

ВІДГУК

ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

на дисертаційну роботу Грабовської Софії Володимирівни «Нейрофізіологічні реакції на дію низьких доз хлорпірифосу у щурів і їх потомства», представлену на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.13 – фізіологія людини і тварин

Актуальність обраної теми. Дисертацію присвячено вивченню впливу одного з найпоширеніших фосфорорганічних інсектицидів – хлорпірифосу (ХПФ) на нейроповедінкові параметри лабораторних щурів, зокрема на рівень їхньої тривожності, дослідницьку активність, короткочасну та довготривалу пам'ять. Відомо, що фосфорорганічні пестициди широко використовуються у сільському господарстві, промисловості та навіть побуті. У зв'язку з їхньою високою токсичністю, в ряді країн їх застосування законодавчо обмежене, зокрема в побуті, однак у сільському господарстві вони залишаються однією з найбільш популярних груп інсектицидів. Фосфорорганічним пестицидам притаманна висока токсичність для тварин та людини: гострі отруєння ними призводять до важких неврологічних розладів аж до летальних наслідків, а хронічні отруєння низькими дозами можуть спочатку тривати практично безсимптомно, однак з часом викликати ураження нервової системи, послаблення когнітивних функцій, інші патологічні прояви та розвиток таких нейродегенеративних захворювань як хвороби Альцгеймера та Паркінсона, підвищення ризику виникнення в потомстві аутизму, синдрому дефіциту уваги та інших. Виходячи з вищевикладеного безсумнівний науковий інтерес і велике практичне значення мають дослідження впливу хлорпірифосу на нервові процеси. Дисертаційна робота Грабовської С.В. присвячена дослідженню впливу ХПФ на неврологічні порушення, які проявляються в аномаліях поведінки лабораторних щурів, зокрема на рівень їхньої тривожності, дослідницьку активність, короткочасну та довготривалу пам'ять як у самих інтоксикованих щурів (за умов гострого і хронічного введення), так і у їхнього

потомства. Також були досліджені деякі біохімічні та гематологічні параметри інтоксикованих тварин та їхнього потомства. Для розв'язання цієї мети автор чітко визначив етапи досліджень.

Наукова новизна, теоретичне та практичне значення отриманих

результатів дослідження. Представлена робота має важливе теоретичне й практичне значення. Вона представляє безсумнівний науковий інтерес для фахівців, що працюють в області нейрофізіології. Наукова новизна роботи полягає у тому, що уперше досліджено вплив хронічного отруєння самиць щурів низькими дозами ХПФ до запліднення на нейроповедінкові параметри їхнього потомства. З'ясовано, що хронічне введення самицям щурів низьких доз ХПФ, яке не спричиняло у них помітного зниження активності холінергази та істотних нейроповедінкових відхилень, у їхнього потомства викликало симптоми, аналогічні до проявів синдрому дефіциту уваги і гіперактивності (СДУГ) у дітей. Зокрема, потомство хронічно інтоксикованих ХПФ самиць демонструвало різке зростання рухової активності у тестах «Відкрите поле» та «Темно-світла камера», а в тесті «Екстраполяційне позбавлення» у цих тварин при поміщенні в установку практично не спостерігалось завмирань, які є характерними для інтактних щурів. Одержана в процесі роботи модель синдрому гіперактивності може бути використана для моделювання проявів синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю у дітей на тваринах. Результати дисертаційної роботи доповнюють і розширюють уявлення про токсичний вплив ФОС на організм ссавців. Практичне значення одержаних результатів полягає в тому, що на основі даних, одержаних у роботі, пропонується перегляд нормативів щодо безпечного застосування ФОС у господарській діяльності. Зокрема, з огляду на виявлені нейроповедінкові порушення у потомства інтоксикованих самиць, яке не зазнавало безпосереднього впливу ХПФ, необхідно вжити заходів для попередження потрапляння пестицидів в організм жінок дітородного віку, незалежно від того, перебувають вони у стані вагітності чи ні.

Методологічне порівняння двох модифікацій тестової установки "Відкрите поле" дозволяє зробити висновок про правомірність використання обох установок, залежно від умов конкретного дослідження, без будь-яких застерег щодо впливу форми арени на одержані результати.

Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових положень і висновків, що сформульовані в дисертації.

Результати дисертаційної роботи отримані із використанням сучасних методів патологічної фізіології. Для забезпечення достовірності основних наукових положень і висновків, сформульованих у дисертації, автором правильно обрані методологія, схеми та методи проведення експериментальних досліджень. Вони відповідають обраній темі й мають достатній обсяг. Усі дослідження супроводжувалися адекватним контролем. Висновки роботи сформульовані чітко і ясно, вони випливають з результатів власних досліджень. Робота відзначається ретельністю виконання, методично правильним рішенням проблеми. Отримані результати досліджень опрацьовані за допомогою адекватної статистичної методики, що надає їм достовірного характеру. Таким чином, результати й висновки, які викладені в дисертаційній роботі, є обґрунтованими і логічними.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Роботу виконано у лабораторії обміну речовин Інституту біології тварин НААН, в рамках наукових проектів: «Вивчити фізіолого-біохімічні особливості метаболізму у тварин під дією окремих трофічних і біогеохімічних факторів і розробити методи їх коригування», «Вивчити фізіолого-біохімічні механізми токсичної дії фосфорорганічних сполук на організм тварин».

Структура та обсяг дисертації.

Дисертаційна робота Грабовської С.В. оформлена у повній відповідності до основних вимог МОН України. Дисертаційну роботу структуровано за

класичною схемою, яка відповідає наявності вступу, огляду літератури, матеріалів і методів досліджень, результатів досліджень та їх обговорення, висновків, бібліографічного списку, який містить 151 джерел. Загальний обсяг дисертації становить 133 стор. Робота містить 13 таблиці та 26 рисунків.

У вступній частині дисертації обґрунтовано актуальність теми, мету і задачі дослідження, визначено наукову новизну, практичне значення отриманих результатів та особистий внесок здобувача в представлені розробки. Ці питання висвітлені стисло і чітко, що полегшує розуміння задуму роботи, шляхів розв'язання проблеми і основні результати.

В огляді літератури особливу увагу приділено загальній характеристиці та основ токсичності фосфорорганічних сполук, та ретельно описані фізіологічні основи їх нейротоксичності. Також висвітлені вплив низьких (субтоксичних) доз хлорпірифосу на нервову систему та особливо на потомство інтоксикованих організмів. Особливу увагу приділено різноманітним поведінковим тестам у дослідженні нейротоксичності фосфорорганічних сполук та їх вплив на нейроповедінкові параметри самиць щурів та їхнього потомства. Підсумовуючи огляд літератури, автор виділяє основні проблеми, від вирішення яких залежить прогрес в цій галузі і які склали основний зміст проведеного дослідження.

В розділі «матеріали та методи досліджень» детально описані експериментальні підходи до досліджень біохімічних та гематологічних параметрів та визначення активності холінестерази, аспартат– та аланінамінотрансфераз, лужної фосфатази, методи дослідження поведінкових реакцій експериментальних тварин. Результати власних експериментальних досліджень і статистичний аналіз отриманих даних викладено у третьому розділі дисертації. В розділі аналіз та узагальнення результатів досліджень дисертантка підбиває підсумки проведених досліджень і обґрунтовує висновки роботи, розставляє логічні акценти на найбільш вагомим аспектах проблем, що вивчались в роботі. Отримані під час роботи результати дисертантка згрупувала

у 8 висновків, які підтверджено фактичними даними, що містяться в дисертації. Крім цього кожний розділ дисертації також уміщує доречні узагальнення.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях

та авторефераті. Основні результати, наукові положення та висновки викладені в 20 опублікованих працях, із них 7 статей у фахових наукових виданнях, 13 тез доповідей у матеріалах конференцій і симпозіумів.

Опубліковані праці свідчать про повноту викладення наукових положень та висновків, сформульованих у дисертації. Автореферат повністю відображає основний зміст дисертації.

Дискусійні положення та зауваження по дисертації. Позитивно оцінюючи роботу Грабовської С.В. слід висловити деякі дискусійні питання та зауваження:

1. Як ви можете пояснити різницю в показниках «нірковій рефлекс» та «внутрішня горизонтальна активність» в різних формах тестових камер?
2. Ви досліджували біохімічні та гематологічні параметри при одноразовому введенні 15, 30 і 60 мг / кг ХПФ. Чи змінювалися вищезгадані параметри при хронічному введенні 5, 10 і 15 мг / кг ХПФ?
3. Нейротоксичність ХПФ виражається не тільки пригніченням АХЕ, але також є причиною оксидативного стресу, який може проявлятися не лише в порушенні експресії генів, аномальній зміні структури нервових і гліальних клітин, порушенні метаболізму, міжклітинної сигналізації та ін., але і наявністю едеми (набряку мозку) . У вашій роботі Ви проводили дослідження по вимірюванню індексу маси мозку після введення ХПФ?
4. Не зовсім чітко сформульовано визначення об'єкта і предмета дослідження. Об'єкт дослідження - це процес або явище, що породжує проблему, у вашому випадку - **Вплив** хронічного отруєння ХПФ, а предмет - це дослідження, яке міститься в межах об'єкта. У вашому

випадку - дослідження нейроповедінкових та морфометричних параметрів потомства інтоксикованих самиць щурів та ін.

Висловлені питання і зауваження не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи, вони мають лише дискусійний або уточнюючий характер.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам. Завершуючи оцінку роботи, хочу ще раз підкреслити її актуальність і сучасність. Всі результати, отримані в роботі, описані вперше. Дисертаційна робота **Грабовської Софії Володимирівни «Нейрофізіологічні реакції на дію низьких доз хлорпірифосу у щурів і їх потомства»** є закінченим науковим дослідженням, що має як теоретичне, так і практичне значення і відповідає вимогам п.п. 11,12 та 13 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013, № 567, а її авторка заслуговує присудження наукового ступеня кандидата біологічних наук за фахом фізіологія людини і тварин – 03.00.13.

Офіційний опонент,

доктор біологічних наук

провідний науковий співробітник сенсорної сигналізації

Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України

Півнева Т.А.

6 грудня 2017

