

ФСТЭК РОССИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
УНИТАРНОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ
**«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ПРИКЛАДНОЙ АКУСТИКИ»**
(ФГУП «НИИПА»)

141981, Московская область г. Дубна, ул. 9 Мая, 7а
тел. (49621) 2-76-37, тел./факс. (49621) 2-05-26
E-mail: info@niipa.ru
ОКПО.08621167 ОГРН.1035002202070
ИНН/КПП 5010007607 / 501001001

УТВЕРЖДАЮ
Генеральный директор
ФГУП «НИИПА»
доктор биологических наук



С.Н. Сергеев

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Беляковой Наталии Александровны**
**«Влияние морфина гидрохлорида на репродуктивную функцию самок
крыс и фармакологическая коррекция выявленных нарушений»,**
представленной на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальностям: 14.03.04 — токсикология
14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Диссертационная работа Беляковой Наталии Александровны посвящена актуальной проблеме – экспериментальной оценке влияния морфина гидрохлорида, как представителя опиатных наркотических анальгетиков (ОНА), на женскую репродуктивную функцию при длительном приеме и фармакологической коррекции выявленных нарушений.

Актуальность темы подтверждается резко увеличившимся числом обращений за медицинской помощью пациентов с нарушениями репродуктивной функции, возникшими при длительном приеме ОНА в комплексном лечении наркотической зависимости и при лечении хронического болевого синдрома у онкологических больных. Согласно распоряжению Правительства Российской Федерации от 01 июля 2016 г. № 1403-р «Об утверждении плана мероприятий («дорожная карта») «Повышение доступности наркотических средств и психотропных веществ для использования в медицинских целях» проводится разработка и внедрение ряда препаратов в рамках реализации стратегии импортозамещения (обеспечения фармацевтического рынка отечественными лекарственными препаратами и повышения доступности обезболивающих наркотических средств для использования в медицинских целях), а также реализация программы по обеспечению онкологических

Вх. № 169
« 10 » 09 2021 г.
ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России

больных обезболивающими лекарственными препаратами и улучшению качества жизни пациентов паллиативного профиля, что требует доклинического изучения безопасности ряда ОНА отечественного производства.

Известно, что морфин так же, как и другие ОНА, часто провоцирует гормональный дисбаланс у постоянных пользователей обоих полов. Этот побочный эффект зависит от дозы, длительности приема и возраста начала регулярного приема препарата. Развитие гормонального дисбаланса у мужчин проявляется в виде гипогонадизма, у женщин - аменореи и бесплодия. В случае наступления беременности на фоне длительного приема ОНА отмечается нарушение репродуктивных показателей, состояния плаценты и плода.

Для решения этой проблемы автором проведен анализ современного состояния области исследований, направленной на доклинические исследования эффективности лекарственных препаратов, разработку модели экспериментальной патологии, адекватно воспроизводящей анатомическое строение репродуктивных органов, плаценты, а также процессов гормональной регуляции функции воспроизводства потомства.

При разработке модели патологии репродуктивной системы, вызванной длительным применением ОНА, воспроизведены максимально выраженные репродуктивные расстройства при минимальных нарушениях со стороны внутренних органов и систем. Автором экспериментально апробирована система комплексной оценки физического и сенсорно-двигательного развития потомства в постнатальном периоде, основанная на принятой в настоящее время в неонатологии системе оценки развития детей первого года жизни, включающая в себя определение дефицита /избытка массы тела, отставания/опережения физического и нервно-психического развития.

Учитывая то, что расстройства репродуктивной функции, вызванные длительным применением ОНА, обусловлены центральными эффектами этих токсикантов, автором обосновано использование для коррекции нарушений препаратов, обладающих способностью регулировать функцию ЦНС, в частности нейропептидов, содержащих дельта-сон индуцирующий пептид (ДСИП) и аналог фрагмента 4–10 адренкортикотропного гормона (4–10АКТГ).

Научная новизна исследования и практическая значимость полученных результатов диссертационной работы Беляковой Н.А. заключается в установлении зависимости между степенью нарушения репродуктивной функции самок крыс и возрастом начала регулярного приема ОНА. Показано, что

трехмесячный прием ОНА в десятикратной эффективной терапевтической дозе при снижении возраста начала приема вызывает более выраженные нарушения, а именно, снижение показателей фертильности и беременности, увеличение пред- и постимплантационной гибели эмбрионов и снижение количества живых плодов, отечность плодов, увеличение краниокаудального размера и массы, количества случаев кровоизлияний в головной мозг, уменьшение длин зачатков костей конечностей, гидроцефалию, гибернацию, отставание в физическом и сенсорно-моторном развитии потомства.

Автором впервые установлено, что пептидные препараты, содержащие ДСИП или 4–10АКТГ, и принимаемые в период, предшествующий беременности, в течение двух недель не на фоне коррекции нарушений, вызванных приемом ОНА, оказывают влияние на репродуктивную функцию самок крыс: снижают показатели плодовитости, изменяют характеристики плаценты, оказывают влияние на внутриутробное развитие плодов и процессы формирования скелета, снижают прирост массы тела и вызывают незначительное отставание физического и сенсорно-моторного развития у детенышей в периоде раннего молочного вскармливания. Поэтому препараты данного класса должны применяться с осторожностью в периоде планирования беременности у женщин.

Однако, применение пептидных препаратов, содержащих ДСИП и 4–10АКТГ, после длительного предшествовавшего введения морфина гидрохлорида оказывает положительное влияние на репродуктивную функцию самок крыс. Так, применение ДФС® и СМС® приводило к нормализации структуры эстрального цикла и концентрации половых гормонов в сыворотке крови, нивелировало нарушения плодовитости и изменения показателей репродуктивной функции, характеризовалось нормальным количеством плодов в помете и уменьшением количества аномалий развития эмбрионов, однако, не предотвращало нарушения формирования скелета у плодов, а также улучшало показатели физического и сенсорно-моторного развития их потомства. Полученные экспериментальные данные позволяют рекомендовать препараты Дельтафирокс® и Семакс® после проведения необходимых клинических испытаний в качестве средств этиопатогенетической терапии нарушений репродуктивной функции у женщин, вызванных длительным приемом ОНА.

Следует отметить стройную логику изложения материала и большой объем проведенных экспериментальных и теоретических исследований с ис-

пользованием достаточного количества методов исследования: изучения структуры эстрального цикла, показателей репродуктивной функции, оценки физического развития эмбрионов, развития внутренних органов и скелета эмбрионов, изучения физического развития потомства, скорости созревания сенсорно-двигательных рефлексов, применения методик «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт», биохимических исследований сыворотки крови. Беляковой Н.А. разработаны индексы и коэффициенты, позволяющие не только давать количественную оценку изменениям массы тела, степени физического и сенсорно-двигательного развития, но и определять соответствие одних видов развития другим при воздействии различных факторов, то есть делать заключение о гармоничности развития потомства в целом. Использование подобного подхода существенно упрощает экстраполяцию полученных результатов с животных на человека.

Методология исследований основана на современных принципах доказательной медицины. Достоверность экспериментальных данных подтверждалась их соответствием общебиологическим закономерностям и результатам теоретических исследований.

Основные результаты работы достаточно полно опубликованы в отчетной научно-технической документации, прошли апробацию на научных конференциях и используются в научной и практической деятельности ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт прикладных проблем» ФСТЭК России. Полученные в процессе работы материалы использованы при подготовке методических рекомендаций «Оценка морфофункциональных нарушений у потомства как результата воздействия экотоксикантов на организмы родительских особей» (МР ФМБА России 21.45-17).

Содержание диссертационной работы соответствует паспортам специальностей 14.03.04 – токсикология, 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

В качестве замечаний отмечается, что в тексте присутствуют единичные ошибки, автореферат излишествует представленными экспериментальными данными в табличной форме, превышен формат допустимого объема текста.


Было бы интересно узнать у автора, не проводились ли экспериментальные исследования, позволяющие судить об оптимальном периоде между приемом пептидных препаратов, содержащих ДСИП или 4–10АКТГ, и планированием беременности у интактных пациентов с целью исключения воз-

можных побочных эффектов?

Принципиальных замечаний по автореферату нет. Приведенные замечания ни в коей мере не умаляют достоинств рецензируемой работы, которая представляет собой единолично выполненное завершённое научное исследование на актуальную тему, отвечающее критериям и требованиям Положения «О порядке присуждения ученых степеней» ВАК Минобрнауки России (утв. Постановлением правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

Автор диссертации, Белякова Наталия Александровна, несомненно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.03.04 – токсикология, 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Начальник лаборатории
ФГУП «Научно-исследовательский институт прикладной акустики»
доктор химических наук
старший научный сотрудник

 К.А. Тараскин

Начальник сектора
ФГУП «Научно-исследовательский институт прикладной акустики»
кандидат медицинских наук

 Н.С. Эрдниева

«20» июля 2021 г.

Подписи Тараскина К.А. и Эрдниева Н.С. заверяю:
Начальник отдела кадров



Ю.В. Василенко