

DOI

УДК: 611.126.:612.014.46]-019-018.63

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ КЛАПАННИХ АПАРАТІВ СЕРЦЯ ЛЮДИНИ Й ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН У НОРМІ ТА ЗА УМОВ ВПЛИВУ ПАТОГЕННИХ ЧИННИКІВ

Роксолана Симівська

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Львів, Україна, roxolana.kohut@gmail.com*

Середня тривалість життя в сучасному суспільстві помітно збільшується завдяки розвитку експериментальної та клінічної медицини. Проте доведено, що за останні 10 років серцево-судинні захворювання стали головною причиною смертності у світі та становлять 30 % усіх випадків і 45 % – від усіх неінфекційних причин смерті. Патологія серцево-судинної системи найбільш розповсюджена, має тенденцію до зростання, найчастіше призводить до інвалідності та смертності населення у молодому працездатному віці, є важливою медичною і соціальною проблемою. Ми опрацювали низку праць, які пов'язані з вивченням клапанного апарату серця людини в нормі й схарактеризували закономірності за умов впливу патогенних чинників. Виявили велику кількість досліджень, які розглядають патологію серця, пов'язану з ушкодженням клапана вродженого чи набутого ґенезу. Схарактеризували праці, що висвітлюють суперечливе питання щодо присутності кровоносних судин у клапанах серця людини в нормі. Оцінили вплив розвитку новітніх технологій та інвазивних методів дослідження, що дає змогу краще вивчати морфологію клапанів серця людини й експериментальних тварин. У зв'язку з важкістю неінвазивного забору гістологічних препаратів клапанів серця людини значно легшим і раціональним є дослідження ссавців, анатомія та морфологія будови клапанів яких практично не відрізняється від людини. Проблема адекватного знеболення та використання опіоїдів залишається невирішеною та перебуває в центрі уваги спеціалістів. В Україні, згідно з офіційними даними МОЗ і МВС, нараховується 150 тисяч наркоспоживачів, серед них близько 70 % вживають опіоїди, здебільшого це особи віком до 35 років. Ми проаналізували праці дослідників, які описують зміни органів наркоспоживачів на мікроскопічному та ультрамікроскопічному рівні. Проте залишається незрозумілим, які зміни в органах зумовлюють саме опіоїдні середники, оскільки багато дослідників пов'язують зміни у внутрішніх органах наркоманів зі способом життя та супутніми токсичними речовинами, які часто утворюються внаслідок неправильного виготовлення наркоречовин. Ендотелій є мішенню для впливу різних терапевтичних середників. На жаль, даних про вплив опіоїдних середників на роботу серця, а саме морфологічні зміни клапанного апарату серця під впливом опіоїдів немає, деякі дослідження це спостереження, а наявні висновки недостатньо обґрунтовані.

Ключові слова: Ендокард, модель на тваринах, анатомія, опіоїд

MORPHOLOGICAL FEATURES OF HUMAN AND EXPERIMENTAL ANIMAL HEART VALVE APPARATUS UNDER NORMAL AND PATHOGENIC CONDITIONS

Roksolana Symivska

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine
roxolana.kohut@gmail.com*

The average life expectancy in modern society has remarkably increased due to the development of experimental and clinical medicine. However, it is proven that over the last 10 years cardiovascular diseases have become the leading cause of mortality worldwide and account for 30 % of all cases and 45% of all non-communicable causes of death. Pathology of the cardiovascular system is the most common, tends to increase, often leading to disability and mortality of population in young working age; it is an important medical and social problem. This article examines a number of works concerning the study of the normal valvular apparatus of the heart and describes patterns in terms of exposure to pathogenic factors. A large number of studies focused on heart disorders associated with congenital or acquired valve damage were discovered. The work is characterized as covering a controversial issue of the presence of blood vessels in heart valves in the norm. The influence of advanced technology development and invasive research methods that make it easier to study the morphology of the human heart valves and that of experimental animals were evaluated. When it comes to the severity of the non-invasive sampling of histological preparations of heart valves, it is much easier and rational to study mammals, whose anatomy and morphology of the valve structure do not differ from that of a human. The problem of adequate analgesia and the use of opioids remains unresolved and is the focus of specialists' attention. In Ukraine, according to official data of the Ministry of Health and Ministry of Internal Affairs, there are 150 thousand drug users; about 70% of them are using opioids and are mostly aged up to 35. This article analyzes the work of researchers on describing the changes in drug users' bodies at both the microscopic and ultra tramadol level. However, it remains unclear what changes in organs cause opioid intermediaries since many researchers attribute changes in internal organs of drug addicts to the lifestyle and related toxic substances that are often formed due to inadequate drug manufacture. The endothelium is a target for the effects of various therapeutic agents. Unfortunately, there no data on the impact of an opioid centerpiece on the heart, namely morphological changes of the valvular apparatus of the heart under the influence of opioid; some studies are actually observations, while the available conclusions are not sufficiently substantiated.

Disclosures. *No conflicts of interest, financial or otherwise, are declared by the author.*

Key words: *Endocardium, animal model, Anatomy, opioid*

Патологія серцево-судинної системи найбільш розповсюджена, має тенденцію до зростання, найчастіше призводить до інвалідності та смертності населення у молодому працездатному віці, є важливою медичною і соціальною проблемою (Timofeyev et al., 2013). Незважаючи на те, що середня тривалість життя в сучасному суспільстві помітно збільшується, завдяки розвитку експериментальної та клінічної медицини, за останні 10 років серцево-судинні захворювання стали головною причиною смертності у світі, становлять 30 % усіх випадків і 45 % – від усіх неінфекційних причин смерті (Sikora and Yarmolenko, 2013).

Незважаючи на велику кількість морфологічних досліджень (Sikora and Yarmolenko, 2013; Popadynets et al., 2014; Longobardo et al., 2016; Waters et al., 2017;), багато пи-

тань, які стосуються вивчення клапанного апарату серця, залишаються не вирішеними. Розвиток неінвазивних методів дослідження клапанів серця дає змогу одержати об'єктивнішу інформацію про роботу серця та його клапанного апарату (Fedkiv S. and Fedkiv V., 2017).

Клапанний апарат серця забезпечує нормальну гемодинаміку структури серцевого викиду та біомеханіку серця в цілому. Джерелом розвитку серцевих клапанів є ендокардіальні мішочки, які утворюються з потовщення мезенхіми ділянок передсердно-шлуночкового каналу й артеріального стовбура серця на стадії петлеутворення, які дають початок передсердно-шлуночковим клапанам, клапану аорти та клапану легеневої артерії. Проте кількість ендокардіальних подушок і призначення

кожної з них залишається дискусійним питанням (Popadynets et al., 2014; Fedoniuk and Penteleichuk, 2015).

Опису клапанного апарату серця присвячено безліч фундаментальних праць вітчизняних (Kosharnyi et al., 2015; Stepanchuk, 2012) і закордонних авторів (Abdulkareem et al., 2013). Серце має два близьких за будовою вхідні клапанні апарати (передсердно-шлуночкові) та два вихідні клапанні апарати (аорти та легеневого стовбура). Передсердно-шлуночкові становлять митральний і тристулковий клапани. До клапанного апарату зачисляють комплексну систему, яка складається з волокнистого кільця, стулок, сухожилкових струн і сосочкових м'язів (Popadynets et al., 2014).

Дані деяких авторів (Davydova et al., 2018) свідчать про те, що умовний поділ на дві стулки в митральному клапані та три стулки в тристулковому клапані не надто правильно. Враховуючи, що кількість стулок у передсердно-шлуночкових клапанах може бути різною, тому потребує уточнення. Сухожилкові струни поділяють на дві групи: до першої належать ті, що кріпляться до стулок передсердно-шлуночкових клапанів, до другої ті, які не мають зв'язку зі стулками. Перші поділяються на: основні (сухожилкові струни, що кріпляться до основи стулки); комісуральні (сухожилкові струни, що кріпляться до комісур); сухожилкові струни, які кріпляться до шорсткої частини шлуночкової поверхні стулок; крайові (сухожилкові струни кріпляться до вільного краю стулки) (Popadynets et al., 2014; Aivazian et al., 2010).

Досліджуючи гістологічну будову сухожилкових струн, їх можна класифікувати на два типи: фіброзні, які утворені щільною сполучною тканиною та вкриті ендокардом, і фіброзно-м'язові, в яких трапляються провідні кардіоміоцити (Lobko and Rombalskaya, 2010). Залишається відкритим і суперечливим питання щодо присутності кровоносних судин у клапанах серця людини в нормі (Miroshnychenko and Trykoz, 2013). Деякі праці (Fedoniuk and Penteleichuk, 2015) засвідчують, що у складі стулок виявлені кровоносні судини. З віком клапани, особливо передсердно-шлу-

ночкові, змінюються. Тканина стулок стає щільнішою; змінюється розміщення і кількість сосочкових м'язів та сухожилкових струн (Sikora and Yarmolenko, 2013; Penteleuchuk et al., 2018; Starchik, 2016). З'ясовано, що морфологічні зміни, які призводять до патології серця у жінок, відрізняються від чоловіків (Ivanov, 2015).

У зв'язку з важкістю неінвазивного забору гістологічних препаратів клапанів серця людини значно легшим і раціональним є дослідження ссавців, анатомія та морфологія будови клапанів яких практично не відрізняється від людини (Denysenko et al., 2009). У статевозрілих білих щурів ендокард має типову будову та представлений ендотелієм, що лежить на базальній мембрані, підендотеліальним шаром, який утворений пухкою сполучною тканиною, м'язово-еластичним шаром і тоненьким сполучнотканинним шаром, який межує з міокардом (Dzhalilova and Kryvko, 2012; Nozdrachev and Polyakov, 2001).

Отримання нових даних щодо змін будови тканини серця, вивчених на експериментальних моделях патологічних процесів у щура на різних термінах, можуть мати практичне застосування і у майбутніх дослідженнях слугувати розробленню нових діагностичних та профілактичних заходів щодо патологічних станів (Shatorna et al., 2016).

Значна кількість досліджень розглядає патологію серця, що пов'язана з ушкодженням клапана (Mostovoi, 2016; Bokeriya et al., 2013; Parolari et al., 2009; Poggio et al., 2016), частина праць морфологічні (Zakharova et al., 2006; Fedoniuk, 2008). Детальне дослідження клапанів у клапанних хворобах серця дало змогу виділити п'ять головних механізмів альтерації: 1) спадкова неспроможність сполучної тканини; 2) гемодинамічна травма структур клапана; 3) імунокомплексне ураження колагенових волокон; 4) ферментативний і бактеріальний лізис клапанних структур; 5) жирова дегенерація (Zakharova et al., 2006). Подальші дослідження у цьому напрямі допоможуть розширити уявлення про механізми альтерації при вадах клапанів різного ґенезу. Фундаментальною є праця щодо формування переліку макро- та

мікроскопічних змін структур клапанів серця, які характерні для набутих вад серця запального та незапального ґенезів, морфологічних груп, що є типовими лише для ревматичної хвороби серця, інфекційного ендокартиту та набутих вад серця незапальної природи. Ушкодження ендотелію клапанів серця проявляється злуцненням, набряком і лізісом ендотеліоцитів, частковим руйнуванням їхньої плазмолемми, появою в цитоплазмі вакуолей з мієліноподібними структурами, деформацією ядер з потовщенням нуклеолемми, а також руйнуванням або ущільненням і гомогенізацією базальної мембрани, з якою ендотеліальні клітини втрачають контакт (Fedoniuk, 2008).

У клінічній медицині спостерігаються аномалії розвитку клапанів серця та їхніх структурних компонентів, стенози набуті та вроджені (Frandsen et al., 2018), вади розвитку (Kilessa and Kilessa, 2012; Ennezat et al., 2016). Основними причинами вад серця незапального ґенезу вважається: аномальне формування стулок у періоді вальвулогенезу (Abdulkareem et al., 2013; Akyuz and Kul, 2015; Alegret et al., 2016); вікові дегенеративні зміни сполучнотканинних структур клапана (Starchik, 2016; Vilkhova, 2014); атипове розташування, порушення кількості та будови сухожилкових струн у митральному клапані (Mostovoi, 2016;), що у подальшому призводить до виникнення митральної недостатності чи стенозу (Stepanchuk et al., 2012).

Пошкодження клапанів серця під впливом інфекційних агентів призводить до розвитку інфекційного ендокартиту з первинною локалізацією збудника на клапанах серця, рідше – на пристінковому ендокарді, ендотелії в зоні вади чи магістральних судинах (Zheltoviskiy et al., 2014). Протікає у вигляді сепсису з бактеріємією, імунокомплексними змінами та ускладненнями. Головні морфологічні ознаки первинного інфекційного ендокартиту клапанів серця такі: лізис країв стулок або півмісяцевих заслінок; лейкоцитарні інфільтрати, в складі яких переважають нейтрофіли; деформація послаблених структур клапана під впливом внутрішньосерцевих потоків крові з формуванням аневризм, перфорацій стулок і розривом сухожилкових струн (Fedoniuk, 2008). Вто-

ринний інфекційний ендокартит обумовлений безпосередньою дією мікроорганізмів та змінами в будові структур клапана, що зумовлені первинним захворюванням (Bokeriya et al., 2012; Emonet et al., 2015).

Ендотелій є мішенню для впливу різних терапевтичних середників (Hutcheson et al., 2014; Ali et al., 2014). Хоча морфологічні зміни органів наркоспоживачів описали багато дослідників на мікроструктурному та ультраструктурному рівні (Pidvalna, 2014; Matshuk-Vatseba et al., 2015; Voronkov et al., 2008; Kshirsagar et al., 2008), проте залишається незрозумілим, які зміни в органах зумовлюють саме опіоїди, оскільки багато дослідників пов'язують зміни у внутрішніх органах наркоманів зі способом життя та супутніми токсичними речовинами, які часто утворюються внаслідок неправильного виготовлення наркоречовин (Lohash et al., 2014; Yeh et al., 2009).

У літературі достатньо відомостей щодо впливу опіоїдних середників на нервову систему (Bekesevych, 2015), опорно-рухову систему (Samokhin et al., 2016), органи чуття (Pidvalna U.Ie., 2014; Matshuk-Vatseba et al., 2015), шкіру (Matshchuk-Vatseba and Diskovskiy, 2014), сечовидільну систему (Vilkhova, 2014), гепатобіліарну систему (Lohash et al., 2014). Наявні експериментальні роботи, в яких описується декомпенсація гемомікроциркуляторного русла всіх органів за довготривалого впливу опіоїдів, коли капілярний компонент зруйнований, артерії різко покручені, деформовані, їхній просвіт нерівномірний, венули розширені та деформовані (Matshuk-Vatseba et al., 2015; Gunion et al., 2004; Gear, 2008).

На жаль, даних про вплив опіоїдних середників на роботу серця, а саме морфологічні зміни клапанного апарату серця під впливом опіоїдів немає, деякі дослідження є спостереженнями (Kaushal et al., 2015), а наявні висновки недостатньо обґрунтовані. Проблема адекватного знеболення залишається невирішеною та перебуває в центрі уваги спеціалістів ((Møller, 2010).

Disclosures. No conflicts of interest, financial or otherwise, are declared by the author.

Література

1. Abdulkareem N., Smelt J., Jahangiri M. Bicuspid aortic valve aortopathy: genetics, pathophysiology and medical therapy. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2013 May 31;17(3):554-559.
2. Aivazian K.A., Vasylieva V.A., Kiriakulov H.S. The structure of the atrial-ventricular tendons of the atherosclerotic valves of the usually formed hearts of children and with the Tetralogy of Fallot. *Galician Medical Journal*. 2010;7(2,2):8-10.
3. Akyuz A.R., Kul S. Bicuspid aortic valve and extremely elongated chordae tendineae protruding into the left ventricular outflow tract. *Anatol J Cardiol*. 2015 May 1;15(5):E14-E15. doi: 10.5152/akd.2015.6090.
4. Alegret JM, Martínez-Micaelo N, Aragonès G, Beltrán-Debón R. Circulating endothelial microparticles are elevated in bicuspid aortic valve disease and related to aortic dilation. *International journal of cardiology*. 2016 Aug 15;217:35-41.
5. Ali O.A., Chapman M., Nguyen T.H., Chirkov Y.Y., Heresztyn T., Mundisugih J., Horowitz J.D. Interactions between inflammatory activation and endothelial dysfunction selectively modulate valve disease progression in patients with bicuspid aortic valve. *Heart*. 2014 May;100(10):800-5. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305509.
6. Bekesevych A.M. The impact of drugs on the structural organization of the nervous tissue. *Scientific herald of Uzhgorod University. Series: Medicine*. 2015;1:220-221.
7. Bockeria L.A., Skopin I.I., Samorodskaya I.V., Mironenko V.A., Umarov V.M., Makushin A.A. Gender and clinic-social features of infectious endocarditis in narcodependent patients. *Russian Annals of Surgery*. 2012;6:15-20.
8. Davydova Z.V., Sokolova O.V., Nasyrov R.A. Histological examination as one of the main methods that allow to substantiate conclusions of forensic medical examination. *Pediatrician*. 2018 May 15;9(2):87-90. doi: 10.17816/PED9287-90
9. Denysenko S.V., Denysenko M.V., Peredera S.B. Bioethics features of the use of laboratory animals are in an experiment. Actual problems of modern medicine: *Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy*. 2009;9(2(26)):39-43.
10. Dzhaililova E.A., Kryvko Yu. Ya. Heart: histological structure and hemomikrocirkulation flow rat in normal and in early stages of streptozotocin diabetes mellitus. *Ukrainian morphological almanac*. 2012;10:35-38.
11. Emonet S., Wuillemin T., Harbarth S., Wassilew N., Cikirikcioglu M., Schrenzel J., Lagier J.C., et al. Relapse of *Tropheryma whipplei* endocarditis treated by trimethoprim/sulfamethoxazole, cured by hydroxychloroquine plus doxycycline. *Int J Infect Dis*. 2015 Jan;30:17-19. doi: 10.1016/j.ijid.2014.11.003.
12. Ennezat P.V., Bruneval P., Czitrom D., Gueffet J.P., Piriou N., Trochu J.N., Patra O., et al. Drug-induced aortic valve stenosis: An under recognized entity. *Int J Cardiol*. 2016 Oct 1;220:429-434. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.112.
13. Fedkiv S.V., Fedkiv V.A. MRI diagnostics of non-coronal diseases of the myocardium. *Materials of the XVIII National Congress of Cardiologists of Ukraine. Irregular heart disease; 2017 September 20-22; Kiev. Kyiv: Institute of Cardiology; 2017, p. 129-130.*
14. Fedonyuk L.Ya., Penteleichuk N.P. Morphology of the atrial-ventricular heart valves in infants and the features of the structure of the tendon strings are normal. *Bulletin of Cherkasy University. Series: Biological Sciences*. 2015.2: 109-115.
15. Fedonyuk L.Ya. Structural organization of the valvular apparatus changes in acquired heart failures [Thesis for dissertation]. *Ivano-Frankivsk: Ivano-Frankivsk National Medical University; 2009. 26 p.*
16. Frandsen E.L., Burchill L.J., Khan A.M., Broberg C.S. Ascending aortic size in aortic coarctation depends on aortic valve morphology: Understanding the bicuspid valve phenotype. *Int J Cardiol*. 2018 Jan 1;250:106-109. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.07.017.
17. Gear R.W., Gordon N.C., Hossaini-Zadeh M., Lee J.S., Miaskowski C., Paul S.M., Levine J.D. A sub-analgesic dose of morphine eliminates nalbuphine anti-analgesia in postoperative pain. *J Pain*. 2008 Apr;9(4):337-341. doi: 10.1016/j.jpain.2007.11.011.
18. Gunion M.W., Marchionne A.M., Anderson CTM. Use of the mixed agonist-antagonist nalbuphine in the opioid based analgesia. *Acute Pain*. 2004;6:29-39.
19. Hutcheson J.D., Aikawa E., Merryman W.D. Potential drug targets for calcific aortic valve disease. *Nat Rev Cardiol*. 2014 Apr;11(4):218-231. doi: 10.1038/nrcardio.2014.1.
20. Ivanov V.A. Features of the structure of the heart and its individual structures in healthy individuals, depending on their gender. *Astrakhan Medical Journal*. 2015;10(2):51-56.
21. Kaushal R.P., Vatal A., Pathak R. Effect of etomidate and propofol induction on hemodynamic and endocrine response in patients undergoing coronary artery bypass grafting/mitral valve and aortic valve replacement surgery on cardiopulmonary bypass. *Ann Card Anaesth*. 2015 Apr-Jun;18(2):172-178. doi: 10.4103/0971-9784.154470

22. Kilessa V.V., Kilessa G.S. Valvular apparatus of the heart – from anomaly to valvular heart disease. *Crimean Therapeutic Journal*. 2012;2:12-16.
23. Kosharniy V.V., Abdul-Ogly L.V., Kozlovska A.A., Vichristenko K.N. Dynamics of structural parameters of aortic valves in pulmonary trunk during ontogenesis. *Actual problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy*. 2015;15.3-1(51):188-194.
24. Kshirsagar S., Gear R., Levine J., Verotta D. A mechanistic model for the sex-specific response to nalbuphine and naloxone in postoperative pain. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*. 2008 Feb;35(1):69-83.
25. Lobko P.I., Rombalskaya A.R. Microscopic anatomy of the trabeculae carneae cordis, papillary muscles and the chordae tendineae cordis of the human heart. *Clinical anatomy and operative surgery*. 2010;9(1):60-63.
26. Lohash M.V., Pokotylo P.B., Fedevych Yu.M., Kryvko Yu.Ya. Change of biochemical indexes blood of rat during intoxication of opioids in dynamics of flowing of experiment. *Experimental and clinical medicine*. 2014;3:78-81.
27. Longobardo L., Jain R., Carerj S., Zito C., Khandheria B.K. Bicuspid Aortic Valve: Unlocking the Morphogenetic Puzzle. *Am J Med*. 2016 Aug;129(8):796-805. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.03.009.
28. Mateshuk-Vatseba L.R., Diskovskiy I.S. Ultrastructural changes in the skin of rats under opioids exposure. *Actual problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy*. 2014;14.4(48):205-208.
29. Mateshuk-Vatseba L.R., Pidval'na UIe., Kovalyshyn V.I., Kyryk Kh.A., Ultrastructural organisation of eyeball ciliary process of rats caused by opioid having been used in different time-periods. *Journal of Morphology*. 2015;21(1):30-34.
30. Miroshnychenko O.O., Trykoz V.H. Morphology of the valves of the heart valves of fruits and young children. *Materials of the inter-university conference of young scientists and students. Medicine of the third millennium; 2013 Jan 15-16; Kharkiv. Kharkiv: Kharkiv National Medical University, 2013. p. 43-44.*
31. Møller, Nielsen I., Andersen C. Transcatheter aortic valve replacement in high risk patients with different anaesthetic techniques. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*. 2010;2(4):273-277.
32. Mostovoy Yu.M. Acquired Heart Defects: Mitral, Aortic, and Tibial Valvular [Internet]. 2016. [cited 2018 Nov 14]; Available from: <https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/1708>.
33. Nozdrachev A.D., Polyakov E.L. *Anatomy of a rat (Laboratory animals)*. SPb: Lan; 2001. 464 p.
34. Parolari A., Loardi C., Mussoni L., Cavallotti L., Camera M., Biglioli P., Tremoli E., et al. Nonrheumatic calcific aortic stenosis: n overview from basic science to pharmacological prevention. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009 Mar;35(3):493-504. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.11.033.
35. Penteleychuk N.P., Semenyuk T.A., Malik Yu.Yu. Macro and microscopic structure of the tendon chords of the tricuspid valve of the heart in infants is normal. *Materials of the scientific and practical conference. Actual problems of histology, cytology and embryology; 2018 June 22; Grodno Grodno: GrGMU, 2018. p. 115-118.*
36. Pidvalna UIe. Structural organization of organs and systems under the influence of opioids. *Experimental and clinical physiology and biochemistry*. 2014;1(65):71-78.
37. Poggio P., Cavallotti L., Songia P., Di Minno A., Ambrosino P., Mammana L., Parolari A., et al. Impact of Valve Morphology on the Prevalence of Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016 May 18;5(5). pii: e003200. doi: 10.1161/JAHA.116.003200.
38. Popadynets O.H., Sahan O.V., Dubyna N.M. Human heart valves: development, macro- and microscopical structure, peculiarities of blood supply (reference review). *Bukovinsky Medical Bulletin*. 2014;18(4):212-216.
39. Samokhin A.V., Melnyk I.V., Betsko N.V. Anesthetizing with naphthalene and morphine after osteosynthesis of bone fractures of the tibia of the tibia. *Medications of Ukraine*. 2016;3(20):61-63.
40. Shatorna V.F., Harets V.I., Nefedova E.A., Kononova I.I. Effect of low doses of lead acetate to cardiogenesis in experiment on rat. *Bulletin of Biology and Medicine*. 2016;2(2):375-379.
41. Sikora V.Z., Yarmolenko O.S. Age features of morfofunctional changes in normal cardiac muscle and under the influence of damaging factors (literature review). *Journal of Clinical and Experimental Medical Research*. 2013;1(3):263-274.
42. Starchik D.A. Constitutional features of heart valves in women at a mature age. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova*. 2016;175(1):106-109. [https://doi.org/ 10.24884/0042-4625-2016-175-1-106-109](https://doi.org/10.24884/0042-4625-2016-175-1-106-109)
43. Stepanchuk A.P. Morphometric studies of myoendocardial ventricular fibrosis under combined mitral valve defect. *Actual problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy*. 2012;12-4(40):171-175.
44. Timofeev E.V., Lobanov M.Yu., Zemtsovsky E.V. Prevalence of minor cardiac abnormalities in practically healthy young persons. *Health, demography, ecology of Finno-Ugric peoples*. 2013;2:47-50.
45. Vilkhova I.V. Morphological changes of kidney taurus at two-, four- and six-week influence of nalbuphine (experimental study). *Ukrainian medical almanac*. 2014;12(1):13-16.

46. 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.
47. Waters K.M., Rooper L.M., Guajardo A., Halushka M.K. Histopathologic differences partially distinguish syndromic aortic diseases. *Cardiovasc Pathol.* 2017 Sep - Oct;30:6-11. doi: 10.1016/j.carpath.2017.05.008.
48. Yeh Y.C., Lin T.F., Chang H.C., Chan W.S., Wang Y.P., Lin C.J., Sun W.Z. Combination of low-dose nalbuphine and morphine in patient-controlled analgesia decreases incidence of opioid-related side effects. *J Formos Med Assoc.* 2009 Jul;108(7):548-553. doi: 10.1016/S0929-6646(09)60372-7.
49. Zakharova V.P., Fedoniuk L.Ia., Rudenko O.V. Valvular heart failure: mechanisms of alteration, which determine the development of different pathological processes (by the materials of histological investigations). *Bulletin of scientific research.* 2006;3:14-16.
50. Zheltovskiy Yu.V., Grigoryev Ye.G. Heart valves infectious endocarditis. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk).* 2014;129(6):138-144.

Стаття надійшла 27.11.2018

Після допрацювання 14.12.2018

Прийнята до друку 27.12.2018