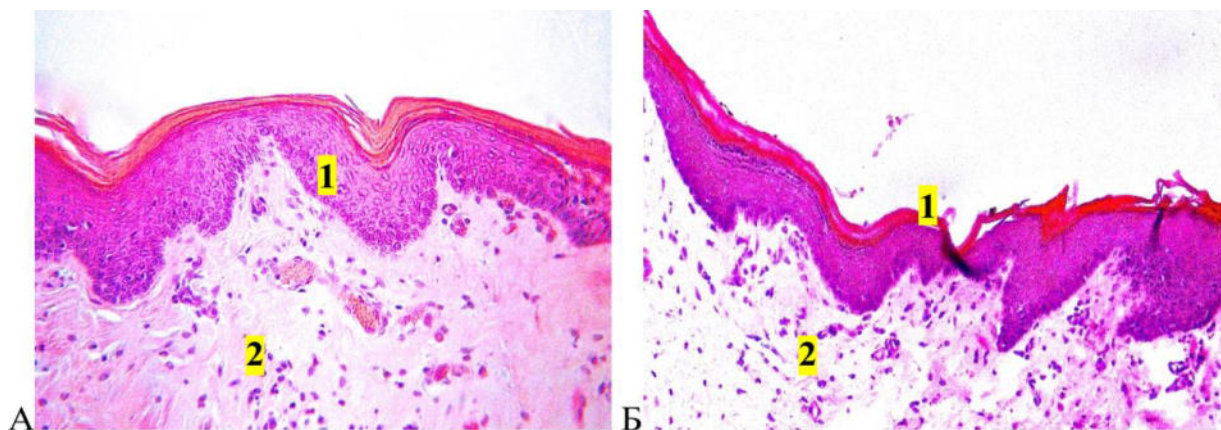


Рис. 5.4. Мікроскопічна організація пародонта щурів через шість тижнів: два тижні застосування опіюда, чотири тижні після його відміни та корекції пентоксифіліном і цефтріаксоном.

А. 1 – епітелій вільної частини ясен, 2 – помірна інфільтрація у власній пластинці. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х400.

Б. 1 – помірна десквамація епітелію, 2 – капілярні бруньки у власній пластинці. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х400.

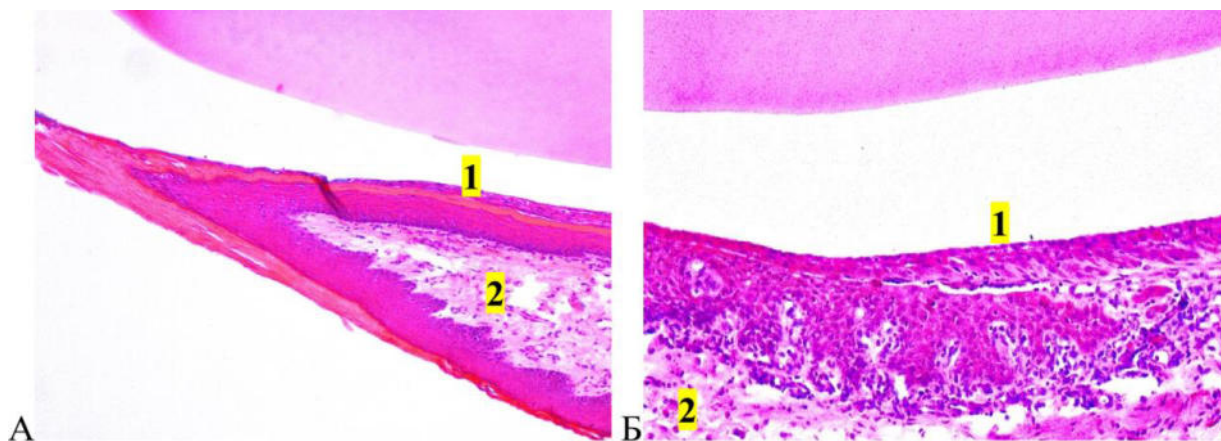


Рис. 5.5. Мікроскопічна організація пародонта щурів через шість тижнів: два тижні застосування опіюда, чотири тижні після його відміни та корекції пентоксифіліном і цефтріаксоном.

А. 1 – регенерація епітелію ясенної борозни, 2 – власна пластинка. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х200.

Б. 1 – регенерація епітелію ясен, 2 – помірний набряк власної пластинки. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х200.

У більшості випадків визначали ознаки регенерації епітеліального шару ЯБ, що мікроскопічно проявлялося збільшенням кількості лімфоцитів у шипуватому шарі та мітотичним поділом клітин у базальному шарі (див. рис. 5.5). Деструктивних змін в межах дна ЯБ не відмічали, епітеліальне прикріплення чітко фіксувалося в ділянці емалево-цементної межі зуба, що відповідно обумовлювало цілісність та збереженість дна ЯБ (рис. 5.6). Така морфо-логічна організація епітеліальної пластинки ясен щурів зумовлювалася адекватно вибраною схемою медикаментозної корекції на тлі відміни опіюїда.

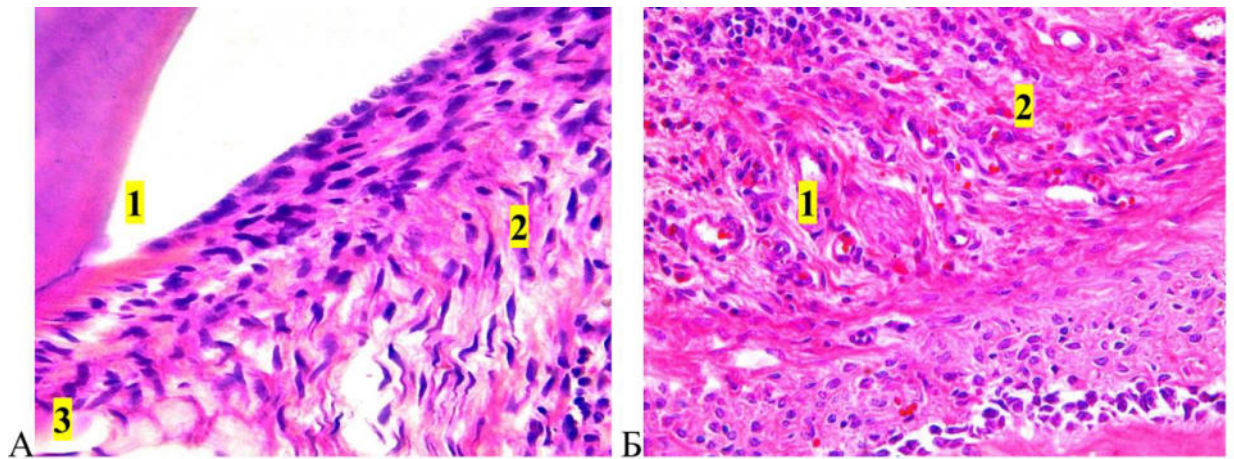


Рис. 5.6. Мікроскопічна організація пародонта щурів через шість тижнів: два тижні застосування опіюїда, чотири тижні після його відміни та корекції пентоксифіліном і цефтріаксоном.

А. 1 – епітеліальне прикріплення, 2 – власна пластинка, 3 – крайовий періодонт. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х400.

Б. 1 – капілярні бруньки, 2 – помірна інфільтрація у власній пластинці. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х400.

У ВПСО ясен морфологічних змін не виявляли (див. рис. 5.4 – 5.6). Архітектоніка колагенових волокон була збереженою, фібробласти структурно незмінені, дещо видовжені. У ВПСО виражених набрякових явищ не відмічали, інфільтрація була помірно вираженою. Сполучнотканинні сосочки однорідні, звичайного розміру, місцями добре виражені. Після проведеної корекції ПФ і

ЦФ відмічали також відновлення гемомікроциркуляції у СТ слизової оболонки ясен. Судини помірно кровонаповнені, значно зменшувалися ознаки гіперваскуляризації. У ВПСО визначали численні капілярні бруньки, для яких характерним був вузький просвіт, перицити та нечітко сформована БМ (рис. 5.4, 5.6).

Морфологічна організація СТ пародонту також нормалізувалася. Пучки колагенових волокон крайового пародонту зберігали свою структуру, циркулярна зв'язка була неушкодженою (див. рис. 5.6). Міжклітинна речовина переважно була однорідною, колагенові волокна верхівкового пародонту на значних ділянках структуровані, визначалася чітка їх фіксація до цементу кореня зуба і окістя коміркового відростка (рис. 5.7). Інфільтрація СТ була помірно вираженою, з переважанням у їх складі фіброblastів. ГМЦР пародонту без виражених змін, судини більшого діаметру локалізувалися в ділянці верхівкового пародонту, більш дрібного діаметру в межах крайового пародонту. Гемомікросудини помірного кровонаповнення, їх стінки не потовщувалися, ознаки дилатації та ангіоматозу не відмічали (див. рис. 5.7)

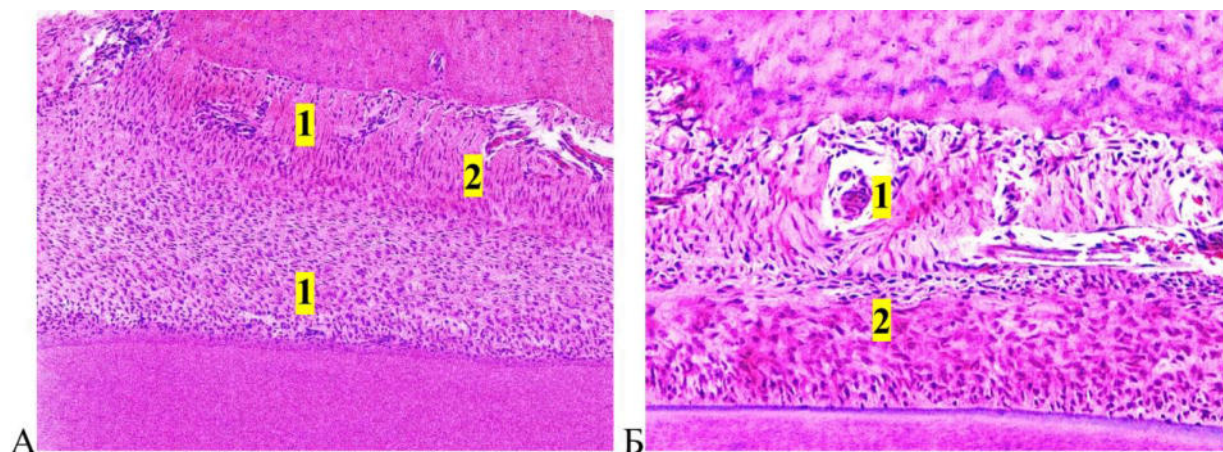


Рис. 5.7. Мікроскопічна організація пародонту шурів через шість тижнів: два тижні застосування опіюїда, чотири тижні після його відміни та корекції пентоксифіліном і цефтріаксоном.

А. 1 – фіксація волокон пародонту, 2 – помірна васкуляризація пародонту. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x100.

Б. 1 – помірно кровонаповнені судини, 2 – помірна інфільтрація пародонту. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x400.

5.1.3. Мікроструктурна організація пародонта при дії опіюїда упродовж шести тижнів та чотиритижневої медикаментозної корекції.

У тварин даної підгрупи спостерігали позитивну динаміку морфологічної реорганізації тканин пародонта, що свідчило про активацію компенсаторно-приспосувальних реакцій (рис. 5.8). Епітеліальна пластинка СО ясен дещо ущільнювалася, значно зменшувалася поверхня десквамації, кератиноцити утворювали суцільний пласт на поверхні епітелію. Диференціація шарів епітеліоцитів на значних ділянках була збереженою, дистрофічно змінених клітин не виявляли. Подекуди відмічали стоншення епітелію, де зроговілий шар виглядав дещо розпушеним. Епітеліальні вирости були переважно короткими, із згладженими верхівками, однак, місцями відмічали ознаки помірнього акантозу. На значних ділянках БМ була збереженою, з чіткими контурами (див. рис. 5.8).

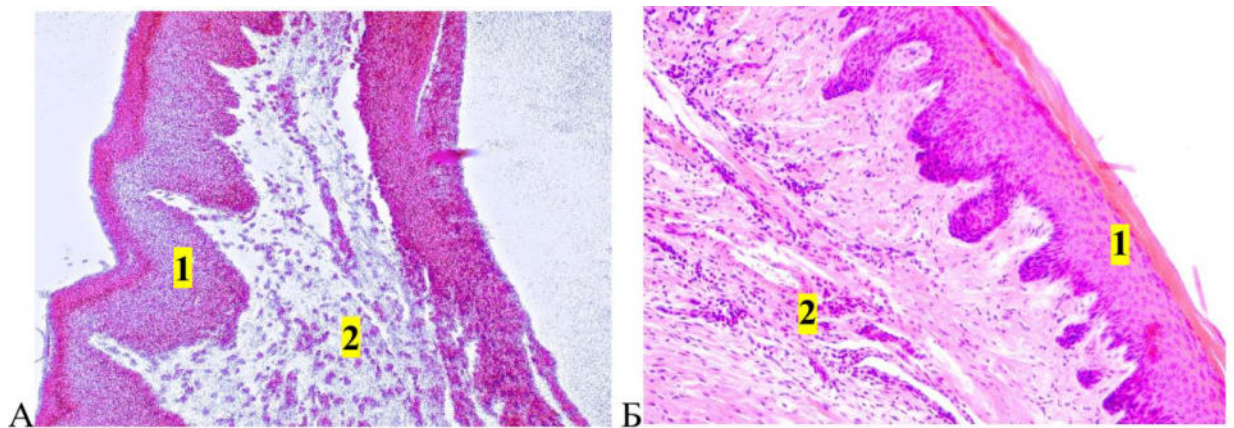


Рис. 5.8. Мікроскопічна організація пародонта щурів через шість тижнів застосування опіюїда та корекції пентоксифіліном і цефтріаксоном.

А. 1 – епітелій вільної частини ясен, 2 – помірна інфільтрація у власній пластинці. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х 200.

Б. 1 – зроговілий епітелій ясен, 2 – ангіогенез, помірний набряк у власній пластинці. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х 200

Застосування ПФ і ЦФА в ролі коригуючих чинників на тлі опіоїдного впливу сприяло покращенню морфологічної організації структур, які забезпечують цілісність дна ЯБ, а саме, чітко візуалізували збереженість волокон циркулярної зв'язки, фіксацію епітеліального прикріплення до емалево-цементної межі зуба (див. рис. 5.8, рис. 5.9). Подекуди визначали також незначне стоншення епітелію ЯБ, фрагментарне пошкодження епітеліального прикріплення, однак, поглиблення ЯБ не спостерігали (див. рис. 5.9). Слід відмітити посилення репаративних процесів, що проявлялося регенерацією епітелію ЯБ, завдяки підсиленій проліферації клітин базального шару, що було підтвердженням адекватної схеми медикаментозної корекції за таких умов. При цьому, в ділянці регенеруючого епітелію СО ясен визначали помірну лейкоцитарну інфільтрацію та нечітку стратифікацію шарів клітин (див. рис. 5.9, рис. 5.10).

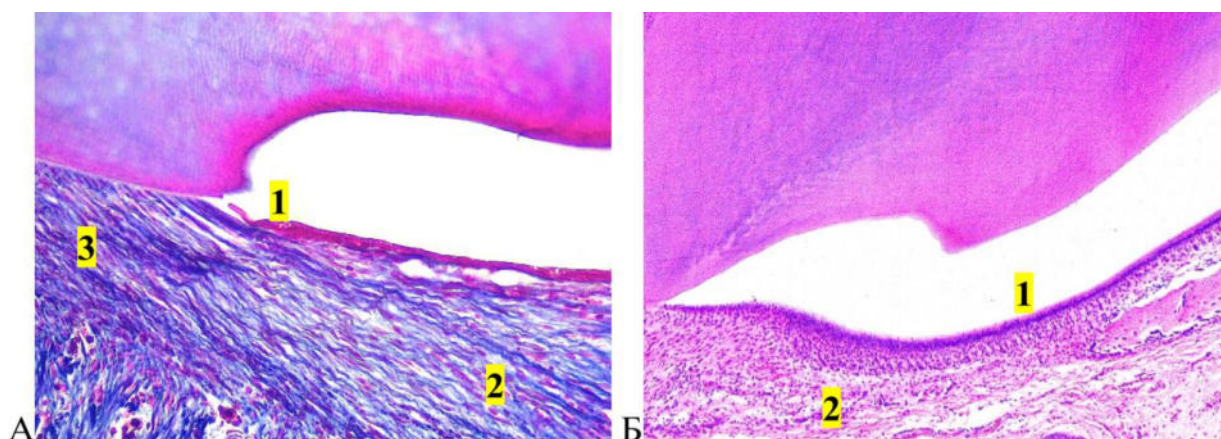


Рис. 5.9. Мікроскопічна організація пародонта шурів через шість тижнів застосування опіюда та корекції пентоксифіліном і цефтріаксоном.

А. 1 – епітеліальне прикріплення, 2 – власна пластинка, 3 – крайовий періодонт. Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб. х200.

Б. 1 – регенерація епітелію ясенної борозни, 2 – помірний набряк власної пластинки. Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб. х100.

Покращення структурної організації ВПСО проявлялося зменшенням набрякового процесу, прозорості СТ та гістолейкоцитарної інфільтрації. Ха-

рактерною була більш чітка організація колагенових волокон (див. рис. 5.8, 5.9, рис. 5.10). Виражених ознак папіломатозу не відмічали, при цьому, сполучнотканинні сосочки візуально були дещо згладженими (див. рис. 5.8). Лише місцями відмічали незначний набряк, осередкове розволокнення, помірну інфільтрацію, де переважали фібробласти і фіброцити (див. рис. 5.8 – 5.10). Кровонаповнення ланок ГМЦР було рівномірним і помірним, значно зменшувалися ознаки гіперваскуляризації СТ. Виявлені реологічні зміни у просвіті судин, такі як стаз, не були системними. Лише місцями спостерігали дрібні діapedезні крововиливи чи помірний набряк стінок судин (див. рис. 5.9). Поряд з цим, застосування ПФ і ЦФА сприяло активації процесів ангиогенезу у ВПСО, що проявлялося формуванням множинних капілярних бруньок, які мали вузький просвіт і сформовану БМ (див. рис. 5.8, 5.10).

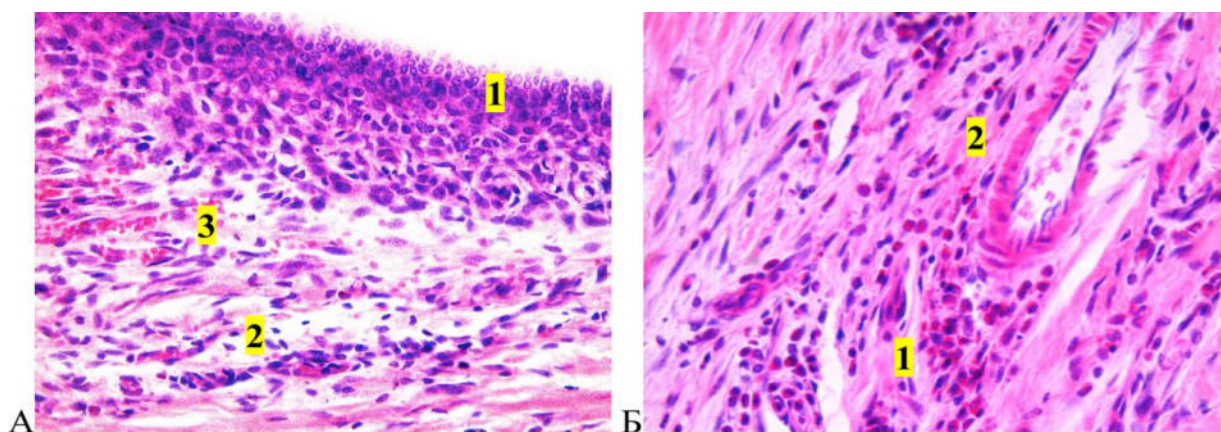


Рис. 5.10. Мікроскопічна організація пародонта щурів через шість тижнів застосування опіюда та корекції пентоксифіліном і цефтріаксоном.

А. 1 – регенерація епітелію борозни, 2 – ангиогенез, 3 – діapedезні крововиливи у власній пластинці. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x 400.
 Б. 1 – капілярні бруньки у власній пластинці, 2 – периваскулярна інфільтрація. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x 400.

У періодонті виражених морфологічних змін не відмічали. Набрякові явища у крайовому і верхівковому періодонті суттєво зменшувалися, пучки

колагенових волокон переважно мали збережену структурну організацію, контури циркулярної зв'язки чітко простежувалися (див. рис. 5.9, рис. 5.11). Лише місцями відмічали осередкову дезорганізацію волокон, однак, ці зміни були фрагментарного характеру. Периваскулярна інфільтрація була помірною, де у клітинному складі переважали фібробласти і фіброцити. Подекуди, у ділянках судинного стазу відмічали ознаки осередкового периваскулярного набряку. Проте, виражених явищ гіперваскуляризації СТ пародонта не відмічали, сповільнення кровотоку втрачало системний характер. Гемомікросудини помірно кровонаповнені (див. рис. 5.11). Такий стан судинних компонентів досягався за рахунок відновлення тонуусу об'ємної ланки та послаблення констрикторної дії на резистивну ланку ГМЦР, завдяки тривалій дії антигіпоксичного препарату ПФ.

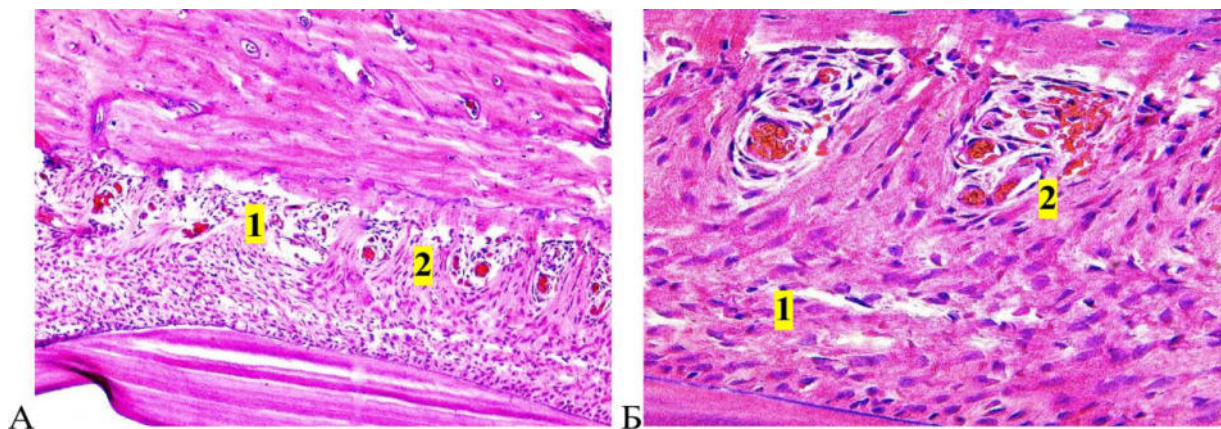


Рис. 5.11. Мікроскопічна організація пародонта щурів через шість тижнів застосування опіюда та корекції пентоксифіліном і цефтріаксоном.

А. 1 – незначний набряк у періодонті, 2 – помірно кровонаповнені судини. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x200.

Б. 1 – помірна інфільтрація верхівкового періодонту, 2 – капілярний стаз. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x 400.

5.1.4. Мікроструктурна організація пародонта при дії опіюда упродовж шести тижнів та після його чотиритижневої відміни.

Наприкінці 10 тижня експерименту у щурів, яким здійснювали відміну ОА упродовж 4 тижнів не відмічали виразної динаміки відновлення структурної організації тканин пародонта. На значних ділянках епітеліальна пластинка залишалася переважно стоншеною, місцями зроговілий шар нечітко контурнувався, спостерігали виражену десквамацію та осередкові ерозії. Дисконкомплексція шарів епітелію ясен призводила до невиразності цитоархітектоніки з порушенням стратифікації та зменшення кількості шарів клітин. БМ місцями була розпушеною та нечітко візуалізувалася. Епітеліальні вирости в основному були згладженими на значних ділянках, що свідчило про пригнічення проліферативного процесу в епітелії ясен (рис. 5.12, 5.13).

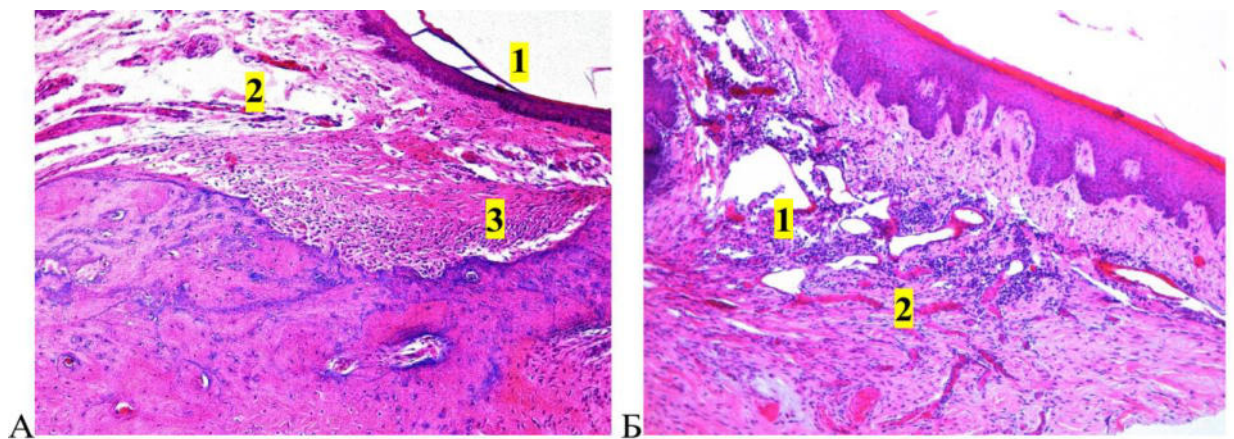


Рис. 5.12. Мікроскопічна організація пародонта щурів через десять тижнів: шість тижнів застосування опіюда та чотири тижні після його відміни.

А. 1 – потоншення епітелію ясен, 2 – набряк власної пластинки, 3 – відшарування від окістя. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x100.

Б. 1 – фібриноідний набряк у власній пластинці, 2 – ангіоматоз, стаз, осередкові крововиливи. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x200.

Звертало увагу виражені морфологічні зміни епітеліальної пластинки ЯБ, де у верхній третині відмічали осередковий гіперкератоз, а у нижніх третинах ознаки зроговіння та десквамації. У просвіті ЯБ визначали детритні маси зруйнованих епітеліоцитів, еритроцитів, бактерій. Епітеліальне прикріп-

лення фрагментарно було пошкодженим, місцями зруйнованим, з порушенням фіксації до емалево-цементної межі зуба, де подекуди візуалізували внутрішньоепітеліальні кистоподібні утворення, які були заповнені детритними масами (див. рис. 5.13, рис. 5.14).

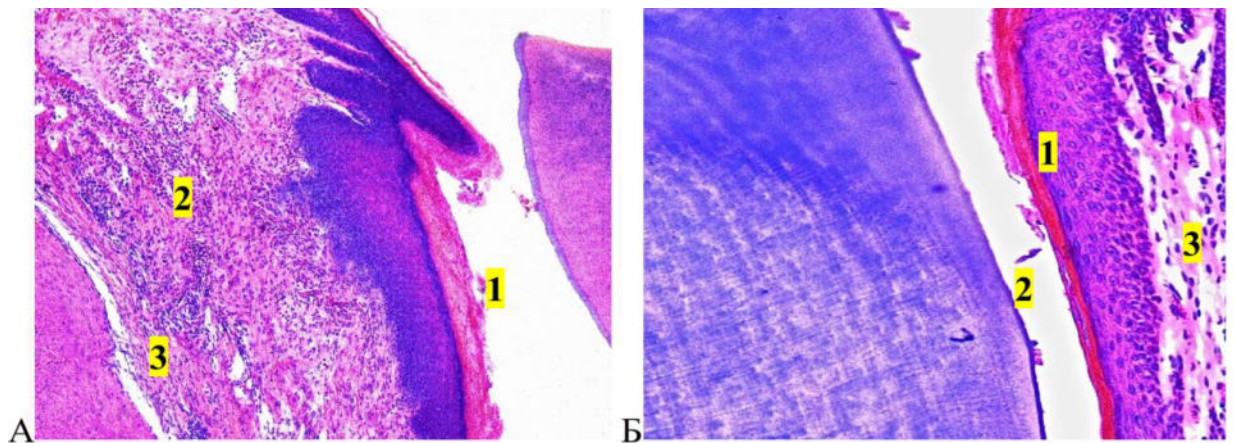


Рис. 5.13. Мікроскопічна організація пародонта щурів через десять тижнів: шість тижнів застосування опіюда та чотири тижні після його відміни.

А. 1 – осередковий гіперкератоз, 2 – фібриноїдний набряк, 3 – відшарування волокон від окістя. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х200.

Б. 1 – зроговіння епітелію ясенної борозни, 2 – детритні маси, 3 – набряк власної пластинки. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х200.

При мікроскопічному дослідженні в СТ слизової оболонки ясен належного відновлення міжклітинної речовини і колагенових волокон не виявляли. У ВПСО домінували явища дифузного набрякового процесу, з розшаруванням та дезорганізацією колагенових волокон. Такі зміни призводили до відшарування СТ від окістя зубної комірки на значних ділянках. Звертало увагу, що у сосочковому та сітчастому шарах ВПСО виявляли скупчення гнійних тілець у вигляді дрібнозернистої маси (див. рис. 5.12 – 5.14).

Формування фібриноїду внаслідок розпаду колагену призводило до дезорганізації основної речовини і колагенових волокон, що свідчило про формування явищ фібриноїдного набряку (див. рис. 5.12 – 5.14). Сполучно-тка-

нинні сосочки переважно були короткими, згладженими, з заокругленими верхівками. У ВПСО ясен спостерігали виражені судинні розлади, зокрема, ознаки ангіоматозу, дилатації, місцями явища запустіння просвіту венул, а також поодинокі лімфангіектазії.

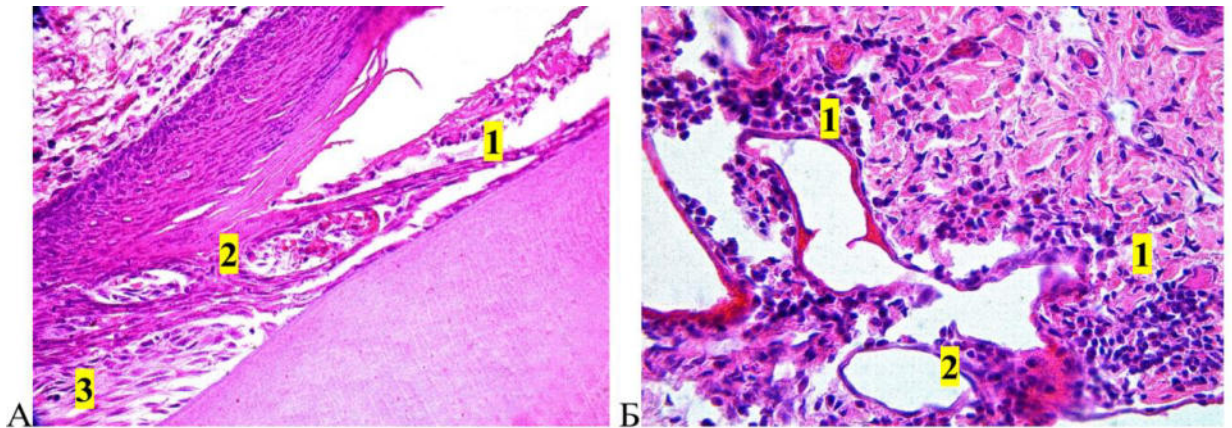


Рис. 5.14. Мікроскопічна організація пародонта щурів через десять тижнів: шість тижнів застосування опіюда та чотири тижні після його відміни.

А. 1 – руйнування епітеліального прикріплення, 2 – кистоподібні утворення, 3 – періодонт. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х 400.

Б. 1 – фібриноїдний набряк, 2 – ангіоматоз, запустіння судин, крововиливи у власній пластинці. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х 400.

У сосочковому і сітчастому шарах ВПСО відмічали явні порушення реологічних властивостей крові, зокрема, стаз і складжування еритроцитів, з їх агрегацією та адгезією до стінки судин, а також просякання формених елементів крові стінки судин, які локалізувалися в ділянках формування фібриноїду. подекуди визначали руйнування стінок судин, осередкові крововиливи, що загалом свідчило про суттєві порушення мікроциркуляції у СТ слизової оболонки ясен (див. рис. 5.12 – 5.14).

В межах крайового періодонту відмічали периваскулярний набряк строми та ознаки дезорганізації, подекуди руйнування волокон циркулярної зв'язки (див. рис. 5.14). У верхівковому періодонті спостерігали ознаки муко-

їдного набряку з дефрагментацією колагенових волокон на значних ділянках. Місцями визначали вогнищеве відшарування волокон періодонту від окістя зубної комірки, що було зумовлено деградацією колагену основної речовини. На значних ділянках відмічали дифузну запальну інфільтрацію, з гіперплазією фібробластів та перевагою у її складі нейтрофілів, лімфоцитів і макрофагів.

У ланках ГМЦР визначали здебільшого явища повнокров'я, ангіоматозу, стазу з агрегацією і сладжуванням еритроцитів у просвіті судин, а також осередкові крововиливи діapedезного характеру. Виявлені зміни свідчили про суттєві судинні розлади у СТ періодонта (рис. 5.1.5).

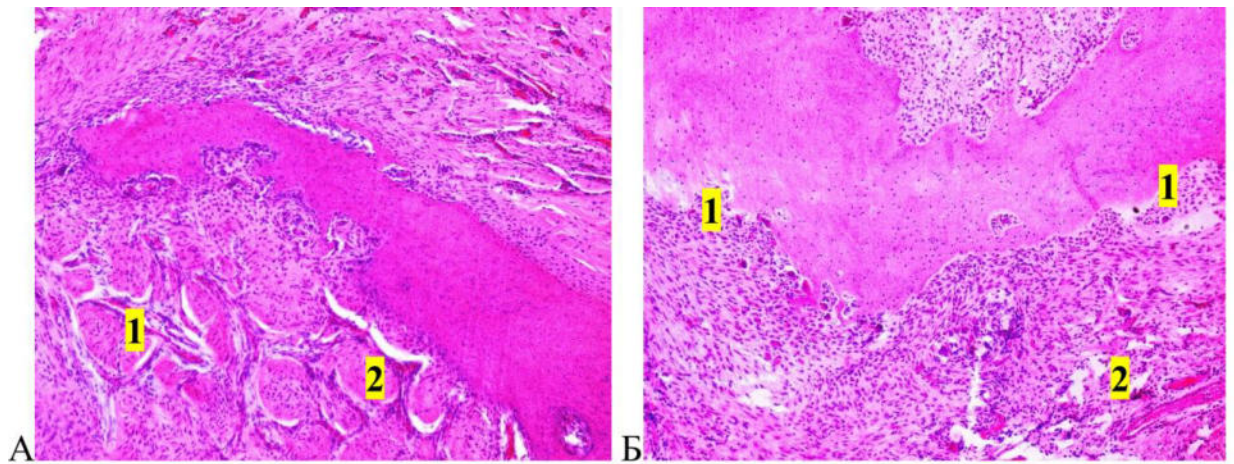


Рис. 5.15. Мікроскопічна організація пародонта щурів через десять тижнів: шість тижнів застосування опіюда та чотири тижні після його відміни.

А. 1 – мукоїдний набряк, ангіоматоз, стаз у періодонті, 2 – відшарування волокон від окістя. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x100.

Б. 1 – набряк, відшарування періодонту від окістя, 2 – сладж-ефект, інфільтрація періодонту. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x100.

5.1.5. Мікроструктурна організація пародонта при дії опіюда упродовж шести тижнів, після його чотиритижневої відміни та медикаментозної корекції.

При мікроскопічних дослідженнях у щурів 11 підгрупи встановлено, що застосування медикаментозної корекції на тлі відміни опіюда сприяло пози-

тивній динаміці структурної перебудови тканин пародонта. У вільній та прикріпленій частинах ясен відмічали нерівномірно виражене потоншення епітелію ясен, з незначним порушенням стратифікації шарів клітин, помірно виражену лейкоцитарну інфільтрацію. Проте, місцями візуалізували осередковий гіперкератоз та посилення процесу десквамації, що свідчило про початкові етапи адаптивної перебудови епітеліального шару внаслідок підвищення потенційних можливостей СОРП за умов медикаментозної корекції. Поряд з цим, потовщення рогового шару при гіперкератозі супроводжувалося стоншенням зернистого, подекуди і шипуватого шарів внаслідок затримки злущування та проявлялося зменшенням товщини епітеліальної пластинки загалом. Подекуди спостерігали ознаки реепітелізації у місці загоєння виразок, що було зумовлено застосуванням медикаментозної корекції препаратами ПФ і ЦФА (рис. 5.16). Крім цього, в епітеліальній пластинці не відмічали появу свіжих виразок чи ерозій. У верхніх третинах ЯБ визначали незначне потоншення і відшарування поверхневого шару епітелію, у нижній третині – дрібні ерозії та осередкову дезорганізацію епітеліального прикріплення (рис. 5.17). Проте, ознак дифузного руйнування епітеліального прикріплення та поглиблення ясенної борозни не візуалізували.

У ВПСО визначали помірно виражений набряк та периваскулярну інфільтрацію сполучної тканини. Структура пучків колагенових волокон у власній пластинці частково відновлювалася, лише місцями відмічали їх дезорганізацію (див. рис. 5.16, 5.17, рис. 5.18).

На значних ділянках сполучнотканинні сосочки в основному були короткими і згладженими, з заокругленими верхівками (див. рис. 5.16, 5.18). У гемомікросудинах ВПСО спостерігали слабо позитивну динаміку, проте, і виражених ознак гіперваскуляризації на гістологічних препаратах візуально не спостерігали.

Гемомікросудини переважно були помірно кровонаповненими, поодинокі візуалізували ознаки стазу та дрібні осередкові діapedезні крововиливи

(див. рис. 5.16 – 5.18). Однак прояви порушення гемореологічних властивостей та проникності стінок судин не були системними. Слід відмітити, що місцями відмічали явища ангіогенезу, що свідчило про активацію репаративних процесів у товщі шарів ВПСО ясен (див. рис. 5.18).

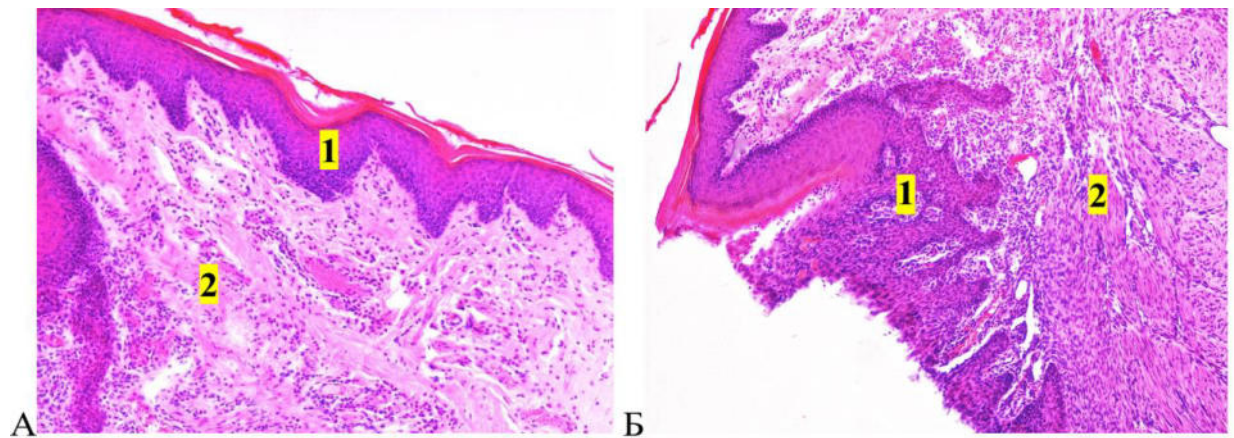


Рис. 5.16. Мікроскопічна організація пародонта щурів через десять тижнів: шість тижнів застосування опіюїда, чотири тижні після його відміни та корекції пентоксифіліном і цефтріаксоном.

А. 1 – стоншення, десквамація епітелію, 2 – повнокров'я, стаз у власній пластинці. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x200.

Б. 1 – реепітелізація в ділянці виразки, 2 – помірний набряк та інфільтрація власної пластинки. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x100.

У волокнистій СТ періодонту ознак вираженої дезорганізації не відмічали. Волокна циркулярної зв'язки подекуди частково фрагментувалися, міжклітинна речовина крайового періодонту була помірно набряклою. Однак, дифузного руйнування циркулярної зв'язки не відмічали (див. рис. 5.17). В межах верхівкового періодонту спостерігали помірно виражені явища мукоїдного набряку. Мікроскопічно виявляли щільне зрощення періодонту з окістям та цементом кореня зуба. Лише на незначних ділянках візуалізували ділянки відшарування колагенових волокон періодонту від окістя зубної комірки. СТ періодонту була помірно інфільтрованою, де переважали у її складі

фібробласти і фіброцити. У крайовому і верхівковому відділах пародонту відмічали судинні розлади, проте вони були не такими значними, як у тварин при 10-тижневому введенні опіюда. У ланках ГМЦР візуалізували помірно кровонаповнені судини та дрібні крововиливи діapedезного характеру (рис. 5.19).

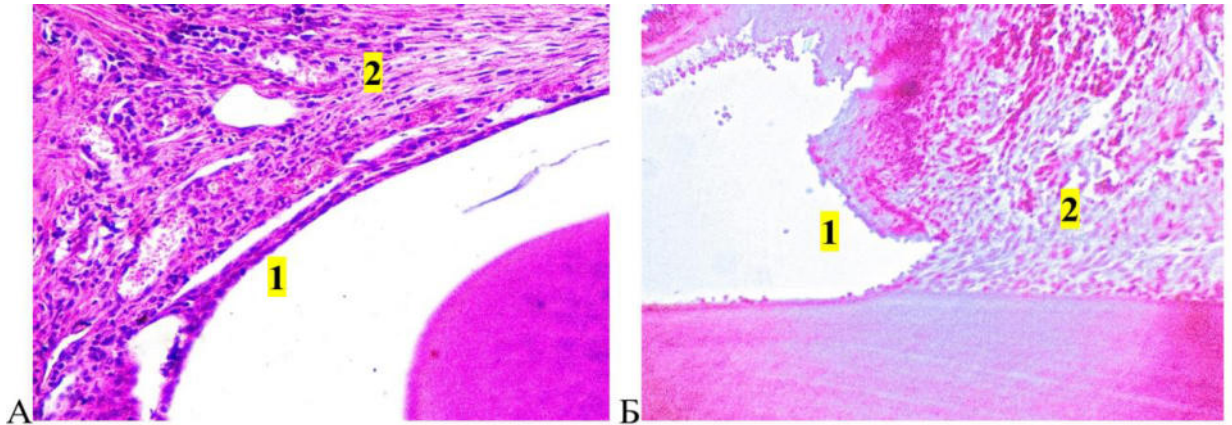


Рис. 5.17. Мікроскопічна організація пародонта щурів через десять тижнів: шість тижнів застосування опіюда, чотири тижні після його відміни та корекції пентоксифіліном і цефтріаксоном.

А. 1 – відшарування епітелію борозни, 2 – помірний набряк власної пластинки. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х200.

Б. 1 – осередкова дезорганізація епітеліального прикріплення, 2 – крайовий пародонт. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х400.

Проте, виявлені зміни у гемомікросудинах пародонту мали в основному локальний характер. Очевидно, застосування медикаментозної корекції сприяло частковій нормалізації мікроциркуляції. Це проявлялося зменшенням ознак стазу в просвіті судин, агрегації еритроцитів та їх адгезії, що сприяло зменшенню набрякового процесу в пародонті.

5.1.6. Мікроструктурна організація пародонта при дії опіюда упродовж десяти тижнів та чотиритижневої медикаментозної корекції.

Проведені гістологічні дослідження у 12 підгрупі тварин показали, що застосування ПФ і ЦФА на тлі 10-тижневого опіюдного впливу призводило до

часткового відновлення компонентів пародонта. Епітелій ясен переважно стоншувався, місцями візуалізували поодинокі дрібні ерозії та ділянки десквамації. Подекуди визначали незначне ущільнення епітеліальної пластинки. Роговий шар був значно стоншений, з осередковим збільшенням рядів рогових лусочок. На окремих ділянках епітеліального пласту шари клітин невиразно диференційовані, без ознак характерної проліферації у СТ. Епітеліальні вирости переважно були згладжені, місцями відсутні (рис. 5.20).

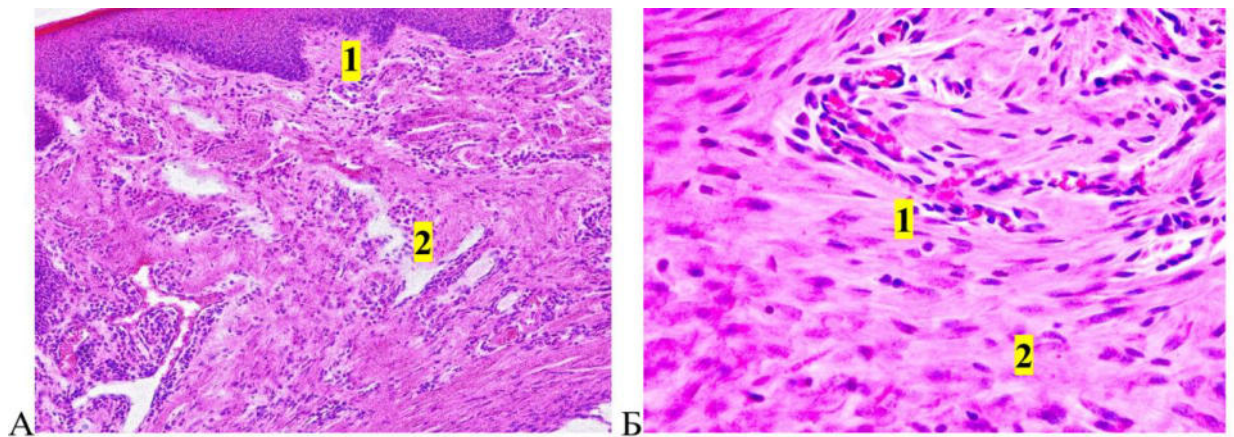


Рис. 5.18. Мікроскопічна організація пародонта щурів через десять тижнів: шість тижнів застосування опіюда, чотири тижні після його відміни та корекції пентоксифіліном і цефтріаксоном.

А. 1 – сполучнотканинні сосочки, 2 – набряк, інфільтрація власної пластинки. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x200.

Б. 1 – ангиогенез у власній пластинці, 2 – помірна інфільтрація сполучної тканини. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x400.

В ділянці ЯБ відмічали стоншення та ознаки зроговіння епітеліальної пластинки на всій протяжності. Проте, застосування ПФ і ЦФА на тлі хронічного опіюдного впливу, певною мірою покращувало морфологічну організацію епітеліального шару ЯБ, зменшувалася кількість дистрофічно змінених клітин, а також спостерігали ділянки відновлення епітелію в місцях трофічних виразок епітелію ясен, де визначали нечітку стратифікацію шарів клітин, численні нейтрофіли та появу грануляційної тканини з капілярами. У більшості

випадків спостерігали порушення фіксації епітеліального прикріплення, з відшаруванням волокон циркулярної зв'язки від цементу кореня зуба, однак, прогресивного поглиблення ЯБ у даній підгрупі тварин не відмічали (рис. 5.21, 5.22).

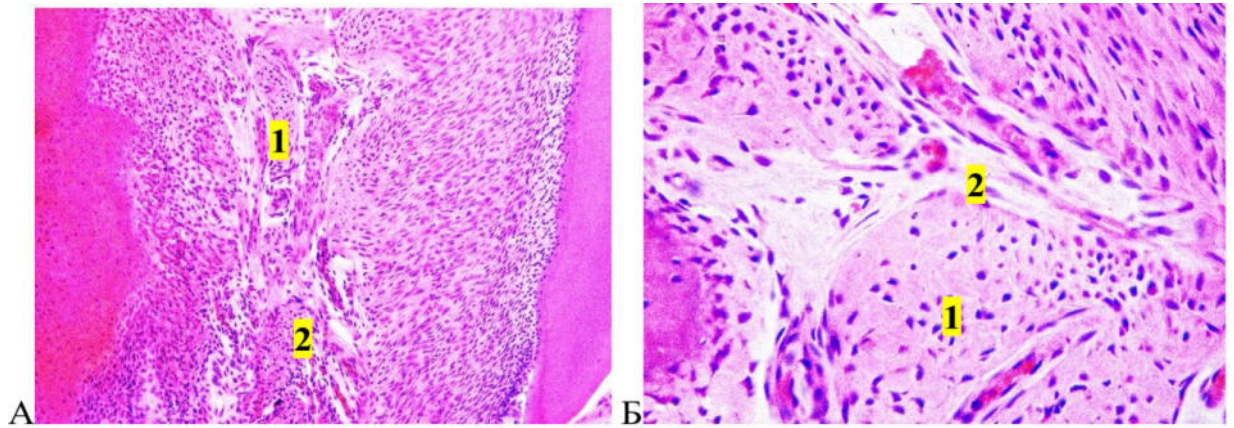


Рис. 5.19. Мікроскопічна організація пародонта щурів через десять тижнів: шість тижнів застосування опіюда, чотири тижні після його відміни та корекції пентоксифіліном і цефтріаксоном.

А. 1 – мукоїдний набряк, 2 – дрібні діapedезні крововиливи у періодонті. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х100.

Б. 1 – мукоїдний набряк, 2 – помірно кровонаповнені судини. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х400.

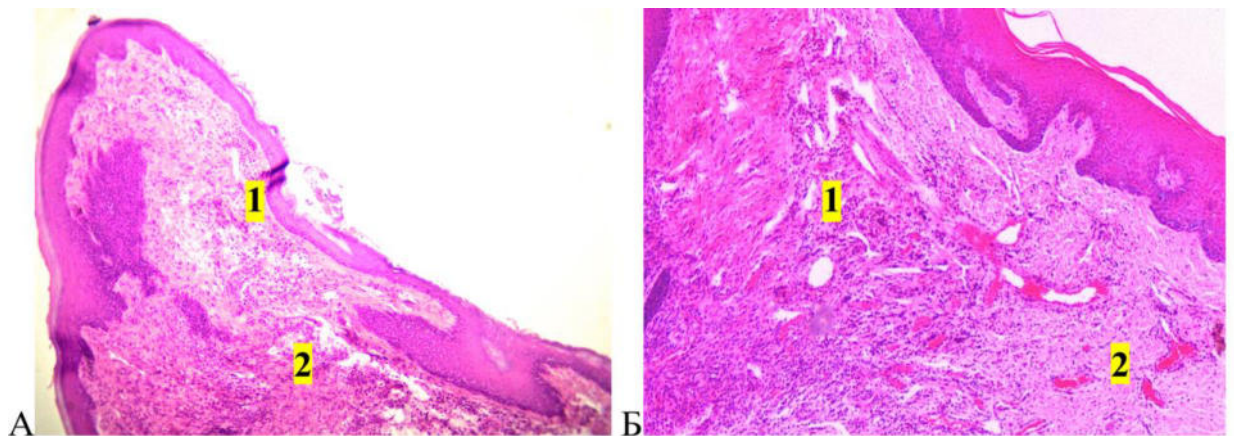


Рис. 5.20. Мікроскопічна організація пародонта щурів через десять тижнів застосування опіюда та корекції пентоксифіліном.

А. 1 – потоншення, ерозії епітелію ясен, 2 – набряк, інфільтрація у власній пластинці. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х100.

Б. 1 – набряк власної пластинки, 2 – стаз, повнокров'я судин. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х200.

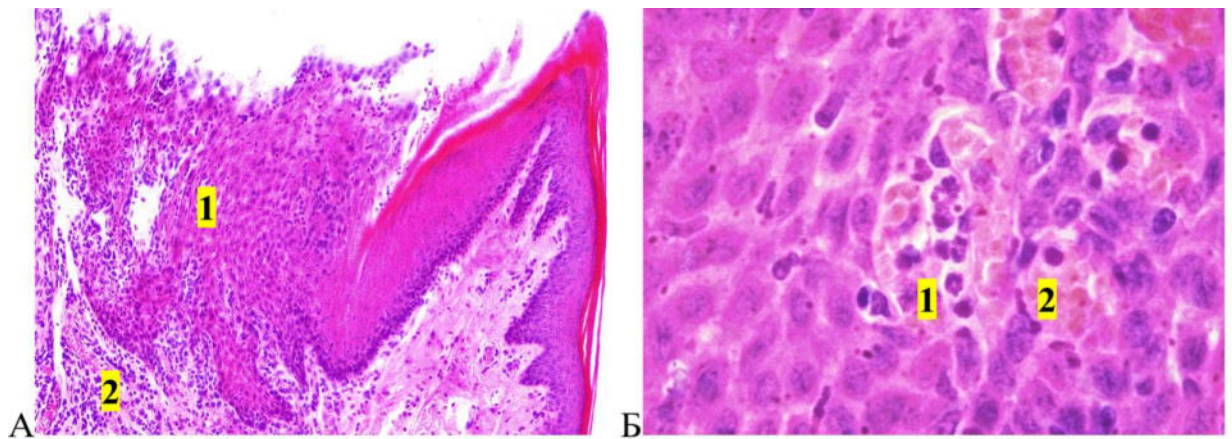


Рис. 5.21. Мікроскопічна організація пародонта щурів через десять тижнів застосування опіюда та корекції пентоксифіліном.

А. 1 – відновлення епітелію ясен, 2 – дифузна інфільтрація власної пластинки. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x200.

Б. 1 – численні інтраепітеліальні нейтрофіли, 2 – капіляри грануляційної тканини. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x1000.

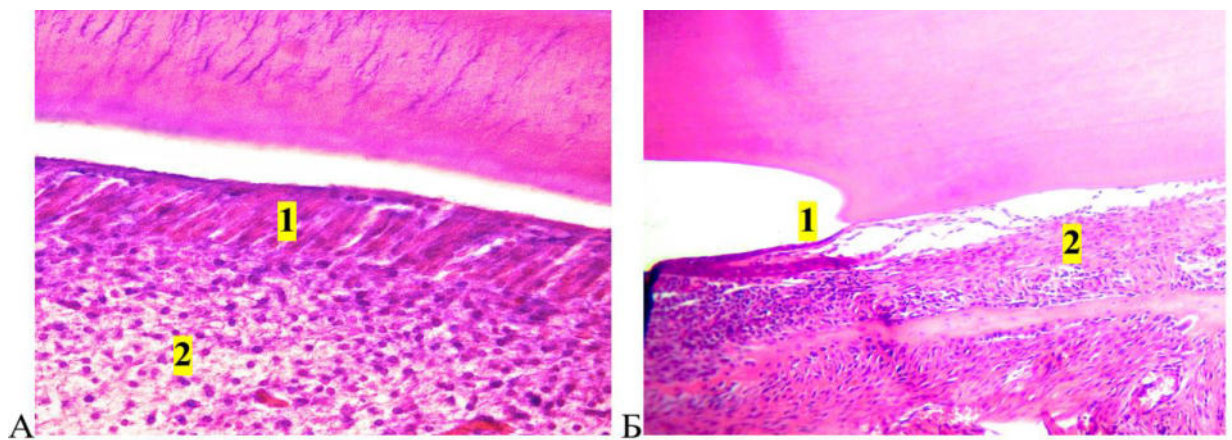


Рис. 5.22. Мікроскопічна організація пародонта щурів через десять тижнів застосування опіюда та корекції пентоксифіліном і цефтріаксоном.

А. 1 – епітелій ясенної борозни, 2 – помірна інфільтрація власної пластинки. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x200

Б. 1 – епітеліальне прикріплення, 2 – відшарування періодонту від цементу кореня зуба. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. x400.

У сосочковому та сітчастому шарах ВПСО спостерігали залишкові явища набрякового процесу, з вогнищевою дезорганізацією колагенових волокон

та дифузною гістолейкоцитарною інфільтрацією. Сполучнотканинні сосочки в основному були широкими, згладженими чи відсутніми на окремих ділянках, що свідчило про залишкові явища трансудації рідини у СТ внаслідок застійних явищ та підвищеної проникності стінок судин (див. рис. 5.20, 5.21).

Слід також відмітити, що після проведеної медикаментозної корекції на тлі довготривалої дії опіюїда, у ВПСО відмічали слабо позитивну динаміку, яка полягала у покращенні в певній мірі структуризації СТ слизової оболонки ясен. Пучки колагенових волокон візуалізувалися більш чітко, зменшувався набряк і прозорість СТ, менш інтенсивною була лейкоцитарна інфільтрація на окремих ділянках. У ланках ГМЦР відмічали явища повнокров'я, стазу, поодинокі осередкові крововиливи діapedезного характеру, а також нечисленні лімфангіектазії (див. рис. 5.20 – 5.22). Отже, застосовані в експерименті ПФ і ЦФА сприяли пролонгації розладів мікроциркуляції та прогресуванню морфологічних змін в тканинах пародонта, які не мали вираженого системного характеру порівняно з 10-тижневою дією ОА.

У волокнистій СТ періодонту повного відновлення складових компонентів не відбувалося. Зокрема, у ділянці крайового періодонту візуалізували порушення фіксації циркулярної зв'язки, з локальним відшаруванням колагенових волокон від цементу кореня зуба. В межах верхівкового періодонту відмічали ознаки мукоїдного набряку, розволокнення та поліморфноклітинної інфільтрації (див. рис. 5.22, рис. 5.23). Однак, і дифузної дефрагментації колагенових волокон та ушкодження міжклітинної речовини періодонту не спостерігали. Підтвердженням цьому служило відсутність ознак прогресивного поглиблення ЯБ, які виявляли у щурів наприкінці 10 тижня опіюїдного впливу без застосування корекції, що свідчило про повільне відновлення архітектоніки колагенових волокон крайового періодонту у тварин 12 підгрупи.

Крім цього, застосована комплексна медикаментозна корекція сприяла нормалізації периферичного кровообігу в періодонті. Відповідно, сповільню-

валися процеси порушення реологічних властивостей крові, що проявлялося відсутністю ознак тромбозу, «сладж-феномену», а також виражених ознак руйнування стінок судин на мікроскопічному рівні. При цьому, на гістологічних препаратах візуалізували кровонаповнені судини, ознаки капілярного стазу та дилатації венул (див. рис. 5.23).

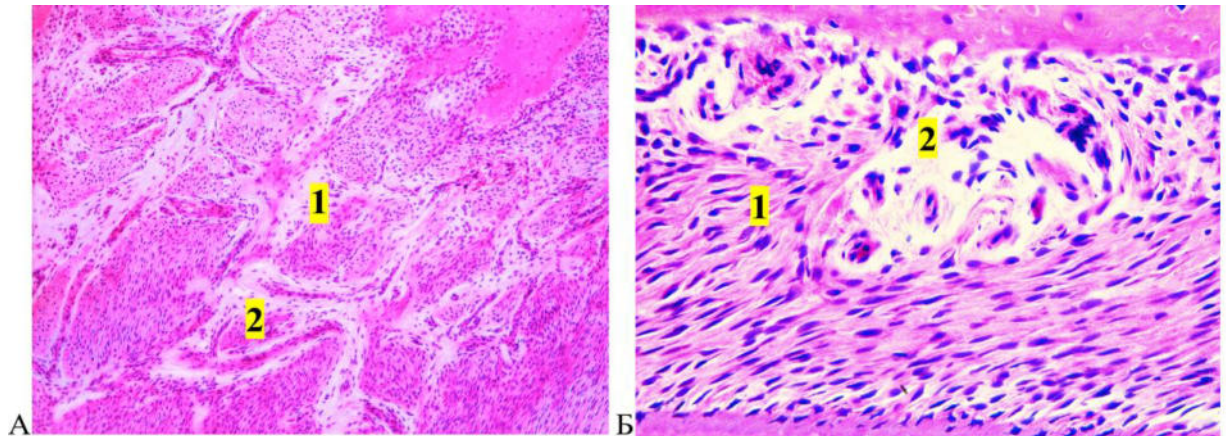


Рис. 5.23. Мікроскопічна організація пародонта щурів через десять тижнів застосування опіюда та корекції пентоксифіліном і цефтріаксоном.

А. 1 – мукоїдний набряк, 2 – кровонаповнені судини, дилатація венул. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х100.

Б. 1 – мукоїдний набряк, 2 – капілярний стаз. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х400.

5.2. Морфометрична характеристика складових компонентів пародонта щурів на ранніх, віддалених і пізніх термінах дії опіюда, після його відміни та при коригуючому впливі пентоксифіліну і цефтріаксону

5.2.1. Морфометрична характеристика компонентів пародонта щурів наприкінці шостого тижня експерименту на ранніх і віддалених термінах дії опіюда, після його відміни та медикаментозної корекції.

За умов коригуючого впливу, з застосуванням відміни ОА, а також використання ПФ і ЦФА як коригуючих чинників встановлено нормалізацію, або наближення морфометричних показників компонентів слизової оболонки ясен до аналогічних показників контрольних тварин. Динаміка змін середніх значень на ранніх і віддалених термінах опіоїдного впливу, після його відміни і застосуванні ПФ і ЦФА суттєво відрізнялася від аналогічних показників у тварин з 6-тижневим введенням опіоїда, яким не проводили коригуючого впливу (рис. 5.24).

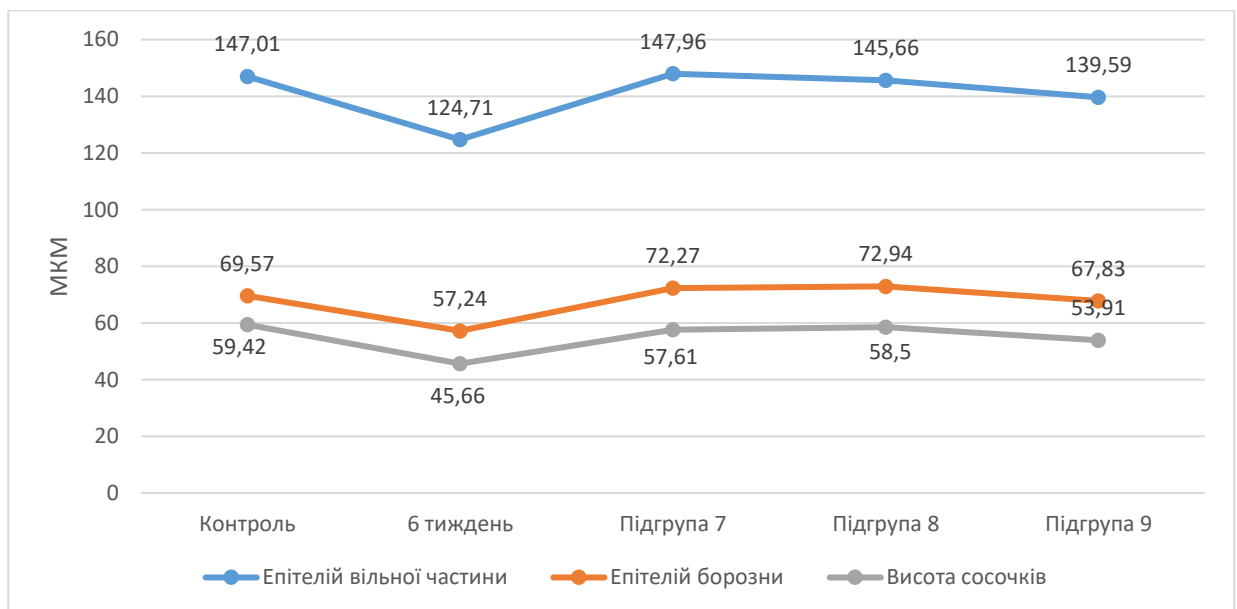


Рис. 5.24. Зміни товщини епітелію ясен і висоти сполучнотканинних сосочків щурів через шість тижнів експерименту: при дії опіоїда, після його відміни і медикаментозній корекції.

Морфометричні показники складових компонентів пародонта у 7 підгрупі характеризувалися незначним коливанням та не мали статистично доведеної різниці при порівнянні з відповідними значеннями контрольних щурів, однак, мали достовірну різницю порівняно з аналогічними показниками тварин при 6-тижневому введенні опіоїда (табл. 5.1).

Так, показники товщини епітелію вільної частини ясен ($147,96 \pm 13,56$) мкм та товщини епітелію ЯБ ($72,27 \pm 13,17$) мкм недостовірно збільшувалися

(рис. 5.25, 5.26), а показник висоти сполучнотканинних сосочків недостовірно зменшувався ($57,60 \pm 8,52$) мкм (рис. 5.27), у порівнянні з аналогічними значеннями у контрольних тварин. При цьому, показник товщини епітелію вільної частини ясен (рис. 5.25) достовірно збільшувався у 1,2 раза, а товщина епітелію ЯБ (рис. 5.26) і висота сосочків (див. рис. 5.27) достовірно збільшувалися – у 1,3 раза порівняно з відповідними значеннями у тварин при 6-тижневій дії опіюда, $p < 0,05$.

Таблиця 5.1

Морфометрична характеристика товщини епітелію ясен та висоти сполучнотканинних сосочків щурів наприкінці шостого тижня експерименту на різних термінах дії опіюда та медикаментозної корекції ($M \pm SD$).

Група	Показник		
	Епітелій вільної частини ясен	Епітелій борозни	Висота сосочків
Контроль	$147,01 \pm 31,08$	$69,57 \pm 4,86$	$59,42 \pm 2,47$
6 тиждень	$124,70 \pm 27,02^*$	$57,24 \pm 12,79^*$	$45,66 \pm 7,83^*$
Група 7	$147,96 \pm 13,56^{\wedge}$	$72,27 \pm 13,17^{\wedge}$	$57,60 \pm 8,52^{\wedge}$
Група 8	$145,66 \pm 18,32^{\wedge}$	$72,94 \pm 9,84^{\wedge}$	$58,50 \pm 6,42^{\wedge}$
Група 9	$139,59 \pm 19,39^{\wedge}$	$67,83 \pm 5,97^{\wedge}$	$53,90 \pm 5,53^{*\wedge}$

Примітки: * – достовірність різниці при порівнянні із контролем; \wedge – достовірність різниці при порівнянні із аналогічним показником 6 тижня.

Морфометричні показники діаметрів просвітів компонентів ГМЦР поверхневої сітки ВПСО ясен щурів у 7 підгрупі не мали виражених змін у порівнянні з контрольною підгрупою, за винятком діаметру артеріол. Середні значення діаметрів просвітів мікросудин статистично достовірно відрізнялись від відповідних показників у тварин, яким вводили опіюд упродовж 6 тижнів (рис. 5.28, табл. 5.2).

Зокрема, діаметр артеріол ($10,91 \pm 1,40$) мкм достовірно зменшувався – у 1,1 раза, у порівнянні з контролем та у 1,2 раза порівняно з відповідним показ-

ником тварин при 6-тижневій дії опіюда, різниця статистично достовірна при порівнянні з двома підгрупами, $p < 0,05$ (рис. 5.29). Середні значення діаметра просвіту капілярів ($5,22 \pm 0,50$) мкм та діаметра просвіту венул ($16,01 \pm 2,50$) мкм достовірно зменшувалися, однаковою мірою – у 1,2 раза порівняно з аналогічними показниками тварин при 6-тижневому опіюдному впливі, $p < 0,05$ (рис. 5.30, 5.31). Проведена морфометрична характеристика показників компонентів пародонта у 7 підгрупі експериментальних тварин свідчила про залишкові явища запального процесу та недостатність компенсаторно-приспосувальних реакцій.

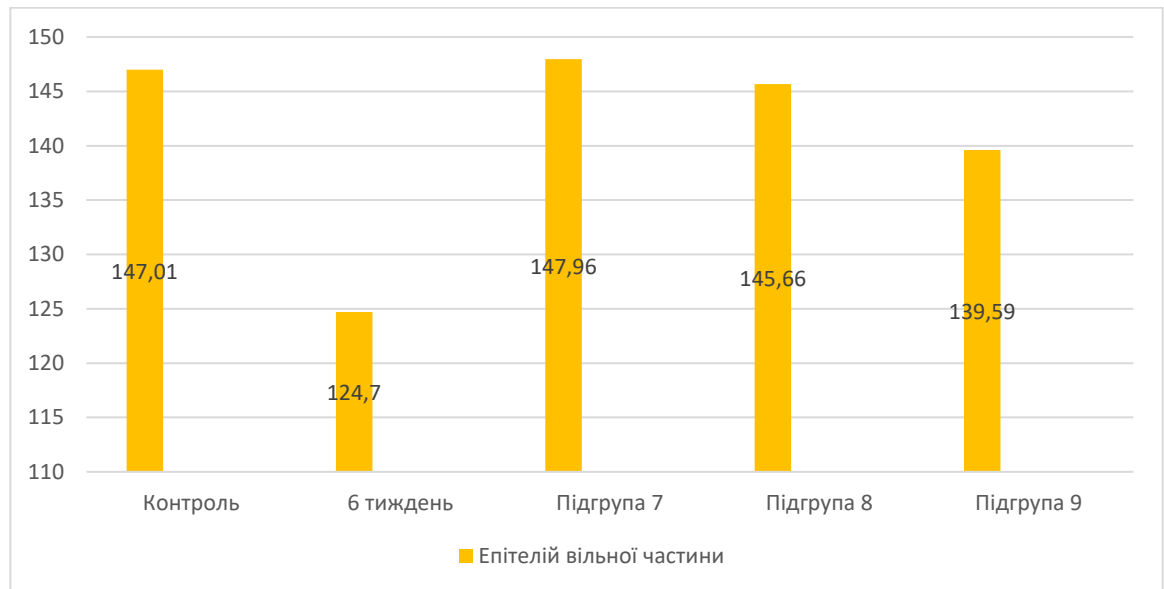


Рис. 5.25. Товщина епітелію вільної частини ясен через шість тижнів експерименту: при дії опіюда, його відміни та корекції.

Зокрема, достовірне зменшення середнього значення діаметра артеріол свідчило про спастичні явища у резистивній ланці ГМЦР, що паралельно з незначним збільшенням показників діаметрів і венул вказувало на прогресування порушень динамічної рівноваги між обмінними та ємнісними ланками ГМЦР. Встановлені середні значення морфометричних показників у 7 підгрупі свідчили про недостатню активацію репаративних процесів при відміні ОА без

застосування медикаментозної корекції, що ймовірно в подальшому може призводити до рецидивів запального процесу у тканинах пародонта.

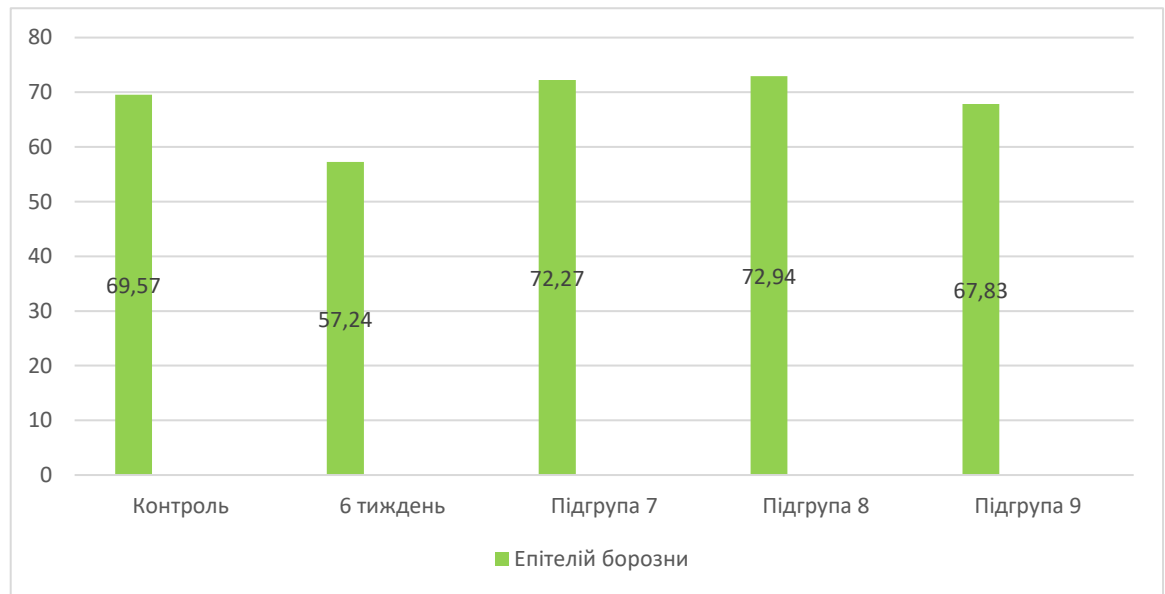


Рис. 5.26. Товщина епітелію ясенної борозни через шість тижнів експерименту: при дії опіюїда, його відміни та корекції.

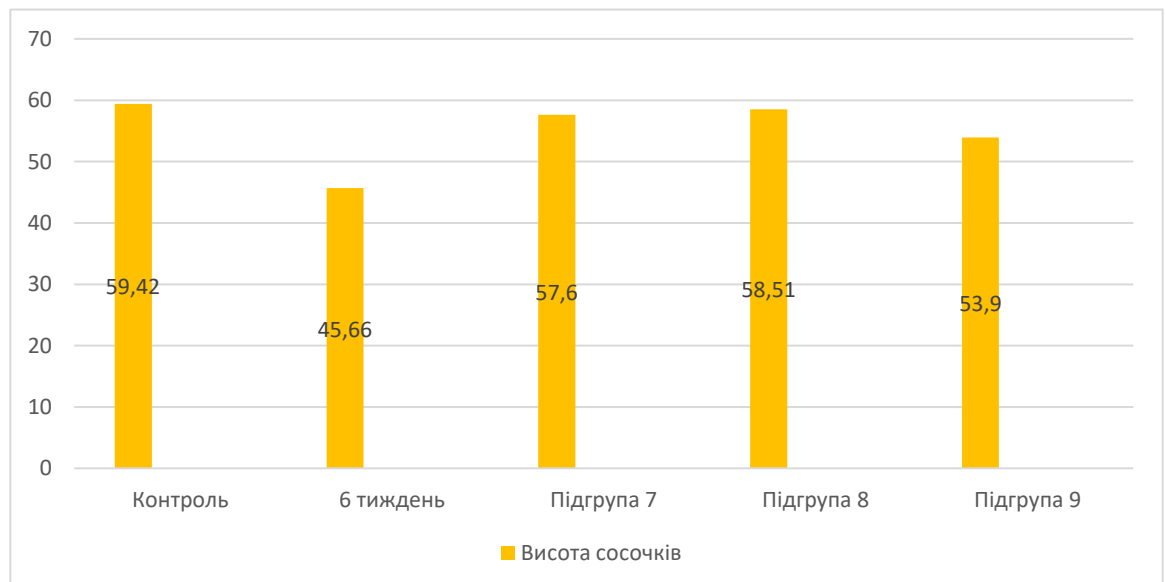


Рис. 5.27. Висота сполучнотканинних сосочків через шість тижнів експерименту: при дії опіюїда, його відміни та корекції.

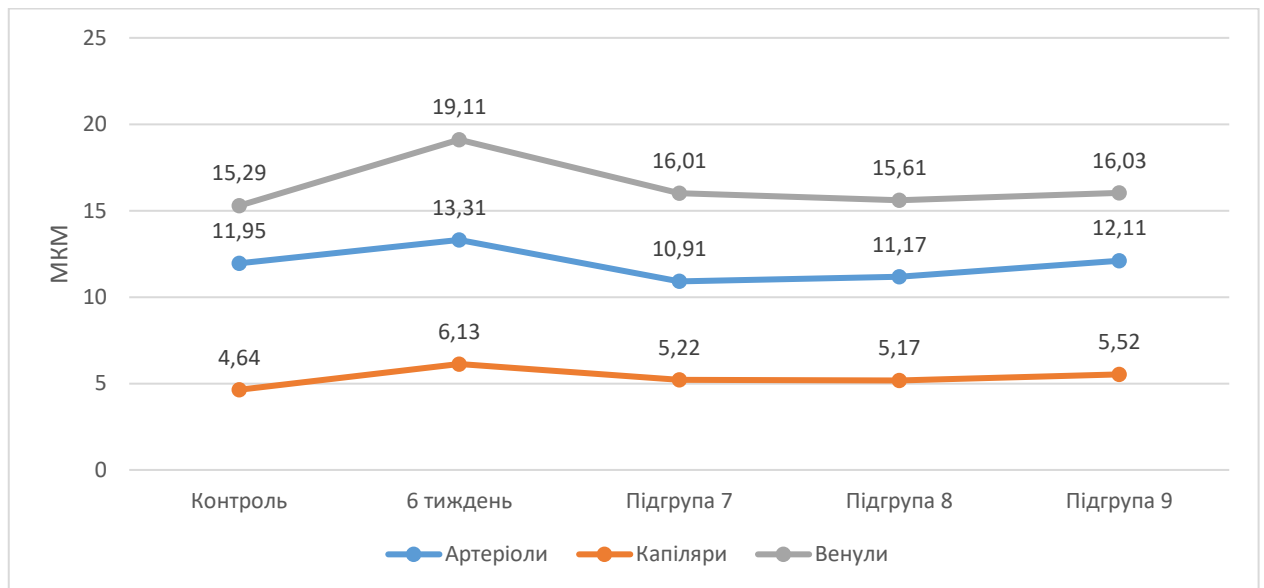


Рис. 5.28. Зміни діаметра просвіту мікросудин щурів через шість тижнів експерименту: при дії опіюїда, після його відміни і медикаментозній корекції.

Таблиця 5.2

Морфометрична характеристика діаметра просвіту мікросудин слизової оболонки ясен щурів наприкінці шостого тижня експерименту на різних термінах дії опіюїда та медикаментозної корекції (M±SD).

Група	Показник		
	Артеріоли	Капіляри	Венули
Контроль	11,95±2,51	4,64±0,65	15,29±0,99
6 тиждень	13,30±2,36*	6,13±0,80*	19,11±2,71*
Група 7	10,91±1,40*^	5,22±0,50^	16,01±2,50^
Група 8	11,17±0,92^	5,17±0,51^	15,60±2,21^
Група 9	12,11±1,34^	5,52±0,64*^	16,03±0,42*^

Примітки: * – достовірність різниці при порівнянні із контролем; ^ – достовірність різниці при порівнянні із аналогічним показником 6 тижня.

Морфометричні показники складових компонентів пародонта щурів у 8 підгрупі тварин при дії опіюїда упродовж 2 тижнів та застосуванні ПФ і ЦФА на тлі 4-тижневої відміни опіюїдного анальгетика не мали відмінності при порівнянні з контрольними тваринами, однак, достовірно змінювалися порівняно

з аналогічними показниками тварин при 6-тижневому опіоїдному впливі (див. рис. 5.24, 5.28, табл. 5.1, 5.2).

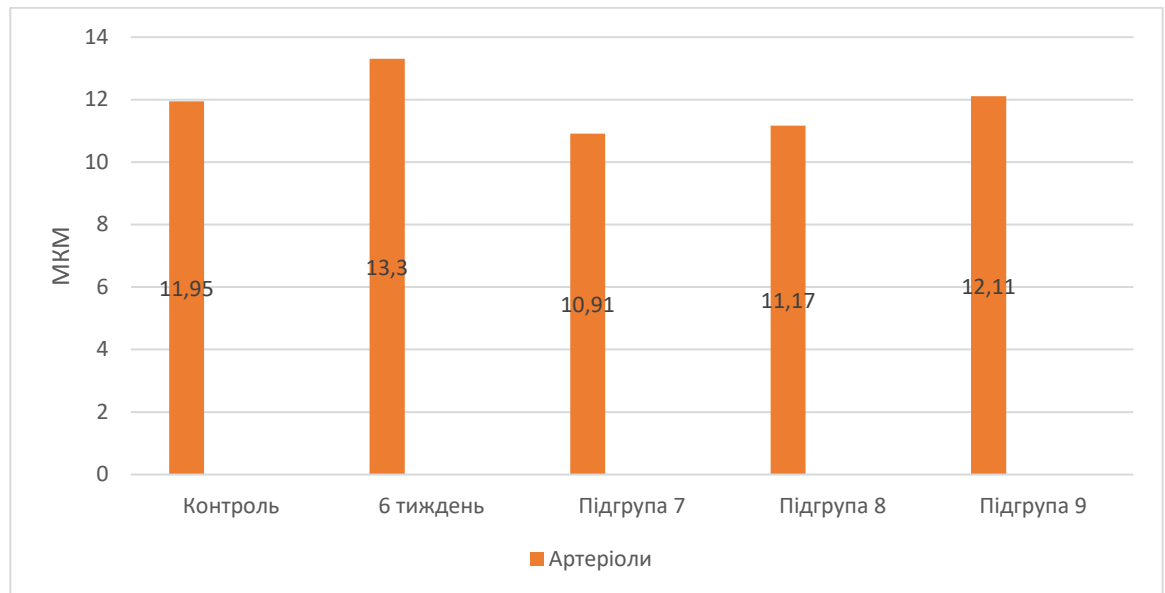


Рис. 5.29. Діаметр просвіту артеріол слизової оболонки ясен щурів через шість тижнів експерименту: при дії опіоїда, після його відміни та корекції.

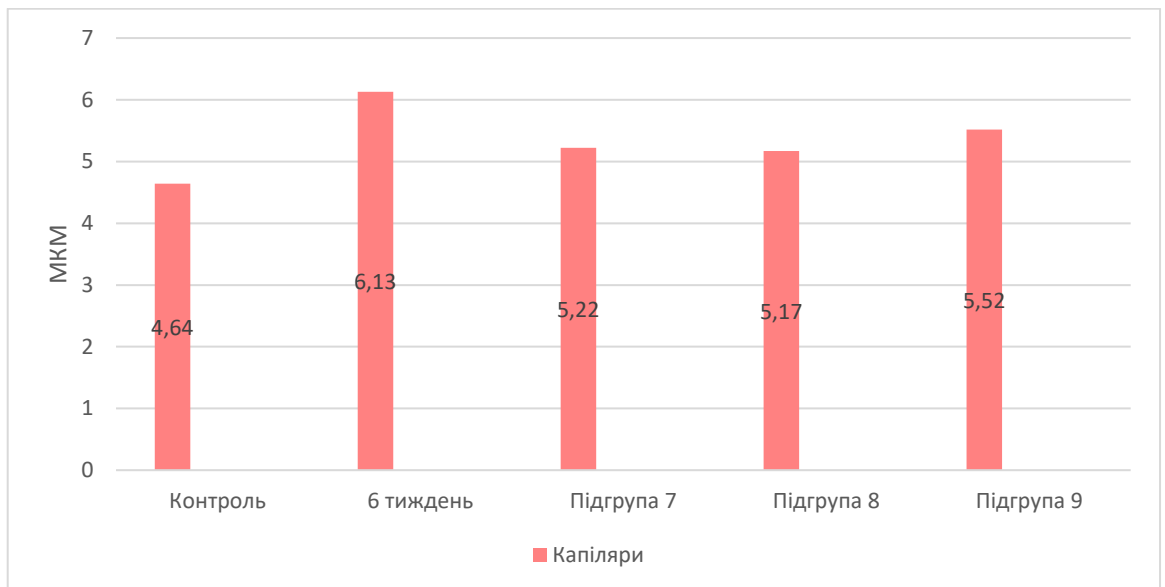


Рис. 5.30. Діаметр просвіту капілярів слизової оболонки ясен щурів через шість тижнів експерименту: при дії опіоїда, після його відміни та корекції.

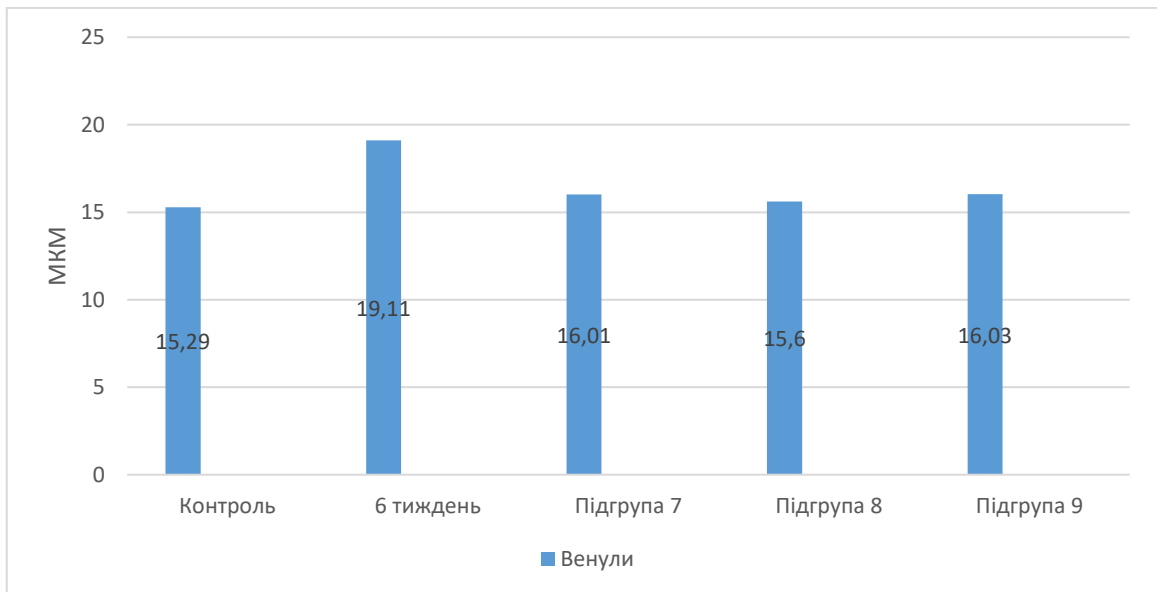


Рис. 5.31. Діаметр просвіту венул слизової оболонки ясен щурів через шість тижнів експерименту: при дії опіюїда, після його відміни та корекції.

При аналізі морфометричних показників у тварин 8 підгрупи встановлено, що товщина епітелію вільної частини ясен ($145,66 \pm 18,32$) мкм та висота сполучнотканинних сосочків ($58,50 \pm 6,42$) мкм недостовірно зменшувалися, а товщина епітелію ЯБ ($72,94 \pm 9,84$) мкм недостовірно збільшувалася, у порівнянні з контролем. При цьому, показники товщини епітелію вільної частини ясен достовірно збільшувалися у 1,2 раза, а товщина епітелію ЯБ та висоти сосочків однаковою мірою – у 1,3 раза, в порівнянні з відповідними значеннями у тварин при 6-тижневій дії опіюїда, $p < 0,05$ (див. рис. 5.25 – 5.27).

Морфометричні показники діаметра просвіту гемомікросудин поверхневої сітки ВПСО ясен щурів у цій підгрупі мали значення, які були наближені до аналогічних параметрів контрольних тварин та статистично достовірно відрізнялися від відповідних значень тварин, яким упродовж 6 тижнів вводили опіюїд (див. рис. 5.28, див. табл. 5.2). Так, значення діаметра артеріол недостовірно зменшувалося, а діаметр капілярів і венул недостовірно збільшувалися при порівнянні з показниками контрольних тварин. Проте, середні значення

діаметру артеріол ($11,17 \pm 0,92$) мкм, капілярів ($5,17 \pm 0,51$) мкм та венул ($15,60 \pm 2,21$) мкм достовірно зменшувалися, однаковою мірою – у 1,2 раза, у порівнянні з аналогічними показниками тварин, яким вводили опіоїд упродовж 6 тижнів, без застосування медикаментозної корекції, $p < 0,05$ (див. рис. 5.29 – 5.31).

Як видно з вищевказаних даних морфометричної характеристики, усі показники практично не відрізнялися від аналогічних середніх значень тварин контрольної підгрупи та мали вірогідну різницю з відповідними показниками тварин з 6-тижневим введенням опіоїда. Відновлення параметрів товщини епітеліальної пластинки, висоти сполучнотканинних сосочків, а також діаметрів просвітів гемомікросудин ВПСО свідчили про нормалізацію показників та суттєву активацію компенсаторно-приспосувальних механізмів за умов адекватно вибраної схеми комплексного медикаментозного коригувального впливу на тлі 4-тижневої відміни опіоїдного анальгетика.

При застосуванні антигіпоксичного препарату ПФ та антибактеріального засобу ЦФА на тлі 6-тижневого опіоїдного впливу у 9 підгрупі тварин, відмічали менш виражену тенденцію наближення значень до морфометричних параметрів контрольних тварин, що спостерігалось у попередніх експериментальних підгрупах, однак, виявлено позитивну динаміку змін показників у порівнянні з 6-тижневим введенням ОА тваринам.

Морфометричні показники компонентів пародонта мали незначну динаміку до зниження значень порівняно з контрольною підгрупою. Однак, усі досліджувані нами середні значення у 9 підгрупі щурів мали вірогідну різницю із аналогічними показниками тварин, яким вводили ОА упродовж 6 тижнів без коригуючого впливу (див. рис. 5.24, див. табл. 5.1).

Так, показник товщини епітелію вільної частини ясен ($139,59 \pm 19,39$ мкм) недостовірно зменшувався порівняно з відповідним показником контрольних тварин та достовірно збільшувався – у 1,1 раза, в порівнянні з аналогічним середнім значенням тварин при 6-тижневій дії опіоїда без застосування корекції, $p < 0,05$. Показник товщини епітелію ЯБ ($67,83 \pm 5,97$ мкм) недостовір-

но зменшувався порівняно з аналогічним значенням контрольних тварин, однак, достовірно збільшувався – у 1,2 раза порівняно з 6 тижнем опіоїдного впливу, $p < 0,05$. А от середнє значення висоти сполучнотканних сосочків ($53,90 \pm 5,53$ мкм) достовірно зменшувалося – у 1,1 раза, порівняно з контролем та достовірно збільшувалося – у 1,2 раза при порівнянні з показником у тварин при 6-тижневому введенні опіоїда без застосування медикаментозної корекції, різниця статистично значуща, $p < 0,05$ (див. рис. 5.25 – 5.27).

Морфометричні показники діаметру просвіту компонентів ГМЦР поверхневої сітки СО ясен щурів 9 підгрупи мали тенденцію до збільшення значень, порівняно з контрольною підгрупою, за винятком діаметра артеріол та достовірно зменшувалися, у порівнянні з 6-тижневим введенням опіоїда без застосування корекції (див. рис. 5.28, див. табл. 5.2).

Зокрема, значення діаметра артеріол ($12,11 \pm 1,34$) мкм недостовірно збільшувалося, а показники діаметра капілярів ($5,52 \pm 0,64$ мкм) достовірно збільшувалися – у 1,2 раза та венул ($16,03 \pm 0,42$) мкм – у 1,1 раза, у порівнянні з контролем, ($p < 0,05$). Показники діаметрів артеріол та капілярів достовірно зменшувалися – у 1,1 раза, а діаметр венул – у 1,2 раза порівняно з відповідними значеннями у тварин з 6-тижневим введенням опіоїда ($p < 0,05$), що свідчило про певну позитивну динаміку покращення мікроциркуляції (див. рис. 5.29 – 5.31).

Після проведеного порівняльного аналізу одержаних морфометричних даних можна зробити висновок, що застосування антигіпоксичного та антибактеріального препаратів при дії ОА у різні терміни, а також після його відміни, мали виражені позитивні зміни морфометричних показників у порівнянні з 6-тижневим введенням опіоїда без застосування коригуючого впливу. При цьому, максимальне наближення середніх значень до відповідних показників контрольних тварин відмічали у 8 підгрупі. При аналізі морфометричних даних у 9 підгрупі тварин, можна стверджувати, що застосування ПФ і ЦФА сприяло зменшенню ступеня прояву структурних змін у компонентах СО ясен щурів, що свідчило про позитивну тенденцію до нормалізації морфологі-

чної організації складових структур пародонта за рахунок активації репаративних процесів. Слід відмітити, що відміна опіюїда, без застосування медикаментозної корекції у 7 підгрупі тварин не призводила до швидкого відновлення морфометричних показників СО ясен та більш інтенсивній активації компенсаторних процесів, що є важливою складовою у попередженні рецидивів запального процесу на більш віддалених термінах.

5.2.2. Морфометрична характеристика компонентів пародонта щурів наприкінці десятого тижня експерименту на віддалених і пізніх термінах дії опіюїда, після його відміни та медикаментозної корекції.

Наприкінці 10 тижня експерименту, за умов застосування ПФ і ЦФА в ролі коригуючих чинників на тлі 6-тижневого (із 4 тижневою відміною ОА) та 10-тижневого опіюїдного впливу відмічали помірно виражену динаміку змін морфометричних параметрів складових компонентів пародонта білих щурів, у порівнянні з показниками у тварин, яким вводили НГ упродовж 6 і 10 тижнів без застосування медикаментозної корекції, однак, повного відновлення показників до значень контрольних тварин не спостерігали. Виражені зміни показників визначали у тварин при 6-тижневій дії опіюїда та після його 4-тижневої відміни (рис. 5.32, табл. 5.3).

Зокрема, у 10 підгрупі тварин, за умов 6-тижневого введення опіюїда та після його відміни упродовж 4 тижнів встановлено найбільш виражені зміни морфометричних показників порівняно з іншими підгрупами корекції наприкінці 10 тижня експерименту (див. рис. 5.32, див. табл. 5.3). Так, показник товщини епітелію вільної частини ясен ($121,91 \pm 16,35$) мкм достовірно зменшувався у 1,1 раза, у порівнянні з відповідним значенням контрольної підгрупи, $p < 0,05$ та недостовірно збільшувався порівняно з 10-тижневим введенням ОА (рис. 5.33). Товщина епітелію ЯБ ($55,47 \pm 9,30$) мкм достовірно зменшувалася у 1,3 раза порівняно з контролем та достовірно збільшувалася у 1,1 раза, у порівнянні з аналогічним значенням у тварин, яким вводили ОА упродовж 10 тиж-

нів, $p < 0,05$ (рис. 5.34). Висота сполучнотканинних сосочків ($40,30 \pm 4,66$) мкм достовірно зменшувалася у 1,5 раза при порівнянні з контрольною підгрупою, $p < 0,05$ та недостовірно збільшувалася порівняно з відповідним значенням у тварин з 10-тижневим введенням опіюда (рис. 5.35).

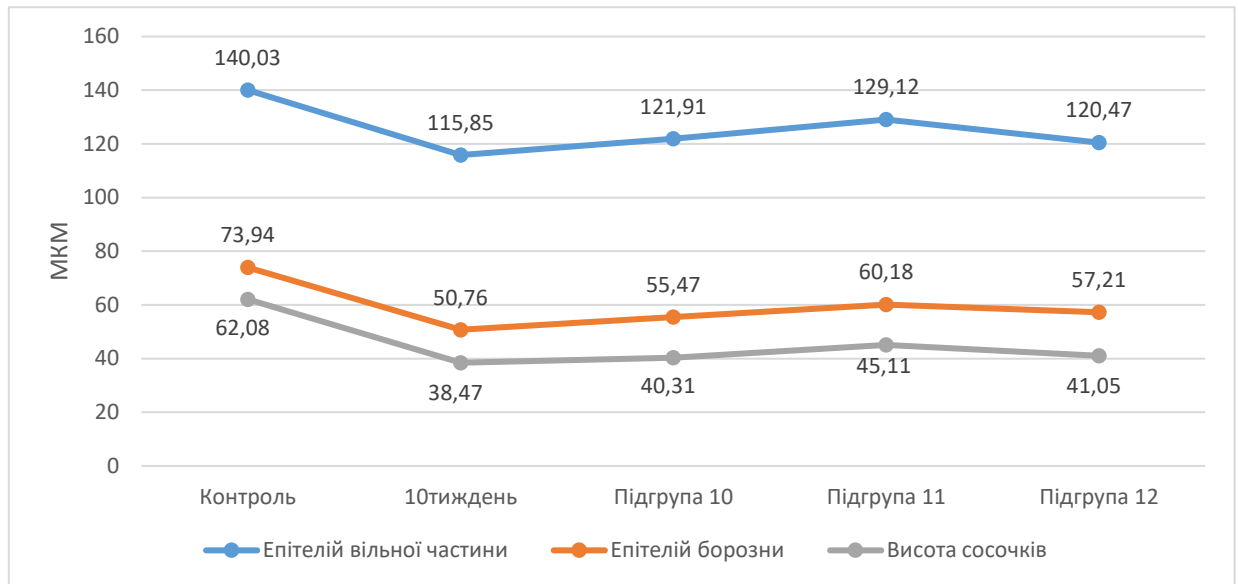


Рис 5.32. Зміни товщини епітелію ясен і висоти сполучнотканинних сосочків щурів через десять тижнів експерименту при дії опіюда, після його відміни і медикаментозній корекції.

Таблиця 5.3

Морфометрична характеристика товщини епітелію ясен та висоти сполучнотканинних сосочків щурів наприкінці десятого тижня експерименту на різних термінах дії опіюда та медикаментозної корекції ($M \pm SD$).

Група	Показник		
	Епітелій вільної частини	Епітелій борозни	Висота сосочків
Контроль	$140,03 \pm 21,67$	$73,94 \pm 6,89$	$62,08 \pm 5,18$
10 тиждень	$115,85 \pm 20,41^*$	$50,76 \pm 11,61^*$	$38,47 \pm 6,56^*$
Група 10	$121,91 \pm 16,35^*$	$55,47 \pm 9,30^{*\wedge}$	$40,30 \pm 4,66^*$
Група 11	$129,12 \pm 16,23^{*\wedge}$	$60,14 \pm 8,90^{*\wedge}$	$45,11 \pm 7,38^{*\wedge}$
Група 12	$120,47 \pm 18,88^*$	$57,20 \pm 8,41^{*\wedge}$	$41,05 \pm 4,97^{*\wedge}$

Примітки: * – достовірність різниці при порівнянні із контролем; \wedge – достовірність різниці при порівнянні із аналогічним показником 6 тижня.

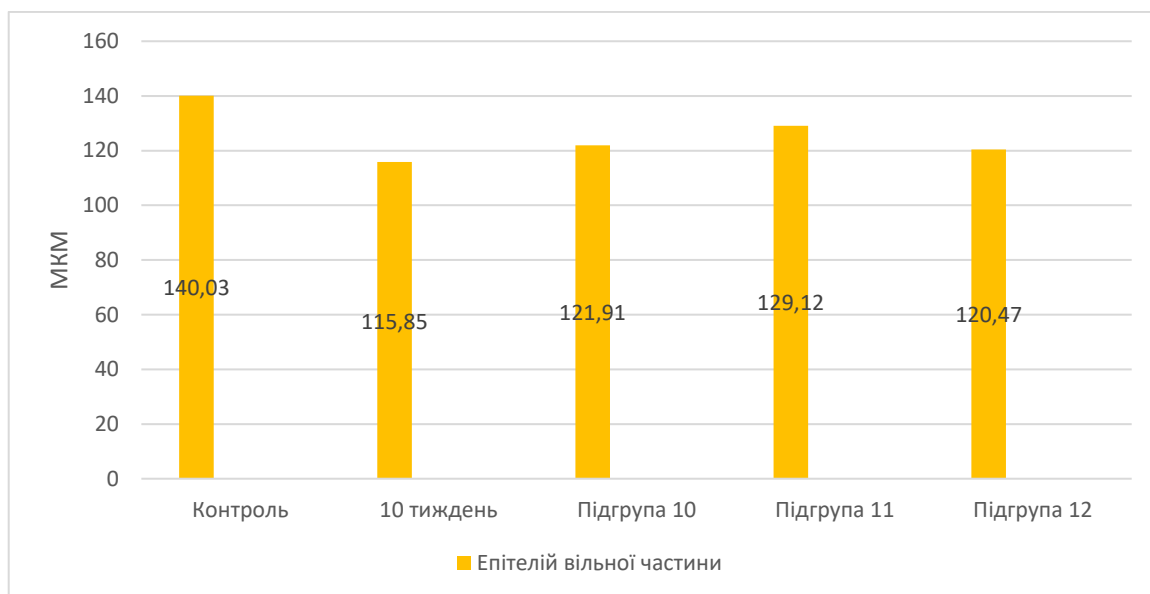


Рис. 5.33. Товщина епітелію вільної частини ясен через десять тижнів експерименту: при дії опіюїда, його відміни та корекції.

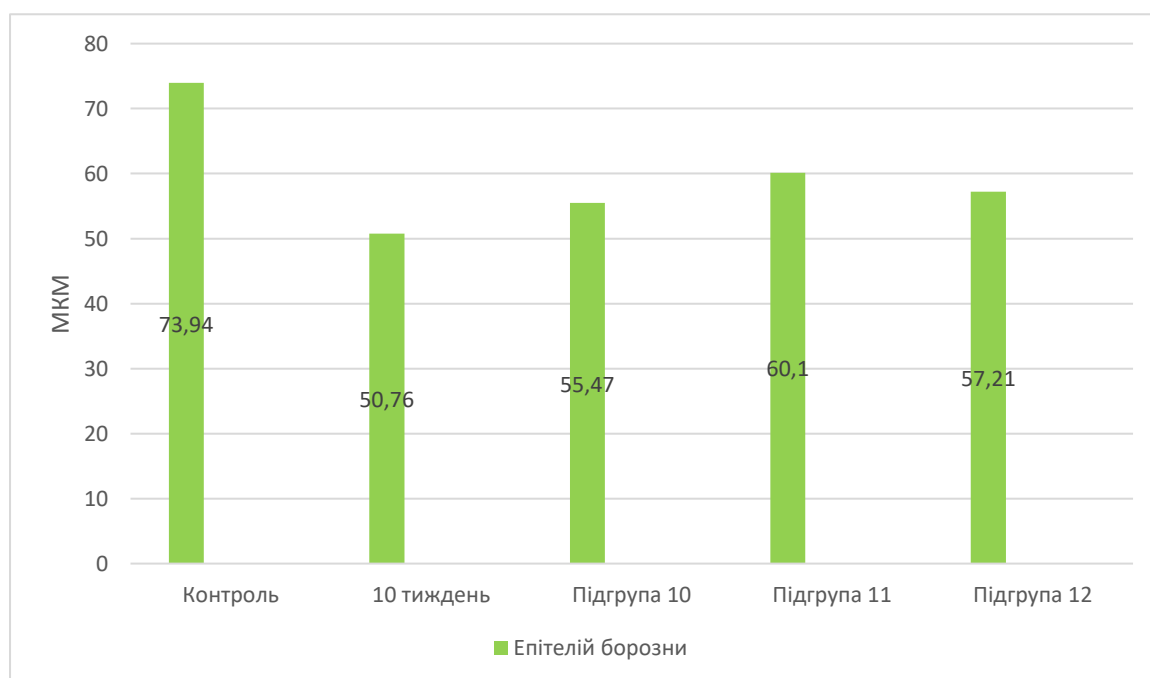


Рис. 5.34. Товщина епітелію ясенної борозни через десять тижнів експерименту: при дії опіюїда, його відміни та корекції.

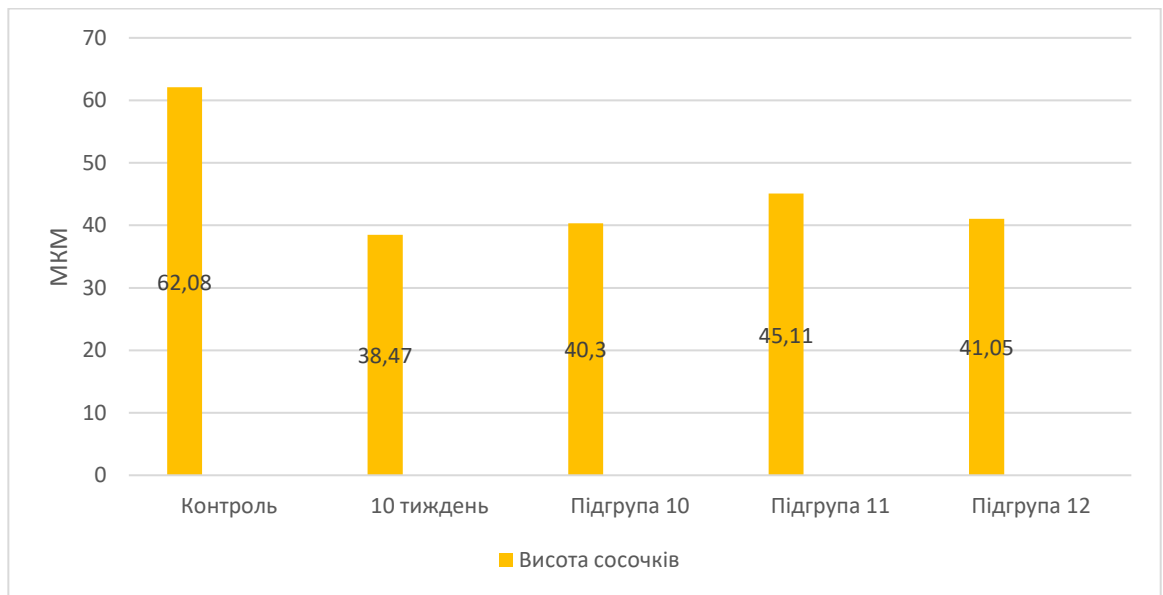


Рис. 5.35. Висота сполучнотканинних сосочків через десять тижнів експерименту: при дії опіюда, його відміни та корекції.

Усі морфометричні показники діаметру просвіту гемомікросудин поверхневої сітки ВПСО ясен щурів 10 підгрупи мали тенденцію до збільшення порівняно з відповідними показниками контрольної підгрупи.

Так, діаметр артеріол ($12,30 \pm 1,54$) мкм недостовірно збільшувався, а показники діаметрів капілярів ($5,65 \pm 0,62$) мкм та венул ($17,39 \pm 0,52$) мкм достовірно збільшувалися у 1,1 – 1,2 раза відповідно, порівняно з контролем, $p < 0,05$. При цьому, лише середнє значення діаметра просвіту венул достовірно зменшувалося у 1,1 раза, в порівнянні з аналогічним показником тварин при 10-тижневому введенні опіюда, $p < 0,05$ (рис. 5.36 – 5.39, табл. 5.4).

Виявлені зміни морфометричних показників у 10 підгрупі вказували переважно на відсутність ознак відновлення структурної організації складових компонентів пародонта, що свідчило про рецидиви запального процесу за умов відміни опіюдного впливу без застосування корекції та пригнічення компенсаторно-приспосувальних процесів.

У 11 підгрупі, за умов застосування ПФ і ЦФА на тлі відміни опіюда, який вводили на початку експерименту упродовж 6 тижнів, встановлено, що морфометричні показники були найбільш наближеними до значень контроль-

них щурів порівняно з іншими підгрупами у цій серії дослідів та мали позитивну тенденцію до відновлення показників у порівнянні з відповідними значеннями тварин при 10-тижневій дії опіюда (див. рис. 5.32 – 5.35).

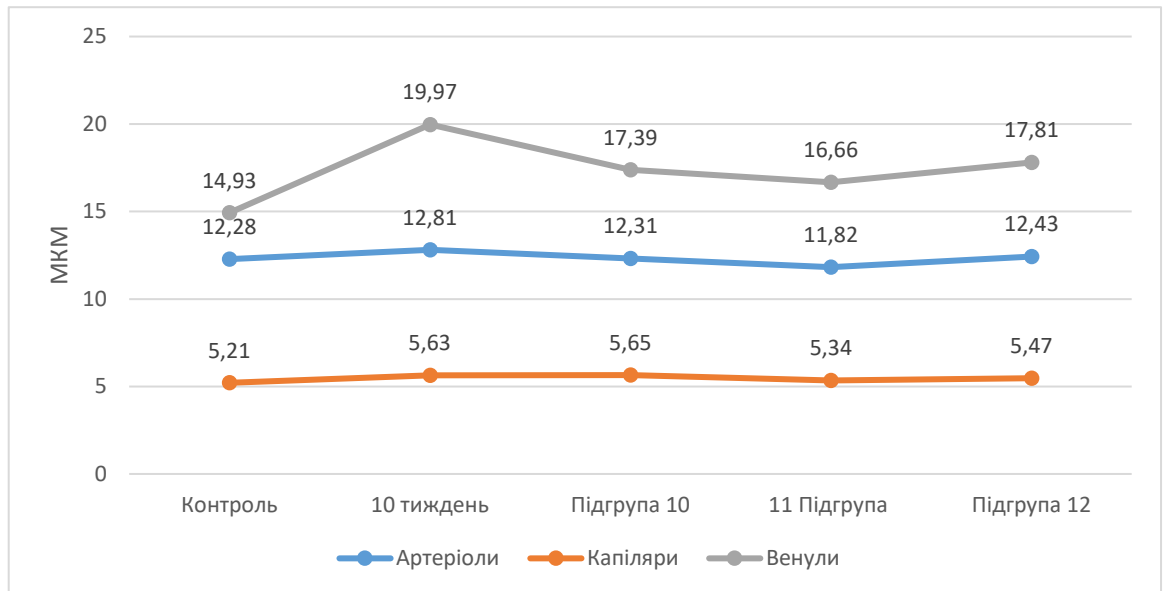


Рис. 5.36. Зміни діаметра просвіту мікросудин щурів через десять тижнів експерименту при дії опіюда, після його відміни і медикаментозній корекції.

Таблиця 5.4

Морфометрична характеристика діаметра просвіту мікросудин слизової оболонки ясен щурів наприкінці десятого тижня експерименту на різних термінах дії опіюда та медикаментозної корекції (M±SD).

Група	Показник		
	Артеріоли	Капіляри	Венули
Контроль	12,28±0,75	5,21±0,89	14,93±0,94
10 тиждень	12,81±1,51*	5,63±0,58*	19,97±2,45*
Група 10	12,30±1,54	5,65±0,62*	17,39±0,52*^
Група 11	11,82±1,29^	5,34±0,51*^	16,66±1,49* ^
Група 12	12,43±1,78*	5,47±0,48*	17,80±1,87*^

Примітки: * – достовірність різниці при порівнянні із контролем; ^ – достовірність різниці при порівнянні із аналогічним показником 10 тижня

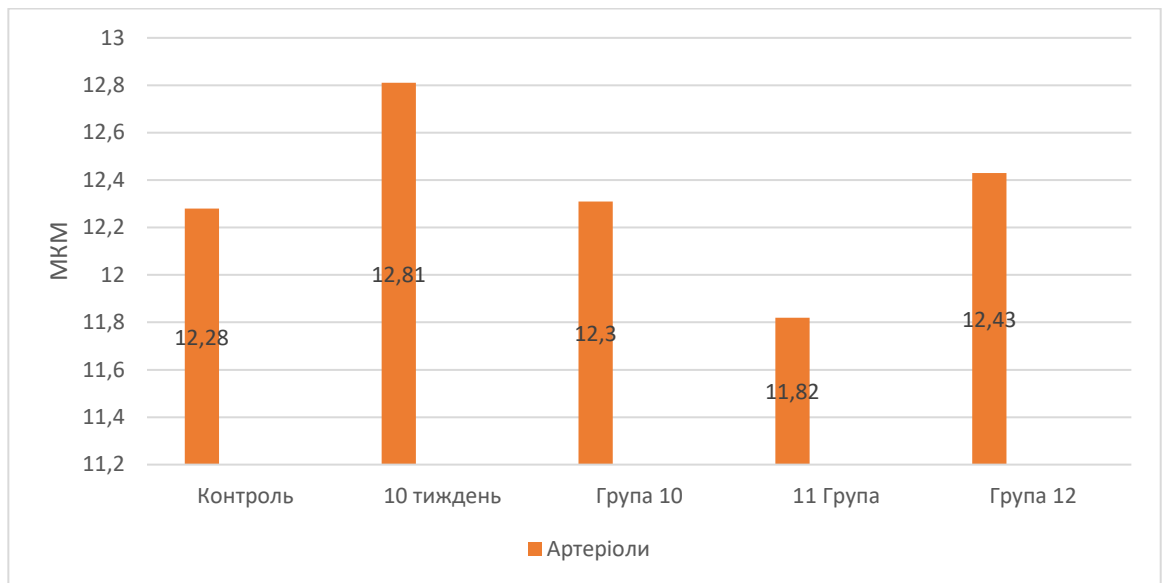


Рис. 5.37. Діаметр просвіту артеріол слизової оболонки ясен щурів через десять тижнів експерименту: при дії опіюда, після його відміни та корекції.

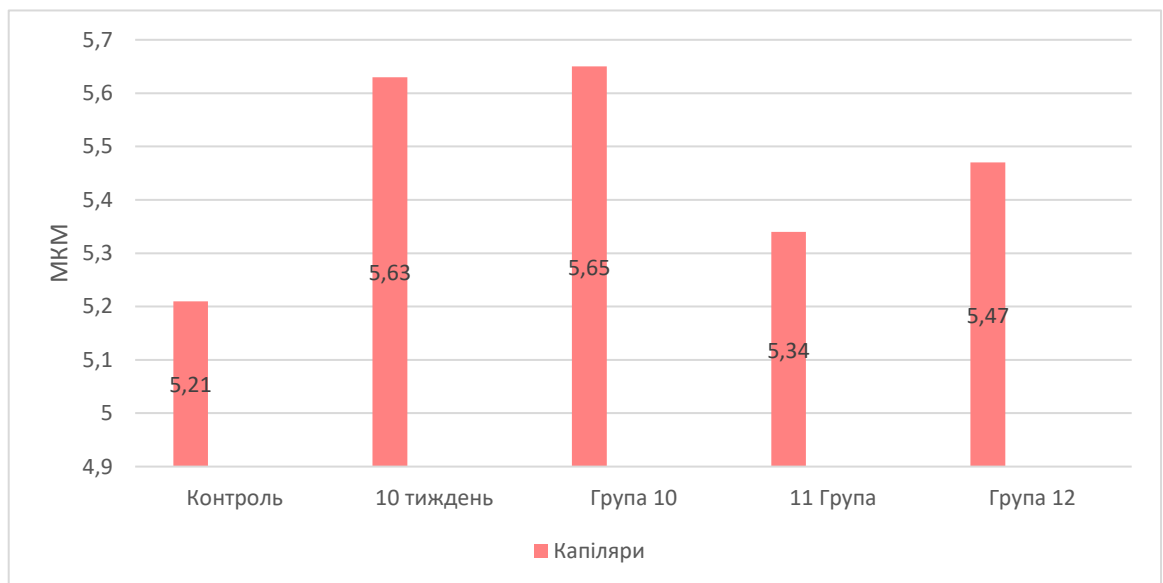


Рис. 5.38. Діаметр просвіту капілярів слизової оболонки ясен щурів через десять тижнів експерименту: при дії опіюда, після його відміни та корекції.

Так, показник товщини епітелію вільної частини ясен ($129,12 \pm 16,23$) мкм достовірно зменшувався у порівнянні з відповідним значенням контрольної підгрупи та достовірно збільшувався у 1,1 раза порівняно з аналогічним значенням у тварин з 10-тижневим введенням ОА ($p < 0,05$).

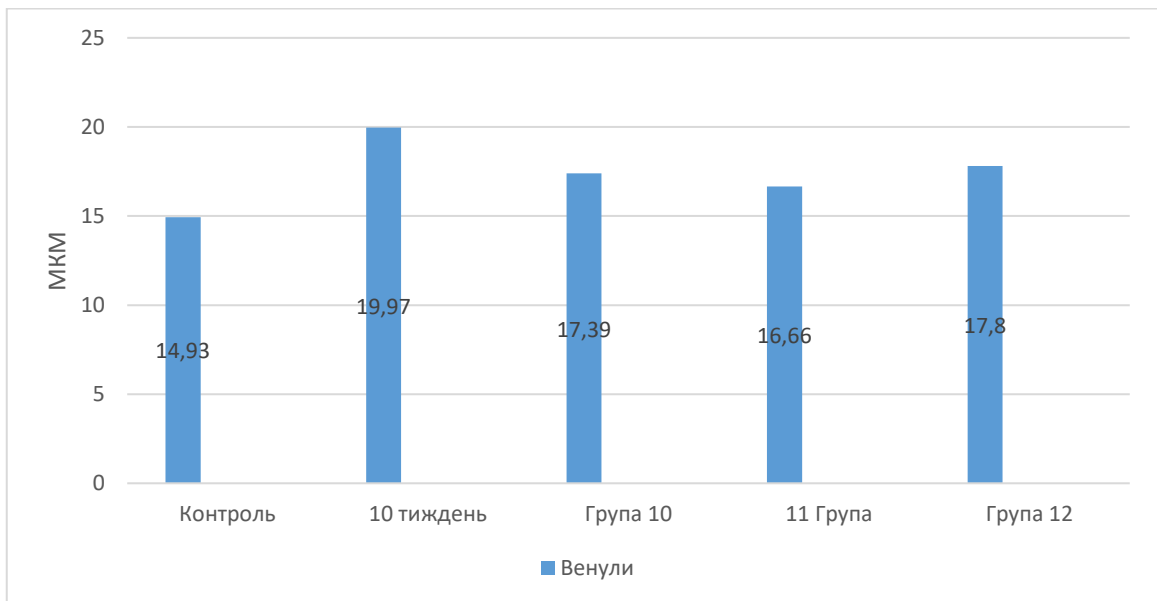


Рис. 5.39. Діаметр просвіту венул слизової оболонки ясен щурів через десять тижнів експерименту: при дії опіюїда, після його відміни та корекції.

Середнє значення товщини епітелію ЯБ ($60,14 \pm 8,90$) мкм достовірно зменшувалося у 1,2 раза, у порівнянні з показником контрольної підгрупи та достовірно збільшувалося у 1,2 раза порівняно з відповідним значенням у тварин, яким вводили опіюїд упродовж 10 тижнів, $p < 0,05$. Показник висоти сполучнотканинних сосочків ($45,11 \pm 7,38$) мкм достовірно зменшувався у 1,4 раза порівняно з контролем та достовірно збільшувався у 1,2 раза, в порівнянні з аналогічним значенням у тварин при 10-тижневому введенні опіюїда, $p < 0,05$.

Морфометричні показники діаметра просвіту гемомікросудин поверхневої сітки СО ясен щурів у 11 підгрупі мали теж позитивну динаміку (див. рис. 5.36, див. табл. 5.4). Так, показник діаметра просвіту артеріол ($11,82 \pm 1,29$) мкм недостовірно зменшувався, у порівнянні з контрольною підгрупою, однак, достовірно зменшувався у 1,1 раза порівняно з аналогічним показником тварин при 10-тижневій дії опіюїда, $p < 0,05$ (див. рис. 5.37).

Середнє значення діаметра капілярів ($5,34 \pm 0,51$) мкм недостовірно збільшувалося у порівнянні з контролем, проте, достовірно зменшувалося – у

1,1 раза порівняно з відповідним значенням у тварин, яким вводили ОА упродовж 10 тижнів, $p < 0,05$ (див. рис. 5.38). Діаметр венул ($16,66 \pm 1,49$) мкм достовірно збільшувався у 1,1 раза порівняно з значенням контрольних тварин та достовірно зменшувався у 1,2 раза при порівнянні з аналогічним показником у тварин при 10-тижневій дії опіюда, $p < 0,05$ (див. рис. 5.39). Отже, при порівнянні з показниками контролю повного відновлення компонентів пародонта не спостерігали, однак, відмічено слабко позитивну динаміку ремоделювання компонентів пародонта, у порівнянні з тваринами, яким упродовж 10 тижнів вводили ОА без застосування його відміни та корекції.

Встановлено, що у 12 підгрупі тварин, яким упродовж 10 тижнів вводили опіюд та проводили корекцію ПФ і ЦФА, показники компонентів пародонта мали більш виражені відмінності порівняно з контрольною та попередньою підгрупою, однак, в певній мірі дещо покращувалися порівняно з тваринами, яким вводили ОА упродовж 10 тижнів без коригуючого впливу (див. рис. 5.32, див. табл. 5.4). Так, середнє значення товщини епітелію вільної частини ясен ($120,47 \pm 18,88$) мкм достовірно зменшувалося у 1,2 раза порівняно з контролем ($p < 0,05$) та недостовірно збільшувалося у порівнянні з аналогічним значенням тварин при 10-тижневому введенні опіюда (див. рис. 5.33). Товщина епітелію ЯБ ($57,20 \pm 8,41$) мкм достовірно зменшувалася у 1,3 раза порівняно з контролем та достовірно збільшувався у 1,1 раза в порівнянні з аналогічним показником тварин, яким вводили ОА упродовж 10 тижнів без коригуючого впливу, $p < 0,05$ (див. рис. 5.34). Середнє значення висоти сполучнотканинних сосочків ($41,05 \pm 4,97$) мкм достовірно зменшувалося у 1,5 раза порівняно з відповідним значенням контрольної підгрупи та достовірно збільшувалося у 1,1 раза в порівнянні з аналогічним показником тварин при 10-тижневій дії опіюда без застосування корекції, $p < 0,05$ (див. рис. 5.35). У 12 підгрупі тварин діаметр артеріол ($12,43 \pm 1,78$) мкм недостовірно збільшувався у порівнянні з контрольними показниками та недостовірно зменшувалося у порівнянні з відповідним значенням тварин при 10-тижневій дії опіюда (див.

рис. 5.37). Діаметр капілярів ($5,47 \pm 0,48$) мкм достовірно збільшувався у 1,1 раза у порівнянні з контролем ($p < 0,05$) та недостовірно зменшувався порівняно з аналогічним показником щурів, яким вводили ОА упродовж 10 тижнів без корекції (див. рис. 5.38). Діаметр венул ($17,80 \pm 1,87$) мкм достовірно збільшувався у 1,2 раза порівняно з контролем та достовірно зменшувався у 1,1 раза порівняно з аналогічним значенням тварин при 10-тижневій дії опіюда, $p < 0,05$ (див. рис. 5.39). Проведений аналіз морфометричних даних вказував, що застосування антигіпоксичного препарату ПФ та антибактеріального засобу ЦФА сприяло певною мірою відновленню гемомікроциркуляції, однак, повного відновлення морфометричних показників до значень контрольної підгрупи не спостерігали.

5.3. Ультраструктурна організація пародонта щурів на ранніх, віддалених і пізніх термінах дії опіюда, після його відміни та при коригуючому впливі пентоксифіліну і цефтріаксону

5.3.1. Ультраструктурна організація пародонта при дії опіюда упродовж двох тижнів та після його чотиритижневої відміни.

Електронномікроскопічні дослідження показали, що структурні зміни епітеліальної пластинки СО ясен різних ділянок які вивчались у 7 підгрупі, мали подібний характер, проте не такі значні, як у тварин при 6-тижневій дії ОА. Епітеліоцити базального шару вільної частини ясен мали ядра збільшеної площі, каріоплазма включала осміюфільні ділянки гетерохроматину, котрі локалізувалися переважно біля ядерної оболонки. Визначали невеликі, компактні ядрця. Каріолема мала неглибокі інвагінації, а її перинуклеарні простори тільки місцями були розширені. У цитоплазмі відмічали нормалізацію органел, пошкоджених ультраструктур було небагато. Частина мітохондрій місти-

ла вогнищево електронно-світлий матрикс та частково ушкоджені кристи. У гіалоплазмі подекуди тонофіламенти нечітко контурувалися, частина була гомогенізована. Між плазмолемами відмічали просвітлені ділянки, у яких виявляли нечіткі міжклітинні контакти (рис. 5.40 А). Епітеліоцити остистого і зернистого шарів вільної частини ясен також були менш зміненими, структура ядра і цитоплазми нормалізувалися. Ядра мали неглибокі інвагінації каріолеми, у каріоплазмі переважав еухроматин. У клітинах зернистого шару відмічали різних розмірів грудки кератогіаліну. Десмосомні контакти місцями були пошкодженими.

Ультраструктурна організація епітелію ЯБ також була малозміненою. Просвітлення цитоплазми епітеліоцитів базального і шипуватого шарів не визначали. Тільки ядра поверхневих шарів клітин містили інвагінації каріолеми, а цитоплазма практично була не зміненою. Контури плазмолем були чіткими, міжклітинні контакти осміофільними, дещо збільшеними (див. рис. 5.40 Б).

Субмікроскопічно епітелій прикріпленої частини ясен був малозмінений. Епітеліоцити включали ядра подовгастої форми з неглибокими інвагінаціями каріолеми, у каріоплазмі відмічали еухроматин. У цитоплазмі спостерігали невеликі мітохондрії, незначну кількість крист. Контури плазмолем були чіткими, міжклітинні контакти осміофільними, дещо збільшеними (див. рис. 5.40 В).

Електронномікроскопічні дослідження періодонту тварин встановили, що його структурні компоненти були малозмінені. Для колагенових волокон характерне було пучкове розташування фібрил, тільки у поверхневій ділянці вони частково розшаровувалися, виявляли незначне просвітлення аморфного компоненту міжклітинної речовини сполучної тканини. Фібробласти звичайної будови, а частина фіброцитів мали ядра неправильної форми з інвагінаціями каріолеми та розміщенням гетерохроматину по периферії. Цитоплазма містила рибосоми, розширені каналці гранулярної ендоплазматичної сітки та частину мітохондрій з просвітленим матриксом (рис. 5.41 А).

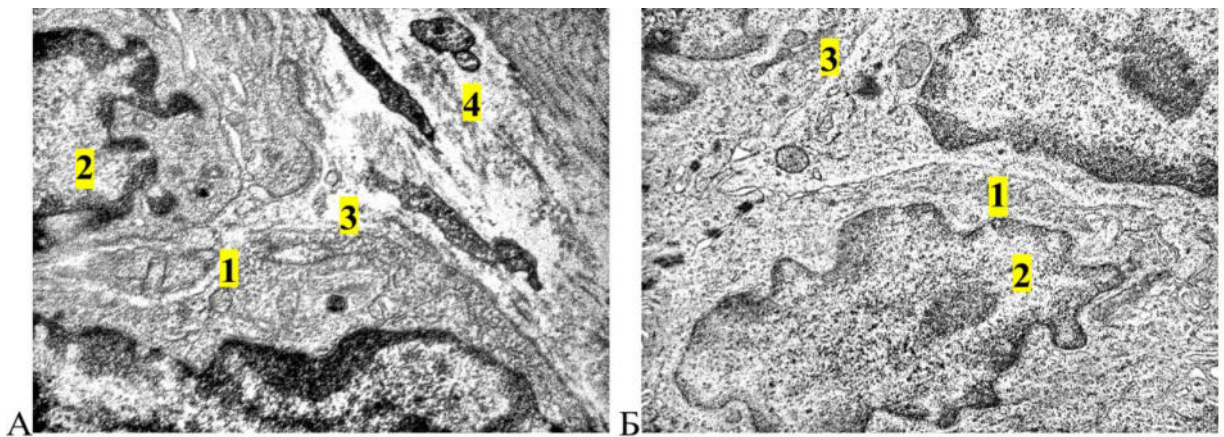
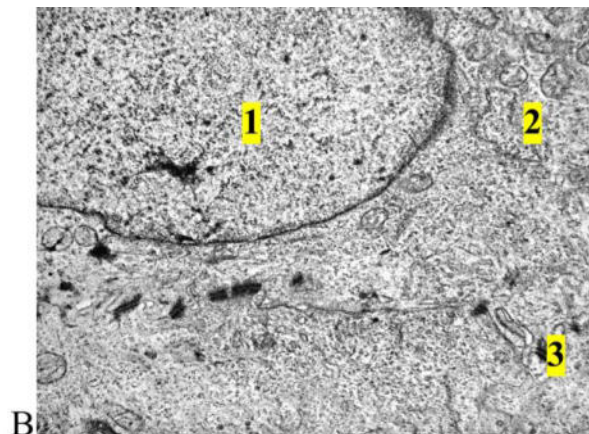


Рис. 5.40. Ультраструктура епітелію ясен щурів через шість тижнів: два тижні застосування опіюда та чотири тижні після його відміни.

А. 1 – цитоплазма епітеліоцита базального шару вільної частини ясен, 2 – ядро епітеліоцита, 3 – базальна мембрана, 4 – сполучна тканина. Зб. $\times 14000$.

Б. 1 – цитоплазма епітеліоцита ясенної борозни, 2 – ядро з інвагінаціями каріолеми, 3 – десмосоми. Зб. $\times 9000$.



В. 1 – подовгастої форми ядро епітеліоцита прикріпленої частини ясен, 2 – мітохондрії, 3 – плазмолема з'єднані десмосомами. Зб. $\times 12000$.

У СТ, яка оточує періодонт спостерігали лімфоцити, нейтрофіли та макрофаги. У цитоплазмі макрофага виявляли лізосоми, фагосом небагато, що свідчило про незначне ушкодження структур. Плазмолема утворювала вип'я-

чування у вигляді виростів та мала інвагінації, які необхідні для фагоцитування пошкоджених структур (див. рис. 5.41 Б).

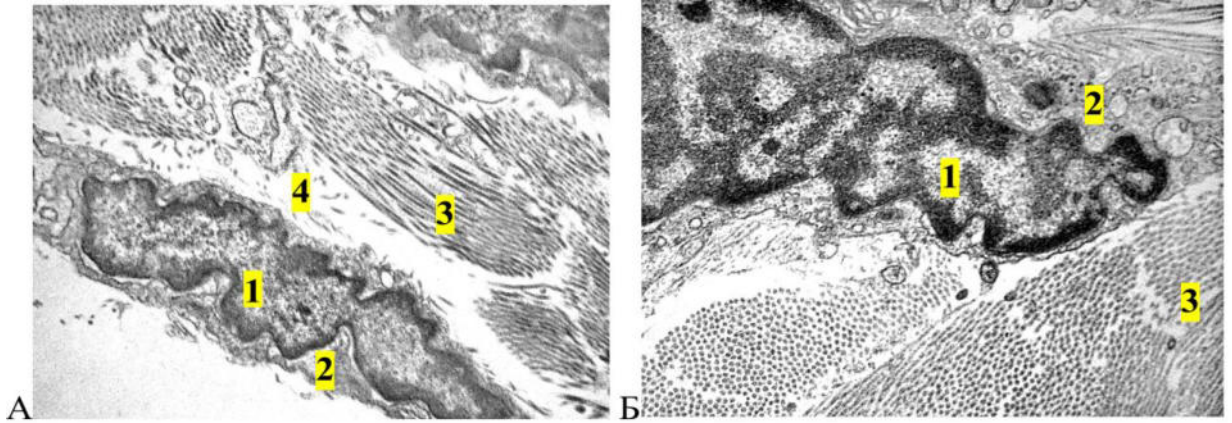


Рис. 5.41. Ультраструктура періодонту щурів через шість тижнів: два тижні застосування опіюда та чотири тижні після його відміни.

А. 1 – ядро фіброцита, 2 – цитоплазма фіброцита, 3 – пучок колагенових фібрил, 4 – електронно-світлий аморфний компонент. Зб. x14000.

Б. 1 – ядро макрофага, 2 – цитоплазма макрофага, 3 – пучок колагенових фібрил. Зб. x14000.

Субмікроскопічні дослідження СО ясен щурів встановили, що для ГМЦР були характерні помірні реактивні зміни. Просвіти гемокапілярів невеликі, виявляли формені елементи крові, переважно еритроцити. Ядро і цитоплазма ендотеліоцитів мали притаманну їм структурну організацію. У нешироких цитоплазматичних ділянках відмічали піноцитозні пухирці, кавеоли. У перинуклеарній частині цитоплазми органел було небагато. Канальці ендоплазматичної сітки помірно розширені, мітохондрії з електронно-світлим матриксом та невеликими кристами. Подовгастої форми ядра добре контурувалися, перинуклеарні простори невеликі, в каріоплазмі переважав еухроматин. БМ була неширокою, хвилястою, з чіткими контурами. Периваскулярний набряк був незначним, у пухкій СТ виявляли колагенові волокна і аморфний компонент (рис. 5.42 А).

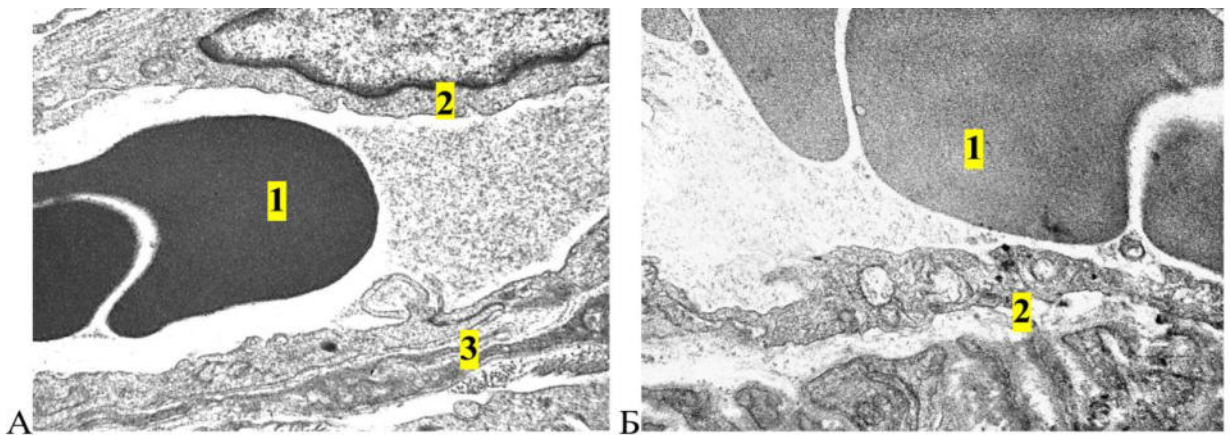


Рис. 5.42. Ультраструктура судин слизової оболонки ясен щурів через шість тижнів: два тижні застосування опіюїда та чотири тижні після його відміни.

А. 1 – просвіт гемокапіляра з еритроцитами, 2 – ядро і цитоплазма ендотеліоцита, 3 – базальна мембрана. Зб. x12000.

Б. 1 – просвіт венули з еритроцитами, 2 – цитоплазма ендотеліоцита. Зб. x14000.

Венули мали помірно кровонаповнені просвіти, цитоплазма ендотеліоцитів була збереженою, проте, подекуди відмічали деструктивно змінені мітохондрії. Окремі ділянки цитоплазми випинали у просвіт, що збільшувало площу взаємодії ендотеліоцитів з внутрішнім вмістом судини. БМ була потовщеною, проте добре контурувалася, периваскулярні простори незначно розширювалися (див. рис. 5.42 Б).

5.3.2. Ультраструктурна організація пародонта щурів при дії опіюїда упорядковж двох тижнів, його чотиритижневої відміни і медикаментозної корекції.

Для ультраструктури епітелію СО ясен характерно було пошарове розташування клітин. У базальному шарі епітеліоцити вільної частини ясен мали овальної або округлої форми ядро з чіткими контурами каріолеми, нешироким перинуклеарним простором. Цитоплазма включала численні тонофіламенти, невеликі мітохондрії, багато рибосом і полісом. Чітко визначалася БМ, до якої за допомогою напівдесмосом прикріплювалися клітини базального шару (рис.

5.43 А). Епітеліоцити остистого шару мали менші розміри, відокремлені вузькими міжклітинними просторами, щільно з'єднувалися десмосомними контактами. В цитоплазмі відмічали багато тонофібрил. Щільність органел була невисокою, відмічали окремі каналці гранулярної ендоплазматичної сітки, мітохондрії, первинні лізосоми. Епітеліоцити базального і остистого шарів ЯБ були малозміненими, у цитоплазмі більшість органел практично не змінювалася, тонофіламенти та десмосомні контакти були чіткими. Частина ядер мали інвагінації каріолеми, що свідчило про їх функціональну активність. Компактні ядерця і плазмолема чітко контурувалися (див. рис. 5.43 Б). У зернистому шарі епітеліоцити мали невеликі подовгасті ядра з нерівними контурами каріолеми. У цитоплазмі виявляли електроннощільні гранули кератогіаліну. Роговий шар складали зроговілі лусочки, які формувалися дегенеративно зміненими епітеліоцитами. В епітелії прикріпленої частини ясен визначали зміни, які відображали його функціональну активність. Ядра переважно подовгастої форми з неглибокими інвагінаціями каріолеми, у каріоплазмі виявляли евхроматин, що відображало функціональну активність епітелію ясен. У цитоплазмі спостерігали гіперплазію мітохондрій, вони були невеликими, подовгастої або округлої форми, у їх матриксі виявляли кристи. Контури плазмолем були чіткими, міжклітинні контакти збереженими, окремі міжклітинні ділянки були потовщеними (див. рис. 5.43 В).

Ультраструктурні дослідження організації періодонту показали, що він представлений добре упорядкованими пучками колагенових волокон, між якими розташовувалися прошарки пухкої СТ. Клітинні компоненти періодонту – фібробласти, фіброцити, тканинні базофіли, лімфоцити, плазмоцити, макрофаги також були незміненими. У фібробластів ядра мали подовгасту або округлу форму, розвинену цитоплазму і неширокі відростки. У їх цитоплазмі відмічали органели загального призначення, гранулярну ендоплазматичну сітку, комплекс Гольджі, мітохондрії, рибосоми, а також первинні полірибосоми, рідше вторинні лізосоми (рис. 5.44 А). Виявлена субмікроскопічна будова фіб-

робластів свідчила про їх синтетичну активність, направлену на оновлення міжклітинної речовини СТ. Між пучками колагенових фібрил також виявляли фіброцити, що мали значно менший об'єм цитоплазми, небагато органел, подовгастої форми ядро (див. рис. 5.44 Б).

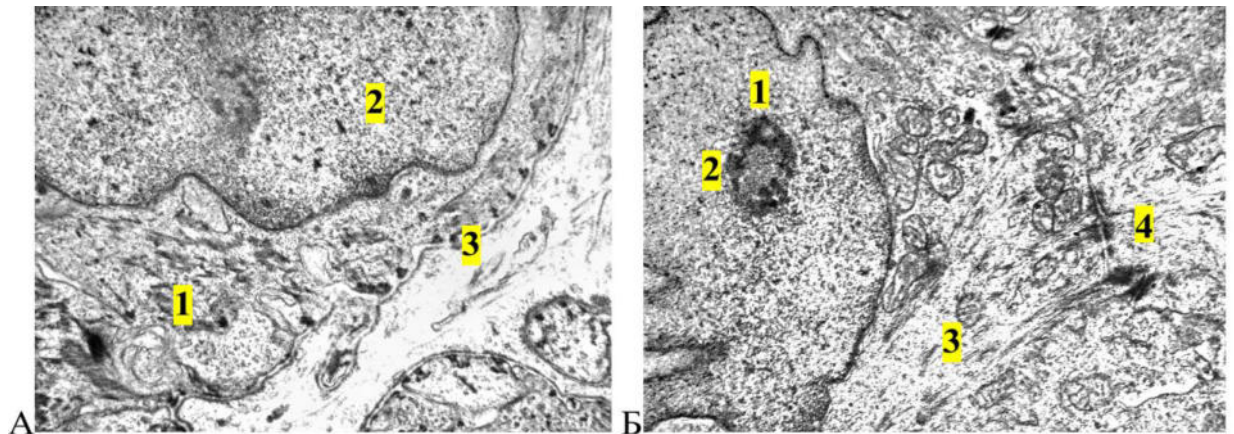
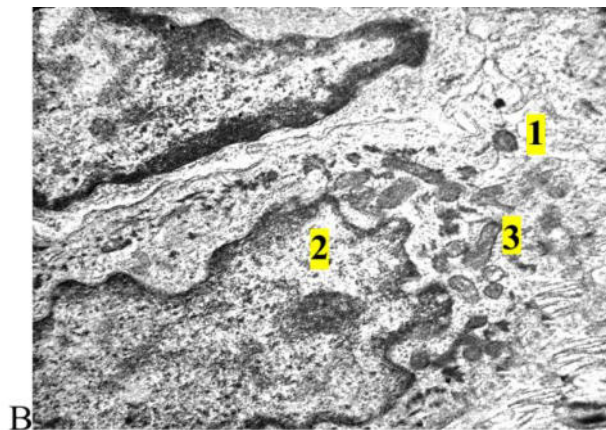


Рис. 5.43. Ультраструктура епітелію ясен щурів через шість тижнів: два тижні застосування опіюїда, чотири тижні після його відміни та корекції пентоксифіліном і цефтріаксоном.

А. 1 – цитоплазма епітеліоцита базального шару вільної частини ясен, 2 – округле ядро, 3 – базальна мембрана. Зб. x14000.

Б. 1 – інвагінації каріолеми епітеліоцита остистого шару ясенної борозни, 2 – ядереце, 3 – мітохондрії, тонофіламенти, 4 – міжклітинні контакти. Зб. x14000.



В. 1 – цитоплазма епітеліоцита остистого шару прикріпленої частини ясен, 2 – ядро, 3 – мітохондрії. Зб. x12000.

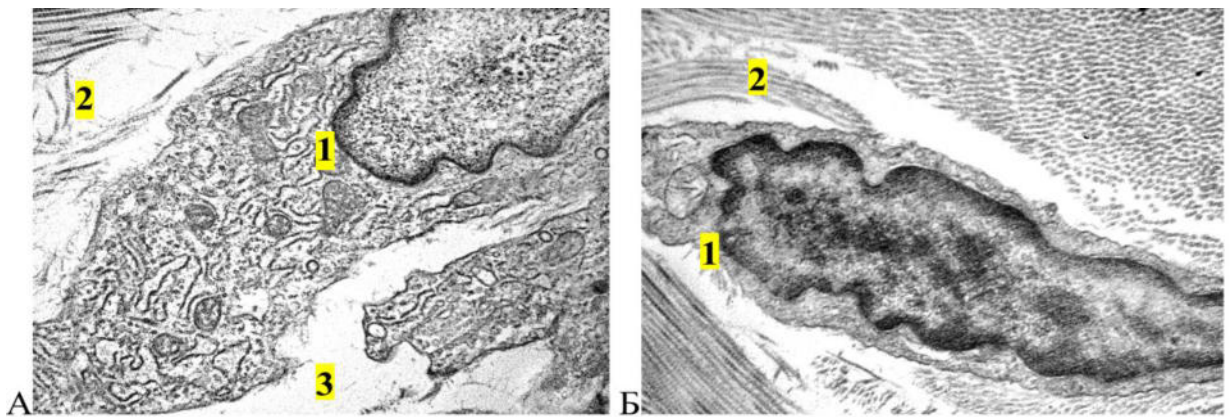


Рис. 5.44. Ультраструктура періодонту щурів через шість тижнів: два тижні застосування опіюда, чотири тижні після його відміни та корекції пентоксифіліном і цефтріаксоном.

А. 1 – ядро і цитоплазма фібробласта, 2 – колагенові фібрили, 3 – аморфний компонент міжклітинної речовини. Зб. x17000.
 Б. 1 – ядро і цитоплазма фіброцита, 2 – колагенове волокно. Зб. x17000.

Субмікроскопічно судини були малозміненими. У нешироких просвітах капілярів визначали переважно еритроцити. Стінку гемокапіляра утворювали ендотеліоцити та БМ. Ядра ендотеліоцитів мали еліпсоподібну форму, невеликі інвагінації каріолеми, чіткі ядерні мембрани. Органел було небагато і вони розташовувалися переважно в парануклеарних ділянках цитоплазми. Цитоплазматичні ділянки були неширокі, де спостерігали піноцитозні пухирці та кавеоли. Люмінальна частина плазмолем ендотеліоцитів утворювала цитоплазматичні вип'ячування та мікроворсинки. БМ була вузькою, у вигляді рівномірної стрічки відокремлювала ендотелій від пухкої сполучної тканини ВПСО. Периваскулярні простори вузькі (рис. 5.45 А).

Субмікроскопічно венули були малозмінені, мали широкі просвіти, визначали еритроцити, тромбоцити, рідше нейтрофіли, лімфоцити. Цитоплазматичні ділянки ендотеліоцитів неширокі, їх ядерні частини випинали у просвіт. В цитоплазмі візуалізували незначну кількість органел, окремі каналці ендоплазматичної сітки, невеликі мітохондрії, різних розмірів вакуолі та пухирці.

БМ місцями потовщувалася, периваскулярні простори були невеликими (див. рис. 5.45 Б).

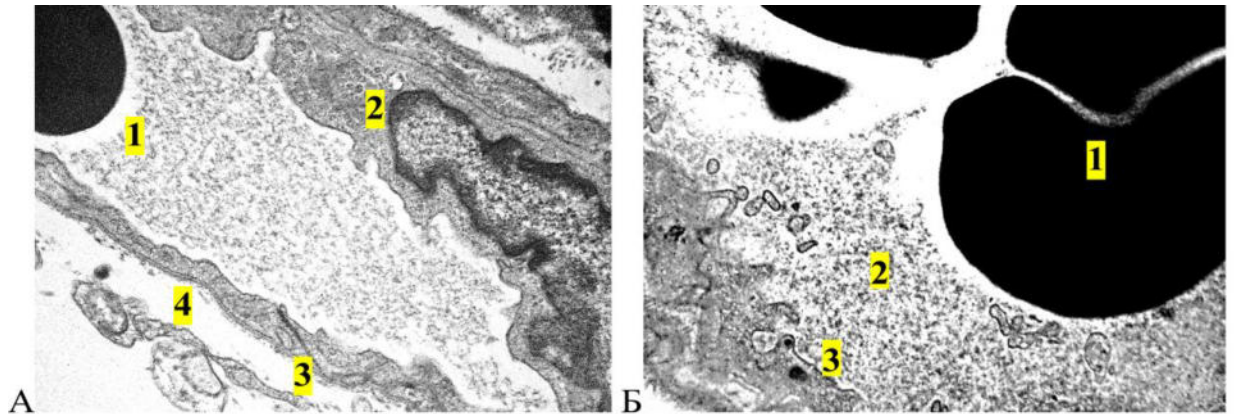


Рис. 5.45. Ультраструктура судин слизової оболонки ясен щурів через шість тижнів: два тижні застосування опіюїду, чотири тижні після його відміни та корекції пентоксифіліном і цефтріаксоном.

А. 1 – неширокий просвіт гемокапіляра з еритроцитом, 2 – ядро і цитоплазма ендотеліоцита, 3 – базальна мембрана, 4 – периваскулярний простір. Зб. x12000.

Б. 1 – широкий просвіт венули з форменними елементами крові, 2 – цитоплазма ендотеліоцита, 3 – базальна мембрана. Зб. x15000.

5.3.3. Ультраструктурна організація пародонта щурів при дії опіюїда упорядкована шість тижнів та чотиритижневої медикаментозної корекції.

Проведені електронномікроскопічні дослідження показали, що у тварин даної підгрупи структурні зміни компонентів пародонта були помірно вираженими, простежувалася певна динаміка відновлення клітин. Субмікроскопічно у всіх ділянках епітеліальної пластинки зберігалася пошарове розташування епітеліоцитів (рис. 5.46). Клітини базального шару епітелію вільної частини ясен включали округлі ядра з чіткими контурами каріолеми, нешироким перинуклеарним простором. Цитоплазма містила тонофіламенти, невеликі мітохондрії, багато рибосом і полісом. Відмічали ділянки з розширеними міжклітинними просторами, де були відсутні десмосоми. Це сприяло міграції лімфоци-

тів між епітеліоцитами. БМ була збереженою, до якої за допомогою напівдесмосом прикріплювалися клітини базального шару (див. рис. 5.46 А).

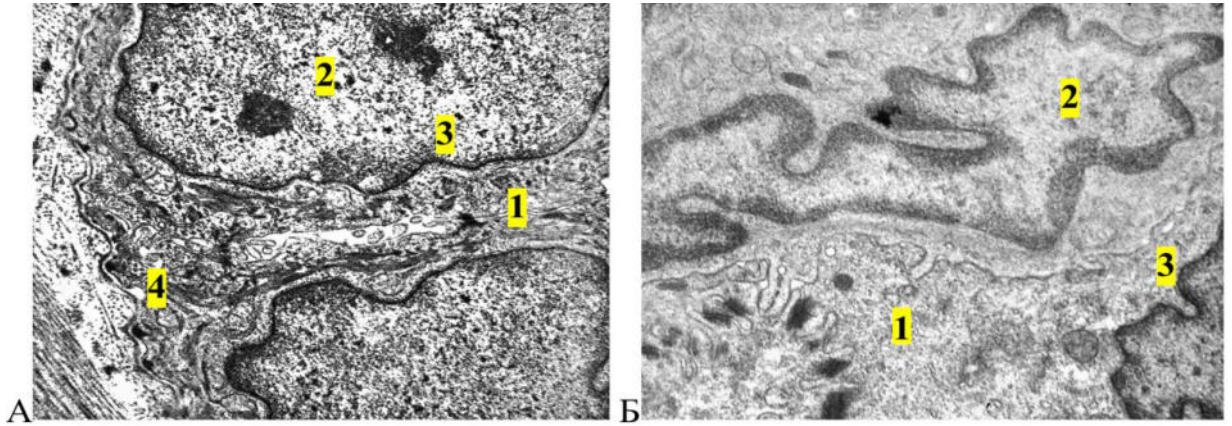
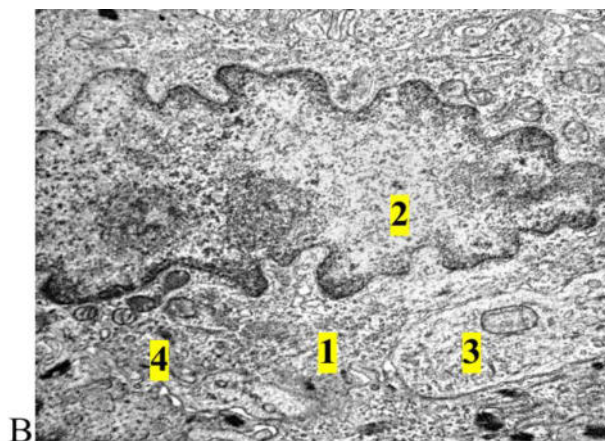


Рис. 5.46. Ультраструктура епітелію ясен щурів через шість тижнів застосування опіюда та корекція пентоксифіліном і цефтріаксоном.

А. 1 – цитоплазма епітеліоцита базального шару вільної частини ясен, 2 – округле ядро, ядерця, 3 – неглибокі інвагінації каріолеми, 4 – базальна мембрана. Зб. x14000.

Б. 1 – цитоплазма епітеліоцита остистого шару ясенної борозни, 2 – ядро неправильної форми, 3 – міжклітинні контакти. Зб. x14000.



В. 1 – цитоплазма епітеліоцита остистого шару епітелію прикріпленої частини ясен, 2 – ядро епітеліоцита, 3 – мітохондрії, 4 – міжклітинні контакти. Зб. x14000.

В остистому шарі епітеліоцити мали менші розміри, відокремлені один від одного вузькими міжклітинними просторами, але щільно з'єднувалися між

собою десмосомними контактами. Ядра частини клітин мали неправильну форму внаслідок інвагінацій каріолеми. У каріоплазмі розміщувався переважно еухроматин, проте спостерігали осміофільні ділянки гетерохроматину, які розташовувалися біля ядерної оболонки. В цитоплазмі спостерігали багато тонких тонофібрил, які утворювали помірної товщини пучки, особливо в ділянці міжклітинних контактів. Щільність органел була невисокою, відмічали окремі каналці гранулярної ендоплазматичної сітки, невеликі мітохондрії, первинні лізосоми. У клітинах зернистого шару виявляли електроннощільні пікнотичні ядра, грудки кератогіаліну різних розмірів. Це підтверджувало утворення рогових лусочок в епітелії вільної частини СО ясен. Десмосомні контакти місцями пошкоджувалися.

В епітеліальній пластинці ЯБ клітини у її шарах також були менш змінені ніж у підгрупі щурів без коригуючого впливу. Субмікроскопічно провітлені ділянки цитоплазми відмічали лише в окремих епітеліоцитах базального і шипуватого шарів. Проте, частина ядер клітин мали інвагінації каріолеми, що свідчило про їх функціональну активність. Визначали чіткі контури плазмолем та ядерець. У цитоплазмі більшість органел практично не змінювалася, відмічали чіткі десмосомні контакти та тонофіламенти (див. рис. 5.46 Б). У прикріпленій частині СО ясен епітелій мав подібні зміни клітин базального та остистого шарів, проте зернистий та шар рогових лусочок не відмічався, що відображало відсутність кератинізації цієї ділянки. Ядра епітеліоцитів виглядали збільшеними, мали переважно подовгасту форму, з неглибокими інвагінаціями каріолеми, у каріоплазмі виявляли еухроматин. В цитоплазмі спостерігали гіперплазію мітохондрій, вони були невеликих розмірів, подовгастої або округлої форми, у помірно осміофільному їх матриксі виявляли кристи. Плазмолемі клітин чітко контурувалися, а міжклітинні контакти добре були структурованими, в окремих ділянках міжклітинні простори незначно розширювалися (див. рис. 5.46 В).

Електронномікроскопічні дослідження періодонту тварин цієї підгрупи показали, що за умов застосування медикаментозної корекції зміни його структурних компонентів були не такими значними, як у тварин при 6-тижневому введенні опіюда без коригуючого впливу. У складі колагенових волокон пучки фібрил упорядковано розташовувалися, відмічали лише часткову їх фрагментацію. Просвітлення аморфного компоненту міжклітинної речовини було незначним. Про оновлення СТ свідчило наявність фібробластів з добре вираженими відростками, які розташовувалися між колагеновими волокнами. У перикаріонах фібробластів виявляли каналці ендоплазматичної сітки, цистерни комплексу Гольджі, набряклі мітохондрії зі світлим матриксом, що можна розглядати як компенсаторну реакцію. У частини мітохондрій кристи частково були ушкодженими. Значно змінювалася ультраструктура фібробластів. Подовгасті форми ядра чітко контурувалися, у каріоплазмі значну площу займав еухроматин (рис. 5.47 А). В цей термін досліду в періодонті виявляли дегранульовані тканинні базофіли та макрофаги, ультраструктурна організація яких свідчила про їх активний стан. Плазмолема макрофага мала цитоплазматичні вирости та інвагінації, які необхідні для фагоциткування пошкоджених структур. У цитоплазмі виявляли первинні лізосоми і фагосоми, а також мітохондрії та вакуолі (див. рис. 5.47 Б).

Субмікроскопічні дослідження слизової оболонки ясен тварин цієї підгрупи за умов застосування препаратів показали, що зміни структурних компонентів ГМЦР були не такими значними, як у підгрупі тварин при 6-тижневій дії опіюда без коригуючого впливу. Просвіти кровоносних капілярів помірно збільшувалися, візуалізували формені елементи крові. Ядра ендотеліоцитів мали округлу або подовгасту форму, каріолема була чіткою, у каріоплазмі відмічали скупчення гетерохроматину. Цитоплазматичні ділянки ендотеліоцитів потовщувалися, де відмічали багато рибосом, піноцитозних пухирців, на окремих ділянках – гіпертрофовані мітохондрії. БМ хвиляста, нерівномірна, місцями мала нечіткі контури. Периваскулярні простори були широкими, в

них був добре виразний аморфний компонент СТ та колагенові фібрили (рис. 5.48 А).

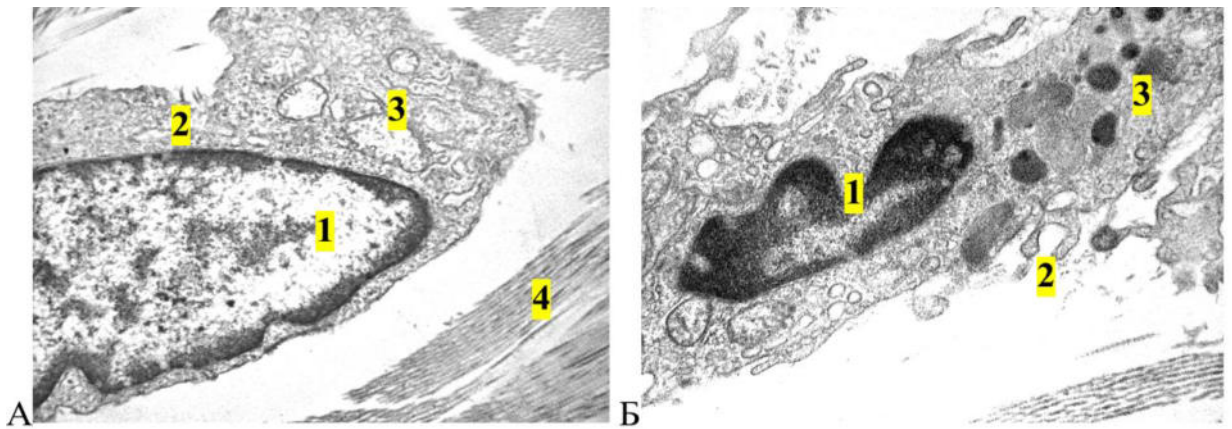


Рис. 5.47. Ультраструктура періодонту щура через шість тижнів застосування опіюда та корекція пентоксифіліном і цефтріаксоном.

А. 1 – еліпсоподібне ядро, 2 – цитоплазма фібробласта, 3 – мітохондрія, 4 – пучок колагенових фібрил. Зб. x15000.

Б. 1 – ядро і цитоплазма макрофага, 2 – цитоплазматичні вирости, 3 – лізосоми. Зб. x12000.

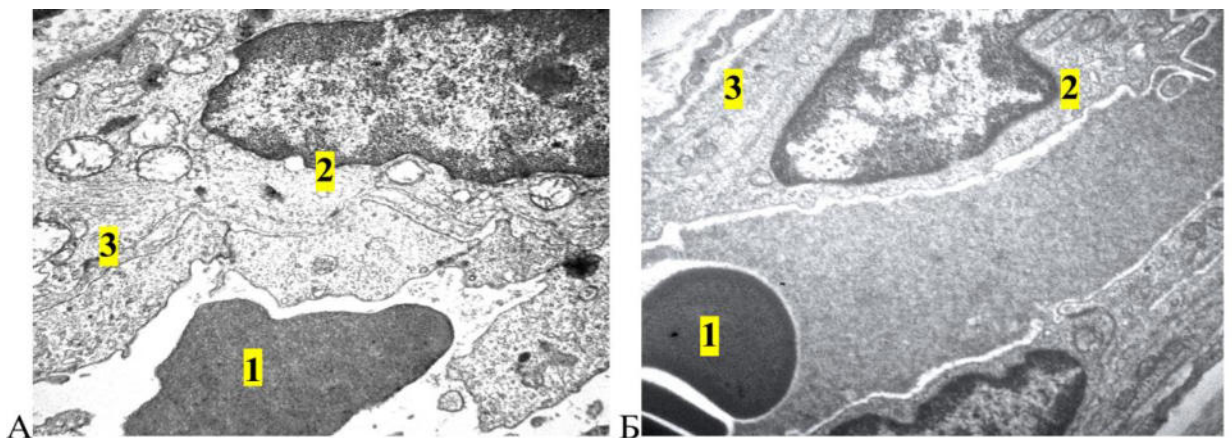


Рис. 5.48. Ультраструктура судин слизової оболонки ясен щурів через шість тижнів застосування опіюда та корекція пентоксифіліном і цефтріаксоном.

А. 1 – просвіт гемокapіляра з еритроцитом, 2 – ядро і цитоплазма ендотеліюцита, 3 – базальна мембрана, 4 – периваскулярний простір. Зб. x12000.

Б. 1 – просвіт венули з еритроцитом, 2 – ядро і цитоплазма ендотеліюцита, 3 – базальна мембрана. Зб. x14 000.

Ультраструктурні дослідження венул показали, що їх просвіти кровонаповнені, переважно включали еритроцити. Цитоплазматичні ділянки ендотеліоцитів були неширокими, фрагментарно випинали у просвіт, збільшуючи площу взаємодії ендотеліоцитів з вмістом венули. Каріоплазма ядер підвищеної електронної щільності і вони мали нерівну каріолеми. БМ вузька, чітка, периваскулярні простори розширені (див. рис. 5.48 Б).

5.3.4. Ультраструктурна організація пародонта при дії опіюда упродовж шести тижнів та після його чотиритижневої відміни.

Субмікроскопічно виявляли виражені зміни у всіх відділах епітеліального шару СО ясен. У вільній частині ясен визначали змінені ядра епітеліоцитів базального шару за рахунок глибоких інвагінацій каріолеми. Каріоплазма була світлою, визначали незначну кількість рибосомальних гранул, сегрегацію ядерця. Ядерні мембрани та перинуклеарний простір нечітко виражені. Цитоплазма клітин мала просвітлені ділянки, в яких були відсутні органели, нечітко контурувалися тонофіламенти, які щільно розташовувалися пучками. У невеликих мітохондріях в електронно-світлому матриксі визначали незначну кількість крист. Міжклітинні простори нерівномірні, міжклітинні контакти нечіткі, місцями пошкоджені (рис. 5.49 А). В епітеліоцитах остистого шару вільної частини ясен виявляли неправильної форми ядра, сегрегацію ядерця, у цитоплазмі - грубі, склеєні пучки тонофіламентів, включення кератогіаліну. Частина мітохондрій гіпертрофовані, з світлим матриксом і ушкодженими кристами. Міжклітинні контакти пошкоджені, визначали електронно-світлі міжклітинні проміжки (див. рис. 5.49 Б). В епітеліоцитах зернистого шару ядра подовгасті, пікнотичні, з осміофільною каріоплазмою, каріолема нечітко контурувалася. В епітеліоцитах ЯБ спостерігали ядра неправильної форми, їх каріолема була нерівною, утворювала інвагінації. Каріоплазма нерівномірної просвітленої електронної щільності, явища сегрегації ядерця. У цитоплазмі клітин базаль-

ного і остистого шарів частина органел були ушкоджені, тонофіламенти частково фрагментовані (див. рис. 5.49 В).

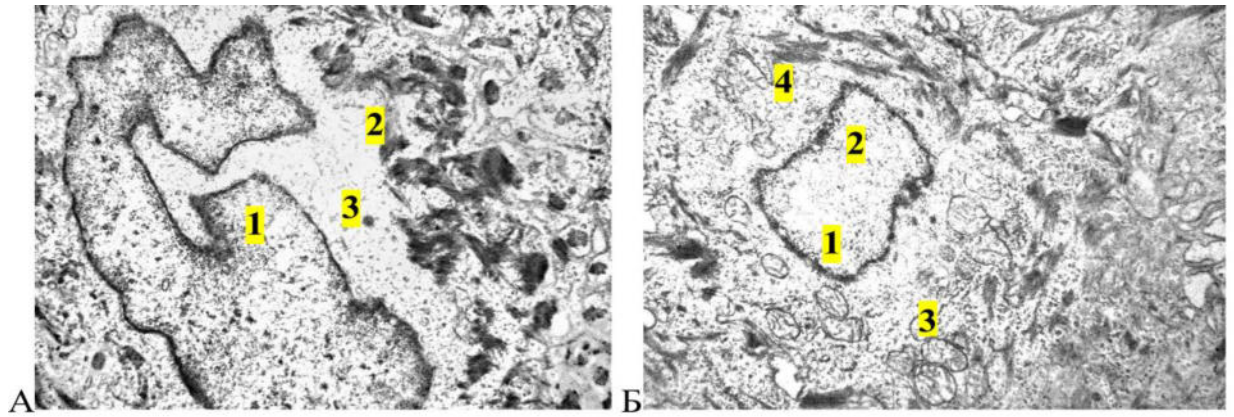
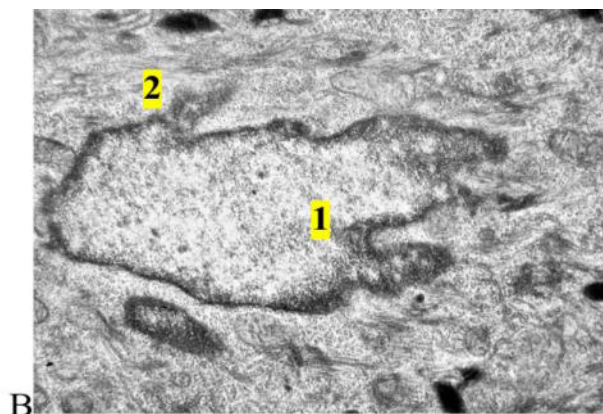


Рис. 5.49. Епітеліоцит базального шару вільної частини ясен щурів через десять тижнів: шість тижнів застосування опіюда та чотири тижні після його відміни.

А. 1 – глибокі інвагінації каріолеми ядра епітеліоцита базального шару епітелію вільної частини ясен, 2 – грубі пучки тонофіламентів у цитоплазмі, 3 – електронносвітла перинуклеарна ділянка. Зб. x14 000.

Б. 1 – атипової форми ядро епітеліоцита остистого шару вільної частини ясен, 2 – сегрегація ядерець, 3 – гіпертрофовані мітохондрії, 4 – пошкоджені пучки тонофіламентів. Зб. x14 000.



В. 1 – атипової форми та глибокі інвагінації ядра епітеліоцита ясенної борозни, 2 – пучки мікрофібрил у цитоплазмі. Зб. x14 000.

У цитоплазмі епітеліоцитів зернистого шару визначали осміюфільні включення кератогіаліну. Десмосомні контакти осміюфільні, потовщені, міжклітинні простори нерівномірно розширені. У частини епітеліоцитів базального і остистого шарів прикріпленої частини СО ясен спостерігали пікнотичні ядра з інвагінаціями, у каріоплазмі – гетерохроматин. У цитоплазмі візуалізували світлі і безструктурні ділянки, порушення упорядкованого розташування тонофіламентів, гіпертрофовані мітохондрії, з світлим матриксом та ушкодженими кристами. Міжклітинні контакти були нечіткими і невеликих розмірів.

У періодонті відмічали порушення упорядкованого розташування пучків фібрил колагенових волокон, часткову їх фрагментацію. Між колагеновими волокнами розміщувалися електронноосвітлі ділянки просвітлення аморфного компоненту міжклітинної речовини СТ (рис. 5.50 А). Зміненою залишалася ультраструктура фібробластів. Подовгастої форми ядра мали нечіткі контури каріолеми, у каріоплазмі відмічали ділянки гетерохроматину та відсутність ядерця. У цитоплазмі визначали пошкоджені органели. Канальці ендоплазматичної сітки та цистерни комплексу Гольджі потовщувалися і фрагментувалися. Частина мітохондрій гіпертрофовані, зі світлим матриксом та зруйнованими кристами. Відмічали тканинні базофіли, що мали небагато гранул, макрофаги, ультраструктурна організація яких свідчила про їх активний стан. Їх плазмолема утворювала інвагінації, що сприяло фагоцитованню. У цитоплазмі макрофагів виявляли первинні лізосоми та фагосоми (див. рис. 5.50 Б).

У кровонаповнених просвітах капілярів відмічали «сладж-феномен». Частина ядер ендотеліоцитів пікнотично змінені, інвагінації каріолеми, каріоплазма електроннощільна внаслідок переважання гетерохроматину. Цитоплазма місцями містила гомогенні, безструктурні ділянки, небагато піноцитозних пухирців, вакуолей. БМ нерівномірно потовщена, нечітко контурована. Периваскулярні ділянки широкі внаслідок набряку адвентиції (рис. 5.51 А). У кровонаповнених просвітах венул візуалізували еритроцити і скупчення тромбоцитів. У цитоплазмі ендотеліоцитів визначали вузькі, ущільнені ділянки з осмію-

фільною гіалопламою, піноцитозні пухирці. Ядерна частина ендотеліоцитів випинала у просвіт судин, каріоплазма ядер мала підвищену електронну щільність, нерівну каріолему. БМ хвиляста, потовщена, подекуди нечітко контурвалася. У периваскулярних просторах визначали склеротичні зміни, це відображало скупчення в них колагенових волокон (див. рис. 5.51 Б).

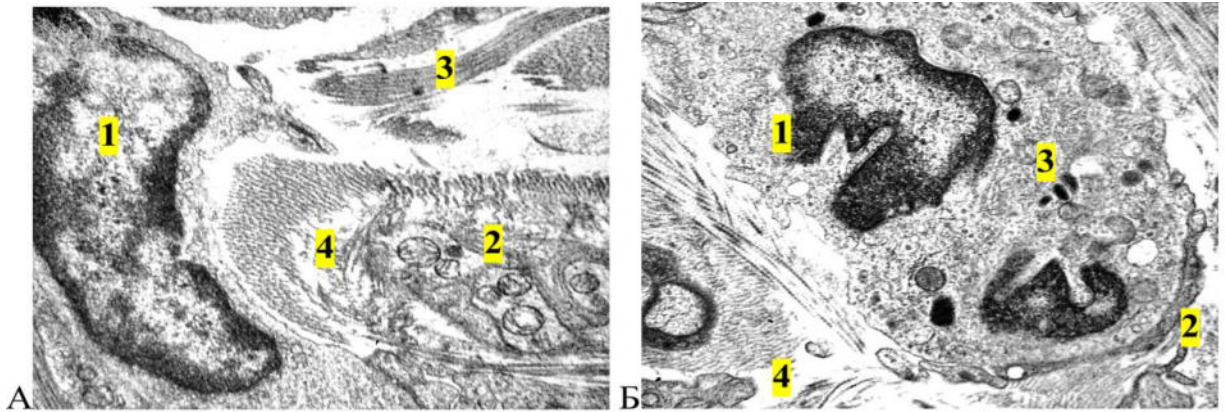


Рис. 5.50. Ультраструктура пародонту щурів через десять тижнів: шість тижнів застосування опіюда та чотири тижні після його відміни.

А. 1 – ядро фібробласта, 2 – деградація цитоплазми фібробласта, 3 – пучок колагенових фібрил, 4 – аморфний компонент сполучної тканини. Зб. x14 000.

Б. 1 – ядро і цитоплазма макрофага, 2 – цитоплазматичні вирости, 3 – лізосоми, 4 – міжклітинна речовина. Зб. x14 000.

5.3.5. Ультраструктурна організація пародонта при дії опіюда упродовж шести тижнів, після його чотиритижневої відміни і медикаментозної корекції.

Проведені ультраструктурні дослідження виявили ознаки позитивної динаміки ультраструктурної реорганізації компонентів пародонта, у порівнянні з групою тварин, яким не застосовували медикаментозної корекції.

Субмікроскопічно спостерігали ознаки регенерації епітелію вільної та прикріпленої частин ясен. У всіх ділянках епітеліальної пластинки характерно було пошарове розташування клітин (рис. 5.52). У базальному шарі епітеліоцити включали округлої або овальної форми ядра, які виглядали збільшеними. Каріолеми були з чіткими контурами ядерних мембран, помірним і рівномір-

ним перинуклеарним простором. Цитоплазма більшості клітин мала численні тонофіламенти, невеликі мітохондрії, багато рибосом і полісом. Проте, відмічали окремі епітеліоцити з локально пошкодженими, фрагментованим тонофіламентами. Також у базальному шарі спостерігали невеликі камбіальні епітеліоцити, що приймають участь в оновленні епітеліоцитів. БМ, до якої за допомогою напівдесмосом прикріплювалися клітини базального шару, чітко контурувалася, без ознак потовщення (див. рис. 5.52 А).

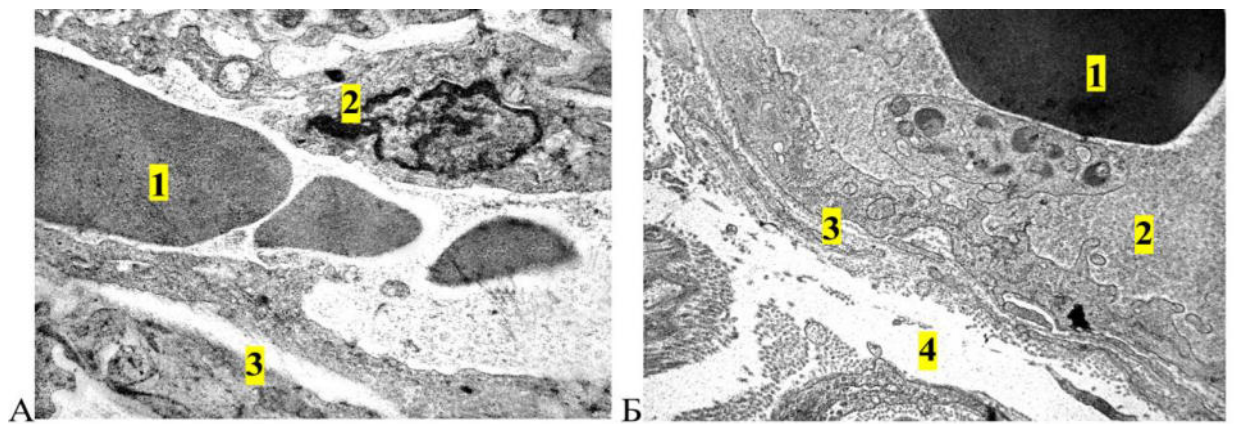


Рис. 5.51. Ультраструктура судин слизової оболонки ясен щурів через десять тижнів: шість тижнів застосування опіюда та чотири тижні після його відміни.

А. 1– просвіт гемокапіляра з еритроцитами, 2 – ядро і цитоплазма ендотеліоцита, 3 – базальна мембрана. Зб. x12 000.

Б. 1–широкий просвіт венули з еритроцитами, 2 – цитоплазма ендотеліоцита, 3 – базальна мембрана, 4 – периваскулярний простір. Зб. x15 000.

Епітеліоцити остистого шару також були менш зміненими ніж в епітелії ясен щурів, яким не проводили корекцію препаратами. Клітини мали менші розміри ніж епітеліоцити базального шару, відокремлювалися один від одного вузькими міжклітинними просторами, але щільно з'єднувалися між собою десмосомними контактами. В цитоплазмі спостерігали багато тонофібрил, які утворювали пучки, особливо біля десмосомних контактів. Щільність органел була невисокою, відмічали окремі каналці гранулярної ендоплазматичної сіт-

ки, невеликі мітохондрії, первинні лізосоми. У зернистому шарі подовгастої форми епітеліоцити мали невеликі, осміюфільні, з нерівними контурами каріолеми ядра. В їх цитоплазмі спостерігали осміюфільні, різних розмірів грудки кератогіаліну. У роговому шарі розташовувалися зроговілі лусочки, які утворюються внаслідок дегенеративно змінених, старіючих епітеліоцитів.

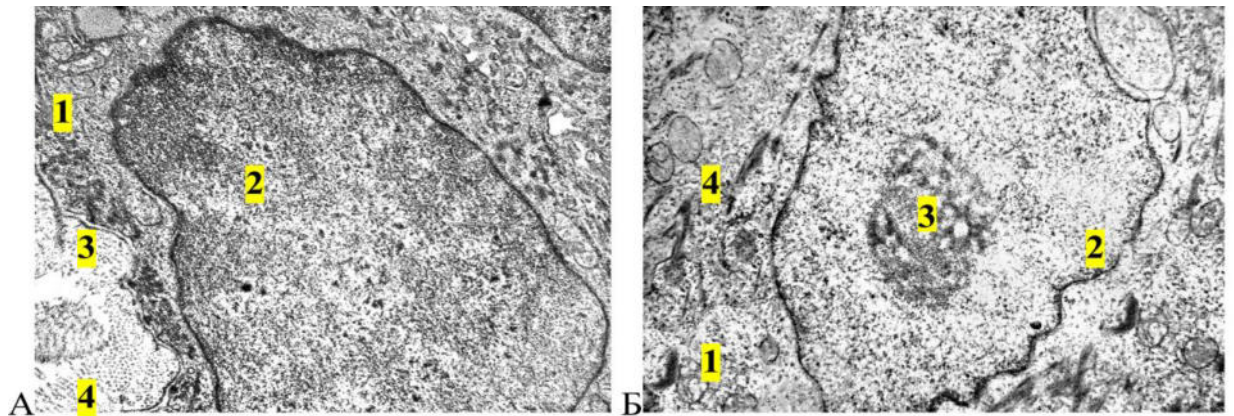
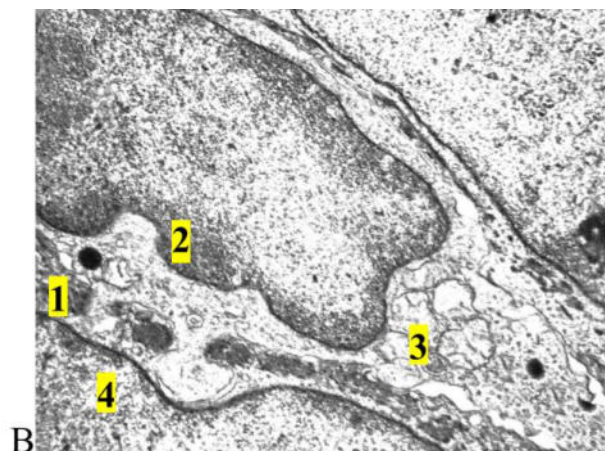


Рис. 5.52. Ультраструктура епітелію ясен щурів через десять тижнів: шість тижнів застосування опіюда, чотири тижні після його відміни та корекція пентоксифіліном і цефтріаксоном.

А. 1 – цитоплазма епітеліоцита базального шару епітелію вільної частини ясен, 2 – ядро епітеліоцита, 3 – базальна мембрана, 4 – сполучна тканина. Зб. x14 000.

Б. 1 – цитоплазма епітеліоцита ясенної борозни, 2 – ядро з неглибокими інвагінаціями каріолеми, 3 – ядерце, 4 – тонофіліменти. Зб. x14 000.



В. 1 – цитоплазма епітеліоцита прикріпленої частини ясен, 2 – ядро з інвагінаціями каріолеми, 3 – мітохондрії, 4 – пучки тонофіламентів. Зб. x12 000.

Субмікроскопічні дослідження епітелію ЯБ показали, що клітини у її шарах також менш змінювалися. Просвітлення цитоплазми епітеліоцитів базального і шипуватого шарів спостерігали лише на окремих ділянках. Частина ядер клітин мали інвагінації каріолеми, ядерця подекуди були гіпертрофованими, що свідчило про підвищену функціональну активність таких ядер. Відмічали чіткі контури плазмолем та десмосомних контактів. У цитоплазмі більшість органел практично була не зміненою, візуалізували чіткі контури тонофіламентів і десмосомних контактів, тонофібрили розташовувалися пучками. Мітохондрії були набряклими з просвітленим матриксом, що можна розглядати як наслідок первинної альтерації. Візуалізували також мітохондрії з пошкодженими кристами (див. рис. 5.52 Б).

Субмікроскопічно встановлено, що епітелій прикріпленої частини ясен не так значно змінювався, як у тварин, які не отримували медикаментозну корекцію. Функціонально активними виглядали ядра клітин, які переважно мали подовгасту форму та неглибокі інвагінації каріолеми, в каріоплазмі відмічався еухроматин. У цитоплазмі спостерігали гіперплазію і гіпертрофію мітохондрій, останні мали електронно-світлий матрикс та пошкоджені кристи. Тонофіламенти розташовувалися пухко або пучками, частково фрагментувалися. Контури плазмолем були чіткими, міжклітинні контакти збереженими, окремі міжклітинні ділянки виглядали розширеними (див. рис. 5.52 В).

Електронномікроскопічні дослідження періодонту тварин цієї підгрупи встановили позитивний вплив застосування препаратів на його структурні компоненти. У складі колагенових волокон упорядковано розташовувалися пучки фібрил. Відмічали окремі ділянки порушення орієнтації та їх фрагментацію. Просвітлення аморфного компоненту міжклітинної речовини СТ було незначним. Ультраструктура фібробластів відображала їх функціональну активність. Ядра мали чіткі контури каріолеми, у каріоплазмі значну площу займав еухроматин. У цитоплазмі багато органел, каналці ендоплазматичної сітки, цистерни комплексу Гольджі добре були структуровані. Визначали гіперп-

лазію мітохондрій, невеликих розмірів, з чіткими кристами, первинні і вторинні лізосоми (рис. 5.53 А). В цей термін у складі періодонту спостерігали фібробласти, що мали довгі відростки, які розташовувалися між пучками колагенових фібрил. Це сприяло оновленню колагенових фібрил та формуванню волокон (див. рис. 5.53 Б). У СТ періодонта виявляли також дегранульовані тканинні базофіли, лімфоцити, нейтрофіли та макрофаги. Ультраструктурна організація макрофагів свідчила про їх функціональну активність. Плазмолема утворювала чисельні цитоплазматичні вирости та інвагінації, які забезпечували фагоцитування пошкоджених структур. У цитоплазмі клітин спостерігали первинні лізосоми та фагосоми.

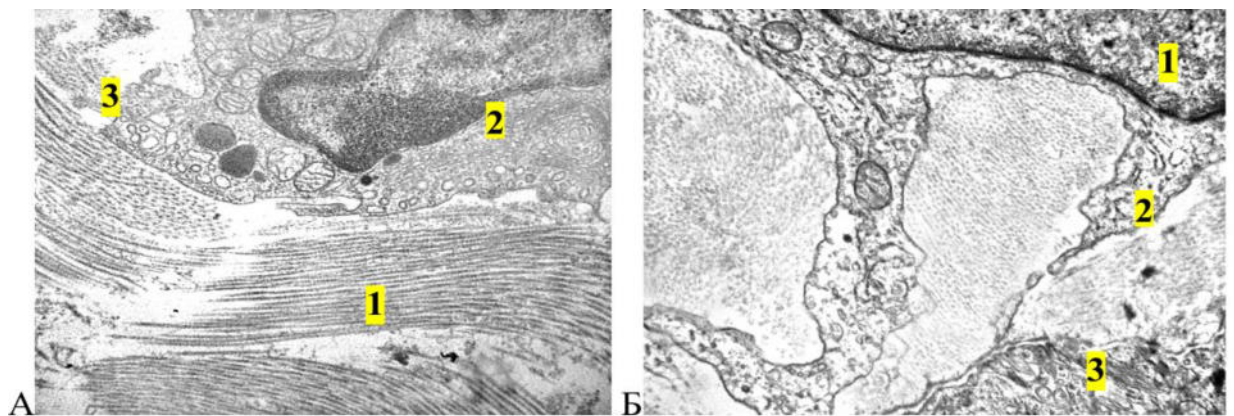


Рис. 5.53. Ультраструктура періодонту щура через десять тижнів: шість тижнів застосування опіюїда, чотири тижні після його відміни та корекція пентоксифіліном і цефтріаксоном.

А. 1 – пучки колагенових фібрил, 2 – ядро і цитоплазма фібробласта, 3 – аморфний компонент сполучної тканини. Зб. x17 000.
 Б. 1 – ядро фібробласта, 2 – подовжені відростки фібробласта, 3 – пучок колагенових фібрил. Зб. x15 000.

Електронномікроскопічні дослідження СО ясен тварин встановили позитивну дію на ультраструктуру судин ГМЦР. Неширокі просвіти кровоносних капілярів включали переважно еритроцити, сладж-феномен не виявляли.

Більшість ядер ендотеліоцитів мали подовгасту форму, чітко контуровану каріолему. У каріоплазмі значну площу займав еухроматин. Цитоплазма ендотеліоцитів була потовщеною, у перинуклеарних та цитоплазматичних ділянках містила малозмінені органели, багато піноцитозних пухирців. Люмінальна частина плазмолемі ендотеліоцитів містила мікрроворсинки. БМ неширока, рівномірна. Периваскулярні простори були помірними, набряк адвентиції зменшувався (рис. 5.54 А). Просвіти венул помірно були кровонаповненими. Плазмолема їх вільної поверхні була нерівною, утворювала випинання разом з цитоплазмою у просвіт судини або інвагінації. В цитоплазмі відмічали різних розмірів вакуолі та електроннощільні включення. БМ була потовщеною, чітко контурувалася, проте була хвилястою (див. рис. 5.54 Б). У периваскулярному просторі візуалізували лімфоцити.

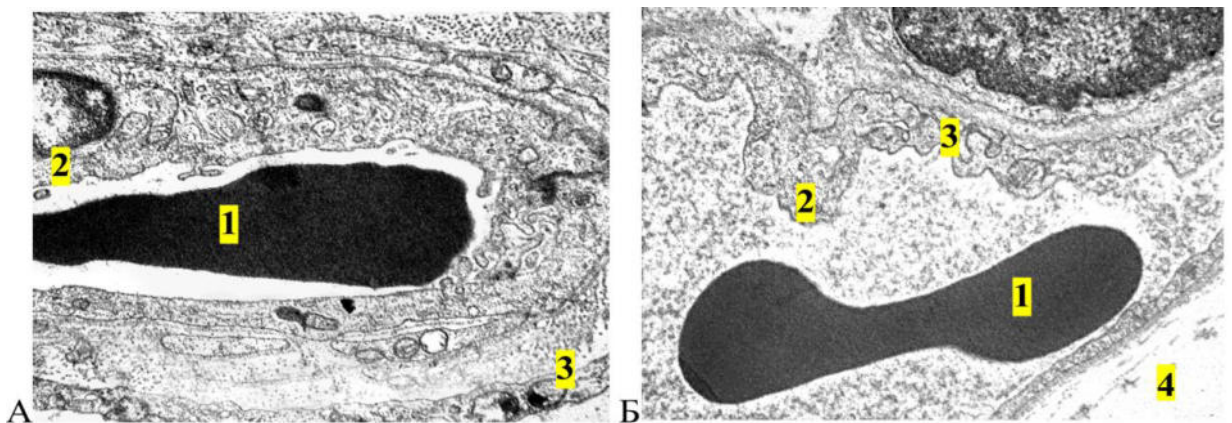


Рис. 5.54. Ультраструктура судин слизової оболонки ясен щурів через десять тижнів застосування опіюда, чотири тижні після його відміни та корекція пентоксифіліном і цефтріаксоном.

А. 1 – еритроцит у просвіті капіляра, 2 – ядро, цитоплазма ендотеліоцита, 3 – колагенові волокна у периваскулярному просторі. Зб. x12 000.

Б. 1 – широкий просвіт венули з еритроцитами, 2 – цитоплазма ендотеліоцита, 3 – базальна мембрана, 4 – периваскулярний простір. Зб. x12 000.

5.3.6. Ультраструктурна організація пародонта щурів при дії опіюїда упродовж десяти тижнів та чотиритижневої медикаментозної корекції.

Субмікроскопічно в складових компонентах пародонта щурів у даній підгрупі спостерігали слабо позитивну динаміку. В епітелії вільної частини ясен у клітинах базального шару каріопікноз і каріорексис виявляли рідко. Частина ядер епітеліоцитів округлої форми, інвагінації каріолеми були неглибокими, у каріоплазмі переважав еухроматин та візуалізували ядерця, що відображало функціональну активність епітеліоцитів. У цитоплазмі спостерігали тонофіламенти, частина злипалася та утворювала щільні пучки. Більшість мітохондрій були гіпертрофовані, набряклі, кристи значно пошкоджені, матрикс електронносвітлий. Міжклітинні контакти місцями нечітко структуровані, мали вигляд осміофільних тілець. Плазмолемі на частині ділянок були нечіткими, міжклітинні простори нерівномірні з розширеними ділянками (рис. 5.55 А). У цитоплазмі епітеліоцитів остистого шару відмічали грубі, склеєні пучки тонофіламентів, а також невеликі електронносвітлі безструктурні ділянки. У цитоплазмі епітеліоцитів зернистого шару виявляли різних розмірів електроннощільні включення кератогіаліну, але їх кількість дещо менша, ніж у групі тварин без застосування медикаментозної корекції.

В епітеліоцитах базального шару ЯБ спостерігали ядра, які мали нерівні контури каріолеми за рахунок інвагінацій. Каріоплазма була електронносвітлою, виявляли ядерця. У цитоплазмі епітеліоцитів відмічали пошкоджені органели і безструктурні ділянки. Мітохондрії мали світлий матрикс і редуковані кристи, однак, у частини мітохондрій кристи були збереженими. Відмічено незначну кількість тонофіламентів, які частково були фрагментованими або лізованими. У цитоплазмі епітеліоцитів шипуватого шару визначали осміофільні, неправильної форми включення, що утворювалися внаслідок підвищеної кератинізації. Міжклітинні контакти були нечіткими, міжклітинні простори нерівномірно розширеними (див. рис. 5.55 Б).

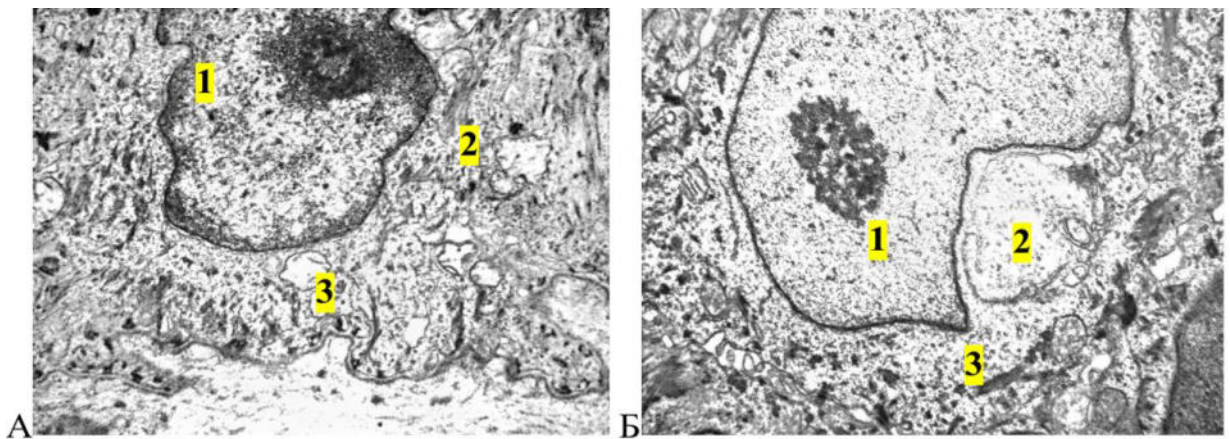


Рис. 5.55. Ультраструктура епітелію ясен щурів через десять тижнів застосування опіюда та корекції пентоксифіліном і цефтріаксоном.

А. 1 – інвагінація ядра епітеліоцита базального шару епітелію вільної частини ясен, 2 – цитоплазма з пучками тонофіламентів, 3 – мітохондрія. Зб. x14 000.

Б. 1 – ядро епітеліоцита ясенної борозни, 2 – електронносвітла ділянка цитоплазми, 3 – пучки тонофіламентів, мітохондрії. Зб. x14 000.

Ультраструктура епітелію прикріпленої частини ясен тварин також покращувалася порівняно з тваринами без застосування медикаментозної корекції. Ядра клітин мали інвагінації каріолеми та еухроматин у каріоплазмі. Проте, в цитоплазмі зустрічали поодинокі світлі безструктурні ділянки та вакулеподібні утворення. Частина тонофіламентів руйнувалася або злипалася, з формуванням осміюфільних конгломератів. Визначали ділянки пошкодження міжклітинних контактів.

Дослідження субмікроскопічного стану періодонту тварин даної групи відмічали зміни його структурних компонентів. У складі частини колагенових волокон порушувалося упорядковане розташування пучків колагенових фібрил, спостерігалася їх часткова фрагментація. В місцях дефекту відмічали просвітлення міжклітинної речовини сполучної тканини, збільшений вміст аморфного компоненту (рис. 5.56 А). Спостерігали зміни ультраструктури клітин фібробластичного ряду. У частини фібробластів ядра мали неправильну форму

за рахунок інвагінацій каріолеми. Її контури місцями були нечіткими, у каріоплазмі виявляли ділянки гетерохроматину, ядерця були відсутніми. У цитоплазмі відмічали ділянки гетерохроматину, ядерця були відсутніми. У цитоплазмі відмічали пошкоджені органели, потовщені каналці ендоплазматичної сітки, цистерни комплексу Гольджі. Мітохондрії були гіпертрофованими, зі світлим матриксом та зруйнованими кристами. Відростки фібробластів стоншувалися (див. рис. 5.56 Б). За умов цього експерименту у поверхневій частині періодонту виявляли лейкоцитарну інфільтрацію, дегранульовані тканинні базофіли та макрофаги. Субмікроскопічно у будові макрофага відмічали наявність інвагінацій та цитоплазматичних виростів. У цитоплазмі клітин - первинні лізосоми та фагосоми, ядра або їх фрагменти неправильної форми з значним вмістом у каріоплазмі гетерохроматину.

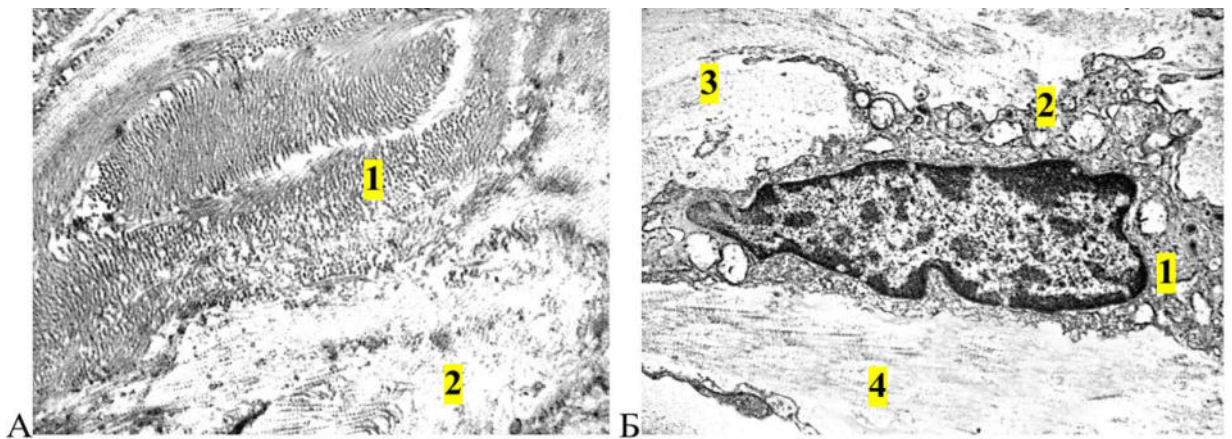


Рис. 5.56. Ультраструктура періодонта щурів через десять тижнів застосування опіюда та корекції пентоксифіліном і цефтріаксоном.

А. 1 – змінені пучки колагенових фібрил, 2 – електронноосвітлий аморфний компонент сполучної тканини. Зб. x14 000.

Б. 1 – цитоплазма фібробласта, ядро зміненої форми, 2 – пошкоджена мітохондрія, 3 – пучок колагенових фібрил, 4 – набрякла сполучна тканина. Зб. x14 000.

Субмікроскопічно у просвітах гемокапілярів спостерігали переважно еритроцити, сладж-феномену не виявляли. Цитоплазматичні ділянки ендотелі-

оцитів мали потовщені та вузькі ділянки, незначна кількість органел і піноцитозних пухирців. Ядра ендотеліоцитів подовгастої форми з інвагінаціями каріолеми. БМ була нерівномірною, нечітко контурованою. У деяких випадках у периваскулярних просторах відмічали грубі пучки колагенових волокон, що відображало розвиток склеротичних змін (рис. 5.57 А). У розширених і кровонаповнених просвітах венул спостерігали значну кількість еритроцитів. У частині ендотеліоцитів - змінені ядра, подовгастої форми, з хвилястою каріолемою, осміюфільною каріоплазмою. Визначали деструкцію органел цитоплазми, набряк, просвітлення матриксу мітохондрій, різних розмірів вакуолі. Окремі цитоплазматичні ділянки випинали у просвіт таких судин. БМ неоднакової товщини, місцями погано контурувалася, периваскулярні простори були розширеними (рис. 5.57 Б).

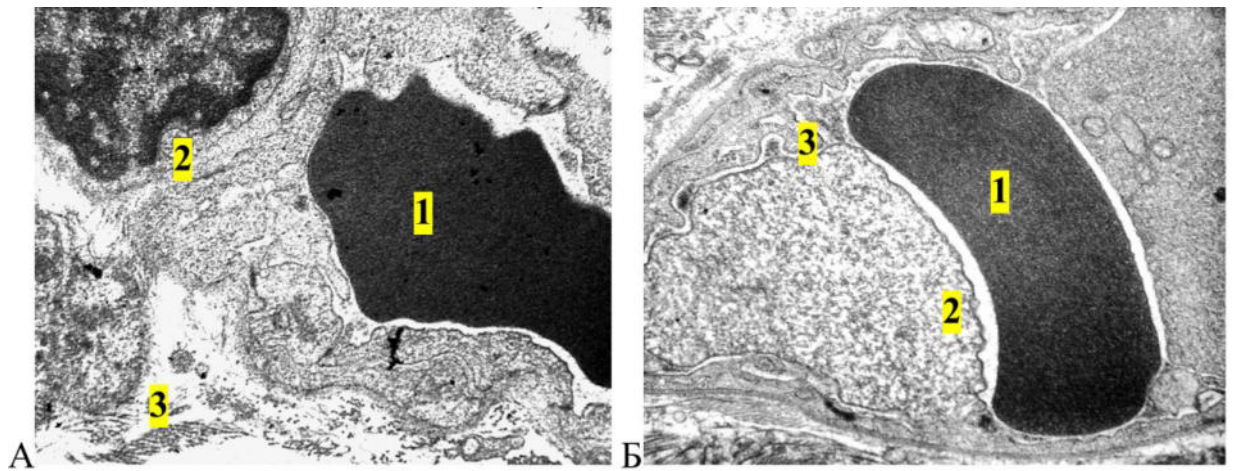


Рис. 5.57. Ультраструктура судин слизової оболонки ясен щурів через десять тижнів застосування опіюда та корекції пентоксифіліном і цефтріаксоном.

А. 1 – просвіт гемокапіляра з еритроцитами, 2 – ядро і цитоплазма ендотеліоцита, 3 – периваскулярний простір. Зб. x12 000.

Б. 1 – широкий просвіт венули з еритроцитами, 2 – випинання цитоплазми ендотеліоцита, 3 – базальна мембрана. Зб. x12 000.

5.4. Особливості мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів на ранніх, віддалених і пізніх термінах дії опіюда, після його відміни та при коригуючому впливі пентоксифіліну і цефтріаксону

З метою вибору антибактеріального препарату для проведення медикаментозної корекції змін мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю на тлі опіюдного впливу, провели визначення чутливості окремих ізолятів бактерій, виділених наприкінці 6 і 10 тижнів дії опіюда, до антибіотиків (ципрофлоксацину, цефазоліну і цефтріаксону). Для оцінювання стану мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю попередньо проводили аналіз даних кількісних показників мікробіоти, а також ідентифікацією мікроорганізмів – потенційних чинників запальних процесів. До них віднесено: а) окремі види аутохтонних бактерій або об'єднані спільними родовими ознаками групи; б) патогенні і умовно-патогенні види, що виділялись у ході експерименту: коагулазопозитивні стафілококи, коагулазонегативні стафілококи, α -гемолітичні стрептококи, β -гемолітичні стрептококи, ешерихії, гемолітичні ешерихії, синьогнійна паличка, клебсієли та грибкова мікробіота.

5.4.1. Аналіз визначення чутливості ізолятів бактерій до антибіотиків.

В результаті проведеного аналізу визначення чутливості до антибіотиків, відібраних до колекції культур ізолятів бактерій – потенційних збудників запального процесу, виділених наприкінці 6 і 10 тижнів дії опіюда з суббіотопу поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів було виявлено, що виділені штами мікроорганізмів мали різну ступінь чутливості до антибактеріальних препаратів (табл. 5.5, 5.6). Через 6 тижнів дії НГ, до ципрофлоксацину високочутливими і чутливими були 85,7 % *Staphylococcus aureus*, 85,3 % *Staphylococcus intermedius*, 83,3 % негемолітичних стрептококів, 87,5 % *Streptococcus pyogenes*, 76,9 % типових ешерихій та 76,0 % гемолітичних ешерихій.

Таблиця 5.5

Антибіотикочутливість ізолятів бактерій з поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів, виділених при шеститижневій дії опіюда.

Види бактерій	N	Антибактеріальний препарат											
		Ципрофлоксацин				Цефазолін				Цефтріаксон			
		Ступінь чутливості				Ступінь чутливості				Ступінь чутливості			
		в/ч	ч	п/с	с	в\ч	ч	п\с	с	в/ч	ч	п/с	с
<i>Staphylococcus aureus</i>	28	n 14	n 10	n 4	-	n 13	n 10	n 5	-	n 18	n 8	n 2	-
	%	50,0	35,7	14,3		46,4	35,7	17,9		64,3	28,6	7,1	
<i>Staphylococcus intermedius</i>	34	n 21	n 8	n 5	-	n 18	n 10	n 6	-	n 25	n 6	n 3	-
	%	61,8	23,5	14,7		53,0	29,4	17,6		73,6	17,6	8,8	
Негемолітичні стрептококи	30	n 12	n 13	n 5	-	n 10	n 14	n 6	-	n 22	n 4	n 4	-
	%	40,0	43,3	16,7		33,3	46,7	20,0		73,4	13,3	13,3	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	32	n 20	n 8	n 4	-	n 17	n 9	n 6	-	n 20	n 9	n 3	-
	%	62,5	25,0	12,5		53,1	28,1	18,8		62,5	28,1	9,4	
Ешерихії	26	n 9	n 11	n 6	-	n 8	n 11	n 7	-	n 16	n 5	n 5	-
	%	34,6	42,3	23,1		30,8	42,3	26,9		61,6	19,2	19,2	
Гемолітичні ешерихії	25	n 8	n 11	n 6	-	n 8	n 10	n 5	v 2	n 13	n 7	n 5	-
	%	32,0	44,0	24,0		32,0	40,0	20,0	8,0	52,0	28,0	20,0	

Примітки: N – загальна кількість бактерій, n- кількість ізолятів з відповідним ступенем чутливості; в/ч – високочутливі, ч – чутливі, п/с – помірно стійкі, с – стійкі.

До цефазоліну високочутливим і чутливими були 82,1 % *Staphylococcus aureus* та 82,4 % *Staphylococcus intermedius* (коагулазопозитивні стафілококи), 80,0% – негемолітичних стрептококів, 81,2 % *Streptococcus pyogenes*, 73,1 % ешерихій та 72,0 % гемолітичних ешерихій. Стійку та помірно стійку ступінь чутливості до цефазоліну відмічали у 28 % ізолятів гемолітичних ешерихій. Найвищу активність бактерії виявляли до ЦФА, де високочутливими і чутливими були 92,9 % *Staphylococcus aureus*, 91,2 % *Staphylococcus*

intermedius, 86,7 % негемолітичних стрептококів, 90,6 % *Streptococcus pyogenes*, 80,8 % ешерихій, а також 80,0 % гемолітичних ешерихій (див. табл. 5.5).

Таблиця 5.6

Антибіотикочутливість ізолятів бактерій з поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів, виділених при десятитижневій дії опіюда.

Види бактерій	N	Антибактеріальний препарат											
		Ципрофлоксацин				Цефазолін				Цефтріаксон			
		Ступінь чутливості				Ступінь чутливості				Ступінь чутливості			
		в/ч	ч	п/с	с	в/ч	ч	п/с	с	в/ч	ч	п/с	с
<i>Staphylococcus aureus</i>	28	n 10	n 13	n 5	-	n 8	n 14	n 6	-	n 19	n 6	n 3	-
	%	35,7	46,4	17,9		28,6	50,0	21,4		67,9	21,4	10,7	
<i>Staphylococcus intermedius</i>	34	n 20	n 8	n 6	-	n 14	n 13	n 7	-	n 23	n 7	n 4	-
	%	58,9	23,5	17,6		41,2	38,2	20,6		67,6	20,6	11,8	
Негемолітичні стрептококи	30	n 11	n 14	n 5	-	n 7	n 16	n 7	-	n 21	n 5	n 4	-
	%	36,7	46,6	16,7		23,3	53,4	23,3		70,0	16,7	13,3	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	32	n 17	n 10	n 5	-	n 15	n 10	n 7	-	n 21	n 7	n 4	-
	%	53,1	31,3	15,6		46,8	31,3	21,9		65,6	21,9	12,5	
Ешерихії	26	n 12	n 8	n 6	-	n 7	n 11	n 8	-	n 13	n 8	n 5	-
	%	46,1	30,8	23,1		26,9	42,3	30,8		50,0	30,8	19,2	
Гемолітичні ешерихії	25	n 8	n 10	n 7	-	n 6	n 11	n 5	n 3	n 13	n 6	n 6	-
	%	32,0	40,0	28,0		24,0	44,0	20,0	12,0	52,0	24,0	24,0	

Примітки: N – загальна кількість бактерій, n – кількість ізолятів з відповідним ступенем чутливості; в/ч – високочутливі, ч – чутливі, п/с – помірно стійкі, с – стійкі.

При визначенні ступеня чутливості ізолятів бактерій через 10 тижнів дії ОА відмічено, що до ципрофлоксацину високочутливими і чутливими були 82,1 % *Staphylococcus aureus*, 82,4 % *Staphylococcus intermedius*, 83,3 % негемолітичних стрептококів, 84,4 % *Streptococcus pyogenes*, 76,9 % ешерихій, 72,0 % гемолітичних ешерихій. До цефазоліну високочутливі та чутливі:

78,6 % *Staphylococcus aureus*, у 79,4 % *Staphylococcus intermedius*, 76,7 % негемолітичних стрептококів, у 78,1 % *Streptococcus pyogenes*, у 69,2 % ешерихій та 68,0 % гемолітичних ешерихій. Стійкими та помірно стійкими виявилися 32 % штамів гемолітичних ешерихій. Найбільшу ефективність ізоляти бактерій виявляли до ЦФА, де істотної різниці у порівнянні з попереднім терміном дослідження не виявляли. Так, високочутливими і чутливими до цього антибіотика були 89,3 % *Staphylococcus aureus*, 88,2 % *Staphylococcus intermedius*, 86,7 % негемолітичних стрептококів, 87,5 % *Streptococcus pyogenes*, 80,8 % ешерихій та 76,0 % гемолітичних ешерихій (див. табл. 5.6).

Крім вказаних видів бактерій, досліджували також ізоляти клебсієл і синьогнійної палички, які виявились чутливими до ЦФА. В результаті проведених досліджень, встановлено, що в умовах експерименту лікувальний ефект при дисбіозі, який розвивався на поверхні зубів в ділянці ясенного краю РП щурів на фоні тривалої дії опіюїда, можна досягнути при застосуванні антибіотика ЦФА у дозах, що залежать від ступеня чутливості мікрофлори. Підвищені дози препарату за таких умов доцільно застосовувати при виявленні помірно-стійких ізолятів бактерій. Недоцільне застосування антибіотика при виявленні у складі біоценозу стійких варіантів бактерій.

5.4.2. Якісний і кількісний склад мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів наприкінці шостого тижня експерименту на різних термінах дії опіюїда, після його відміни та медикаментозної корекції.

У 7 підгрупі проведено аналіз складу мікробіоти досліджуваного суббіотопу РП щурів наприкінці 6 тижня експерименту, який передбачав відміну ОА упродовж 4 тижнів після 2-тижневого його введення на початку досліду. За результатами статистичного дослідження було доведено достовірність різниці для усіх мікробних угруповань на різних термінах опіюїдного впливу, після його відміни та корекції упродовж експерименту ($p < 0,05$).

Вивчення особливостей мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів 7 підгрупи показало зміни складу аеробної мікробіоти. При бактеріоскопічних дослідженнях виявляли переважно грампозитивну мікрофлору у вигляді паличкоподібних чи ниткоподібних бактерій, окремі скупчення кокової флори. У мазках виявляли поодинокі грамнегативні палички та дріжджоподібні клітини. Візуалізували лейкоцити, дегенеративно змінені та зруйновані епітеліоцити, а також епітеліальні клітини з адсорбованою коковою мікрофлорою до 15 у полі зору. При бактеріологічних дослідженнях встановлено, що кількісний склад негемолітичних стрептококів ($60,78 \pm 6,72$ КУО/мл) збільшувався у 1,3 раза, грампозитивних неспоривих паличок ($15,22 \pm 4,99$ КУО/мл) – у 1,7 раза та споривих паличок ($13,22 \pm 2,17$ КУО/мл) – у 1,4 раза порівняно з контролем. При цьому, кількість негемолітичних стрептококів не відрізнялася від кількісного складу в тварин з 6-тижневим введенням опіюїда, а кількість неспоривих паличок зменшувалася – у 1,2 раза та споривих паличок – у 1,4 раза. Кількісний склад умовно-патогенної мікрофлори характеризувався різними показниками. Кількісні показники α -гемолітичних стрептококів ($65,33 \pm 7,57$ КУО/мл) не мали відмінностей при порівнянні з показниками контролю, однак, збільшувалися – у 1,6 раза порівняно з тваринами, яким вводили ОА упродовж 6 тижнів (табл. 5.7).

Відмічали суттєве зростання кількості коагулазонегативних стафілококів ($61,56 \pm 4,07$ КУО/мл) – у 7,1 раза порівняно з контролем та у 1,7 раза, в порівнянні з відповідним показником у тварин при введенні НГ упродовж 6 тижнів. Кількість ентерококів ($19,22 \pm 5,24$ КУО/мл) зменшувалася у – 1,6 раза порівняно з тваринами при 6-тижневому введенні ОА. Зменшувалася кількість ешерихій ($4,00 \pm 0,71$ КУО/мл) – у 2,1 раза порівняно з контролем та у 7,0 раза, в порівнянні з кількісним складом у тварин, яким вводили ОА упродовж 6 тижнів. Відмічали незначну кількість колоній гемолітичних ешерихій ($3,11 \pm 0,93$ КУО/мл), проте, їх кількість була значно меншою порівняно з кількісним складом у тварин при 6-тижневій дії ОА. Звернуто увагу на появу

золотистого стафілокока у кількості $6,00 \pm 0,71$ КУО/мл. Цей вид не висівали у контрольних та інтактних тварин, а в групі щурів, котрі піддавались 6-тижневій дії ОА їх кількість була більшою. На стандартних поживних середовищах висівалися дріжджоподібні гриби у ($6,00 \pm 0,50$ КУО/мл) та поодинокі колонії (1-2) клебсіел.

Таблиця 5.7

Якісний і кількісний склад мікробіоти поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів при двотижневій дії опіюда та після його відміни упродовж чотирьох тижнів (КУО/мл).

№	Бактеріальні угруповання	Кількісний склад		
		Контроль	6 тижнів введення опіюда	2 тижні – опіюд, 4 тижні – відміна
1.	Негемолітичні стрептококи	$47,33 \pm 3,51$	$60,67 \pm 5,55$	$60,78 \pm 6,72$
2.	Грампозитивні неспорові палички	$8,67 \pm 1,15$	$18,00 \pm 2,45$	$15,22 \pm 4,99$
3.	Грампозитивні спорові палички	$9,33 \pm 1,15$	$19,00 \pm 2,65$	$13,22 \pm 2,17$
4.	α -гемолітичні стрептококи	$63,67 \pm 3,06$	$40,56 \pm 6,02$	$65,33 \pm 7,57$
5.	Коагулазонегативні стафілокок	$8,67 \pm 2,08$	$35,78 \pm 4,66$	$61,56 \pm 4,07$
6.	Ентерококи	$17,67 \pm 2,08$	$30,22 \pm 6,40$	$19,22 \pm 5,24$
7.	Ешерихії	$8,67 \pm 1,53$	$28,11 \pm 2,71$	$4,00 \pm 0,71$
8.	Гемолітичні ешерихії	–	$20,33 \pm 5,00$	$3,11 \pm 0,93$
9.	β -гемолітичні стрептококи	–	$27,11 \pm 5,93$	–
10.	Коагулазопозитивні стафілококи	–	$16,11 \pm 2,03$	$6,00 \pm 0,71$
11.	Клебсієли	–	$12,00 \pm 1,50$	1-2
12.	Дріжджоподібні гриби	–	1-2	$6,00 \pm 0,50$

У 8 підгрупі тварин, при 2-тижневій дії ОА, після його відміни і застосуванні комплексної корекції (11 днів ЦФА наприкінці досліду) в мазках ві-

зуалізували в основному грампозитивну мікрофлору у вигляді невеликих скупчень чи коротких ланцюжків кокових мікроорганізмів, а також незначну кількість епітеліальних клітин з адсорбованими на їх поверхнях коків.

При бактеріологічних дослідженнях відмічали зниження рівня негемолітичних стрептококів ($4,00 \pm 0,71$ КУО/мл) у 11,8 раза в порівнянні з контролем та у 15,1 раза порівняно з рівнем мікробної колонізації у тварин при введенні ОА упродовж 6 тижнів. Природно високочутливі до антибіотиків грампозитивні неспоріві і споріві палички не виявлялися. Кількісний склад умовно-патогенних видів бактерій також зменшувався. Зокрема, кількість α -гемолітичних стрептококів ($9,11 \pm 1,05$ КУО/мл) зменшувалася у 7,0 раза порівняно з контролем та у 4,4 раза в порівнянні з 6-тижневим введенням опіюда. Також відмічали зменшення кількості коагулазонегативних стафілококів ($4,00 \pm 0,87$ КУО/мл) – у 2,1 раза порівняно з контролем та – у 8,9 раза, в порівнянні з аналогічним показником у тварин при введенні ОА упродовж 6 тижнів (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

Якісний і кількісний склад мікробіоти поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів при двотижневій дії опіюда та після його відміни упродовж чотирьох тижнів і медикаментозної корекції (КУО/мл).

№	Бактеріальні угруповання	Кількісний склад		
		Контроль	6 тижнів введення опіюда	2 тижні – опіюд, 4 тижні – відміна і корекція
1.	Негемолітичні стрептококи	$47,33 \pm 3,51$	$60,67 \pm 5,55$	$4,00 \pm 0,71$
2.	Грампозитивні неспоріві палички	$8,67 \pm 1,15$	$18,00 \pm 2,45$	–
3.	Грампозитивні споріві палички	$9,33 \pm 1,15$	$19,00 \pm 2,65$	-
4.	α -гемолітичні стрептококи	$63,67 \pm 3,06$	$40,56 \pm 6,02$	$9,11 \pm 1,05$

Продовження табл. 5.8

5.	Коагулазонегативні стафілокок	8,67±2,08	35,78±4,66	4,00±0,87
6.	Ентерококи	17,67±2,08	30,22±6,40	21,33±5,85
7.	Ешерихії	8,67±1,53	28,11±2,71	9,22±2,22
8.	Гемолітичні ешерихії	–	20,33±5,00	–
9.	β-гемолітичні стрептококи	–	27,11±5,93	–
10.	Коагулазопозитивні стафілококи	–	16,11±2,03	–
11.	Клебсієли	–	12,00±1,50	–
12.	Дріжджоподібні гриби	–	1-2	16,33±2,29

Кількість ентерококів ($21,33 \pm 5,85$ КУО/мл) зменшувалася – у 1,4 раза при порівнянні з кількісним складом у тварин при 6-тижневій дії опіюда. Відмічали також зменшення популяційного рівня ешерихій ($9,22 \pm 2,22$ КУО/мл) у 3,0 раза порівняно з відповідним популяційним рівнем у тварин при 6-тижневій дії опіюда. У щурів висівали дріжджоподібні гриби *Candida albicans* ($16,33 \pm 2,29$ КУО/мл). Проте, патогенні види бактерій, такі як, β-гемолітичні стрептококи і коагулазопозитивні стафілококи елімінувалися в результаті проведеної експериментальної антибіотикотерапії (див. табл. 5.8).

У 9 підгрупі тварин на тлі 6-тижневої дії опіюда застосували ЦФА, як складову частину комплексної медикаментозної корекції. Бактеріоскопічні дослідження мазків з суббіотопу вказували на зменшення активації формування надклітинних структур у вигляді біоплівки, переважання грампозитивної мікрофлори та епітеліоцитів з адсорбованою коковою мікрофлорою.

При бактеріологічних дослідженнях відмічали зміни у якісному і кількісному складі мікробіоти даного суббіотопу РП. Зокрема, кількісний склад негемолітичних стрептококів ($16,11 \pm 2,03$ КУО/мл) зменшувався у 2,9 раза, в порівнянні з контролем та у 3,8 раза порівняно з мікробним складом у тварин, яким вводили ОА упродовж 6 тижнів без коригуючого впливу. На стандартних поживних середовищах не висівалися природньо чутливі до антибіо-

тиків грамполозитивні неспоріві і споріві палички. Кількісний склад умовно-патогенних видів бактерій також істотно змінювався. Так, кількість α -гемолітичних стрептококів ($7,00 \pm 0,71$ КУО/мл) зменшувалася – у 9,1 раза, в порівнянні з контролем та – у 5,8 раза порівняно з аналогічним показником у тварин з 6-тижневим введенням ОА без застосування антибіотикотерапії. Кількість коагулазонегативних стафілококів ($14,11 \pm 1,54$ КУО/мл) збільшувалася – у 1,6 раза порівняно з контролем та зменшувалася – у 2,5 раза, у порівнянні з 6-тижневим введенням ОА без застосування коригуючого впливу. Кількість ентерококів ($14,22 \pm 1,92$ КУО/мл) зменшувалася у 1,2 раза в порівнянні з контролем та у 2,1 раза порівняно з відповідним значенням у тварин при введенні ОА упродовж 6 тижнів без використання медикаментозної корекції (табл. 5.9).

Таблиця 5.9

Якісний і кількісний склад мікробіоти поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів при шеститижневій дії опіюда та застосуванні медикаментозної корекції (КУО/мл).

№	Бактеріальні угруповання	Кількісний склад		
		Контроль	6 тижнів введення опіюда	6 тижнів – опіюд, 4 тижні – корекція
1.	Негемолітичні стрептококи	$47,33 \pm 3,51$	$60,67 \pm 5,55$	$16,11 \pm 2,03$
2.	Грамполозитивні неспоріві палички	$8,67 \pm 1,15$	$18,00 \pm 2,45$	–
3.	Грамполозитивні споріві палички	$9,33 \pm 1,15$	$19,00 \pm 2,65$	–
4.	α -гемолітичні стрептококи	$63,67 \pm 3,06$	$40,56 \pm 6,02$	$7,00 \pm 0,71$
5.	Коагулазонегативні стафілокок	$8,67 \pm 2,08$	$35,78 \pm 4,66$	$14,11 \pm 1,54$
6.	Ентерококи	$17,67 \pm 2,08$	$30,22 \pm 6,40$	$14,22 \pm 1,92$
7.	Ешерихії	$8,67 \pm 1,53$	$28,11 \pm 2,71$	$10,11 \pm 2,09$
8.	Гемолітичні ешерихії	–	$20,33 \pm 5,00$	–

Продовження табл. 5.9

9.	β-гемолітичні стрептококи	–	27,11±5,93	–
10.	Коагулазопозитивні стафілококи	–	16,11±2,03	–
11.	Клебсієли	–	12,00±1,50	–
12.	Дріжджоподібні гриби	–	1-2	14,22±3,07

Кількісний склад ешерихій становив $10,11 \pm 2,09$ КУО/мл, що було у 1,2 раза було більше при порівнянні з контролем, проте, зменшувався у 2,8 раза, в порівнянні з тваринами, яким вводили НГ упродовж 6 тижнів без застосування корекції. Під дією ЦФА елімінувалися гемолітичні ешерихії, але залишалися дріжджоподібні гриби у кількості $14,22 \pm 3,07$ КУО/мл. За умов введення антибіотика практично у всіх випадках спостерігали ознаки значного обмеження патогенних бактеріальних угруповань, зокрема, не висівалися β-гемолітичні стрептококи і коагулазопозитивні стафілококи (див. табл. 5.9).

5.4.3. Якісний і кількісний склад мікробіоценозу поверхні зубів в ділянці ясенного краю щурів наприкінці десятого тижня експерименту на різних термінах дії опіюїда, після його відміни та медикаментозної корекції.

Проведені дослідження показали, що у 10 підгрупі тварин при 6-тижневій дії ОА та після його відміни упродовж 4 тижнів, формувалися стійкі зміни у суббіотопі поверхні зубів у ділянці ясенного краю РП щурів за рахунок появи патогенних та збільшення кількості умовно-патогенних видів. За результатами статистичного дослідження було доведено достовірність різниці для усіх мікробних угруповань на різних термінах опіюїдного впливу, після його відміни та корекції впродовж експерименту ($p < 0,05$).

У досліджуваних мазках тварин 10 підгрупи виявляли змішану мікрофлору з участю грампозитивних коків, грамнегативних бактерій різних морфотипів, епітеліальні клітини з адсорбованою коковою мікрофлорою. Зміни складу морфотипів бактерій у даній підгрупі були менш вираженими, ніж у

підгрупі тварин при 10-тижневому введенні опіюда, але вказували на порушення мікробіоценозу досліджуваного суббіотопу, які зберігались після відміни ОА.

За даними проведених бактеріологічних досліджень кількість негемолітичних стрептококів ($51,78 \pm 6,04$ КУО/мл) збільшувалася у 1,2 раза порівняно з контролем та зменшувалася у 1,2 раза в порівнянні з відповідним показником тварин при 10-тижневому введенні ОА. Кількість грампозитивних неспорівих паличок ($13,33 \pm 1,87$ КУО/мл) збільшувалася у 1,3 раза при порівнянні з контролем, проте, зменшувалася у 1,4 раза порівняно з тваринами, яким вводили ОА упродовж 10 тижнів. Кількісний склад грампозитивних спорівих паличок ($24,33 \pm 3,28$ КУО/мл) зростав – у 2,5 раза, в порівнянні з контролем та у 1,6 раза порівняно з відповідним кількісним складом у тварин при 10-тижневому введенні ОА. Звертало увагу те, що після відміни ОА, наприкінці 10 тижня висівалися як умовно-патогенні так і патогенні види бактерій, зокрема, гемолітичні ешерихії, клебсієли, а також коагулазонегативні та коагулазопозитивні стафілококи. Наявність у значних кількостях α -гемолітичних стрептококів ($57,56 \pm 9,07$ КУО/мл) свідчило про тенденцію до формування дентальної біоплівки, однак, при порівнянні з показниками контролю та у тварин при 10-тижневій дії опіюда вони зменшувалися в 1,1 раза та у 1,3 раза відповідно. При цьому, відмічали істотне зростання кількісного складу коагулазонегативних стафілококів ($60,44 \pm 4,16$ КУО/мл) у 6,2 раза порівняно з контрольною підгрупою, однак, їх кількість практично не відрізнялася при порівнянні з кількісним складом у тварин, яким вводили ОА упродовж 10 тижнів. Показники кількісного складу ентерококів ($32,22 \pm 7,41$ КУО/мл) також не мали відмінностей з показниками тварин при 10-тижневій дії ОА, проте, збільшувалися у 2,0 раза при порівнянні з контролем. Встановлено суттєву різницю контамінації ешерихій ($26,33 \pm 5,92$ КУО/мл), кількість яких збільшувалася у 4,4 раза порівняно з контрольними щурами, однак, зменшувалася у 2,2 раза у порівнянні з 10-тижневим введенням ОА.

Слід відмітити, що у 10 підгрупі тварин висівалися колонії гемолітичних ешерихій ($3,00 \pm 1,00$ КУО/мл), а також коагулазопозитивні стафілококи ($18,11 \pm 1,17$ КУО/мл), зокрема, *Staphylococcus aureus* і *Staphylococcus intermedius*, які були відсутніми у контрольних та інтактних тварин, однак їх кількість суттєво зменшувалася у порівнянні з відповідними показниками при 10-тижневому введенні опіюда. На поживних середовищах візуалізували поодинокі колонії (1-2) клебсієл, бактероїдів, β -гемолітичних стрептококів і ниткоподібних грибів, що свідчило про дисбіотичні зміни у РП щурів. Висівалися дріжджоподібні гриби у кількості $7,00 \pm 0,71$ КУО/мл (табл. 5.10).

Таблиця 5.10

Якісний і кількісний склад мікробіоти поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів при шеститижневій дії опіюда та після його відміни упродовж чотирьох тижнів (КУО/мл).

№	Бактеріальні угруповання	Кількісний склад		
		Контроль	10 тижнів введення опіюда	6 тижнів – опіюд, 4 тижні – відміна
1.	Негемолітичні стрептококи	$43,00 \pm 6,56$	$60,22 \pm 7,00$	$51,78 \pm 6,04$
2.	Грампозитивні неспоріві палички	$10,33 \pm 1,15$	$19,22 \pm 4,63$	$13,33 \pm 1,87$
3.	Грампозитивні споріві палички	$9,67 \pm 0,58$	$15,11 \pm 2,52$	$24,33 \pm 3,28$
4.	α -гемолітичні стрептококи	$64,33 \pm 5,13$	$76,33 \pm 3,32$	$57,56 \pm 9,07$
5.	Коагулазонегативні стафілокок	$9,67 \pm 2,89$	$59,22 \pm 5,24$	$60,44 \pm 4,16$
6.	Ентерококи	$16,33 \pm 1,15$	$32,22 \pm 5,74$	$32,22 \pm 7,41$
7.	Ешерихії	$6,00 \pm 0,00$	$58,33 \pm 6,93$	$26,33 \pm 5,92$
8.	Гемолітичні ешерихії	–	$42,56 \pm 4,48$	$3,00 \pm 1,00$
9.	β -гемолітичні стрептококи	–	$51,44 \pm 6,91$	1-2
10.	Коагулазопозитивні стафілококи	–	$39,11 \pm 6,68$	$18,11 \pm 1,17$
11.	Клебсієли	–	$22,44 \pm 4,00$	1-2

Продовження табл. 5.10

12.	Бактероїди	–	1-2	1-2
13.	Синьогнійна паличка	–	3,11±1,05	–
14.	Дріжджоподібні гриби	–	1-2	7,00±0,71
15.	Ниткоподібні гриби	–	1-2	1-2

Склад аеробної мікрофлори у щурів 11 підгрупи, за умов 6-тижневої дії ОА, після його 4-тижневої відміни та застосуванні ЦФА, суттєво змінювався та мав тенденцію до зменшення бактеріальної контамінації, порівняно з тваринами які піддавались 10-тижневому опіодному впливу. При мікроскопічних дослідженнях у мазках візуалізували скупчення кокових грамполозитивних мікроорганізмів, адсорбцію кокової мікрофлори на епітеліоцитах.

При бактеріологічних дослідженнях відмічали зменшення кількості негемолітичних стрептококів ($17,11 \pm 3,30$ КУО/мл) – у 2,5 раза порівняно з контролем та у 3,5 раза в порівнянні з відповідним кількісним складом у тварин при 10-тижневому введенні ОА. Бактеріальні види грамполозитивних неспорівих і спорових паличок у цій підгрупі тварин елімінувалися, очевидно внаслідок дії антибактеріального препарату. Характерною особливістю було також те, що істотно змінювався кількісний склад умовно-патогенної мікрофлори, тобто угруповання до яких могли входити види, природно резистентні до ЦФА. Зокрема, проведена антибіотикотерапія на тлі відміни ОА, призвела до зменшення кількості коагулазонегативних стафілококів ($4,00 \pm 0,71$ КУО/мл) у 2,4 раза при порівнянні з контролем та у 14,8 раза порівняно з 10-тижневим введенням опіода. Кількісний показник α -гемолітичних стрептококів ($10,33 \pm 1,22$ КУО/мл) зменшувався у 6,2 раза порівняно з контрольними тваринами та у 7,4 раза в порівнянні з аналогічним показником у тварин, яким вводили ОА упродовж 10 тижнів.

Природно резистентні ентерококи збільшувалися у 1,6 раза ($26,67 \pm 4,92$ КУО/мл) порівняно з контролем, проте, відмічали незначне зменшення їх кі-

лькості – у 1,2 раза при порівнянні з 10-тижневою дією ОА. При цьому, кількісні показники ешерихій ($6,00 \pm 1,22$ КУО/мл) не відрізнялися від контролю та у 9,7 раза зменшувалися, порівняно з складом у тварин при 10-тижневій дії ОА. Висівалися колонії дріжджоподібних грибів ($10,11 \pm 1,62$ КУО/мл), які були відсутні у контрольних та інтактних тварин. У 11 підгрупі елімінувалися патогенні види мікроорганізмів, що свідчило про ефективність проведеного курсу антибіотикотерапії за таких умов (табл. 5.11).

Таблиця 5.11

Якісний і кількісний склад мікробіоти поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів при шеститижневій дії опіюда та після його відміни упродовж чотирьох тижнів і медикаментозної корекції (КУО/мл).

№	Бактеріальні угруповання	Кількісний склад		
		Контроль	10 тижнів введення опіюда	6 тижнів – опіюд, 4 тижні – відміна і корекція
1.	Негемолітичні стрептококи	$43,00 \pm 6,56$	$60,22 \pm 7,00$	$17,11 \pm 3,30$
2.	Грампозитивні неспоріві палички	$10,33 \pm 1,15$	$19,22 \pm 4,63$	–
3.	Грампозитивні споріві палички	$9,67 \pm 0,58$	$15,11 \pm 2,52$	–
4.	α -гемолітичні стрептококи	$64,33 \pm 5,13$	$76,33 \pm 3,32$	$10,33 \pm 1,22$
5.	Коагулазонегативні стафілокок	$9,67 \pm 2,89$	$59,22 \pm 5,24$	$4,00 \pm 0,71$
6.	Ентерококи	$16,33 \pm 1,15$	$32,22 \pm 5,74$	$26,67 \pm 4,92$
7.	Ешерихії	$6,00 \pm 0,00$	$58,33 \pm 6,93$	$6,00 \pm 1,22$
8.	Гемолітичні ешерихії	–	$42,56 \pm 4,48$	–
9.	β -гемолітичні стрептококи	–	$51,44 \pm 6,91$	–
10.	Коагулазопозитивні стафілококи	–	$39,11 \pm 6,68$	–
11.	Клебсієли	–	$22,44 \pm 4,00$	–
12.	Дріжджоподібні гриби	–	1-2	$10,11 \pm 1,62$

Метою досліджень у 12 підгрупі було встановлення залежності довготривалої дії ОА та ефективності звільнення РП щурів під впливом ЦФА наприкінці експерименту (60-70 доби). При бактеріоскопічних дослідженнях виявляли зменшення бактеріальних видів, здатних формувати надклітинні структури – дентальну біоплівку. У мазках переважала грампозитивна мікрофлора – палички і коки, поодинокі спостерігали грамнегативні бактерії. У полі зору подекуди виявляли епітеліальні клітини з адсорбованою коковою мікрофлорою, лейкоцити, деструктивно змінені епітеліоцити.

При бактеріологічних дослідженнях відмічали зменшення кількісного складу негемолітичних стрептококів ($6,00 \pm 1,50$ КУО/мл) – у 7,1 раза порівняно з контрольними тваринами та – у 10,0 раза, у порівнянні з показниками тварин при 10-тижневій дії ОА без застосування медикаментозної корекції. Як і у попередніх підгрупах з застосуванням ЦФА, на поживних середовищах не виявлялися грампозитивні неспоріві та споріві палички. Після проведеного курсу антибіотикотерапії, виділялись у невеликій кількості умовно-патогенні мікроорганізми, тобто угруповання до яких могли входити види, природно резистентні до ЦФА. Так, кількість α -гемолітичних стрептококів ($12,22 \pm 2,33$ КУО/мл) зменшувалися – у 5,3 раза порівняно з контролем та – у 6,2 раза, в порівнянні з кількісним складом у тварин, яким вводили ОА упродовж 10 тижнів без коригуючого впливу.

Кількість коагулазонегативних стафілококів ($11,22 \pm 2,44$ КУО/мл) збільшувалася – у 1,2 раза при порівнянні з контрольними тваринами, однак, у 5,3 раза зменшувалася порівняно з кількісним складом у щурів при 10-тижневій дії опіюда. Кількість ентерококів ($29,33 \pm 6,67$ КУО/мл) збільшувалася – у 1,8 раза порівняно з контролем та зменшувалася у 1,1 раза при порівнянні з кількісним складом ентерококів у тварин при 10-тижневому введенні ОА без застосування корекції (табл 5.12).

Кількість ешерихій ($6,00 \pm 0,71$ КУО/мл) практично не відрізнялася від кількості у інтактних тварин та істотно зменшувалася – у 9,8 раза порівняно з

10-тижневою дією опіюда без застосування медикаментозної корекції. Висівалися поодинокі колонії (1-2) грамнегативних бактерій, зокрема, клебсієл та бактероїдів. Слід відмітити, що після застосування ЦФА на тлі хронічного опіюдного впливу елімінувалися патогенні види мікроорганізмів, високочутливі до антибіотика, а саме, β -гемолітичні стрептококи, коагулазопозитивні стафілококи, а також умовно-патогенні колонії гемолітичних ешерихій. Кількість дріжджоподібних грибів зростала до $12,00 \pm 0,71$ КУО/мл, висівалися також поодинокі колонії ниткоподібних грибів, що свідчило про наявність помірного кандидозу на фоні інтенсивної антибактеріальної терапії (табл 5.12).

Таблиця 5.12

Якісний і кількісний склад мікробіоти поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів при десятитижневій дії опіюда та застосуванні медикаментозної корекції (КУО/мл).

№	Бактеріальні угруповання	Кількісний склад		
		Контроль	10 тижнів введення опіюда	10 тижнів – опіюд, 4 тижні – відміна і корекція
1.	Негемолітичні стрептококи	43,00 \pm 6,56	60,22 \pm 7,00	6,00 \pm 1,50
2.	Грампозитивні неспоріві палички	10,33 \pm 1,15	19,22 \pm 4,63	-
3.	Грампозитивні споріві палички	9,67 \pm 0,58	15,11 \pm 2,52	-
4.	α -гемолітичні стрептококи	64,33 \pm 5,13	76,33 \pm 3,32	12,22 \pm ,33
5.	Коагулазонегативні стафілокок	9,67 \pm 2,89	59,22 \pm 5,24	11,22 \pm 2,44
6.	Ентерококи	16,33 \pm 1,15	32,22 \pm 5,74	29,33 \pm 6,67
7.	Ешерихії	6,00 \pm 0,00	58,33 \pm 6,93	6,00 \pm 0.71
8.	Гемолітичні ешерихії	–	42,56 \pm 4,48	–
9.	β -гемолітичні стрептококи	–	51,44 \pm 6,91	–
10.	Коагулазопозитивні стафілококи	–	39,11 \pm 6,68	–

Продовження табл. 5.12

11.	Клебсієли	–	22,44±4,00	1-2
12.	Бактероїди	–	1-2	1-2
13.	Синьогнійна паличка	–	3,11±1,05	–
14.	Дріжджоподібні гриби	–	1-2	12,00±0,71
15.	Ниткоподібні гриби	–	1-2	1-2

Висновки до розділу 5.

В результаті проведених морфологічних і мікробіологічних досліджень при дії опіюда, після його відміни та застосуванні медикаментозної корекції, у тканинах пародонта та у суббіотопі поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів встановлено наступне:

1. При мікроскопічному дослідженні наприкінці 6 тижня експерименту, за умов 2-тижневої дії опіюда та його відміни упродовж 4 тижнів, встановлено помірне потовщення епітелію, осередковий гіперкератоз, фрагментарне порушення фіксації епітеліального прикріплення. У сполучній тканині пародонта відмічали помірний набряк, осередкове розволокнення, а також помірно кровонаповнені судини, подекуди ознаки стазу та поодинокі крововиливи діapedезного характеру.

2. Застосування пентоксифіліну та цефтріаксону на тлі 4-тижневої відміни опіюда, який вводили упродовж 2 тижнів на початку досліду дозволило виявити ознаки ортокератозу, чітку стратифікацію шарів епітеліоцитів, та фіксацію епітеліального прикріплення, а також регенерацію епітелію ЯБ. У власній пластинці та періодонті архітектоніка колагенових волокон була збереженою, визначали чіткі контури циркулярної зв'язки. Гемомікросудини були помірно кровонаповнені, у власній пластинці спостерігали численні капілярні бруньки.

3. При застосуванні медикаментозної корекції на тлі 6-тижневої дії опіюда мікроскопічно встановлено ущільнення епітелію ясен, збереженість

диференціації шарів епітеліоцитів, фіксацію епітеліального прикріплення, регенерацію епітелію ЯБ та цілісність циркулярної зв'язки. У власній пластинці та періодонті зменшувалися набрякові явища та інфільтрація, зберігалася чітка організація колагенових волокон на значних ділянках. Зменшувалися прояви гіперваскуляризації, судини помірно кровонаповнені, незначний набряк стінок судин, у власній пластинці – численні капілярні бруньки.

4. На мікроструктурному рівні у тварин при 6-тижневій дії опіюда та після його відміни упродовж 4 тижнів встановлено ознаки потоншення епітелію, десквамації, осередкові ерозії та гіперкератоз. Епітеліальне прикріплення фрагментарно було пошкоджено, волокна циркулярної зв'язки дезорганізованими, подекуди зруйнованими. У власній пластинці відмічали фібриноідний набряк, у періодонті явища мукоїдного набряку, з дефрагментацією колагенових волокон на значних ділянках. Порушення мікроциркуляції обумовлювалися ангіоматозом, стазом, складжуванням еритроцитів у просвіті судин, осередковими крововиливами.

5. При введенні пентоксифіліну і цефтріаксону на тлі 4-тижневої відміни опіюда, який вводили упродовж 6 тижнів, мікроскопічно відмічали нерівномірне потоншення епітелію ясен, незначне порушення стратифікації клітин. Візуалізували ділянки реепітелізації у місці загоєння виразок. В ділянці дна ясенної борозни визначали осередкову дезорганізацію епітеліального прикріплення і циркулярної зв'язки. У сполучній тканині пародонта визначали помірний набряк, колагенові волокна частково відновлювалися, місцями дезорганізовані. Гемомікросудини були помірно кровонаповненими, подекуди визначали ознаки стазу, а також ангіогенезу у ВПСО.

6. Гістологічно при застосуванні медикаментозної корекції на тлі 10-тижневого опіюдного впливу встановлено потоншення, місцями ущільнення епітелію ясен, поодинокі ерозії. В ділянках трофічних виразок візуалізували відновлення епітеліального шару, а також порушення фіксації епітеліального прикріплення і волокон циркулярної зв'язки. У власній пластинці відмічали

залишкові ознаки набрякового процесу, вогнищеву дезорганізацію колагенових волокон, у періодонті прояви мукоїдного набряку. У кровонаповнених просвітах судин відмічали явища стазу, дилатації та діapedезні крововиливи.

7. Після 4-тижневої відміни опіоїдного анальгетика, який вводили упродовж 2 тижнів на початку експерименту встановлено незначні зміни морфометричних показників порівняно з контролем, за винятком достовірного зменшення діаметру просвіту артеріол – у 1,1 раза ($p < 0,05$). Порівняно з 6-тижневим введенням опіоїда встановлено достовірне збільшення товщини епітелію вільної частини ясен – у 1,2 раза, товщини епітелію ясенної борозни і висоти сполучнотканинних сосочків – у 1,3 раза; середні значення діаметру просвіту судин достовірно зменшувалися – у 1,2 раза ($p < 0,05$).

8. При дії опіоїда упродовж двох тижнів та медикаментозній корекції на тлі 4-тижневої відміни опіоїдного анальгетика показники товщини епітелію ясен, висоти сосочків та діаметри просвіту судини не мали достовірної різниці у порівнянні з контрольною підгрупою тварин. Середні значення товщини епітелію вільної частини ясен достовірно збільшувалися у 1,2 раза, товщини епітелію ясенної борозни і висоти сполучнотканинних сосочків – у 1,3 раза, а діаметри судин достовірно зменшувалися у 1,2 раза, у порівнянні з аналогічними показниками у тварин при шеститижневій дії опіоїда ($p < 0,05$).

9. При застосуванні пентоксифіліну і цефтріаксону на тлі 6-тижневої дії опіоїда встановлено достовірне зменшення висоти сполучнотканинних сосочків у 1,1 раза та збільшення діаметрів просвітів капілярів у 1,2 раза і венул у 1,1 раза при порівнянні з значеннями контрольних тварин ($p < 0,05$). Морфометричні показники товщини епітелію вільної частини ясен достовірно збільшувалися у 1,1 раза, товщини епітелію ясенної борозни і висоти сполучнотканинних сосочків – у 1,2 раза, а значення діаметрів артеріол і капілярів достовірно зменшувалися у 1,1 раза та венул у 1,2 раза, у порівнянні з 6-тижневим введенням опіоїда без застосування коригуючого впливу ($p < 0,05$).

10. За умов шеститижневої дії опіюда та після його відміни упродовж чотирьох тижнів встановлено виражені зміни морфометричних показників. Зокрема, значення товщини епітелію вільної частини ясен зменшувалася у 1,1 раза, ясенної борозни у 1,3 раза, висота сполучнотканинних сосочків у 1,5 раза, а діаметри капілярів і венул достовірно збільшувалися у 1,1 – 1,2 раза відповідно, у порівнянні з контролем ($p < 0,05$). При порівнянні з показниками у тварин, яким вводили опіюд упродовж 10 тижнів встановлено лише достовірно збільшення товщини епітелію ясенної борозни та достовірно зменшення діаметру венул, однаковою мірою – у 1,1 раза ($p < 0,05$).

11. Наприкінці десятого тижня експерименту, за умов введення опіюда упродовж шести тижнів та після його чотиритижневої відміни з застосуванням пентоксифіліну і цефтріаксону встановлено, що показники товщини епітелію вільної частини ясен достовірно зменшувалася у 1,1 раза, епітелію ясенної борозни – у 1,2, висоти сосочків – у 1,4 раза, а діаметр венул достовірно збільшувався у 1,1 раза, в порівнянні з відповідним показником контрольних тварин ($p < 0,05$). Порівняно з десятитижневим введенням опіюда показники товщини епітелію вільної частини ясен збільшувалася у 1,1 раза, товщини епітелію ясенної борозни та висоти сполучнотканинних сосочків – у 1,2 раза, показники діаметрів артеріол і капілярів достовірно зменшувалися у 1,1 раза, а венул у 1,2 раза ($p < 0,05$).

12. При застосуванні пентоксифіліну і цефтріаксону на тлі 10-тижневого опіюдного впливу морфометрично встановлено достовірно зменшення показників товщини епітелію вільної частини ясен у 1,2 раза, епітелію борозни у 1,3 раза, висоти сполучнотканинних сосочків – у 1,5 раза та достовірно збільшення діаметра капілярів і венул у 1,1 та у 1,2 раза порівняно з контролем ($p < 0,05$). У порівнянні з аналогічними показниками у тварин, яким вводили опіюд упродовж десяти тижнів без коригуючого впливу встановлено достовірно збільшення значень товщини епітелію ясенної борозни, висоти

сполучнотканинних сосочків та достовірне зменшення показника діаметра венул, однаковою мірою – у 1,1 раза ($p < 0,05$).

13. Субмікроскопічно при 2-тижневій дії опіюда та після його відміни упродовж чотирьох тижнів, в епітелії ясен відмічали збільшені ядра, невеликі ядерця та неглибокі інвагінації каріолеми клітин. У цитоплазмі пошкоджених ультраструктур було небагато, мітохондрії з світлим матриксом і частково ушкодженими кристами. Десмосомні контакти нечіткі, місцями збільшені. Колагенові волокна періодонту частково розшаровувалися на окремих ділянках. Просвіти судин невеликі, помірно кровонаповнені, подекуди мітохондрії деструктивно змінені у цитоплазмі ендотеліоцитів, периваскулярні простори незначно розширювалися.

14. При застосуванні медикаментозної корекції на тлі двотижневої відміни опіюда, який вводили упродовж двох тижнів, в клітинах епітелію ясен спостерігали чіткі контури каріолеми і плазмолем, компактні ядерця та неширокі перинуклеарні простори. У цитоплазмі щільність органел була невисокою, міжклітинні контакти перенважно були збереженими, чітко визначалася базальна мембрана. В періодонті відмічали упорядковані пучки колагенових волокон, клітинні компоненти були незміненими. У нешироких просвітах судин визначали переважно еритроцити. В цитоплазмі ендотеліоцитів візуалізували незначну кількість органел. Периваскулярні простори вузькі.

15. На ультраструктурному рівні за умов введення пентоксифіліну і цефтріаксону при 6-тижневій дії опіюда встановлено збереження пошарового розташування епітеліоцитів, їх ядра були дещо збільшеними, з інвагінаціями каріолеми та нешироким перинуклеарним простором. Щільність органел була невисокою, мітохондрії невеликих розмірів з частково ушкодженими кристами, контури тонофіламентів чіткі. Десмосомні контакти щільні, місцями пошкоджені. У періодонті визначали упорядковане розташування колагенових фібрил, які подекуди фрагментувалися. Просвіти гемокапілярів і венул

помірно збільшувалися, заповнені переважно еритроцитами, периваскулярні простори були розширеними.

16. При 6-тижневій дії опіюда та його відміни упродовж 4 тижнів, в епітеліоцитах виявляли змінені ядра, глибокі інвагінації каріолеми, сегрегацію ядерця. У цитоплазмі візуалізували безструктурні просвітлені ділянки, де були відсутні або пошкоджені органели, мітохондрії з ушкодженими кристами, а також грубі, склеєні пучки тонофіламентів, які подекуди фрагментувалися. Міжклітинні контакти нечіткі, місцями пошкоджені. У періодонті порушувалося упорядковане розташування пучків колагенових фібрил, які частково фрагментувалися. Залишалася зміненою ультраструктура фібробластів, органели були пошкодженими, частина мітохондрій із зруйнованими кристами. У просвітах гемокапілярів відмічали складж-феномен, в каріоплазмі ендотеліоцитів переважав гетерохроматин, цитоплазма місцями містила вузькі, ущільнені ділянки з осміофільною гіалоплазмою. У кровонаповнених просвітах венул візуалізували еритроцити і скупчення тромбоцитів. У периваскулярних просторах визначали скупчення колагенових волокон.

17. За умов введення пентоксифіліну і цефтріаксону та 4-тижневої відміни опіюда, який вводили упродовж 6 тижнів, в епітеліоцитах відмічали ознаки регенерації епітелію, пошарове розташування клітин. Ядра епітеліоцитів збільшені, подекуди гіпертрофовані ядерця та чіткі контури каріолеми. Щільність органел була невисокою, визначали невеликі мітохондрії, багато рибосом і полісом. Десмосомні контакти були щільними і чіткими, міжклітинні простори вузькі, подекуди розширені. В періодонті визначали упорядковане розташування колагенових фібрил, які подекуди були фрагментовані. Неширокі просвіти гемомікросудин заповнені переважно еритроцитами. Периваскулярні простори помірні, де виявляли лімфоцити.

18. За умов медикаментозної корекції на тлі 10-тижневого опіюдного впливу, ультраструктурно в епітеліоцитах відмічали ядра округлої форми, неглибокі інвагінації каріолеми, переважання еухроматину у каріоплазмі, а

також наявність ядерця. У цитоплазмі відмічали пошкоджені органели, гіпертрофовані мітохондрії, подекуди вакуолеподібні утворення. Тонofilamenti утворювали щільні пучки, подекуди частково фрагментувалися. Міжклітинні контакти були нечіткими, міжклітинні простори нерівномірно розширеними. В періодонті порушувалося упорядковане розташування пучків колагенових фібрил, частково фрагментувалися. Просвіти судин розширені, заповнені переважно еритроцитами, у периваскулярних просторах подекуди визначали скупчення колагенових волокон.

19. На основі проведеної антибіотикочутливості ізолятів бактерій, забір яких здійснювали наприкінці 6 і 10 тижнів опіоїдного впливу встановлено, що досліджувані штами були більш чутливими і високочутливими до антибактеріального препарату Б-лактамної групи – цефтріаксону.

20. При дослідженні мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів, яким вводили ОА упродовж 2 тижнів та після його 4-тижневої відміни встановлено збільшення кількісного складу негемолітичних стрептококів у 1,3 раза, грампозитивних неспорівих і спорових паличок відповідно у 1,7 і у 1,4 раза, коагулазонегативних стафілококів у 7,1 раза, а також зменшення кількості ешерихій у 2,1 раза, у порівнянні з кількісними показниками контрольних тварин ($p < 0,05$). Відмічали появу гемолітичних ешерихій, клебсіел і коагулазопозитивних стафілококів, які не висівалися у контрольних та інтактних щурів. У порівнянні з аналогічними показниками у тварин при шеститижневій дії опіоїда відмічали зменшення показників грампозитивних спорових паличок у 1,4 раза, типових ешерихій у 7,0 раза, гемолітичних ешерихій у 6,5 раза та коагулазопозитивних стафілококів у 2,7 раза, а також збільшення кількості α -гемолітичних стрептококів у 1,6 раза і коагулазонегативних стафілококів у 1,7 раза ($p < 0,05$).

21. При дії опіоїда упродовж 2 тижнів та медикаментозній корекції на тлі 4-тижневої відміни опіоїда незначно збільшувалася кількість ентерококів у 1,2 раза і ешерихій у 1,1 раза, однак, зменшувалася кількість коагулазонегативних стафілококів у 1,7 раза ($p < 0,05$).

тивних стафілококів у 2,1 раза, негемолітичних стрептококів і α -гемолітичних стрептококів відповідно у 11,8 і 7,0 раза та порівняно з аналогічними показниками інтактної групи щурів ($p < 0,05$). Кількісний склад усіх мікробних угруповань зменшувався у порівнянні з шеститижневим введенням опіюда, а саме, коагулазонегативних стафілококів у 8,9 раза, негемолітичних стрептококів і α -гемолітичних стрептококів відповідно у 15,1 і 4,4 раза, а також ентерококів у 1,4 та ешерихій у 3,0 раза ($p < 0,05$). Виділялася у значній кількості грибкова мікробіота, однак, елімінувалися усі патогенні види бактерій.

22. На основі проведеної антибактеріальної терапії на тлі 6-тижневої дії ОА встановлено незначне збільшення кількості коагулазонегативних стафілококів у 1,6 раза та ешерихій у 1,2 раза, проте, зменшувалася кількість негемолітичних стрептококів і α -гемолітичних стрептококів відповідно у 2,9 раза і у 9,1 раза, ентерококів у 1,2 раза, у порівнянні з контрольними тваринами ($p < 0,05$). При порівнянні з кількісним бактеріальним складом у тварин, яким вводили ОА упродовж 6 тижнів без застосування корекції відмічали зменшення кількості мікроорганізмів, а саме, негемолітичних стрептококів і α -гемолітичних стрептококів відповідно у 3,8 і 5,8 раза, коагулазонегативних стафілококів – у 2,5, ентерококів – у 2,1 та ешерихій – у 2,8 раза ($p < 0,05$).

23. Наприкінці 10 тижня експерименту, за умов 6-тижневої дії опіюда та після його відміни упродовж 4 тижнів відмічали збільшення кількісного складу грампозитивних неспорівих і спорівих паличок відповідно у 1,3 і 2,5 раза, а також коагулазонегативних стафілококів у 6,2 раза, ентерококів у 2,0 раза і ешерихій у 4,4 раза, порівняно з контролем ($p < 0,05$). При цьому, висівалися мікроорганізми з патогенними властивостями, зокрема, гемолітичні ешерихії, β -гемолітичні стрептококи, коагулазопозитивні стафілококи, клебсієли, бактероїди та ниткоподібні гриби, які були відсутніми у контрольних щурів та у тварин, яким проводили антибіотикотерапію. У порівнянні з кількісним складом бактерій у тварин, яким вводили опіюд упродовж 10 тижнів,

встановлено зменшення кількості грампозитивних неспорівих паличок у 1,4 раза, α -гемолітичних стрептококів у 1,3 раза, ешерихій у 2,2 раза, а також збільшувалася кількість грампозитивних спорових паличок у 1,6 раза ($p < 0,05$).

24. За умов уведення пентоксифіліну і цефтріаксону на тлі 4-тижневої відміни ОА, який вводили упродовж 6 тижнів на початку експерименту, кількісний склад бактеріальних видів у порівнянні з контрольною підгрупою переважно зменшувався, зокрема, негемолітичних стрептококів і α -гемолітичних стрептококів у 2,5 раза і 6,2 раза відповідно, коагулазонегативних стафілококів у 2,4 раза, однак, збільшувалася кількість ентерококів у 1,6 раза ($p < 0,05$). Відмічено істотне зменшення кількості бактерій порівняно з 10-тижневим введенням опіюда, а саме, негемолітичних і α -гемолітичних стрептококів відповідно у 3,5 і у 7,4 раза, коагулазонегативних стафілококів у 14,8 та ешерихій у 9,7 раза ($p < 0,05$). Виділялася у значній кількості грибка мікробіота, проте, елімінувалися усі патогенні мікроорганізми, які висівалися у тварин наприкінці 10-тижневого опіюдного впливу.

25. При застосуванні медикаментозної корекції на тлі 10-тижневого опіюдного впливу відмічали зменшення кількісного складу негемолітичних та α -гемолітичних стрептококів відповідно у 7,1 і у 5,3 раза, а також збільшення кількості ентерококів у 1,8 раза, порівняно з показниками контрольних тварин ($p < 0,05$). При цьому, у порівнянні з 10-тижневою дією опіюда без застосування медикаментозної корекції відмічали зменшення кількісного складу негемолітичних і α -гемолітичних стрептококів відповідно у 10,0 і у 6,2 раза, коагулазонегативних стафілококів у 5,3 та типових ешерихій у 9,8 раза ($p < 0,05$). Висівалися також поодинокі колонії клебсієл, бактероїдів і ниткоподібних грибів.

Результати досліджень, які представлені в даному розділі дисертації, відображені у 7 наукових статтях у фахових наукових журналах [174, 179,

191, 279, 280, 283, 287] та 3 тезах міжнародних науково-практичних конференцій [178, 276, 277].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Актуальність медико-біологічної проблематики проведеного дослідження обумовлена значним зростанням кількості споживачів опіоїдів та кількості опіоїдних препаратів, тривалим їх використанням у клінічній практиці, а також неконтрольованим їх вживанням, розвитком толерантності, яка формується в осіб при довготривалому застосуванні опіоїдів. Немає жодного лікарського засобу, прийом якого не був би пов'язаний з ризиком [38, 91]. Упродовж останніх років кількість ускладнень при використанні ліків різко зросла, що зумовлено швидким впровадженням нових препаратів та самолікуванням [11, 161]. Для досягнення бажаного знеболювального ефекту виникає необхідність поступового і тривалого застосування ОА, яким на сьогодні немає адекватної альтернативи у сучасній медицині [44, 166, 295, 361, 369]. Однак, тривале застосування ОА породило проблему лікарської залежності, аналогічної наркоманії, що зумовлює ряд захворювань, ризику передозування та пов'язаної з цим смертності [193, 233, 254, 266 268, 348]. Відсутність даних про структурну реорганізацію тканин пародонта, а також зміни мікробіоценозу у РП при дії опіоїдних препаратів, зокрема, налбуфіну, сповільнює розробку адекватного етіопатогенетичного лікування опіоїдозалежних осіб. Першочергово, для вирішення цієї проблеми, на нашу думку, необхідні фундаментальні наукові дослідження емпіричним шляхом.

Ранні прояви негативного впливу опіоїдів мають можливість діагностувати невропатологи, офтальмологи, кардіологи, а також стоматологи, оскільки СО ротової порожнини є своєрідним індикатором патологічних процесів, що розвиваються в організмі. Тканини і органи РП особливо чутливо реагують на будь-які негативні чинники та патологічні зміни в організмі [58, 60, 74, 111, 152, 153, 267, 308, 329, 349]. Під дією екзогенних чинників виникає порушення бар'єрної функції СОРП, знижується резистентність ясен, внаслідок

док чого розвиваються патологічні зміни у тканинах пародонта [38, 87, 111, 153, 199, 203, 207, 267, 308, 379]. Взаємозв'язок між розвитком і протіканням захворювань РП із зловживанням наркотичних речовин у сучасній медицині є беззаперечним [154]. Стоматологічна патологія у даного контингенту хворих активно вивчається [154, 162, 163].

Відсутність у повному об'ємі даних щодо стану органів і тканин РП при дії наркотичної речовини, зокрема, опіоїдів, ускладнює розробку адекватного лікування патологічних станів у пародонті [168, 171, 224, 377, 396] У зв'язку з чим, загальноприйнятим є застосування етіотропного лікування, яке передбачає антибактеріальну терапію [207, 232, 325, 390, 397, 406]. Зокрема, при гнійно-запальних процесах патогенна мікрофлора високочутлива до антибіотика ЦФА [79]. При патогенетичній терапії необхідно враховувати також судинні розлади, які ініціюють запальну реакцію [6, 43, 151, 198]. Патогенетично обґрунтованим при порушенні мікроциркуляції є застосування периферичного вазодилататора пентоксифіліну, якому властиво також протизапальна і антиоксидантна дії, що підтверджено експериментальними і клінічними дослідженнями [246, 297, 344].

У медичній практиці останнім часом широко застосовують опіоїдний анальгетик налбуфін, який досить інтенсивно пом'якшує соматичні і вісцеральні болі, його знеболювальна дія за ефективністю не поступається морфіну [321, 350]. Наводяться дані, що в експерименті анальгетичний потенціал налбуфіну можна досягнути при 0,8-0,9 мг/кг [321], а в клінічних умовах терапевтичну дозу для знеболення зменшували вдвічі, у зв'язку з виникненням в охочих побічних ефектів [345].

З огляду на цей аспект, слід відмітити, що дозу для тварин доцільно визначати шляхом екстраполяції рекомендованої дози для дорослої людини. Деякі дослідники рекомендують також, що дозу визначену для дорослої людини можна екстраполювати на еквівалентну дозу для тварини методом нормалізації площі поверхні тіла [219, 371]. Проте, у керівництві по контролю за

продуктами і ліками США наголошується, що при визначенні початкової дози для людини необхідно враховувати, що в механізмі впливу токсичної речовини на організм тварини є невідомі чинники, і якщо немає додаткових даних про токсичність для кожного виду тварин, доцільним може бути застосування інших параметрів визначення дози препарату [374]. Ми вважали за доцільне застосувати еквівалентні дози для тварин методом екстраполяції дози дорослої людини стосовно білих щурів та поступовим їх підвищенням упродовж експерименту. Зважаючи на той факт, що і досі залишаються не висвітлені ряд питань щодо дії ОА, метою нашого дослідження було встановити особливості морфологічної організації тканин пародонта та мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів у нормі та закономірності їх порушення в динаміці перебігу експериментального опіоїдного впливу на різних термінах, після його відміни та з'ясувати можливості корекції.

В роботі вперше розроблено у співавторстві спосіб моделювання хронічного опіоїдного впливу, встановлено особливості морфологічних змін пародонта та мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю в динаміці кожних два тижні упродовж 12-тижневої експериментальної дії опіоїда, що було підтверджено морфометричними та статистичними методами дослідження. Особливо важливим є доведена ефективність медикаментозної корекції з застосуванням ПФ і ЦФА на тлі опіоїдного впливу та після його відміни, що формує підґрунтя використання апробованих препаратів у клінічних умовах.

Дисертаційна робота базується на постановці біологічної моделі довготривалого впливу налбуфіну гідрохлориду у середніх терапевтичних дозах, в перерахунку дози для тварини у різні періоди експерименту. У виборі дозування препарату виходили в першу чергу з основного наукового моменту – це інтерпретації одержаних даних та їх екстраполяції в клініку. Вважаємо, що розроблена у співавторстві біологічна модель, де визначені для введення тваринам початково середня терапевтична доза, є адекватною моделлю для розу-

міння динаміки розвитку морфологічних змін в пародонті та дисбіозу у РП на ранніх і пізніх термінах дії ОА та їх корекції.

Експериментальне дослідження проведено на 308 білих нелінійних щурах-самцях, масою тіла 160-270 г, віком 4,5-7,5 місяців. Тривалість експерименту становила 12 тижнів, що складало 3 основні групи. Першу групу склали інтактні тварини. Другу групу – щури, яким здійснювали ін'єкції НГ при поступовому зростанні дози кожні два тижні, із забором матеріалу відповідно наприкінці 2-го, 4-го, 6-го, 8-го, 10-го і 12-го тижнів. Третю групу – щури на ранніх і пізніх термінах дії опіюїда, після його відміни та коригуючому впливі. Зокрема, у першій серії дослідів, тривалістю 6 тижнів, тваринам здійснювали ін'єкції НГ на різних термінах (упродовж 2 і 6 тижнів), а також проводили його відміну та медикаментозну корекцію ПФ і ЦФА. У другій серії дослідів, тривалістю 10 тижнів, тваринам вводили НГ на різних термінах (упродовж 6 і 10 тижнів), а також проводили його 4-тижневу відміну та корекцію ПФ і ЦФА.

У роботі використовувалися наступні методи дослідження: біологічне моделювання хронічного опіюїдного впливу, анатомічні (препарування), гістологічні, морфометричні, електронномікроскопічний, мікробіологічні, а також медикаментозна корекція пентоксифіліном і цефтріаксоном та статистичний аналіз.

Згідно з даними науковців, структурна організація тканин пародонта щура аналогічна будові пародонта людини [16, 108, 303, 394]. Однак, у фаховій літературі наводяться дані про незначні видові відмінності зроговіння епітелію ЯБ та відмінність зубного ряду у людини і щурів [115, 394]. В наших дослідженнях на мікро- і ультраструктурному рівнях у нормі ми відмічали у вільній частині ясен щурів багатошаровий плоский зроговілий епітелій, з ознаками ортокератозу. На гістологічних препаратах у верхній третині ЯБ відмічали ознаки зроговіння епітелію, а у середній і нижній третирах ЯБ,

а також в ділянці прикріпленої (коміркової) частини ясен визначали багатошаровий плоский незроговілий епітелій.

Проведений аналіз літературних джерел показав, що в нормі відділи епітелію ясен як у щурів, так і у людини зазнають зроговіння різними шляхами. Так, за даними більшості дослідників, у білих щурів епітелій вільної частини ясен переважно багатошаровий плоский зроговілий [2, 3, 10, 108, 117, 122, 138, 139, 196]. У людини виявляли повноцінне зроговіння епітелію - ортокератоз [46, 99], або шляхом паракератозу [96, 197] чи прекератозу [33]. Зустрічаються також дані, що у людини епітелій вільної частини ясен незроговілий [114]. Епітелій міжзубних ясенних сосочків у щурів незроговілий, проте, зроговіння відмічали на верхівці сосочків [2, 3]. У людини епітелій міжзубних сосочків зроговілий шляхом ортокератозу [31, 33]. В ділянці ясенної борозни сулькулярний епітелій у щурів був багатошаровий плоский зроговілий, з ознаками ортокератозу [10, 108, 139, 394], за іншими даними – незроговілий [16, 117, 122, 196]. У людини відсутні ознаки зроговіння епітелію борозни [31, 32, 43, 128]. Проте, наводяться також дані ультраструктурної організації проміжних клітин, які свідчили про слабо виражений процес кератинізації даного відділу епітелію ясен [28, 32]. З'єднувальна ділянка епітелію ясенної борозни не містить зроговілого шару в щурів [16, 117, 122] та у людини [43]. Однак, Мачоган В. І. та співавт. [108] в ділянці епітелію прикріплення щурів визначали ознаки зроговіння шляхом паракератозу [108]. За даними дослідників прикріплена частина ясен у щурів вкрита багатошаровим плоским зроговілим епітелієм [34, 129]. Наводяться також дані про менш виразне зроговіння та наявність в окремих щурів багатошарового плоского незроговілого епітелію [16, 117, 122, 196]. У людини епітелій прикріпленої частини ясен переважно помірно зроговілий [35, 65], а також має властивість зроговіння шляхом прекератозу [33] чи паракератозу [31]. Відмічали також незроговілий епітелій прикріпленої частини ясен, при відсутності рогового і

зернистого шарів [33]. СО що вкриває комірковий відросток – незроговіла [31, 46].

Морфометрично в нормі нами встановлено середні значення товщини епітелію вільної частини слизової оболонки ясен ($144,20 \pm 22,43$) мкм, епітелію ясенної борозни ($71,39 \pm 8,32$) мкм та висоти сполучнотканинних сосочків ($59,35 \pm 5,56$) мкм, а також визначали середні значення діаметрів просвітів компонентів ГМЦР поверхневої сітки слизової оболонки ясен інтактних щурів - артеріол ($1,67 \pm 1,66$) мкм, капілярів ($4,99 \pm 0,66$) мкм і венул ($15,17 \pm 1,65$) мкм. Одержані нами дані досліджуваних морфометричних показників у нормі в межах поверхневої сітки власної пластинки збігаються з даними Мачоган В. І. та спів. [108]. У щурів інтактною групи переважна більшість сосочків була вузькими, тому капіляри на напівтонких зрізах візуалізувалися у поздовжніх або тангенціальних перерізах [108]. Тонкі стінки капілярів є основним місцем міграції лейкоцитів до просвіту ЯБ через епітелій прикріплення [10, 108]. Анатомічні складові періодонту та ЯБ мають важливе значення при дії різноманітних факторів. Відповідно, руйнування епітеліального прикріплення і циркулярної зв'язки створює умови для проникнення у навколореневиий простір мікроорганізмів та поширення патологічного процесу в тканини пародонта.

Проведені електронномікроскопічні дослідження структурних компонентів пародонта тварин інтактних щурів репродуктивного віку показали, що для ультраструктури всіх ділянок епітеліальної пластинки слизової оболонки ясен характерно пошарове розташування клітин. Субмікроскопічна організація періодонту інтактних тварин складається з упорядкованих пучків колагенових волокон, між якими розташовані прошарки пухкої сполучної тканини. Структурними компонентами періодонту також є фібробласти, тканинні базофіли, лімфоцити, плазмоцити. Проведені дослідження субмікроскопічної організації гемокапілярів слизової оболонки ясен тварин інтактною групи показали, що вони належать до соматичного типу. При проведених нами бак-

теріоскопічних і бактеріологічних дослідженнях аналіз досліджуваної мікрофлори поверхні зубів у ділянці ясенного краю інтактних щурів вказував на домінування грампозитивних бактеріальних видів, де виділяли дві основні групи мікробних асоціацій. До 1 групи віднесли негемолітичні стрептококи, α - гемолітичні стрептококи, коагулазонегативні стафілококи та ентерококи. До 2 групи мікробних асоціацій віднесли грампозитивні неспоріві та грампозитивні споріві палички. На живильних середовищах виявляли також ентробактерії – ешерихії.

Проведені нами морфологічні та мікробіологічні дослідження встановили особливості структурної реорганізації м'яких тканин пародонта та мікробіоценозу суббіотопу РП, які мали відмінності на ранніх і пізніх термінах опіоїдного впливу, а також при коригуючому впливі. Результати наших досліджень показали, що через 2 тижні опіоїдного впливу характерні реактивні зміни у структурах м'яких тканин пародонта. Вони проявлялися потовщенням епітелію вільної частини ясен, ЯБ початковими ознаками дезорганізації епітеліального прикріплення в ділянці дна ЯБ та циркулярної зв'язки, помірним набряком і поліморфно-клітинною інфільтрацією ВПСО, незначним ущільненням та відшаруванням волокон періодонта від кореня зуба і кровонаповненими судинами у СТ. Товщина епітелію вільної частини ясен збільшувалася до $157,67 \pm 20,97$ мкм, епітелію борозни - до $74,43 \pm 12,44$ мкм, а значення висоти сосочків навпаки, достовірно зменшувалося до $56,20 \pm 4,67$ мкм. Середні значення діаметра просвіту капілярів ($5,65 \pm 0,68$) мкм і венул ($18,27 \pm 2,65$) мкм достовірно збільшувалися порівняно з контрольними тваринами, а показник артеріол знижувався до $9,71 \pm 1,05$ мкм. Субмікроскопічно визначали незначну реорганізацію епітеліоцитів і пошкодження органел, набряклі мітохондрії, інвагінації каріолеми, нерівномірне збільшення міжклітинних просторів, порушення десмосомних контактів. Колагенові волокна зберігали пучкове розташування, частково фрагментувалися. Цитоплазма ендотеліоцитів капілярів включала набряклі неширокі ділянки, з великою кіль-

кістю піноцитозних пухирців, кавеол, виявляли також вакуолі, мітохондрії з електронносвітлим матриксом, ядра виглядали збільшеними. При мікробіологічних дослідженнях встановлено, що на тлі зменшення сапрофітної флори, зростала кількість α -гемолітичних стрептококів і коагулазонегативних стафілококів, а також відмічали появу колоній грибової мікрофлори та бактероїдів, що було ознакою формування запального вогнища в ділянці ясенного краю щурів.

Отримані нами дані можна співставити з результатами досліджень при дії різних патогенних чинників в експерименті (метакрилату, зниженні жувальної функції, формі цукрового діабету). Зокрема, на 14 добу експерименту дослідники виявляли потовщення епітелію, гіперкератоз, згладженість сполучнотканинних сосочків, порушення цілісності епітеліального прикріплення, утворення патологічних кишень, помірний набряк у власній пластинці, дезорганізацію і розшарування волокон періодонту, їх відшарування від окістя зубної комірки, а також гіперемію судин [34, 122, 208, 257]. Подібні зміни виявляли у наших дослідженнях, за винятком поглиблення ЯБ та дезорганізованих волокон періодонту наприкінці 2 тижня опіоїдного впливу. При травматичному пародонтиті дослідники вже на 8 добу відмічали суттєві зміни у пародонті, а саме, зменшення загальної товщини епітелію, формування пародонтальної кишені, вакуольну дистрофію у цитоплазмі клітин та судинні розлади [108]. Таких виражених змін при двотижневій дії опіоїда ми не відмічали, однак, отримані нами дані середніх значень діаметру судин були подібними до моделі травматичного пародонтита, зокрема, зменшення діаметра артеріол та розширення просвітів обмінної і ємнісної ланок ГМЦР. На отриманих нами гістологічних препаратах візуалізували значної висоти епітеліальні вирости та стоншені сполучнотканинні сосочки в межах ЯБ, які за даними фахової літератури в нормі відсутні у даній ділянці ясен, як у людини так і у щурів [16, 43, 117, 122]. Можна стверджувати, що ступінь залучення компонентів ясен відображав початкові запальні зміни в межах ЯБ вже на ранніх

термінах опіючого впливу. Так, індукований вплив препаратами зумовлював клінічну симптоматику у вигляді гіпертрофії ясен, що відмічалось упродовж 1 – 3 місяців [251]. При введенні внутрішньоясенних ін'єкцій бактеріального ліпополісахариду відмічали прогресування пародонтиту та пригнічення репаративних процесів [360]. В наших спостереженнях ми також відмічали повільне прогресування запального процесу в яснах щурів, однак, відмічали також і появу грануляційної тканини, яка формувалася у запальному вогнищі, однак, грануляційна тканина має здатність трансформуватися у зрілу грубоволокнисту СТ, з формуванням рубця. Вважають, що на початкових етапах запалення пародонта мікроби виступають як хемотаксичні чинники, які долучають до зубної бляшки нейтрофіли, лімфоцити, моноцити, котрі під впливом мікробних продуктів викидають у середовище медіатори запалення, що зумовлює реакцію ГМЦР у вигляді розширення судин та їх підвищеної проникності [142]. Як зазначає Мачоган В. Р. [107], причиною патологічних процесів у пародонті є різні екзогенні та ендогенні фактори, які проявляються в різних патоморфологічних варіантах, зумовлюючи прогресування запального процесу, який має досить однотиповий перебіг [107].

Через 4 тижні дії НГ, мікроскопічно відмічали значне потовщення епітелію, гіперкератоз, ознаки дезорганізації епітелію прикріплення і циркулярної зв'язки, набряк та ущільнення ВПСО, а також ангіоматоз та повнокрів'я судин. Достовірно збільшувалися показники товщини епітелію вільної частини ($165,74 \pm 27,52$) мкм і ясенної борозни ($79,98 \pm 13,02$) мкм, зменшувався показник висоти сполучнотканинних сосочків ($47,48 \pm 4,88$) мкм. Середні значення діаметра просвіту артеріол достовірно зменшувалися ($10,42 \pm 1,41$) мкм, а капілярів ($5,76 \pm 0,76$) мкм і венул ($18,90 \pm 2,73$) мкм достовірно збільшувалися порівняно з значеннями контрольних тварин. При електронномікроскопічних дослідженнях виявляли набряк цитоплазми епітеліоцитів, частковий лізис тонофіламентів, пошкоджені органели, гіпертрофію мітохондрій, окремі інвагінації каріолеми, відсутність ядерців, пошкодження міжклітинних кон-

тактів, збільшення кількості кератогіаліну. У періодонті відмічали фрагментарне розшарування волокон, просвітлення аморфного компоненту, тканинні базофіли. Каріолема ендотеліоцитів мала інвагінації, зустрічалися пошкоджені мітохондрії, виявляли вакуолеподібні структури, у венулах цитоплазма ендотеліоцитів була просвітленою, з деструкцією органел. У складі мікробіому поверхні зубів у ділянці ясенного краю формувалися надклітинні структури у вигляді біоплівки, основу яких складали ниткоподібні мікроорганізми та грампозитивна кокова мікрофлора, збільшувався кількісний склад умовно-патогенних та відмічали появу окремих видів патогенних видів мікроорганізмів.

Отримані нами дані можна співставити з даними при експериментальному моделюванні пародонтита (пастоподібний раціон), де з 21 до 30 доби у щурів відмічали ознаки порушення епітеліального прикріплення, втрату функціональної активності ядер епітеліоцитів, набряк СТ, дезорганізацію і деградацію колагенових волокон періодонту, збільшення кількості базофілів, а також різко дилатовані судини [208, 210]. Проведений аналіз морфометричних показників діаметра гемомікросудин за даними літератури вказував на різнонаправлені зміни при дії різних екзогенних чинників в експерименті. Зокрема, при дії етанолу діаметри артеріол суттєво не змінювалися [53], або достовірно зменшувалися на 5 добу, з відновленням показників на 9 добу [65]. Діаметри капілярів зменшувалися, а діаметри просвіту венул збільшувалися на 12 добу та мали незначну тенденцію до відновлення на 30 добу [53, 65]. Отримані нами дані можна співставити з даними при експериментальній дії метакрилату і механічної жовтяниці, де дослідники визначали у артеріолах спазм на ранніх (12 доба) та дилатацію на більш пізніх термінах (30 доба), а просвіти капілярів і венул прогресивно збільшувалися упродовж експерименту [24, 53, 157].

Через 4 тижні опіюючого впливу на мікро- і ультраструктурному рівні ми визначали виражений набряк стінок судин, просвітлені ділянки цитоплаз-

ми ендотеліоцитів. Вважають, що ураження ендотелію лежить в основі ангіопатії та є більш важливою ланкою в патогенезі пародонтопатій, ніж дисбаланс лімфоцитарних елементів [82]. Крім цього, як зазначає Тончева Е. Д. [164], роль біоплівки – це одна з найбільш досліджуваних та суперечливих тем у сучасній стоматології, оскільки статистичні дані вказують, що більше 80% інфекційних захворювань, у тому числі запальних захворювань РП - викликані мікробною біоплівкою [164]. Зокрема, численними дослідженнями доведено, що при моделюванні пародонтита, патологічні зміни первинно починаються з формування зубного нальоту, де резидентні бактерії стимулюють формування зубної бляшки [141, 142, 164, 200, 240, 352, 355, 360, 394]. А. Секісі et al. [249] вважають, що бактеріальна біоплівка виступає в ролі захисної реакції, а на думку Bobic A. G. et al. [240] зубний наліт ініціює вогнищеве запалення, яке проявляється у виражених змінах компонентів ясен [240, 249].

Наприкінці 6 тижня опіоїдного впливу ми відмічали більш виражені зміни у структурних компонентах м'яких тканин пародонта. На гістологічних препаратах визначали переважно стоншення епітелію ясен. Ушкодження епітеліального прикріплення і циркулярної зв'язки створювало умови поглиблення ЯБ. В епітелії ЯБ подекуди відмічали явища гіперкератозу та кистоподібні заглиблення із вмістом зроговілих мас. У ВПСО спостерігали ознаки помірного фіброзу та запальні інфільтрати, а у періодонті – явища мукоїдного набряку та вакуольної дистрофії. Порушення мікроциркуляції супроводжувалися ангіоматозом, повнокров'ям судин та появою осередкових крововиливів. Локальні явища ангіогенезу неспроможні були компенсувати судинні розлади на цьому терміні, що зумовлювало повільне прогресування запального процесу. Проведені нами морфометричні дослідження відображали мікроскопічну картину, де всі показники характеризувалися різкою зміною вектору динаміки. Середні значення товщини епітеліальної пластинки слизової оболонки ясен щурів достовірно знижувалися, а саме, товщина епітелію

вільної частини ясен ($124,70 \pm 27,02$) мкм, епітелію ясенної борозни ($57,24 \pm 12,79$) мкм та висота сполучнотканинних сосочків ($45,66 \pm 7,83$) мкм. Середні значення діаметра просвіту артеріол ($13,30 \pm 2,36$ мкм), капілярів ($6,13 \pm 0,80$) мкм і венул ($19,11 \pm 2,71$) мкм достовірно збільшувалися у порівнянні з контролем. Ультраструктурно в епітелії ясен виявляли ушкодження цитоплазми епітеліоцитів, суттєво змінені ядра, відсутність ядерцець, ділянки потовщення міжклітинних просторів, пошкоджені органели та кристи мітохондрій. У періодонті визначали пошкодження фібробластів, фрагментацію і розшарування колагенових волокон, набряк міжклітинної речовини. Просвіти судин були повнокровними, розширеними, відмічали сладж-феномен. В ендотелії капілярів і венул виявляли піноцитозні пухирці, зруйновані органели та розширені периваскулярні простори. При мікробіологічних дослідженнях встановлено, що зміни мікробіоценозу мали тенденцію до зростання кількості більшості мікроорганізмів, а видовий склад мікрофлори доповнювався за рахунок умовно-патогенних і патогенних бактерій.

Наші спостереження співставляються з даними дослідників, які в експерименті на щурах виявляли на ранніх термінах ознаки гіперкератозу [65, 122]. Однак, дія етанолу чи стрептозоцину, як показала порівняльна характеристика морфологічних змін, дещо відрізнялися від механізму ураження при опіоїдному впливі. Зокрема, Казакова К. С. [65] відмічала, що дія етанолу на ранніх термінах призводила до зменшення товщини епітелію, а до 30-ї доби епітелій стовщувався [65]. При стрептозотиніндукованій формі цукрового діабету, Пальтов Є. В. і спів. [122] наприкінці 6 тижня відмічали потовщення епітелію та поглиблення сполучнотканинних сосочків [122]. За результатами наших досліджень, на ранніх термінах (через 4 тижні) епітеліальна пластинка була стовщеною, а на віддалених термінах (через 6 тижнів) відмічали тенденцію до її вираженого потоншення в динаміці, що було підтверджено морфометричними дослідженнями. При дії етанолу, Казакова К. С. [65] констатувала більш виражені морфологічні ознаки гіпергідратації периваскулярної

СТ на ранніх термінах, які зберігалися до 30-ї доби [65]. Однак, у наших дослідженнях більш виражені ознаки гіпергідратації аморфної речовини СТ відмічали при тривалій дії опіюїда, що супроводжувалося стійким зниженням показників висоти сполучнотканинних сосочків у віддалені терміни експерименту. При цьому виявлено спільні ознаки з стрептозотоциніндукованою формою діабету, де Пальтов Є. В. і спів. [122] через 6 тижнів експерименту відмічали утворення кишень, дилатацію капілярів, крововиливи та відшарування волокон періодонту від зубної комірки внаслідок набрякового процесу [122], що теж ми відмічали наприкінці 6-тижневої дії опіюїда.

Отримані нами результати поєднуються також з раніше опублікованими даними на тлі експериментального гастродуоденіту, де Романенко О. Г. [136] на 40 добу експерименту виявляв потоншення епітелію, формування кишень, зменшення висоти сполучнотканинних сосочків, виражений фіброз та судинно-стромальні порушення у сполучній тканині [136]. При співставленні одержаних нами даних з результатами досліджень при експериментальній морфіновій інтоксикації, виявили схожу картину патоморфологічних змін у тканинах пародонта. Так, при дії морфіну відмічали ознаки потовщення епітелію та гіперемію судин упродовж перших 20 діб та наростання запальних явищ до 40 доби, які супроводжувалися порушенням епітеліального прикріплення та утворенням патологічної кишені [4]. Виявлені нами кисто-подібні заглиблення з елементами зроговіння всередині, які ми спостерігали на гістологічних препаратах в епітелії ЯБ також описані рядом дослідників і при дії інших екзогенних чинників в експерименті [2, 3, 35, 138]. При дії різних етіологічних чинників одночасно розвиваються як дистрофічні так і регенераторні процеси, що було виявлено в ході моделювання пародонтита на тлі гіпореактивності [1]. На гістологічних препаратах ми також відмічали певні явища регенерації епітелію. Однак, при дії опіюїда ці ознаки були слабо вираженими та не мали значного впливу на метаболізм в тканинах пародонта, що відображалось при електронномікроскопічних дослідженнях. Ще

більш показовим є зіставлення даних ультраструктурної реорганізації, оскільки результати нашого дослідження можна порівняти із змінами при склерозуючому запаленні ясен.

Зокрема, при склерозуючому запаленні ясен Лушникова Е. Л. і Бакулин И. И. [96] відмічали вакуолізацію цитоплазми епітеліоцитів, вогнища лізису і деструкції органел, стовщення пучків тонофіламентів, а в епітеліоцитах зернистого шару виявляли кератогіалінові гранули. Один з чинників, який призводить до таких змін, як вказують ці ж автори, це токсини патогенних мікроорганізмів [96]. При мікробіологічних дослідженнях нами було виявлено появу та зростання кількісного складу окремих патогенних видів мікроорганізмів. Слід зазначити, що умовно-патогенні бактерії відіграють також важливу роль в коадаптації мікробіоценозу РП та при появі нової еконіші – пародонтальної кишені [48, 90, 106, 150]. За даними дослідників в осіб з хронічною опіюдною залежністю достовірно переважала кокова, анаеробна, грибова флора та клебсієли, у порівнянні з алкогользалежними пацієнтами [39, 163]. Н. В. Чорній [205] вказує на те, що ступінь контамінації умовно-патогенними бактеріями значно зростає при пародонтиті, у порівнянні з хронічним катаральним гінгівітом [205], що відмічено й у наших спостереженнях. Крім цього, мікрофлора зубних відкладень є визначальним фактором розвитку пародонтальних кишень [136], а збільшення маси біоплівки формує передумови для розмноження анаеробної мікрофлори [14, 103, 244, 398]. Але, наприклад, при розвитку гастродуоденіту в експерименті були відсутні зубні відкладення [136]. Таким чином, з огляду на патоморфологічну і мікробіологічну картину в ділянці м'яких тканин пародонта на тлі опіюдного впливу, можна стверджувати про різнонаправлені механізми при дії різних чинників, що визначає перебіг патологічного процесу, однак, має спільні ознаки з більшістю патогенетичних механізмів, особливо при дії морфіну, а також при початковому розвитку пародонтитів.

Через 8 тижнів опіоїдного впливу на гістологічних препаратах відмічали виражене стоншення епітелію ясен, виразкування, явища вакуольної дистрофії, поглиблення ЯБ, а також фібриноїдне набрякання у ВПСО. В межах крайового періодонту виявляли ушкодження циркулярної зв'язки, мукоїдний набряк та відшарування волокон верхівкового періодонту від окістя. У СТ пародонта переважали ознаки гіперемії, дилатації судин, стазу, вогнищеві крововиливи. Середні значення товщини епітелію вільної частини ясен ($118,74 \pm 27,72$) мкм, епітелію ясенної борозни ($52,14 \pm 10,97$) мкм та висоти сполучнотканинних сосочків достовірно знижувалися, а середні значення діаметра артеріол ($13,90 \pm 1,51$ мкм), капілярів ($5,94 \pm 0,63$) мкм і венул ($20,31 \pm 2,23$) мкм достовірно збільшувалися у порівнянні з показниками контролю. Ультраструктурно в цитоплазмі епітеліоцитів відмічали грубі пучки тонофіламентів, ушкоджені органели, вакуолізовані мітохондрії, включення кератогіаліну, каріопікноз, інвагінації каріолеми, відсутність ядерець, збільшені міжклітинні простори, а також некротизовані безструктурні ділянки. У періодонті визначали набряклу міжклітинну речовину, тканинні базофіли і макрофаги, у цитоплазмі фіброцитів інвагінації плазмоліми, лізосоми і фагосоми. Цитоплазматичні ділянки ендотеліоцитів були ущільненими, мала кількість піноцитозних пухирців, у периваскулярних просторах - скупчення колагенових волокон. Мікробіологічні дослідження свідчили про динамічне зростання бактеріальної контамінації у слизовій оболонці РП, наявність сформованих біоплівки на поверхні зубів. Стабільно високі показники умовно-патогенної і патогенної мікрофлори з потенційною пародонтопатогенною дією та зростання кількісних показників β -гемолітичних стрептококів, ентеробактерій і грибової флори свідчили про прогресування дисбіотичних та гнійно-запальних змін у досліджуваному суббіотопі РП щурів.

Пошкодження тканин пародонта на мікроскопічному рівні, який відзначається в нашій роботі, поєднується з раніше опублікованими даними при експериментальному введенні морфіну гідрохлориду (54 доби), де автори

відмічали патологічні зміни у пародонті щурів, які проявлялися порушенням процесу зроговіння, утворенням зубо-ясенних кишень, збільшенням клітинних елементів, а також гіперемією і дилатацією кровоносних судин [50]. При співставленні отриманих нами даних з клінічними даними, слід відмітити, що при пародонтиті характерно уповільнення зроговіння, а клітини які не зроговіли – посилено відторгалися, внаслідок порушення міжклітинної фіксації [77], характерно було також ниткоподібне потоншення епітеліального пласту [104]. Виходячи з цього, можна зробити висновок, що потоншення епітелію при гісто- і морфометричному дослідженнях на тлі тривалого опіоїдного впливу зумовлювався зменшенням кількості рядів клітин зернистого та шипуватого шарів, а нерідко і ущільненням базального шару. Однак, ушкодження міжклітинних контактів між роговими лусочками призводило до підсиленої десквамації, яка подекуди проявлялася порушенням процесу зроговіння (дискератоз). Так, на ультраструктурному рівні ми спостерігали численні гранули кератогіаліну, однак, порушення продукції елеїдину, на нашу думку, призводило до зрушення механізму трансформації кератогіаліну в кератин, що і проявлялося посиленням злученням поверхневого шару епітелію ясен, та відповідно зумовлювало потоншення епітеліальної пластинки загалом. Слід відмітити також, що епітелій РП в нормі здатен накопичувати глікоген, де в яснах є лише його сліди, однак, при розвитку запалення збільшується вміст глікогену, який є матеріалом для синтезу кератину, що призводить до порушення процесу зроговіння [43].

Як підкреслюють Данилевський Н. Ф. і спів. [43], через затримку злучування, коли зернистий і шипуватий шари виявляються тоншими, ніж звичайно, проявляється гіперкератозом, де характерно надмірне утворення кератину [43]. Такі ж зміни Щерба В. В. і спів. [212] виявляли і при експериментальному пародонтиті на тлі гіпотиреозу [212]. При моделюванні atopічного процесу у тварин розвивалися запально-дистрофічні зміни на тлі вираженої інфільтрації у ВПСО, а також мікроциркуляторні порушення, що свідчило

про залучення різних патогенетичних механізмів [82]. Виявлені нами дані при електронномікроскопічному дослідженні наприкінці 8 тижня можна співставити з даними, які наводяться у хворих на генералізований пародонтит, що проявлялося порушенням десмосомних контактів, збільшенням міжклітинних просторів, фрагментацією ядер, ознаками вакуолізації цитоплазми епітеліоцитів [26, 104], а також ушкодженням ендотеліоцитів та змінами просвіту мікросудин [135]. Однією з ознак генералізованого пародонтита у стадії загострення є переважання мастоцитів у фазі дегрануляції [29], які ми теж виявляли наприкінці 8 тижня (дегранульовані базофіли). При цьому вивільнюються медіатори запалення – гістамін та серотонін, яким властива виражена судинорозширююча функція [29, 32, 75]. Отримані нами дані мікробіологічних досліджень можна порівняти з експериментальним імунозапальним ураженням тканин пародонта, де дослідники відмічали, що передумовою розвитку хронічного пародонтита були патогенні біоплівки глибоких пародонтальних кишень [331]. Дослідження Потап Е. В. [131] показало, що збільшення популяції гемолітичної кишкової палички взаємопов'язано з зниженням чисельності колоній біфідобактерій [131]. При цьому колонізація *Staphylococcus aureus* в епітеліальному покриві є вкрай негативним прогнозом, оскільки має високу ступінь вірулентності [124]. У наркоманів з стажем переважали *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, а у пародонтальних кишнях виявлялися *Streptococcus pyogenes* і *Staphylococcus aureus* [163]. Усі наведені бактеріальні угруповання ми теж виявляли при 8-тижневій дії опіюда, що свідчило про етіологічну роль цих мікроорганізмів у прогресуванні запального процесу в пародонті.

Наприкінці 10 тижня дії НГ на мікроскопічному рівні відмічали появу некротичних змін в епітелії, поглиблення ЯБ в динаміці, фібриноїдний набряк і гнійні тільця у ВПСО, а також явища мезенхімної дистрофії (мукоїдний набряк і вакуольну дистрофію) у періодонті. Порушення мікроциркуляції були зумовлені повнокров'ям, стазом, осередковими кровововиливами, а та-

кож запусінням просвіту судин. Тенденція до зменшення товщини епітелію та сосочків також зберігалася і на цьому терміні. Так, товщина епітелію вільної частини ясен достовірно зменшувалася до $(115,85 \pm 20,41)$ мкм, ясенної борозни – до $(50,76 \pm 11,61)$ мкм, а висота сосочків – до $(38,47 \pm 6,56)$ мкм. Діаметри гемомікросудин достовірно збільшувалися, а саме, артеріол – до $(12,81 \pm 1,51)$ мкм, капілярів до $(5,63 \pm 0,58)$ мкм та венул до $(19,97 \pm 2,45)$ мкм. При ультраструктурному дослідженні виявлено виражену гетерогенність та реорганізацію клітинних компонентів, розвиток склеротичних змін. Відмічали ознаки апоптозу епітеліоцитів, некроз, руйнацію органел, каріорексис та лізис тонофіламентів. В періодонті порушувалася ультраструктура фібробластів, відмічали явища каріопікнозу і каріорексису, деструкцію органел, вакуолоподібні структури та лізосоми. У просвіті капілярів виявляли складжені феномен, каріопікноз ендотеліоцитів, пучки колагенових волокон у периваскулярних просторах. Порушення мікробіоценозу РП проявлялися стабільно високими кількісними показниками бактеріальної флори, появою потенційних збудників інфекцій – клебсієл і синьогнійної палички. Виявлені мікробні асоціації умовно-патогенних та патогенних видів слугували етіологічним чинником розвитку та динамічного прогресування гнійно-запального процесу у досліджуваному суббіотопі РП.

Співставлення одержаних нами результатів з даними Федун І. Р. [169] при мікроскопічному дослідженні у наркозалежних хворих на генералізований пародонтит III ступеня показав, що у таких пацієнтів виявляли виражене поєднання запальних і деструктивних змін, а також судинні розлади (збільшення проникності стінки судин, діapedез еритроцитів), що підтверджувалося ознаками вакуольної, рідше балонної дистрофії [169]. Характер і вираженість таких пошкоджень посилюється також в залежності від тяжкості генералізованого пародонтита і тривалості вживання наркотичних речовин [169, 170]. При цьому дослідники вказують на те, що морфологічні зміни в тканинах пародонта при хронічній опіюїдній інтоксикації характеризуються розми-

тістю симптоматики у таких пацієнтів, незначно вираженою гіперемією, а також прогресуванням реакцій запалення, склерозування і атрофії [39, 155, 162]. Одержані нами дані ультраструктурної реорганізації тканин пародонта при тривалій дії опіюда дають можливість співставити з результатами досліджень, які були проведені у пацієнтів з хронічним гінгівітом та початковим ступенем генералізованого пародонтита. Дослідниками було встановлено, що при запальному процесі в пародонті у хворих розвивалися ознаки внутрішньоклітинної реорганізації епітеліоцитів, порушувалися десмосомні контакти, виявляли міжклітинний набряк [26, 96, 97]. У хворих на генералізований пародонтит з супутньою артеріальною гіпертензією, автори відмічали вакуольну дистрофію епітеліоцитів, вогнища некрозу клітин та ущільнення цитоплазми [203]. У наших спостереженнях, крім зазначених змін, ми відмічали також редукцію міжклітинних контактів та фрагментацію або ущільнення тонофіламентів.

При хронічній кадмієвій інтоксикації дослідники виявляли виражені зміни в органелах та ядерному апараті епітеліоцитів [165]. Наведені дані співставляються з одержаними нами результатами при опіюідному впливі, де спостерігали руйнування органел, сегрегацію ядерець та інвагінації каріолеми, що свідчило про незворотні зміни у структурі ядра і клітини в цілому. У хворих на гінгівіт і пародонтит, автори відмічали обтурацію мікросудин, зміни плазмолемі ендотеліоцитів, порушення цілісності базальної мембрани [26, 96, 97, 135]. У хворих на генералізований пародонтит II ступеня виявляли зміни ендотеліальних клітин, БМ судин, перицитів і периваскулярного простору, що свідчило про порушення проникливості судин [135]. Експериментальне моделювання імунозапального процесу в тканинах пародонта щурів показало, що у розвитку цього процесу важливу роль відіграють полімікробні асоціації [331]. Грампозитивні мікроорганізми над'ясеневої біоплівки та грамнегативні бактерії під'ясеневої біоплівки можуть створювати високі концентрації метаболітів (кислоти, аміак, пероксид водню, оксиданти, двоо-

кис вуглецю та ін.), які впливають як на видовий склад всередині мікроколонії, так і на організм в цілому [164]. За результатами наших досліджень, очевидним є те, що отримані нами дані можна розцінювати як докази етіологічного чинника у розвитку дистрофічно-запального процесу в СО ясен щурів, зокрема, появою мікрорганізмів у над'ясневих і під'ясневих біоплівках, які невластиві природнім мікробіоценозам та які не виявлялись на попередніх термінах експерименту. На основі одержаних нами даних можна зробити припущення, що при тривалій дії опіюїда у розвитку патологічного процесу беруть участь декілька мікробних асоціацій. Нами визначено 4 ступені вираженості патологічного процесу в ділянці пародонта при тривалій дії опіюїдного середника, на основі аналізу взаємовідносин складу мікробіому та патоморфологічних змін у СО ясен щурів.

Дія опіюїда упродовж 12 тижнів зумовлювала вираженість дистрофічно-запальних процесів в пародонті, які супроводжувалися виразкуванням, гідропічною дистрофією, фібриноїдним набряком та розвитком некрозу у ВПСО та епітелії ясен. В пародонті і надалі переважали явища мукоїдного набряку, що свідчило про зворотність змін в глибоких тканинах пародонта. Однак, порушення мікроциркуляції свідчили про незворотній процес у м'яких тканинах пародонта, де домінували ознаки дилатації, крововиливи, стазування, тромбозу і облітерації просвіту судин, що зумовлювало застійні явища у пародонті. Зберігалася достовірність різниці всіх показників при порівнянні з контрольною підгрупою, зокрема, показники товщини епітелію вільної частини ($116,56 \pm 17,45$) мкм, епітелію борозни ($50,94 \pm 6,09$) мкм і висоти сосочків ($36,09 \pm 6,10$) мкм достовірно знижувалися, а середні значення діаметрів артеріол ($12,41 \pm 1,76$) мкм, капілярів ($5,44 \pm 0,51$) мкм і венул ($19,25 \pm 1,90$) мкм достовірно збільшувалися, порівняно з контролем. При електронно-мікроскопічних дослідженнях встановлено глибокі інвагінації каріолеми епітеліоцитів, сегрегацію ядерець, явища каріорексису та каріолізису, редуковані міжклітинні контакти, ознаки спонгіозу, лізис тонофіламентів,

явища апоптозу та вакуолеподібні структури, що свідчило про розвиток парціального некрозу. Суттєво порушувалася ультраструктура фібробластів, з ознаками деструкції ядер, інвагінації каріолеми, деструктивно змінених органел та набряком аморфного компоненту. У капілярах визначали сладж-феномен, ознаки каріопікнозу ендотеліоцитів, прогресували склеротичні зміни, про що свідчило наявність у периваскулярному просторі колагенових волокон. У венулах відмічали численні випини та осередкове відшарування адлюмінальної поверхні ендотеліоцитів, явища вакуолізації мітохондрій, що є першою з ознак аутолізу клітини. Проведені мікробіологічні дослідження показали динамічні зміни мікробіому поверхні зубів у ділянці ясенного краю, формування стабільних структур на основі взаємодії мікробного фактору та органічного субстрату. Наведені результати показали однотипність змін кількісних показників аеробної, факультативно-анаеробної та анаеробної мікрофлори. Це відповідає усталеним поглядам на взаємодію між цими мікробними угрупованнями, оскільки в складі мікробіоценозу аеробні мікроорганізми, які утворювали поверхневі шари біоплівки мали здатність поглинати кисень і відповідно формували необхідні умови для розвитку анаеробів. На основі одержаних нами результатів можна зробити висновок, що дослідження аеробних мікробних угруповань РП відображало загальний стан мікробіоценозів РП, особливо в ділянці формування біоплівок.

Виявлені нами зміни в усіх структурних компонентах пародонта наприкінці 12 тижня опіоїдного впливу поєднуються з дослідженнями при експериментальному пародонтиті на тлі гіпотиреозу у щурів, проведеними Щерба В. В. і спів [212], де виявляли стоншення епітелію ясен, вогнищеві виразки, зони некрозу, повне руйнування епітеліального прикріплення і циркулярної зв'язки, з прогресивним поглибленням ЯБ, а також набряк аморфної речовини СТ. Значні альтеративні зміни виявлялись у вигляді вакуольної дистрофії та відшарування волокон періодонту від окістя коміркового відростка. Зміни мікроциркуляторного русла СТ проявлялися ангіоматозом, тромбозом,

сладж-феноменом, облітерацією судин та численними крововиливами [212]. Отримані результати експериментального моделювання довготривалого опіоїдного впливу у щурів співвідносяться з даними ультраструктурного дослідження у хворих на гінгівіт та генералізований пародонтит, які свідчать, що у патогенезі пародонтита, домінуючим аспектом є ураження мікроциркуляторного русла пародонта, з ознаками внутрішньокапілярного зсідання крові, що призводить до ішемії СО ясен [6, 17, 96, 104, 135]. При розвитку пародонтитів основними ультраструктурними змінами епітеліоцитів була виражена вакуолізація перинуклеарної зони – частковий некроз [7, 96]. При ультраструктурному дослідженні ми теж виявляли вакуолізацію перинуклеарної зони, що свідчило про ознаки парціального некрозу. При цьому дослідники вказують, що дисбіотичні зміни напряму залежать від термінів застосування наркотичних препаратів [52]. У таких осіб формуються всі ознаки розвитку хронічного генералізованого пародонтита, де переважає кокова мікрофлора та нехарактерні для РП ентеробактерії та кандіда [195].

За даними Манак Т. Н. [103], продукування ендотоксинів анаеробними бактеріями стимулює запальну реакцію, однак, прямих доказів їх ролі у захворюваннях пародонта не зустрічалось [103]. Патогенні біоплівки були основною причиною утворення пародонтальних кишень при експериментальному хронічному пародонтиті, де відмічалася різко вираженна зміна віруленності бактеріальних асоціацій [331]. На нашу думку це важливий чинник, оскільки при дії опіоїдного середника аеробна бактеріальна флора, як один з основних етіологічних чинників формувала поверхневі шари біоплівки, яка активно поглинає кисень, а це у свою чергу створювало передумови розвитку анаеробної пародонтопатогенної мікрофлори. Наведені результати показали однотипність змін кількісних показників аеробної, факультативно-анаеробної та анаеробної мікрофлори. Проведені нами дослідження аеробних мікробних асоціацій в діялнці формування над'ясеневої та під'ясеневої біоплівок відо-

бражало загальний стан мікробіоценозів РП щурів за умов довготривалої дії ОА.

При 2-тижневій дії опіюда та його відміни упродовж 4 тижнів на гістологічних препаратах виявляли помірне потовщення, гіперкератоз і дискератоз епітелію ясен, фрагментарне пошкодження епітеліального прикріплення, набряк і порушення архітекtonіки колагенових волокон СТ. Відмічали також і ознаки порушення мікроциркуляції, що свідчило про залишкові явища запального процесу при відміні опіюда. Морфометричні показники товщини епітелію вільної частини ясен ($147,96 \pm 13,56$) мкм, епітелію ЯБ ($72,27 \pm 13,17$) мкм та висоти сосочків ($57,60 \pm 8,52$) мкм недостовірно змінювалися порівняно з відповідними показниками контрольних тварин, однак, достовірно збільшувалися у порівнянні з аналогічними показниками тварин з 6-тижневим введенням опіюда. Середні значення капілярів ($5,22 \pm 0,50$) мкм і венул ($16,01 \pm 2,50$) мкм статистично не відрізнялися від показників контролю, за винятком достовірного зменшення діаметру артеріол ($10,91 \pm 1,40$) мкм та усі достовірно зменшувалися у порівнянні з 6-тижневим введенням опіюда. Субмікроскопічно встановлено, що при відміні опіюда глибоких незворотніх змін не відмічалось, однак, повного відновлення структурної організації компонентів пародонта теж не виявляли. Регенераторні процеси сповільнювалися, відмічали залишкові явища запального процесу, які проявлялися розширенням перинуклеарних просторів, неглибокими інвагінаціями каріолеми епітеліоцитів, нечіткістю міжклітинних контактів, частковим ушкодженням крист мітохондрій, а також набряком міжклітинної речовини і незначним пошкодженням структур періодонту. В ендотеліоцитах венул виявляли поодинокі деструктивно змінені мітохондрії, незначну кількість органел у цитоплазмі капілярів та незначно збільшені периваскулярні простори.

Вибір антибактеріального препарату ЦФА, з метою лікувальної дії, проведений на основі визначення чутливості до антибіотиків ізолятів бакте-

рій, які були нами виділені у ході експерименту наприкінці 6 і 10 тижнів дії НГ.

При мікробіологічних дослідженнях мікрофлори щурів, яким вводили опіюід упродовж 2 тижнів з подальшою відміною, через 6 тижнів експерименту спостерігали зростання кількісних показників нормальної мікрофлори, переважання грампозитивних бактеріальних угруповань. Відмічали збільшення кількості коагулазонегативних стафілококів та появу золотистого стафілокока і клебсієл. Поряд з цим значно зменшувалася кількість ентерококів і ентеробактерій у порівнянні з тваринами при шеститижневому введенні опіюіда, а також при порівнянні з контролем. Слід відмітити, що у даній підгрупі щурів елімінувалися колонії бета-гемолітичних стрептококів, бактероїдів та синьогнійної палички. В результаті проведених нами досліджень у даній підгрупі тварин, виражених деструктивних змін в пародонті не виявляли, проте, і позитивної динаміки регенерації компонентів пародонта також не спостерігали.

У доступній медичній літературі відсутні результати досліджень морфологічної організації тканин пародонта та особливості мікробіоценозу РП в динаміці на різних термінах опіюідного впливу та після його відміни, у зв'язку з чим не було можливості провести порівняльний аналіз отриманих даних. Однак, одержані нами дані морфологічної організації тканин пародонта дають можливість співставити з результатами досліджень при інших експериментальних моделях. Так, при моделюванні хронічного генералізованого пародонтита (зниженні жувальної функції) Шнайдер С. А. [208] на 7 добу після завершення експерименту не спостерігав виразної динаміки відновлення тканин пародонта, а деструктивні зміни залишалися співставними з 30 добою відтворення пародонтита, за винятком зменшення площі крововиливів у СТ. На 14 добу після завершення відтворення пародонтита відмічали зростання функціональної активності ядер клітин базального та шипуватого шарів епітелію ясен [208]. Подібну гістологічну картину ми виявляли і у наших дослі-

дженнях. При хронічній кадмієвій інтоксикації Тунгушбаєва З. Б. і спів. [165] визначали ультраструктурні зміни органел, ядерного апарату клітин та міжклітинних контактів [165]. Як вказує далі автор, ядра набували звивистого характеру, що є ознакою початку загибелі ядра та клітини в цілому [165]. В наших спостереженнях, виражених змін ультраструктурної організації при відміні опіюда упродовж 4 тижнів не відмічали. Однак, виявляли неглибокі інвагінації каріолеми, незначну кількість органел та нечітко структуровані міжклітинні контакти. Можна стверджувати, що відміна налбуфіну при короткотривалому його застосуванні (2 тижні) свідчила про неглибокі зміни у структурній організації клітинного складу. При цьому, як зазначає Годовалов А. П. і спів. [36], дисбіотичний зсув у РП починається власне з незначних порушень у мікрофлорі, а етіологічну роль у розвитку запального процесу в пародонті відіграють стафілококи, стрептококи, грибкова флора, ентеробактерії, тощо [36]. Тому їх рання діагностика вкрай важлива для своєчасного лікування [36].

З метою прискорення репаративних процесів та нормалізації структурної організації тканин пародонта, в експерименті нами було застосовано комплексну дію ПФ і ЦФА. На тлі 4-тижневої медикаментозної корекції та відміни ОА, який вводили на початку дослідження в даній групі упродовж 2 тижнів, на гістологічних препаратах відмічали динамічне покращення морфологічної організації складних компонентів пародонта. Звертало увагу відновлення мікроциркуляції в тканинах пародонта. Показники товщини епітелію вільної частини ясен ($145,66 \pm 18,32$), епітелію борозни ($72,94 \pm 9,84$) мкм та висоти сочків ($58,50 \pm 6,42$) мкм не мали значущої відмінності з показниками контролю та достовірно збільшувалися порівняно з аналогічними показниками у тварин, яким упродовж шести тижнів вводили опіюд. Середні значення просвіту діаметру артеріол ($11,17 \pm 0,92$) мкм капілярів ($5,17 \pm 0,51$) мкм і венул ($15,60 \pm 2,21$) мкм поверхневої сітки СО ясен не мали вірогідної різниці з від-

повідними значеннями контрольних тварин та достовірно зменшувалися порівняно з показниками у тварин при 6-тижневому введенні опіюда.

Субмікроскопічно встановлено позитивну динаміку ультраструктурної реорганізації складових компонентів пародонта. Лише поодинокі відмічали незначні зміни ядер і цитоплазми епітеліоцитів та помірно кровонаповнені судини. Переважна більшість клітинних елементів мали притаманну їм структуру. Застосування ПФ і ЦФА при тривалій відміні НГ сприяло покращенню мікроциркуляції та відповідно обміну речовин, що забезпечувало стабільність ультраструктурної організації клітинних компонентів тканин пародонта. З метою лікувальної дії в експерименті, нами проведено визначення чутливості ізолятів бактерій, які були нами виділені у ході експерименту наприкінці 6 і 10 тижнів дії опіюда до антибіотиків цефалоспоринового ряду, де ізоляти бактерій були більш чутливими до цефтріаксону. Встановлено, що у тварин, яким після введення ОА, упродовж 11 діб вводили цефтріаксон на фоні 4-тижневої відміни опіюда, мікробіота досліджуваного суббіотопу РП частково відновлювався за рахунок непатогенних видів. У проведених нами дослідженнях встановлено, що позитивний вплив комбінованої дії застосованих в експерименті лікарських засобів на тлі відміни НГ зумовлювало значне покращення структурної організації тканин пародонта при короткотривалій дії опіюда. У зв'язку з відсутністю таких досліджень у фаховій медичній літературі, провести порівняльний аналіз отриманих даних не представлявся можливим.

Одночасно є дані, що морфо-функціональний стан пародонта, зокрема, СО ясен, як універсальний неспецифічний критерій при пародонтитах визначає тактику лікувальних заходів, які необхідні при порушеннях периферичної мікроциркуляції, що зумовлюють розвиток гіпоксії тканин та їх енергодефіцит [6, 104]. Враховуючи те, що при розвитку пародонтопатій наявні ознаки дистрофічно-запального процесу, важливим є використання патогенетичного коригувального впливу, із застосуванням антигіпоксичних, протизапальних

та антибактеріальних засобів [86, 104, 248, 341]. Особливої уваги заслуговує лікарський засіб ПФ, який суттєво покращує мікроциркуляцію, активно постачає тканини киснем, характерно протизапальна, антиоксидантна і цитопротекторна дії, де діюча речовина має властивості протизапального агента, знижується рівень прозапальних цитокінів та інтерлейкінів [71, 246, 297, 344]. При цьому, антиоксидантний ефект зумовлений зниженою активацією нейтрофілів, які продукують супероксид-аніон, один з основних факторів окисного пошкодження [297, 344]. Однак, в патогенезі захворювань слизової оболонки ясен при дії наркотичних середників важливим також є розвиток дисбактеріозу та дія патогенної мікрофлори РП, що є етіопатогенетичним фактором запальних процесів пародонта. Це зумовлює необхідність проведення антибактеріальної терапії на основі визначення чутливості до антибіотиків, яка відіграє важливу роль при виборі ефективних етіотропних засобів [106, 241, 318, 325]. Останнє, з огляду на ефективність антибіотикотерапії, є визначення ступеня чутливості умовно-патогенної мікрофлори РП, яка домінує в етіології гінгівітів та генералізованого пародонтита, знижує резистентність тканин пародонта відносно бактерій зубної бляшки, а також при розвитку гнійно-запальних процесів м'яких тканин, що важливо для емпіричної антибіотикотерапії [79, 90, 132]. Причому, штами *Staphylococcus aureus*, виділені з гнійних ран були високочутливим до антибіотика цефтріаксону [79].

У доступній фаховій літературі відсутні результати аналізу визначення антибіотикочутливості ізолятів бактерій, виділених при дії опіоїдних анальгетиків у різні терміни, зокрема, НГ. Однак, одержані нами дані можна співставити з результатами досліджень визначення чутливості ізолятів бактерій до антибіотиків, виділених у наркозалежних пацієнтів. Визначення антибіотикочутливості у наркозалежних осіб показало, що стафілококи, стрептококи, кишкова і синьогнійна палички найбільшу чутливість проявляли до антибіотиків цефалоспоринового ряду, цефтріаксону, амоксициліну з ципрофлоксацином, еритроміцину, роваміцину, тощо [102, 158, 159, 214, 241, 318]. В

цілому можна стверджувати, що лікувальний ефект при патологічному процесі, який розвивається на поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів на тлі тривалої дії опіюда, можна досягнути звичайними дозами антибіотиків по відношенню до високочутливих і чутливих ізолятів бактерій. Підвищені дози препарату за таких умов доцільно застосовувати до помірно-стійких ізолятів бактерій. Якщо збудник стійкий, застосування антибактеріального препарату в такому випадку є недоцільним.

На мікроструктурному рівні при введенні ПФ (4 тижні) та ЦФА (11 діб) на тлі 6-тижневого опіюдного впливу відмічали ознаки часткової стабілізації та початкового відновлення структур м'яких тканин пародонта, що супроводжувалося позитивними динамічними змінами в епітелії і сполучній тканині, а також значне зменшення явищ гіперваскуляризації і множинного ангіоматозу та появою локальних ознак ангіогенезу. У даній підгрупі порівняно з контрольною підгрупою достовірно зменшувалися значення висоти сосочків ($53,90 \pm 5,53$) мкм та недостовірно зменшувалися показники товщини епітелію вільної частини ясен ($139,59 \pm 19,39$) мкм і епітелію борозни ($67,83 \pm 5,97$) мкм, при цьому, ці значення достовірно збільшувалися порівняно з відповідними показниками у щурів при шеститижневій дії опіюда без коригуючого впливу. Середні значення діаметра просвітів артеріол ($12,11 \pm 1,34$) мкм, капілярів ($5,52 \pm 0,64$) мкм і венул ($16,03 \pm 0,42$) мкм мали певну тенденцію до збільшення порівняно з контрольною підгрупою та достовірно зменшувалися від відповідних значень тварин з шеститижневим введенням опіюда. Субмікроскопічно встановлено незначні структурні зміни, які носили осередковий характер пошкодження клітин пародонта, десмосомних контактів, частковою фрагментацією колагенових волокон періодонту, ділянками помірного набряку СТ. Слід відмітити, що просвіти капілярів і венул незначно збільшувалися. Застосування медикаментозної корекції сприяло зниженню темпів наростання дистрофічно-запального процесу, мало ознаки плавної динаміки у відновленні структурної організації клітин. При мікробіологічних дослідженнях

встановлено, що при застосуванні антибактеріального засобу ЦФА елімінувались потенційно патогенні види, які імовірно здатні спричиняти запальні процеси, а кількість інших індикаторних видів зменшувалась, що мало позитивну динаміку в порівнянні з тваринами, яким не проводили медикаментозної корекції.

У проведених нами дослідженнях встановлено, що позитивний вплив комбінованої дії застосованих в експерименті лікарських засобів зумовлював значне покращення морфологічної організації тканин пародонта при тривалій дії ОА. Одночасно є дані, що при моделюванні пародонтита (бактеріальний ендотоксин) дозволяє викликати у щурів комплекс запально-дистрофічних змін пародонта, типових для пародонтопатій у людини і патогномонічних пародонтиту людини, що обґрунтовує доцільність використання даної моделі при вивченні пародонтопротекторної активності нових лікарських засобів [6]. У пацієнтів з генералізованим пародонтитом позитивний ефект було досягнуто при застосуванні тіотриазоліну з протиішемічною і антиоксидантною дією, де після двох тижнів лікування відмічали зменшення набрякового процесу, появу регенерації епітеліоцитів та відновлення мікроциркуляції, з новоутвореними капілярами [17]. У комплексній терапії хворих у наркозалежних, в тому числі з опіоїдною залежністю, дослідники вказують на доцільність застосування препаратів з антиоксидантними і протизапальними властивостями, що зумовлювало позитивну динаміку в структурній перебудові тканин пародонта [126, 168, 171, 264, 411]. Оскільки при розвитку пародонтита домінує запально-дистрофічний процес, важливим є застосування патогенетичної терапії з метою покращення периферичного кровообігу та протизапальної і антиоксидантної дії. Така лікувальна дія притаманна препарату пентоксифілін [297, 344]. Поряд з цим, з метою ефективності патогенетичного лікування при розвитку гінгівітів та важких форм пародонтита, поряд з іншими лікарськими засобами рекомендують застосовувати антибактеріальні засоби, які є

однією з важливих складових в лікуванні запальних захворювань РП, тканин пародонта [13, 47, 62, 83, 90, 104, 164, 207, 232, 309, 390, 397, 403].

Загальні принципи терапії при запальних захворюваннях пародонта спрямовані, перш за все, на усунення зубного нальоту та бляшок, які спричиняють розвиток запалення та ліквідацію причинного фактора, який зумовлює накопичення відкладень [47, 64]. При введенні щурам НГ, ми відмічали наростання кількості сапрофітних та умовно-патогенних видів бактерій, появу патогенних мікроорганізмів. Ці зміни значною мірою корегувались під впливом ЦФА. Слід зауважити, що при введенні ЦФА зменшувалась кількість сапрофітних видів, яким властивий певний антагонізм щодо патогенної мікрофлори, зокрема карієсогенних видів [68]. Поряд з цим, на тлі наркотичної залежності, зокрема, і при зловживанні опіоїдами, поряд з застосуванням традиційної схеми протизапальної терапії доцільно застосовувати антибактеріальні засоби, які мають безпосередній вплив на розвиток і прогресування запального процесу [102, 261, 263, 323, 391]. Ще більш показовим є зіставлення електронномікроскопічних досліджень. Зокрема, Бакулин И. И. і спів. [7] при хронічному гінгівіті після проведеної протизапальної терапії відмічав відновлення ультраструктури більшості епітеліоцитів, за винятком деструктивних змін окремих клітин, а також появу дрібних розсіяних у цитоплазмі тонофіламентів і збільшення щільності мітохондрій, які автор вважає ультраструктурними маркерами відновлення клітин слизової оболонки ясен [7]. Такі особливості ультраструктурної реорганізації у тканинах пародонта ми також відмічали і в наших дослідженнях. Таким чином, на основі проведених експериментальних досліджень можна стверджувати, що застосування комплексного коригувального впливу препаратами ПФ і ЦФА, сприяло позитивній динаміці структурної реорганізації складових компонентів пародонта та дозволяло досягнути бажаного лікувального ефекту на морфофункціональний стан клітин при тривалій дії опіоїда.

При гістологічних дослідженнях препаратів, отриманих наприкінці 10 тижня за умов 6-тижневого введення ОА і після його відміни упродовж 4 тижнів відмічено недостатність компенсаторно-приспосувальних реакцій в тканинах пародонта, наявність залишкових явищ в епітелії (атрофія, ерозування, ушкодження епітелію прикріплення), у СТ ясен і періодонта (виражений набряк, дефрагментація волокон, фібриноїдне набрякання), порушення мікроциркуляції, що слугувало рецидивуванню патологічного процесу без застосування лікувальних заходів. Морфометричні показники товщини епітелію ясен ($121,91 \pm 16,35$) мкм, епітелію борозни ($55,47 \pm 9,30$) мкм і висоти сполучнотканинних сосочків ($40,30 \pm 4,66$) мкм достовірно зменшувалися порівняно з контролем та недостовірно збільшувалися (за винятком товщини ЯБ), у порівнянні з показниками при 10-тижневій дії опіюда. Середні значення діаметра капілярів ($5,65 \pm 0,62$) мкм і венул ($17,39 \pm 0,52$) мкм достовірно збільшувалися порівняно з показниками контролю, однак, лише діаметр венул достовірно зменшувався у порівнянні з відповідним значенням у тварин, яким уводили ОА упродовж 10 тижнів. На ультраструктурному рівні відмічали ознаки помірно вираженої позитивної динаміки ультраструктурної реорганізації компонентів пародонта, порівняно з 10-тижневим введенням ОА. Проте, виражених зворотніх змін до ультраструктурної організації контрольних та інтактних тварин не виявлено. Субмікроскопічно відмічали набряклі ділянки цитоплазми епітеліоцитів, відсутність органел, пошкоджені ядра, інвагінації каріолеми, сегрегацію ядерця, стовщені пучки тонофіламентів та пошкоджені міжклітинні контакти. У періодонті визначали часткову фрагментацію колагенових волокон, набряк міжклітинної речовини. У просвітах капілярів ознаки складж-феномену, частково пікнотично змінені ядра ендотеліоцитів, потовщення цитоплазми, вакуолі та розширені периваскулярні ділянки, у периваскулярних просторах венул відмічали скупчення колагенових волокон. При мікробіологічних дослідженнях встановлено, що кількісні показники умовно-патогенної і патогенної мікрофлори дещо покращувалися у порів-

нянні з 10-тижневим введенням ОА. Проте, суттєво відрізнялися від показників контролю, де показники зміненої мікрофлори залишалися стабільно високими та не мали виражених ознак елімінації індикаторної патогенної і умовно патогенної мікрофлори.

Порушення репаративних процесів у м'яких тканинах пародонта, який відзначається у даній підгрупі тварин при відміні ОА та без застосування коригуючого впливу, поєднується з раніше опублікованими даними при моделюванні відміни після проведеного в експерименті відтворення хронічного генералізованого пародонтита шляхом зниженої жувальної функції [209]. Зокрема, на 21-шу добу після завершення відтворення пародонтита Шнайдер С. А. [209] повного відновлення тканин пародонта не відмічав, при цьому, зберігалися деструктивні зміни в ділянках, які прилягають до зубо-ясенного з'єднання та дезорганізація колагенових волокон періодонта [209]. На 30-ту добу відтворення пародонтита до патологічного процесу залучалися всі структурні компоненти пародонта, де прогресувало потоншення епітелію, зниження функціональної активності ядер, осередки фіброзу та набряк у СТ, відсутність ознак відновлення архітекtonіки колагенових волокон у періодонті та максимальні зрушення в ділянках прилеглих до кореня зуба та зубо-ясенного епітеліального з'єднання. Фібробласти, фіброцити також були у стані набряку, ядра деструктивно змінені, часто пікнотичні. Судини різко дилатовані, цілісність судинних стінок порушувалася, що супроводжувалося периваскулярними крововиливами [209].

Для порівняння впливу на перебіг експериментального пародонтита, поєднаний дисбактеріозом кишечника через 65 діб, без застосування лікування, було виявлено найбільш виражені деструктивні зміни у СО ясен щурів [129]. Поверхневі шари епітелію подекуди були некротизовані або відсутні. У місцях відсутності рогового шару до дезорганізованих клітин зернистого шару прилягали скупчення колоній бактеріальних тіл та пучки волокон фібрину. Цитоплазма більшості епітеліоцитів була вакуолізованою, а міжклітин-

ні контакти розширеними. БМ була розпушеною, інфільтрована лейкоцитами, колагенові волокна дезорганізованими [129]. На 40 добу морфїнової інтоксикації, за умов видалення лігатури в пришийковій ділянці зуба не відбувалося відновлення тканин, а навпаки, відмічали прогресування деструктивних процесів у пародонті, з подальшим руйнуванням епітеліального прикріплення та оголенням підлягаючих тканин, набряк, лейкоцитарну інфільтрацію та формування некротичних змін у СТ пародонта щурів [4]. При цьому, як далі зазначає автор, важливою патогенетичною ланкою у розвитку пародонтита за таких умов є порушення мікроциркуляції та над'ясеневі та під'ясеневі відкладення [4]. Вищеописані виражені структурні зміни ми відмічали в наших спостереженнях наприкінці 10 тижня експерименту при 4-тижневій відміні НГ, які свідчили про рецидиви дистрофічно-запального процесу в тканинах пародонта.

Застосування комплексної медикаментозної корекції ПФ і ЦФА на тлі 4-тижневої відміни ОА, який вводили щурам упродовж 6 тижнів, дозволяло досягнути бажаного лікувального ефекту на морфологічну перебудову складових компонентів пародонта в експерименті. Показники товщини епітелію вільної частини ясен ($129,12 \pm 16,23$) мкм, епітелію борозни ($60,14 \pm 8,90$) мкм і висоти сосочків достовірно зменшувалися порівняно з контролем, та достовірно збільшувалися у порівнянні з десятитижневим введенням опіюїда. Значення діаметрів артеріол ($11,82 \pm 1,29$) мкм капілярів ($5,34 \pm 0,51$) мкм і венул ($16,66 \pm 1,49$) мкм незначно збільшувалися у порівнянні з показниками контролю та достовірно зменшувалися порівняно з відповідними значеннями у тварин при введенні опіюїда упродовж 10 тижнів. Субмікроскопічно встановлено, що після проведеного коригуючого впливу препаратами на фоні відміни опіюїда впродовж 4 тижнів, ультраструктурна організація тканин пародонта покращувалася порівняно з тваринами, яким не проводили медикаментозної корекції. В епітелії характерно поширене розташування клітин, ядра дещо збільшені, подекуди нечіткі контури каріолеми, гіпертрофовані ядерця та мі-

тохондрії з пошкодженими кристами, невисока щільність органел, локальна фрагментація тонофіламентів, міжклітинні контакти переважно були збереженими. Відмічали окремі фрагментовані колагенові волокна періодонту та набряк міжклітинної речовини, контури каріолеми були чіткими, органели збереженими. Сладж-феномену в судинах не відмічали, каріолема ендотеліоцитів була чіткою, цитоплазма потовщеною, органели малозміненими. Застосування ПФ і ЦФА може служити альтернативою до класичних методів лікування захворювань пародонта та одночасно сприяло прискоренню регенерації тканин на ультраструктурному рівні при тривалому опіоїдному впливі. Одержані результати мікробіологічних досліджень вказували, що введення опіоїда упродовж 6 тижнів призводило до зростання показників індикаторної патогенної флори, однак, на тлі 4-тижневої відміни опіоїда і при застосуванні курсу антибіотикотерапії, патогенні і умовно-патогенні види бактерій швидко елімінувалися, або виділялися в незначних кількостях.

Проведений аналіз літератури показав, що застосування препаратів з антиоксидантною дією при експериментальному пародонтиті на тлі введення морфіну впродовж 54 діб, сприяло відновленню тканин пародонта, зменшенню вираженості деструктивно-запальних змін, активації процесів новоутворення кісткової тканини та запобігало розвитку некротичних змін [4, 49, 50]. В результаті проведеного комплексного лікування після моделювання експериментального пародонтита та дисбактеріозу кишечника, Поліщук О. В. [129] відмічав, що дистрофічні і деструктивні зміни в яснах були невираженими. Однак, порівняно з інтактною групою тварин, у СО ясен відмічали структурні зміни спорадичного характеру, повного відновлення кровоносних судин не виявляли [129]. Таким чином, в результаті проведених нами досліджень встановлено, що застосування лікарських засобів ПФ і ЦФА може бути досить ефективним способом для досягнення найбільш оптимального стабілізуючого ефекту в тканинах пародонта на фоні тривалої дії опіоїда та після його відміни. Оскільки, як вказують дослідники, відсутність повного віднов-

лення тканин пародонта після завершення моделювання пародонтита може створювати передумови для рецидивування захворювання [209].

Мікроскопічні дослідження тканин пародонта щурів, яким на тлі 10-тижневого опіюючого впливу застосували 4-тижневе введення пентоксифіліну і упродовж 11 діб антибіотика ЦФА, демонстрували позитивний вплив на морфофункціональний стан, що запобігало швидкому розвитку глибоких і незворотніх змін в складових компонентах пародонта, незначне покращення мікроциркуляції, та мало свої позитивні вияви у порівнянні з 10-тижневим уведенням опіюда, проте, вони були більш виражені порівняно з контрольними тваринами та попередніми групами корекції. Морфометричні показники товщини епітелію вільної частини ясен ($120,47 \pm 18,88$) мкм, епітелію борозни ($57,20 \pm 8,41$) мкм і висоти сосочків ($41,05 \pm 4,97$) мкм достовірно зменшувалися порівняно з аналогічними значеннями контрольної підгрупи і достовірно збільшувалися, за винятком епітелію вільної частини ясен порівняно з 10-тижневим уведенням ОА. Значення діаметру капілярів ($5,47 \pm 0,48$) мкм і венул ($17,80 \pm 1,87$) мкм достовірно збільшувалися порівняно з контролем, а діаметр венул достовірно зменшувався у порівнянні з показником у тварин при 10-тижневому уведенні ОА без застосування коригуючого впливу. Про ефективність застосування комбінованої дії препаратів свідчила ультраструктурна перебудова клітин, зокрема, певне підвищення функціональної активності епітеліоцитів, переважання еухроматину над гетерохроматином у каріоплазмі та наявність функціональних ядерць, що відображало активізацію процесу синтезу білків. Зважаючи на довготривале застосування опіюда впродовж 10 тижнів повного відновлення тканин пародонта в наших спостереженнях не виявляли, оскільки були присутніми в частини клітин деструктивні ознаки. Однак, при застосуванні комплексної патогенетичної медикаментозної корекції спостерігали зменшення дистрофічних змін в епітеліоцитах та ендотеліоцитах, відсутність склеротичних змін і ознак парціального некрозу, створювалися умови для подальшої стабілізації мікроциркуляції, що свідчило про

плавну динаміку стимуляції регенераторних процесів та ультраструктурної реорганізації тканин пародонта на фоні довготривалого опіоїдного впливу. При вивченні протективно – лікувальної дії ЦФА у щурів, які піддавались десятитижневій дії опіоїда встановлено, що звільнення РП тварин від потенційних збудників запального процесу відбувалося дещо повільніше, ніж при короткотривалій дії опіоїда, однак, мало певну позитивну динаміку порівняно з тваринами, яким не проводили медикаментозної корекції.

Дані результати нашої роботи корелюють з раніше опублікованими даними про те, що у комплексному лікуванні запальних захворювань тканин пародонта патогенетично обґрунтовано використання антиоксидантів і антигіпоксантів. Оскільки, медикаментозні засоби, яким властиві такі дії мають здатність сповільнювати процеси окиснення (інгібувати), мають протизапальні і протинабрякові властивості та прискорюють регенеративні процеси [133, 144, 168]. Відомо, що запальні процеси у тканинах пародонта супроводжуються вираженими змінами у системі ГМЦР [198]. Додатковим чинником, що свідчив про успішність запропонованої комплексної медикаментозної корекції, можна розглядати результати морфологічної організації тканин пародонта та стабілізацію мікробіоценозу в ділянці формування біоплівки у РП щурів. В цілому можна стверджувати, що застосування ПФ патогенетично було обґрунтовано у зв'язку з його клінічно доведеними властивостями покращення мікроциркуляції, а також антиоксидантної, протизапальної і цитопротекторної дії, що підтверджено в ході експериментальних та клінічних досліджень [51, 71, 246, 253, 297, 344].

Крім цього, мікробна етіологія запальних захворювань пародонта дає підстави обґрунтованого використання антимікробних препаратів при розвитку дисбіотичних змін в ділянці формування біоплівки. Як вказують дослідники, комплексна медикаментозна терапія при пародонтитах, із застосуванням антибактеріальних препаратів є дієвою для подолання лікарсько-захисних ефектів біоплівки [83, 104, 164]. Зважаючи на те, що у наркозалеж-

них ведучим етіологічним чинником розвитку гострих гнійних захворювань є грампозитивна мікрофлора, у зв'язку з чим, цілком обгрунтовано є застосування антибактеріальної терапії [102, 194, 204].

Аналіз фахових наукових джерел засвідчив, що наводяться лише окремі дані щодо впливу наркотичних речовин, зокрема, опіоїдів, на структурну реорганізацію тканин пародонта та зміни мікробіоценозу в ротовій порожнині. Однак, залишаються невирішеними питання наукової проблематики щодо особливостей перебігу патологічного процесу у пародонті і дисбіотичних змін у суббіотопі поверхні зубів у ділянці ясенного краю в динаміці впливу на організм опіоїдного анальгетика, а також застосування адекватної етіопатогенетичної терапії за таких умов.

Отже, застосовані нами в експерименті лікарські засоби ПФ та ЦФА можуть послужити альтернативою до класичних методів лікування захворювань пародонта в uzалежнених осіб, оскільки використання комплексної медикаментозної корекції етіопатогенетичного спрямування сприяло активації компенсаторно-приспосувальних процесів, що зумовлювало відновлення складових компонентів пародонта на структурному рівні, покращенню мікроциркуляції, а також відновленню мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів на різних термінах опіоїдного впливу та після його відміни.

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 обґрунтуванні 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 ($144,20 \pm 22,43$) мкм, епітелію ясенної борозни ($71,39 \pm 8,32$) мкм, висоту сполучнотканинних сосочків ($59,35 \pm 5,56$) мкм та середні значення діаметрів просвітів артеріол ($11,67 \pm 1,66$) мкм, капілярів ($4,99 \pm 0,66$) мкм і венул ($15,17 \pm 1,65$) мкм власної пластинки слизової оболонки ясен. У суббіотопі поверхні зубів у ділянці ясенного краю формувалися стійкі мікробіоценози із угруповань 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 харак-

теру. Субмікроскопічно в епітеліоцитах виявляли ознаки розвитку парціального некрозу, акантолізу, спонгіозу, а також руйнування волокон періодонту та дилатації просвіту судин.

3. На ранніх термінах дії опіюда (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 геморула. 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 опіюда 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 опіюдного 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, неспоривих і споривих 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 біоплівки. На пізніх термінах дії опіюда збільшувалася кількість негемолітичних стрептококів, неспоривих і споривих 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 опіюда та його відміни упродовж 4 тижнів виявляли нерівномірне потовщення епітелію ясен, помір-

ний набряк і кровонаповнені судини, дезорганізацію сполучної тканини. Ультрарантура клітин пародонта незначно порушувалася. Через 10 тижнів експерименту за умов 6-тижневої дії опіюда 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 опіюда 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 опіюда ($p < 0,05$). При 4-тижневій відміні опіюда, який вводили 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 опіюда ($p < 0,05$).

Зміни мікробіоценозу при 2-тижневій дії опіюда 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 опіюда. Відмічали появу патогенних мікроорганізмів. Після 4-тижневої відміни опіюда, який вводили упродовж 6 тижнів кількісні показники сапрофітної і умовно-патогенної мікрофлори не мали суттєвих відмінностей порівняно з 10-тижневою дією опіюда. Відмічали появу патогенної мікробіоти, що свідчило про прогресування дисбіозу.

6. Через 6 тижнів експерименту, який передбачав введення опіюда упродовж 2 тижнів та застосування пентоксифіліну і цефтріаксону на тлі 4-тижневої відміни опіюда, відмічався найсприятливіший вплив препаратів на морфофункціональний стан тканин пародонта, ультрарантурна організація наближалася до норми. Корируючий вплив лікарськими засобами на тлі 6-тижневої дії опіюда сприяв відносній нормалізації морфологічної організації

пародонта, відмічали ознаки регенерації епітелію та ангиогенезу у сполучній тканині. Субмікроскопічні зміни були незначними, простежувалася певна динаміка відновлення клітин.

Через 10 тижнів досліду за умов введення опіюїда упродовж 6 тижнів, застосування пентоксифіліну і цефтріаксону на тлі 4-тижневої відміни опіюїда спричиняло протекторну дію на тканини пародонта, зумовлювало загоєння виразок, явища ангиогенезу 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 опіюїда потенціювало стабілізуючий ефект та мало ознаки слабо позитивної динаміки морфологічної реорганізації тканин пародонта на мікро- і ультраструктурному рівнях.

7. Через 6 тижнів експерименту, який передбачав уведення опіюїда упродовж 2 тижнів та застосування медикаментозної корекції на тлі 4-тижневої відміни опіюїда, 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 опіюїда без застосування його відміни та медикаментозної корекції ($p < 0,05$). Використання медикаментозної корекції на тлі 6-тижневого опіюїдного впливу призводило до відновлення товщини епітелію різних частин слизової оболонки ясен на тлі нормалізації мікроциркуляції.

Через 10 тижнів досліду за умов введення опіюїда упродовж 6 тижнів та застосуванні пентоксифіліну і цефтріаксону на тлі 4-тижневої відміни опіюїда 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 опіюїда 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 вводили 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 медикамен-

тозної 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 опіїдозалежних 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авдеев О. В. Морфологічні зміни пародонта в щурів при розвитку гіпореактивності. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2010. № 2. С. 16-18.
2. Авдеев О. В. Морфологічні зміни в пародонті експериментальних тварин нестатевозрілого віку за зміненої реактивності. *Світ медицини та біології*. 2011. № 4. С. 6-10.
3. Авдеев О. В. Структурні зміни пародонта щурів при моделюванні гіпореактивності організму. *Клінічна стоматологія*. 2015. № 1. С. 24-27.
4. Андреева Н. Б. Изменения в тканях пародонта при хронической морфинной интоксикации и применение антиоксиданта дибунола с целью коррекции (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21. Москва: Москов. госуд. мед.-стоматол. ун-т. МЗ РФ, 2002. 25 с.
5. Арбух Д. М., Абузарова Г. Р., Алексеева Г. С. Опиоидные анальгетики в терапии болевых синдромов (часть 1). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2017. Т. 14, № 3. С. 58-67. doi.org/10.21292/2078-5658-2017-14-3-58-67.
6. Бабай О. М. Методика та досвід оцінки ефективності лікування пацієнтів з генералізованим пародонтитом за даними ультраструктурного аналізу епітелію ясен. *Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можаяєва*. 2016. Т. 17, № 2. С. 5-10.
7. Бакулин И. И., Пермяков С. А. Ультраструктура эпителиоцитов слизистой оболочки десны при хроническом воспалении. *Авиценна 2009* : ежегод. конкурс-конф. студ. и мол. ученых. Новосибирск, 2009. С. 293-294.
8. Бандрівська Н. Н., Ширіханова І. Ю. Патоморфологічні зміни тканин ясен у працівників цементного виробництва, хворих на генералізований пародонтит. *Новини стоматології*. 2011. № 4. С. 37-39.

9. Баязитова Л. Т., Мухамеджанова Л. Р., Горячев Д. Н. Микроэкология биотопов полости рта наркозависимых пациентов. *Клиническая стоматология*. 2011. № 2. С. 88-91.
10. Беденюк О. С., Корда М. М. Патоморфологічні особливості розвитку ліпополісахаридного пародонтиту на фоні хронічного атрофічного гастриту. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2019. № 4. С. 27-35. doi.org/10.11603/1811-2471.2019.v.i4.10790.
11. Білай І. М., Красько М. П., Демченко В. О., Остапенко А. О. Клінічні аспекти контролю побічних ефектів лікарських засобів. *Науковий огляд*. 2016. № 10. С. 1-7.
12. Бойченко О.М., Петрушанко Т.М., Попович І.Ю. Стан пародонта осіб, що приймають різні наркотичні препарати. *Світ медицини та біології*. 2019. №2 (68). С. 16 – 19.
13. Бондар Т. Антибіотики в стоматології. *Ukrainian scientific medical youth journal*. 2020. №2 (116). С. 15–24. DOI: 10.32345/USMYJ.2(116).2020.15-24
14. Борисенко А. В. Вплив захворювань пародонту на загальний стан організму. *Здоров'я суспільства*. 2013. № 1. С. 32-37.
15. Бугоркова И. А. Распространенность стоматологических заболеваний у наркозависимых больных для разработки программы по снижению рисков. *Україна. Здоров'я нації*. 2015. № 2. С. 28-31.
16. Будаїчиев Г. М.-А., Доменюк Д. А. Ультроструктурные морфологические особенности строения эпителия десны крыс при индуцированном экспериментальном сахарном диабете. *Вестник новых медицинских технологий*. 2019. № 4. С. 144-152.
17. Бучковська А. Ю., Наконечна О. В., Петришин О. А., Струс Х. І. Ультроструктурне дослідження слизової оболонки ясен при генералізованому пародонтиті. *Світ медицини та біології*. 2018. № 4. С. 145-148. doi: 10.26724/2079-8334-2018-4-66-145-148.

18. Василевская Е. М., Блашкова С. Л., Гайнутдинова Ф. Ф. Факторы риска развития воспалительных заболеваний пародонта у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Здоровье человека в XXI веке : VII Рос. науч.-практ. конф. : сб. науч. статей.* Казань, 2015. С. 74-79.

19. Вільхова І. В. Морфологічні зміни каналців нефрона на пізніх термінах хронічного опіодного впливу. *Світ медицини та біології.* 2018. № 2. С. 131-134. doi: 10.26724/2079-8334-2018-2-64-131-134.

20. Войценко К. І., Пальтов Є. В., Фік В. Б., Кривко Ю. Я. Динаміка морфологічних змін структурних компонентів хрящового покриття колінного суглоба на ультраструктурному рівні на субхронічному та хронічному періодах експериментального опіодного впливу наприкінці четвертого, п'ятого та шостого тижнів. *Science Rewiew.* 2019. Vol. 2, No 19. P. 15-24. doi.org/10.31435/rsglobal_sr/28022019/6365.

21. Волчков В. А., Ковалев С. В., Кубынин А. Н. Современные аспекты послеоперационного обезболивания (обзор литературы). *Вестник СПбГУ. Медицина.* 2018. Т. 13, № 3. С. 245-270. doi: https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2018.303.

22. Вохминцева Л. В., Маянская Н. Н., Рымарь С. С., Железный П. А. Особенности функциональной активности нейтрофилов у крыс с воспалением пародонта на фоне токсического повреждения печени. *Бюллетень сибирской медицины.* 2007. № 2. С. 11-16.

23. Гарапко Т. В., Головацький А. С. Мікроскопічні зміни тимуса щурів за довготривалим впливом опіюїду. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія.* 2016. Т. 15, № 2. С. 55-59.

24. Гарець В. І., Федонюк Л. Я., Шевченко К. В. Структурні особливості власної пластинки слизової оболонки ясен щурів після впливу метакрилату. *Морфологія.* 2018. Т. 12, № 3. С. 38-43. doi: https://doi.org/10.26641/1997-9665.2018.3.38-43.

25. Гасанов А. Б. Функциональная морфология органов иммунной системы при опиатной наркомании. *Современные проблемы науки и образования*. 2009. № 6, ч. 3. С. 47-51.

26. Гасымов Э. К., Шадлинская Р. В., Исрафилова С. А. Светооптическое и электронно-микроскопическое изучение эпителиального покрова свободной части десны на различных стадиях хронического гингивита у пациентов с большой β -талассемией. *Казанский медицинский журнал*. 2018. Т. 99, № 4. С. 598-605. doi: 10.17816/KMJ2018-598.

27. Гасюк Н. В. Гістологічна характеристика ясен за умов ураження симптоматичним гінгівітом при пародонтиті. *Світ медицини та біології*. 2014. № 3. С. 107-109.

28. Гасюк Н. В. Морфофункціональна характеристика вільної частини ясен. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2007. Т. 7, № 4. С. 249-251.

29. Гасюк Н. В., Худякова М. Б. Клініко-морфологічні зміни в яснах у хворих на хронічний гіпертрофічний гінгівіт. *Вісник проблем біології та медицини*. 2013. № 1. С. 265-268.

30. Гасюк Н. В. Характеристика клітинного складу цитограм ясен хворих на генералізований пародонтит. *Клінічна стоматологія*. 2015. № 1. С. 6-14. doi.org/10.11603/2311-9624.2015.1.6161.

31. Гасюк Н. В., Єрошенко Г. А. Морфометрична характеристика плоского зроговіваючого епітелію ясен людини. *Світ медицини та біології*. 2009. № 3. С. 48-50.

32. Гасюк Н. В., Єрошенко Г. А., Іваницький І. О., Герасименко С. Б. Цитофункціональна характеристика представництва мастоцитів у яснах хворих на генералізований пародонтит. *Світ медицини та біології*. 2013. № 4. С. 66-68.

33. Гасюк Н. В., Шепітько В. І. Ультраструктурна організація епітелію різних частин ясен. *Світ медицини та біології*. 2008. № 2. С. 77-78.

34. Герасименко С. Б. Структурна перебудова слизової оболонки ясен щурів після дії метакрилату. *Світ медицини та біології*. 2016. № 3. С. 102-105.

35. Гималетдинова А. М., Салеева Г. Т., Бойчук Н. В., Абдульянов В. А. Гистологическое исследование цитотоксичности частиц нанокомпозита для прямых реставраций в стоматологии в моделях на крысах. *Казанский медицинский журнал*. 2017. Т. 98, № 5. С. 747-752. doi.org/10.17750/KMJ2017-747.

36. Годовалов А. П., Быкова Л. П., Шипилина Е. Д. Некоторые особенности лабораторной диагностики дисбиотических состояний полости рта. *В мире научных открытий*. 2010. № 4, ч. 14. С. 7-8.

37. Горальський Л. П., Хомич В. Т., Кононський О. І. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології : навч. посіб. Вид. 3-тє, випр. і допов. / за ред. Л. П. Горальського. Житомир : Полісся, 2015. 286 с.

38. Горобец С. М., Романенко И. Г., Джерелей А. А., Бобкова С. А. Стоматологические аспекты проявления нежелательных лекарственных реакций. *Таврический медико-биологический вестник*. 2018. Т. 21, № 3. С. 166-174.

39. Горячев Д. Н., Мухамеджанова Л. Р., Баязитова Л. Т. Микроэкология биотопов полости рта наркозависимых пациентов. *Клиническая стоматология*. 2011. Т. 58, № 2. С. 88-91.

40. Гулюк А. Г., Лепський В. В., Ульянов В. О., Горянова Н. О. Морфологічні зміни тканин пародонту при хронічному генералізованому пародонтиті. *Світ медицини та біології*. 2009. № 4. С. 19-22.

41. Гунас І. В., Стеченко Л. О. Особливості будови гемомікроциркуляторного русла власної пластинки ясен людини в нормі. *Світ медицини та біології*. 2015. № 3. С. 89-92.

42. Гунько Б. А., Цирульник Д. О. Сучасний погляд на психопатологію наркологічних захворювань. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2015. № 25. С. 209-217.
43. Данилевський Н. Ф., Леонтьев В. К., Несин А. Ф., Рахний Ж. И. Заболевания слизистой оболочки полости рта : монография. М.: Стоматология, 2001. 271 с.
44. Дацюк Н. О., Брацюнь Л. П., Волох Д. С., Губський Ю. І. Аналіз чинників, що мають вплив на доступність опіоїдних анальгетиків для медичних цілей. *Здоров'я суспільства*. 2018. Т. 7, № 4. С. 176-180. doi: 10.22141/2306-2436.7.4.2018.148360
45. Демкович А. Є. Порушення імунологічної реактивності організму в патогенезі запальних захворювань пародонта. *Клінічна стоматологія*. 2015. № 2. С. 30-37.
46. Диденко И. Ю., Петров А. В., Спицин В. В. Структурно-функциональная организация слизистой оболочки полости рта у человека в норме. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2012. Т. 1, № 4. С. 9-24.
47. Дімітрова А.Г., М'ялківський К.О. Обґрунтування вибору засобів антибактеріальної терапії в комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит. *Сучасна стоматологія*. 2018. № 1. С. 34 – 36.
48. Добровольська М. К., Гелей В. М., Гелей Н. І. Стан біоценозу клінічних зубоясенних кишень хворих на генералізований пародонтит. *Клінічна стоматологія*. 2014. № 2. С. 17-19. doi: org/10.11603/2311-9624.2014.2.3205.
49. Долова А. И., Казарина Л. Н. Особенности состояния пародонта у пациентов, страдающих наркотической зависимостью от опиатов. (предварительные данные). *Нижегородский медицинский журнал*. 2004. № 2. С. 107-109.
50. Долова А. И. Применение антиоксиданта мексидола в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита у пациентов, стра-

дающих наркотической зависимостью от опиатов (экспериментально-клиническое исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21., 14.00.16. Москва: Москов. госуд. мед.-стоматол. ун-т. МЗ РФ, 2006. 18 с.

51. Дубенко О. Е. Сосудистые и другие клинические эффекты пентоксифиллина (научный обзор). *Міжнародний неврологічний журнал*. 2016. № 1. С. 107-112.

52. Евстратенко В. В. Характеристика стоматологического здоровья пациентов, употребляющих героин и метадон. *Клиническая медицина. Сер. Естественные и технические науки*. 2017. № 12. С. 89-92.

53. Єрошенко Г. А., Казакова К. С., Тимошенко Ю. В., Герасименко С. Б. Морфометрична характеристика змін гемомікроциркуляторного русла слизової оболонки ясен та твердого піднебіння щурів після впливу етанолу та метакрилату. *Теорія та практика сучасної морфології* : матеріали конф., 5-7 жовт. 2016 р. Дніпро, 2016. С. 54-55.

54. Жулев Е. Н., Кочубейник А. В., Лапшин Р. Д., Мельникова Н. Б. Моделирование и лечение воспалительных заболеваний пародонта в эксперименте. *Медицинский альманах*. 2015. № 3. С. 165-166.

55. Зенович С. М., Калинина А. Г., Халилов Э. М., Панченко Л. Ф. Исследование антиоксидантных свойств унитиола при экспериментальной постнаркотической детоксикации. *Наркология*. 2004. № 4. С. 30-33.

56. Змарко Ю. К., Авдєєв О. В. Ступінь активності кислій фосфатази при експериментальному гінгівіті та за його корекції. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2014. № 1. С. 48-50.

57. Зорина О. А., Кулаков А. А., Борискина О. А., Ребриков Д. В. Соотношение патогенных представителей микробиоценоза пародонтальных карманов при разной степени тяжести пародонтита. *Акта Натура*. 2011. №2. С.101-104.

58. Зубачик В. М., Федун І. Р. Дослідження макро- і мікроелементного складу слини наркозалежних пацієнтів, хворих на хронічний генералізова-

ний пародонтит. *Вісник наукових досліджень*. 2017. № 2. С. 151-153. doi: 10.11603/2415-8798.2017.2.7857.

59. Зубачик В. М., Федун І. Р. Стан органів порожнини рота в осіб, які зловживають наркотичними речовинами : огляд літератури. *Новини стоматології*. 2015. № 3. С. 71-74.

60. Зубачик В. М., Федун І. Р. Біохімічні показники ротової рідини у наркозалежних хворих на хронічний генералізований пародонтит. *Клінічна стоматологія*. 2017. № 2. С. 9-14. doi: <https://doi.org/10.11603/2311-9624.2017.2.7741>.

61. Иванова Л. А. Коррекция микробного состава рта при дисбиозе. *Институт стоматологии*. 2011. № 1. С. 100-101.

62. Ісакова Н. М., Ісаков П. А., Киніна О. С., Закалата Т. Р. Вплив дентальної вкладки на стан мікрофлори пародонтальних кишень у пацієнтів з генералізованим пародонтитом. *Вісник морфології*. 2016. Т. 22, № 2. С. 332-335.

63. Исмаилова Ю. С., Алтаева А. Ж., Селивохина Н. А. Патоморфогенетические аспекты влияния опиатных анальгетиков на организм человека (обзор). *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2014. № 1 С. 75-77.

64. Кавушевська Н. С., Тюпка Ю. С. Дослідження антимікробної активності стоматологічних гелів на основі лізоциму. *Укр. біофармац. журнал*. 2012. № 5–6 (22–23). С. 94–97.

65. Казакова К. С., Єрошенко Г. А., Лисаченко О. Д., Єрошенко А. І. Зміни представництва мігрантних клітин слизової оболонки ясен щурів при хронічній інтоксикації етаноломом. *Світ медицини та біології*. 2015. № 3. С. 103-105.

66. Казеко Л. А., Александрова Л. Л., Довнар А. Г. Грибковая инфекция ротовой полости. Часть 2. *Медицинский журнал*. 2014. № 1. С. 21-25.

67. Казначеева М. С., Богдан А. М. Особенности зміни якісного та кількісного складу мікробіоценозу ротової порожнини залежно від дії стоматологічних засобів гігієни. *Природничий альманах*. 2019. № 1. С. 85-94. doi: 10.32999/ksu2524-0838/2019-26-8.

68. Кашафеева А. А., Хышикутиев Б. С., Железнова Е. Ф., Соловьева Т. Л. Микробный пейзаж при экспериментальном перитоните у крыс. *Бюллетень ВСНЦСО РАМН*. 2011. № 4. С. 57-58.

69. Кашівська Р. С., Мельничук Г. М., Мельничук А. С., Кирилюк А. М. Медикаментозне лікування хвороб пародонта. Групи препаратів, механізм їх дії, показання та протипоказання до використання. Частина 7. Антибіотики. *Галицький лікарський вісник*. 2014; Т. 21, № 4. С. 122-128.

70. Керницький Р. В., Гулюк А. Г., Горянова Н. О., Ульянов В. О. Особенности морфофункциональных зрушень в тканинах пародонту за умов хронічного пародонтиту і періодонтиту. *Морфологія*. 2012. № 4. С. 58-63.

71. Кишкан І.Г., Косуба Р.Б. Метилксантини: сучасний стан та перспективи застосування (огляд літератури). *Буковинський медичний вісник*. 2017. Том 21, №1(81). С. 200-204.

72. Кобеляцкий Ю. Ю. Современные аспекты использования смешанного агониста-антагониста опиоидных рецепторов налбуфина в клинической практике. *Острые и неотложные состояния в практике врача*. 2012. № 1. С. 61-64.

73. Колб Е. Л. Резорбция костной ткани стенки зубной альвеолы при апикальном периодонтите. *Актуальные вопросы экспериментальной и клинической морфологии* : матер. Респуб. науч.-практ. конф. с междунар. участием памяти проф. О. А. Голубева, 4-5 мая 2010 г. Гомель : Гомел. гос. мед. ун-т, 2010. С. 48-50.

74. Колчев А. А., Струев И. В., Ищенко Е. Н. Электровозбудимость нервно-рецепторного аппарата пульпы интактных зубов у больных опийной на-

ркоманией. *Актуальные проблемы стоматологии* : сб тр. / под ред. И. Ю. Лебеденко. М., 2002. С. 186-188.

75. Копчак О. В., Білоклицька Г. Ф., Стеченко Л. О., Кривошеєва О. І. Ультраструктурна організація тканин ясен хворих на генералізований пародонтит при кардіоваскулярній патології. *Світ медицини та біології*. 2017. № 1. С. 121-126.

76. Кордіяк О. Й. Порівняльна оцінка стану тканин пародонту щурів при метаболічному ацидозі та його медикаментозній корекції. *Вісник проблем біології і медицини*. 2011. Т. 2, вип.3. С. 99-101.

77. Король М. Д., Силенко Ю. І., Хребор М. В. Ортопедичні методи лікування хворих із патологією тканин пародонту : навч. посіб. Полтава, 2010. 128 с.

78. Костенко Є. Я., Форос А. І. Аналіз змін стоматологічного статусу в пацієнтів з наркотичною залежністю. *Современная стоматология*. 2016. № 2. С. 120-123.

79. Коцарь Е. В., Радченко О. И., Тодарюк Д. Г., Голубка О. В., Масалова А. В. Гнойно-воспалительные процессы, обусловленные *Staphylococcus aureus*: возможность их комплексного лечения антибиотиком с бактериофагом. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2017. № 2. С. 17-20.

80. Кравченко Л. С., Бас Н. О. Зміни біохімічних та імунологічних показників факторів захисту ротової рідини при захворюваннях слизової оболонки порожнини рота. *Український стоматологічний альманах*. 2011. № 6. С. 38-42.

81. Краснова Е. А., Деньга О. В. Влияние остеовита на развитие экспериментального кариеса у крыс. *Таврический медико-биологический вестник*. 2011. Т. 14, № 4, ч. 1. С. 96-98.

82. Кривенко Л. С. Експериментальне дослідження морфологічних змін тканин ротової порожнини при моделюванні атопічного процесу у тварин. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017. Т. 3, № 4. С. 46-49.

83. Крисенко О. В., Скляр Т. В., Воронкова О. С., Сырокваша О. А. Особливості складу мікробних асоціацій та стійкості до антибіотиків мікробіоти ротової порожнини. *Мікробіологія і біотехнологія*. 2014. № 1. С. 35-44. doi.org/10.18524/2307-4663.2014.1(25).48199.

84. Кувшинов А. В., Наумович С. А., Плавский В. Ю. Антимикробная фотодинамическая терапия: преимущества, недостатки и перспективы развития. *Современная стоматология*. 2020. № 1. С. 1-16.

85. Кувшинов А. В., Сугак Н. К. Морфологическое обоснование применения метода фотодинамической терапии для лечения заболеваний пародонта. *Медицинский журнал*. 2007. № 2. С. 57-60.

86. Кузенко Є. В., Романюк А. М. Запальні захворювання пародонта: патогенез та морфогенез : монографія. Суми : СДУ, 2016.137 с.

87. Кузенко Є. В., Романюк А. М., Карпенко Л. І. Морфологічні зміни у тканинах пародонту при запаленні. *Український морфологічний альманах*. 2013. Т. 11, № 2. С. 58-60.

88. Кулигіна В. М., Тепла Т. О., Король А. П. Експериментальне обґрунтування методу комплексного лікування захворювань пародонту при ураженні міжхребцевих дисків шийного відділу. *Вісник морфології*. 2016. Т. 22, № 2. С. 258-264.

89. Лабунець А. І., Тюпка Т. І., Ларяновська Ю. Б. Вплив мелатоніну на морфологічний стан м'яких тканин пародонту при їх експериментальному запаленні. *Таврический медико-биологический вестник*. 2012. Т. 15, № 3, ч. 1. С. 183-185.

90. Лебедев Д. В. Микробиоценозы полости рта у больных генерализованным пародонтитом, способ диагностики и коррекции : дис. ... канд. мед. наук : 03.02.03. Москва : Москов. мед. акад., 2011. 120 с.

91. Леванда Л. І., Опанасенко М. С., Терешкович О. В., Конік Б. М. Побічна дія лікарських засобів як фактор ускладненого перебігу периопераційного періоду. *Український пульмонологічний журнал*. 2017. № 2. С. 39-44.

92. Лихванцев В. В., Гребенчиков О. А., Шапошников А. А., Борисов Л. Ю. Фармакологическое прекондиционирование: роль опиоидных пептидов. *Общая реаниматология*. 2012. Т. 8, № 3. С. 51-55.

93. Логаш М. В. Деякі аспекти історії опіатів в контексті сучасних проблем наркозалежності. *Світ медицини та біології*. 2013. № 4. С. 125-127.

94. Логаш М. В. Патоморфологічні зміни печінки щура під впливом опію іду на мікроструктурному рівні. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016. № 2. С. 177-184.

95. Лукоянова Т. В., Булгаков В. С., Царев В. Н. Оптимизация лечения и профилактики воспалительных заболеваний полости рта с помощью этидроновой кислоты. *Человек и лекарство* : сб. материалов конгр., 12-16 апр. 2010 г. М., 2010. С. 172-173.

96. Лушникова Е. Л., Бакулин И. И. Ультраструктурный анализ слизистой оболочки десны при хроническом воспалении. *Бюл. Сиб. отд. РАМН*. 2008. № 6. С. 125-131.

97. Лушникова Е. Л., Непомнящих Л. М., Оскольский Г. И., Юркевич Н. В. Ультраструктура эпителия десны при хроническом гингивите. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2011. Т. 152, № 11. С. 572-576.

98. Любченко О. В., Северин Л. В. Вплив препаратів антибактеріальної дії на показники мінералізації кісткової тканини альвеолярного відростка на тлі карієсогенного раціону у експериментальних тварин. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2017. Т. 17, № 4, ч. 2. С. 71-75.

99. Магомедгаджиев Б. Г., Шахназаров М.А., Расулов М.Т. Сравнительная морфологическая оценка эффективности использования перфторана в комплексе лифотропной антибактериальной терапии на регенерацию костной ткани нижней челюсти. *Российский стоматологический журнал*. 2009. №1. С. 13-15.

100. Майборода Ю. Н., Гоман М. В., Хорев О. Ю. Влияние препарата «Мексидол» на состояние перекисного окисления липидов и антиоксидант-

ную активность слюны у больных пародонтитом на фоне гипотиреоза. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2014. № 4. С. 74-78.

101. Макеев М. К. Стоматологический статус наркозависимых пациентов: клинико-эпидемиологическое исследование : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.14. Москва : Первый МГМУ имени И. М. Сеченова, 2013. 24 с.

102. Маланчук В. А., Бродецкий И. С. Комплексное лечение больных остеомиелитом челюстей на фоне наркотической зависимости. *Вестник ВГМУ*. 2014. Т. 13, № 2. С. 115-123.

103. Манак Т. Н. Микрофлора полости рта и ее роль в развитии заболеваний периодонта. *Стоматологический журнал*. 2012. № 3. С. 178-181.

104. Матвійків Т. І. Ультраструктурні зміни епітелію ясен хворих на генералізований пародонтит в динаміці терапії. *Хірургія Донбасу*. 2017. Т. 6, № 2. С. 40-44.

105. Матешук-Вацеба Л. Р., Бекесевич А. М., Олійник І. Ю., Зінько А. В. Вплив тривалого введення опіюїду на ультраструктурну організацію білої речовини головного мозку в експерименті. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2018. Т. 3, № 6. С. 31-35.

106. Матисова Е. В., Крамарь В. С., Дмитриенко С. В., Крамарь В. О. Микроэкология полости рта и ее роль в развитии стоматологических заболеваний : монография. Волгоград : ВолГМУ, 2010.

107. Мачоган В. Р. Особливості структурної характеристики пародонта щурів при експериментальному пародонтиті. *Вісник наукових досліджень*. 2015. № 1. С. 123-126.

108. Мачоган В. І., Волков К. С., Єрошенко Г. А. Морфофункціональна характеристика пародонту щурів. *Світ медицини і біології*. 2011. № 2. С. 31-33.

109. Мельник А. Л., Довга І. М., Христян Г. Є., Радченко О. О. Інтегральна характеристика інфекційно-запальних захворювань порожнини рота. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2015. Т. 14, № 1. С. 215-220.
110. Меркулов Г. А. Курс патологогистологической техники. Изд. 5-е, испр. и доп. Л. : Медицина, Ленингр. отд., 1969. 406 с.
111. Миникеев И. М., Ким С. А., Рагимова Т. М., Майбородин И. В. Слизистая оболочка полости рта при экспериментальной хронической почечной недостаточности. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2013. № 4. С. 439-445.
112. Надымова И. А. Диагностика и лечение ранних проявлений патологии полости рта у подростков при героиновой наркомании : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21. Екатеринбург : Урал. гос. мед. ун-т, 2006. 22 с.
113. Національний звіт за 2017 рік щодо наркотичної ситуації в Україні (за даними 2016 року). Поглиблений огляд наркоситуації в Україні / ДУ «Український моніторинговий та медичний центр з наркотиків та алкоголю МОЗ України». Київ, 2017. 175 с.
114. Ніконов А. Ю., Омельченко О. А., Ковальчук Ю. А., Сергієнко М. О. Дослідження слизової оболонки ясен при відновленні дефектів зубних рядів штамповано-паяними конструкціями з нержавіючої сталі. *Медицина сьогодні і завтра*. 2015. № 3. С. 30-34.
115. Ноздрачев А. Д., Поляков Е. Л. Анатомия крысы. (Лабораторные животные). СПб : Лань, 2001. 463 с.
116. Олійник П. В. Визначення переліку наркотичних аналгетиків для забезпечення населення в умовах надзвичайних ситуацій. *Фармацевтичний журнал*. 2015. № 3. С. 15-19.
117. Онисько І. О., Фітькало О. С., Онисько Р. М., Пальтов Є. В. Мікроструктура ясен в нормі та на ранніх стадіях розвитку інсулінозалежного цукрового діабету. *Новини стоматології*. 2012. № 1. С. 51-54.

118. Онисько І. О., Онисько Р. М., Маєвський О. Є. Мікроструктурні зміни в язиці, викликані впливом малих доз опіюїду протягом 70 і 84 діб (експериментальне дослідження). *Український морфологічний альманах*. 2013. Т. 11, № 2. С. 72-76.
119. Онисько Р. М., Пальтов Є. В., Фік В. Б., Вільхова І. В., Кривко Ю. Я., Якимів Н. Я., Фітькало О. С. Спосіб моделювання фізичної опіюїдної залежності у щурів. URL: <http://uapatents.com/4-76564-sposib-modelyuvannya-fizichno-opioidno-zalezhnosti-u-shhuriv.html> (дата звернення: 12 лист. 2010 р.).
120. Оправин А. С., Ишеков Н. С., Кузьмина Л. Н., Егулемова М. В. Стоматологический аспект влияния психоактивных веществ на организм подростков. *Экология человека*. 2013. № 3. С. 95-100.
121. Пальтов Є. В., Ковалишин О. А., Фік В. Б., Подолук М. В. Динаміка патоморфологічних змін в шарах сітківки через двохтижневий опіюїдний вплив з подальшою відміною опіюїду та чотирьохтижневою корекцією в експерименті. *World Science*. 2019. Vol. 2, No 11. P. 34-39. doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30112019/6774.
122. Пальтов Є. В., Кривко Ю. Я., Томашова С. А., Вільхова І. В. Стан мікроструктурної організації м'яких тканин пародонту у білих щурів в нормі та їх зміна на різних етапах перебігу експериментального стрептозо-тоцинового цукрового діабету. *Вісник Сумського державного університету*. 2006. № 2. С. 36-43.
123. 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 опіюїдного впливу. Патент на корисну модель № 76565. 2013 січ 10.
124. Панченко А. В., Матисова Е. В. Система взаимоотношений пародонтопатогенных представителей в микробиоценозе полости рта при па-

родонтите. *XV Регион. конф. мол. исслед. Волгоградской области*, 9-12 нояб. 2010 г. Волгоград, 2010. С. 49-51.

125. Парин С. Б., Ветюгов В. В., Бахчина А. В., Полевая С. А. Роль эндогенной опиоидной системы в управлении variability сердечного ритма в контексте когнитивных нагрузок разного уровня. *Клиническая медицина*. 2014. Т. 6, № 4. С. 116-126.

126. Паталаха О. В., Лоскутова І. В. Комплексне лікування генералізованого пародонтиту в наркозалежних хворих на токсичний гепатит. *Вісник наукових досліджень*. 2018. № 2. С. 103-109. doi.org/10.11603/2415-8798.2018.2.9089.

127. Пляцок М. С. Взаємозв'язок здоров'я та вживання наркотиків. *Матеріали XLVI наук.-техн. конф. підрозділів ВНТУ*, Вінниця, 2017 р. URL: conferences.vntu.edu.ua/index.php/all-hum/all-hum2017/paper/view/2620 (дата звернення: 20 груд. 2020 р.).

128. Подгаецкая О. Е., Шнайдер С. А. Этиология и патогенез хронического генерализированного пародонтита. *Буковинський медичний вісник*. 2007. Т. 11, № 31. С. 127-130.

129. Поліщук О. В. Гістологічне дослідження результатів профілактики і лікування експериментального пародонтиту у поєднанні з дисбіозом кишечника. *Вісник стоматології*. 2014. № 2. С. 5-9.

130. Портянко Т. В. Роль мікрофлори у виникненні запальних захворювань пародонту в котів. *Вісник Полтавської державної аграрної академії*. 2012. № 1. С. 196-197.

131. Потап Е. В., Кускова Т. М., Кутькина А. А., Суравицкая О. Е. Частота выделения гемолизующей кишечной палочки (*E. coli* hly+) и ее влияние на бифидобактерии в анализах на дисбактериоз. *Материалы II Нац. конгр. бактериологов*. 2016. Т. 6, № 3. С. 97-98.

132. Превар А. П., Крижановська А. В., Радіонов В. О., Мруг В. М. Аналіз моніторингового дослідження антибіотикорезистентності збудників

гнійно-запальних процесів м'яких тканин. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2018. Т. 22, № 2. С. 285-288. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(2)-10.

133. Пупін Т.І., Немеш О.М., Гонта З.М., Шилівський І.В., Мороз К.А., Бумбар О.І. Сучасні аспекти лікування генералізованого пародонтиту в осіб із соматичною патологією. *Запоріжський медичний журнал*. 2020. Том 22, №1(118). С. 122 – 128.

134. Радомський В. Т., Серьогіна Н. М., Остапенко І. Є. Досвід застосування налбуфіну при проведенні променевої терапії метастазів у кістки. *Український медичний альманах*. 2014. Т. 17, № 3. С. 82-84.

135. Різник Ю. Б. Вплив ендотеліну-1 - маркера дисфункції ендотелію на стан мікродинаміки тканин пародонту при генералізованому пародонтиті. *Современная стоматология*. 2015. Т. 4, № 78. С. 38-41.

136. Романенко О. Г. Морфологічні зміни в слизовій оболонці ясен у щурів з експериментальним гастродуоденітом. *Медичні перспективи*. 2012. Т. 17, № 4. С. 34-38.

137. Ромейс Б. Микроскопическая техника. М. : Медицина, 1953. С. 71-72.

138. Рубникович С. П., Владимирская Т. Э., Швед И. А., Веялкина Н. Н. Метод моделирования экспериментального периодонтита у животных. *Медицинский журнал*. 2011. № 1. С. 97-101.

139. Рубникович С. П., Майзет А. И. Экспериментальное обоснование применения магнитофототерапии в комплексном лечении пациентов с частичной вторичной адентией и болезнями периодонта. *Военная медицина*. 2016. № 1. С. 85-97.

140. Рудава С. І. Соціально-економічні проблеми наркоманії в Україні та її вплив на здоров'я людини. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2018. Т. 22, № 4. С. 752-759. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(4)-31.

141. Савельєва Н. М. Роль мікрофлори в ініціації захворювань пародонта. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2018. Т. 3, № 7. С. 234-237. doi: 10.26693/jmbs03.07.234.
142. Савельєва Н. М., Соколова І. І., Герман С. І., Томіліна Т. В. Імунологічні аспекти генералізованого пародонтиту (огляд літератури). *Вісник наукових досліджень*. 2018. № 2. С. 110-115. doi 10.11603/2415-8798.2018.2.9122.
143. Савенко І. А. Морфофункціональне состояние селезенки при воспалении на фоне введения селективного блокатора к-опиоидных рецепторов норбиналторфимина. *Актуальні проблеми сучасної медицини : матеріали ІІ (63) Міжнар. конгр. студентів і молодих вчених, 4–6 лист. 2009 р. Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2009. № 3. С. 382.
144. Самойленко А.В., Горшкова А.Є. Порівняльна характеристика лікування пацієнтів хворих на хронічний генералізований пародонтит на тлі зниження антиоксидантного захисту організму. *Сучасна стоматологія*. 2020. №1. С. 54 – 59.
145. Самойленко А. В., Макарович А. Ю. Локальна патогенетична терапія генералізованого пародонтиту. *Новини стоматології*. 2002. № 1. С. 27-28.
146. Самойлова О. П., Молоков В. Д., Шурыгин М. Г., Шурыгина И. А. Экспериментальные модели, воспроизводящие заболевания пародонта. *Новосибирский медицинский журнал*. 2014. № 5. С. 13-18.
147. Семенюк Г. Д., Мельничук Г. М., Макаренко О. А. Динаміка показників дисбіозу ротової порожнини у хворих на генералізований пародонтит на тлі комплексного лікування. *Вісник стоматології*. 2014. № 4. С. 26-30.
148. Сердюк О. О., Базима Б. О. Молодь та наркотики – 2018: За результатами соціологічного моніторингу розповсюдження хімічних та нехімічних форм залежності серед молоді м. Харкова 1995-2018 років :

[наук. звіт] / МВС України, Харків. нац. ун-т внутр. справ. Харків : ХНУВС, 2019. 47 с.

149. Силенко Г. Я., Литвиненко Н. В., Пінчук В. А., Кривчун А. М., Пурденко Т. Й. Застосування ламотриджинів в терапії нейропатичних больових синдромів. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014. Т. 3, вип. 2. С. 191-194.

150. Січкоріз Х. А. Зміни мікробіоценозу ротової порожнини при захворюваннях пародонта на тлі хронічного гепатиту С. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018. Т. 2, вип. 4. С. 348-352. doi: 10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-348-352.

151. Скрипников П. М., Силенко Ю. І., Хребор М. В. Ортопедичні методи у лікуванні хвороб тканин пародонту : навч. посіб. Полтава, 2010. 128 с.

152. Слинько Ю. А., Губина-Вакулик Г. И., Рябоконт Е. Н., Соколова И. И. Морфофункциональные особенности строения эпителия десны крыс при разном двигательном режиме их матерей в период вынашивания. *Український стоматологічний альманах*. 2013. № 6. С. 6-9.

153. Смірнова І. В., Клименко В. І., Трубка І. О. Організація профілактики поширених хвороб порожнини рота на первинному рівні серед населення працездатного віку : метод. рек. Київ, 2015. 31с.

154. Соколова І. І., Соколова Н. М., Савельєва Н. М. Особливості надання стоматологічної допомоги та професійного спілкування з хворими на наркоманію. *Клінічна стоматологія*. 2015. № 2. С. 77-82.

155. Струев И. В. Патогенетическое обоснование комплекса диагностических и лечебно-профилактических мероприятий при стоматологической реабилитации больных опийной наркоманией : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.16. Омск : Омская гос. мед. акад., 2006. 347 с.

156. Судаков С. К. Разработка новых средств лечения наркоманий путем воздействия на периферические опиоидные рецепторы. *Психофарма-*

кология и биологическая наркология : материалы III съезда фармакологов России. 2007. Т. 7, № 2. С. 1968-1969.

157. Твердохліб Н. О., Шульгай А. Г. Структурна перебудова кровосного русла слизової оболонки порожнини рота при експериментальній механічній жовтяниці. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2013. Т. 12, № 3. С. 6-11. doi: org/10.24061/1727-0847.12.3.2013.1.

158. Тимофеев А. А., Дакал А. В. Микрофлора патологических очагов у больных с одонтогенными абсцессами и флегмонами, отягощенными наркоманией. *Современная стоматология*. 2009. № 3. С. 91-95.

159. Тимофеев А. А., Дакал А. В., Кишковская Е. Н. Клиническое течение одонтогенных воспалительных заболеваний челюстей и мягких тканей у больных наркоманией. *Современная стоматология*. 2009. № 1. С. 94-98.

160. Тимченко Л. Д., Волкова Н. Ю., Гандрабура Н. И. Качественный и количественный состав микроорганизмов кишечника белых лабораторных крыс. *Естествознание и гуманизм*. 2006. Т. 3, № 1. С. 112-114.

161. Ткач С. М., Онищук Л. О., Балабанцева Г. П., Чичула Ю. В. Побічні ефекти різних медикаментів на шлунково-кишковий тракт. *Медична наука України*. 2015. Т. 11, № 1-2. С. 99-104.

162. Токмакова С. И., Луницына Ю. В. Клиническое течение воспалительных заболеваний полости рта у больных опийной наркоманией в зависимости от стажа употребления психотропных веществ. *Проблемы стоматологии*. 2013. № 6. С. 8-11.

163. Токмакова С. И., Луницына Ю. В. Особенности стоматологического статуса больных опийной наркоманией. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2014. № 1. С. 130-135.

164. Тончева Е. Д. Біоплівка в стоматології. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2015. Т.15, № 4. С. 338-343.

165. Тунгушбаева З. Б., Шыныбекова Ш. С. Коррекция тагансорбен-том морфологических изменений в ультраструктурной организации десны. *Успехи современного естествознания*. 2014. № 3. С. 200-201.
166. Уйба В. В., Криворотов Д. В., Забелин М. В., Радилов А. С. Антагонисты опиоидных рецепторов. От настоящего к будущему. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2018. Т. 20, № 3. С. 356-370.
167. Уманський С. В. Особливості патогенезу травматичної хвороби при опіоїдній наркоманії (експериментальне дослідження) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.04. Донецьк : Донец. держ. мед. ун-т ім. М. Горького, 2007. 20 с.
168. Федун І. Р., Зубачик В. М. Ефективність лікування генералізованого пародонтиту у наркозалежних хворих. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2018. Т. 18, № 2. С. 215-217.
169. Федун І. Р. Патоморфологічні зміни в яснах наркозалежних пацієнтів із дистрофічно-запальними захворюваннями тканин пародонта. *Клінічна стоматологія*. 2018. № 4. С. 31-35.
170. Федун І. Р., Зубачик В. М. Структура та клінічна оцінка захворювань тканин пародонту у наркозалежних пацієнтів. *Світ медицини та біології*. 2018. № 3. С. 124-138. doi 10.26724/2079-8334-2018-3-65-124-128.
171. Федун І.Р., Фурдичко А.І., Ільчишин М.П., Баріляк А.Я., Ган І.В., Возний О.В. Вплив наркозалежності на патологію порожнини рота та особливості надання стоматологічної допомоги наркозалежним хворим (огляд літератури). *Запорізький медичний журнал*. 2020. Т. 22, №6(123). С. 858-864. DOI: 10.14739/2310-1210.2020.6.218473
172. Фесенко У. А. Место опиоидов в лечении боли. *Здоров'я України*. 2013; 33-5. URL: health-ua.com/pics/pdf/ZU_2013_Hirurg_1/33-35.pdf (дата звернення: 21 лютого 2021 р.).
173. Фік В.Б. Морфологія тканин пародонта щурів при шеститижне-вій дії опіюду. *Світ медицини та біології*. 2018. №4 (66). С.218-222.

174. Фік В.Б., Дмитрів Г.М., Пальтов Є.В. Субмікроскопічні зміни пародонта при моделюванні хронічного опіюючого впливу впродовж десяти тижнів та медикаментозній корекції. *Буковинський медичний вісник*. 2020. №1 (93), том 24. С.152-157.
175. Фік В. Б., Ковалишин О.А., Пальтов Є.В. Особливості субмікроскопічної організації епітелію слизової оболонки ясен при дії опіюючого 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.
176. Фік В.Б., Ковалишин О.А., Пальтов Є.В., Кривко Ю.Я. Ультроструктура тканин пародонта наприкінці другого тижня експериментального опіюючого впливу. *World science*. 2019. №8 (48), Vol. 2. С. 51-53.
177. Фік В.Б., Кривко Ю.Я., Пальтов Є.В. Мікроструктурні зміни тканин пародонта за умов дії опіюючого анальгетика на ранніх термінах. *Буковинський медичний вісник*. 2018. №1 (85), Т. 22. С.141-148.
178. Фік В.Б., Пальтов Є.В. Електронномікроскопічні дослідження пародонту при шеститижневому опіюючому 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.
179. Фік В.Б., Пальтов Є.В. Морфометрична характеристика компонентів слизової оболонки ясен щурів при дії опіюючого, його відміні та за умов медикаментозної корекції. *Буковинський медичний вісник*. 2020. №3 (95), том 24. С. 128-133.
180. 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.

181. Фік В.Б., Пальтов Є.В., Дмитрів Г.М., Кривко Ю.Я. Тканини пародонта на ультраструктурному рівні за умов восьми тижневого впливу опію. *Вісник проблем біології та медицини*. – 2019. – № 3 (152). – С. 311-314.

182. Фік В.Б., Пальтов Є.В., Кривко Ю.Я. Морфологічна картина тканин пародонтального комплексу при чотирьохтижневій дії опію 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.

183. Фік В.Б., Пальтов Є.В., Кривко Ю.Я. Ультраструктурна організація пародонта при чотирьохтижневій дії опію анальгетика. *Science Review*. 2019. № 7 (24). С. 3-8.

184. Фік В.Б., Пальтов Є.В., Масна З.З., Кривко Ю.Я. Мікроскопічні зміни тканин пародонтального комплексу через вісім тижнів дії опію 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.

185. Фік В.Б., Пальтов Є.В., Масна З.З., Кривко Ю.Я. Мікроскопічна картина епітелію ясен та мікробний склад ротової порожнини при короткотривалій дії опію. 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.

186. Фік В.Б., Пальтов Є.В., Масна З.З., Кривко Ю.Я. Морфологічна оцінка пародонту при дії опію на ранніх термінах. Індивідуальна 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.

187. 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 довтня 2019. Тернопіль, 2019. С. 180-181.
188. 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, С.34-39.
189. 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. – № 8 (38), Vol. 1. – С. 18-22.
190. 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.*
191. 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. № Вип. 3 (157). С. 213-216.
192. Фік В.Б., Челпанова І.В., Пальтов Є.В., Ковалишин О.А. Електронномікроскопічні дослідження тканин пародонта щура в нормі. *Морфологія*. 2019. № 2 (13). С.76-80.
193. Фітькало О. С. Прогностичні можливості формування терапевтичних ремісій у хворих, залежних від опіоїдів. *Львівський медичний часопис*. 2012. Т. 18, вип. 1. С. 34-37.

194. Фурса А. А., Земляной А. Б. Особенности развития острых гнойных заболеваний мягких тканей у больных с диссоциальным типом поведения. *Инфекции в хирургии*. 2010. Т. 8, № 2. С. 87-92.
195. Фурсова А. Д., Воложин А. И., Смирнов А. В. Диагностическое значение определения концентрации секреторного иммуноглобулина в ротовой жидкости у лиц, принимающих наркотики опийного ряда. *Cathedra*. 2007. Т. 6, №4. С 57-58.
196. Хавалкина Л. М., Пронина Е. Н. Морфологическая характеристика десны у интактных крыс. *Вісник проблем біології і медицини*. 2011. Т. 2, вип. 2. С. 279-282.
197. Хафизов Р. Г., Хафизова Ф. А., Малышев Н. В., Фасахов А. Р. Патоморфологические процессы и элементы поражения при заболеваниях слизистой оболочки полости рта : учеб.-метод. пособ. Казань : Изд-во Казан. ун-та, 2019. 54 с.
198. Холодняк О. В. Індексна оцінка гігієни порожнини рота і стану пародонта та характеру периферійного кровообігу при локалізованому ураженні тканин пародонтального комплексу в осіб молодого віку. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2015. Т.15, вип. 3. С. 63-66.
199. Цымбалов Э. Е., Марков И. И. Морфофункциональные особенности путей гемолимфоциркуляции в пародонте. *Морфология*. 2006. № 5. С. 89-90.
200. Черета В. В., Петрушанко Т. О. Застосування нових діагностичних методів у прогнозуванні ризику виникнення запальних захворювань пародонта. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2015. Т., № 2. С. 74-78.
201. Черемісіна В. Ф. Зміни функціональної активності тромбоцитів у щурів при експериментальному порушенні стану сполучної тканини пародонта. *Zaporozhye medical journal*. 2018. Vol. 20, No 4. P. 553-556.
202. Черемісіна В. Ф., Жемела О. Д., Гученко Г. П. Стан вільнорадикальних процесів та системи антиоксидантного захисту сполучної тканини

пародонта у кролів при гідрокортизованому пародонтиті. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2018. Т. 18, вип. 3. С. 190-193.

203. Черкасова О. В. Ультраструктура ясен у пацієнтів з генералізованим пародонтитом та супутньою есенціальною артеріальною гіпертензією за умов їх комплексного лікування. *Український морфологічний альманах*. 2012. Т. 10, № 2. С. 169-174.

204. Чернов Д. В., Комок О. А., Шмат С. М., Пивоваров М. Ю., Шмат Р. С. Деякі аспекти лікування остеомієліту щелепних кісток в осіб з імунодефіцитними станами. *Медичні перспективи*. 2010. Т. 15, № 2. С. 72-75.

205. Чорній Н. В. Бактеріологічний спектр вмісту ясенних борозен та пародонтальних кишень у хворих на хронічний панкреатит. *Буковинський медичний вісник*. 2012. Т. 16, № 1. С. 96-99. doi: <https://doi.org/10.24061/219296>.

206. Чуйкина О. В., Королева Н. В. Перснстентные свойства условно-патогенных микроорганизмов в биоценозе полости рта. *Материалы научной конференции, посвященной 125-летию со дня рождения А. А. Ухтомского*. Волгоград, 2001. С. 91.

207. Шманько В.В., Котик М. І., Микитів М. В. Сучасні підходи до лікування хвороб пародонта і слизової оболонки порожнини рота. *Вісник наукових досліджень*. 2015. № 4. С. 71-74. <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2015.4.5649>.

208. Шнайдер С. А. Морфогенез експериментального хронічного пародонтиту. *Морфологія*. 2011. Т. 5, № 1. С. 38-41. doi: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2011.1.38-41>.

209. Шнайдер С. А. Особливості відновлення тканин пародонту після моделювання пародонтиту. *Вісник морської медицини*. 2011. № 3. С. 88-91.

210. Шнайдер С. А., Ульянов В. О. Роль радіаційно-індукованої нестабільності геному в патоморфозі хронічного пародонтиту. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2011. № 1. С. 89-93.

211. Штарёва Д. М., Ращенко А. И. Анальгетическая активность нового производного морфолиоэтилимидазо бензимидазола. *Вестник ВолгГМУ. Прил.* 2013. С. 152-153.
212. Щерба В. В., Мачоган В. Р., Небесна З. М., Корда М. М. Мікроскопічні зміни структурних компонентів пародонту щурів за умови пародонтиту на тлі гіпотиреозу. *Вісник проблем біології і медицини.* 2019. Вип. 3. С. 314-319. doi 10.29254/2077-4214-2019-3-152-314-319.
213. Юрженко А. В. Вплив кораргіну на мікрофлору ротової порожнини хворих на генералізований пародонтит. *Вісник наукових досліджень.* 2016. № 2. С. 57-58. doi 10.11603/2415-8798.2016.2.6698.
214. Якунич А. М. Особливості діагностики, клінічного перебігу та лікування сепсису у хворих-наркоманів : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.03. Запоріжжя : Запоріз. мед. акад. післядиплом. освіти, 2008. 23 с.
215. Abdelaleem S. A., Hassan O. A., Ahmed R. F., Zenhom N. M. Tramadol Induced Adrenal Insufficiency: Histological, Immunohistochemical, Ultrastructural, and Biochemical Genetic Experimental Study. *Journal of Toxicology.* 2017. Vol. 2017. P. 9815853. doi.org/10.1155/2017/9815853.
216. Abdel-Ghany R., Nabil M., Abdel-Aal M., Barakat W. Nalbuphine could decrease the rewarding effect induced by tramadol in mice while enhancing its antinociceptive activity. *European Journal of Pharmacology.* 2015. Vol. 758. P. 11-15. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.03.062.
217. Abràmoff M. D., Magalhães P. J., Ram S. J. Image processing with Image. *Journal of Biophotonics.* 2004. Vol. 11, No 7. P. 36-42.
218. Adlerberth I., Bültzingslöwen I., Wold A. E., Dahlén G., Jontell M. Oral and intestinal microflora in 5-fluorouracil treated rats, translocation to cervical and mesenteric lymph nodes and effects of probiotic bacteria. *Oral Microbiology and Immunology.* 2003. Vol. 18, No 5. P. 278-284. doi: 10.1034/j.1399-302x.2003.00075.x.

219. Aghili H., Moghadam M. G., Yassaei S., Fattahi Meybodi A. R., Ali Tabatabaei S. M. Effect of tramadol at different doses on orthodontic tooth movement and bone resorption in rats. *Dental Research Journal*. 2013. Vol. 10, No 3. P. 337-342.
220. Aimetti M. Nonsurgical periodontal treatment. *International Journal of Esthetic Dentistry*. 2014. Vol. 9, No 2. P. 251-267.
221. Akhgari M., Mobaraki H., Etemadi-Aleagha A. Histopathological study of cardiac lesions in methamphetamine poisoning-related deaths. *DARU. Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017. Vol. 25, No 1. P. 5. doi: 10.1186/s40199-017-0170-4.
222. Akulvar S. L., Kurhade A. M., Saoji A. M. Haemolytic Escherichia coli in etiopathogenesis of pyelonephritis in rats-an experimental study Indian. *Indian Journal of Pathology & Microbiology*. 1997. Vol. 40, No 1. P. 47-51.
223. Alzoubi K. H., Khabour O. F., Tashtoush N. H., Al-Azzam S. I., Mhaidat N. M. Evaluation of the effect of pentoxifylline on sleep-deprivation induced memory impairment. *Hippocampus*. 2013. Vol. 23, No 9. P. 812-819.
224. Arora P. C., Ragi K. G. S., Arora A., Gupta A. Oral Health Behaviour and Treatment Needs among Drug Addicts and Controls in Amristar District: A Case-controlled Study. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*. 2019. Vol. 10, No 2. P. 201-206. doi: 10.4103/jnrp.jnrp_309_18.
225. Atabek M. E., Kurtoglu S., Selver B., Baykara M. Effectiveness of pentoxifylline on the cross-sectional area of intima media thickness and functions of the common carotid artery in adolescents with type 1 diabetes. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2011. Vol. 24, No 11-12. P. 945-951. doi: 10.1515/jpem.2011.199.
226. Attia J. Z., Kamel M. Y., Yousef R. K. Safety of nalbuphine on neural tissues of rats and its efficacy in the treatment of acute herpetic pain in children with acute lymphoblastic leukemia. *Research and Opinion in Anesthesia & Intensive Care*. 2015. Vol. 2. P. 89-95.

227. Awadalla E. A., Salah-Eldin A. E. Molecular and histological changes in cerebral cortex and lung tissues under the effect of tramadol treatment. *Bio-medicine Pharmacotherapy*. 2016. Vol. 82. P. 269-280.
228. Bacher A., Eggenesperger E., Koppensteiner R., Mayer N., Klimscha W. Pentoxifylline attenuates the increase in whole blood viscosity after transfusion. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2005. Vol. 49, No 1. P. 41-46. doi: 10.1111/j.1399-6576.2004.00547.x.
229. Backer D. G. Natural pathogens of laboratory mice, rats and rabbits and their effects on research. *Clinical Microbiology Reviews*. 1998. Vol. 11, No 2. P. 231-266. doi: 10.1128/CMR.11.2.231.
230. Balli U., Cetinkaya B. O., Keles G. C. Keles Z. P. Assessment of MMP-1, MMP-8 and TIMP-2 in experimental periodontitis treated with kaempferol. *Journal of Periodontal & Implant Science*. 2016. Vol. 46, No 2. P. 84-95. doi: 10.5051/jpis.2016.46.2.84.
231. Banthia R., Gupta S., Banthia P., Singh P. Is periodontal health a predictor of drug-induced gingival overgrowth? A cross-sectional study. *Dental Research Journal*. 2014. Vol. 11, No 5. P. 579-584.
232. Barca E., Cifcibasi E., Cintan S. Adjunctive use of antibiotics in periodontal therapy. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*. 2015. Vol. 49, No 3. P. 55-62. doi: 10.17096/jiufd.90144.
233. Barnett M. L., Olenski A. L., Jena A. B. Opioid-prescribing patterns of emergency physicians and risk of long-term use. *The New England Journal of Medicine*. 2017. Vol. 376, No 7. P. 663-673. doi: 10.1056/NEJMsa1610524.
234. Bascones-Martinez A., Mattila R., Gomez-Font R., Meurman J. H. Immunomodulatory drugs: Oral and systemic adverse effects. *Medicina Oral, Patología Oral Y Cirugía Bucal*. 2014. Vol. 19, No 1. P. 24-31. doi: 10.4317/medoral.19087.
235. Batig V.M. Long-term results of complex treatment with chronic generalized periodontitis and a predominance of the sympathetic autonomic

nervous system. *German Science Herald*. 2019 No4. P. 14-19
DOI:10.19221/201943

236. Beck T. C., Hapstack M. A., Dix T. A. Therapeutic Potential of Kappa Opioid Agonists. *Pharmaceuticals* (Basel). 2019. Vol. 12, No 2. P. 95. doi: 10.3390/ph12020095.

237. Bedene A., van Dorp E. L. A., Faquih T., Cannegieter S. C. Causes and consequences of the opioid epidemic in the Netherlands: a population-based cohort study. *Scientific Reports*. 2020. Vol. 10, No 1. P. 15309. doi: 10.1038/s41598-020-72084-6.

238. Béliveau A., Castilloux A.-M., Tannenbaum C., Vincent Ph. Predictors of long-term use of prescription opioids in the community-dwelling population of adults without a cancer diagnosis: a retrospective cohort study. *CMAJ OPEN*. 2021. Vol. 9, No 1. P. E96-E106. doi: <https://doi.org/10.9778/cmajo.20200076>.

239. Bharti V., Bansal C. Drug-induced gingival overgrowth: the nemesis of gingiva unravelled. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2013. Vol. 17, No 2. P. 182-187. doi: 10.4103/0972-124X.113066.

240. Bobic A. G., Craioiu S., Pascu R. M., Croitoru I. C. Experimental animal model in a histological study of drug-induced gingival overgrowth. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. 2016. Vol. 57, No 3. P. 1003-1010.

241. Bogacz M., Morawiec T., Smieszek-Wilczewska J., Janowska-Bogacz K. Evaluation of Drug Susceptibility of Microorganisms in Odontogenic Inflammations and Dental Surgery Procedures Performed on an Outpatient Basis. *BioMed Research International*. 2019. Vol. 2019. P. 2010453. doi: 10.1155/2019/2010453.

242. Borges M. A., de Figueiredo L. C., de Brito R. B. Microbiological composition associated with vitamin D receptor gene polymorphism in chronic periodontitis. *Brazilian Oral Research*. 2009. Vol. 23, No 2. P. 203-208.

243. Borrell L. N., Papapanou P. N. Analytical epidemiology of periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*. 2005. Vol. 32, suppl. 6. P. 132-158. doi: 10.1111/j.1600-051X.2005.00799.x.
244. Botero J. E., Contreras A., Lafaurie G., Jaramillo A., Betancourt M., Arce R. M. Occurrence of periodontopathic and superinfecting bacteria in chronic and aggressive periodontitis subjects in a Colombian population. *Journal of Periodontology*. 2007. Vol. 78, No 4. P. 696-704. doi.org/10.1902/jop.2007.060129.
245. Brauchle F., Noack M., Reich E. Impact of periodontal disease and periodontal therapy on oral health-related quality of life. *International Dental Journal*. 2013. Vol. 63, No 3. P. 306-311. doi: 10.1111/idj.12042.
246. Brie D., Sahebkar A., Penson P. E., Dinca M. Effects of pentoxifylline on inflammatory markers and blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Hypertension*. 2016. Vol. 34, No 12. P. 2318-2329 doi: 10.1097/HJH.0000000000001086.
247. Carnaval T. G., Sampaio R. M., Lanfredi C. B., Borsatti M. A. Effects of opioids on local anesthesia in the rat: a codeine and tramadol study. *Brazilian Oral Research*. 2013. Vol. 27, No 6. P. 455-462. doi.org/10.1590/S1806-83242013000600003.
248. Cavagni J., Wilker F., Gomes M., Muniz C. The effect of inflammatory response modulator agents on gingivitis and periodontitis. *Revista Gaúcha de Odontologia*. 2016. Vol. 64, No 3. P. 312-319. doi.org/10.1590/1981-8637201600030000112165.
249. Cekici A., Kantarci A., Hasturk H., Van Dyke T. E. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000*. 2014. Vol. 64, No 1. P. 57-80. doi: 10.1111/prd.12002.
250. Chaparro-Gonzalez N. T., Fox-Delgado M. A., Pineda-Chaparro R. T., Perozo-Ferrer B. I. Oral and maxillofacial manifestations in patients with drug addiction. *Odontostomatologia*. 2018. Vol. 20, No 32. P. 24-31.
251. Choi Y. K., Jung K. H., Kim S. Y., Jeon H. M. Spontaneous teeth

migration after periodontal treatment in the patients with drug-induced gingival enlargement. *Journal of Dental Rehabilitation and Applied Science*. 2017. Vol. 33, No 1. P. 34-41. doi.org/10.14368/jdras.2017.33.1.34.

252. Chrastil J., Sampson C., Jones K. B., Higgins T. F. Postoperative opioid administration inhibits bone healing in an animal model. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2013. Vol. 471. P. 40764- 40781. doi: 10.1007/s11999-013-3232-z.

253. Coelho A. M., Kunitake T. A., Machado M. C., Martins J. O. Is there a therapeutic window for pentoxifylline after the onset of acute pancreatitis? *Acta Cirúrgica Brasileira*. 2012. Vol. 27, No 7. P. 487-493. doi.org/10.1590/S0102-86502012000700010.

254. Cragg A., Hau J. P., Woo S. A., Kitchen S. A. Risk Factors for Misuse of Prescribed Opioids: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Emergency Medicine*. 2019. Vol. 74, No 5. P. 634-646. doi: 10.1016/j.annemergmed.2019.04.019.

255. Crane L. R., Levine D. P., Zervos M. J., Cummings G. Bacteremia in narcotic addicts at the Detroit Medical Center. I. Microbiology, epidemiology, risk factors, and empiric therapy. *Reviews of Infectious Diseases*. 1986. Vol. 8, No 3. P. 364-373. doi: 10.1093/clinids/8.3.364.

256. Cury P. R., Oliveira M. G., de Andrade K. M., de Freitas M. D. Dental health status in crack/cocaine-addicted men: a cross-sectional study. *Environmental Science and Pollution Research*. 2017. Vol. 24, No 8. P. 7585-7590. doi: 10.1007/s11356-017-8404-z.

257. Dağ A., Fırat E. T., Uysal E., Ketani M. A. Morphological changes caused by streptozotocin-induced diabetes in the healthy gingiva of rats. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2016. Vol. 124, No 3. P. 167-172. doi: 10.1055/s-0035-1559781.

258. Dahlen G., Fejerskov O., Mangi F. Current concepts and an alternative perspective on periodontal disease. *MC Oral Health*. 2020. 20(1):235. doi: 10.1186/s12903-020-01221-4.
259. Dalal Sh., Bruera E. Pain Management for Patients With Advanced Cancer in the Opioid Epidemic Era. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2019. Vol. 39. P. 24-35. doi: 10.1200/EDBK_100020.
260. D'Amore M. M., Cheng D. M., Kressin N. R., Jones J. R. Oral health of substance-dependent individuals: impact of specific substances. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2011. Vol. 41, No 2. P. 179-185. doi: 10.1016/j.jsat.2011.02.005.
261. Dana R., Azarpazhooh A., Laghapour N., Suda K. J., Okunseri C. Role of dentists in prescribing opioid analgesics and antibiotics: an overview. *Dental Clinics of North America*. 2018. Vol. 62, No 2. P. 279-294. doi: 10.1016/j.cden.2017.11.007.
262. Davis M. P., Fernandez C., Regel S., McPherson M. L. Does nalbuphine have a niche in managing pain? *Journal of Opioid Management*. 2018. Vol. 14, No 2. P. 143-151. doi:10.5055/jom.2018.0441.
263. D`Couto H., Robbins G., Ard K., Wakeman S. Outcomes of outpatient antibiotic treatment of injection drug users discharged to home with central venous access. *Open Forum Infectious Diseases*. 2016. Vol. 3, No 1. P. 1334. doi.org/10.1093/ofid/ofw172.1037.
264. Dennis B. B., Samaan M. C., Bawor M., Paul J. Evaluation of clinical and inflammatory profile in opioid addiction patients with comorbid pain: results from a multicenter investigation. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2014. Vol. 10. P. 2239-2247. doi.org/10.2147/NDT.S72785.
265. Drusano G. L., Louie A., MacGowan A., Hope W. Suppression of emergence of resistance in pathogenic bacteria: keeping our powder dry, part 1. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2015. Vol. 60, No 3. P. 1183-1193. doi: 10.1128/AAC.02177-15.

266. Durand Z., Nechuta S., Krishnaswami Sh., Hurwitz E. L. Prevalence and Risk Factors Associated With Long-term Opioid Use After Injury Among Previously Opioid-Free Workers. *JAMA Netw Open*. 2019. Vol. 2, No7. P. e197222. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.7222.
267. Dutra K. L., Longo L., Grando L. J., Rivero E. R. C. Incidence of reactive hyperplastic lesions in the oral cavity: a 10 year retrospective study in Santa Catarina, Brazil. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2018. Vol. 85, No 4. P. 399-407. doi: 10.1016/j.bjorl.2018.03.006.
268. Erim D., Obadan-Udoh E., Agaku I. Cost savings from averted prescription opioidattributable dental diseases in the United States between 2013 and 2019. *Population Medicine*. 2021. Vol. 3, May. P. 1-6. doi: <https://doi.org/10.18332/popmed/136488>.
269. Fala L., Welz J. A. New perspectives in the treatment of opioid-induced respiratory depression. *American Health & Drug Benefits*. 2015. Vol. 8, No 6, suppl. 3. P. S 51-63.
270. Fareed A., Stout S., Casarella J., Vayalapalli S. Illicit opioid intoxication: Diagnosis and Treatment. *Substance Abuse*. 2011. Vol. 5. P. 17-25. doi: 10.4137/SART.S7090.
271. Fernandes L. A., Martins T. M., Almeida J. M., Nagata M. J. Experimental periodontal disease treatment by sub gingival irrigation with tetracycline hydrochloride in rats. *Journal of Applied Oral Science*. 2010. Vol. 18, No 6. P. 635-640. doi: 10.1590/S1678-77572010000600017.
272. Ferreira R. C. M., Almeida-Santos A. F., Duarte I. D. G., Aguiar D. C. Peripheral antinociception induced by aripiprazole is mediated by the opioid system. *BioMed Research International*. 2017. Vol. 2017. P. 8109205. doi: 10.1155/2017/8109205.
273. Fik V.B. Dynamics of morphometric indicators of gingival mucous membrane components of rats in the late terms of chronic opioid influence. *Science review*. 2020. № 6 (33). P. 3-7.

274. Fik V. Mikrostrukturální organizace tkání ozubice při desetidenním účinku opioidního analgetika. *Eniopsychologie*. 2019. № 11. P. 3-5.
275. 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.
276. 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.
277. 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). P. 1-5.
278. 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). – P. 1-5.
279. 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). P. 107-111.
280. Fik V.B., Mota O.M., Halyuk U.M., Paltov Ye.V. Peculiarities of morpho-genesis of changes in the periodontium at experimental action of opioid during two weeks and its subsequent four weeks cancellation and correction. *Science review*. 2020. № 5 (32). P. 3-8.

281. Fik V.B., Paltov Ye.V. Morphometric characteristics of gingival components at different terms of experimental opioid influence. *World Science*. 2020. № 7 (59). P. 13-17.
282. Fik V.B., Paltov Ye.V. Morphometric investigation of components of the mucous membrane 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.
283. 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. № 3, Vol. 25. P. 27-32.
284. Fik V.B., Paltov E.V., Kryvko Y.Y. Morphofunctional peculiarities of the periodontal tissue under conditions of simulated eight-week opioid effect. *Deutscher Wissenschaftsberichter. German Science Herald*. 2018. №1. P.14-17.
285. Fik V.B., Paltov Ye.V., Kryvko Yu.Ya. Pathomorphological changes of periodontium at early terms of opioid effect *Natural Science Readings: abstracts book*, Bratislava, 18-21 May 2017. Bratislava, 2017. P. 78-79.
286. Fik V.B., Paltov Ye.V., Kryvko Yu.Ya. Submicroscopic changes in periodontic tissues under experimental opioid action within ten weeks. *Світ медицини та біології*. 2020. № 2 (72). P. 212-215.
287. 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. № 2, Vol. 25. P. 49-55.
288. Fik V.B., Paltov Ye.V., Kryvko Yu.Ya. Ultrastructural organization features of periodontal tissues after twelve weeks of opioid influence. *Світ медицини та біології*. 2020. № 3 (73). P. 234- 237.
289. Fik V.B., Paltov E.V., Lohash M.V., Kryvko Y.Y. Peculiarities of morphological manifestation of the periodontal tissue in experimental animals

against the ground of a short-term effect of opioid analgesic. *Deutscher Wissenschaftsberold. German Science Herald*. Berlin. 2017. №2. P.54-58.

290. Fik V.B., Paltov Ye.V., Masna Z.Z., Kryvko Yu.Ya Periodontal microstructure ater six weeks of opioid effect. Natural Science Reading: abstracts book, Sosnoviets Bratislava, 18 May 2018. Sosnoviets –Bratislava. P. 19-20.c

291. Fox J., Bouchet-Valat M. Rcmdr: R Commander. R package version 2.7-0. 2020. URL: <https://socialsciences.mcmaster.ca/jfox/Misc/Rcmdr/> (Last accessed: 02.11.2020).

292. Fraser A. D., Zhang B., Khan H., Ma H., Hersch E. V. Prescription Opioid Abuse and its Potential Role in Gross Dental Deca. *Current Drug Safety*. 2017. Vol. 12, No 1. P. 22-26. doi: 10.2174/1574886311666160803111401.

293. Fritz J. V., Desai M. S., Shah P., Schneider J. G. From metaomics to causality: experimental models for human microbiome research. *Microbiome*. 2013. Vol. 1. P. 14.

294. Gaffen S. L., Hajishengallis G. A new inflammatory cytokine on the block: re-thinking periodontal disease and the Th1/Th2 paradigm in the context of Th17 cells and IL-17. *Journal of Dental Research*. 2008. Vol. 87, No 9. P. 817-828. doi: 10.1177/154405910808700908.

295. Garg R. K., Fulton-Kehoe D., Franklin G. M. Patterns of opioid use and risk of opioid overdose death among Medicaid patients. *Medical Care*. 2017. Vol. 55, No 7. P. 661-668. doi: 10.1097/MLR.0000000000000738.

296. Gear R. W., Miaskowski C., Gordon N. C., Paul S. M. The kappa opioid nalbuphine produces gender- and dose-dependent analgesia and antianalgesia in patients with postoperative pain. *Pain*. 1999. Vol. 83, No 2. P. 339-345. doi: 10.1016/s0304-3959(99)00119-0.

297. Genovés P., García D., Cejalvo D., Martin A., Zaragoza C. Pentoxifylline in liver ischemia and reperfusion. *Journal of Investigative Surgery*. 2014. Vol. 27, No 2. P. 114-124. doi: 10.3109/08941939.2013.835454.

298. Glauert A. M. Fixation, Dehydration and Embedding of Biological Specimens. In: Practical methods in electron microscopi. North-Holland : American Elsevier, 1975. Vol. 3. P. 208.
299. Gowri S., Mehta D., Kannan S. Antibiotic use in dentistry: A cross-sectional survey from a developing country. *Journal of Orofacial Sciences*. 2015. Vol. 7, No 2. P. 90-94. doi: 10.4103/0975-8844.164310.
300. Grenald S. A., Largent-Milnes T. M., Vanderah T. W. Animal models for opioid addiction drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2014. Vol. 9, No 11. P. 1345-1354. doi: 10.1517/17460441.2014.966076.
301. Gupta N., Vuijic M., Blatz A. Opioid prescribing practices from 2010 through 2015 among dentists in the United States: What do claims data tell us? *Journal of the American Dental Association*. 2018. Vol. 149, No 4. P. 237-245. e6. doi: 10.1016/j.adaj.2018.01.005.
302. Gurpreet K. S., Gupta N. D., Prabhat K. C. Drug addiction and periodontal diseases. *Indian Society Periodontology*. 2013. Vol. 17, No 5. P. 587-591. doi: 10.4103/0972-124X.119277.
303. Guvva S., Patil M. B., Mehta D. S. Rat as laboratory animal model in periodontology. *International Journal of Oral Health Sciences*. 2017. Vol. 7, No 2. P. 68-75. doi: 10.4103/ijohs.ijohs_47_17.
304. Guy G. P., Zhang K. Jr, Bohm M. K., Losby J. Vital signs: changes in opioid prescribing in the United States. 2006–2015. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2017. Vol. 66, No 26. P. 697-704.
305. Hajishengallis G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends in Immunology*. 2014. Vol. 35, No 1. P. 3-11. doi: 10.1016/j.it.2013.09.001.
306. Han S. J., Kim H. J., Kim D. J., Sheen S. S. Effects of pentoxifylline on proteinuria and glucose control in patients with type 2 diabetes: a prospective randomized double-blind multicenter study. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2015. Vol. 19, No 7. P. 64. doi:10.1186/s13098-015-0060-1.

307. Hankenson F. C. *Critical Care Management for Laboratory Mice and Rats*. CRC Press, 2013. 271 p.
308. Hasturk H., Kantarci A. Activation and resolution of periodontal inflammation and its systemic impact. *Periodontology 2000*. 2015. Vol. 69, No 1. P. 255-273. doi: 10.1111/prd.12105.
309. Heasman P. A., Hughes F. J. Drugs, medications and periodontal disease. *British Dental Journal*. 2014. Vol. 217, No 8. P. 411-419. doi: 10.1038/sj.bdj.2014.905.
310. Herrera B. S., Coimbra L. S., da Silva A. R., Teixeira S. A., Costa S. K. The H₂S-releasing naproxen derivative, ATB-346, inhibits alveolar bone loss and inflammation in rats with ligature-induced periodontitis. *Medical Gas Research*. 2015. Vol. 5. P. 4. doi 10.1186/s13618-015-0025-3.
311. Hillmann E. T., Lu H., Yao T., Nakatsu C. H. Microbial Ecology along the Gastrointestinal Tract. *Microbes and Environments*. 2017. Vol. 32, No 4. P. 300-313. doi: 10.1264/jsme2.ME17017.
312. Himsworth C. G., Patrick D. M., Parsons K., Feng A., Weese J. S. Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in rats. *Emerging Infectious Diseases*. 2013. Vol. 19, No 1. P. 169-170. doi: 10.3201/eid1901.120897.
313. Hirashima S., Ohta K., Kanazawa T., Okayama S. Three-dimensional ultrastructural analysis of cells in the periodontal ligament using focused ion beam/scanning electron microscope tomography. *Scientific Reports*. 2016. Vol. 6. P. 39435. doi: 10.1038/srep39435.
314. Howard V., Reed M. *Unbiased Stereology: Three-Dimensional Measurement in Microscopy*. 2nd ed. London : Garland Science, 2004. 296 p.
315. Hurtado I., Garcia-Sempere A., Peiro S., Sanfelix-Gimeno G. Increasing Trends in Opioid Use From 2010 to 2018 in the Region of Valencia, Spain: A Real-World, Population-Based Study. *Frontiers in Pharmacology*. 2020. Vol. 11. P. 61255. doi: 10.3389/fphar.2020.612556. eCollection 2020.

316. Hyde E. R., Luk B., Cron S., Kusic L. Characterization of the rat oral microbiome and the effects of dietary nitrate. *Free Radical Biology & Medicine*. 2014. Vol. 77. P. 249-257. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.09.017.
317. Jabbour Z., do Nascimento C., Kotake B. G., El-Hakim M. Assessing the oral microbiota of healthy and alcohol-treated rats using whole-genome DNA probes from human bacteria. *Archives of Oral Biology*. 2013. Vol. 58, No 3. P. 317-323. doi: 10.1016/j.archoralbio.2012.07.017.
318. Jain Y. Local Drug Delivery. *International Journal of Pharmaceutical Science Invention*. 2013. Vol. 2, No 1. P. 33-36.
319. Janas A., Folwarczna J. Opioid receptor agonist may favorable bone mechanical prosperities in rats with estrogen efficiency induced osteoporosis. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2017. Vol. 390, No 2. P. 175-185. doi 10.1007/s00210-016-1295-6.
320. Jansson H., Wahlin A., Johansson V., Akerman S. Isberg P E, et al. Impact of periodontal disease experience on oral health-related quality of life. *Journal of Periodontology*. 2014. Vol. 85, No 3. P. 438-445. doi.org/10.1902/jop.2013.130188.
321. Jeger V., Arrigo M., Hildenbrand F. F., Müller D. Improving animal welfare using continuous nalbuphine infusion in a long-term rat model of sepsis. *Intensive Care Medicine Experimental*. 2017. Vol. 5, No 1. P. 23. doi.org/10.5167/uzh-136991.
322. Jensen E., Gundersen H., Østerby R. Determination of membrane thickness distribution from orthogonal intercepts. *Journal of Microscopy*. 1979. Vol. 115, No 1. P. 19-33. doi.org/10.1111/j.1365-2818.1979.tb00149.x.
323. Jewell C., Weaver M., Sgroi C., Anderson K., Sayeed Z. Residential addiction treatment for injection drug users requiring intravenous antibiotics: a cost-reduction strategy. *Journal of Addiction Medicine*. 2013. Vol. 7, No 4. P. 271-276. doi:10.1097/ADM.0b013e318294b1eb.

324. Jirkof P. Side effects of pain and analgesia in animal experimentation. *Laboratory Animal*. 2017. Vol. 46, No 4. P. 123-128. doi:10.1038/lab.an.1216.
325. Joshi D., Garg T., Goyal A. K., Rath G. Advanced drug delivery approaches against periodontitis. *Drug Delivery*. 2014. Vol. 23, No 2. P. 363-377. doi:10.3109/10717544.2014.935531.
326. Kantarci A., Hasturk H., Van Dyke T. E. Animal models for periodontal regeneration and peri-implant responses. *Periodontology 2000*. 2015. Vol. 68, No 1. P. 66-82. doi:10.1111/prd.12052.
327. Karimi S., Karami M., Zardooz H., Hassan S., Sahraeid H. Biphasic Effects of Naloxone in the Rats Receiving Morphine Overdose A Place Preference Study. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2011. Vol. 10, No 3. P. 605-610. doi:10.22037/IJPR.2011.998.
328. Kaushik K. S., Kapila K., Praharaj A. K. Shooting up: the interface of microbial infections and drug abuse. *Journal of Medical Microbiology*. 2011. Vol. 60, No 4. P. 408-422. doi.org/10.1099/jmm.0.027540-0.
329. Kayal R. A., Elias W. Y., Alharthi K. J., Demyati A. K., Mandurah J. M. Illicit drug abuse affects periodontal health status. *Saudi Medical Journal*. 2014. Vol. 35, No 7. P. 724-728.
330. Kelly T. M., Daley D. C., Douaihy A. B. Treatment of substance abusing patients with comorbid psychiatric disorders. *Addictive Behaviors*. 2012. Vol. 37, No 1. P. 11-24. doi: 10.1016/j.addbeh.2011.09.010.
331. Kesavalu L., Sathishkumar S., Bakthavatchalu V., Matthews C. Rat model of polymicrobial infection, immunity, and alveolar bone resorption in periodontal disease. *Infection and Immunity*. 2007. Vol. 75, No. 4. P. 1704-1712. doi: <https://doi.org/10.1128/IAI.00733-06>.
332. Kick B. L., Shu P., Wen B., Sun D., Taylor D. K. Pharmacokinetic Profiles of Nalbuphine after Intraperitoneal and Subcutaneous Administration to

C57BL/6 Mice. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. 2017. Vol. 56, No 5. P. 534-538.

333. Kreek M. J., Reed B., Butelman E. R. Current status of opioid addiction treatment and related preclinical research. *Science Advances*. 2019. Vol. 5, No 10. P. eaax9140. doi: 10.1126/sciadv.aax9140.

334. Krinke G. J. *The Laboratory Rat*. Academic Press, 2000. 756 p.

335. Larsen D., Maani Ch. V. Nalbuphine. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing. 2021. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30484997/>

336. Lee H. J., Lee D-R., Choi B-K., Yang S. H. Antiperiodontitis Effects of *Magnolia biondii* Extract on Ligature-Induced Periodontitis in Rats. *Nutrients*. 2019; Vol. 11, No 4. 934. doi: 10.3390/nu11040934.

337. Liaqat N., Dar S. H. Comparison of single-dose nalbuphine versus tramadol for postoperative pain management in children: a randomized, controlled trial. *Korean Journal of Anesthesiology*. 2017. Vol. 70, No 2. P. 184-187. doi: 10.4097/kjae.2017.70.2.184.

338. Liu X., Hu J., Hu, X., Li R. Preemptive Intravenous Nalbuphine for the Treatment of Post-Operative Visceral Pain: A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *Pain therapy*. 2021. <https://doi.org/10.1007/s40122-021-00275-8>.

339. Lino P. A., Sohn W., Singhal A., Martins M. A. P. A national study on the use of opioid analgesics in dentistry. *Brazilian Oral Research*. 2019. Vol. 33. P. e076. doi: 10.1590/1807-3107bor-2019.vol33.0076.

340. Luo F. C., Zhao L., Deng J., Liang M. Geranyl acetone protects against morphine-induced hepatic and renal damage in mice. *Molecular Medicine Reports*. 2013. Vol. 7, No 2. P. 694-700. doi.org/10.3892/mmr.2012.1217.

341. Manji F., Dahlen G., Fejerskov O. Caries and periodontitis: contesting the conventional wisdom on their aetiology. *Caries Reports*. 2018. Vol. 52, No 6. P. 548-564. doi: 10.1159/000488948.

342. Marques T. C., Sarracini K. L., Cortellazzi K. L., Mialhe F. L. The impact of oral health conditions, socioeconomic status and use of specific substances on quality of life of addicted persons. *BMC Oral Health*. 2015. Vol. 15, No 1. P. 38. doi:10.1186/s12903-015-0016-8.
343. Marsh P. D., Devine D. A. How is the development of dental biofilms influenced by the host? *Journal of Clinical Periodontology*. 2011. Vol. 38, suppl. 11. P. 28-35. doi: 10.1111/j.1600-051X.2010.01673.x.
344. McCarty M. F., O'Keefe J. H., Di Nicolantonio J. J. Pentoxifylline for vascular health: a brief review of the literature. *Open Heart*. 2016. Vol. 3, No 1. P. e000365. doi: 10.1136/openhrt-2015-000365.
345. Mello N. K., Mendelson J. H., Sholar M. B., Jaszyna-Gasior M. Effects of the mixed mu/kappa opioid nalbuphine on cocaine-induced changes in subjective and cardiovascular responses in men. *Neuropsychopharmacology*. 2005. Vol. 30, No 3. P. 618-632. doi: 10.1038/sj.npp.1300631.
346. Meng J., Yu H., Ma J. J., Wang S. Morphine induces bacterial translocation in mice by compromising intestinal barrier function in a TLR-dependent manner. *PLoS One*. 2013. Vol. 8, No 1. P. e54040. doi: 10.1371/journal.pone.0054040.
347. Minicucci M. F., Azevedo P. S., Polegato B. F., Paiva S. A., Zornoff L. A. Cardiac remodeling induced by smoking: concepts, relevance, and potential mechanisms. *Inflammation & Allergy - Drug Targets*. 2012. Vol. 11, No 6. P. 442-447. doi: 10.2174/187152812803589958.
348. Nack B., Haas S.E., Portnof J. Opioid Use Disorder in Dental Patients: The Latest on How to Identify, Treat, Refer and Apply Laws and Regulations in Your Practice. *Anesthesia Progress*. 2017. Vol. 64, No 3. P. 178-187. doi: 10.2344/anpr-64-03-09.
349. Nagpal R., Yamashiro Y., Izumi Y. The two-way association of periodontal infection with systemic disorders: an overview. *Mediators of Inflammation*. 2015. Vol. 2015. P. 793898. doi: 10.1155/2015/793898.

350. Narver H. L. Nalbuphine, a non-controlled opioid analgesic, and its potential use in research mice. *Laboratory Animals*. 2015. Vol. 44, No 3. P. 106-110. doi: 10.1038/lablan.701.
351. Nazir M. A. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *International Journal of Health Sciences (Qasim)*. 2017. Vol. 11, No 2. P. 72-80.
352. Nisha S., Samyuktha G. S., Shashikumar P., Chandra S. Periodontal disease – Historical and contemporary hypothesis: A review. *SRM Journal of Research in Dental Sciences*. 2017. Vol. 8, No 3. P. 121-125. doi: 10.4103/srmjrds.srmjrds_15_17.
353. Noble F., Marie N. Management of opioid addiction with opioid substitution treatments: beyond methadone and buprenorphine. *Frontiers in Psychiatry*. 2019. Vol. 9. P. 742. doi: 10.3389/fpsy.2018.00742.
354. Nyengaard J. R. Stereologic methods and their application in kidney research. *American Society of Nephrology*. 1999. Vol. 10, No 5. P. 1100-1123. doi: 10.1681/ASN.V1051100.
355. Oz Helieh S., Puleo D. A. Animal models for periodontal disease. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2011. Vol. 2011. P. 754857. doi: 10.1155/2011/754857.
356. Pacheco C. M. F., Queiroz-Junior C. M., Maltos K. L. M., Calliari M. V. Local opioids in a model of periodontal disease in rats. *Archives of Oral Biology*. 2007. Vol. 52, No 7. P. 677-683. doi: 10.1016/j.archoralbio.2006.12.012.
357. Palmer R. J. Composition and development of oral bacterial communities. *Periodontology*. 2014. Vol. 64, No 1. P. 20-39. doi: 10.1111/j.1600-0757.2012.00453.x.
358. Pang J., Tringale K. R., Tapia V. J., Moss W. J. Chronic Opioid Use Following Surgery for Oral Cavity Cancer. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2017. Vol. 143, No 12. P. 1187-1194. doi: 10.1001/jamaoto.2017.0582.

359. Pasupuleti M. K., Molahally S. S., Salwaji S. Ethical guidelines, animal profile, various animal models used in periodontal research with alternatives and future perspectives. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2016. Vol. 20, No 4. P. 360-368. doi: 10.4103/0972-124X.186931.
360. Pellegrini G., Seol Y. J., Gruber R., Giannobile W. V. Pre-clinical models for oral and periodontal reconstructive therapies. *Journal of Dental Research*. 2009. Vol. 88, No 12. P. 1065-1076. doi: 10.1177/0022034509349748.
361. Plein L. M., Rittner H. L. Opioids and the immune system - friend or foe. *British Journal of Pharmacology*. 2018. Vol. 175, No 14. P. 2717-2725. doi: 10.1111/bph.13750.
362. Ponte D. E., Catalfamo F. S., Micali L., Runci G. Effect of bisphosphonates on the mandibular bone and gingival epithelium of rats without tooth extraction. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2016. Vol. 11, No 5. P. 1678-1684. doi: 10.3892/etm.2016.3168.
363. Prabhakaraia U. N., Narayanappa A. B., Gurulingaswamy S., Kempegowda K. «Comparison of nalbuphine hydrochloride and fentanyl as an adjuvant to bupivacaine for spinal anesthesia in lower abdominal surgeries»: A randomized, double-blind study. *Anesthesia, Essays and Researches*. 2017. Vol. 11, No 4. P. 859-863. doi: 10.4103/aer.AER_40_17.
364. Preshaw P. M. Detection and diagnosis of periodontal conditions amenable to prevention. *BMC Oral Health*. 2015. Vol. 15, suppl. 1. P. 5.
365. Proctor D. M., Shelef K. M., Gonzalez A., Davis C. L. Microbial biogeography and ecology of the mouth and implications for periodontal diseases. *Periodontology*. 2019. Vol. 82, No 1. P. 26-41. doi: 10.1111/prd.12268.
366. Queiroz-Junior C. M., Maltos K. L., Pacheco D. F., Silva T. A. Endogenous opioids regulate alveolar bone loss in a periodontal disease model. *Life Sciences*. 2013. Vol. 93, No 12-14. P. 471-477. doi: 10.1016/j.lfs.2013.08.007.

367. Radke J. B., Owen K. P., Sutter M. E., Ford J. B. Albertson T. E. The effects of opioids on the lung. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2014. Vol. 46, No 1. P. 54-64. doi: 10.1007/s12016-013-8373-z.
368. Ragab I. K., Mohamed H. Z. Histological changes of the adult albino rats entorhinal cortex under the effect of tramadol administration: Histological and morphometric study. *Alexandria Journal of Medicine*. 2017. Vol. 53, No 2. P. 123-133. doi.org/10.1016/j.ajme.2016.05.001.
369. Ray W. A., Chung C. P., Murray K. T., Hall K., Stein C. M. Prescription of long-acting opioids and mortality in patients with chronic noncancer pain. *Journal of the American Medical Association*. 2016. Vol. 315, No 22. P. 2415-2423. doi: 10.1001/jama.2016.7789.
370. R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: <https://www.R-project.org/> (Last accessed 02.11.2020).
371. Reagan-Shaw S., Nihal M., Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisited. *Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*. 2008. Vol. 22, No 3. P. 659-661 doi: 10.1096/fj.07-9574LSF.
372. Reynolds E. S. The use of lead citrate at high pH as an electronopaque stain in electron microscopy. *Journal of Cell Biology*. 1963. Vol. 17, No 1. P. 208-212. doi: 10.1083/jcb.17.1.208.
373. Richardson M. G., Raymond B. L. Lack of evidence for ceiling effect for buprenorphine analgesia in humans. *International Anesthesia Research Society*. 2018. Vol. 127, No 1. P. 310-311. doi: 10.1213/ANE.0000000000003368.
374. Rockville, Maryland, USA: U.S. Food and Drug Administration; 2002. Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research. Estimating the safe starting dose in clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers. URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/estimating-maximum-safe-starting->

dose-initial-clinical-trials-therapeutics-adult-healthy-volunteers (Last accessed: 02.11.2020).

375. Rodrigue L., Barras M. J., Marcotte H., Lavoie M. C. Bacterial colonization of the oral cavity of the BALB/c mouse. *Microbial Ecology*. 1993. Vol. 26, No 3. P. 267-275. doi: 10.1007/BF00176958.

376. Rogers T. J., Steele A. D., Howard O. M., Oppenheim J. J. Bidirectional heterologous desensitization of opioid and chemokine receptors. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000. Vol. 917. P. 19-28. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb05369.x.

377. Rotemberg E., Salveraglio I., Piovesán S., Kreiner M. Dental and periodontal condition of a population in treatment for drug use. Pilot study. *Odontoestomatología*. 2015. Vol. 17, No 25. P. 34-39.

378. RStudio Team RStudio: Integrated Development for R. RStudio, Inc., Boston, MA. 2020. URL: <http://www.rstudio.com/> (Last accessed: 20.10.2020).

379. Saini G. K., Gupta N. D., Prabhat K. C. Drug addiction and periodontal diseases. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2013. Vol. 17, No 5. P. 587-591. doi: 10.4103/0972-124X.119277.

380. Schneider C. A., Rasband W. S., Eliceiri K. W. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nature Methods*. 2012. Vol. 9, No 7. P. 671-675. doi: 10.1038/nmeth.2089.

381. Schroeder A. R., Dehghan M., Newman T. B., Bentley J. P., Park K. T. Association of Opioid Prescriptions From Dental Clinicians for US Adolescents and Young Adults With Subsequent Opioid Use and Abuse. *JAMA Internal Medicine*. 2019. Vol. 179, No 2. P. 145-152. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.5419.

382. Seltenhammer M. H., Marchart K., Paula P., Kordina N. Micromorphological changes in cardiac tissue of drug-related deaths with emphasis on

chronic illicit opioid abuse. *Addiction*. 2013. Vol. 108, No 7. P. 1287-1295. doi: 10.1111/add.12106.

383. Sevarino K., Saxon A. J., Hermann R. Medically supervised opioid withdrawal during treatment for addiction. In: UpToDate / ed. Post T. W. Waltham (MA). URL: www.uptodate.com Subscription required (Last accessed: 02.11.2020).

384. Shahid M., Subhan F., Ullah I., Ali G. Beneficial effects of *Bacopa monnieri* extract on opioid induced toxicity. *Heliyon*. 2016. Vol. 2, No 2. P. e00068. doi:10.1016/j.heliyon.2016.e00068.

385. Shekarchizadeh H., Khami M. R., Mohebbi S. Z., Ekhtiari H., Virtanen J. I. Oral health status and its determinants among opiate dependents: a cross-sectional study. *BMC Oral Health*. 2019. Vol. 19, No 1. P. 5. doi.org/10.1186/s12903-018-0691-3.

386. Shekarchizadeh H., Khami M. R., Mohebbi S. Z., Virtanen J. I. Oral health behavior of drug addicts in withdrawal treatment. *BMC Oral Health*. 2013. Vol. 13. P. 11. doi: 10.1186/1472-6831-13-11.

387. Slat S., Yaganti A., Thomas J., Helminski D. Opioid Policy and Chronic Pain Treatment Access Experiences: A Multi-Stakeholder Qualitative Analysis and Conceptual Model. *Journal of Pain Research*. 2021. Vol. 14. P. 1161-1169. doi <https://doi.org/10.2147/JPR.S282228>

388. Solomons Y. F., Moipolai P. D. Substance abuse: Case management and dental treatment. *South African Dental Journal*. 2014. Vol. 69, No 7. P. 298.

389. Soyka M. Treatment of opioid dependence with buprenorphine: current update. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2017. Vol. 19, No 3. P. 299-308 doi: 10.31887/DCNS.2017.19.3/msoyka.

390. Spivak E. S. Antibiotic Use in Dentistry - What We Know and Do Not Know. *JAMA Network Open*. 2019. Vol. 2, No 5. P. e193881.

391. Starrels J. L., Barg F. K., Metlay J. P. Patterns and determinants of inappropriate antibiotic use in injection drug users. *Journal of General Internal Medicine*. 2009. Vol. 24, No 2. P. 263-269. doi: 10.1007/s11606-008-0859-7.
392. Stempak J. G., Ward R. T. An improved staining method for electron microscopy. *Journal of Cell Biology*. 1964. Vol. 22, No 3. P. 697-701. doi.org/10.1083/jcb.22.3.697.
393. Stewart A., Zborovancik K. J., Stiely K. L. The impact of pharmacy services on opioid prescribing in dental practice. *Journal of the American Pharmacists Association*. 2017. Vol. 57, No 2. P. 78-82. doi: 10.1016/j.japh.2017.01.010.
394. Struillou X., Boutigny H., Soueidan A., Layrolle P. Experimental animal models in periodontology: a review. *The Open Dentistry Journal*. 2010. Vol. 4. P. 37-47. doi: 10.2174/1874210601004010037.
395. Suckow M., Weisbroth S., Franklin C. *The Laboratory Rat*. 2nd ed. Academic Press, 2005. 928 p.
396. Sun D., Ye T., Ren P., Yu S. Prevalence and etiology of oral diseases in drug-addicted populations: a systematic review. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2018. Vol. 11, No 7. P. 6521-6531.
397. Szulc M., Zakrzewska A., Zborowski J. Local drug delivery in periodontitis treatment: A review of contemporary literature. *Dental and Medical Problems*. 2018. Vol. 55, No 3. P. 333-342. doi: 10.17219/dmp/94890.
398. Takahashi N. Microbial ecosystem in the oral cavity: metabolic diversity in an ecological niche and its relationship with oral diseases. *Interface Oral Health Science : inter. cong. Series 1284*, 2-3 febr. 2005, Oxford, Elsevier. 2005. Vol. 2. P. 103-112. doi: 10.1016/j.ics.2005.06.071.
399. Takzare N., Samizadeh E., Shoar S., Majidi Zolbin M. Lashkari A. Impacts of morphine addiction on spermatogenesis in rats. *International Journal of Reproductive BioMedicine*. 2016. Vol. 14. P. 303-308.

400. Taqi M. M., Faisal M., Zaman H. OPRM1 A118G Polymorphisms and Its Role in Opioid Addiction: Implication on Severity and Treatment Approaches. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2019. Vol. 12. P. 361-368. doi: 10.2147/PGPM.S198654.
401. Tariq M., Iqbal Z., Ali J., Baboota S., Talegaonkar S. Treatment modalities and evaluation models for periodontitis. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2012. Vol. 2, No 3. P. 106-122. doi: 10.4103/2230-973X.104394.
402. Tayal S., Jain N. Buccal control drug delivery system: a review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2011. Vol. 2. P. 27-38.
403. Teoh L., Marino R. J., Stewart K., McCullough M. J. A survey of prescribing practices by general dentists in Australia. *BMC Oral Health*. 2019. Vol. 19. P. 193. doi.org/10.1186/s12903-019-0882-6.
404. Titsas A., Ferguson M. M. Impact of opioid use on dentistry. *Australian Dental Journal*. 2002. Vol. 47, No 2. P. 94-98. doi: 10.1111/j.1834-7819.2002.tb00311.x.
405. Van Niel J. C. G., Schneider J., Tzschentke T. M. Efficacy of full μ -opioid receptor agonists is not impaired by concomitant buprenorphine or mixed opioid agonists/antagonists—preclinical and clinical evidence. *Drug Research (Stuttg)*. 2016. Vol. 66, No 11. P. 562-570. doi: 10.1055/s-0042-109393.
406. Venkatasubramanyam A., Chakravarty D. Local Drug Delivery in Periodontics- A review. *International Journal of Medical and Biomedical Studies*. 2018. Vol. 2, No 6. P.1-6. doi: 10.32553/ijmbs.v2i6.46.
407. Yalçın Yeler D., Aydın M., Hocaoğlu P. T., Koraltan M. Ultrastructural changes in epithelial cells of rats exposed to low concentration of hydrogen sulfide for 50 days. *Ultrastructural Pathology*. 2016. Vol. 40, No 6. P. 351-357. doi:10.1080/01913123.2016.1234530.

408. Yamada M., Takahashi N., Matsuda Y., Sato K. A bacterial metabolite ameliorates periodontal pathogen-induced gingival epithelial barrier disruption via GPR40 signaling. *Scientific Reports*. 2018. Vol. 8. P. 9008. doi:10.1038/s41598-018-27408-y.
409. Yazdanian M., Armoon B., Noroozi A., Mohammadi R. Dental caries and periodontal disease among people who use drugs: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2020. Vol. 20, No 1. P. 44. doi.org/10.1186/s12903-020-1010-3.
410. Zeng Z., Lu J., Shu C., Chen Y. A comparison of nalbuphine with morphine for analgesic effects and safety: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Scientific Reports*. 2015. Vol. 5. P. 10927. doi: 10.1038/srep10927.
411. Zhao-Fleming H., Hand A., Zhang K. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on post-surgical complications against the backdrop of the opioid crisis. *Burns & Trauma*. 2018. Vol. 6. P. 25. doi.org/10.1186/s41038-018-0128-x.
412. Zijngel V., van Leeuwen M. B., Degener J. E., Abbas F. Oral biofilm architecture on natural teeth. *PLoS ONE*. 2010. Vol. 5, No 2. P. e9321. doi.org/10.1371/journal.pone.0009321.

ДОДАТКИ

Додаток А

НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ РЕ- ЗУЛЬТАТИ 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.
2. Fik V. B., Paltov E. V., Lohash M. V., Kryvko Y. Y. Peculiarities of morphological manifestation of the periodontal tissue in experimental animals against the ground of a short-term effect of opioid analgesic. Deutscher Wissenschaftsherold. German Science Herald. Berlin. 2017; 2:54-58.
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.
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 Wissenschaftsherold. German Science Herald. 2018; 1:14-17.
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.
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. Ультраструк-

тура тканин пародонта наприкінці другого тижня експериментального опіоїдного впливу. World science. 2019; Т. 2. 8 (48):51-53.

9. Фік В. Б., Пальтов Є. В., Кривко Ю. Я. Ультраструктурна організація пародонта при чотирьохтижневій дії опіоїдного аанльгетика. Science Review. 2019; 7 (24):3-8.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

19. Fik V. B., Paltov Ye. V., Kryvko Yu. Ya. Submicroscopic changes in periodontic tissues under experimental opioid action within ten weeks. Світ медицини та біології. 2020; 2 (72):212-215.

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.

21. Fik V. B., Mota O. M., Halyuk U. M., Paltov Ye. V. Peculiarities of morpho-genesis of changes in the periodontium at experimental action of opioid during two weeks and its subsequent four weeks cancellation and correction. Science review. 2020; 5 (32):3-8.

22. Fik V. B., Paltov Ye. V., Kryvko Yu. Ya. Ultrastructural organization features of periodontal tissues after twelve weeks of opioid influence. Світ медицини та біології. 2020; 3 (73): 234-237.

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.

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.

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.

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.

НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

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.

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.

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.

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.

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 ор-

ганів у нормі та патології: науково-практична конференція з міжнародною участю, 20-21 вересня 2018. Тернопіль, 2018. С. 148-150.

32. Фік В. Б., Пальтов Є. В., Масна З. З., Кривко Ю. Я. Морфологічна оцінка пародонту при дії опіюїду на ранніх термінах. Індивідуальна 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.

33. Фік В. Б., Ковалишин О. А., Пальтов Є. В. Особливості субмікроскопічної організації епітелію слизової оболонки ясен при дії опіюїду 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.

34. Фік В. Б., Пальтов Є. В., Масна З. З., Кривко Ю. Я. Субмікроскопічні зміни епітелію слизової оболонки ясен при тривалому опіюїдному впливі. Прикладні аспекти морфології експериментальних і клінічних досліджень: матеріали науково-практичної конференції, Тернопіль, 10-11 жовтня 2019. Тернопіль, 2019. С. 180-181.

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.

36. Фік В. Б., Пальтов Є. В. Електронномікроскопічні дослідження пародонту при шеститижневому опіюїдному 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.

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.

38. Fik V. B., Paltov Ye. V. Morphometric investigation of components of the mucous membrane 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.

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.

Апробація результатів дисертації:

- Natural Science Readings (м. Братислава, Словаччина, 18-21 травня 2017) – стендова доповідь;
- Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine (м. Люблін, Польща, 28-29 квітня 2017) – доповідь;
- The development of medical sciences: problems and solutions (м. Брно, Чехія, 27-28 квітня 2018) – публікація;
- Natural Science Reading (м. Сосновец-Братислава, Словаччина, 18 травня 2018) – публікація;
- Актуальні питання морфогенезу та ремоделювання тканин і органів у нормі та патології (м. Тернопіль, 20-21 вересня 2018) – стендова доповідь;
- Індивідуальна анатомічна мінливість органів та структур організму в онтогенезі (м. Чернівці, 13-15 вересня 2018) – доповідь;

- Medical sciences: history, the present time, the future, eu experience (м. Влоцлавек, Польща, 27-28 листопада 2019) – стендова доповідь;
- Прикладні аспекти морфології експериментальних і клінічних досліджень (м. Тернопіль, 10-11 жовтня 2019) – доповідь;
- 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) – публікація;
- Fundamental and applied research in the modern world (м. Бостон, США, 26-28 серпня 2020) – публікація;
- The world of science and innovation (м. Лондон, Велика Британія, 14-16 січня 2021) – публікація;
- VI International Scientific and Practical Conference (м. Мюнхен, Німеччина, 17-19 січня 2021) – публікація.

Додаток Б1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Перший проректор з науково-педагогічної
роботи Львівського національного
медичного університету імені
Данила Галицького
член-кор. НАМН України
Гжегоцький М.Р.



« 21 » 05 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Особливості структурної організації тканин пародонта у нормі та при опіоїдному впливі.

2. Установа-розробник, автор: Львівський національний медичний університет імені Данаїла Галицького; Фік Володимир Богуславович – доцент кафедри нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

3. Джерела інформації:

1. Фік ВБ, Пальтов ЄВ, Онисько РМ, Кривко ЮЯ. Особливості морфологічної організації тканин пародонта щура в нормі. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2014. 4: 34-39.
2. Fik VB, Paltov EV, Lohash MV, Kryvko YY. Peculiarities 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. DOI:10.19221/2017215.
3. Фік ВБ, Пальтов ЄВ, Кривко ЮЯ. Мікроструктурні зміни тканин пародонта за умов дії опіоїдного анальгетика на ранніх термінах. Буковинський медичний вісник. 2018. 1(85): 141-148. DOI:10.24061/2413-0737.XXII.1.85.2018.20.
4. Фік ВБ, Ковалишин ОА, Пальтов ЄВ. Ультраструктура тканин пародонта наприкінці другого тижня експериментального опіоїдного впливу. World science. 2019. 8(48): 51-53. DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/31082019/6638

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра нормальної анатомії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

5. Форма впровадження: впроваджено в педагогічний процес кафедри нормальної анатомії, як матеріал для лекцій і практичних занять, для навчання студентів медичного і стоматологічного факультетів.

6. Термін впровадження: квітень-травень 2021 року
 Обговорено та затверджено на засіданні кафедри нормальної анатомії
 Протокол № 11 від 20.05.2021 року

Завідувач кафедри нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького д.мед.н., професор



Л.Р. Матешук-Вацеба

Додаток Б2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з наукової роботи
 Івано-Франківського національного
 медичного університету
 проф. Вакалюк І.П.
 « 02 » _____ 2021 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Структурні зміни тканин пародонта при експериментальному опіоїдному впливі.

2. Установа-розробник, автор: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; Фік Володимир Богуславович – доцент кафедри нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

3. Джерела інформації:

1. Фік ВБ. Морфологія тканин пародонта щурів при шеститижневій дії опіоїду. Світ медицини та біології. 2018. 4 (66): 218-222.
2. Fik V. Mikrostrukturální organizace tkání ozubice při desetidenním účinku opioidního analgetika. Eniopsychologie. 2019. 11: 3-5.
3. Фік ВБ, Ковалишин ОА, Пальтов ЄВ. Ультраструктура тканин пародонта наприкінці другого тижня експериментального опіоїдного впливу. World science. 2019. 8(48): 51-53. DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/31082019/6638.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра анатомії людини Івано-Франківського національного медичного університету.

5. Форма впровадження: впроваджено в педагогічний процес кафедри анатомії людини як матеріал для лекцій і практичних занять, для навчання студентів медичного факультету.

6. Термін впровадження: квітень-травень 2021 року
 Обговорено та затверджено на засіданні кафедри анатомії людини
 Протокол № 10 від 02.06.21 року

Завідувач кафедри анатомії
 людини Івано-Франківського
 національного медичного
 університету
 д.мед.н., професор

Попадинець О.Г.

Додаток Б3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного медичного
університету
доцент _____ І.В. Геруш
« 16 » _____ 2021 р.


АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Особливості структурної організації тканин пародонта у нормі та при опіоїдному впливі.

2. Установа-розробник, автор: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; Фік Володимир Богуславович – доцент кафедри нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

3. Джерела інформації:

1. Фік ВБ, Пальтов ЄВ, Онисько РМ, Кривко ЮЯ. Особливості морфологічної організації тканин пародонта щура в нормі. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2014. 4: 34-39.
2. Fik VB, Paltov EV, Lohash MV, Kryvko YY. Peculiarities of morphological manifestation of the periodontal tissue in experimental animals against the ground of a short-term effect of opioid analgesic. Deutscher Wissenschaftsherold. German Science Herald. Berlin. 2017. 2: 54-58. DOI:10.19221/2017215.
3. Фік ВБ, Пальтов ЄВ, Кривко ЮЯ. Мікроструктурні зміни тканин пародонта за умов дії опіоїдного анальгетика на ранніх термінах. Буковинський медичний вісник. 2018. 1(85): 141-148. DOI:10.24061/2413-0737.XXII.1.85.2018.20.
4. Фік ВБ, Ковалишин ОА, Пальтов ЄВ. Ультраструктура тканин пародонта наприкінці другого тижня експериментального опіоїдного впливу. World science. 2019. 8(48): 51-53. DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/31082019/6638

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра анатомії людини ім. М.Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету.

5. Термін впровадження: січень-лютий 2021 року.

6. Форма впровадження: введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії.

7. Зауваження та пропозиції: не поступило.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри анатомії людини ім. М.Г. Туркевича. Протокол № 53 від 10 лютого 2021 року.

Завідувач кафедри анатомії людини
імені М.Г. Туркевича
Буковинського державного
медичного університету
доктор медичних наук, професор



В.В. Кривецький

Додаток Б4



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Особливості структурної організації тканин пародонта у нормі та при опіоїдному впливі.
2. **Установа-розробник, автор:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; Фік Володимир Богуславович – доцент кафедри нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
3. **Джерела інформації:**
 1. Фік ВБ, Пальтов ЄВ, Онисько РМ, Кривко ЮЯ. Особливості морфологічної організації тканин пародонта щура в нормі. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2014. 4: 34-39.
 2. Fik VB, Paltov EV, Lohash MV, Kryvko YY. Peculiarities 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. DOI:10.19221/2017215.
 3. Фік ВБ, Пальтов ЄВ, Кривко ЮЯ. Мікроструктурні зміни тканин пародонта за умов дії опіоїдного анальгетика на ранніх термінах. Буковинський медичний вісник. 2018. 1(85): 141-148. DOI:10.24061/2413-0737.XXII.1.85.2018.20.
 4. Фік ВБ, Ковалишин ОА, Пальтов ЄВ. Ультраструктура тканин пародонта наприкінці другого тижня експериментального опіоїдного впливу. World science. 2019. 8(48): 51-53. DOI:https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/31082019/6638
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.
5. **Форма впровадження:** впроваджено в педагогічний процес кафедри анатомії людини, як матеріал для лекцій і практичних занять, для навчання студентів медичного факультету.
6. **Термін впровадження:** квітень-травень 2021 року
Обговорено та затверджено на засіданні кафедри анатомії людини
Протокол № 5 від 05 травня 2021 року

Завідувач кафедри анатомії людини
Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського
д.мед.н., професор

І.Є. Герасимюк

Додаток Б5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Перший проректор з науково-педагогічної
роботи Львівського національного
медичного університету імені
Данила Галицького
член-кор. НАМН України
Гжегоцький М.Р.



2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Особливості ультраструктурної організації тканин пародонта у нормі та при опіоїдному впливі.

2. Установа-розробник, автор: Львівський національний медичний університет імені Данаїла Галицького; Фік Володимир Богуславович – доцент кафедри нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

3. Джерела інформації:

1. Фік ВБ, Челпанова ІВ, Пальтов ЄВ, Ковалишин ОА. Електронномікроскопічні дослідження тканин пародонта щура в нормі. Морфологія. 2019. 2 (13): 76-80.
2. Фік ВБ, Савка П, Пальтов ЄВ, Кривко ЮЯ. Електронномікроскопічні дослідження пародонта при дії опіоїду впродовж шести тижнів. Web of Scholar. 2019. 8 (38): 18-22. DOI:https://doi.org/10.31435/rsglobal_wos/31082019/6651.
3. Fik VB, Paltov YeV, Kryvko Yu.Ya. Submicroscopic changes in periodontic tissues under experimental opiod action within ten weeks. Світ медицини та біології. – 2020. 2 (72): 212-215. DOI:10.26724/2079-8334-2020-2-72-212-215.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра гістології, цитології та ембріології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

5. Форма впровадження: впроваджено в педагогічний процес кафедри гістології, цитології та ембріології, як матеріал для лекцій і практичних занять, для навчання студентів стоматологічного і медичного факультетів.

6. Термін впровадження: квітень-травень 2021 року

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри гістології, цитології та ембріології
Протокол № 11 від 20.05.2021 року

Завідувач кафедри гістології,
цитології та ембріології
Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського
к.мед.н., доцент

І.В. Челпанова

Додаток Б6

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Тернопільського національного
 медичного університету імені І.
 Я. Горбачевського МОЗ України
 д. м. н. проф. Шульгай А.Г.
 « 07 » квітня 2021 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** «Особливості ультраструктурної організації тканин пародонта у нормі та при опіоїдному впливі».
2. **Установа розробника, автор:** Львівський національний медичний університет імені Данаїла Галицького; Фік Володимир Богуславович – доцент кафедри нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
3. **Джерело інформації:**
 1. Фік ВБ, Челпанова ІВ, Пальтов СВ, Ковалишин ОА. Електронномікроскопічні дослідження тканин пародонта щура в нормі. Морфологія. 2019. 2 (13): 76-80.
 2. Фік ВБ, Савка П, Пальтов СВ, Кривко ЮЯ. Електронномікроскопічні дослідження пародонта при дії опіоїду впродовж шести тижнів. Web of Scholar. 2019. 8 (38): 18-22. DOI:https://doi.org/10.31435/rsglobal_wos/31082019/6651.
 3. Fik VB, Paltov YeV, Kryvko Yu.Ya. Submicroscopic changes in periodontic tissues under experimental opioid action within ten weeks. Світ медицини та біології. – 2020. 2 (72): 212-215. DOI:10.26724/2079-8334-2020-2-72-212-215.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
5. **Форма впровадження:** в матеріали лекцій та практичних занять з гістології та ембріології людини, а також у наукову роботу кафедри.
6. **Термін впровадження:** квітень – травень 2021 року.
7. **Зауваження та пропозиції:** немає.
8. **Протокол засідання кафедри № 4 від 1 квітня 2021 р.**

Відповідальний за впровадження:
 завідувач кафедри гістології та ембріології
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
 доктор біологічних наук, професор

З. М. Небесна

Додаток Б7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Перший проректор з науково-педагогічної
 роботи Львівського національного
 медичного університету
 імені Данила Галицького
 член-кор. НАМН України
 Гажешко М.Р.



2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Структурні зміни тканин пародонта при експериментальному моделюванні опіоїдного впливу.

2. Установа-розробник, автор: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; Фік Володимир Богуславович – доцент кафедри нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

3. Джерела інформації:

1. Пат. 74952 Україна, МПК (2012&01) G01N 1/00 G01N 1/30 (2006.01) Спосіб комплексної декальцинації твердих тканин зубного органа / Фік В.Б., Пальтов Є.В., Вільхова І.В., Онисько Р.М., Кривко Ю.Я. (UA) // Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (UA). – Заявка u 2012 07160; Заявлено 12.06.2012; Опубл. 12.11.2012, Бюл. №21.
2. Fik VB, Paltov EV, Lohash MV, Kryvko YY. Peculiarities of morphological manifestation of the periodontal tissue in experimental animals against the ground of a short-term effect of opioid analgesic. Deutscher Wissenschaftsherold. German Science Herald. Berlin. 2017. 2: 54-58. DOI:10.19221/2017215.
3. Фік ВБ, Пальтов ЄВ, Кривко ЮЯ. Мікроструктурні зміни тканин пародонта за умов дії опіоїдного анальгетика на ранніх термінах. Буковинський медичний вісник. 2018. 1(85): 141-148. DOI:10.24061/2413-0737.XXII.1.85.2018.20.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра оперативної хірургії з топографічною анатомією «Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького».

5. Форма впровадження: впроваджено в педагогічний процес кафедри оперативної хірургії з топографічною анатомією, як матеріал для лекцій і практичних занять, для навчання студентів стоматологічного і медичного факультетів.

6. Термін впровадження: квітень-травень 2021 року

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри оперативної хірургії з топографічною анатомією.

Протокол № 10 від 7 квітня 2021 року

Завідувач кафедри оперативної хірургії
 з топографічною анатомією
 Львівського національного медичного
 університету імені Данила Галицького
 д.мед.н., професор

Масна З.З.

Додаток Б8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор
з науково-педагогічної роботи
Полтавського державного медичного
університету

професор В.М. Дворник
«28» травня 2021 року

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та навчальний процес

1. Пропозиція для впровадження: структурні зміни тканин пародонта при експериментальному моделюванні опіоїдного впливу.

2. Установа-розробник, автор: Львівський національний медичний університет імені Данаїла Галицького; Фік Володимир Богуславович – доцент кафедри нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

3. Джерела інформації:

- Пат. 74952 Україна, МПК (2012&01) G01N 1/00 G01N 1/30 (2006.01) Спосіб комплексної декальцинації твердих тканин зубного органа / Фік В.Б., Пальтов Є.В., Вільхова І.В., Онисько Р.М., Кривко Ю.Я. (UA) // Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (UA). – Заявка u 2012 07160; Заявлено 12.06.2012; Опубл. 12.11.2012, Бюл. №21.
- Fik VB, Paltov EV, Lohash MV, Kryvko YY. Peculiarities 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. DOI:10.19221/2017215.
- Фік ВБ, Пальтов ЄВ, Кривко ЮЯ. Мікроструктурні зміни тканин пародонта за умов дії опіоїдного анальгетика на ранніх термінах. Буковинський медичний вісник. 2018. 1(85): 141-148. DOI:10.24061/2413-0737.XXII.1.85.2018.20.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра клінічної анатомії і оперативної хірургії Полтавського державного медичного університету.

5. Термін впровадження: лютий 2021 року – травень 2021 року.

6. Форма впровадження: у навчальну роботу кафедри клінічної анатомії і оперативної хірургії, в матеріали лекцій та практичних занять при вивченні циклу: «Клінічна анатомія голови», «Клінічна анатомія органів ротової порожнини» у науково-дослідну роботу кафедри.

7. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3): використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо детального вивчення структурних змін тканин пародонта при експериментальному моделюванні опіоїдного впливу

8. Зауваження, пропозиції: не вносилися

9. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри в протокол № 2 від 27 травня 2021 року.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри клінічної анатомії і оперативної хірургії
Полтавського державного медичного університету
д. біол. н., професор



Білаш С.М.

Додаток Б9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної
 роботи Запорізького державного
 медичного університету
 В.А. Візір

05 _____ 2021 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Структурні зміни тканин пародонта при експериментальному моделюванні опіоїдного впливу.

2. Установа-розробник, автор: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; Фік Володимир Богуславович – доцент кафедри нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

3. Джерела інформації:

1. Пат. 74952 Україна, МПК (2012&01) G01N 1/00 G01N 1/30 (2006.01) Спосіб комплексної декальцинації твердих тканин зубного органа / Фік В.Б., Пальтов С.В., Вільхова І.В., Онисько Р.М., Кривко Ю.Я. (UA) // Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (UA). – Заявка у 2012 07160; Заявлено 12.06.2012; Опубл. 12.11.2012, Бюл. №21.
2. Fik VB, Paltov EV, Lohash MV, Kryvko YY. Peculiarities of morphological manifestation of the periodontal tissue in experimental animals against the ground of a short-term effect of opioid analgesic. Deutscher Wissenschaftsherold. German Science Herald. Berlin. 2017. 2: 54-58. DOI:10.19221/2017215.
3. Фік ВБ, Пальтов ЄВ, Кривко Ю.Я. Мікроструктурні зміни тканин пародонта за умов дії опіоїдного анальгетика на ранніх термінах. Буковинський медичний вісник. 2018. 1(85): 141-148. DOI:10.24061/2413-0737.XXII.1.85.2018.20.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету.

5. Форма впровадження: впроваджено в педагогічний процес кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії, як матеріал для лекцій і практичних занять, для навчання студентів стоматологічного факультету.

6. Термін впровадження: квітень-травень 2021 року
 Обговорено та затверджено на засіданні кафедри *експертів людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії*
 Протокол № 4 від 21.05.2021 року

Завідувач кафедри
 анатомії людини, оперативної хірургії
 та топографічної анатомії
 Запорізького державного
 медичного університету
 д.мед.н., професор


 О.А. Григор'єва

Додаток Б11



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

проректор з науково – педагогічної роботи
Одеського національного
медичного університету,
д.мед.н., проф.

Шмакова І. П.

2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Особливості структурної організації тканин пародонта при дії опіода та при застосуванні медикаментозної корекції.

2. Установа-розробник, автор: Львівський національний медичний університет імені Данаїла Галицького; Фік Володимир Богуславович – доцент кафедри нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

3. Джерела інформації:

1. Fik VB, Paltov YeV, Kryvko YuYa Ultrastructural condition of rats periodontal tissue in opioid influence during two weeks and after its four-week withdrawal on correction. Reports of Morphology. 2019. 2(25): 49-55. DOI: 10.31393/morphology-journal-2019-25(2)-0.
2. 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.
3. Фік ВБ, Дмитрів ГМ, Пальтов ЄВ. Субмікроскопічні зміни пародонта при моделюванні хронічного опіоїдного впливу впродовж десяти тижнів та медикаментозній корекції. Буковинський медичний вісник. 2020. 1 (93): 152-157. DOI:10.24061/2413-0737.XXIV.1.93.2020.20.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра нормальної та патологічної клінічної анатомії Одеського національного медичного університету.

5. Форма впровадження: впроваджено в педагогічний процес кафедри нормальної та патологічної клінічної анатомії, як матеріал для лекцій і практичних занять, для навчання студентів стоматологічного факультету.

6. Термін впровадження: квітень-травень 2021 року

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри
Протокол № 5 від 14.05.2021 року

Керівниця та члени кафедри
анатомії стоматологічного факультету

Завідувач кафедри нормальної та
патологічної клінічної анатомії
Одеського національного
медичного університету
д.мед.н., професор

О.Л.Аппельханс

Додаток Б12

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор

з науково-педагогічної (навчальної) роботи
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова

проф. Ю.Й. Гумінський

« 02 » 06 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Структурні зміни тканин пародонта при експериментальному моделюванні опіоїдного впливу.

2. Установа-розробник, автор: Львівський національний медичний університет імені Данаїла Галицького; Фік Володимир Богуславович – доцент кафедри нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

3. Джерела інформації:

1. Пат. 74952 Україна, МПК (2012&01) G01N 1/00 G01N 1/30 (2006.01) Спосіб комплексної декальцинації твердих тканин зубного органа / Фік В.Б., Пальтов Є.В., Вільхова І.В., Онисько Р.М., Кривко Ю.Я. (UA) // Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (UA). – Заявка u 2012 07160; Заявлено 12.06.2012; Опубл. 12.11.2012, Бюл. №21.
2. Fik VB, Paltov EV, Lohash MV, Kryvko YY. Peculiarities of morphological manifestation of the periodontal tissue in experimental animals against the ground of a short-term effect of opioid analgesic. Deutscher Wissenschaftsherold. German Science Herald. Berlin. 2017. 2: 54-58. DOI:10.19221/2017215.
3. Фік ВБ, Пальтов ЄВ, Кривко ЮЯ. Мікроструктурні зміни тканин пародонта за умов дії опіоїдного анальгетика на ранніх термінах. Буковинський медичний вісник. 2018. 1(85): 141-148. DOI:10.24061/2413-0737.XXII.1.85.2018.20.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра оперативної хірургії та клінічної анатомії Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова.

5. Форма впровадження: впроваджено в педагогічний процес кафедри оперативної хірургії та клінічної анатомії, як матеріал для лекцій і практичних занять, для навчання студентів медичного та стоматологічного факультетів.

6. Термін впровадження: квітень 2020 – травень 2021 року.
Обговорено та затверджено на засіданні кафедри оперативної хірургії та клінічної анатомії.

Протокол № 5 від 31.05.2021 року

Завідувач кафедри оперативної хірургії
та клінічної анатомії
Вінницького національного медичного
університету імені М.І.Пирогова
д.мед.н., професор

Півторак В.І.

Додаток Б13

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Перший проректор з науково-педагогічної
 роботи Львівського національного
 медичного університету імені
 Данила Галицького
 член-кор. НАМН України
 Єжкоцький М.Р.



«17.06.»
 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Особливості мікробіоценозу в пришийковій частині зубів при дії опіюїда та після медикаментозної корекції.

2. Установа-розробник, автор: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; Фік Володимир Богуславович – доцент кафедри нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

3. Джерела інформації:

1. Fik VB, Fedechko YM, Pal'tov YeV. 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.
2. Фік ВВ, Пальтов ЄВ, Кривко ЮЯ. Аналіз антибіотикочутливості ізолятів бактерій, виділених у ділянці пришийкової частини зубів та ясенного краю наприкінці шостого і десятого тижнів опіюїдного впливу. Вісник проблем біології і медицини. – 2020. –3 (157): 213-216.
3. 24. Fik VB, Fedechko YM, Pal'tov 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.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра мікробіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

5. Форма впровадження: впроваджено в педагогічний процес кафедри мікробіології, як матеріал для лекцій і практичних занять, для навчання студентів медичного і стоматологічного факультетів.

6. Термін впровадження: квітень-травень 2021 року
 Обговорено та затверджено на засіданні кафедри мікробіології.
 Протокол № 10 від 19.05.2021 року

Завідувач кафедри мікробіології
 Львівського національного медичного
 університету імені Д. Галицького
 д.мед.н., професор



О.П. Корнійчук