

DOI: 10.26693/jmbs04.06.092  
 УДК 611.126–018:615.212.7]–08

Симівська Р. Р.

## ГІСТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ТРИСТУЛКОВОГО КЛАПАНА СЕРЦЯ ПРИ ТРИВАЛОМУ ВВЕДЕННІ ОПІОЇДУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

roxolana.kohut@gmail.com

У статті наведено та проаналізовано дані дослідження, що проводилось на білих щурах самках та самцях репродуктивного віку. У світі збільшується тенденція до використання опіоїдів, що сприяє покращенню стану при соматичному, вісцеральному і невропатичному болю. Проте не варто забувати про відсутність "граничного ефекту" та лінійну залежність доза–відповідь більшості опіоїдних препаратів. Їх призначення супроводжується такими побічними реакціями як: нудота, блювота, седація, дисфорія, галюцинації, сухість в роті, порушення роботи шлунково–кишкового тракту та системи дихання. Проблема адекватного знеболення залишається невирішеною та знаходиться в центрі уваги спеціалістів.

*Мета дослідження* – установити особливості мікроорганізації тристулкового клапана серця білого щура при тривалому введенні опіоїду в експерименті.

Матеріал дослідження представлений гістопрепаратами тристулкового клапана серця білого щура. Дослідження виконано на 30 статевозрілих білих щурах репродуктивного віку масою 160–220 г. Експериментальним тваринам вводили внутрішньом'язово 1 раз на добу в однаковий проміжок часу протягом 42 днів (6 тижнів) опіоїдний наркотичний анальгетик "Налбуфін". Тварин виводили з експерименту через 2, 4 та 6 тижнів з моменту введення опіоїду.

Через 2 тижні введення налбуфіну на гістологічних препаратах тристулкового клапана спостерігається: у внутрішньому (ендотеліальному) шарі ендокарду – незначне зменшення кількості ендотеліальних клітин на базальній мембрані, зміна їх форми з полігональної у круглясту. У поверхневому волокнистому підендотеліальному шарі зменшується кількість фібробластів, пучки колагенових волокон стають рідшими, збільшується кількість основної речовини. У м'язово–еластичному шарі спостерігається зменшення кількості гладких міоцитів та еластичних волокон, колагенові та ретикулярні волокна напрямлені хаотично, але структура збережена. Через 4 тижні введення налбуфіну гістологічно спостерігається: у внутрішньому ендоте-

лійному шарі відшарування клітин ендотелію у просвіт шлуночка, стоншення базальної мембрани, зменшення кількості мікрворсинок. На зовнішній поверхні клапанів (оберненій до порожнини передсердя) ендотеліальні клітини поступово втрачають зв'язок з базальною мембраною. У поверхневому волокнистому шарі спостерігається значне зменшення пучків колагенових волокон, велика кількість основної речовини та поодинокі тіла фібробластів, стоншення фіброзної пластинки стулки клапана. У м'язово–еластичному шарі втрачається контакт між гладкими міоцитами та стоншеними пучками колагенових і еластичних волокон, поодинокі фібробласти розташовані в товщі основної речовини. Через 6 тижнів введення налбуфіну спостерігаються глибокі деструктивні зміни: у внутрішньому шарі ендотелію не прикріплені до базальної мембрани, неправильної форми та без відростків. У підендотеліальному шарі спостерігається невелика кількість різнонаправлених пучків колагенових волокон, велика кількість основної речовини та фіброцитів. Пучки колагенових волокон стали тоншими та фрагментованими. У м'язово–еластичному шарі втрачено контакт між гладкими міоцитами, тонкими пучками колагенових та еластичних волокон. Проміжки між структурними компонентами займає основна речовина.

Таким чином, тристулковий клапан серця після 6–тижневого введення налбуфіну знаходиться на стадії декомпенсації, коли зовнішній та внутрішній ендотеліальні шари зруйновані, підендотеліальний шар представлений поодинокими пучками різнонаправлених та знищених колагенових волокон. У м'язово–еластичному шарі втрачається контакт між гладкими міоцитами та фрагментованими і стоншеними колагеновими і еластичними волокнами.

**Ключові слова:** гістологічна будова, тристулковий клапан, білий щур, налбуфін, опіоїд.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дослідження проведено в рамках виконання фрагменту планової комплексної науково–дослідної роботи «Структурна організація, ангіоархітектоніка та антропометричні особливості

органів у внутрішньо– та позаутробному періодах розвитку, за умов екзо– та ендопатогенних факторів», № державної реєстрації 0115U000041.

**Вступ.** Щороку спостерігається тенденція до неухильного зростання чисельності осіб, які страждають від больового синдрому, що гостро ставить питання як перед вузькими спеціалістами, так і лікарями загальної практики, щодо ефективного знеболення [1]. Однією з основних соціальних і медичних проблем сучасності залишається наркоманія [2]. За результатами дослідження ESPAD серед підлітків 15–17 років, яке проводилось у 2011 році, 25,4 % учнів мають досвід вживання наркотичних речовин [3]. Знеболення є важливим завданням в роботі лікаря, адже біль є головною причиною страждань і звернень пацієнтів за медичною допомогою [4, 5, 8]. У світі збільшується тенденція до використання опіоїдів, що сприяє покращенню стану при соматичному, вісцеральному і невропатичному болю [6, 7, 15]. Проте не варто забувати про відсутність "граничного ефекту" та лінійну залежність доза–відповідь більшості опіоїдних препаратів [9, 16]. Їх призначення супроводжується такими побічними реакціями як: нудота, блювота, седація, дисфорія, галюцинації, сухість в роті, порушення роботи шлунково–кишкового тракту та системи дихання [10, 11]. Проблема адекватного знеболення залишається невирішеною та знаходиться в центрі уваги спеціалістів [12, 13, 14]. Велика частина досліджень розглядає патологію серця, пов'язану з ушкодженням клапана [18], проте даних щодо морфологічних змін клапанного апарату серця під дією опіоїдних препаратів є недостатньо. І хоча морфологічні зміни органів наркоспоживачів описані багатьма дослідниками як на мікροструктурному [19], так і на ультраструктурному рівні, залишається незрозумілим, які зміни в органах викликають саме опіоїди, оскільки багато дослідників пов'язують зміни у внутрішніх органах зі способом життя і супутніми токсичними речовинами, які часто утворюються внаслідок неправильного виготовлення наркоречовини [20]. У статті наведено та проаналізовано дані дослідження, що проводилось на білих щурах самках та самцях репродуктивного віку.

**Мета дослідження** – установити особливості мікроорганізації тристулкового клапана серця білого щура при тривалому введенні опіоїду в експерименті.

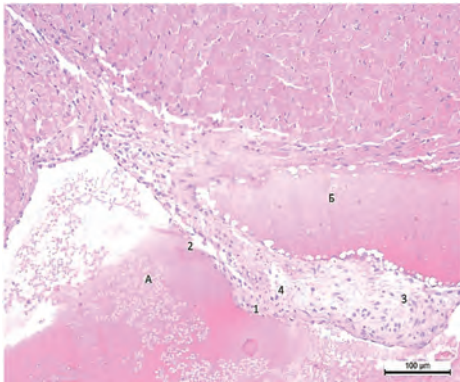
**Матеріал та методи дослідження.** Матеріал дослідження представлений гістопрепаратами тристулкового клапана серця білого щура. Дослідження виконано на 30 статевозрілих білих щурах репродуктивного віку масою 160–220 г. Експериментальних тварин поділено на 3 серії по 10 тварин. У

кожній серії вивчали особливості ангіоархітектоніки клапанів серця білих щурів, динаміку якісно–кількісних структурних змін клапанів на тлі тривалого впливу опіоїду в експерименті через 2, 4 та 6 тижнів. Експериментальним тваринам вводили внутрішньом'язово 1 раз на добу в однаковий проміжок часу протягом 42 днів (6 тижнів) опіоїдний наркотичний анальгетик "Налбуфін". Кожен тиждень дозу препарату для ін'єкцій збільшували у послідовності: 1–й тиждень – 8 мг/кг, 2–й тиждень – 15 мг/кг, 3–й тиждень – 20 мг/кг, 4–й тиждень – 25 мг/кг, 5–й тиждень – 30 мг/кг, 6–й тиждень – 35 мг/кг [17]. Тварин виводили з експерименту через 2, 4 та 6 тижнів з моменту введення опіоїду. Забір клапанів серця щура здійснювали після проведення евтаназії шляхом передозування внутрішньоочеревинного наркозу з використанням тіопенталу натрію (із розрахунку 25 мг/кг маси тіла тварини).

Усіх піддослідних тварин утримували в умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Дослідження проводили згідно положень «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директивам Ради Європи 86/609/ЕЕС (1986), Закону України № 3447–IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (2001).

Зображення з гістологічних препаратів тристулкового клапана серця на монітор комп'ютера виводили з мікроскопу MICROmed SEO SCAN та за допомогою відеокамери Vision CCD Camera. Дослідження проводили у визначені терміни дослідження в препаратах забарвлених гематоксилін–еозином.

**Результати дослідження.** Через 2 тижні введення налбуфіну на гістологічних препаратах тристулкового клапана спостерігається: у внутрішньому (ендотеліальному) шарі ендокарду – незначне зменшення кількості ендотеліальних клітин на базальній мембрані, зміна їх форми з полігональної у круглясту та утворення між ендотеліальними клітинами клапанних структур, що порушує цілісність цитоскелета. У поверхневому волокнистому підендотеліальному шарі зменшується кількість фібробластів, пучки колагенових волокон стають рідшими, збільшується кількість основної речовини. У м'язово–еластичному шарі спостерігається зменшення кількості гладких міоцитів та еластичних волокон, колагенові та ретикулярні волокна напрямлені хаотично, але структура збережена. Зовнішній шар представлений нерівною поверхнею, ендотеліоцити розміщені значно віддаленіше один від одного порівняно з шаром внутрішнього ендотелію (рис. 1).

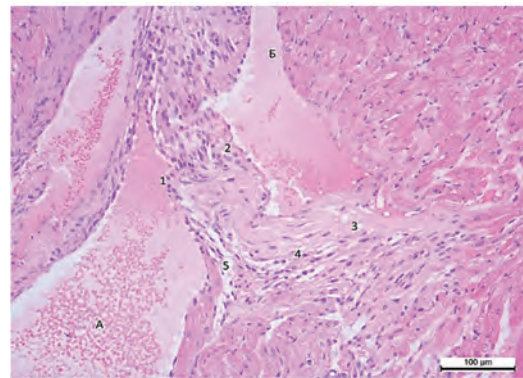


**Рис. 1.** Ендокард основи тристулкового клапану білого щура, 2-й тиждень експерименту. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення 100 μm.

А – передсердна поверхня стулки клапану; Б– шлуночкова поверхня стулки клапану. 1 – зменшення кількості ендотеліальних клітин, розміщених на базальній мембрані; 2– утворення клапанних структур між ендотеліальними клітинами; 3– хаотично напрямлені пучки колагенових волокон; 4– збільшення кількості основної речовини

Через 4 тижні введення налбуфіну гістологічно спостерігається: у внутрішньому ендотеліальному шарі відшарування клітин ендотелію у просвіт шлуночка, стоншення базальної мембрани, зменшення кількості мікрворсинок. На зовнішній поверхні клапанів (оберненій до порожнини передсердя) ендотеліальні клітини поступово втрачають зв'язок з базальною мембраною та розташовані віддаленіше один до одного. У поверхневому волокнистому шарі спостерігається значне зменшення пучків колагенових волокон, велика кількість основної речовини та поодинокі тіла фібробластів, стоншення фіброзної пластинки стулки клапану. У глибокому губчастому шарі збільшується кількість міжклітинної речовини, зменшується кількість клітин. У м'язово-еластичному шарі втрачається контакт між гладкими міоцитами та стоншеними пучками колагенових і еластичних волокон, поодинокі фібробласти розташовані в товщі основної речовини (рис. 2).

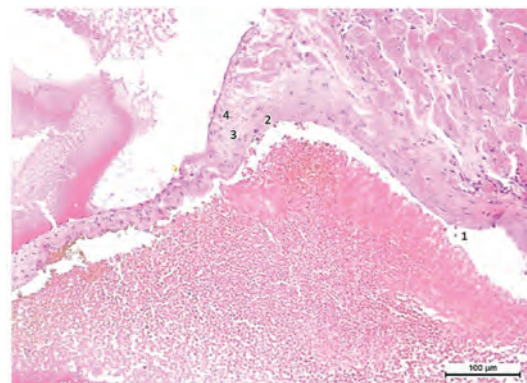
Через 6 тижнів введення налбуфіну спостерігаються глибокі деструктивні зміни: у внутрішньому шарі ендотеліоцити не прикріплені до базальної мембрани, неправильної форми та без відростків. Поодинокі ендотеліоцити, які залишились на базальній мембрані, втратили полігональну форму та зв'язки між собою. У зовнішньому шарі поодинокі ендотеліальні клітини неправильної форми прикріплені до тонкої базальної мембрани та утворюють клапанні структури між собою або втратили зв'язок з нею. У підендотеліальному шарі спостерігається невелика кількість різнонапрямлених пучків колагенових волокон, велика кількість основної речовини та фіброцитів. Фібробласти представлені у незнач-



**Рис. 2.** Ендокард основи тристулкового клапану серця білого щура, 4-й тиждень експерименту. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення 100 μm.

А – праве передсердя; Б – просвіт правого шлуночка. 1 – відшарування ендотеліальних клітин у просвіт правого передсердя; 2–стоншення базальної мембрани; 3 – зменшення кількості пучків колагенових волокон; 4– поодинокі тіла фібробластів; 5– збільшення кількості міжклітинної речовини

ній кількості. Пучки колагенових волокон стали тоншими та фрагментованими. У м'язово-еластичному шарі втрачено контакт між гладкими міоцитами, тонкими пучками колагенових та еластичних волокон. Проміжки між структурними компонентами займає основна речовина. Спостерігається невелика кількість колагенових волокон та фібробластів, які розташовані між основною речовиною (рис. 3).



**Рис. 3.** Ендокард основи тристулкового клапану серця білого щура, 6-й тиждень експерименту. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення 100 μm.

1 – відшарування ендотеліальних клітин у просвіт правого шлуночка; 2–поодинокі ендотеліальні клітини на стоншеній базальній мембрані; 3– фрагментовані колагенові волокна; 4– поодинокі тіла фібробластів

**Обговорення.** В літературі достатньо відомостей щодо впливу опіїдних препаратів на нервову систему [21], органи чуття [22], шкіру [23], сечовидільну систему [24]. На жаль, даних про вплив опіїдних анальгетиків на роботу серця, а саме



морфологічні зміни клапанного апарату серця під впливом опіоїдів немає, деякі дослідження носять характер спостережень і наявні висновки є недостатньо обґрунтовані. Вивчення морфологічних перетворень клапанного апарату і його структурних компонентів на протязі онтогенезу є актуальним.

**Висновки.** Ендотелій є мішенню для впливу різноманітних терапевтичних препаратів. Дане дослідження дозволяє зробити висновки відносно низки невирішених питань щодо структурної будови клапанного апарату при дії наркотичних препаратів. Таким чином, тристулковий клапан серця після 6–тижневого введення налбуфіну знаходиться на стадії декомпенсації, коли зовнішній та внутрішній ендотеліальні шари зруйновані, ендотеліо-

цити деформовані, підендотеліальний шар представлений поодинокими пучками різнонапрямлених та знижених колагенових волокон, невеликою кількістю клітин, які розміщені між основною речовиною. У м'язово–еластичному шарі втрачається контакт між гладкими міоцитами та фрагментованими і стоншеними колагеновими і еластичними волокнами. Ці зміни в подальшому можуть стати пусковим механізмом набутих вад серця запально-го та незапального ґенезу.

**Перспективи подальших досліджень** у цьому напрямку пов'язані з подальшим вивченням макро–, мікро–, та ультрамікроскопічної організації клапанного апарату серця при дії опіоїдних анальгетиків.

## References

1. Kress KhG, Baltov A, Basinskaya A, i dr. Ostraya bol kak mnogofaktornaya problema: rol nimesulida [Acute pain as a multifactorial problem: the role of nimesulide]. *Zdorov'ya Ukraini*. 2016; 9(382): 10–1. [Russian]
2. Ismailova, YuS, Altaeva, AZh, Akhmetov, ZhB, Selivokhina, N. Patomorfogicheskies aspekty vliyaniya opiatnykh analgetikov na organizm cheloveka (obzor) [Pathomorphological aspects of the influence of opiate analgesics on the human body (review)]. *Vestnik Kazakhskogo Natsionalnogo meditsinskogo universiteta*. 2014; 1: 75–7. [Russian]
3. Viyevskiy AM, Zhdanova MP, Sidiyak SV, ta in. *Zriz narkotichnoyi situatsiyi v Ukraini (dani za 2011r.)* [Slices of the narcotic situation in Ukraine (data for 2011)]. Kiyiv; 2012. 25 p. [Ukrainian]
4. Bondar GV, Vitenko IS, Popovich OYu. *Paliativna medichna dopomoga* [Palliative care]. Posibnyk. D: "Donechchina "; 2004. 80 p. [Ukrainian]
5. Kobelyatskiy Yu. Sovremennyye aspekty ispolzovaniya smeshannogo agonista–antagonista opioidnykh retseptorov nalbufina v klinicheskoy praktike [Current aspects of the use of the mixed opioid nalbuphine receptor antagonist in clinical practice]. *Ostrye i neotlozhnye sostoyaniya v praktike vracha*. 2012; 1: 61–4. [Russian]
6. Yeh YC, Lin TF, Chang HC, Chan WS, Wang YP, Lin CJ, et al. Combination of low–dose nalbuphine and morphine in patient–controlled analgesia decreases incidence of opioid–related side effects. *J Formos Med Assoc*. 2009; 108(7): 548–53. PMID: 19586828. DOI: 10.1016/S0929-6646(09)60372-7
7. Yeh YC, Lin TF, Lin FS, Wang YP, Lin CJ, Sun WZ. Combination of opioid agonist and agonist–antagonist: patient–controlled analgesia requirement and adverse events among different–ratio morphine and nalbuphine admixtures for postoperative pain. *Br J Anaesth*. 2008; 101(4): 542–8. PMID: 18640992. DOI: 10.1093/bja/aen213
8. Kobelyatskiy YuYu. Giperalgeziya, vyzvannaya vvedeniem opiatov: klinicheskoe znachenie i puti ustraneniya [Hyperalgesia caused by opiate administration: clinical significance and remedies]. *Zdorov'ya Ukraini*. Temat nomer: Khirurgiya. Ortopediya. Travmatologiya [Tekst]: med gazeta. K: *Zdorov'ya Ukraini*. 2012; 1: 3–4. [Russian]
9. Ismailova YuS, Altaeva AZh, Bekisheva AN, Alsherieva UA. Narkomaniya, morfin i morfinizm [Addiction, morphine and morphism]. *Vestnik Kazakhskogo Natsionalnogo meditsinskogo universiteta*. 2013; 3–2: 13–5. [Russian]
10. Papyshv IP, Astashkina OG, Tuchik ES, Nikolaev BS, Chernyaev AL. Biokhimicheskaya diagnostika smertelnoy opiynoy intoksikatsii [Biochemical diagnosis of lethal opioid intoxication]. *Sudebno–meditsinskaya ekspertiza*. 2013; 56 (2): 30–32. [Russian]
11. Ruziev ShI., Otakulov SI, Kadirov KU. Diagnosticheskoe znachenie sodержaniya morfina v krovi i moche pri ostrykh otravleniyakh opiatami [Diagnostic value of morphine content in blood and urine in acute opiate poisoning]. *Molodoy uchenyy*. 2017; 11: 144–6. [Russian]
12. Ismailova YuS, Altaeva AZh, Bekisheva AN, Anayatova BZh, Umbetaliev SG, Selivokhina NV. Morfologicheskie izmeneniya miokarda pri khronicheskoy opiynoy intoksikatsii [Morphological changes in myocardium in chronic opioid intoxication]. *Vestnik Kazakhskogo Natsionalnogo meditsinskogo universiteta*. 2013,3–2.: С. 34–7. [Russian]
13. Novoselov, VP, Savchenko, SV, Kuznetsov, EV, Titarenko, BF. Morfologiya serdtsa pri khronicheskoy intoksikatsii opiatami i etanolom [Cardiac morphology in chronic intoxication with opiates and ethanol]. *Vestnik sudebnoy meditsiny*. 2012; 1(1): 26–30. [Russian]
14. Gear RW, Gordon NC, Hossaini-Zadeh M, Lee JS, Miaskowski C, Paul SM, et al. A subanalgesic dose of morphine eliminates nalbuphine anti–analgesia in postoperative pain. *J Pain*. 2008. 9(4): 337–41. PMID: 18201935. PMCID: PMC2364600. DOI: 10.1016/j.jpain.2007.11.011
15. Gunion MW, Marchionne AM, Anderson CTM. Use of the mixed agonist–antagonist nalbuphine in the opioid based analgesia. *Acute Pain*. 2004. 6. 29–39. doi: 10.1016/j.acpain.2004.02.002

16. Voronkov M, Ocheret D, Bondarenko S. Administration of nalbuphine to heroin addicts. Feasibility and short-term effects. *Heroin Addict Relat Clin Probl.* 2008; 10(1): 19–24.
17. Patent 76564 Ukraine, MPK A 61 K 31/00. Sposib modelyuvannya fizichnoyi opioyidnoyi zalezhnosti u shchuriv [A method for modeling physical opioid dependence in rats] / Onisko RM, Paltov YeV, Fik VB, ta in. (UA); заявник і власник патенту: Lvivskiy natsionalniy medichniy universitet im Danyla Galyt'skogo (UA). № u201207124; заявл 12.06.2012; опубл 10.01.2013. Бул № 1. [Ukrainian]
18. Zakharova VP, Fedonyuk LYa, Rudenko OV. Klapanni vadi sertsya: mekhanizmi alteratsiyi, shcho viznachayut rozvitok riznikh patologichnikh protsesiv (za materialami gistologichnikh doslidzhen) [Valve heart defects: mechanisms of alteration that determine the development of various pathological processes (based on histological examination)]. *Visnik naukovikh doslidzhen.* 2006; 3: 14–6. [Ukrainian]
19. Mateshuk–Vatseba LR, Bekesevich AM, Diskovskiy IS, Zinko AV, Pidvalna UYe, Popik PM. Zakonomirnosti strukturnikh zmin lanok gemomikrotsirkulyatornogo rusla organiv za umov vplivu opioyidu v eksperimenti [Patterns of structural changes in the links of the hemomicrocirculatory bed of organs under the conditions of opioid exposure in the experiment]. *Aktualni pitannya medichnoyi nauki ta praktiki.* 2015; 16(1): 328–35. [Ukrainian]
20. Logash MV, Pokotilo PB, Fedevich YuM, Krivko YuYa. Zmini biokhimichnikh pokaznikiv krovi shchura pri intoksikatsiyi opioyidami v dinamitsi perebigu eksperimentu [Changes in biochemical parameters of rat blood during opioid intoxication in the dynamics of the experiment]. *Eksperimentalna i klinichna meditsina.* 2014; 3: 78–81. [Ukrainian]
21. Bekesevich AM. Vpliv narkotichnikh serednikiv na strukturnu organizatsiyu nervovoyi tkanini [The influence of drugs on the structural organization of the nervous tissue]. *Naukoviy visnik Uzhgorodskogo universitetu. Seriya Meditsina.* 2015; 1: 220–1. [Ukrainian]
22. Pidvalna UYe. Morfometrichna kharakteristika perebudovi sudinnoyi obolonki ochnogo yabluka pid vplivom nalbufinu [Morphometric characteristics of the restructuring of the eyeball under the influence of nalbuphine]. *Ukrayinskiy zhurnal klinichnoyi ta laboratornoyi meditsini.* 2013; 8(3): 94–7. [Ukrainian]
23. Mateshchuk–Vatseba LR, Diskovskiy IS. Ultrastrukturni zmini shkiri shchuriv pri dovgotrivalomu vplivi opioyidu [Ultrastructural changes in the skin of rats with long-term opioid exposure]. *Visnik ukr medichnoyi stomatologichnoyi akademiyi: Aktualni problemi suchasnoyi meditsini.* 2014; 4(48): 205–8. [Ukrainian]
24. Vilkhova IV. Morfologichni zmini nirkovogo tiltsya pri dvo-, chotiri- ta shestitizhnevomu vplivi nalbufinu (eksperimentalne doslidzhennya) [Morphological changes of the renal little body with two-, four- and six-week exposure to nalbuphine (experimental study)]. *Ukrayinskiy medichniy almanakh.* 2014; 12(1): 13–6. [Ukrainian]

УДК 611.126–018:615.212.7]–08

## ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТРЕХСТВОРЧАТОГО КЛАПАНА СЕРДЦА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ ОПИОИДА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

**Симивская Р. Р.**

**Резюме.** В статье приведено и проанализировано данные исследования, что проводилось на белых крысах самках и самцах репродуктивного возраста. Обезболивание является важным заданием в работе врача, ведь боль является главной причиной страданий и обращений пациентов за медицинской помощью. В мире увеличивается тенденция к использованию опиоида, которое способствует улучшению состояния при соматической, висцеральной и невропатической боли. Однако не стоит забывать об отсутствии "предельного эффекта" и линейной зависимости доза–ответ большинства опиоидных препаратов. Их назначение сопровождается такими побочными реакциями как: тошнота, рвота, седация, дисфория, галлюцинации, сухость во рту, нарушение работы желудочно–кишечного тракта и системы дыхания. Проблема адекватного обезболивания остается нерешенной, и находится в центре внимания специалистов.

**Цель исследования** – установить особенности микроорганизации трехстворчатого клапана сердца белой крысы при длительном введении опиоида в эксперименте.

**Материал и методы исследования.** Материал для исследования представлен гистопрепаратами трехстворчатого клапана сердца для проведения исследования на микроструктурном уровне. Исследование проведено на 30 половозрелых белых крысах репродуктивного возраста массой 160–220 г. Экспериментальным животным вводили 1 раз в сутки в одинаковый промежуток времени в течение 42 дней (6 недель) опиоидный наркотический анальгетик "Налбуфин". Животных выводили из эксперимента через 2, 4 и 6 недель с момента введения опиоида.

Через 2 недели введения налбуфина на гистологических препаратах трехстворчатого клапана наблюдается: во внутреннем слое эндокарда – незначительное уменьшение количества эндотелиальных клеток на базальной мембране. В поверхностном волокнистом подэндотелиальном слое уменьшается количество фибробластов, пучки коллагеновых волокон становятся реже, увеличивается количество основного вещества. В мышечно–эластическом слое наблюдается уменьшение количества гладких миоцитов и эластических волокон. Через 4 недели введения налбуфина гистологически наблюдается: во

внутреннем эндотелиальном слое отслаивание клеток эндотелия в просвет желудочка, утончение базальной мембраны, уменьшение количества микроворсинок. На наружной поверхности клапанов (обратной к полости предсердия) эндотелиальные клетки постепенно теряют контакт с базальной мембраной. В поверхностном волокнистом слое наблюдается значительное уменьшение пучков коллагеновых волокон, большое количество основного вещества и одиночные тел фибробластов. В глубоком губчатом слое увеличивается количество межклеточного вещества, уменьшается количество клеток. В мышечно-эластическом слое теряется контакт между гладкими миоцитами и утонченными пучками коллагеновых и эластических волокон. Через 6 недель введения налбуфина наблюдаются глубокие деструктивные изменения: во внутреннем слое эндотелиоциты не прикреплены к базальной мембране, неправильной формы, без отростков. В наружном слое одиночные эндотелиальные клетки неправильной формы прикреплены к тонкой базальной мембране и образуют клапанные структуры между собой, или потеряли контакт с ней. В подэндотелиальном слое наблюдается небольшое количество разнонаправленных пучков коллагеновых волокон, большое количество основного вещества и фиброцитов. Пучки коллагеновых волокон истончены, фрагментированы. В мышечно-эластическом слое отсутствует контакт между гладкими миоцитами, тонкими пучками коллагеновых и эластических волокон. Наблюдается небольшое количество коллагеновых волокон и фибробластов, расположенных между основным веществом.

Таким образом, трехстворчатый клапан сердца после 6-недельного введения налбуфина находится на стадии декомпенсации, когда наружный и внутренний эндотелиальные слои разрушены, подэндотелиальный слой представлен одиночными пучками разнонаправленных и разрушенных коллагеновых волокон, небольшим количеством фибробластов, которые размещены между основным веществом. В мышечно-эластическом слое теряется контакт между гладкими миоцитами и фрагментированными утонченными коллагеновыми и эластическими волокнами.

**Ключевые слова:** гистологическое строение, трехстворчатый клапан, белая крыса, налбуфин, опиоид.

UDC 611.126-018:615.212.7]-08

### **Histological Changes of the Tricuspid Heart Valve with Prolonged Administration of Opioid in the Experiment**

*Simivska R.*

**Abstract.** The article presents and analyzes the data of the research carried out on white rats in females and males of reproductive age. Every year there is a tendency towards a steady increase in the number of people suffering from pain, which sharply puts the question on effective anesthesia both to narrow specialists and general practitioners. One of the main social and medical problems of the present is drug addiction. Anesthesia is an important task in the work of the physician, since pain is the main cause of the suffering and appeals of patients for medical assistance. In the world, the trend is increasing the use of opioids, which contributes to the improvement of the state of somatic, visceral and neuropathic pain. The problem of adequate anesthesia remains unresolved and is at the center of attention of specialists.

*The purpose of the study* was to establish the peculiarities of the microorganization of the tricuspid valve of the heart of a white rat during long-term administration of the opioid in the experiment.

*Material and methods.* Material for the study presented by histopreparations of the tricuspid heart valve for conducting research at the microstructural level. The study was performed on 30 sexually mature white rats of reproductive age with 160–220 g of mass. Experimental animals were administered intramuscularly 1 time a day for the same period of time during 42 days (6 weeks) opioid narcotic analgesic Nalbuphin. Animals were withdrawn from the experiment in 2.4 and 6 weeks from the time the opioid was administered.

*Results and discussion.* After 2 weeks, the administration of nalbuphin on the histological preparations of the tricuspid valve we observed the following changes: there was a slight decrease in the number of endothelial cells in the basement membrane in the endothelial layer of the endocardium; the change in their shape from the polygonal in the circular graft. The surface fibrous subendothelial layer decreased the number of fibroblasts, bundles of collagen fibers became less, increasing the amount of the main substance. In the muscular elastic layer there was a decrease in the number of smooth myocytes and elastic droplets, collagen and reticular fibers are chaotic. The outer layer was represented with an uneven surface, the endothelial cells were located far more apart than the inner endothelium layer. After 4 weeks of nalbuphin administration we observed histologically the following changes: in the endothelial layer, the endothelium cells were detached into the lumen of the ventricle. On the outer surface of the valves (reversed to the cavity of the atrium), the endothelial cells gradually

lost connection with the basal membrane. In the surface fibrous layer, there was a significant decrease in the bundles of collagen fibers, a large amount of the main substance and single bodies of fibroblasts, the thinness of the fibrous plate of the valve sash. In the muscular–elastic layer, contact between smooth myocytes and thinned beams of collagen and elastic fibers was lost. After 6 weeks of administration of nalbuphin, there were profound destructive changes: in the inner layer endothelial cells were not attached to the basement membrane. In the outer layer, isolated endothelial cells of the irregular shape were attached to a thin basement membrane and form the valve structures between themselves or lost contact with it. In the subendothelial layer there was a small amount of stratified beam of collagen fibers, a large amount of the main substance and fibrocytes. Bundles of collagen fibers became thinner and fragmented. In the muscular–elastic layer, there disappeared contact between smooth myocytes, thin beams of collagen and elastic fibers.

*Conclusion.* Thus, the ternary heart valve after 6 weeks of administration of nalbuphin was in the decompensation stage, when the outer and inner endothelial layers were destroyed, the subendothelial layer was represented by single beams of differently directed and destroyed collagen fibers, with a small number of cells located between the main substance. In the muscular–elastic layer, the contact between smooth myocytes and fragmented and thinned collagen and elastic fibers was lost.

**Keywords:** histological structure, tricuspid valve, white rat, nalbuphine, opioid.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

Стаття надійшла 27.07.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування