
REZUMAT

Teza de doctorat, având titlul " OBSERVAȚII PRIVIND DISTRIBUȚIA NEUROTROFINELOR ȘI A RECEPTORILOR SPECIFICI ÎN SISTEMUL NERVOS LA PEȘTELE ZEBRĂ (*DANIO RERIO*) ADULT ȘI DINAMICA ACESTORA SUB INFLUENȚA UNOR PESTICIDE" a fost realizată în conformitate cu metodologia de redactare a unei teze de doctorat, cuprinzând două părți: cea dintâi sumarizează stadiul actual al cercetărilor pe tema de doctorat prin studierea literaturii de specialitate din domeniul tezei, urmată de partea a doua, unde sunt relatate rezultatele obținute în urma cercetărilor proprii asupra temei abordate.

Pentru redactarea tezei au fost consultate 571 de surse bibliografice din literatura de specialitate națională și internațională, iar datele prezentate au fost susținute de 95 figuri și 6 tabele.

Prima parte a tezei cuprinde trei capitole: un capitol ce descrie biologia și habitatul natural al peștelui-zebră, precum și aplicațiile acestuia în cercetare; un capitol ce descrie la nivel molecular neurotrofinele și receptorii specifici; precum și un capitol în care se tratează considerații generale privind pesticidele.

Neurotrofinele (NT), inclusiv factorul de creștere nervoasă (NGF), factorul neurotrofic derivat din creier (BDNF), neurotrofina-3 (NT-3) și neurotrofina-4/5 (NT-4/5), împreună cu receptorii lor specifici (TrkA, TrkB, TrkC și p75NTR), joacă roluri esențiale în supraviețuirea, dezvoltarea, plasticitatea și funcționarea neuronală. Așa cum este detaliat în Capitolul 2 (Neurotrofine), aceste molecule sunt fundamentale în modularea circuitelor neuronale și menținerea integrității cerebrale. Dereglările sau dezechilibrele căilor de semnalizare neurotrofinice sunt asociate cu numeroase afecțiuni neurologice și neurodegenerative, evidențiind necesitatea unor studii aprofundate asupra reglementării acestora, în special sub stresori precum toxinele din mediu.

Peștii-zebră (*Danio rerio*) au devenit un model puternic pentru investigarea mecanismelor neurotoxice datorită similitudinii genetice, fiziologice și de dezvoltare cu oamenii, așa cum este descris în detaliu în Capitolul 1 (Peștele-zebră ca organism model). Transparența embrionară, ciclul rapid de viață și delimitarea anatomică clară oferă avantaje distincte pentru intervenții experimentale precise și analize observaționale detaliate.

Utilizarea larg răspândită a pesticidelor precum deltametrina (DM), imidaclopridul (IMI) și fipronilul (FIP), documentată exhaustiv în Capitolul 3 (Pesticide), generează îngrijorări semnificative privind posibilele lor efecte neurologice adverse. Deși profilele de toxicitate ale

pesticidelor individuale sunt relativ cunoscute, expunerile combinate sau mixte reprezintă o lacună semnificativă de cunoaștere.

Prezenta cercetare, descrisă sistematic în Capitolul 4 (Design experimental), și-a propus să investigheze modul în care expunerea cronică și subcronică la aceste pesticide, individual și în combinație, influențează distribuția și dinamica expresiei neurotrofinelor și receptorilor lor în creierul peștilor-zebră adulți.

Caracterizările anatomice și histologice de bază au fost stabilite inițial în subcapitolul 5.1 (Anatomia și histologia creierului peștelui-zebră adult), oferind puncte de referință esențiale pentru interpretarea modificărilor patologice observate. Mai mult, expresia și localizarea anatomică inițială a neurotrofinelor și receptorilor acestora în creierul și retina peștelui-zebră au fost documentate meticulos prin metode avansate de hibridizare in situ, descrise în subcapitolul 5.2.

Rezultatele experimentale sunt documentate sistematic în Capitolul 5. Subcapitolul 5.3 (Evaluarea histopatologică a creierului peștilor expuși subcronic la pesticide individuale) a demonstrat modificări patologice semnificative în țesuturile neuronale, caracterizate prin degenerare neuronală, vacuolizare, glioză și deteriorare vasculară.

Printre expunerile individuale, FIP a cauzat cele mai severe efecte neurotoxice, urmat de DM și IMI, indicând profiluri distincte de neurotoxicitate. Notabil, subcapitolul 5.4 (Evaluarea histopatologică a creierului peștilor expuși subcronic la combinații de pesticide) a relevat amplificări substanțiale ale răspunsurilor neuropatologice în scenarii de expunere binară și ternară, subliniind efecte sinergice pronunțate.

Implicațiile comportamentale descrise în subcapitolul 5.5 (Evaluarea comportamentului peștilor după expunerea subcronică la pesticide) au confirmat efecte neurotoxice semnificative, evidențiind perturbări substanțiale ale comportamentului locomotor și accentuarea anxietății. Aceste tulburări comportamentale au fost intensificate semnificativ la grupurile expuse la combinații de pesticide, subliniind riscul neurologic amplificat generat de expunerile multiple simultane.

Analizele moleculare prezentate în subcapitolul 5.6 (Expresia genelor neurotrofinelor și receptorilor acestora, supra- sau sub-regulate) au oferit o descriere detaliată a perturbărilor din căile de semnalizare neurotrofinice. Studiile PCR cantitative și de hibridizare in situ au relevat o subreglare marcantă a axelor-cheie, inclusiv BDNF-TrkB și NGF-TrkA, corelate puternic cu modificările comportamentale și histopatologice observate. În schimb, căile NT-3-TrkC și NT-4/5-TrkB au arătat o vulnerabilitate moderată, sugerând susceptibilități diferențiate printre axele neurotrofinice.

În Capitolul 6 (Discuții), subcapitolul 6.1 (Modificări ale căilor neurotrofinice între tratamente) a furnizat o comparație amplă a constatărilor cu literatura științifică existentă. Subcapitolul 6.2 (Răspunsuri neurotrofice compensatorii vs. decompensatorii) a explorat răspunsurile neuronale adaptative versus maladaptative la perturbările neurotrofinice.

Subcapitolul 6.3 (Legături între semnalele moleculare, modificările histopatologice și comportamentale) a sintetizat perspective integrative, demonstrând coerența și robustețea rezultatelor observate. Subcapitolul 6.4 (Comparație cu literatura existentă și contextualizare) a

plasat sistematic aceste constatări în contextul mai larg al toxicologiei de reglementare și sănătății mediului.

Capitolul 7 (Concluzii) a integrat și contextualizat constatările comprehensive, subliniind implicațiile semnificative pentru sănătatea ecologică și siguranța publică.