

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЯЗЫКЕ, ВЫЗВАННЫЕ ВОЗДЕЙСТВИЕМ МАЛЫХ ДОЗ ОПИОИДА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Онысько И.О.¹, Кривко Ю.Я.¹, Крикун Е.Н.², Новиков О.О.²

¹Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Львов, Украина (79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69), e-mail: oniskoroman@yandex.ru

²ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет Минобрнауки России», Белгород, Россия (308015, г. Белгород, ул. Победы, 85), e-mail: krikun@bsu.edu.ru

В статье изложены данные электронно-микроскопических исследований относительно изменений в тканях языка, которые возникают под влиянием малых доз опиоида. Забор материала проводили в конце десятой и двенадцатой недель эксперимента. Установлены структурные изменения со стороны покровного эпителия и базальной мембраны, а также соединительной ткани собственной пластинки слизистой оболочки языка. Наблюдали структурные изменения в нервных и мышечных волокнах тела языка. В конце двенадцатой недели воздействия опиоида обнаруживали более глубокие деструктивные изменения в клетках остистого слоя языка. В периваскулярных пространствах наблюдали отек соединительной ткани с наличием активированных макрофагов. При этом нарушалась структура стенок основных звеньев гемомикроциркуляторного русла с явлениями адгезии тромбоцитов и моноцитов.

Ключевые слова: опиоидный анальгетик, гистологическое исследование, язык, крыса.

ULTRASTRUCTURAL CHANGES IN THE TONGUE ASSOCIATED WITH EXPOSURE TO LOW DOSES OF OPIOID (EXPEREMENTAL RESEARCH)

Onysko I.O.¹, Krivko Y.Y.¹, Krikun E.N.², Novikov O.O.²

¹Lvov National Medical University named after Danylo Galitsky 79010, Lvov, Ukraine (79010, Lvov, st. Pekarskaya 69), e-mail: oniskoroman@yandex.ru

²Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education "Belgorod National Research University", Belgorod, Russia (308015, Belgorod, st. Pobedy 85), e-mail: krikun@bsu.edu.ru

This paper presents data on changes in the electron-microscopic level in the tissues of the tongue, which occur under the influence of low doses of the opioid. Biopsy specimens was performed at the end of 10 weeks and 12 weeks. We have found that at the end of the tenth week of opioid effect structural changes present in the surface epithelium and basement membrane of connective tissue of the lamina propria of the mucosa. We are also seeing a change in the structure of nerve fibers and muscle fibers muscular body language. At the end of the twelfth week of opioid effects we found deeper destructive changes in the cells of the spinous layer. Disrupted the structure of the walls of links blood microvessels. Observe the phenomenon of adhesion of platelets and monocytes to endothelial cells. In the perivascular spaces of the presence of activated macrophages and edema of the connective tissue.

Keywords: opioid analgesic, histological studies, the language, the rat.

Введение

Изучение изменений в органах, тканях и средах полости рта у лиц, страдающих опиоидной наркоманией, является одной из актуальных проблем стоматологии на современном этапе. Согласно данным ООН [7], число лиц, употребляющих наркотики, составляет 185 млн человек (3% населения земного шара). В последнее десятилетие стремительное развитие получили исследования, занимающиеся вопросами диагностики, лечения и реабилитации опиоидзависимых больных [4; 5]. Клинические проявления данного заболевания на тканевом, органном и системном уровнях организации удостоены должного внимания со стороны психиатров, наркологов, терапевтов и иммунологов [8-12; 15; 16]. Однако стоматологическая патология у данного контингента больных практически не изучена.

Имеющиеся отдельные работы [1-3; 13; 14; 17-19] освещают лишь некоторые аспекты стоматологических расстройств у опиоидзависимых больных. Зачастую именно стоматологи сталкиваются с проявлениями данной патологии челюстно-лицевой области. Врачи-стоматологи, столкнувшись с данной проблемой, оказались неподготовленными к распознаванию и диагностике опиоидной наркомании из-за отсутствия систематизированных сведений о ее проявлении в органах полости рта [1-3].

В этой связи нами проведено исследование, целью которого явилось изучение на светооптическом уровне морфологических особенностей в структурах языка при введении малых доз опиоидного анальгетика.

Материалы и методы исследования

Материалом исследования явились половозрелые крысы - самцы линии Вистар массой 160 г, в возрасте 4,5-7,5 месяцев, всего 16 животных. Инъекции опиоидного анальгетика проводили внутримышечно, ежедневно 1 раз в сутки во временном промежутке от 10 до 11 часов утра. Первая подопытная группа в количестве 8 животных в течение 70 суток получала внутримышечно опиоидный анальгетик в следующих дозах: первые две недели - 0,212 мг / кг, от 2 до 4 недель - 0,225 мг / кг, от 4 до 6 недель - 0,252 мг / кг, от 6 до 8 недель - 0,260 мг / кг, от 8 до 10 недель - 0,283 мг / кг, после чего был проведен забор материала для гистологического исследования. Вторая подопытная группа в количестве 8 животных в течение первых 70 суток получала препарат по аналогичной схеме с первой группой, а от 10-й до 12-й недели эксперимента доза была увеличена до 0,3 мг / кг, после чего был проведен забор материала для гистологического исследования. Все животные содержались в условиях вивария и работа проводилась согласно «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных». Перед проведением забора биопсийного материала животное усыпляли при помощи внутрибрюшинного введения тиопентала (из расчета 25 мг / 1 кг), после чего проводили ампутацию языка для последующего гистологического исследования. Гистопрепараты готовили по общепринятой методике.

Результаты исследования

В результате исследования полученного материала в конце десятой недели эксперимента по изучению влияния малых доз опиоида нами обнаружены изменения в эпителиоцитах базального слоя языка, характеризующиеся конденсированным расположением хроматина в ядрах кератиноцитов базального слоя и отсутствием визуализированных ядрышек [рис. 1-3]. Кариолема образует многочисленные инвагинации. В цитоплазме кератиноцитов присутствуют многочисленные вакуоли. Митохондрии просветленные, кристы в них деструктурированные, пространства между кристами расширены. Однако наряду с дистрофически измененными в кератиноцитах, в базальном

слое обнаруживаются их гипертрофированные формы. Ядра в таких клетках увеличены в размерах, кариолема содержит многочисленные инвагинации, что значительно увеличивает их длину и протяженность. Эухроматин занимает большую часть ядра, а гетерохроматин в виде тонкой полоски находится на его периферии. В ядрах гипертрофированных кератиноцитов базального слоя эпителия расположены хорошо структурированные ядрышки (как правило, одно-два), а в их цитоплазме находятся митохондрии с признаками гиперплазии. Наличие в цитоплазме многочисленных «почек» свидетельствует об активации процессов образования митохондрий. В клетках остистого слоя выражены деструктивные изменения с конденсированным ядерным хроматином и просветленными и расширенными перинуклеарными пространствами. В цитоплазме присутствовали многочисленные вакуоли. Митохондрии гипертрофированные, матрикс в них просветленный, кристы разрушены. Базальная мембрана, отделяющая эпителиоциты от соединительной ткани, не однородна. Вблизи очагов деструкции базальной мембраны основное вещество и коллагеновые волокна дезорганизованы. В цитоплазме активированных макрофагов размещены многочисленные лизосомы и фагосомы. Гипертрофированные и гиперплазированные митохондрии в них с просветленным матриксом и с уменьшенным количеством крист, часть из которых деструктурирована. У крыс, которым вводили опиоид десять недель, в соединительной ткани собственной пластинки слизистой оболочки языка обнаружены деструктивно измененные фибробласты, активированные макрофаги и тканевые базофилы. Часто присутствовали контакты макрофагов с лимфоцитами, что указывает на активацию местного иммунитета на данном этапе наблюдения. Дополнительно наблюдали умеренный отек осевых цилиндров периферийных нервных волокон. В миосимпластах мышечных волокон тела языка присутствовали участки пересокращенных саркомеров, актиновые филаменты которых очагово деструктурированы, каналцы саркоплазматического ретикулула расширены. Гиперплазия и гипертрофия митохондрий более выражена, чем в предыдущем сроке наблюдения. Часть митохондрий отечная с просветленным матриксом и деструктурированными кристами.

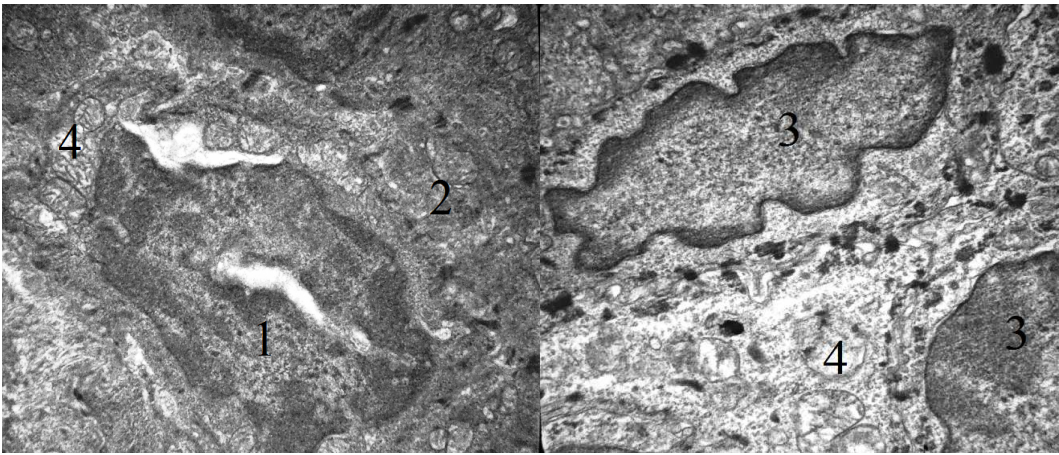


Рис. 1. Ультраструктура кератиноцитов остистого слоя (А) и зернистого слоя (Б) покровного эпителия слизистой оболочки языка крыс в конце десятой недели опиоидного воздействия. Электронограмма x 2000

1 - кариорексис, 2 – цитоплазма, 3 - ядро, 4 - разрушенные митохондрии.

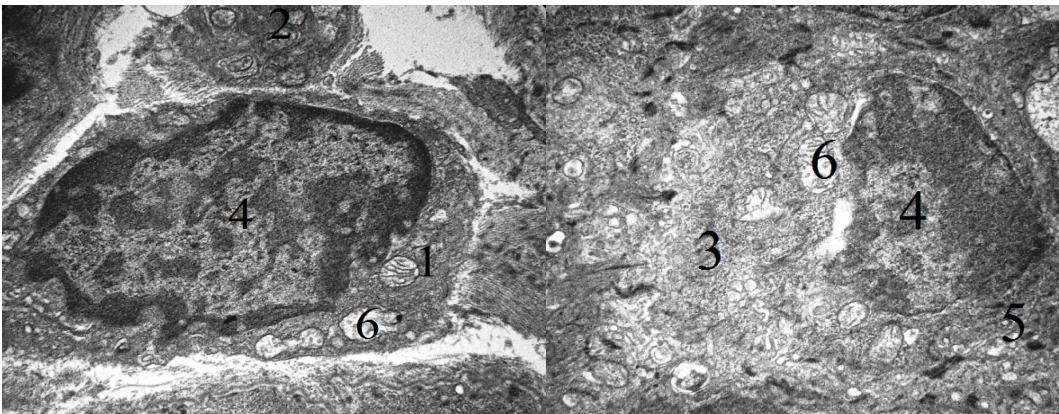


Рис. 2. Ультраструктура клеток Меркеля (А) и кератиноцитов остистого слоя (Б) покровного эпителия слизистой оболочки языка крыс в конце десятой недели опиоидного воздействия. Электронограмма x 2000.

1 - клетка Меркеля, 2 - диск Меркеля, 3 - кератиноциты остистого слоя, 4 - ядро, 5 - цитоплазма, 6 - разрушенные митохондрии.

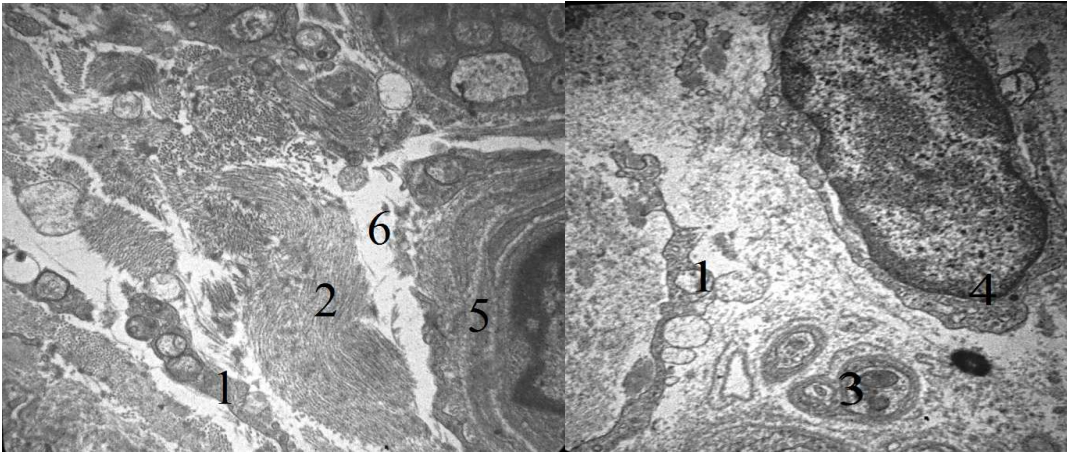


Рис. 3. Ультраструктура соединительной ткани слизистой оболочки языка крыс в конце десятой недели опиоидного воздействия. Электронограмма x 2000.

1 - фибробласты, 2 - коллагеновые волокна, 3 - нервные волокна, 4 - макрофаги, 5 - стенка вены, 6 - периваскулярный отек интерстиция.

В результате забора экспериментального материала в конце двенадцатой недели воздействия опиоида мы обнаружили, что изменения в эпителиоцитах базального слоя аналогичны изменениям в предыдущем сроке наблюдения [рис. 4, 5]. Однако в клетках остистого слоя деструктивные изменения прогрессировали. Хроматин в ядрах конденсированный, перинуклеарные пространства просветленные и расширенные. В цитоплазме присутствуют многочисленные вакуоли. Митохондрии гипертрофированные, матрикс в них просветленный, кристы разрушены. Звенья гемомикроциркуляторного русла в слизистой оболочке языка характеризуются полнокровием. В просветах артериол обнаруживаются пристеночные тромбы. Стенки артериол утолщены за счет гиперплазии гладких миоцитов в средней оболочке. Просветы кровеносных капилляров в слизистой оболочке расширены и полнокровны, эндотелиоциты в их стенках набухшие. Базальная мембрана вокруг капилляров неоднородная, коллагеновые волокна в ней очагово деструктурированные. Просвет венул полнокровный, в них обнаруживаются ацидофильные лейкоциты, моноциты, тромбоциты и эритроциты. Часто встречаются процессы адгезии моноцитов к эндотелиоцитам и диапедез лейкоцитов через стенки венул. Соединительная ткань в периваскулярных пространствах отечна, в ней обнаруживаются многочисленные лимфоциты, гистиоциты, эозинофильные лейкоциты и единичные

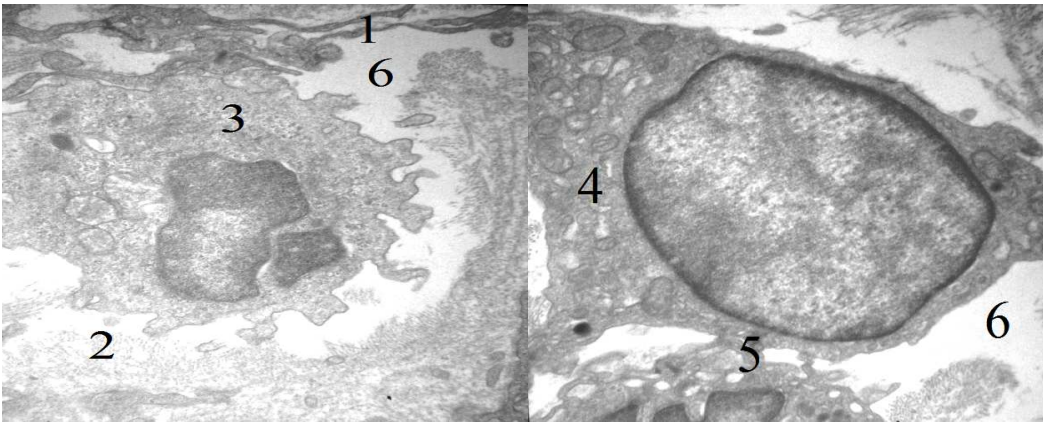


Рис. 4. Ультраструктура слизистой оболочки языка крыс в конце двенадцатой недели опиоидного воздействия. Электронограмма x 2000.

1 - фибробласты, 2 - коллагеновые волокна, 3 - клетки Лангенгарса в соединительной ткани, 4 - активированные макрофаги, 5 - контакты макрофагов и лимфоцитов, 6 - перицеллюлярный отек интерстиция.

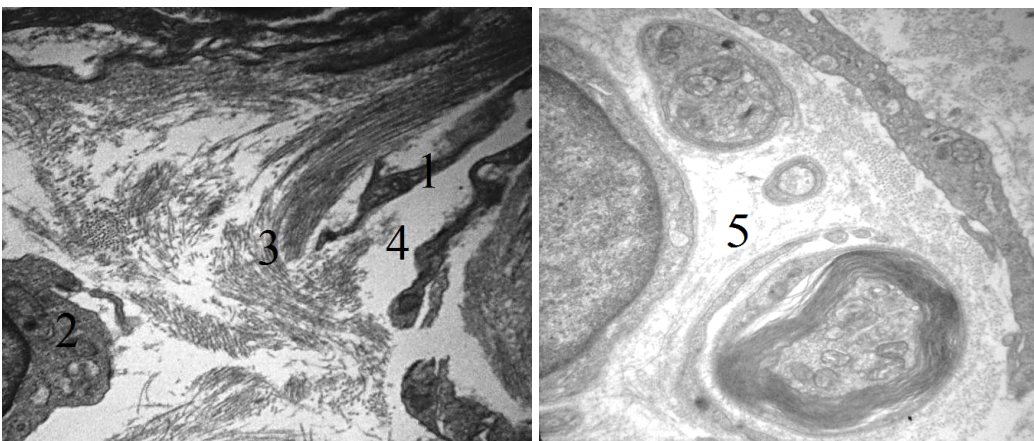


Рис. 5. Ультраструктура слизистой оболочки языка крыс в конце двенадцатой недели опиоидного воздействия. Электронограмма x 2000.

1 - фибробласты, 2 – макрофаги, 3 - коллагеновые волокна, 4 - перицеллюлярный отек интерстиция, 5 - отек эндоневрия в нервных волокнах.

тканевые базофилы. В периваскулярных пространствах присутствовали активированные макрофаги. В их цитоплазме расположены многочисленные фагосомы и макрофаги с лимфоцитами, что указывает на активацию местного иммунитета.

Выводы

1. В конце десятой недели воздействия опиоида присутствуют структурные изменения в составе покровного эпителия и базальной мембраны, соединительной ткани собственной пластинки слизистой оболочки языка. Наблюдаются изменения в строении его нервных и

мышечных волокон. Данные электронно-микроскопических исследований свидетельствуют о запуске механизмов местного иммунитета.

2. В конце двенадцатой недели воздействия опиоида обнаруживаются более глубокие деструктивные изменения в клетках остистого слоя языка. Нарушается структура стенок в звеньях гемомикроциркуляторного русла. Наблюдаются явления адгезии тромбоцитов и моноцитов. В периваскулярных пространствах присутствуют активированные макрофаги и отек соединительной ткани.

Список литературы

1. Бимбас Е.С. Ранние проявления приема опиатов / Е.С. Бимбас, И.А. Надымова // Институт стоматологии. - 2004. - № 1. - С. 62.
2. Бимбас Е.С. Состояние полости рта у подростков, потребляющих опиаты / Е.С. Бимбас, И.А. Надымова // Уральский стоматологический журнал. — 2002. — № 3. - С. 15-16.
3. Бимбас Е.С. Состояние слюнных желез у подростков при парентеральном применении опиатов / Е.С. Бимбас, И.А. Надымова // Институт стоматологии. - 2003. — № 2. - С. 50-51.
4. Бохан Н.А. Коморбидность и проблема клинической гетерогенности аддиктивных состояний: патобиологические закономерности и возможности профилактики / Н.А. Бохан, А.И. Мандель, Т.П. Ветлугина // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2001. - № 3. - С. 28-33.
5. Бохан Н.А. Научно-организационные проблемы реабилитации больных наркоманиями в Томске // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. - 1996. - № 2. - С. 85-87.
6. Бусыгина М.В. Хронический алкоголизм и предраковые заболевания слизистой оболочки полости рта / М.В. Бусыгина, Л.Н. Попова // Вопросы стоматологии : труды СГМИ. — Смоленск, 1979. - В. 1. - С. 47-49.
7. Всемирный доклад о наркотиках за 2004 г. (краткий обзор). Материалы ООН // Наркология. - 2005. - № 2. - С. 25-32.
8. Вырупаев К.В. Особенности иммунитета и гомеостаза у больных опиоидной наркоманией : автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Чита, 2000. - 18 с.
9. Гаврилова Е.С., Федорова О.С. Гормональные нарушения у наркоманок / Е.С. Гаврилова, О.С. Федорова // Доклады Омского отделения МАНЭБ. - Омск, 2000. - Т. 1. - В. 1. - С. 67.
10. Гамалея Н.Б. Диагностика хронической морфинной интоксикации и ее осложнений по выявлению в крови антител к морфину // Вопросы наркологии. - 1994. - № 4. - С. 47-54.

11. Гамалея Н.Б. Особенности иммунитета у больных наркоманией // Вопросы наркологии. — 1995. — № 2. - С. 15-19.
12. Гамалея Н.Б. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных героиновой наркоманией и их коррекция иммуномодулятором тактивинном / Н.Б. Гамалея, Л.И. Ульянова, А.В. Хотовицкий // Вопросы наркологии. - 2001. - № 4. - С. 50-54.
13. Колчев А.А. Клинико-лабораторная характеристика состояния органов и тканей полости рта у подростков, больных опийной наркоманией : автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Омск, 2003. - 26 с.
14. Лохов Е.В. Характеристика основных стоматологических заболеваний у лиц с различной резистентностью зубов на фоне гепатитов и парентеральной наркомании : автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Омск, 2000. - 17 с.
15. Лукачер Н.Г. Изменение иммунного статуса у больных опийной наркоманией : дис. ... канд. биол. наук. — М., 1993. - 119 с.
16. Митрофанова Г.М. Состояние центральной гемодинамики у больных опийной наркоманией и алкоголизмом : автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1995. - 20 с.
17. Du M. Oral health status of heroin users in a rehabilitation centre in Hubei province, China / M. Du, R Bedi, L Guo // Community Dent. Health. - 2001. - Vol. 18, № 2. - P. 94-98.
18. Fazzi M. [The effect of drugs on the oral cavity] [Article in Italian] / M. Fazzi, P Vescovi, A Savi // Minerva Stomatol. - 2001. - Vol. 48, № 10. - P. 485-489.
19. Jaber L. Immunohistochemical localization of mu-opioid receptors in human dental pulp / L. Jaber, W.D. Swaim, R.A. Dionne // J. Endod. - 2003. - Vol. 29, № 2. - P. 108-110.

Рецензенты:

Матешук-Вацеба Л.Р., д.м.н., профессор, профессор кафедры нормальной анатомии Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, г. Львов.

Жилякова Е.Т., д.фарм.н., профессор, заместитель директора ООО «Асклепий», г. Белгород.