

УДК: 611.311-008.87-02:615.212.7]- 092.9-085.33-074/-078

Б. В. Фік, Й. М. Федечко

МОНІТОРИНГ МІКРОБІОЦЕНОЗІВ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ОПІОЇДНІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ В УМОВАХ КОРЕКЦІЇ АНТИБІОТИКОМ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Поширення наркоманії у світі набуває характеру тяжкої пандемії, що спричиняє комплекс соціальних і медичних проблем. За даними ВООЗ, у світі близько 210 мільйонів людей уживають наркотики, причому середній вік першого вживання становить 12-17 років. Наркотична залежність на пізніх стадіях набуває характеру тяжкої інтоксикації з порушенням функції основних систем організму, зокрема порушується стан імунної системи [3,6]. Наслідком цього стає розвиток різноманітних гнійно-запальних процесів. У 80% людей, які підлягають позамедичному впливу наркотиків, зокрема опіатів, розвиваються інфекційні ураження, які становлять основну причину госпіталізації та смертності, особливо в соціально дезадаптованих осіб [12,16]. До таких патологічних станів належать і захворювання періодонта і пародонта, що ускладнюються інфікуванням кісткової тканини з розвитком остеонекрозу щелеп. Значна поширеність запальних захворювань пародонта в пацієнтів із наркотичною залежністю від опіатів, становить гостру проблему для охорони здоров'я. Стоматологічна патологія в таких осіб вивчена недостатньо. Механізм ураження зубощелепної системи при опіатній інтоксикації не повністю зрозумілий [2, 7].

Гнійно-запальні процеси в наркозалежних осіб мають характер опортуністичних інфекцій, тобто спричиняються переважно опортуністичними мікроорганізмами. Ураховуючи соціально-поведінкові аспекти наркоманії в умовах імунодепресії, слід очікувати, що ці мікроорганізми набувають властивостей «супербактерій» - тобто внаслідок мутаційних і селективних процесів стають резистентними до антибактеріальних засобів. Згадані мікроорганізми можуть поширюватися в умовах загальних або спеціалізованих стаціонарів, у середовищі наркозалежних спільників або в сім'ях [15].

Проблеми бактеріальних інфекцій при наркоманії вивчали на експериментальних моделях із використанням лабораторних щурів [10,14]. Використовуючи лабораторних щурів для біологічного моделювання гнійно-запальних процесів, необхідно враховувати, що мікрофлора цих тварин досить різноманітна. У них на шкірі, в ротовій порожнині та носоглотці виявлено золотистий стафілокок [17], епідермальний стафілокок [9], сапрофітний стафілокок [5], а також метициліно-резистентний *S. intermedius* [15]. У ротовій порожнині виявлено пародонтопатогенні мікроорганізми [1]. Як складники автохтонної мікрофлори в лабо-

раторних щурів виявлено α -гемолітичні стрептококи, ентерококи, клостридії, стрептобацили [17]. Грамнегативна мікрофлора представлена ешеріяхіями, в т.ч. гемолітичними, клебсієлами, а також сальмонелами [13].

Мета дослідження

Біологічне моделювання опіатної інтоксикації з ураженням м'яких тканин ротової порожнини для вивчення можливої коригувальної дії антибіотика через вплив на мікробіоценози ротової порожнини.

Матеріали і методи

Дослідження було проведено на 18 зрілих щурах лінії Wistar віком 3,5-7,5 міс., масою 200 г. Перед початком експерименту проводили візуально оцінку стану ротової порожнини. У всіх експериментальних тварин стан тканин ротової порожнини, зубів був без видимих патологічних змін. Слизова оболонка блідо-рожевого кольору, помірно волога.

Тварини в експерименті протягом 6 тижнів отримували похідне морфіну – опіоїдний анальгетик (препарат “Налбуфін”), внутрішньом'язово, один раз за добу, з поступовим підвищенням дози (від 0,212 до 0,252 мг/кг) залежно від ваги тварин на час уведення препарату [8]. На 5 – 6 тижнях тваринам щоденно протягом 11 днів вводили антибіотик «Офромас» (діюча речовина - цефтріаксон) дозою 50 мг/кг. Вибір препарату обґрунтовується його широким застосуванням у клініці при гнійно-запальних процесах за тривалості курсу лікування 7-14 днів, а також для профілактики післяопераційних ускладнень [11]. Це зумовило використання цефтріаксону як протектора в біологічному моделюванні запальних процесів, що розвиваються при опіатній інтоксикації.

Мікробіологічні дослідження проводили перед уведенням опіоїдного анальгетика на першому тижні експерименту, далі – щотижня протягом усього експерименту (6 тижнів). Матеріал забирали каліброваною бактеріологічною петлею (0,02 мл) з поверхні зубів у міжзубних проміжках на межі твердої тканини і ясен (різці, ікла), зі слизової переддвер'я рота і власне ротової порожнини. Для мікроскопічного дослідження готували мазки для фарбування за Грамом. Посів здійснювали у пробірки з цукровим бульйоном, на м'ясопептонний агар (МПА), кров'яний агар (КА), жовтково-сольовий агар (ЖСА), середовище Ендо і середовище Сабуро. Для кількісного визначення аеробних бактерій матеріал із міжзубних проміж-

ків суспендували в 1 мл бульйону з подальшим посівом 0,02 мл матеріалу на щільні середовища. Через 24 год. підраховували кількість колоній на різних середовищах, визначали морфологію колоній, наявність і тип гемолізу, особливості росту на диференційовано-діагностичних середовищах. Кількісні показники визначали в колонієутворювальних одиницях у перерахунку на 0,02 мл первинного матеріалу (КУО/0,02 мл). Виділені ізоляти ідентифікували до роду і виду на основі морфологічних, тинкторіальних, культуральних і біохімічних властивостей. Антибіотикограму бактерій визначали дискотричним методом. При цьому визначали ступінь чутливості ідентичних ізолятів, виділених на різних етапах експерименту від тих самих особин піддослідних тварин. Визначали чутливість мікрофлори до цефтріаксону, тобто до препарату, який вводили піддослідним тваринам. Як «групи контролю» при біологічному моделюванні досліджували антибіотикограми мікрофлори щодо препаратів, які не вводили тваринам, - цефалоспориного першого покоління – цефазоліну і препарату з групи фторованих оксихінолонів - ципрофлоксацину. Чутливість визначали відповідно до наказу МОЗ України №167 від 03.04.2007 р.

про затвердження методичних указівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антимікробних препаратів».

Результати та обговорення

Опіюдна інтоксикація в піддослідних тварин зумовлювала зміни поведінки – тварини неохоче з'їдали корм, ставали млявими, в них слабшала або зникла захисна реакція на ін'єкцію анальгетику. Маса тіла через 4-6 тижнів зменшувалася до 20% на 2 - 3 тижні введення опіюду виявляли зміни в ротовій порожнині - набряк і синюшність слизових, особливо вільного краю ясен, кровоточивість. В окремих особин виявлено ерозії на слизовій переддвер'я рота. Ці зміни посилювалися протягом наступних двох тижнів, виникали виразки й ознаки некрозу, особливо на яснах довкола зубів. На мікроскопічному дослідженні мазків у цей період виявляли ознаки гнійно-запального процесу – нейтрофільні лейкоцити по всьому полі зору, мікрофлору у вигляді скупчень – «бляшок», зруйновані епітеліальні клітини. Ці зміни значно регресували на фоні введення цефтріаксону.

Результати мікробіологічних досліджень показані в табл. 1.

Таблиця 1

Видовий і кількісний склад мікрофлори ротової порожнини щурів при тривалій опіюдній інтоксикації та дії антибіотика

1	2	3	4	5	6	7
Види бактерій	К-сть бактерій КУО/ 0,02 мл					
	тиждень перший (опіюд - з 2 дня)	тиждень другий (опіюд)	Тиждень третій (опіюд)	Тиждень четвертий (опіюд)	Тиждень п'ятий (опіюд; антибіотик-4 дні)	Тиждень шостий (опіюд; антибіотик)
S. aureus	–	–	7±0,1	14±1,3* p< 0,05)	4±0,1 p< 0,01)	–
S. epid.	–	–	5±0,3	15±2,1* p< 0,05)	–	–
S.sapr.	35±2,8	42±2,9	55±3,9** p< 0,05)	63±2,2** p< 0,05)	–	–
стафілококи коагулазо-негативні	27±1,5	39±1,7** p< 0,05)	42±3,6** p< 0,05)	53±4,8** p< 0,05)	26±1,8	14±1,6
β- гемолітичні стрептококи	–	–	12±1,6	41±5,0* p< 0,01	–	–
α-гемолітичні стрептококи	26±2,0	37±2,8	47±4,0* p< 0,05	48±1,9* p< 0,05)	6±0,3*** p< 0,01)	7±0,2*** p< 0,01)
Негемолітичні стрептококи	16±1,1	28±1,5*	48±3,2* p< 0,05	51±3,2* p< 0,05	–	–
Ентерококи	11±1,3	15±1,2	19±2,1	24±1,9*	12±0,4	14±0,2
Ешерихії	20±2,1	23±1,5	36±2,7* p< 0,05	51±3,5* p< 0,05	11±1,3*** p< 0,01)	10±1,0*** p< 0,01)
ешерихії гемолітичні	–	–	6±0,2	8±0,3	–	–
грампозитивні неспорові бактерії	10±2,0	18±0,9* p< 0,05	28±1,3* p< 0,05	29±3,0* p< 0,05	–	–
грампозитивні спорові бактерії	5±0,2	7±0,2	15±1,2* p< 0,05	17±1,3* p< 0,05	–	–
Candida	–	–	4±0,2	6±0,4	10±0,2*** p< 0,05	–

Примітка: * Достовірна різниця між групами порівняння «2» і «3», «2» і «4», «2» і «5».

** Достовірна різниця між групами порівняння «4» і «5».

***Достовірна різниця між групами порівняння «5» і «6», «5» і «7».

Наведені в табл.1 результати дослідження видового і кількісного складу мікрофлори вказують, що на початку експерименту, тобто до введення опіоїдного анальгетику, з порожнини рота виділялися переважно сапрофітні види мікроорганізмів: *S. Saprophyticus*, інші коагулазонегативні стафілококи, негемолітичні стрептококи, ентерококи, ешерихії та грам-позитивні спорові та неспорові палички. У порівняно великих кількостях виявлялись також α -гемолітичні стрептококи ($26 \pm 2,0$ КУО\ 0,02 мл). На другому тижні на фоні введення анальгетику виділялись ці ж види, але в дещо більших кількостях – у 1,2 - 1,8 рази при $p < 0,05$.

Виразні зміни видового і кількісного складу мікрофлори виявлено на фоні введення нафлубіну на третьому тижні. Важливо, що з'являлися патогенні види: *S. aureus*, гемолітичні стрептококи, гемолітичні ешерихії. На четвертому тижні кількісні показники патогенних видів істотно зростали – для *S. aureus* – у 2 рази, β -гемолітичних стрептококів - у 3,5 рази; достовірність між показниками 4-го 5-го тижнів $p < 0,05$. Одночасно в 1,8 – 3 рази зростала кількість сапрофітних та умовно-патогенних бактерій ($p < 0,05$). У невеликих кількостях виявлялись гриби *Candida*. Формування таких мікробіоценозів ротової порожнини можна пояснити імунологічними зрушеннями [3,4] імунологічними зрушеннями [3,4], а також порушенням фізіологічних механізмів захисту порожнини рота, зокрема гіпосалівацією, змінами біохімічних процесів у тканинах [2,6].

Піддослідним тваринам на 5-6 тижнях продовжували вводити опіоїд, але вони одержували антибіотик терапевтичними дозами. Це приводило до значних змін мікробіоценозів ротової порожнини. На п'ятому тижні кількість *S. aureus* зменшилась у 3,5 рази - з $14 \pm 1,3$ до $4 \pm 0,1$ КУО\0,02 мл ($p < 0,01$). На шостому тижні ці бактерії не виділялися. β - гемолітичні стрептококи та гемолітичні ешерихії перестали виділятися після кількох введень цефтріаксону. Значно зменшувалася кількість бактерій сапрофітних видів як у порівнянні з періодом до введення антибіотика, так і з початком експерименту.

Отже, при введенні білим щурам опіоїдного анальгетику виявляли збільшення кількості сапрофітних та умовно-патогенних видів бактерій, появу патогенних бактерій. Ці зміни значною мірою корегувалися під впливом цефтріаксону. Слід зауважити, що при введенні цефтріаксону зменшувалася кількість сапрофітних видів, яким властивий певний антагонізм щодо патогенної мікрофлори, зокрема карієсогенних видів [5].

У виділених ізолятах бактерій основних видів досліджували чутливість до трьох антибіотиків: β - лактаму першого покоління цефазоліну, третього покоління - цефтріаксону, а також для фторхінолонового препарату ципрофлоксацину. Результати показані в табл.2. Дослідження проводили на початку експерименту, перед введенням антибіотика та наприкінці дослідження.

Таблиця 2
Чутливість до антибіотиків ізолятів бактерій, виділених із ротової порожнини щурів при опіатній інтоксикації

Види бактерій	Антибіотикограма (середній діаметр зон затримки росту в мм)								
	цефтріаксон			цефезолін			ципрофлоксацин		
	1	2	3	1a	2a	3a	1b	2b	3b
<i>S.aureus</i>	-	$18 \pm 1,3$	-	-	$20 \pm 1,1$	-	-	$22 \pm 1,6$	-
коагулазо негативні стафілококи	$21 \pm 1,1$	$20 \pm 0,9$	$11 \pm 0,9^*$ $p < 0,05$	$23 \pm 1,2$	$21 \pm 0,9$	$19 \pm 0,8$	$24 \pm 1,5$	$23 \pm 1,3$	$18 \pm 1,4$
α -гемолітичні стрептококи	$20 \pm 1,5$	$23 \pm 1,0$	$17 \pm 1,5^*$ $p < 0,05$	$24 \pm 1,1$	$22 \pm 1,2$	$21 \pm 1,3$	$27 \pm 1,6$	$28 \pm 1,7$	$28 \pm 1,4$
негемолітичні стрептококи	$19 \pm 1,3$	$18 \pm 1,6$	$10 \pm 0,9^* p < 0,05$	$17 \pm 1,2$	$17 \pm 1,3$	$18 \pm 1,4$	$16 \pm 0,9$	$19 \pm 0,1$	$15 \pm 0,9$
β -гемолітичні стрептококи	-	$30 \pm 8,5$	-	-	$28 \pm 2,5$	-	-	$24 \pm 1,6$	-
ентерококи	R	R	R	R	R	R	$18 \pm 1,2$	$19 \pm 1,4$	$18 \pm 1,1$
Ешерихії	$26 \pm 1,8$	$28 \pm 1,7$	$8 \pm 0,2^*$ $p < 0,05$	$19 \pm 1,2$	$19 \pm 1,6$	$14 \pm 1,6$	$33 \pm 1,5$	$33 \pm 2,6$	$25 \pm 2,6$
Ешерихії гемолітичні	-	$15 \pm 0,5$	-	-	$13 \pm 0,2$	-	-	$32 \pm 2,0$	-

Примітка: 1, 1a, 1b - дослідження антибіотикограми на початку експерименту.

2, 2a, 2b - дослідження антибіотикограми перед введенням антибіотика.

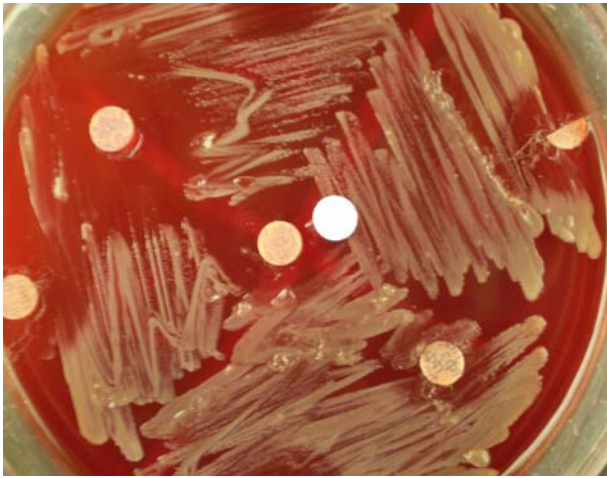
3, 3a, 3b - дослідження антибіотикограми наприкінці експерименту.

* - достовірна різниця між показниками груп «1» і «3».

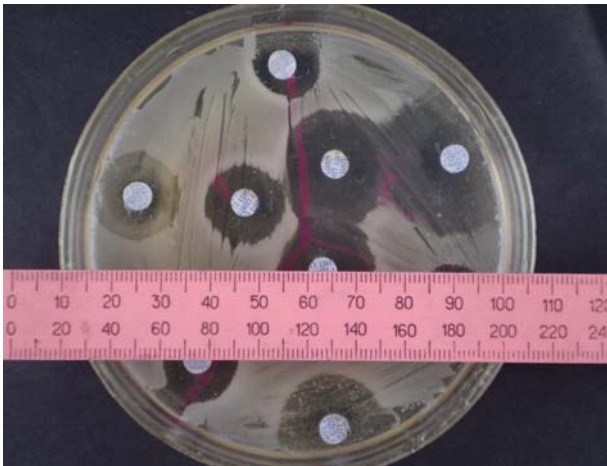
Результати дослідження показують, що мікрофлора ротової порожнини, яка виділялася на початку експерименту, до введення опіоїдного анальгетику, була чутливою та височутливою до цефтріаксону, крім ентерококів, природно резистен-

тних до β - лактамів (мал.1). Проте наприкінці експерименту виділені ізоляти бактерій, які за біологічними ознаками не відрізнялися від виділених на початку дослідження, виявлялися менш чутливими до цього антибіотика. Це проявилось у досто-

вірному зменшенні діаметра зони затримки росту бактерій стандартними дисками з цефтріаксоном ($p < 0,05$) (мал. 2).



Мал. 1. Антибіотикограма ізолятів виділених бактерій на початку експерименту. Середовище: кров'яний агар, зб. 1x1



Мал. 2. Антибіотикограма мікрофлори після введення цефтріаксону: чутливі, слабо чутливі та стійкі варіанти. М'ясо-пептонний агар, зб 1x1

Проте не змінився ступінь чутливості цих же ізолятів бактерій до антибіотиків, які не вводили тваринам, – цефазоліну і ципрофлоксацину. З цього можна зробити висновок, що під впливом цефтріаксону в піддослідних щурів могла відбуватися селекція варіантів бактерій із підвищеною чутливістю до цього препарату.

Отже, на фоні тривалого, протягом шести тижнів, введення опіоїдного анальгетика, в піддослідних тварин виявлено ознаки інтоксикації, розвиток абстинентного синдрому, що супроводжувалися появою запальних і некротичних процесів у ротовій порожнині. За допомогою мікробіологічних досліджень виявлено, що на фоні опіатної інтоксикації зростала кількість бактерій сапрофітних та умовно-патогенних видів, з'являлися мікроорганізми, здатні спричиняти гнійно-запальні процеси, – *S. aureus*, β - гемолітичні стрептококи, гемолітичні ешерихії. Кількість цих бактерій достовірно зростала в процесі розвитку опіатної інтоксикації. Після 11-денного введення цефтріаксону патогенні види не виявлялись, кількість сапрофітних бактерій

зменшувалась, але виявлено ізоляти, слабо чутливі до цефтріаксону. Таким чином, при біологічному моделюванні опіатної інтоксикації змінюються мікробіоценози ротової порожнини, активізується умовно-патогенна і патогенна мікрофлора, що поряд зі змінами фізіологічних параметрів та біохімічних процесів у тканинах веде до розвитку гнійно-запальних станів слизових. Уведення антибіотика зумовлює мінімізацію дії мікробного фактора в етіопатогенезі гнійно-запальних процесів.

Література

1. Бондаренко І.С. Свойство пародонтопатогенной микрофлоры влияют на снижение интенсивности развития кариозных процессов / И.С. Бондаренко, И.В. Маланын // Успехи современного естествознания.- 2007. – № 12. – С. 154-156.
2. Долова А.И. Применение антиоксиданта мексидола в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита у пациентов, страдающих наркотической зависимостью от опиатов (экспериментально-клиническое исследование): автореф. дисс. на соскание науч. степени канд. мед. наук: спец.14.00.21 «Стоматология» / А.И. Долова. – М., 2005. – 18 с.
3. Зайратьянц О.В. Патология иммунной и эндокринной систем при опийной наркомании/ О.В. Зайратьянц, А.Б. Гасанов // Хирургия.- 2009. - №8. - С. 87.
4. Карпов И.А. Внебольничные инфекции, обусловленные метициллинрезистентными стафилококками / И.А. Карпов, Е. Ф. Качанко // Медицинские новости (MRSA).- 2006. - №10. – С. 28-32.
5. Кашафеева А. А. Микробный пейзаж при экспериментальном перитоните у крыс / А.А. Кашафеева, Б.С. Хышикутиев, Е.Ф. Железнова // Бюллетень ВСНЦСО РАМН.- 2011.- № S4 (80) . – С. 57-58.
6. Кравченко Л.С. Зміни біохімічних та імунологічних показників факторів захисту ротової рідини при захворюваннях слизової оболонки порожнини рота / Л.С. Кравченко, Н.О. Бас // Український стоматологічний альманах. - Полтава, 2011. - № 6.- С. 38-42.
7. Лебедев Д.В. Микробиоценозы полости рта у больных генерализованным пародонтитом, способ диагностики и коррекции: автореф. дис. на соскание науч. степени канд. мед. наук: спец. 03.02.03 «Микробиология» / Д.В.Лебедев. – М., 2011. – 23 с.
8. Патент № 71438 Україна, МПК 2006. 01. Спосіб моделювання поведінкових реакцій в експериментальних тварин при хронічному впливі опію / Пальтов Є.В., Фік В.Б., Вільхова І.В., Онисько Р.М., Фітькало О.С., Кривко Ю.Я.; Заявник і патентовласник Львівський нац. мед. ун-т імені Данила Галицького. – Номер заявки u 2012 00427; заявл. 16.01.12; опубл. 10.07.12, Бюл. № 13.
9. Тимченко Л.Д. Качественный и количественный состав микроорганизмов кишечника белых лабораторных крыс / Л.Д. Тимченко, Н.Ю. Волкова // Сб. науч. трудов Ставропольского гос. ун-та «Естествознание и гуманизм».- 2006. – Т.3, вып 1.- С.11.
10. Уманський С. В. Особливості патогенезу травматичної хвороби при опіоїдній наркоманії (експериментальне дослідження): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.04

- “Патологічна фізіологія” / С.В. Уманський. - Донецьк, 2007. – 20 с.
11. Царев В.Н. Антимикробная терапия в стоматологии / В.Н. Царев, Р.В. Ушаков. – М. : Медицинское информационное агенство, 2004. - 143 с.
 12. Якунич А. М. Особливості діагностики, клінічного перебігу та лікування сепсису у хворих-наркоманів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.03 «Хірургія» / А.М.Якунич.- Запоріжжя, 2008. – 29 с.
 13. Akulvar S.L. Haemolytic Escherichia coli in etiopathogenesis of pyelonephritis in rats-an experimental study / S.L. Akulvar, A.M. Kurhade, A.M. Saoji // Indian J. Patol. Microbiol. - 1997.- Vol. 40, N1. – P. 47-49.
 14. Backer D.G. Natural pathogens of laboratory mice, rats and rabbits and their effects on research. / D.G. Backer // Clin. Microbiol. Reviews. - 1998.- N 11. – P. 231-266.
 15. Patrick D.M. Methicillin-Resistant Staphylococcus pseudintermedius in Rats / D.M. Patrick, K. Parsons, A. Feng // Emerg. Infect. Dis. - 2013.- Vol.19, N 1. – P. 169-170.
 16. Crane L.R. Bacteremia in narcotic addicts at the Detroit Medical Center. I. Microbiology, epidemiology, risk factors, and empiric therapy / L.R. Crane, D.P. Levine, M.J. Zervos [et al.] // Rev. Infect. Dis. - 1986.- Vol. 8, N 3.- P. 364-373.
 17. Kornerup A. H. / Handbook of Laboratory Animal Bacteriology /A.H. Kornerup, D.S. Nilsen // CRC press.- Amazon, 2014.- 300 p.

**Стаття надійшла
24.02.2015 р.**

Резюме

В експерименті щурі отримували опіоїдний анальгетик (6 тижнів). Створено спосіб контролю за розвитком гнійно-запальних процесів ротової порожнини при впливі опіоїду та біологічну модель протекторної дії антибіотиків, що охоплює мікробіологічне дослідження і дискримінаційний метод визначення чутливості мікрофлори до антибіотиків. На фоні введення опіоїду в щурів виявлено ознаки опіоїдної інтоксикації, абстинентного синдрому, що супроводжувалися розвитком запальних і некротичних процесів у ротовій порожнині. Зростала кількість бактерій сапрофітних та умовно-патогенних видів, з'являлися мікроорганізми, здатні спричиняти гнійно-запальні процеси. На фоні введення цефтріаксону патогенні види еліминувались, кількість сапрофітних бактерій зменшувалась, але виявлено ізоляти, слабо чутливі до цефтріаксону.

Ключові слова: опіоїд, антибіотик, мікрофлора.

Резюме

В експерименте крысам вводили опиоидный анальгетик (6 нед.). Разработан способ контроля развития гнойно-воспалительных процессов ротовой полости при воздействии опиоида и биологическая модель протекторного действия антибиотиков, включая микробиологическое исследование и дискриминационный метод определения чувствительности микрофлоры к антибиотикам. На фоне введения опиоида у крыс выявлены признаки опиоидной интоксикации, абстинентного синдрома, что сопровождалось развитием воспалительных и некротических процессов в ротовой полости. Возросло количество бактерий сапрофитных и условно-патогенных видов, а также микроорганизмов, способствующих развитию гнойно-воспалительных процессов. На фоне введения цефтриаксона патогенные виды элиминировались, количество сапрофитных бактерий уменьшалась, были выявлены изоляты, слабо чувствительные к цефтриаксону.

Ключевые слова: опиоид, антибиотик, микрофлора.

UDC: 611.311-008.87-02:615.212.7]- 092.9-085.33-074/-078

MONITORING OF MICROBIOCENOSIS OF ORAL CAVITY IN EXPERIMENTAL OPIOID INTOXICATION IN CONDITIONS OF ANTIBIOTICS CORRECTION

Fik F. B., Fedechko Y. M.

Danylo Halytskyi Medical University

Summary

Experimental animals of 6 weeks were administered morphine derivative - an opioid analgesic. A way to control the development of inflammatory processes of the oral cavity in the background of opioids impact and modeling method of antibiotics protective action including microbiological study of the microflora of dental plaque and soft tissues of the oral cavity, which includes microscopic and bacteriological studies. Opioid intoxication in rats predetermined change in behavior, body weight during 4-6 weeks reduced by 20%. During the second and third weeks of administration of opioid analgesics, edema, cyanosis and bleeding of mucous membranes were proved, especially at the free edge of the gums. In some species erosions were found on the vestibular mucosa. These changes were regressed due to the administration of ceftriaxone.

Results of the study of species and quantitative composition of microflora indicates that oral experimentation was allocated mainly for saprophytic species of microorganisms. In the second week due to administration of analgesic for the same species, but 1.2 -1.8 times. Distinct changes in species and quantitative composition of

the microflora were found due to the introduction of "nalbuphine" in the third week. It is important that pathogenic species were appeared - *St. aureus*, β - hemolytic streptococci, hemolytic *Escherichia*. In the fourth week the quantity of pathogenic species was significantly increased - *St. aureus* by 2 times and β - hemolytic streptococci by 3.5 times. Simultaneousl the number of saprophytic and opportunistic bacteria was increased by 1.8 - 3 times. Small amounts of Fungi *Candida* were identified.

The administration of opioids for the experimental animals was continued during the fifth and sixth weeks, but they received antibiotic therapeutic doses. This led to significant changes of micro biocenosis of oral cavity. In the fifth week the number of *St. aureus* decreased by 3.5 times. In the sixth week these bacteria were not allocated. β - hemolytic, hemolytic streptococci and *Escherichia* were terminated after several ceftriaxone injections.

In isolated bacterial isolates basic types of sensitivity to three antibiotics were studied: β -lactam first generation of cefazolin, third generation, and fluoroquinolon's drug ciprofloxacin. Microflora of oral cavity isolated at the beginning of the experiment was sensitive and highly sensitive ceftriaxone, except enterococci that are naturally resistant to β -lactams. However, at the end of the experiment the bacteria were isolated that didn't differ by biological characteristics from isolates at the beginning of the study, were less sensitive to this antibiotis. This is seen in authentic reduction zone diameter stunted growth of bacteria by standard discs with ceftriaxone. The degree of sensitivity of the same bacteria isolates didn't change to antibiotics which were already injected – cefazolin and ciprofloxacin. This can be concluded that under the influence of ceftriaxone in experimental rats could happen selection bacterial options with hypersensitivity to this drug.

So, due to long-term administration of opioids, the animals showed signs of opiate intoxication, withdrawal symptoms, accompanied by the development of inflammatory and necrotic processes in the oral cavity. Microorganisms capable of causing inflammatory processes appeared after increasing number of saprophytic bacteria and opportunistic species. Number of bacteria increased significantly in the development of opiate intoxication. Due to introduction of ceftriaxone, types of pathogens were eliminated, number of saprophytic bacteria decreased, but isolates showed weak sensitivity to ceftriaxone.

Key words: opioid, microflora, antibiotic.