

Журашківська
107 / 148

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Яни Віталіївни Колянчук

«РЕПРОДУКТИВНА ТОКСИЧНІСТЬ ГЕНЕРИЧНИХ ЗРАЗКІВ СИНТЕТИЧНОГО ПІРЕТРОЇДУ ЛЯМБДА-ЦИГАЛОТРИНУ ДЛЯ ЩУРІВ W1STAR HANNOVER ПРИ ДІЇ В ПЕРІОД ГАМЕТОГЕНЕЗУ»

Представлену на здобуття наукового ступеню кандидата біологічних наук за спеціальністю 14.03.06 - токсикологія

Актуальність теми. Дисертаційна робота Я.В. Колянчук присвячена дослідженню стану репродуктивної функції в експерименті на щурах за умов впливу синтетичного піретроїду лямбда-цигалотрину (ЛЦТ) в період гаметогенезу.

Синтетичні піретроїди - це клас пестицидів, котрі використовуються для боротьби з шкідниками в сільському господарстві та в побуті. Порівняно з традиційними пестицидами, такими як органофосфати та хлорорганічні сполуки, синтетичні піретроїди виявляють високоефективну інсектицидну активність до широкого кола комах та відносно низьку гостру токсичність для ссавців та птахів. Тому піретроїди інсектициди стали все більш популярними протягом останніх десятиліть, що становить приблизно 25% світового ринку пестицидів, і створює потенційну небезпеку екологічного навантаження та загострення проблеми несприятливої дії на здоров'я. Однак, токсичність лямбда-цигалотрину для не цільових об'єктів не достатньо вивчена. Репродуктивна токсичність оригінальної молекули лямбда-цигалотрину, взагалі не вивчалась. Тому, в контексті цього, науково-практична задача дослідження впливу генеричних зразків лямбда-цигалотрину на репродуктивну функцію самців та самиць щурів Wistar Han у період гаметогенезу, є актуальною.

Наукова новизна отриманих результатів полягає в тому, що автор вперше провела ідентифікацію та характеристику небезпеки впливу шести генеричних зразків лямбда-цигалотрину на репродуктивну функцію щурів.

У умовах експерименту розкрити механізми токсичної дії лямбда-цигалотрину на процеси гаметогенезу; виявлено ендокрин-деструктивні властивості лямбда-цигалотрину, встановлено антиандрогенний ефект, що характеризується дозо-залежним порушенням процесів сперматогенезу й олігоспермією та змінами кількісного вмісту тестостерону в сироватці крові піддослідних самців. Встановлений характер незворотності антиандрогенного ефекту лямбда-цигалотрину після 10 тижнів відновного

періоду, що припускає можливість повної незворотності виявлених токсичних ефектів.

Отриманні результати є безперечно новими - вперше досліджені механізми токсичної дії лямбда-цигалотрину на процеси відтворення, суттєво доповнюють теоретично-практичні уявлення про вплив пестицидів на репродуктивну функцію.

Практичне значення роботи полягає у наданні характеристики потенційної небезпеки впливу лямбда-цигалотрину на репродуктивну функцію самців та самиць щурів. Результати дисертаційної роботи використані для оцінки потенційної небезпечності лямбда-цигалотрину для людини, при обґрунтуванні гігієнічних нормативів і регламентів безпечного застосування в сільському господарстві препаративних форм на основі діючої речовини та вирішенні питання щодо їх реєстрації в Україні.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в навчальні програми медичних та біологічних факультетів України, що підтверджено відповідними актами впроваджень.

Повнота викладу результатів в опублікованих роботах. Основні результати роботи повністю представлені в наукових публікаціях дисертантки. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 13 наукових робіт, зокрема 6 статей (2 одноосібні й 1 оглядова, що додатково відображає наукові результати дисертації), 5 з яких на сьогодні входять до переліку фахових видань, рекомендованих МОН України, 7 тез доповідей у матеріалах з'їздів, наукових симпозіумів, зокрема з міжнародною участю.

Структура і об'єм дисертації. Дисертаційна робота Колянчук Я.В. викладена на 174 сторінках та містить вступ й чотири розділи, серед яких аналітичний огляд літератури, розділ присвячений матеріалам і методам досліджень, розділ власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів досліджень, висновки, список з 242 використаних джерел літературних даних. Ілюстративний матеріал включає 21 таблицю та 47 малюнків. Оформлення дисертаційної роботи відповідає сучасним вимогам наказу МОН України №40 від 12.01.2017 р.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, що сформульовані в дисертації.

Обґрунтованість наукових положень підтверджена застосуванням адекватних та сучасних методів дослідження: генетичних, цитогенетичних, та статистичних. Основні положення роботи викладено на підставі глибокого аналізу літературних джерел та результатів власних експериментальних досліджень. Матеріали отримані та проаналізовані автором особисто. Висновки аргументовані та статистично оброблені.

Детально характеризуючи окремі розділи роботи слід зазначити таке.

У **Вступі** автором обґрунтована актуальність досліджень, сформульовані мета і задачі досліджень, показано наукову новизну і практичну значимість роботи, відображено зв'язок роботи з державними науковими програмами.

Зауважень до цього розділу роботи немає.

Розділ 1 «Огляд літератури» викладений у трьох підрозділах, присвячених репродуктивній токсичності пестицидів та методології до її дослідження; вивченню дії пестицидів як ендокринних деструкторів, що впливають на репродуктивну систему та загальній характеристиці синтетичних піретроїдів, зокрема лямбда-цигалотрину.

Слід відзначити, автор всебічно і детально проаналізувала і критично оцінила наявну інформацію світової наукової літератури.

За проведеним аналізом сучасної вітчизняної та іноземної літератури визначено проблеми і питання, які вивчені недостатньо і на які доцільно звернути увагу при плануванні наукових досліджень.

Розділ 2 «Матеріали та методи досліджень» складається з трьох підрозділів, в першому викладено дані про фізико-хімічні та токсикологічні властивості лямбда-цигалотрину, описані переваги використання біологічних моделей та умови проведення експериментів. В другому та третьому підрозділах детально описано умови та зміст методів до вивчення гонадотоксичної активності при дії на самців та самиць щурів, а саме показники стану гонад і здатність тварин до відтворення потомства (спермограму, рівень вмісту тестостерону, стан естрального циклу, тривалість і частоту кожної його стадії, індекси спарювання, зачаття, фертильності, вагітності, враховували тривалість прекоїтального інтервалу, тощо) та проілюстровані схемами дослідження та таблицями, в яких продемонстровано великий обсяг експериментальних досліджень.

Метод ідентифікації репродуктивної токсичності в експерименті на самцях і самицях щурів в умовах впливу в період гаметогенезу, викладено в достатньо повному обсязі, що гарантує проведення досліджень на сучасному науковому рівні, релевантних до досягнення поставленої мети досліджень.

Власні результати досліджень наведені у наступних розділах.

У **Розділі 3**, наведені дані, присвячені репродуктивній токсичності шести генериків лямбда-цигалотрину. Встановлено статеву чутливість до впливу тестових сполук: більш виражена системна та репродуктивна токсичність виявилася у самців щурів. Всі вивчені зразки ЛЦТ володіють пошкоджуючою дією на репродуктивну систему самців щурів в дозі 3,0 мг/кг, а п'ять на самиць (ЛЦТ2-ЛЦТ6). У самиць виявлено зниження індексів

зачаття та фертильності при впливі лямбда-цигалотрину № 3 та № 5, порушення здатності до зачаття в самиць поєднується з підвищеною доїмплантаційною загибеллю зародків та супроводжується зниженням загальної маси приплоду (ЛЦТ3), а також зниження середньої маси плодів (ЛЦТ5). Встановлена ендокрин-деструктивна властивість усіх вивчених зразків лямбда-цигалотрину, у самиць це відображається змінами естрального циклу: збільшення тривалості прогестеронзалежної стадії дієструс (ЛЦТ 2, ЛЦТ3, ЛЦТ4 та ЛЦТ 6), а також зниження тривалості естроген-залежної стадії проєструс (ЛЦТ 2 та ЛЦТ 6), що призводить до збільшення стадії еструс (ЛЦТ 2). У самців виявляється антиандроєний ефект, що характеризується олігоспермією (ЛЦТ2, ЛЦТ3, ЛЦТ4, ЛЦТ6), зниженням кількості рухливих сперматозоїдів при дії всіх сполук лямбда-цигалотрину та відносної кількості рухливих сперматозоїдів (ЛЦТ1, ЛЦТ3, ЛЦТ5, ЛЦТ6), зменшенням абсолютної маси сім'яників (ЛЦТ1) і збільшенням кількості патологічних форм сперматозоїдів (ЛЦТ6).

В дослідженні шостого зразку лямбда-цигалотрину, встановлено зниження рівня вмісту тестостерону в сироватці крові самців при впливі середньої дози. При впливі мінімальної та максимальної доз рівень тестостерону проявляє незначну тенденцію до зменшення. Не спостерігається залежності між рівнем тестостерону та параметрами сперматогенезу. Після закінчення періоду відновлення вміст тестостерону при впливі середньої дози 3,0 мг/кг залишається зниженим, а при дії доз 0,3 та 10,0 мг/кг дещо зростає та порушення процесів сперматогенезу й олігоспермія при впливі максимальної дози посилюються.

На підставі **аналізу та узагальнення результатів дослідження**, викладених у заключному розділі дисертації, показано, що синтетичний піретроїд лямбда-цигалотрин у досліджуваних умовах експерименту виявляє ендокрин-деструктивні властивості, притаманні необоротним ксеноагоністам естроєнних рецепторів із середнім ступенем активності, спричиняючи антиандроєний ефект, що характеризується порушенням процесів сперматогенезу й олігоспермією, а також зниженням вмісту тестостерону в сироватці крові піддослідних тварин. Продемонстровано, що лямбда-цигалотрин спричиняє дозозалежні порушення сперматогенезу, характерні для пошкодження клітин Сертолі та сперматогоніальної популяції гермінативних клітин. Встановлено, що характер дозозалежності токсичного ефекту лямбда-цигалотрин на сперматогенез носить лінійний характер, тоді як відповідна реакція рівня вмісту тестостерону на збільшення дози є немонотонною. Оскільки підтримка гомеостазу та адаптаційних резервів при експозиції малими дозами забезпечується узгодженою взаємодією всіх

функціональних систем організму, то встановлений характер незворотності антиандрогенного ефекту лямбда-цигалотрин впродовж 10 тижнів відновного період, дозволяє припустити можливість повної необоротності виявлених токсичних ефектів. Виходячи з цього у діапазоні вивчених доз встановлена не діюча доза (NOAEL) 0,3 мг/кг маси тіла. Визначена статеві чутливість до впливу тестових сполук: більш виражена системна та репродуктивна токсичність виявилася у самців щурів.

Матеріал дисертації викладено чітко і послідовно. Основні положення досліджень викладені в семи висновках, що логічно випливають з отриманих результатів. Висновки дисертації відповідають поставленій меті та визначеним задачам дослідження у повній мірі.

Принципових зауважень щодо проведення експериментальних досліджень, їх аналізу, інтерпретацій та висновків з них у ході рецензування роботи не виникло. Проте є декілька запитань:

1. Аналізуючи дані про вплив шести зразків лямбда-цигалотрину, Ви виявили порушення репродуктивної функції при дії всіх вивчених сполук. Чи не могли би ви виділити одного з них, як можливо більш токсичного? Чи всі шість сполук в однаковій мірі впливають на репродуктивну функцію?

2. За отриманими даними, виявляється, що більш виражену естрогеноподібну дію проявляють сполуки лямбда-цигалотрину № 3 та № 5 при впливі на самиць щурів, враховуючи чистоту зразків, чим, на Вашу думку, це обумовлене?

3. За результатами Ваших досліджень, чи потрібно переглядати допустиму добову дозу для лямбда-цигалотрину?

і зауважень:

- при якісному оформленні роботи, в тексті зустрічаються окремі технічні помилки;
- дещо перевантажене формулювання 7 завдання;
- можливо, для уточнення механізму порушення ендокринної системи, також додатково необхідно було дослідити показники вмісту інших статевих гормонів як для самців, так і для самиць.

Зроблені непринципові питання та зауваження не впливають на науково-практичну цінність роботи і не знижують позитивної оцінки дисертації в цілому.

ВИСНОВОК

Автором проведена значна науково-дослідна робота, вперше отримані результати про вплив одного із представників синтетичних піретроїдів – лямбда-цигалотрину на репродуктивну функцію щурів. Ідентифіковано та

охарактеризовано особливість токсичного впливу лямбда-цигалотрину. Вперше вивчена незворотність виявлених ефектів при впливі на самців. Показано, що всі шість сполук лямбда-цигалотрину, не залежно від чистоти діючої речовини, володіють репродуктивною токсичністю та ендокрин-деструктивними властивостями, як на самців, так і на самиць щурів.

В діапазоні вивчених доз обґрунтований недіючий рівень NOAEL лямбда-цигалотрину за репродуктивною токсичністю - 0,3 мг/кг маси тіла.

Таким чином дисертаційна робота Колянчук Яни Віталіївни «Репродуктивна токсичність генеричних зразків синтетичного піретроїду лямбда-цигалотрину для щурів Wistar Hannover при дії в період гаметогенезу» є кваліфікаційною особистою працею виконаною на сучасному рівні, яка розв'язує конкретне наукове завдання токсикології та містить наукові результати, що за своєю новизною та науково-практичним значенням відповідає вимогам п.п. 9 та 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженому постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567.

Офіційний опонент,
завідувач лабораторії токсикології
відділу фізико-хімічних, мікробіологічних
та токсиколого-гігієнічних досліджень
ДУ «Інститут громадського здоров'я
ім. О.М. Марзєєва НАМН України»,
д.б.н., професор

Томашевська Л.А.



Підпис *Л.А. Томашевська*
Завіряю Вчений секретар
Державної установи
"ІНСТИТУТУ ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я
ім. О.М. Марзєєва НАМН України"
"04" 06 2010 р. Підпис *Л.А. Томашевська*