

MEDLINE.RU, ТОМ 20, ФАРМАКОЛОГИЯ, 26 ЯНВАРЯ 2019

**КОРРЕКЦИЯ ПЕПТИДНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ НАРУШЕНИЙ
РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ САМОК КРЫС, ВЫЗВАННЫХ ДЛИТЕЛЬНЫМ
ПРИМЕНЕНИЕМ МОРФИНА**

¹Белякова Н.А., ²Бонитенко Е.Ю., ¹Носов А.В., ³Бонитенко К.Е.

¹*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства»*

192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.1

телефон/факс: (812) 365-06-80

e-mail: institute@toxicology.ru

²*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт медицины труда им. академика Н.Ф. Измерова»*
105275, Москва, пр. Буденного, д. 31

³*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации*
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Резюме

Целью исследования являлась оценка влияния дельта-сон индуцирующего пептида (ДСИП) и аналога фрагмента 4–10 адренокортикотропного гормона (ФАКТГ) на нарушения репродуктивной функции самок крыс, вызванные длительным предшествовавшим приемом морфина.

Было установлено, что ведение морфина самкам нелинейных крыс в течение 90 дней в суточной дозе 60 мг/кг оказывало существенное влияние на репродуктивную функцию крыс проявлявшееся:

- снижением плодовитости самок, о чем свидетельствовало снижение индексов фертильности и беременности, а также увеличение индексов пред- и постимплантационной гибели;
- отклонениями в развитии внутренних органов плода (расширением желудочков головного мозга, гидронефрозом и кровоизлияниями в головной мозг);
- снижением морфометрических показателей тел эмбрионов, а так же уменьшением длины зачатков костей и количества точек окостенения мелких костей дистальных отделов передних и задних конечностей.

В свою очередь применение пептидных препаратов в выбранных нами дозах нивелировало нарушения репродуктивной функции самок крыс, вызванные длительным введением морфина, о чем свидетельствовало:

- восстановление плодovitости, проявлявшееся нормализацией индексов фертильности и беременности, а также пред- и постимплантационной гибели до показателей контрольной группы;
- уменьшение до минимума встречаемости отклонений в развитии внутренних органов (расширения желудочков головного мозга, гидронефроза и кровоизлияний в головной мозг) у эмбрионов крыс;
- уменьшение выраженности долихоморфии у плодов.

Так же установлено, что применения фрагмент АКТГ в отличие от ДСИП способствовало восстановлению оссификации мелких костей дистальных отделов передних и задних конечностей эмбрионов у самок, длительно получавших морфин до беременности.

Ключевые слова

морфин, репродуктивная функция, эмбриогенез, дельта-сон индуцирующий пептид, фрагмент 4–10 адренотропного гормона.

CORRECTION BY PEPTIDE PHARMACEUTICALS OF REPRODUCTIVE DISORDERS IN FEMALE RATS CAUSED BY PROLONGED MORPHINE ADMINISTRATION

¹Belyakova N.A., ²Bonitenko E.U., ¹Nosov A.V., ³Bonitenko K.E.

Federal State Budgetary Institution of Science

“Institute of Toxicology of the Federal Medical-Biological Agency”

Federal State Budgetary Institution “Research Institute of Occupational Medicine of them.

Academician N.F. Izmerova”

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlova ”

Summary

The study purpose was to assess the effect of delta sleep inducing peptide (DSIP) and an analogue of the 4–10 fragment of adrenocorticotrophic hormone (FAKTH) on reproductive dysfunction of female rats caused by a prolonged previous morphine intake.

It was found that the administration of morphine to non-inbred female rats for 90 days at a daily dose of 60 mg/kg had a significant effect on the reproductive function of the rats:

- a decrease in fecundity of rat females, as evidenced by a decrease in fertility and pregnancy indices, as well as an increase in pre- and post-implantation death indices;

- abnormalities in the development of the internal organs of the fetus (expansion of the ventricles of the brain, hydronephrosis and hemorrhages in the brain);
- a decrease in morphometric indices of embryos bodies, as well as a decrease in the length of the primordia of the bones and the number of ossification centers of the small bones of the distal parts of the front and rear extremities.

In turn, the use of peptide pharmaceuticals in selected doses leveled disturbances in the reproductive function of female rats, caused by prolonged administration of morphine, as evidenced by:

- restoration of fertility, manifested by the normalization of fertility and pregnancy indices, as well as pre- and post-implantation death to the indicators of the control group;
- reduction to a minimum of the occurrence of abnormalities in the development of internal organs (expansion of the ventricles of the brain, hydronephrosis and hemorrhages in the brain) in rat embryos;
- decrease in the severity of dolichomorphia in rat embryos.

It was also established that the use of a fragment of ACTH, in contrast to DSIP, contributed to the restoration of ossification of the small bones of the distal parts of the fore and hind limbs of embryos in rat females that received morphine for a long time before pregnancy.

Keyword

morphine, reproductive function, embryogenesis, delta sleep inducing peptide, fragment 4–10 of adrenocorticotrophic hormone.

Введение

В последние годы по данным литературы существенно возросло число обращений за медицинской помощью женщин по поводу нарушений репродуктивной функции, возникших после длительного лечения наркотическими анальгетиками хронического болевого синдрома [1,2]. Как правило, основными жалобами являются – отсутствие полового влечения, нарушения менструального цикла и бесплодие. Причинами подобных нарушений могут быть самые разнообразные расстройства соматического и психического здоровья [3,4], однако, по мнению большинства специалистов основной является гормональный дисбаланс [5] и, в первую очередь, нарушения, возникающие в гипоталамус–гипофизарно–гонадной оси [6].

Нарушения в гипоталамус–гипофизарно–гонадной оси, судя по всему, непосредственно связаны с механизмом действия наркотических анальгетиков и, в первую очередь, с их депримирующим действием на гипоталамические нервные пути контролирующие секрецию гонадотропных гормонов [6].

Учитывая центральные механизмы нарушений репродуктивной функции, вызванные длительным применением наркотических анальгетиков, обоснованным для их коррекции является использование препаратов, обладающих способностью регулировать функцию ЦНС. Одной из таких групп являются нейропептиды и, в частности, лекарственные препараты содержащие дельта-сон индуцирующий пептид (ДСИП) и аналога фрагмента 4–10 адренкортикотропного гормона (ФАКТГ). Указанные выше препараты обладают широким спектром физиологической активности, направленной на восстановление функциональной активности структур головного мозга, нарушенной при различных патологических процессах [7,8].

Целью исследования являлась оценка влияния дельта-сон индуцирующего пептида (ДСИП) и аналога фрагмента 4–10 адренкортикотропного гормона (ФАКТГ) на нарушения репродуктивной функции самок крыс, вызванные длительным предшествовавшим приемом морфина.

Материалы и методы

Исследование выполнено на самках белых нелинейных крыс, полученных из ФГУП «ПЛЖ «Рапполово», массой 210–240 г. Перед проведением исследования животных карантинировали в течение 14 дней. Во время карантина и в процессе исследования животные содержались в соответствии с требованиями ГОСТ 33215-2014 и ГОСТ 33215-2014 на стандартном водном и пищевом рационе в отдельном помещении [9,10].

Во время исследования наблюдение и оценку состояния животных проводили ежедневно (осмотр, регистрация среднего потребления воды и пищи), один раз в неделю взвешивали.

Участвующие в исследовании животные были распределены на группы по 10 в каждой, при рандомизации которых в качестве основного критерия использовали массу тела (отклонение не более 10%):

1. контрольную;
2. опытную, получавшую 90 дней перорально морфин в дозе 60 мг/кг;
3. опытную, получавшую 90 дней перорально морфин в дозе 60 мг/кг, после чего в течение 14-и дней интраназально вводился ДСИП в дозе 300 мкг/кг;
4. опытную, получавшую 90 дней перорально морфин в дозе 60 мг/кг, после чего в течение 14-и дней интраназально вводился ФАКТГ в виде 0,1% раствора в дозе 300 мкг/кг.

Животным первой и второй группы вводили интраназально воду для инъекций в эквивалентном объеме.

После окончания введения препаратов к самкам на период в два эстральных цикла подсаживали интактных самцов в соотношении 1 : 3 (один самец на три самки). Днем начала гестации считали день, когда в вагинальном мазке самок были обнаружены сперматозоиды. Учитывали число самок, подсаженных к самцам, количество оплодотворенных и беременных самок. На основании указанных выше показателей рассчитывали индексы фертильности (ИФ) и беременности (ИБ) (таблица 1). Кроме того регистрировали изменение массы тела беременных самок в динамике.

На 20-й день беременности самок подвергали эвтаназии и вскрывали. Определяли количество желтых тел, мест имплантации, количество живых и погибших плодов, а также регистрировали все случаи пре- и постимплантационной гибели. На основании полученных результатов рассчитывали индексы пред- (ИПредИГ) и постимплантационной гибели (ИПостИГ) (таблица 1).

Таблица 1

Индексы, характеризующие репродуктивную функцию самок
и формулы их расчета

№ п/п	Индексы	Формула расчета
1.	Фертильности	$\text{ИФ} = \frac{\text{Число оплодотворенных самок}}{\text{Число самок, подсаженных к самцам}} \times 100\%$
2.	Беременности	$\text{ИБ} = \frac{\text{Число беременных самок}}{\text{Число оплодотворенных самок}} \times 100\%.$
3.	Предимплантационной гибели	$\text{ИПредИГ} = \frac{\text{Кол-во желтых тел} - \text{Кол-во мест имплантации}}{\text{Кол-во желтых тел}} \times 100\%.$
4.	Постимплантационной гибели	$\text{ИПостИГ} = \frac{\text{Кол-во мест имплантации} - \text{Кол-во живых плодов}}{\text{Кол-во мест имплантации}} \times 100\%.$

Выявленные отклонения в развитии органов и тканей, а так же морфометрические характеристики эмбрионов фиксировали в протоколе вскрытия.

Оценка развития эмбрионов проводилась на основании индексов физического развития, представленных в таблице 2 [11,12,13,14]. Единицы измерений, используемые в расчетах индексов, были адаптированы в соответствии с особенностями объекта исследования. За длину тела принимали краниокаудальный размер (общая длина тела плода без хвоста) выраженный в сантиметрах. Окружность грудной клетки измеряли в сантиметрах. Массу тела плодов для определения индексов Кетле I и II, Ливи и Рорера вычисляли в граммах, для всех остальных – единицей измерения были килограммы.

Таблица 2

Индексы, характеризующие физическое развитие эмбрионов
и формулы их расчета

№ п/п	Индексы	Формула расчета
1.	Кетле I	$\text{И} = \frac{\text{Масса тела (г)}}{\text{краниокаудальный размер (см)}}$
2.	Кетле II	$\text{И} = \frac{\text{Масса тела (г)}}{\text{краниокаудальный размер (см)}^2}$
3.	Бонгарда	$\text{И} = \frac{\text{Масса тела (г)}}{\text{краниокаудальный размер (см)} \times \text{обхват груди (см)}}$
4.	Вервека (модификация)	$\text{И} = \frac{\text{краниокаудальный размер (см)}}{2 \text{ масса тела (г)} + \text{обхват груди (см)}}$

5.	Пинье	$И = \text{Масса тела (г)} - (\text{краниокаудальный размер (см)} + \text{обхват груди (см)})$
6.	Эрисмана	$И = \text{обхват груди (см)} - 0,5 * \text{краниокаудальный размер (см)}$
7.	Ливи	$И = \frac{3\sqrt{\text{масса тела (г)}}}{\text{краниокаудальный размер (см)} * 100}$
8.	Рорера	$И = \frac{\text{масса тела (г)} * 100}{\text{краниокаудальный размер (см}^3\text{)},$

Половину эмбрионов помещали в раствор Буэна для последующего морфометрического исследования по методу J.G. Wilson [1] в модификации А.П. Дыбана [2, 3]. Остальные эмбрионы фиксировали в 96° этиловом спирте, обрабатывали 1% раствором КОН и промывали деионизированной водой, после чего окрашивали ализарином и обезвоживали в смеси глицерина с 96° этанолом для оценки состояния скелета по методике A.B. Dawson [18,19].

Степень развития скелета эмбрионов и оссификацию костной ткани оценивали согласно рекомендациям, представленным в Current Protocols in Toxicology, Chapter 13 Teratology [20]. Оссификацию оценивали по глубине окраски по отделам: кости черепа, грудного отдела, верхних и нижних конечностей, включая кости пояса конечностей. Изучали следующие показатели: наличие/отсутствие оссификации костей грудины; количество оссифицированных позвонков хвоста, пястных костей и костей плюсны, проксимальных и дистальных фаланг каждой конечности. Кроме того оценивали количество сросшихся, неправильно сочлененных, удвоенных, дефектных позвонков и ребер.

За единицу наблюдения при статистической обработке полученных результатов принимали одну самку или один помет. Статистическая обработка результатов производилась с использованием пакета программа Statistica 6,0 для Windows. Расчет средних величин регистрируемых показателей проводился общепринятыми статистическими методами. В случае нормального распределения показателей в экспериментальных группах и равенства дисперсий использовались методы параметрической статистики (сравнения показателей с использованием t-критерия Стьюдента для связанных и несвязанных выборок). Для сравнения средних величин и установления статистической значимости различий с контролем при отсутствии признаков нормального распределения проводили статистическую обработку по непараметрическим тестам (Вилкоксона для связанных и Манна-Уитни для несвязанных выборок).

Результаты и их обсуждение

При изучении динамики массы тела самок крыс было установлено, что в группе, получавшей морфин на протяжении трех месяцев до зачатия наблюдалось достоверное увеличение (в 1,7 раза) прироста массы тела в первую неделю и снижение (в 1,2 раза) на последней неделе беременности по сравнению с контролем (таблица 3). В свою очередь, в группах, получавших пептидные препараты после длительного предшествовавшего применения морфина, не было выявлено значимых изменений темпов прироста массы тела у беременных самок по сравнению контрольной группой.

Таблица 3

Влияние пептидных препаратов на динамику массы тела беременных крыс

Группа животных	Прирост массы тела (%) в период наблюдения		
	1-я неделя	2-я неделя	3-я неделя
Контроль	12,34±0,96	13,32±0,77	20,61±0,51
Морфин	21,22±1,23*	15,28±0,70	16,68±1,45*
Морфин + ДСИП	14,56±0,49	11,83±0,51	18,75±1,52
Морфин + ФАКТГ	12,90±1,76	11,80±1,36	17,81±1,38

Примечание: * – отличия от контроля достоверны, (p < 0,05)

Также было установлено, что длительное применение морфина оказывало существенное влияние на плодовитость крыс. Так, в группе животных, получавшей только морфин, наблюдалось снижение индексов фертильности и беременности по сравнению с контрольной на 20 и 40% соответственно (рисунок 1). В то время как применение пептидных препаратов (ДСИП и ФАКТГ) после длительного предшествовавшего введения морфина нивелировало вызванные им нарушения.

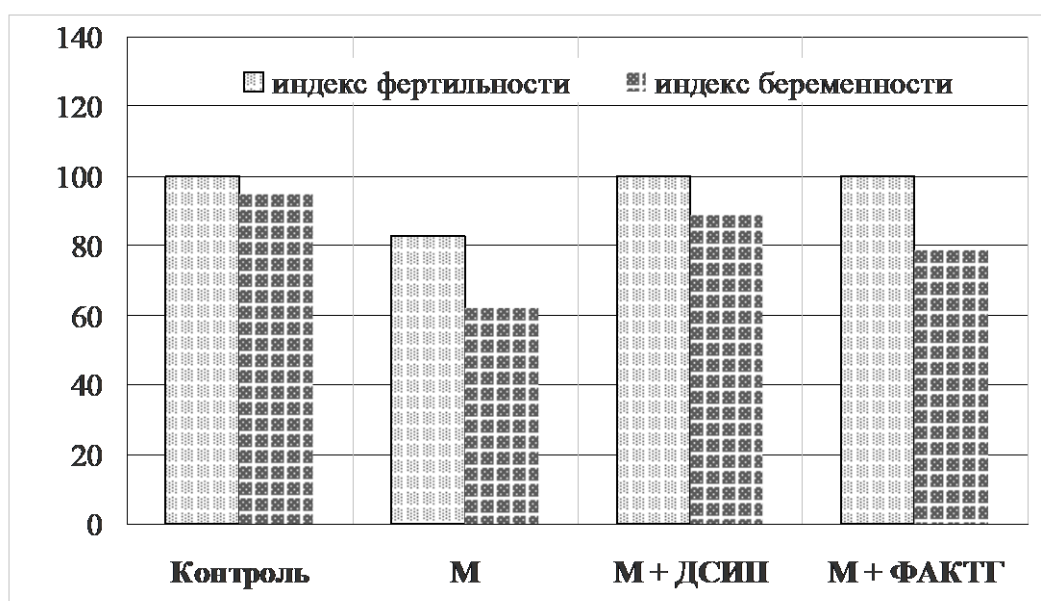


Рисунок 1 – Индексы фертильности и беременности у самок крыс после применения морфина и пептидных препаратов

Кроме того, длительное введение морфина вызывало значимое ($p < 0,05$) снижение количества мест имплантации и живых плодов, и как следствие этого, увеличение индексов пред- и постимплантационной гибели в 3,9 и 1,8 раза по сравнению с контролем (таблица 4).

В свою очередь, при применении после морфина ДСИП наблюдалось положительное влияние последнего на показатели репродуктивности крыс. Об этом свидетельствовал тот факт, что количество мест имплантации и живых плодов, а также индекс постимплантационной гибели были сравнимы с показателями, полученными в контрольной группе, а индекс предимплантационной гибели был даже ниже чем в последней. В то же время эффекты, полученные при применении ФАКТГ после длительного введения морфина были разнонаправленными. Так, на фоне отсутствия изменений количества желтых тел, мест имплантации и живых плодов обращало на себя внимание снижение индекса пред- (в 1,9 раза), и увеличение (в 1,8 раза) постимплантационной гибели в сравнении с группой, получавшей морфин.

Таблица 4

Влияние пептидных препаратов на показатели репродуктивности

белых нелинейных крыс

Показатели	Группы			
	Контроль	Морфин	М+ДСИП	М+ФАКТГ
Количество желтых тел, ($M \pm m$)	13,57±0,59	13,17±0,67	12,71±0,94	14,86±0,96
Количество мест имплантации, ($M \pm m$)	12,14±0,48	7,94±0,99*	11,86±0,74	11,57±1,00
Количество живых плодов, ($M \pm m$)	11,71±0,55	7,44±0,96*	11,43±0,87	10,00±0,72
Индекс предимплантационной гибели	9,98±1,90	38,73±7,37*	6,20±2,53	20,09±8,53
Индекс постимплантационной гибели, в%	3,70±1,80	6,86±1,91	3,96±2,89	12,03±3,68
Примечание: * – различие с контролем достоверно ($p < 0,05$)				

При изучении влияния морфина и пептидных препаратов на морфометрические показатели развития плодов крыс во всех экспериментальных групп уродств и видимых аномалий развития зафиксировано не было.

Были установлены достоверные отличия от контроля ($p < 0,05$) в группе, получавшей морфин, по таким морфометрическим показателям эмбрионов, как длина тела и окружность грудной клетки в сторону уменьшения последних на 12,0 и 25,0% соответственно, что также подтверждалось изменением большинства из расчетных индексов физического развития ($p < 0,05$), свидетельствующих о формировании астенического телосложения плодов (таблица 5).

В свою очередь, пептидные препараты оказывали положительное влияние на изменения морфометрических показателей эмбрионов, вызванные длительным введением морфина, причем при использовании ФАКТГ эффект был более выраженным, чем при применении ДСИП. Однако их применение не приводило к полной нормализации морфометрических показателей эмбрионов.

Таблица 5

Индексы физического развития плодов крыс самок, получавших морфин и пептидные препараты до беременности

Индексы физическо-го развития	Группы животных			
	Контроль	Морфин	Морфин + ДСИП	Морфин + ФАКТГ
Кетле I	0,828 0,035	0,843 0,036	0,761 0,005#	0,852 0,029
Кетле II	0,238 0,004	0,274 0,007*	0,258 0,004*#	0,270 0,005*
Борнгарда	0,00030 0,00001	0,00038 0,00002*	0,00034 0,00001*#	0,00035 0,00001*#
Вервека	1,250 0,031	1,409 0,028*	1,306 0,009#	1,288 0,043#
Пинье	0,690 0,081	0,859 0,046	0,692 0,015#	0,648 0,087#
Эрисмана	1,041 0,057	0,668 0,064*	0,780 0,024*	0,921 0,058
Ливи	34,475 0,472	38,440 0,573*	38,835 0,426*	37,536 0,402*
Рорера	6,876 0,098	9,027 0,247*	8,784 0,235*	8,624 0,181*
Примечание: * – различия с контролем достоверны ($p < 0,05$); # – различия с группой получавшей морфин достоверны ($p < 0,05$).				

При исследовании отклонений в развитии внутренних органов плодов крыс по методу Вильсона–Дыбана было установлено, что в группе, длительно получавшей морфин, регистрировались следующие статистически значимые ($p < 0,05$) изменения показателей: кровоизлияния в головной мозг (34,0%); расширение желудочков головного мозга (18,0%); гидронефроз (28,0%). Кроме того в этой группе наблюдалось полнокровие предсердий и желудочков сердца в 36,0 и 18,0 % случаев, соответственно (таблица 6).

В группе, получавшей ДСИП после хронического применения морфина, не было зарегистрировано никаких отклонений в развитии эмбрионов, а полнокровие внутренних органов было сравнимо с результатами, полученными в контроле. В свою очередь в группе, получавшей ФАКТГ после морфина, отклонения в развитии плодов наблюдались чаще, чем в контроле и реже, чем в группе получавшей только морфин. Указанные изменения не носили статистически значимого характера за исключением частоты встречаемости расширений желудочков головного мозга.

Таблица 6

Влияние морфин и пептидных препаратов на частоту встречаемости отклонений
в развитии внутренних органов плодов крыс по методу Вильсона – Дыбана

Изучаемые параметры*	Группа животных			
	Контроль (n = 39)	Морфин (n = 50)	М + ДСИП (n = 60)	М + ФАКТГ (n = 51)
Кровоизлияния в:				
– головной мозг	1 (2,6)	17 (34,0)*	0#	1 (2,0)
– грудную полость	0	4 (8,0)	0	2 (3,9)
Полнокровие:				
– предсердий	4 (10,3)	18 (36,0)*	2 (3,3) #	7 (13,7)
– желудочков сердца	1 (2,6)	9 (18,0)	2 (3,3)	7 (13,7)
Расширение желудочков головного мозга	0	9 (18,0)*	0#	0#
Гидронефроз	1 (2,6)	14 (28,0)*	0#	5 (9,8)
Примечание: в таблице указаны только те показатели при изучении которых были выявлены изменения; * – различия с контролем достоверны ($p < 0,05$); # – различия с группой получавшей морфин достоверны ($p < 0,05$).				

Изучение формирования зачатков костной структуры плода, проводилось по методу А.В. Dawson. При исследовании эмбрионов крыс всех экспериментальных групп было зарегистрировано типичное строение костей скелета и черепа. Зачатки костей грудины, верхних и нижних конечностей были окрашены в темно-фиолетовый цвет. Шейный, грудной, поясничный, крестцовый отделы позвоночника имели ярко выраженный процесс обызвествления. Наблюдались и точки окостенения позвонков хвостового отдела позвоночника. У плодов всех исследуемых групп зафиксировано 13 пар ребер, 7 шейных, 13 грудных, 6 поясничных и 5 крестцовых позвонков. В общем остеометрические исследования не выявили аномалий развития зачатков костной системы плода.

В таблице 7 представлены данные, полученные при изучении длины зачатков и количества оссифицированных костей конечностей эмбрионов экспериментальных групп.

Таблица 7

Влияние морфина и пептидных препаратов на длину и количество точек
оссификации костей у плодов

Изучаемые параметры		Группа животных			
		Контроль	Морфин	М+ДСИП	М+ФАКТГ
Длина зачатков костей (мм)	локтевой	2,67±0,06	2,49±0,09*	2,37±0,06*	2,40±0,07*
	плечевой	2,51±0,05	2,05±0,40	2,05±0,36	1,83±0,05*
	бедренной	2,24±0,05	1,82±0,08*	2,38±0,08	2,23±0,07
	большеберцовая	2,31±0,09	2,08±0,09*	1,95±0,02*	1,94±0,03*
	малоберцовая	2,22±0,06	1,87±0,09*	1,69±0,06*	1,81±0,06*
Количество оссифицированных	ребер	13	13	13	13
	позвонков хвоста	3,17±0,12	0,46±0,12*	0,15±0,05*	1,23±0,14*#
	пястных костей	3,67±0,07	2,54±0,14*	2,53±0,10*	2,89±0,05*#
	дистальных фаланг	3,14±0,13	0,60±0,12*	0,30±0,08*	0,96±0,12*#

	передней конечности				
	костей предплюс-ны	3,98±0,02	2,66±0,13*	3,00±0,05*	3,72±0,02*#
	дистальных фаланг задней конечности	3,69±0,07	0,61±0,14*	0,33±0,09*	1,68±0,15*#
Примечание: * – различие с контролем достоверны ($p < 0,05$)					

При изучении костей эмбрионов, полученных от самок, длительно получавших морфин, было зафиксировано как значимое уменьшение длины зачатков костей, так и количества точек окостенения мелких костей дистальных отделов передних и задних конечностей, а также позвонков хвоста в сравнении с показателями, полученными в контрольной группе ($p < 0,05$).

В свою очередь, в группах, получавших пептидные препараты после длительного применения морфина, длина зачатков костей у эмбрионов существенно не отличалась от показателей, полученных в группе, которой вводился только морфин, за исключением длины бедренной кости, которая была сравнимой с контролем. Что касается точек оксификации в дистальных отделах передних и задних конечностей, то их количество было существенно больше ($p < 0,05$) в группе, получавшей ФАКТГ, чем в остальных опытных группах, но ниже, чем в контроле. Следует также отметить, что проксимальные фаланги как задних, так и передних конечностей не были оксифицированы у эмбрионов всех исследуемых групп.

Выводы:

1. Введением морфина самкам нелинейных крыс в течение 90 дней в суточной дозе 60 мг/кг оказывало существенное влияние на репродуктивную функцию крыс, что проявлялось:

- снижением плодовитости самок, о чем свидетельствовало снижение индексов фертильности и беременности, а так же увеличение индексов пред- и постимплантационной гибели;
- отклонениями в развитии внутренних органов плода (расширением желудочков головного мозга, гидронефрозом и кровоизлияниями в головной мозг);
- снижением морфометрических показателей тел эмбрионов, а так же уменьшение длины зачатков костей и количества точек окостенения мелких костей дистальных отделов передних и задних конечностей.

2. Применение пептидных препаратов в выбранных нами дозах нивелировало нарушения репродуктивной функции самок крыс, вызванные длительным применением морфина, о чем свидетельствовало:

- восстановление плодовитости самок, проявлявшееся нормализацией индексов фертильности и беременности, а так же пред- и постимплантационной гибели до показателей контрольной группы;
- уменьшение до минимума встречаемости отклонений в развитии внутренних органов (расширения желудочков головного мозга, гидронефроза и кровоизлияний в головной мозг) у плодов крыс;
- уменьшение выраженности астеничности телосложения у плодов.

3. Применение фрагмента АКТГ в отличие от ДСИП способствовало нормализации оссификации мелких костей дистальных отделов передних и задних конечностей у эмбрионов самок, длительно получавших морфин до беременности.

Заключение

Подводя итоги проведенному исследованию, следует заключить, что длительное введение морфина вызывает серьезные нарушения репродуктивной функции у самок крыс, сохраняющиеся даже после его отмены. В соответствии с имеющимися данными морфин обладает выраженным гонадотропным и эмбриотоксическим действием. Применение пептидных препаратов, таких как ДСИП и ФАКТГ способствует устранению нарушений репродуктивной функции, вызванных длительным приемом морфина.

Использованная литература

-
1. Wilson J.G., Warkany J. Methods for administering agents and detecting malformations in experimental animals // *Teratology: Principles and Techniques*. – Chicago: University of Chicago Press, 1965. – P. 262–277.
 2. Дыбан А.П., Баранов В.С., Акимова И.М. Основные методические подходы к тестированию тератогенной активности химических веществ // *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии*. – 1970. – Т.59. – № 10. – С. 89–100.
 3. Seegmiller R.E., Cook N., Goodwin K., Leishmah T. Assessment of gross fetal malformations: the modernized Wilson technique and skeletal staining // *Methods Mol. Biol.* – 2012. – Vol. 889. – P. 451–453.