



**ФМБА РОССИИ**  
Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научно-клинический центр токсикологии  
имени академика С.Н. Голикова  
Федерального медико-биологического агентства»  
(ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России)  
Бехтерева ул., д. 1, Санкт-Петербург, 192019  
Тел./факс (812) 365-06-80  
e-mail: [institute@toxicology.ru](mailto:institute@toxicology.ru); <http://www.toxicology.ru>  
ОКПО 01898061; ОГРН 1037825009090;  
ИНН/КПП 7811057064/781101001



**УТВЕРЖДАЮ**

Врио директора ФГБУ НКЦТ  
им. С.Н. Голикова ФМБА России

В.Л. Рейнюк

« 19 » апреля 2021 г.

№ \_\_\_\_\_  
На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинического центра токсикологии имени академика С.Н. Голикова  
Федерального медико-биологического агентства»

Диссертация «Влияние морфина гидрохлорида на репродуктивную функцию самок крыс и фармакологическая коррекция выявленных нарушений» выполнена на базе лаборатории токсикологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУН ИТ ФМБА России), переименованном на основании приказа Федерального медико-биологического агентства от 25.05.2020 № 31у «О внесении изменений...» и приказа Федерального медико-биологического агентства от 23.04.2020 №24у «О переименовании...» в Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России).

Белякова Наталия Александровна, 1976 года рождения, образование высшее медицинское, закончила Военно-медицинский институт при Саратовском государственном медицинском университете по специальности «Лечебное дело» в 1999 году. В 2000 году там же закончила интернатуру по специальности хирургия. С 2000 по 2011 год после окончания института проходила военную

Вх. № 135  
« 19 » апреля 2021 г.  
ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России

службу в 33 НИИИ МО РФ в должности младшего научного сотрудника, а затем старшего врача-токсиколога. С 2011 по 2012 год работала научным сотрудником, а с 2012 по 2016 год старшим научным сотрудником лаборатории токсикологии, а с 2016 по 2020 год старшим научным сотрудником в научно-исследовательском отделе ФГБУН ИТ ФМБА России. С 2020 года по настоящее время работает в должности старшего научного сотрудника в лаборатории медицинских проблем химической безопасности в ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России.

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов (философия и английский язык) №80 выдано в 02.09.2006 г. Государственным образовательным учреждением высшего профессионального образования Вольское училище тыла (Военный институт). Справка об обучении № 01-05/136 по направлению 30.06.01 Фундаментальная медицина и сдаче кандидатских экзаменов по научным специальностям 14.03.04 –токсикология, 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) выдана 19.02.2020 г. Федеральным государственным бюджетным учреждением науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства».

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник Федерального государственного унитарного предприятия «Государственный научно-исследовательский институт прикладных проблем» Носов Андрей Викторович;

доктор медицинских наук, профессор кафедры токсикологии, экстремальной и водолазной медицины ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Бонитенко Евгений Юрьевич.

**По итогам обсуждения принято следующее заключение:**

Диссертационная работа посвящена актуальной проблеме разработке средств этиопатогенетической терапии женских репродуктивных нарушений после длительного применением морфина гидрохлорида.

### **Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации**

Доля автора в получении и накоплении результатов составляет 85–90%, в статистической обработке и анализе материалов – 100%. Автором проведен сбор и анализ научной литературы по вопросам развития нарушений женской репродуктивной функции после длительного предшествовавшего применения опиатных наркотических анальгетиков, существующим методам лечения, а также обоснована возможность использования пептидных препаратов из группы нейропептидов в качестве средств этиопатогенетической терапии указанных выше состояний, сформулированы цель и задачи, определен объем исследований, проведен поиск и освоение методов исследования и их обоснование для решения поставленных задач. Проведены основные эксперименты по разработке экспериментальной модели, определению нарушений репродуктивной функции у материнских особей и постнатального развития их потомства, как после применения пептидных препаратов, морфина гидрохлорида, так и их последовательного применения. Выполнено формирование баз данных и обработка полученных результатов, проведено их обобщение, обсуждение, внедрение в практику подготовки специалистов по токсикологии. Автор самостоятельно произвел оформление диссертации, подготовил публикации по теме диссертации.

Научные положения и выводы, изложенные в диссертации, обоснованы фактическим материалом, полученным при проведении экспериментальных исследований.

Результаты исследований базируются на репрезентативных наблюдениях, адекватных методических подходах, интерпретированы с учетом данных отечественной и зарубежной литературы, являются статистически значимыми,

что обеспечивает объективность сформулированных положений, выводов, рекомендаций.

### **Научная новизна исследований**

Научная новизна результатов исследования заключается в следующем:

1. Установлена зависимость между нарушениями репродуктивной функции самок крыс и их возрастом в начале 3-х месячного введения морфина гидрохлорида (МГХ), в соответствии с которой чем младше возраст, тем более выражены нарушения. Показано, что 3-х месячное введение МГХ в десятикратной эффективной терапевтической дозе самкам крыс вызывало нарушения: плодовитости (снижение показателей фертильности и беременности), репродуктивных показателей (увеличение пред- и постимплантационной гибели эмбрионов и снижение количества живых плодов), состояния плацент (увеличение плацентарно-плодового коэффициента) и зародышей (отечность плодов, увеличение краниокаудального размера и массы, количества случаев кровоизлияний в головной мозг, уменьшение длин зачатков костей передних и задних конечностей). Помимо указанных выше нарушений для плодов, полученных от животных, которым с неполовозрелого (месячного) возраста вводился, в течение 3-х месяцев, МГХ в десятикратной терапевтической дозе были характерны гидроцефалия (расширение желудочков головного мозга) и гидронефроз, вызванные нарушением функции почек у беременных самок.

2. Впервые показано, что длительное введение МГХ в десятикратной эффективной терапевтической дозе самкам крыс до беременности вызывает отставание в физическом и сенсорно-двигательном развитии их потомства. Отставание в физическом развитии проявляется дефицитом массы тела, задержкой появления таких признаков, как отлипание ушных раковин, формирование первичных покровов, прорезывание резцов, открытие глаз, опускание семенников, открытие влагалища. Отставание сенсорно-двигательного развития характеризуется задержкой появления и формирования рефлексов (переворачивания на плоскости, отрицательного геотаксиса, избегания обрыва, поднимания головы и передних лап, ползания, опоры на задние конечности и подъема всего тела, из-

бегания обрыва, вызванного визуальным стимулом), а также изменениями двигательной и исследовательской активности (увеличением количества горизонтальных передвижений и груминга и снижением числа вертикальных передвижений и заглядываний).

3. Впервые установлено, что пептидные препараты, содержащие дельтасон индуцирующий пептид (ДСИП) или фрагмент 4–10 адренкортикотропного гормона (4–10АКТГ), оказывают влияние на репродуктивную функцию самок крыс: снижают показатели плодовитости (фертильность и беременность), изменяют характеристики плаценты (уменьшают ее диаметр и увеличивают массу), оказывают влияние на внутриутробное развитие плодов (уменьшают массу и краниокаудальный размер) и процессы формирования скелета (уменьшают длины закладок костей передних и задних конечностей и количества точек осификации позвонков и мелких костей).

4. Впервые показано, что применение препарата, содержащего 4–10АКТГ, до беременности приводило в постнатальном периоде развития к дефициту массы тела у потомства и некоторому отставанию в физическом и сенсорно-двигательном развитии в периоде раннего молочного вскармливания.

5. Впервые показано, что пептидные препараты, содержащие ДСИП или 4–10АКТГ, вводимые после длительного предшествовавшего применения МГХ в десятикратной терапевтической дозе, нивелируют нарушения репродуктивной функции у самок крыс: уменьшают нарушения плодовитости, репродуктивных показателей (увеличивают количество мест имплантаций и живых плодов, уменьшают общую эмбриональную гибель), оказывают положительное влияние на состояние плодов (увеличивая их морфометрические характеристики и массу, предотвращая появление отклонений в развитии и нарушений формирования скелета).

6. Впервые показано, что пептидные препараты, содержащие ДСИП или 4–10АКТГ, вводимые после длительного применения МГХ самкам крыс до беременности предотвращают нарушения физического и сенсорно-двигательного развития, а также поведения у потомства.

7. Впервые разработаны новые подходы к комплексной оценки показателей физического и сенсорно-двигательного развития потомства мелких лабораторных животных в постнатальном периоде, а также соответствия физического развития сенсорно-двигательному после воздействия химических веществ.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные Наталией Александровной данные определяют перспективы использования модели репродуктивных нарушений у самок крыс, вызванных длительным приемом опиатных наркотических анальгетиков, для оценки нейроэндокринных механизмов фармакологической активности пептидных препаратов. Показано, что изучение нарушений репродуктивной функции у самок крыс после длительного применения опиатных анальгетиков целесообразно проводить на неполовозрелых особях в связи с их наибольшей чувствительностью к подобному воздействию.

Продемонстрировано, что пептидные препараты, содержащие ДСИП или 4–10АКТГ, вызывают нарушения репродуктивной функции и должны с осторожностью применяться в периоде планирования беременности у женщин.

Установлено, что эффективными средствами фармакотерапии нарушений репродуктивной функции у женщин после длительного применения МГХ могут являться пептидные препараты содержащие ДСИП и 4–10АКТГ.

Установлено, что пептидные препараты, содержащие ДСИП и 4–10АКТГ, корректируют отставание физического и сенсорно-двигательного развития у потомства, материнские особи которого до беременности длительно принимали морфина гидрохлорид.

Показано, что коэффициенты и индексы физического и сенсорно-двигательного развития могут быть использованы при проведении комплексной доклинической оценки влияния фармакологических средств на развитие потомства в постнатальном периоде.

Рекомендации, разработанные на основании полученных в процессе исследований данных, используются в научной и практической деятельности Федерального государственного унитарного предприятия «Государственный науч-

но-исследовательский институт прикладных проблем» Федеральной службы по техническому и экспертному контролю 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).

#### **Степень достоверности результатов проведенного исследования**

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные автором в диссертации, основаны на изучении достаточного объема экспериментального материала. В работе использованы современные методы и методики исследования, полностью соответствующие поставленным задачам. Достоверность результатов достигнута точностью проведения экспериментальных работ с применением поверенного оборудования, использованием в экспериментах достаточного количества лабораторных животных, наличием групп контроля и сравнения, применением адекватных поставленным задачам статистических методов исследования. Выводы аргументированы и вытекают из проведенных автором исследований.

#### **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

Основные положения исследования обсуждены на всероссийских и международных конференциях. По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

#### **Статьи в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК РФ:**

1. Белякова, Н.А. Репродуктивная токсичность морфина / Н.А. Белякова, Е.Ю. Бонитенко, А.В. Носов, А.Ф. Фахардо, И.Г. Котельникова // Российский биомедицинский журнал Medline.ru. – 2017. – Т.18. – С.395–408.
2. Белякова, Н.А. Влияние нейропептидов на репродуктивную функцию самок неинбредных крыс / Н.А. Белякова, Е.Ю. Бонитенко, А.В. Носов, К.Р. Генералова, Д.С. Лисицкий // Российский биомедицинский журнал Medline.ru. – 2019. – Т.20. – С.1–16.

3. Белякова, Н.А. Коррекция пептидными препаратами нарушений репродуктивной функции самок крыс, вызванных длительным применением морфина / Н.А. Белякова, Е.Ю. Бонитенко, А.В. Носов, К.Е. Бонитенко // Российский биомедицинский журнал Medline.ru. – 2019. – Т.20. – С.81–93.
4. Белякова, Н.А. Влияние нейропептидов на нарушения эстрального цикла у крыс, вызванные морфином / Н.А. Белякова Н.А., Е.Ю. Бонитенко, А.В. Носов // Токсикологический вестник. – 2019. – №5. – С.33–38.
5. Белякова, Н.А. Влияние пептидных препаратов на сенсорно-двигательное развитие потомства самок неинбредных крыс / Н.А. Белякова, Е.Ю. Бонитенко, А.В. Носов // Российский биомедицинский журнал Medline.ru. – 2020. – Т. 21. – С. 100–106.
6. Белякова, Н.А. Развитие потомства, новые подходы к оценке в экспериментальной биологии и медицине/ Н.А. Белякова, Е.Ю. Бонитенко, А.В. Носов // Российский биомедицинский журнал Medline.ru. – 2020. – Т.21. – С. 1115-1133.
7. Белякова, Н.А. Влияние нейропептидов, содержащих фрагменты 4-10 адренкортикотропного гормона и дельта-сон индуцирующий пептид, на развитие потомства в постнатальном периоде / Н.А. Белякова, Е.Ю. Бонитенко, Д.С. Лисицкий, Л.В. Горбунова // Российский биомедицинский журнал Medline.ru. – 2020. – Т.21. – С.1196–1209.
8. Белякова, Н.А. Влияние длительного применения морфина гидрохлорида и последующего введения нейропептидов материнским особям до беременности на развитие потомства в постнатальном периоде / Н.А. Белякова, Е.Ю. Бонитенко, А.В. Носов, Д.С. Лисицкий, Л.В. Горбунова // Российский биомедицинский журнал Medline.ru. – 2020. – Т.22. – С.1–20.

#### **Соответствие научной специальности**

Диссертационная работа Беляковой Н.А. «Влияние морфина гидрохлорида на репродуктивную функцию самок крыс и фармакологическая коррекция выявленных нарушений» посвящена решению актуальной задачи современной токсикологии и фармакологии изучению нарушений



репродуктивной функции материнских особей, вызванных длительным применением опиатных наркотических анальгетиков, а также разработке подходов к их фармакологической коррекции. Работа полностью соответствует формулам специальностей 14.03.04 –токсикология, 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Заключение принято на заседании научно-методического совета ФГБУ НКЦТ им.С.Н. Голикова ФМБА России. Присутствовало на заседании 11 человек. Результаты голосования: «за» – 11 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол №15-11/2-2021 от «03» февраля 2021 г.

Ученый секретарь

ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России

доктор биологических наук

В.Н. Зорина

