

## МОРФОЛОГІЯ

УДК: 611.127-018.63+611.16):615.212.7.099:616-073.524

Покотило В. Ю., Галюк У. М., Матешук-Вацеба Л. Р.

### МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ МІОКАРДА ТА ЙОГО ГЕМОМІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА НА СВІТЛООПТИЧНОМУ РІВНІ ЗА УМОВ ПЕРЕБІGU ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ОПІОЇДНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

Львівський національний медичний університет

імені Данила Галицького (м. Львів)

sudmedvira@gmail.com

Робота виконана у відповідності з планом наукових досліджень Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького і є частиною планової науково-дослідної роботи кафедри нормальної анатомії «Структурна організація ангіоархітектоніки та антропометричні особливості органів у внутрішньо- та позаутробному періодах розвитку за умов екзо- та ендопатогенних факторів» (№ державної реєстрації 0115U000041).

**Вступ.** Серцево-судинні захворювання є основною причиною смертності та інвалідності населення у більшості країн світу. В Європі серцево-судинна патологія зумовлює близько 40% усіх випадків смерті осіб віком менше 75 років, з яких раптова серцева смерть становить понад 60%. Україна ж посідає одне з перших місць в Європі за показниками смертності від захворювань серцево-судинної системи (459,48 на 100 000 населення) [4].

Найбільш розповсюдженим захворюванням серцево-судинної системи є артеріальна гіпертензія. Стійке і триває підвищення артеріального тиску призводить до розвитку тяжких серцево-судинних захворювань, таких як: інфаркт міокарда, мозковий інсульт, хронічна серцева та ниркова недостатність і сприяє високій смертності та інвалідизації населення [6]. Серце, як один з органів-мішеней пошкоджується патологічним процесом вже на ранніх термінах захворювання. Морфологічним субстратом при цьому захворюванні є дифузний міокардіофіброз, який проявляється збільшенням вмісту колагену і фіброзної тканини [8]. Поряд із міокардіальними змінами відбуваються і порушення судинного русла серця: гіпертрофія гладких м'язів, проліферація ендотеліальних клітин, накопичення колагену в стінці судин мікроциркуляторного русла. Вказані зміни призводять до появи субендокардіальної ішемії міокарда і тяжкого ускладнення, такого як інфаркт міокарда [7]. Перебудова морфологічної структури серця характерна і для порушень ритму серця. Припускається, що морфологічним еквівалентом фібріляції на світлооптичному рівні є фрагментація м'язових волокон, яка закономірно спостерігається в міокарді при раптовій смерті [9].

Серед багатьох патологій значно впливають на серце і аутоімунні захворювання. Особливу увагу привертає системний червоний вовчак, при якому гістологічно в міокарді виявляють периваскулярну або інтерстиціальну інфільтрацію макрофагами та лімфоцитами, дегенерацію кардіоміоцитів, вогнищеву інфільтрацію міокарда імунними клітинами та

появу дифузного або вогнищевого склерозу чи фіброзу [1].

Морфологічними особливостями діабетичного серця є інтерстиційний фіброз і гіпертрофія міоцитів [11]. При діабетичному серці виявлено також зміни судин міокарда: зростання товщини базальної мембрани, зниження щільноті капілярів, підвищення їх проникності, збільшення позаклітинного простору [12].

Хронічна інтоксикація серця етанолом здатна викликати стан, який називають «алкогольною кардіоміопатією», для якої характерні морфологічні ознаки у вигляді осередків атрофії і гіпертрофії кардіоміоцитів, дрібновогнищевого кардіосклерозу [2].

Ураження серцево-судинної системи значно виражені і при хронічній наркотичній інтоксикації. Так, у наркоманів описані випадки дилатаційної кардіоміопатії з характерними морфологічними змінами (кардіомегалія, некоронарогенні фіброзуючі зміни); ознаки бактеріального ендокардиту, пов'язаного з внутрішньовенным введенням препаратів, з характерним для нього тромбоемболічним синдромом. Проте дані фахової літератури щодо розвитку структурних змін серця при отруенні наркотичними речовинами суперечливі і вимагають уточнення [10].

**Мета дослідження.** Встановити і описати морфологічні зміни міокарда та його мікроциркуляторного русла білого шура під впливом опіоїду під час перебігу експериментальної інтоксикації налбуфіном на мікроскопічному рівні.

**Об'єкт і методи дослідження.** Відтворення моделі експериментальної опіоїдної інтоксикації, світлооптичний, морфометричний та статистичний. Матеріалом дослідження слугували серця 36 лабораторних статевозрілих щурів-самців масою 100 – 160 г. Всі тварини містились в умовах віварію на звичайному харчовому раціоні. Робота проводилась згідно “Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин” (1977 р.), Конвенції Ради Європи “Про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та інших наукових цілях” (1986 р.), Директиви ЄС 3609 (1986 р.) та наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. “Про міри по подальшому вдосконаленню організаційних норм роботи з використанням експериментальних тварин”, “Загальними етичними правилами експериментів на тваринах”, ухваленими І Національним конгресом з біоетики від 20 вересня 2001 року, м. Київ. При виконанні роботи проводилися заходи по дотриманню принципів етики для прове-

## МОРФОЛОГІЯ

дення біомедичних досліджень. Відтворення експериментальної опіоїдної інтоксикації проводилося внутрішньом'язовим введенням опіоїдного анальгетика "Налбуфін" із розрахунку на першому тижні 8 мг/кг маси, із зростанням дози на 2 тижні 15 мг/кг маси, на 3 тижні 20 мг/кг маси, поступово підвищуючи дозу введення на 6 тижні до 35 мг/кг маси тіла щура. Препарат розводили бідистильованою водою для доведення об'єму ін'єкції до 0,5 мл. Контрольна група тварин – інтактні білі щурі такої ж ваги, статі, віку. Контрольний групі тварин вводили 0,9% розчин NaCl в об'ємі 0,5 мл внутрішньом'язово. Щоденно проводилося зважування тварин для корекції дози введення препарату. Забір матеріалу для гістологічного дослідження здійснювали після евтаназії щурів шляхом внутрішньоочеревинного введення тіопенталу натрію з розрахунку 25 мг на 1 кг маси тіла. Для гістологічного дослідження використали стінку правої передсердя. Перед фіксацією матеріал промивали у теплому фізіологічному розчині. Фіксацію матеріалу здійснювали у буферному 10% розчині формаліну протягом 24 годин, виготовленим безпосередньо перед використанням. Після фіксації матеріал промивали у фізіологічному розчині. Приготування гістологічних препаратів здійснювали за звичайною методикою із фарбуванням зрізів гематоксиліном та еозином, фуксиліном та пікрофуксіном, азаном. Препарати вивчали і фотографували під мікроскопом MEIJI – 4000 та камерою CANON EOS 550 D, при збільшеннях:  $\times 100$ ,  $\times 200$ ,  $\times 400$ ,  $\times 1000$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** При дослідженні мікропрепаратів серця тварин контрольної групи гістологічна картина в цілому відповідала варіантну норми, що описані у фахових виданнях [3,5].

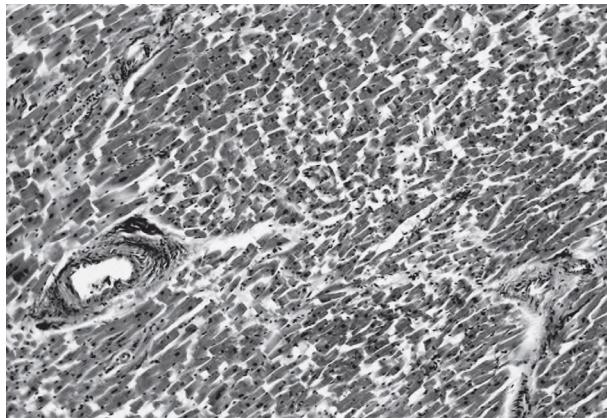


Рис. 1. Ділянка міокарда інтактного щура. Забарвлення фуксиліном та пікрофуксіном. Збільшення  $\times 100$ .

М'язові волокна міокарду утворені одно- або двоядерними кардіоміоцитами, що на поперечному зразку мають прямокутну форму (рис. 1). Довжина кардіоміоцита щура від 30 до 90 мкм, ширина – 10-15 мкм. Кардіоміоцити мають велику кількість саркоплазми, в якій розміщується значна кількість мітохондрій. Ядро, зазвичай, розміщується по центру клітини. В кардіоміоцитах серця щура Т- трубочки проникають всередину на рівні Z- пластинок. Кардіо-

міоцити з'єднуються між собою з утворенням вставних дисків. Між кардіоміоцитами спостерігаються прошарки сполучної тканин з гемокапілярами (рис. 2, рис. 3).

У щурів, яким протягом тижня вводили дом'язово опіоїд «Налбуфін» у дозі 8 мг/кг маси тіла при гістологічному дослідженні виявили, що об'єм строми незначно збільшений за рахунок периваскулярного набряку (рис. 4, рис. 5), а також виявлено фрагментацію поодиноких кардіоміоцитів. Навколо дрібних судин – слабко виражена інфільтрація лімфоцитами, макрофагами та нейтрофільними лейкоцитами. У судинах дрібного калібріу спостерігається помірно виражене повнокров'я (рис. 6).

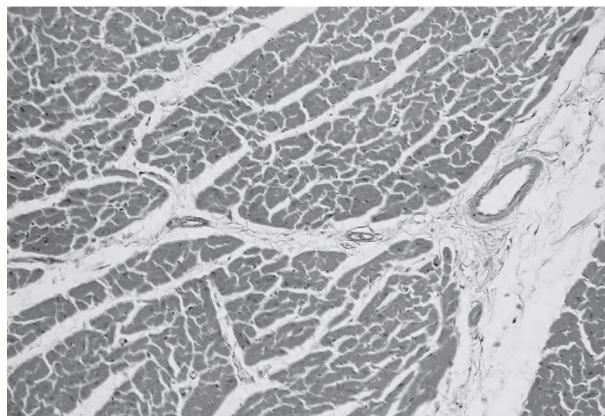


Рис. 2. Ділянка міокарда інтактного щура. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення  $\times 100$ .

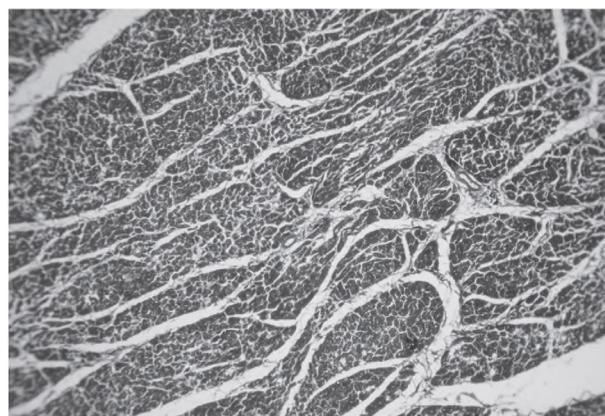


Рис. 3. Ділянка міокарда інтактного щура. Забарвлення азаном. Збільшення  $\times 100$ .

На 14 добу експерименту гістологічна структура міокарду збережена. Спостерігається помірно виражена фрагментація кардіоміоцитів. Об'єм строми незначно збільшений внаслідок набряку та розвитку фіброзу (рис. 7, рис. 8).

У стромі, переважно навколо дрібних судин, більш виражена поліморфна інфільтрація лімфоцитами, макрофагами та нейтрофільними лейкоцитами. Спостерігаються дистрофічні зміни кардіоміоцитів, які представлені зернистою, вакуольною та дрібнокрапельною жировою дистрофією (рис. 9).

У судинах дрібного калібріу – помірно виражене повнокров'я, периваскулярний фіброз (рис. 10).

## МОРФОЛОГІЯ

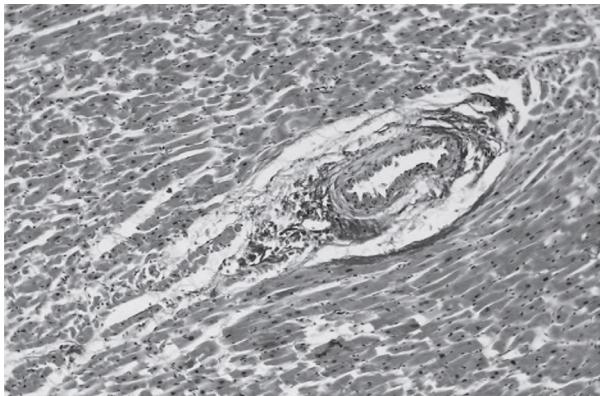


Рис. 4. Ділянка міокарда лівого шлуночка білого щура на 7 добу експерименту. Периваскулярний набряк. Фрагментація поодиноких кардіоміоцитів. Забарвлення фуксиліном та пікрофуксином. Збільшення  $\times 100$ .

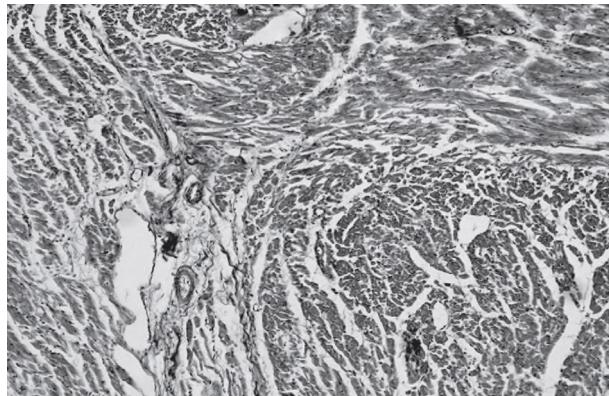


Рис. 7. Міокард білого щура на 14 добу експерименту. Забарвлення фуксиліном та пікрофуксином. Збільшення  $\times 100$ .

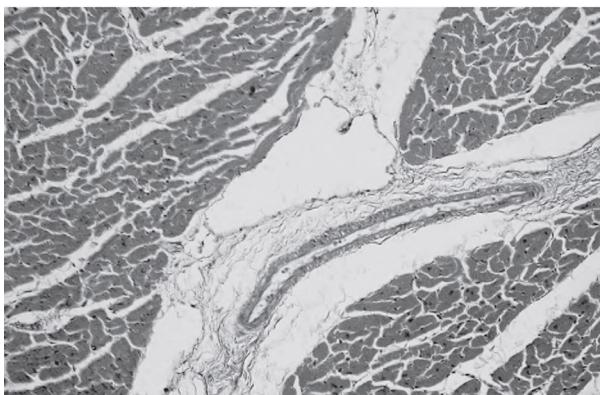


Рис. 5. Периваскулярний набряк у міокарді білого щура на 7 добу експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення  $\times 100$ .



Рис. 8. Міокард щура на 14 добу експерименту. Забарвлення фуксиліном та пікрофуксином. Збільшення  $\times 400$ .

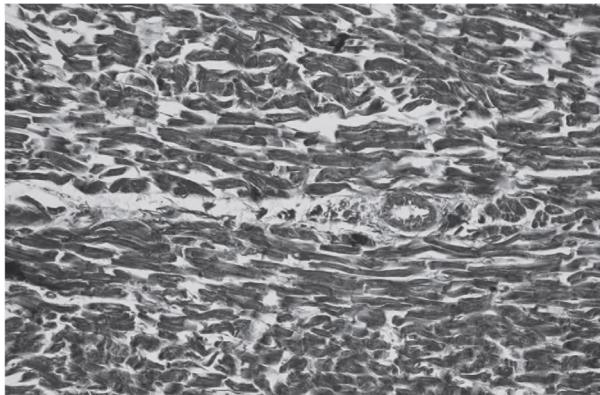


Рис. 6. Периваскулярний набряк у міокарді білого щура на 7 добу експерименту. Поліморфна інфільтрація. Забарвлення азаном. Збільшення  $\times 100$ .

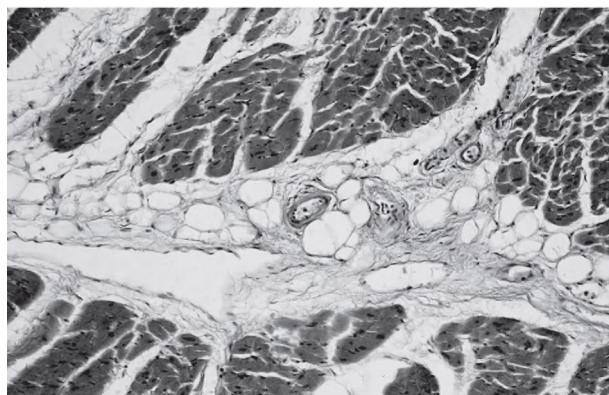


Рис. 9. Міокард щура на 14 добу експерименту. Жирова дистрофія. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення  $\times 100$ .

На 28 добу перебігу експериментальної опіоїдної інтоксикації спостерігається «мозаїчне» порушення гістологічної структури міокарду: групи ушкоджених кардіоміоцитів чергуються з незміненими ділянками міокарда. Подекуди – виражена фрагментація кардіоміоцитів (рис. 11).

Спостерігаємо виражений периваскулярний набряк, як дрібних, так і більш крупних судин, виражену

дифузну поліморфну інфільтрацію. На даному терміні експерименту спостерігаємо ознаки вираженого фіброзу та розвитку склерозу (рис. 12, рис. 13).

При експериментальному дослідженні міокарда щура та його гемомікроциркуляторного русла на 42 добу спостерігається виражена фрагментація м'язових волокон, виражений периваскулярний набряк, дифузний склероз (рис. 15, рис. 16).

## МОРФОЛОГІЯ

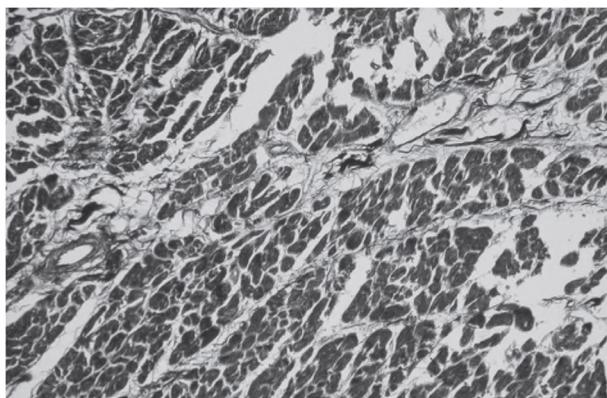


Рис. 10. Міокард щура на 14 добу експерименту. Периваскулярний фіброз. Забарвлення азаном. Збільшення  $\times 100$ .

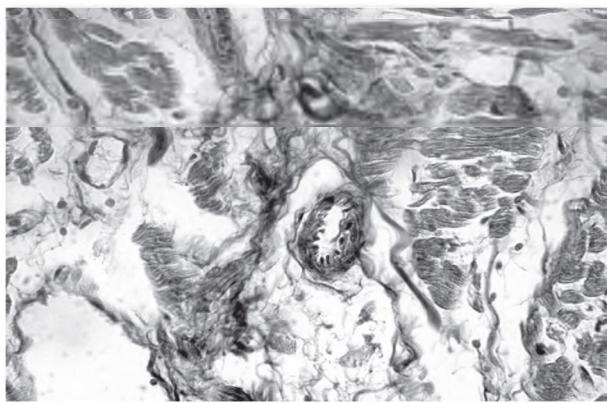


Рис. 11. Міокард білого щура на 28 добу експерименту. Фрагментація кардіоміоцитів. Забарвлення фуксиліном та пікрофуксином. Збільшення  $\times 400$ .



Рис. 12. Міокард білого щура на 28 добу експерименту. Збільшення об'єму строми внаслідок розвитку склерозу. Помірно виражене повнокров'я дрібних судин. Забарвлення фуксиліном та пікрофуксином. Збільшення  $\times 100$ .

У просвітах мікросудин відбувається формування тромбів (**рис. 14**).

В судинах, як дрібного, так і крупного калібра – виражене повнокров'я. Візуалізується дифузна поліморфна інфільтрація периваскулярних просторів, як дрібних, так і крупних судин (**рис. 17, рис. 18**).

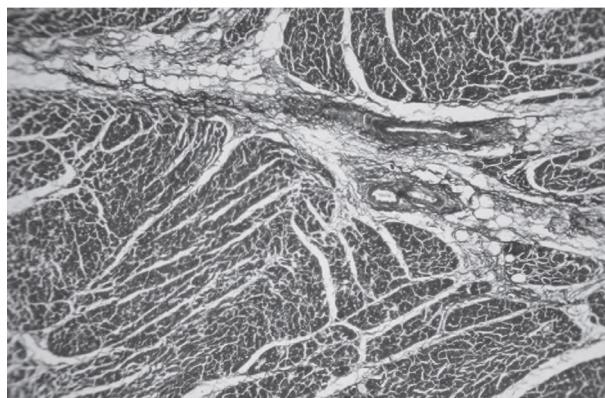


Рис. 13. Міокард білого щура на 28 добу експерименту. Периваскулярний склероз. Забарвлення азаном. Збільшення  $\times 100$ .

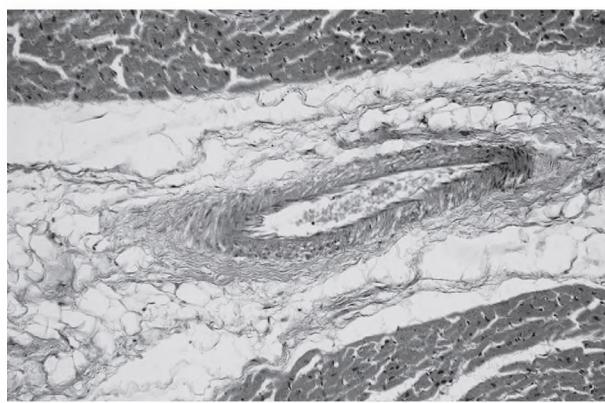


Рис. 14. Мікросудина міокарда білого щура на 28 добу експерименту. Сладж-синдром в просвіті судини. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення  $\times 200$ .

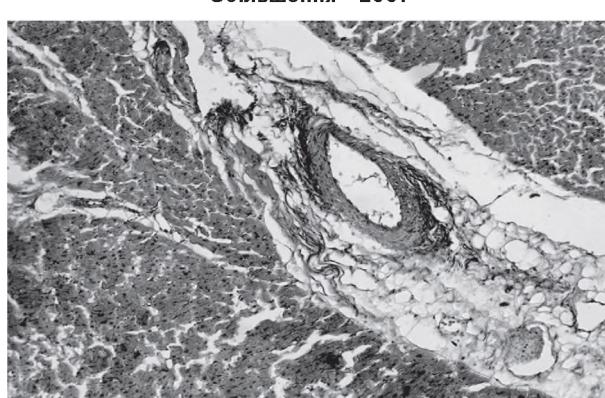
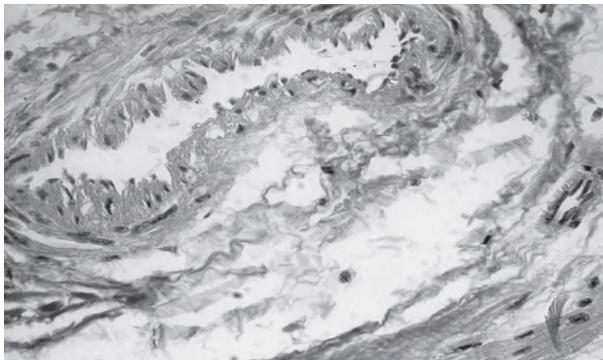


Рис. 15. Міокард білого щура на 42 добу експерименту. Склероз периваскулярних просторів. Забарвлення фуксиліном та пікрофуксином. Збільшення  $\times 200$ .

**Висновок.** В експериментальних тварин при введенні налбуфіну на ранніх термінах (7-21 доби) у міокарді виявлено: фрагменацію кардіоміоцитів, збільшення об'єму строми внаслідок фіброзу та слабко вираженого склерозу, набряк строми, повнокров'я дрібних судин, слабко виражену інфільтрацію лімфоцитами, макрофагами та нейтрофільними лейкоцитами у стромі міокарду, переважно навколо дрібних судин. На пізніх термінах (28-42



**Рис. 16. Міокард білого щура на 42 добу експерименту.**  
Виражений склероз периваскулярних просторів.  
Руйнування внутрішньої оболонки судини міокарда.  
Забарвлення фуксиліном та пікрофуксином.  
Збільшення × 400.



**Рис. 18. Міокард білого щура на 42 добу експерименту.**  
Просякання форменних елементів крові у периваскулярний простір. Виражений склероз.  
Забарвлення азаном. Збільшення × 400.



**Рис. 17. Міокард білого щура на 42 добу експерименту.**  
Просякання форменних елементів крові у строму міокарда. Забарвлення азаном. Збільшення × 100.

доби) експерименту спостерігаються більш вираженні наростаючі зміни, а саме фрагментація кардіоміоцитів, що характерно для тяжких порушень ритму серця, збільшення об'єму строми внаслідок дифузного набряку та вираженого склерозу, виразне повнокров'я, як дрібних, так і крупних судин, вогнищева інфільтрація лімофоцитами, макрофагами та нейтрофілами, периваскулярні набряки.

**Перспективи подальших досліджень.** Отримані результати дають змогу поглибити уявлення і вирішити питання щодо впливу опіоїду на структуру серця та його гемомікроциркуляторне русло, що створює морфологічне підґрунтя для розуміння патогенезу та подальшого пошуку оптимальних методів лікування кардіологічних захворювань у пацієнтів, які змущені тривалий час вживати опіоїди, а також наркозалежних осіб.

### Література

1. Berezhnyi V.V. Kharakterystyka urazhen sertsiia pry systemnomu chervonomu vovchaku / V.V. Berezhnyi, T.V. Marushko, Ye.Iu. Marushko // Sovremennaia pediatriya. – № 6 (34). – 2010. – S. 128-131.
2. Holovata T.K. Makro- ta mikroskopichni kryterii diahnostyky alkoholnoi miokardiostrofii / T.K. Holovata // Aktualni pytannia morfolohii: mizhnarodna konf., 6-7 travnia 1996 r.: materialy konf. – Ternopil, 1996. – S. 177.
3. Dzhalilova E.A. Sertse: histolohichna budova ta hemomikrotsyrkulatorne ruslo shchura v normi ta na rannikh etapakh streptozototsynindukovanoho tsukrovoho diabetu / E.A. Dzhalilova, Yu.Ya. Kryvko // Ukrainskyi morfolohichnyi almanakh. – 2012. – T. 10, № 2. – S. 35-38.
4. Yevropeiska baza danykh statystychnoi informatsii «Zdorovia dla vsikh» [Elektronnyi resurs]. – rezhym dostupu: <http://medstat.gov.ua/ukr/normdoc.html>.
5. Kozlov V.O. Histotopografichne vzaemovidnoshennia komponentiv miokarda u riznykh viddilakh sertsevoi stinky / V.O. Kozlov, M.Iu. Zharikov // Visnyk naukovykh doslidzen. – 2006. – № 3. – S. 12-13.
6. Kushakovskiy M.S. Hypertonycheskaia bolezni (essentsyalnaia hypertenzija): prychynni, mekhanyzmi, klynyka / M.S. Kushakovskiy. – St-Peterburh: SOTYS, 1995. – 320 s.
7. Lushnykova E.L. Metodyka kolychestvennoho morfolohicheskoho analiza ostrykh ochahovykh povrezhdennyi y nrfarkta myokarda / E.L. Lushnykova, L.M. Nepomniashchik // Biul. eksperym. byol. – 1998. – T. 125, № 1. – S. 112-115.
8. Mynushkyna L.O. Aktivnost renin-aldosteronovoї systemy u osobennosti struktury funktsiy myokarda levoho zheludochka u bolnykh arteryalnoi hypertenzei / L.O. Mynushkyna, A.A. Zateishchikova // Kardiolohiya. – 2000. – № 9. – S. 23-26.
9. Romanova O.L. Morfolohicheskie yzmenenyia v serdtse pry ottravlenyy klozapynom (eksperimentalnoe yssledovaniye) / O.L. Romanova, D.V. Sundukov, A.M. Holubev, A.S. Babkyna, M.A. Holubev // Obshchaia reanymatolohiya. – 2017. – № 13 (2). – S. 6-13.
10. Cao G. Protein oxidation and aging / G. Cao, P.G. Cutler // Arch Biochem. Biophys. – 1995. – Vol. 320, № 1. – P. 106-114.
11. 11. Cardiac fibrosis and dysfunction in experimental diabetic cardiomyopathy are ameliorated by alpha-lipoic acid / C.J. Li, L. Lv, H. Li, D.M. Yu // Cardiovasc. Diabetol. – 2012. – Vol. 11:73. – doi: 10.1186/1475-2840-11-73.
12. Causes and Characteristics of Diabetic Cardiomyopathy / J. Wang, Y. Song, Q. Wang, P.M. Kralik [et al.] // Rev. Diabet Stud. – 2006. – Vol. 3, № 3. – P. 108-117.

**УДК:** 611.127-018.63+611.16):615.212.7.099:616-073.524

**МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ МІОКАРДА ТА ЙОГО ГЕМОМІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА НА СВІТЛООПТИЧНОМУ РІВНІ ЗА УМОВ ПЕРЕБІGU ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ОПІОЇДНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ**  
Покотило В. Ю., Галюк У. М., Матешук-Вацеба Л. Р.

## МОРФОЛОГІЯ

**Резюме.** В даній роботі представлені результати експериментального дослідження впливу налбуфіну на морфологічні структури міокарда та його гемомікроциркуляторного русла. Відтворення експериментальної опіоїдної інтоксикації проводилося внутрішньом'язовим введенням опіоїдного анальгетика "Налбуфін" із розрахунком на першому тижні 8 мг/кг маси, із зростанням дози на 2 тижні до 15 мг/кг маси, на 3 тижні до 20 мг/кг маси, поступово підвищуючи дозу введення на 6 тижні до 35 мг/кг маси тіла щура.

В експериментальних тварин при введенні налбуфіну на ранніх термінах (7-21 доби) у міокарді виявлено: фрагментацію кардіоміоцитів, збільшення об'єму строми внаслідок набряку, фіброзу та слабко вираженого склерозу, а також повнокров'я дрібних судин, слабко виражену інфільтрацію лімфоцитами, макрофагами та нейтрофільними лейкоцитами у стромі міокарду, переважно навколо дрібних судин. На пізніх термінах (28-42 доби) експерименту спостерігаються більш нарastaючі зміни, а саме фрагментація кардіоміоцитів, що характерно для тяжких порушень ритму серця, збільшення об'єму строми внаслідок дифузного набряку та вираженого склерозу, виразне повнокров'я, як дрібних, так і крупних судин, вогнищева інфільтрація лімфоцитами, макрофагами та нейтрофілами, периваскулярні набряки.

**Ключові слова:** опіоїд, налбуфін, міокард, гемомікроциркуляторне русло, щур.

**УДК:** 611.127-018.63+611.16):615.212.7.099:616-073.524

### МОРФОЛОГІЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МІОКАРДА И ЕГО ГЕМОМІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА НА СВЕТЛООПТИЧЕСКОМ УРОВНЕ В УСЛОВИЯХ ТЕЧЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОПІОЇДНОЙ ИНТОКСИКАЦІЇ

**Покотило В. Ю., Галюк У. М., Матешук-Вацеба Л. Р.**

**Резюме.** В данной работе представлены результаты экспериментального исследования влияния налбуфина на морфологическую структуру миокарда и его гемомикроциркуляторного русла. Воспроизведение экспериментальной опиоидной интоксикации проводилось внутримышечным введением опиоидного анальгетика «Налбуфин» из расчета на первую неделю 8 мг/кг массы, с ростом дозы на 2 недели до 15 мг/кг массы, на 3 недели до 20 мг/кг массы, постепенно повышая дозу введения на 6 неделе до 35 мг/кг массы тела крысы.

У экспериментальных животных при введении налбуфина на ранних сроках (7-21 суток) в миокарде выявлено: фрагментацию кардиомиоцитов, увеличение объема стромы в результате отека, фиброза и слабо выраженного склероза, полнокровие мелких сосудов, слабо выраженную инфильтрацию лимфоцитами, макрофагами и нейтрофильными лейкоцитами в строме миокарда, преимущественно вокруг мелких сосудов. На поздних сроках (28-42 суток) эксперимента наблюдаются более выраженные нарастающие изменения, а именно фрагментация кардиомиоцитов, что характерно для тяжелых нарушений ритма сердца, увеличение объема стромы в результате диффузного отека и выраженного склероза, выразительное полнокровие, как мелких, так и крупных сосудов, очаговая инфильтрация лимфоцитами, макрофагами и нейтрофилами, периваскулярные отеки.

**Ключевые слова:** опиоид, налбуфін, міокард, гемомікроциркуляторне русло, крыса.

**УДК:** 611.127-018.63+611.16):615.212.7.099:616-073.524

### MORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF THE MYOCARDIUM AND ITS HEMOMICROCIRCULATORY BLOODSTREAM ON THE LIGHT-OPTICAL LEVEL UNDER THE EFFECT OF EXPERIMENTAL OPIOID INTOXICATION

**Pokotylo V., Halyuk U., Mateshuk-Vatseba L.**

**Abstract.** Cardiovascular diseases are the leading causes of the population mortality and disability in most countries of the world. In Europe cardiovascular pathology is the cause of about 40% of all cases of death of individuals under 75 years with the number of their sudden cardiac death attaining 60%. Ukraine holds one of the first places in Europe by the number of deaths caused by diseases of the cardiovascular system (459.48 per 100 000 people). Lesions of the cardiovascular system are expressly manifested also in cases of chronic narcotic intoxication. Thus, in case of drug addicts there are described instances of dilated cardiomyopathy with the typical morphological changes (cardiomegaly, non-coronarogenic fibrotic changes); signs of bacterial endocarditis associated with the intravenous injection of the preparations and the thromboembolic syndrome characteristic of it. However, the data of the professional literature on the development of the heart's structural changes in case of poisoning with narcotic substances are controversial and require a word of clarification.

The experiment was conducted in accordance with the provision of the European Convention for the protection of the vertebrate animals used for the experimental and another scientific purpose from 24.11.1986 and the approved by Ethical Committee or Institutional Animal Care and Use Committee Approval, protocol № 1 from 20.02.2016.

This work presents results of the experimental study of the effect of nalbuphine on histological structure of myocardium and its hemomicrocirculatory bloodstream. Reproduction of the experimental opioid intoxication was performed by way of intramuscular injection of the opioid analgesic "Nalbuphine", 8 mg/kg body weight during the first week, increasing the dose during the second week to 15 mg/kg body weight, 20 mg/kg body weight during the third week, gradually increasing the dose up to 35 mg/kg body weight during the sixth week.

**Results.** The following findings in myocardium of the experimental animals were made in early stages of the experiment (7-21 days): fragmentation of cardiomyocytes, increased volume of the stroma due to fibrosis and slightly pronounced sclerosis, stromal edema, small vessels' congestion, slightly manifested infiltration of lymphocytes, macrophagocytes and neutrophilic leukocytes in myocardium stroma predominantly around the small vessels. In the later stages of the experiment (28-42 days) there are observed more evidently growing changes, such as fragmentation of cardiomyocytes, which is typical of the cardiac rhythm grave disorders, increased volume of the stroma due to the diffuse edema and manifested sclerosis, pronounced hyperemia of both, small and large vessels, focal infiltration of lymphocytes, macrophagocytes and neutrophils, perivascular edemas.

**Keywords:** opioid, nalbuphine, myocardium, microcirculatory blood flow, rat.

Рецензент – проф. Єрошенко Г. А.

Стаття надійшла 17.08.2017 року