

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

начальника кафедры военной токсикологии и медицинской защиты
Федерального государственного бюджетного военного образовательного
учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени
С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации – главного
токсиколога-радиолога Министерства обороны Российской Федерации, доктора
медицинских наук, профессора Башарина Вадима Александровича на
диссертацию Беляковой Наталии Александровны на тему «Влияние морфина
гидрохлорида на репродуктивную функцию самок крыс и фармакологическая
коррекция выявленных нарушений» на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальностям: 14.03.04 – токсикология и 14.03.06. –
фармакология, клиническая фармакология

Длительный прием наркотиков и психоактивных веществ у женщин часто приводит к эндокринопатиям, что проявляется в нарушениях репродуктивной функции: аменорее, ановуляции, спонтанным выкидышам и другим расстройствам. В настоящее время с учетом важной социальной проблемы, связанной с употреблением наркотических средств и психоактивных препаратов, вопросы репродуктивных возможностей постоянных пользователей опиатов находятся на втором плане собственно после лечения наркоманий. Однако решение вопросов полноценной реабилитации лиц, постоянно употребляющих опиаты, и возвращения их к нормальной социальной жизни невозможно без восстановления репродуктивных функций. Проблема актуальна в связи с тем, что в преобладающем большинстве случаев наркотическая зависимость формируется у лиц молодого – репродуктивного возраста, более того нередки случаи начала приема препаратов в подростковом возрасте, в период полового созревания. Особо следует отметить гендерную проблему нарушений репродуктивных функций при употреблении опиатов. Имеющиеся данные, свидетельствуют, о более выраженных нарушениях репродуктивной функции у женщин, который связывают с формирующимся гормональным дисбалансом. Так, у женщин, принимающих героин, нарушения менструального цикла и

Вх. № 167

«06» сентября 2024 г.

ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России

Лиссертационный совет

амеорея могут быть связаны с депрессивным действием опиатов на гипоталамо-гипофизарные гормоны.

Не смотря на имеющиеся материалы о нарушениях развития и тератогенных эффектах у потомства, чьи матери злоупотребляли наркотическими средствами, до сих пор этих данных недостаточно. Это связано в том числе, со сложностью интерпретации клинических данных, исходя из приема наркозависимыми лицами часто одновременно большого спектра наркотических препаратов и психотропных веществ.

Разработка новых, эффективных и безопасных средств для лечения расстройств репродуктивных функций у лиц, длительно принимавших опиаты, является несомненно важным направлением исследований. Существующие стандартные подходы лечения бесплодия у женщин с использованием длительной заместительной гормональной терапии у наркозависимых не достаточно эффективна, что требуют поиска новых соединений, обладающих менее выраженными побочными эффектами. С этой целью могут рассматриваться особый класс регуляторных соединений – нейропептиды. Расстройства репродуктивной функции при приеме опиатов связаны, в том числе с нейротоксическим действием наркотиков. Следовательно, имеющиеся данные о регулирующем влиянии пептидов на нервную систему могут быть основанием для оценки изучения их эффективности для коррекции нарушений репродуктивной функции при длительном приеме опиатов.

Интерес к использованию пептидных соединений очень высок и, несмотря на то, что количество нейропептидных препаратов в клинической практике не очень велико, однако они постоянно являются объектом исследования с целью возможного их применения. Именно изучению использования пептидных препаратов в экспериментальной коррекции репродуктивных расстройств, вызванных опиатным наркотическим анальгетиком морфином гидрохлорида, посвящена работа Наталии Александровны Беляковой.

Научная новизна работы диссертационного исследования заключается в том, что автором в ходе экспериментального исследования установлена

зависимость между нарушениями репродуктивной функцией и возрастом животных, получавших морфина гидрохлорида. Показано влияние морфина на развитие патологии потомства у самок крыс, которым вводили морфин. Экспериментально доказано, что длительное введение морфина гидрохлорида до беременности приводит к отставанию физического и сенсомоторного развития их потомства.

Впервые показано, что дельта-сон индуцирующий пептид (ДСИП) и аналог фрагмента 4-10 адренокортикотропного гормона (АКТГ₄₋₁₀) сами оказывают неблагоприятное действие на репродуктивную функцию у здоровых самок, а также на развитие плодов. В тоже время указанные пептиды после длительного введения животным морфина гидрохлорида оказывают положительный эффект: уменьшают выраженность нарушений репродуктивной функции у самок крыс и на развитие плодов.

Результаты работы, несомненно, имеют важное теоретическое значение для науки, так как позволяют расширить наши представления о механизмах токсического действия морфина гидрохлорида. Автором представлено большое количество подтверждающего экспериментального материала о влиянии опиатного наркотика на гормональный статус животных, что в конечном итоге вызывает репродуктивную дисфункцию. Кроме того, получены дополнительные данные о возможных механизмах реализации фармакологических эффектов пептидных препаратов, содержащих ДСИП и АКТГ₄₋₁₀.

Практическая значимость работы заключается в разработке экспериментальной модели, которая может быть использована в доклинической оценке влияния наркотических анальгетиков на репродуктивную функцию и возможности коррекции этих нарушений с помощью нейропептидов. В связи с использованием пептидов в клинической практике, особого внимания, заслуживают полученные новые данные о влиянии дельта-сон индуцирующего пептида и аналога фрагмента 4-10 адренокортикотропного гормона на репродуктивную функцию у здоровых самок, что является основанием для проведения дальнейших исследований с

целью уточнения противопоказаний и ограничений для применения данных препаратов родителями при планировании детей.

Научные положения, выносимые на защиту в диссертации Н.А. Беляковой, выводы диссертационной работы достаточно обоснованы, отражают актуальность и существо проблемы, изложенной в материалах диссертации. Достоверность полученных результатов не вызывают сомнений, так как они основаны на анализе обширного экспериментального материала. Исследование выполнено на репрезентативной выборке белых беспородных крыс-самок. Работа грамотно спланирована, проведена с использованием современных токсикологических, фармакологических, биохимических, гистологических и физиологических методов. Обоснованность научных положений подтверждается тщательной детальной интерпретацией полученных результатов. Полученный материал обработан современными методами статистики.

Апробация работы проведена на Съезде токсикологов, научных и научно-практических конференциях различного уровня. Результаты апробации и реализации полученных данных подтверждают научную новизну и практическую значимость выполненного исследования.

По теме диссертации опубликовано 8 статей в журналах, рекомендуемых ВАК для опубликования результатов исследований, выполненных на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертационная работа выполнялась в рамках научных исследований по доклиническому изучению безопасности морфина гидрохлорида в целях реализации плана мероприятий по «Повышению доступности наркотических средств и психотропных веществ для использования в медицинских целях», а также в научной и практической деятельности Федерального государственного унитарного предприятия «Государственный научно-исследовательский институт прикладных проблем» Федеральной службы по техническому и экспертному контролю России. Результаты работы могут быть полезны в системе обучения специалистов токсикологов и фармакологов, занимающихся

вопросами влияния токсикантов на репродуктивную функцию и лечения репродуктивной дисфункции химической этиологии.

Личный вклад автора в проведение исследования, анализ и обобщение полученных результатов не вызывает сомнений. Автором выполнен подробный обзор данных литературы по проблеме репродуктивных нарушений при длительном употреблении опиатов и существующих подходах к их фармакологической коррекции. На этапе планирования работы автором четко сформулированы цель и задачи исследования, разработан алгоритм экспериментального исследования. Автором самостоятельно проанализированы экспериментальные результаты, которые были оформлены в рукопись диссертации.

Диссертация Наталии Александровны Беляковой написана хорошим литературным языком, оформлена в соответствии с существующими требованиями, представлена в традиционной форме и изложена на 190 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Соискатель в своей работе цитирует 240 источников литературы, 79 из которых принадлежат зарубежным авторам. Материал хорошо иллюстрирован 26 рисунками и 45 таблицами.

Во введении представлена актуальность избранной темы, степень разработанности темы диссертационного исследования, четко сформулированы цель и 4 задачи исследования, научная новизна и практическая значимость работы, приведены положения, выносимые на защиту, подробно охарактеризована апробация результатов исследования.

Первая глава диссертации посвящена обзору литературы, в котором подробно представлена токсикологическая характеристика морфина гидрохлорида, его токсикокинетика и токсикодинамика. Большое внимание в обзоре литературы уделено современным данным о влиянии опиатных анальгетиков на репродуктивную функцию, механизмах формирования дисфункции вплоть до развития бесплодия. С учетом формирования

эндокринных нарушений у лиц длительно употребляющих опиаты показаны основные направления лечения и обоснована возможность изучения в качестве средств лечения биологически активных соединений – нейропептидов, в том числе дельта-сон индуцирующего пептида и аналога фрагмента 4-10 адренокортикотропного гормона. Дана подробная характеристика фармакологических эффектов этих нейропептидов.

Вторая глава диссертационной работы, посвящена материалам и методам исследования. В этой главе дана характеристика препаратов, использованных в работе, способы применения и дозы, представлены данные о влиянии нейропептидных препаратов на гормональный статус животных, влияние на сердечно-сосудистую, кроветворную и дыхательную системы, обмен веществ, репродуктивную функцию. В главе подробно представлены методы использованные автором для оценки репродуктивной функции самок крыс, а также методы оценки развития эмбрионов и потомства в постнатальном периоде.

В третьей главе выполнена оценка влияния на репродуктивную функцию самок и развитие потомства хронического введения морфина гидрохлорида. Было показано, что чем более в раннем возрасте начинали вводить наркотик, тем более выраженные изменения репродуктивной функции отмечались у самок и тем более выраженная задержка развития наблюдалась у потомства.

Четвертая глава содержит результаты исследования о влиянии ДСИП и АКТГ₄₋₁₀ на репродуктивную функцию самок, которым в течение 3-х месяцев вводили морфина гидрохлорид.

В заключении работы автор кратко обобщает результаты своих исследований. Работа завершается 7 выводами. Выводы, сформулированные в диссертации, обоснованы, конкретны, полностью вытекают из результатов исследования и отвечают цели и поставленным задачам. Автором предложены конкретные практические рекомендации по использованию результатов диссертационной работы.

Автореферат достаточно полно отражает содержание диссертации, хорошо иллюстрирован, дает полное представление об объеме выполненной диссертационной работе.

Название работы соответствует ее содержанию, задачи раскрывают механизм достижения поставленной цели. Материал, содержащийся в диссертации, соответствует специальности 14.03.04 – токсикология и 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

В целом диссертационное исследование, выполненное Беляковой Н.А с применением современных токсикологических, фармакологических, лабораторных, патоморфологических и физиологических методов, позволило комплексно решить важную научную задачу по оценке токсических эффектов морфина гидрохлорида на репродуктивную функцию и возможности коррекции этих нарушений с помощью пептидных препаратов.

При положительной оценке выполненной диссертационной работы Беляковой Н.А. возникли некоторые вопросы, на которые хотелось бы услышать мнение автора.

1. Известно, что дельта-сон индуцирующий пептид и аналог фрагмента 4-10 адренокортикотропного гормона имеют различные точки приложения фармакологического действия, что и отмечалось в проявлениях при введении здоровым самкам. Однако при использовании пептидов животным после длительного введения им морфина гидрохлорида наблюдался схожий положительный эффект на репродуктивную функцию и потомство. Каковы, по Вашему мнению, общие механизмы действия этих пептидных препаратов при длительном введении опиата?

2. Несомненно новым практическим результатом является выявленный автором в эксперименте феномен влияния пептидных препаратов на репродуктивную функцию здоровых животных? Какие дальнейшие исследования пептидов целесообразно было бы провести для уточнения ограничений использования их у человека?

3. Чем объяснить выбор признаков, используемых при расчете показателя среднего отставания/опережения сроков сенсорно-двигательного развития (Со/оССДР) или среднего отставания/опережения сроков физического развития (Со/оСФР)? Может использовалась для их отбора математическая модель? Встречались ли Вы в своем исследовании при расчете этих величин со случаями когда показатели в опытной и контрольной группе носили

разнонаправленный характер, т.е. один показатель в опытной группе регистрировался в более ранние сроки, а в другой в более поздние сроки, чем в контроле? Как производить расчет в этом случае?

Существенные замечания по данной работе отсутствуют. Однако хочется пожелать автору при написании названий рисунков представлять информацию в более подробной форме с указанием срезы каких животных представлены на рисунке (контрольных, после введения морфина гидрохлорида, после лечения). В выводах 4 и 5 можно было бы более конкретно указать, что препараты вводились здоровым (или интактным) животным.

Заданные вопросы ни в коей мере не снижают общей положительной оценки диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Беляковой Наталии Александровны «Влияние морфина гидрохлорида на репродуктивную функцию самок крыс и фармакологическая коррекция выявленных нарушений», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, представляет собой законченную научно-квалификационную работу, содержание которой может быть квалифицирована как новое достижение в развитии токсикологии и фармакологии, в которой доказана влияние опиоидного наркотического анальгетика морфина гидрохлорида на репродуктивную функцию животных и на задержку физического и сенсомоторного развития потомства, показана эффективность применения препаратов, содержащих дельта-сон индуцирующий пептид и аналога фрагмента 4-10 адренкортикотропного гормона для коррекции нарушений, вызванных длительным введением морфина. Созданная автором система комплексной оценки нарушений репродуктивной функции у самок и нарушений, возникающих у потомства, может быть использована для оценки токсических эффектов других наркотических анальгетиков и новых пептидных соединений в рамках проведения доклинических исследований.

По объему проведенных исследований, актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов, выводам и практическим рекомендациям диссертация Беляковой Наталии Александровны полностью отвечает требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ N 842 от 24.09.13 г., предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – токсикология и 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, а ее автор достойна присуждения искомой ученой степени.

Начальник кафедры

военной токсикологии и медицинской защиты

Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова –

главный токсиколог-радиолог МО РФ

доктор медицинских наук, профессор

В.А. Башарин

Подпись Башарина Вадима Александровича заверяю.



194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж

Тел/факс: +7 (812) 292-34-94, e-mail: vtmz@vmeda.org