

АНОТАЦІЯ

Козут Роксолана Романівна. Морфологічні особливості двостулкового і тристулкового клапанів серця в нормі та за умов тривалого впливу опію в експерименті. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 14.03.01 – нормальна анатомія. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 2020.

Однією з основних соціальних і медичних проблем сучасності залишається наркоманія. На сьогодні в Україні налічується 346 тисяч осіб, які вживають наркотичні речовини ін'єкційно – це опіюди або стимулятори. Переважно це молоді люди працездатного віку, і більшість з них уже має синдром залежності від цих речовин. За результатами дослідження ESPAD серед підлітків 15-17 років, яке проводилось у 2012 році, 25,4% учнів мають досвід вживання наркотичних речовин. Основним питанням залишається використання опіюдів в клінічній практиці, зокрема для лікування післяопераційного болю, хронічного болю. За даними епідеміологічних досліджень, поширеність хронічних больових синдромів (без урахування онкологічних захворювань) становить не менше 40% дорослого населення і ці цифри мають тенденцію до неухильного зростання. Опіюди покращують ефективність анальгезії та якість життя хворих. Проте численні наукові праці вказують на негативний вплив тривалого застосування опіюдів на морфологію органів та тканин. Беручи до уваги фахову літературу, можна зробити висновок, що існує ціла низка невирішених питань щодо морфологічної перебудови клапанного апарату за умов впливу опіюду. Тому дослідження морфологічних змін тристулкового та двостулкового клапанів серця під впливом опіюдів в експерименті є надзвичайно актуальним.

Мета дослідження – встановити особливості структурної організації тристулкового та двостулкового клапанів серця білого щура за умов фізіологічної норми та в різні терміни тривалого впливу налбуфіну в експерименті.

Завдання дослідження: встановити гістологічні та ультрамікроскопічні особливості структури тристулкового та двостулкового клапанів серця білого щура за умов фізіологічної норми; виявити морфологічні зміни структурної організації клапанів серця білого щура під впливом опію на мікроскопічному рівні; дослідити морфологічні зміни структури тристулкового та двостулкового клапанів серця білого щура під впливом опію на ультраструктурному рівні; провести морфометричний аналіз кількісних параметрів клапанів серця білого щура під впливом опію на мікро- та ультраструктурному рівні; підтвердити чи заперечити присутність кровоносних судин у клапанах серця в нормі, їх походження та морфологічні особливості будови.

Методи дослідження: гістологічні, електронномікроскопічні, морфометричні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше проведено комплексне морфологічне дослідження тристулкового та двостулкового клапанів серця за допомогою гістологічного, електронномікроскопічного, морфометричного методів за умов перебігу шеститижневої експериментальної опіюної інтоксикації. Новими є дані про морфологічні зміни, які виникають у двостулковому та тристулковому клапанах серця в різні терміни (впродовж 6-ти тижнів) при щоденному внутрішньом'язовому введенні налбуфіну в експерименті. Вирішене суперечливе на даний момент питання щодо присутності кровоносних судин у клапанах серця, їх походження та морфологічні особливості будови. Уперше встановлена залежність між тривалістю введення налбуфіну та глибиною змін структурної організації тристулкового та двостулкового клапанів серця в експерименті. Проведений морфометричний аналіз дозволив систематизувати отримані експериментальні дані і подати порівняльну характеристику структурної організації клапанів серця в нормі та за умов впливу опію в експерименті.

Практичне значення одержаних результатів. Результати мікро- та ультраструктурного дослідження тристулкового та двостулкового клапанів серця впродовж 6 тижнів впливу опію мають важливе значення не лише для морфологів, а й для клініцистів. Отримані дані дають змогу поглибити

уявлення і вирішити дискутабельні питання про вплив опіюїду на структуру клапанного апарату серця, що створює морфологічне підґрунтя для розуміння патогенезу та подальшого пошуку оптимальних методів діагностики, профілактики та лікування кардіологічних захворювань у пацієнтів, які змушені тривалий час вживати опіюїди, а також у наркозалежних осіб.

Результати. Макроскопічно встановлено, що тристулковий клапан білого щура – це система трьох великих стулок трикутної форми, основи яких зливаються. Чітко нами виділено перегородкову, пристінкову (парієтальну) та кутову стулки. Перегородкова стулка відходила від перегородкового краю передсердно-шлуночкового отвору, пристінкова – від каудального краю передсердно-шлуночкового отвору, а кутова стулка знаходилась в краніальному куті передсердно-шлуночкового отвору, відходила від перегородкової та краніальної поверхонь правого шлуночка. Вільний край кожної стулки мав вигляд пластинки, яка за допомогою тяжів – сухожилкових струн – прикріплювалася до трьох сосочкових м'язів. Сосочкові м'язи мали конічну форму і були продовженням серцевого м'яза. Установлено наступні значення морфометричних показників довжини та ширини стулок тристулкового клапана білого щура в нормі: довжина перегородкової стулки становить $(2,47 \pm 0,07)$ мм, пристінкової стулки – $(2,3 \pm 0,1)$ мм, кутової стулки – $(2,3 \pm 0,1)$ мм, ширина перегородкової стулки становить $(1,97 \pm 0,07)$ мм, пристінкової стулки – $(1,97 \pm 0,07)$ мм, кутової стулки – $(2,13 \pm 0,1)$ мм. Двостулковий клапан білого щура складався з двох стулок. Одна стулка – перегородкова, починалася від перегородкового краю лівого передсердно-шлуночкового отвору, відділяючи його від отвору аорти, що було особливістю білого щура. Друга стулка – пристінкова (парієтальна), починалася від пристінкового краю передсердно-шлуночкового отвору. Обидві стулки сухожилковими струнами (їх у білого щура налічується 8) прикріплювались до двох сосочкових м'язів.

Наше гістологічне дослідження підтвердило, що і правий, і лівий передсердно-шлуночкові клапани представлені складками ендокарда. Ендокард дво- і тристулкового клапанів серця білого щура складався з 3-ьох шарів. Внутрішнього та зовнішнього – ендотеліального – у вигляді пласту плоских

полігональної форми, витягнутих у довжину клітин з нерівними хвилястими краями. На внутрішній поверхні (оберненій до порожнини шлуночка) клапанів ендотеліальні клітини містили багато мікроворсинок. На зовнішній поверхні клапанів (оберненій до порожнини передсердя) ендотеліальні клітини були розміщені значно віддаленіше одна від одної порівняно зі шаром внутрішнього ендотелію. Проведене нами електронномікроскопічне дослідження дво- та тристулкового клапанів серця білого щура показало, що товщина ендотеліальних клітин неоднакова в різних її ділянках, ми виділили: ядерну зону (найтовстішу), яка містила ядро ендотеліоцита видовженої (овальної) форми, у клітині одночасно може було 2-3 ядра; зону органел, що містила органели і включення та периферійну зону (найтоншу), яка містила отвори-фенестри. Обернена до току крові поверхня ендотеліоцитів укрита шаром глікопротеїнів. Уздовж внутрішньої і зовнішньої поверхні клітин розташовувались піноцитозні пухирці та кавеоли, що свідчило про активний трансендотеліальний транспорт різних речовин. Ендотеліоцити мали окремі мікроворсинки, а також утворювали клапаноподібні структури, які збільшували поверхню ендотелію і змінювали свої розміри залежно від активності трансендотеліального транспорту. Ендотеліальні клітини були зв'язані між собою щільними замикальними контактами. У ділянці такого контакту відбувалося максимальне зближення плазматичних мембран сусідніх клітин. Ендотелій розміщувався на відносно товстій базальній мембрані, яка мала тонкофібрильну будову, містила колаген, глікозаміноглікани та ліпіди. Базальна мембрана забезпечувала фіксацію ендотеліальних клітин та створювала зовнішню опору для цитоскелета. Між ендотеліоцитами та базальною мембраною ми спостерігали субендотеліальний шар. Підендотеліальний шар представлений багатою на фібробласти сполучною тканиною. У складі цієї сполучнотканинної основи ми виділили поверхневий волокнистий та глибокий губчастий шари. Поверхневий волокнистий шар був представлений щільною сполучною тканиною з невеликою кількістю клітин, товстими пучками колагенових волокон орієнтованих у різних напрямках, що забезпечувало міцність за умов дії різноманітних чинників. Пучки колагенових

волокон розмежовувались тонкими прошарками основної речовини, тілами фіброцитів та поодинокими еластичними волокнами. Тонкі колагенові волокна ендокарда поступово переходили у фіброзну пластинку стулки клапана, а в місці прикріплення дво- і тристулкового клапанів – у фіброзні кільця. Глибокий губчастий шар – це пухка сполучна тканина, багата клітинами. Електронна мікроскопія, проведена нами, підтвердила, що колагенові волокна були побудовані з пучків фібрил, зцементованих глікозаміногліканами та глікопротеїнами. Фібрили склалися з мікрофібрил, що під мікроскопом нагадували хвилясті нитки. Мікрофібрили будувались з тонших елементів – протофібрил, а останні з молекул тропоколагену. Колагенові волокна містили 65% води. Фібробласти мали вигляд великих клітин з відростками. Тіло клітини поділялось на дві зони – центральну ендоплазму, що містила всі органели та периферійну ектоплазму, що прилягала до міжклітинної речовини. Траплялися також фіброцити (кінцеві форми розвитку фібробластів), які мали веретеноподібну форму з невеликою кількістю органел. Еластичні волокна були побудовані з еластинових протофібрил, що в комплексі з глікопротеїнами утворювали мікрофібрили. Ми виявили, що м'язово-еластичний шар складався з гладких міоцитів, обплетених пучками колагенових волокон з фібробластами та більшою кількістю еластичних волокон. Електронномікроскопічне дослідження проведене нами підтвердило, що гладкі міоцити мали вигляд веретеноподібних клітин з відростками. У їх цитоплазмі виявляли тонкі актинові та товсті міозинові міофіламенти. Оболонка кожного міоцита була огорнута тонкою базальною мембраною, до якої прикріплювалися колагенові фібрили. У базальній мембрані були отвори, в ділянці яких м'язові клітини контактували між собою за допомогою щілинних контактів (нексусів). Навколо м'язових клітин еластичні та тонкі колагенові волокна утворювали сітку – ендомізій, який поєднував сусідні міоцити.

Нами встановлено, що передсердний бік клапанів мав гладку поверхню. Шар ендотелію був більш виражений та щільніший у порівнянні з шлуночковим боком. Шлуночковий бік в нерівну поверхню через вирости, від яких починалися сухожилкові нитки. У цій ділянці під ендотелієм розташовані

лише кілька еластичних волокон. В основі клапанів ендокард був відділений від міокарда сполучнотканинною основою, що містила товсті еластичні, колагенові та ретикулярні волокна. Між ними розміщувалися кровоносні судини та нерви. Дані проведеної нами електронної мікроскопії свідчили, що кровоносні капіляри мали тонку стінку, утворену ендотелієм, базальною мембраною та перицитами. Уздовж поверхонь ендотеліальних клітин розташовувалися піноцитозні пухирці. Іззовні до ендотеліальних клітин прилягала базальна мембрана. Ендотеліоцити зв'язувались між собою щільними замикальними контактами (нексусами). У просвіті деяких капілярів містилися один-два еритроцити. Більша частина капілярів мала щілиноподібний просвіт, у якому містилася тільки плазма крові.

Нами вперше досліджено закономірності перебудови структури двостулкового та тристулкового клапанів серця у різні терміни перебігу експериментального опіоїдного впливу. Через 14 днів проведення експерименту гістологічна структура клапанів серця білих щурів переважно залишалася збереженою. В експериментальних тварин, яким протягом двох тижнів вводили внутрішньом'язово опіоїд "Налбуфін" згідно запатентованої методики фізичної опіоїдної залежності, при гістологічному дослідженні виявлено в ендотеліальному шарі стулок клапанів серця менш тісне розміщення ендотеліальних клітин на базальній мембрані, зміна їхньої форми з полігональної у круглясту та утворення між ендотеліальними клітинами клапанних структур, що порушувало цілісність цитоскелета. У поверхневому волокнистому підендотеліальному шарі менше фіброblastів, пучки колагенових волокон розріджені, багато основної речовини. У м'язово-еластичному шарі спостерігали менше гладких міоцитів та еластичних волокон, колагенові та ретикулярні волокна були напрямлені хаотично, але їхня структура збережена. Зовнішній шар ендотелію стулки клапана, як і в нормі, формував нерівну поверхню, ендотеліоцити були розміщені значно віддаленіше один від одного, порівняно з внутрішнім шаром ендотелію. Виявлено порушення цитоскелета перегородкової стулки. Ми спостерігали також розширені кровоносні капіляри в основі клапана, незначний набряк

сполучнотканинної основи підендотеліального шару. У судинах дрібного калібру спостерігали помірно виражене повнокров'я. У просвіті збережених судин при ультрамікроскопічному дослідженні нами виявлено адгезовані еритроцити, незначні випинання цитоплазми ендотеліоцитів, зменшення кількості гранул глікогену. Базальна мембрана була частково розволоknена.

Результати електронної мікроскопії нашого дослідження вказували на те, що перші ознаки порушення ультрамікроскопічної структури двостулкового та тристулкового клапанів серця білого щура виявлено вже через 2 тижні експериментального впливу опіюду “Налбуфіну”. Збережений ендотеліоцит – із ознаками внутрішньоклітинного набряку, з випинами ядерної оболонки та частково ознаками конденсації еухроматину на периферії ядра. Відзначали зміну товщини ендотеліальної клітини в різних її ділянках: ядерна зона, яка містила ядро ендотеліоцита, була стоншена, у периферичній зоні виявлено більшу кількість отворів (фенестр). Ядро ендотеліоцитів зберігало свою видовжену (овальну) форму. Мітохондрії різні за формою та розмірами, поодинокі з просвітленим матриксом, що світило про наявні ознаки енергетичного голодування. Кількість мікроворсинок на поверхні ендотеліоцита була зменшена. Ендотеліоцити все ще зв'язані щільними замикальними контактами між собою. Ендотелій розміщувався на відносно тонкій перервній базальній мембрані, яка мала тонкофібрильну збережену будову. Спостерігали часткову дезорганізацію субендотеліального шару, що може свідчити про порушення транспортної функції між плазмою крові і основною речовиною сполучної тканини. Щільна неоформлена волокниста сполучна тканина була збережена та представлена товстими пучками колагенових волокон, які були орієнтовані у різних напрямках. Ми спостерігали поодинокі деструктивні зміни сполучнотканинної основи: набухання колагенових волокон, втрату ними різнонапрявленості та гомогенізацію еластичних волокон, що свідчило про початок розволоknення поверхневих шарів підендотеліального шару клапанів серця. Нами встановлено незначний набряк і в глибоких шарах сполучнотканинної основи. Фібробласти зберігали вигляд великих клітин з відростками. Відзначалося хаотичне розміщення гетеро

хроматину в ядрі, поодинокі ділянки десквамованої цитоплазми та набряклі мітохондрії в зоні органел. Гладкі міоцити мали веретеноподібну форму та наявні відростки на поверхні. Вони були огорнуті тонкою базальною мембраною, до якої прикріплювалися колагенові фібрили.

Через 4 тижні перебігу експериментальної опіоїдної інтоксикації спостерігали “мозаїчне” порушення гістологічної структури ендокарда. Групи ушкоджених ендотеліоцитів та розволокнення сполучнотканинної основи чергувалися з відносно незміненими ділянками ендотелію. В ендотеліальному шарі спостерігали відшарування клітин ендотелію у просвіт шлуночка, стоншення базальної мембрани, меншу кількість мікрворсинок. На зовнішній (передсердній) поверхні клапанів (оберненій до порожнини передсердя) ендотеліальні клітини поступово втратили зв'язок з базальною мембраною, розташовувалися віддаленіше один від одного. Рельєф внутрішньої поверхні камер серця деформований, ендотеліальний шар ендокарда перервний, проміжки між ними розширені, внаслідок набряку. Вся поверхня була вкрита кров'яними згустками і аморфними масами, утвореними залишками ендотеліальних клітин ендокарда. У поверхневому волокнистому шарі підендотеліального шару спостерігалось значно менше пучків колагенових волокон, багато основної речовини та поодинокі тіла фібробластів, стоншення м'язово-еластичного шару стулки клапана. У глибокому губчастому підендотеліальному шарі через 28 днів експерименту нами виявлено розшарування прошарків основної речовини, рідше траплялися клітин. У м'язово-еластичному шарі втратився контакт між гладкими міоцитами та розшарованими, дезорганізованими пучками колагенових і еластичних волокон, поодинокі фібробласти розташовувалися в товщі основної речовини. Відзначався виражений навколосудинний набряк дрібних судин в основі клапанів серця, виражену дифузну поліморфну інфільтрацію. У просвітах мікросудин відбулася адгезія еритроцитів, так званий, “сладж-синдром”.

У щурів, яким протягом 28 діб експерименту вводили внутрішньом'язово опіоїд “Налбуфін”, при ультрамікроскопічному дослідженні нами виявлено зміну форми ендотеліоцитів, клітини набували округлої форми. Кількість

мікрворсинок на поверхні ендотеліоцитів була незначною. Спостерігали розпушену ядерну зону ендотеліоцитів з частково чи повністю зруйнованою ядерною оболонкою. Ядра ендотеліоцитів просвітлені, зміненої форми, виявлено інвагінації ядерної оболонки, ознаки апоптозу, ядерця не виявляли. В цитоплазмі збільшилась кількість лізосом, вакуолей з мієліноподібними структурами, вакуолізованих мітохондрій, відбулося часткове порушення структури плазмолем, що призвело до виходу органел в міжклітинний простір. Мітохондрії, які збереглися, були змінені за розміром та формою, а їхній матрикс ущільнений. Канали саркоплазматичної сітки розширювалися та частково лізувались. Відбулося порушення щільних замикальних контактів між ендотеліальними клітинами. Ендотеліоцити частково втрачали контакт з перервною, гомогенізованою та стоншеною базальною мембраною. Субендотеліальний шар подекуди дезорганізувався. Через 4 тижні експерименту відзначені зміни з боку щільної неоформленої сполучної тканини. Спостерігали ділянки розволокнення поверхневих шарів підендотеліального шару, набухання та гомогенізацію пучків колагенових та еластичних волокон. Внаслідок тотального набряку різко розширилась основна речовина сполучної тканини підендотеліального шару. Залишалися поодинокі ділянки зі збереженою різнонапрявленістю пучків еластичних та колагенових волокон. Нами виявлено кристали холестерину в поверхневих шарах зруйнованого підендотеліального шару та відкладення фібрину-мономера, що свідчить про порушення реологічних властивостей та в подальшому може служити причиною гіперкоагуляції. Фібробласти були розміщені хаотично, мали неправильну форму та декілька відростків, відзначалося руйнування плазмолем фібробласта із виходом візованої цитоплазми в міжклітинний простір. Ядро фібробласта просвітлене, частково лізоване, що свідчить про початок каріолізу. Гладкі міоцити м'язово-еластичного шару зберегли веретеноподібну форму, вони були огорнуті тонкою базальною мембраною, до якої прикріплювались колагенові фібрили. На цьому етапі експерименту відбулася зміна форми ядра гладком'язової клітини, порушення його ядерної оболонки, в цитоплазмі містилися дезорганізовані каналці ендоплазматичної

сітки, великі мітохондрії внаслідок набряку, лізосоми та полісоми, з'явилися вакуолі з мієліноподібними включеннями. Порушився зв'язок, сформований між м'язовими клітинами, еластичними та тонкими колагеновими волокнами. У просвіті гемокапілярів змінені за формою та розміром еритроцити, між якими були адгезовані до люменальної поверхні ендотеліоцити.

При експериментальному дослідженні ендокарда серця білого щура через 6 тижнів ми спостерігали глибокі деструктивні зміни структурної організації клапанів серця: переважали ендотеліоцити не прикріплені до базальної мембрани, неправильної форми та без відростків. Поодинокі ендотеліоцити, які були на базальній мембрані, втратили полігональну форму та зв'язки між собою. У підендотеліальному шарі виявлено невелику кількість різнонапрямлених пучків колагенових волокон, багато основної речовини та фіброцитів. Фіброласти представлені у незначній кількості. Нами виявлено васкуляризацію стулок клапана. Навколо капілярів відмітили набряк. Пучки колагенових волокон стали тонкими та фрагментованими. У м'язово-еластичному шарі втрапився контакт між гладкими міоцитами, тонкими пучками колагенових та еластичних волокон. Проміжки між структурними компонентами зайняла основна речовина підендотеліального шару. Спостерігали невелику кількість колагенових волокон та фіброblastів, які були розташовані в набряклій основній речовині підендотеліального шару.

При впливі наркотичного анальгетика налбуфіну протягом 6-ти тижнів відбулися деструктивні зміни ультрамікроскопічної структури тристулкового та двостулкового клапанів серця білого щура. Встановлено зменшення розмірів та зміна форми ендотеліоцитів, стоншення периферичних ділянок ендотеліальних клітин, з частковим або повним руйнуванням їх плазмолем, появу в цитоплазмі вакуолей з мієліноподібними структурами, деформацію ядра з потовщенням чи руйнуванням ядерної оболонки, розширення міжклітинного просвіту внаслідок набряку, а також руйнування або ущільнення і гомогенізацію базальної мембрани, з якою ендотеліоцити втратили контакт. Більшість мітохондрій зруйновані. Зменшилась кількість мікроворсинок на поверхні ендотеліоцита. Відбулось порушення або руйнування щільних

замикальних контактів між ендотеліоцитами. Оголена внаслідок пошкодження ендотеліального шару сполучна тканина підендотеліального шару була інфільтрована ліпідами з крові. У відповідь на це, в ділянках ураження були знайдені ліпофаги, при руйнуванні яких у міжклітинному просторі накопичувалися ліпідні краплі. Спостерігали розволокнення поверхневих шарів: набухання, гомогенізація колагенових волокон та злиття їх у невеликі фокуси, часто – фрагментація і некроз пучків некротизованого колагену, останній став однорідним та електроннощільним. Фібробласти були розташовані не досить густо, хаотично, набували витягнутої форми з двома відростками. Цитоплазма клітин містила одну або декілька великих ліпідних крапель, які витіснили ядро на периферію безпосередньо до клітинної оболонки. В місцях десквамації ендотелію виявили пласти гладких міоцитів з ознаками підвищеної синтетичної активності, в цитоплазмі яких розташовувались каналці ендоплазматичної сітки з численними рибосомами, великі внаслідок набряку мітохондрії та полісоми. Цитоплазма інших гладких міоцитів містила поодинокі органели, вакуолі з дрібнодисперсним матеріалом і мембранні структури, що формували мієліноподібні утворення. Ендомізій, сформований між м'язовими клітинами, еластичними та тонкими колагеновими волокнами, зруйнований. Відбулося розшарування еластичних волокон, мікрофібрили набухали та спостерігався їхній лізис. Через 6 тижнів експерименту спостерігалась поява кровоносних капілярів в ділянках гіпертрофованого ендокарда, особливо в місцях зруйнованої сполучнотканинної основи підендотеліального шару. Стінка судини була набрякла з пальцеподібними випинами цитоплазми. Міжендотеліальні контакти пошкоджені. У просвіті судин спостерігали видозмінені еритроцити і залишки інших формених елементів крові, а також відшаровані з базальної мембрани ендотеліоцити, що обтурували просвіт.

Проведене нами статистичне дослідження визначило морфометричні показники довжини та ширини стулок тристулкового клапана серця білого щура в нормі. Довжина перегородкової стулки дорівнювала ($2,47 \pm 0,07$) мм, пристінкової стулки – ($2,3 \pm 0,1$) мм, кутової стулки – ($2,3 \pm 0,1$) мм, ширина

перегородкової стулки становила $(1,97 \pm 0,07)$ мм, пристінкової стулки – $(1,97 \pm 0,07)$ мм, кутової стулки – $(2,13 \pm 0,1)$ мм. Морфометричний аналіз показав зменшення довжини перегородкової стулки до $(1,93 \pm 0,07)$ мм, пристінкової стулки до $(2,0 \pm 0,1)$ мм, кутової стулки до $(2,0 \pm 0,1)$ мм, ширини перегородкової стулки до $(1,73 \pm 0,07)$ мм, пристінкової стулки до $(1,83 \pm 0,07)$ мм, кутової стулки до $(1,83 \pm 0,1)$ мм. Статистичне опрацювання отриманих результатів дослідження засвідчило, що різниця показників довжини та ширини стулок тристулкового клапана білого щура експериментальних та контрольних тварин є достовірною ($p < 0,05$). Нами також проведено вимірювання товщини шарів двостулкового клапана серця білого щура в нормі: товщина ендотеліального шару клапана серця становила $(11,32 \pm 3,62)$ мкм, підендотеліального шару – $(62,00 \pm 12,92)$ мкм, м'язово-еластичного шару – $(34,53 \pm 5,01)$ мкм. Через 6 тижнів ми спостерігали достовірне стоншення ендотеліального шару до $(5,57 \pm 1,72)$ мкм, підендотеліального шару до $(44,53 \pm 8,55)$ мкм, та м'язово-еластичного шару до $(19,33 \pm 4,88)$ мкм, що підтверджується гістологічним та електронномікроскопічним дослідженням проведеним нами, хоча при перевірці статистичної достовірності при порівнянні з контрольною групою в усіх випадках ($p > 0,05$) дані свідчать про недостовірність.

На основі результатів нашого експериментального дослідження можна зробити висновок про те, що гостре ішемічне ушкодження кровообігу при впливі налбуфіну призвело до структурного та функціонального ушкодження судинної стінки в основі ендокарда з порушенням вазодилататорних, антиагрегантних, антикоагулянтних властивостей ендотелію. Порушення тону судинної стінки та реологічних властивостей крові погіршило мікроциркуляцію навколо вогнища ураження, спричинивши кисневе та енергетичне голодування, посилюючи ішемію прилеглих ділянок ендокарда. Це в подальшому може спричинити кардіосклероз та жирове переродження сполучнотканинних елементів ендокарда з порушенням функцій та виникненням набутих вад серця в майбутньому. На основі результатів нашого експериментального дослідження можна сказати, що при хронічній наркотичній інтоксикації у ендокарді характерними є гострий розлад

мікроциркуляції, ознаки кардіосклерозу, дистрофії клітинних елементів та жирового переродження ендокарда. Це дозволяє свідчити про наркогенну етіологію набутих вад серця.

Ключові слова: серце, опіод, білий щур, клапан.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Симівська РР. Морфологічні особливості клапанних апаратів серця людини й експериментальних тварин у нормі та за умов впливу патогенних чинників. *Праці НТШ. Медичні науки.* 2018;54(2):26-32. doi:611.126.:612.014.46]-019-018.63.
2. Симівська РР. Макро-, мікро- та ультраструктурна організація тристулкового та двостулкового клапанів серця білого щура. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2018;17(4):24-29. doi:10.24061/1727-0847.17.4.2018.4.
3. Симівська РР. Гістологічні зміни тристулкового клапана серця при тривалому введенні опію в експерименті. *Український журнал медицини, біології та спорту.* 2019;6(22):92-98. doi: 10.26693/jmbs04.06.092.
4. Mateshuk-Vatseba LR, Symivska RR, Belik NV, Piliponova VV. Histological features of the mitral valve in norm and opioid exposure in experiment. *Reports of Morphology.* 2019;25(3):40-44. doi: 10.31393/morphology-journal-2019-25(3)-07. *(Здобувачем проведено експеримент, опис матеріалу. Співавтори проф. Матешук-Вацеба Л. Р., Белік Н. В, Філіпонова В.В. надавали консультативну допомогу).*
5. Mateshuk-Vatseba LR, Symivska RR. The effect of long-term administration of opioids on the ultrastructure of the white rat's tricuspid valve heart valve. *Science and Education a New Dimension. Natural and Technical Sciences.* 2020;VIII(28).233:54-56. doi:10.31174/SEND-NT2020-233VIII28-12 *(Здобувачем проведено експеримент, опис матеріалу. Співавтор проф. Матешук-Вацеба Л. Р. надавала консультативну допомогу).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Матешук-Вацеба ЛР, Гірняк П, Іванків ЯТ, Подолук МВ, Симівська РР. Особливості структурної організації стінки артеріол порожнистих органів за умов тривалого впливу опію. *Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. уч. Індивідуальна анатомічна мінливість органів та структур організму в онтогенезі;* 2018 Вер 13-15; Чернівці. Чернівці: Буковинський держ. мед. ун-т;

2018, с. 104-107. (Здобувачем проведено експеримент, опис матеріалу. Співавтори проф. Матешук-Вацеба Л. Р. надавала консультативну допомогу, Гірняк І.І., Іванків Я.Т., Подолук М.В. допомагали з технічним оформленням тез)

7. Symivska RR. Morphological features of bivalve and tricuspid valves of the heart of white rat in normal conditions. International scientific and practical conference Prospects for the development of medicine in EU countries and Ukraine; 2018 Dec 21-22; Wloclawek, Republic of Poland. Wloclawek: Baltija Publishing; 2018, p. 87-91.

8. Симівська РР. Структурні зміни двостулкового клапана серця при тривалому введенні опіюїду в експерименті. Збірник матер. наук.-практ. конф. з міжнар. уч.; 2019 Кві 19-20; Одеса. Одеса: ГО “Південна фундація медицини”; 2019, с. 112-116.

9. Symivska RR. Changes in the ultrastructure of a bicuspid valve at different times of chronic opioid exposure. Abstracts of the 3rd International scientific and practical conference. Eurasian scientific congress; 2020 Mar 22-24; Barcelona, Spain. Barcelona: Barca Academy Publishing; 2020, p. 73-76.

Апробація результатів дисертації

1. Науково-практична конференція з міжнародною участю “Індивідуальна анатомічна мінливість органів та структур організму в онтогенезі”, присвячена 60-річчю від дня народження професора Ю.Т.Ахтемійчука (м. Чернівці, 13-15 вересня 2018 р.) – публікування тез.

2. Міжнародна науково-практична конференція “Prospects for the development of medicine in Eu countries and Ukraine” (м. Вроцлавек, Республіка Польща, 21-22 грудня 2018 р.) – публікування тез.

3. Міжнародна науково-практична конференція “Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у ХХІ ст.” (м. Одеса, 19-20 квітня 2019 р.) – публікування тез.

4. III International Scientific and Practical Conference “Eurasian Scientific congress” (м. Барселона, Іспанія, 22-24 березня 2020 р.) – публікування тез.

ABSTRACT

Kohut Roksolana. Morphological features of bicuspid and tricuspid heart valves in normal and under conditions of long-term opioid exposure in the experiment. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the doctor of philosophy on a specialty 14.03.01 - normal anatomy. - Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, 2020.

One of the main social and medical problems of today is drug addiction. Today, there are 346,000 injecting drug users in Ukraine, opioids or stimulants. Mostly young people of working age, and most of them already have a syndrome of dependence on these substances. According to the ESPAD study among adolescents aged 15-17, conducted in 2012, 25.4% of students have experience of drug use. The main issue remains the use of opioids in clinical practice, in particular for the treatment of postoperative pain, chronic pain. According to epidemiological studies, the prevalence of chronic pain (excluding cancer) is at least 40% of the adult population and these figures tend to increase steadily. Opioids improve the effectiveness of analgesia and the quality of life of patients. However, numerous scientific studies indicate the negative impact of long-term use of opioids on the morphology of organs and tissues. Taking into account the professional literature, it can be concluded that there are a number of unresolved issues regarding the morphological rearrangement of the valvular apparatus under the influence of opioids. Therefore, the study of morphological changes of tricuspid and bicuspid heart valves under the influence of opioids in the experiment is extremely relevant.

The aim of the study was to establish the features of the structural organization of the tricuspid and bicuspid valves of the heart of a white rat under physiological norms and at different times of long-term exposure to nalbuphine in the experiment.

Objectives of the study: to establish the histological and ultramicroscopic features of the structure of the tricuspid and bicuspid valves of the heart of white rats under physiological norms; detect morphological changes in the structural organization of the valves of the heart of white rats under the influence of opioids at the microscopic level; to investigate morphological changes in the structure of tricuspid and bicuspid valves of the heart of white rats under the influence of opioids at the ultrastructural level; perform morphometric analysis of quantitative parameters of white rat heart valves under the influence of opioids at the micro- and ultrastructural level; confirm or deny the presence of normal blood vessels in the heart valves, their origin and morphological features of the structure.

Research methods: histological, electron microscopic, morphometric and statistical.

Scientific novelty of the obtained results. For the first time a complex morphological study of tricuspid and bicuspid heart valves was performed using histological, electron microscopic, morphometric methods under the conditions of six-week experimental opioid intoxication. There are new data on morphological changes that occur in the bicuspid and tricuspid valves of the heart at different times (within 6 weeks) with daily intramuscular administration of nalbuphine in the experiment. The currently controversial issue of the presence of blood vessels in the heart valves, their origin and morphological features of the structure has been resolved. For the first time, a relationship was established between the duration of nalbuphine administration and the depth of changes in the structural organization of tricuspid and bicuspid heart valves in the experiment. The performed morphometric analysis allowed to systematize the obtained experimental data and to give a comparative characteristic of the structural organization of heart valves in normal and under the influence of opioid in the experiment.

The practical significance of the obtained results. The results of micro- and ultrastructural studies of tricuspid and bicuspid heart valves during 6 weeks of opioid exposure are important not only for morphologists but also for clinicians. The obtained data allow to deepen the understanding and solve debatable questions about the influence of opioid on the structure of the valvular apparatus of the heart, which creates a morphological basis for understanding the pathogenesis and further search for optimal methods of diagnosis, prevention and treatment of cardiac diseases in patients in drug addicts.

Results. Macroscopically, it has been established that the tricuspid valve of a white rat is a system of three large triangular leaves, the bases of which merge. We have clearly identified the partition, parietal (parietal) and corner sash. The septal flap departed from the septal edge of the atrioventricular foramen, the parietal sash - from the caudal edge of the atrioventricular foramen, and the angular sash was in the cranial corner of the atrioventricular foramen, departed from the septal and cranial surfaces of the right ventricle. The free edge of each sash looked like a plate attached to three papillary muscles with tendons. The papillary muscles were conical in shape and were an extension of the heart muscle. The following values of morphometric indicators of length and width of wings of the tricuspid valve of a white rat in norm are established: length of a partition leaf makes $(2,47 \pm 0,07)$ mm, a wall leaf - $(2,3 \pm 0,1)$ mm, an angular leaf - $(2,3 \pm 0,1)$ mm, the width of the partition sash is $(1,97 \pm 0,07)$ mm, the wall sash - $(1,97 \pm 0,07)$ mm, the corner sash - $(2,13 \pm 0,1)$ mm. The white rat's bicuspid valve consisted of two leaves. One leaf - septal, started from the septal edge of the left atrioventricular orifice, separating it from the aortic orifice, which was a feature of the white rat. The second leaf - parietal (parietal), started from

the parietal edge of the atrioventricular orifice. Both wings were attached to two papillary muscles by tendon strings (there are 8 in white rats).

Our histological examination confirmed that both the right and left atrioventricular valves are represented by endocardial folds. The endocardium of bicuspid and tricuspid valves of the heart of a white rat consisted of 3 layers. Inner and outer - endothelial - in the form of a layer of flat polygonal shape, elongated cells with uneven wavy edges. On the inner surface (facing the ventricular cavity) of the valves, endothelial cells contained many microvilli. On the outer surface of the valves (facing the atrial cavity) endothelial cells were placed much further apart from each other compared to the layer of inner endothelium. Our electron microscopic examination of bicuspid and tricuspid valves of the heart of a white rat showed that the thickness of endothelial cells is different in different parts of it, we identified: 3 cores; an organelle zone containing organelles and inclusions and a peripheral zone (the thinnest) containing fenestra openings. The surface of endothelial cells facing the bloodstream is covered with a layer of glycoproteins. Pinocytic vesicles and caveolae were located along the inner and outer surface of the cells, which indicated the active transendothelial transport of various substances. Endotheliocytes had separate microvilli, and also formed valve-like structures that increased the surface of the endothelium and changed their size depending on the activity of transendothelial transport. Endothelial cells were connected by tight closing contacts. In the area of such contact there was a maximum convergence of the plasma membranes of neighboring cells. The endothelium was located on a relatively thick basement membrane, which had a thin-fibrillar structure, containing collagen, glycosaminoglycans and lipids. The basement membrane provided fixation of endothelial cells and created external support for the cytoskeleton. Between the endothelial cells and the basement membrane, we observed a subendothelial layer. The subendothelial layer is represented by fibroblast-rich connective tissue. As a part of this connective tissue basis we allocated superficial fibrous and deep spongy layers. The surface fibrous layer was represented by dense connective tissue with a small number of cells, thick bundles of collagen fibers oriented in different directions, which provided strength under the action of various factors. The bundles of collagen fibers were separated by thin layers of the basic substance, fibrocyte bodies and single elastic fibers. Thin collagen fibers of the endocardium gradually passed into the fibrous plate of the valve leaflet, and at the site of attachment of the two- and three-leaf valves - in the fibrous rings. The deep spongy layer is a loose connective tissue rich in cells. Electron microscopy performed by us confirmed that the collagen fibers were constructed from bundles of fibrils cemented with glycosaminoglycans and glycoproteins. The fibrils consisted of microfibrils that resembled wavy filaments under a microscope. Microfibrils were built from thinner elements - protofibrils, and the latter from tropocollagen molecules. Collagen fibers

contained 65% water. Fibroblasts had the appearance of large cells with processes. The cell body was divided into two zones - the central endoplasm, which contained all the organelles, and the peripheral ectoplasm, which was adjacent to the intercellular substance. There were also fibrocytes (terminal forms of fibroblast development), which had a spindle-shaped shape with a small number of organelles. Elastic fibers were constructed from elastin protofibrils, which in combination with glycoproteins formed microfibrils. We found that the muscle-elastic layer consisted of smooth myocytes entwined with bundles of collagen fibers with fibroblasts and more elastic fibers. Electron microscopic examination performed by us confirmed that smooth myocytes had the appearance of spindle-shaped cells with processes. Thin actin and thick myosin myofilaments were detected in their cytoplasm. The shell of each myocyte was wrapped in a thin basement membrane to which collagen fibrils were attached. There were holes in the basement membrane where muscle cells made contact with each other through slit contacts (nexuses). Elastic and thin collagen fibers formed a network around the muscle cells, an endomysium that connected neighboring myocytes.

We found that the atrial side of the valves had a smooth surface. The endothelial layer was more pronounced and denser compared to the ventricular side. Ventricular side in an uneven surface through the outgrowths from which the tendon threads began. In this area under the endothelium are only a few elastic fibers. At the base of the valves, the endocardium was separated from the myocardium by a connective tissue base containing thick elastic, collagen, and reticular fibers. Blood vessels and nerves were placed between them. Our electron microscopy data showed that the blood capillaries had a thin wall formed by the endothelium, basement membrane and pericytes. Pinocytic vesicles were located along the surfaces of endothelial cells. Externally, the basement membrane adjoined the endothelial cells. Endothelial cells were connected by tight closing contacts (nexuses). In the lumen of some capillaries contained one or two erythrocytes. Most of the capillaries had a slit-like lumen, which contained only blood plasma.

We have for the first time studied the regularities of the restructuring of the structure of bicuspid and tricuspid heart valves at different times during the experimental opioid effect. After 14 days of the experiment, the histological structure of the heart valves of white rats was mostly preserved. In experimental animals, which were injected intramuscularly with the opioid "Nalbuphine" for two weeks according to a patented method of physical opioid dependence, histological examination revealed in the endothelial layer of the heart valve leaflets less close placement of endothelial cells on the basement membrane, change their shape in the field. formation between endothelial cells of valvular structures, which violated the integrity of the cytoskeleton. In the superficial fibrous subendothelial layer there are fewer

fibroblasts, bundles of collagen fibers are sparse, a lot of basic substance. Fewer smooth myocytes and elastic fibers were observed in the musculo-elastic layer, collagen and reticular fibers were directed chaotically, but their structure was preserved. The outer layer of the endothelium of the valve leaflet, as normal, formed an uneven surface, endotheliocytes were located much further apart from the inner layer of the endothelium. Violation of the cytoskeleton of the septal sash was detected. We also observed dilated blood capillaries at the base of the valve, a slight swelling of the connective tissue base of the subendothelial layer. Moderate plethora was observed in small vessels. In the lumen of the preserved vessels in the ultramicrostructural study we found adhered erythrocytes, minor protrusions of the cytoplasm of endothelial cells, a decrease in the number of glycogen granules. The basement membrane was partially fibrous.

The results of electron microscopy of our study indicated that the first signs of violation of the ultramicroscopic structure of the bicuspid and tricuspid valves of the heart of white rats were detected after 2 weeks of experimental exposure to the opioid "Nalbuphine". Preserved endotheliocyte - with signs of intracellular edema, with protrusions of the nuclear envelope and partially signs of condensation of euchromatin on the periphery of the nucleus. There was a change in the thickness of the endothelial cell in different parts of it: the nuclear zone, which contained the endothelial cell nucleus, was thinned, in the peripheral zone found more holes (fenestra). The nucleus of endothelial cells retained its elongated (oval) shape. Mitochondria are different in shape and size, single with an enlightened matrix, which shed light on the signs of energy starvation. The number of microvilli on the surface of the endothelial cell was reduced. Endothelial cells are still connected by tight closures. The endothelium was located on a relatively thin intermittent basement membrane, which had a thin fibril preserved structure. Partial disorganization of the subendothelial layer was observed, which may indicate a violation of transport function between blood plasma and the main substance of connective tissue. Dense unformed fibrous connective tissue was preserved and represented by thick bundles of collagen fibers, which were oriented in different directions. We observed single destructive changes of the connective tissue base: swelling of collagen fibers, loss of their divergence and homogenization of elastic fibers, which indicated the beginning of defibering of the surface layers of the subendothelial layer of heart valves. We found a slight swelling in the deep layers of the connective tissue base. Fibroblasts retained the appearance of large cells with processes. Chaotic placement of heterochromatin in the nucleus, single areas of desquamated cytoplasm and swollen mitochondria in the organelle zone were noted. Smooth myocytes had a spindle-shaped shape and present processes on the surface. They were wrapped in a thin basement membrane to which collagen fibrils were attached.

After 4 weeks of experimental opioid intoxication, a "mosaic" violation of the histological structure of the endocardium was observed. Groups of damaged endotheliocytes and defibrillation of the connective tissue base alternated with relatively unchanged areas of endothelium. In the endothelial layer, detachment of endothelial cells into the lumen of the ventricle, thinning of the basement membrane, a smaller number of microvilli were observed. On the outer (atrial) surface of the valves (facing the atrial cavity), the endothelial cells gradually lost contact with the basement membrane, located further away from each other. The relief of the inner surface of the chambers of the heart is deformed, the endothelial layer of the endocardium is intermittent, the gaps between them are expanded due to edema. The entire surface was covered with blood clots and amorphous masses formed by the remnants of endothelial cells of the endocardium. In the superficial fibrous layer of the subendothelial layer there were significantly fewer bundles of collagen fibers, a lot of basic substance and single bodies of fibroblasts, thinning of the muscular-elastic layer of the valve leaflet. In the deep spongy subendothelial layer after 28 days of the experiment we found a stratification of the layers of the main substance, less often there were cells. In the muscular-elastic layer, contact between smooth myocytes and stratified, disorganized bundles of collagen and elastic fibers was lost, and single fibroblasts were located in the thickness of the main substance. There was a pronounced perivascular edema of small vessels at the base of the heart valves, severe diffuse polymorphic infiltration. Erythrocyte adhesion, the so-called "sludge syndrome", occurred in the lumens of the microvessels.

In rats injected intramuscularly with the opioid Nalbuphine for 28 days of the experiment, ultramicroscopic examination revealed a change in the shape of the endothelial cells, and the cells became round. The number of microvilli on the surface of endothelial cells was insignificant. A fluffy nuclear zone of endothelial cells with partially or completely destroyed nuclear envelope was observed. The nuclei of endothelial cells are enlightened, altered shape, intussusception of the nuclear envelope, signs of apoptosis, the nucleolus was not detected. The number of lysosomes, vacuoles with myelin-like structures, vacuolated mitochondria increased in the cytoplasm, there was a partial violation of the structure of the plasmolemma, which led to the release of organelles into the intercellular space. The surviving mitochondria have been altered in size and shape, and their matrix is compacted. The sarcoplasmic reticulum channels dilated and partially lysed. There was a violation of tight closing contacts between endothelial cells. Endotheliocytes partially lost contact with the discontinuous, homogenized and thinned basement membrane. The subendothelial layer was sometimes disorganized. After 4 weeks of the experiment, changes were observed on the part of dense unformed connective tissue. Areas of defibering of the surface layers of the subendothelial layer, swelling and homogenization of bundles of collagen and elastic fibers were observed. As a result

of total edema, the main substance of the connective tissue of the subendothelial layer has sharply expanded. There were single areas with preserved different directions of bundles of elastic and collagen fibers. We found cholesterol crystals in the surface layers of the destroyed subendothelial layer and the deposition of fibrin monomer, which indicates a violation of rheological properties and may subsequently cause hypercoagulation. Fibroblasts were arranged chaotically, had an irregular shape and several processes, there was destruction of the fibroblast plasmolema with the release of the target cytoplasm into the intercellular space. The nucleus of the fibroblast is enlightened, partially lysed, which indicates the beginning of karyolysis. The smooth myocytes of the muscular-elastic layer retained a spindle-shaped shape, they were wrapped in a thin basement membrane to which collagen fibrils were attached. At this stage of the experiment there was a change in the shape of the nucleus of a smooth muscle cell, disruption of its nuclear envelope, the cytoplasm contained disorganized tubules of the endoplasmic reticulum, large mitochondria due to edema, lysosomes and polysomes, vacuoles with myelin-like inclusions. The connection between muscle cells, elastic and thin collagen fibers is broken. In the lumen of the hemocapillaries, erythrocytes are changed in shape and size, between which endothelial cells have adhered to the luminal surface.

In an experimental study of the endocardium of the white rat after 6 weeks, we observed profound destructive changes in the structural organization of the heart valves: dominated by endothelial cells not attached to the basement membrane, irregularly shaped and without processes. Single endothelial cells that were on the basement membrane lost their polygonal shape and connections. A small number of multidirectional bundles of collagen fibers, many basic substances and fibrocytes were found in the subendothelial layer. Fibroblasts are present in small numbers. We found vascularization of the valve leaflets. Swelling was noted around the capillaries. The bundles of collagen fibers became thin and fragmented. In the musculo-elastic layer, contact between smooth myocytes, thin bundles of collagen and elastic fibers is lost. The gaps between the structural components were occupied by the main substance of the subendothelial layer. A small number of collagen fibers and fibroblasts were observed, which were located in the swollen main substance of the pyendothelial layer.

Under the influence of the narcotic analgesic nalbuphine for 6 weeks, there were destructive changes in the ultramicroscopic structure of the tricuspid and bicuspid valves of the heart of white rats. Decreased size and shape change of endothelial cells, thinning of peripheral areas of endothelial cells, with partial or complete destruction of their plasmolemma, appearance of vacuoles with myelin-like structures in the cytoplasm, deformation of the nucleus with thickening or destruction of the nuclear envelope, and homogenization of the basement membrane with which

endothelial cells have lost contact. Most mitochondria are destroyed. The number of microvilli on the endothelial cell surface decreased. There was a violation or destruction of the tight closing contacts between endothelial cells. Exposed due to damage to the endothelial layer, the connective tissue of the subendothelial layer was infiltrated with blood lipids. In response, lipophages were found in the affected areas, during the destruction of which lipid droplets accumulated in the intercellular space. Observation of surface layers was observed: swelling, homogenization of collagen fibers and their merging into small foci, often - fragmentation and necrosis of bundles of necrotized collagen, the latter became homogeneous and electron-dense. Fibroblasts were not located densely enough, chaotically, acquired an elongated shape with two or three processes. The cytoplasm of the cells contained one or more large lipid droplets that pushed the nucleus to the periphery directly to the cell membrane. In the places of endothelial desquamation, layers of smooth myocytes with signs of increased synthetic activity were found, in the cytoplasm of which there were endoplasmic reticulum tubules with numerous ribosomes, large due to mitochondrial and polysome edema. The cytoplasm of other smooth myocytes contained single organelles, vacuoles with fine material and membrane structures that formed myelin-like formations. The endomysium, formed between muscle cells, elastic and thin collagen fibers, is destroyed. Stratification of elastic fibers occurred, microfibrils swelled and their lysis was observed. After 6 weeks of the experiment, the appearance of blood capillaries was observed in the areas of hypertrophied endocardium, especially in the places of the destroyed connective tissue base of the subendothelial layer. The vessel wall was swollen with finger-shaped protrusions of the cytoplasm. Intendothelial contacts are damaged. Modified erythrocytes and remnants of other formed blood elements were observed in the lumen of the vessels, as well as endothelial cells detached from the basement membrane, obturating the lumen.

Our statistical study determined the morphometric parameters of the length and width of the wings of the tricuspid valve of the heart of a white rat in the norm. The length of the partition sash was equal to (2.47 ± 0.07) mm, the wall sash - (2.3 ± 0.1) mm, the corner sash - (2.3 ± 0.1) mm, the width of the partition sash was $(1, 97 \pm 0.07)$ mm, wall sash - (1.97 ± 0.07) mm, corner sash - (2.13 ± 0.1) mm. Morphometric analysis showed a decrease in the length of the septal sash to (1.93 ± 0.07) mm, parietal sash to (2.0 ± 0.1) mm, angular sash to (2.0 ± 0.1) mm, the width of the septal sash up to (1.73 ± 0.07) mm, wall sash up to (1.83 ± 0.07) mm, corner sash up to (1.83 ± 0.1) mm. Statistical analysis of the results of the study showed that the difference between the length and width of the wings of the tricuspid valve of white rats of experimental and control animals is significant ($p < 0,05$). We also measured the thickness of the layers of the bicuspid valve of the heart of a white rat in the norm: the thickness of the endothelial layer of the heart valve was (11.32 ± 3.62) μm ,

the subendothelial layer - (62.00 ± 12.92) μm , muscular-elastic layer - (34.53 ± 5.01) μm . After 6 weeks, we observed a significant thinning of the endothelial layer to (5.57 ± 1.72) μm , the subendothelial layer to (44.53 ± 8.55) μm , and the musculo-elastic layer to $(19.33 \pm 4, 88)$ μm , which is confirmed by histological and electron microscopic examination conducted by us, although when checking the statistical reliability in comparison with the control group in all cases ($p > 0.05$) the data indicate inaccuracy.

Based on the results of our experimental study, we can conclude that acute ischemic circulatory damage under the influence of nalbuphine led to structural and functional damage to the vascular wall at the base of the endocardium with impaired vasodilatory, antiplatelet, anticoagulant properties of the endothelium. Disruption of vascular wall tone and rheological properties of blood impaired microcirculation around the lesion, causing oxygen and energy starvation, exacerbating ischemia of adjacent areas of the endocardium. This can further lead to atherosclerosis and fatty degeneration of the connective tissue elements of the endocardium with dysfunction and the emergence of acquired heart defects in the future. Based on the results of our experimental study, we can say that chronic drug intoxication in the endocardium is characterized by acute microcirculation disorders, signs of atherosclerosis, dystrophy of cellular elements and fatty degeneration of the endocardium. This suggests the narcogenic etiology of acquired heart defects.

Key words: heart, opioid, white rat, valve.