

Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0824U002376

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 01-07-2024

Статус: Запланована

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Хатіб Іхаб --

2. Ihab Khatib

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор філософії

Шифр наукової спеціальності: 091

Назва наукової спеціальності: Біологія

Галузь / галузі знань: біологія

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: 091 Біологія

Дата захисту:

Спеціальність за освітою: Стоматологія

Місце роботи здобувача:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Сектор науки: Не застосовується

III. Відомості про дисертацію

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): 6321

Повне найменування юридичної особи: Тернопільський національний педагогічний університет імені Володимира Гнатюка

Код за ЄДРПОУ: 02125544

Місцезнаходження: вул. М. Кривоноса, буд. 2, Тернопіль, Тернопільський р-н., 46027, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Університетський

IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

Повне найменування юридичної особи: Тернопільський національний педагогічний університет імені Володимира Гнатюка

Код за ЄДРПОУ: 02125544

Місцезнаходження: вул. М. Кривоноса, буд. 2, Тернопіль, Тернопільський р-н., 46027, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Університетський

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 34, 34.33, 34.01, 34.03

Тема дисертації:

1. Фізіолого-біохімічні механізми адаптації коропових риб на прикладі *Danio rerio* до впливу органофосфатних та триазинових пестицидів
2. Physiological and biochemical adaptation mechanisms of cyprinids to the effects of organophosphate and triazine pesticides on the example of *Danio rerio*.

Реферат:

1. Органофосфатні та триазинові пестициди (включаючи інсектициди, такі як хлорпірифос, і гербіциди, такі як раундап та тербутилзин) є широко використовуваними агрохімікатами (Yang et al., 2020a), метаболіти яких все частіше виявляються у зразках поверхневих вод як поокремо так і в суміші, що ускладнює передбачення ефектів їх впливу на живі організми (Albuquerque et al., 2016; Alvarez et al., 2019; Barata et al., 2006). Маючи здатність до акумуляції у живих організмах, пестициди, перебуваючи навіть у незначних концентраціях у

товщі води або донних відкладеннях, можуть накопичуватися в тканинах риб (Olsvik et al., 2019), викликаючи при цьому істотні порушення молекулярних та біохімічних процесів з подальшою їх проекцією на організменний та популяційний рівень, що, у віддаленій перспективі, може викликати зменшення чисельності популяцій, і відтак, і біорізноманіття в цілому. Риба даніо *Danio rerio* (Hamilton, 1822) широко використовується як модель у біомедичних та екотоксикологічних дослідженнях (Hollert and Keiter, 2015), у зв'язку з чим її генетика, фізіологія та розвиток добре вивчені. Саме це спонукало нас використати *D. rerio* як модельний вид для оцінки біологічних ефектів і молекулярних механізмів токсичності широко використовуваних та детектованих у середовищі пестицидів (раундапу, хлорпірифосу, малатіону та тербутилазину) та їх сумішей. Незважаючи на те, що використані нами концентрації фосфорорганічних (раундап: 15 мкг/л та 500 мкг/л; хлорпірифос: 0,1 мкг/л та 3,0 мкг/л; малатіон: 5 мкг/л та 50 мкг/л) та триазинового (тербутилазин: 2 мкг/л та 30 мкг/л) гербіцидів та інсектицидів були значно нижчі, ніж зазвичай використовувані в екотоксикологічних експериментах, та відповідали їх фоновому вмісту у водоймах, ми виявили палітру деструктивних змін на молекулярному та клітинному рівнях у даніо, які за умов хронічного впливу, очевидно, можуть мати незворотні наслідки на стан організму та призводити до загибелі особин. Встановлено роль оксидативного стресу як важливого токсичного механізму та клітинної відповіді за впливу раундапу (гліфосат), хлорпірифосу та їх сумішей в екологічно реальних концентраціях. Досліджувані пестициди та їх суміші викликали у даніо пригнічення антиоксидантів, надлишкове вироблення активних форм кисню, накопичення продуктів перекисного окиснення ліпідів і підвищений рівень фрагментації ДНК. Хлорпірифос був значно токсичнішим, ніж раундап, і додатково викликав нітрозативний і карбонільний стрес. У групах тербутилазину і малатіону ознаки окисного стресу поєднувалися із порівняно більш інтенсивними процесами апоптозу та аутофагії, що забезпечує в експонованих тварин більш ефективне виведення продуктів окисного ушкодження, зокрема фрагментованих молекул ДНК. Досліджувані нами пестициди проявляли помірні ознаки ендокрин-дизруптивної дії. Найбільш істотними докази ендокринних порушень, спричинених пестицидами, були за сумісного впливу тербутилазину і малатіону, однак обмежувалися вітелогенезом та гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковою віссю. Зважаючи на приналежність тербутилазину до класу хлоротриазинів, до яких належить атразин (відомий ендокрин-дизраптор) відсутність істотних розладів гормонального дзеркала вказує на переваги його використання, як замісника атразину. Пошкодження мітохондрій та лізосом можна віднести до неспецифічних ознак впливу досліджуваних фосфорорганічних пестицидів та тербутилазину, які, в свою чергу, створюють передумови до метаболічних розладів та енергодефіциту. Комбіновані ефекти досліджуваних пестицидів для смугастого даніо мали характер антагонізму. Логічно припустити, що в таких випадках ефекти поокремних пестицидів, які входять до складу сумішей, можна спрогнозувати на основі окремих ефектів більш токсичного пестициду. Для хлорпірифосу це відповідає дійсності, однак у випадку тербутилазину та його поєднання з малатіоном призводить до виникнення ознак, які не були характерні для індивідуальної їх дії. Тому навіть якщо моніторинг більш токсичних пестицидів (таких як хлорпірифос) може бути виправданим, коли ресурси обмежені, майбутні оцінки токсичності пестицидних сумішей на основі біологічного аналізу необхідні для покращення оцінки ризику для навколишнього середовища та здоров'я, зосереджуючись на найбільш релевантних біомаркерах, такі як окислювальний стрес, гепато- та нейротоксичність. На підставі застосування методів машинного навчання нами вперше визначено мінімальний набір показників для оцінки ризиків пестицидного забруднення для нецільових організмів, який включає на першому етапі показники імунної системи (IgM), ендокринних розладів (вітелогенін Vtg), репарації ДНК (RAD51) та цитотоксичності (LDH), з подальшою деталізацією оцінки стану організму на підставі визначення показників окисного стресу (ТБК-АП, Nrf2, загальної антиоксидантної здатності, GSSG), стрес-гормону кортизолу та ключового ензиму апоптозу Cas3.

2. Organophosphate and triazine pesticides (including insecticides such as chlorpyrifos and herbicides such as roundup and terbutylazine) are widely used agrochemicals (Yang et al., 2020). Their metabolites are being increasingly detected in surface water samples, both separately and in mixtures, making it difficult to predict the exposure effect for living organisms (Albuquerque et al., 2016; Alvarez et al., 2019; Barata et al., 2006). Pesticides,

given their ability to stockpile in living organisms, can accumulate in fish tissues even when being in low concentrations in the water column or sediments (Olsvik et al., 2019), which causes significant disruption of molecular and biochemical processes in fish. Subsequently, this projects on the organism and population levels, which in the long term can cause a decrease in population size and, consequently, shrink biodiversity in general. *Danio rerio* fish (Hamilton, 1822) is widely used as a model organism in biomedical and ecotoxicological research (Hollert and Keiter, 2015), hence its genetics, physiology and development are well understood. Therefore, we use *D. rerio* as a model organism to assess the biological effects and molecular mechanisms of toxicity of commonly used and detected pesticides (roundup, chlorpyrifos, malathion and terbuthylazine) and their mixtures. Despite the fact that the chosen concentrations (Roundup: 15 and 500 µg/l; chlorpyrifos: 0.1 and 3.0 µg/l; malathion: 5 and 50 µg/l) and triazine (terbutylazine: 2 and 30 µg/l) of organophosphate herbicides and insecticides were significantly lower than those commonly used in ecotoxicological experiments and corresponded to their background levels in water bodies, we found a palette of destructive changes at the molecular and cellular levels in the carp fish *Danio*, related to oxidative stress, endocrine disorders, immuno- and cytotoxicity, which, under conditions of chronic exposure, can obviously have irreversible effects on the body systems and lead even to death. We established the role of oxidative stress as an important toxic mechanism and cellular response under the influence of Roundup (glyphosate), chlorpyrifos and their mixtures in ecologically real concentrations. The researched pesticides and their mixtures caused inhibition of antioxidants, excessive production of reactive oxygen species, accumulation of lipid peroxidation products and increased DNA fragmentation. Chlorpyrifos was significantly more toxic than Roundup and additionally caused nitrosative and carbonyl stress. In groups of terbuthylazine and malathion, the signs of oxidative stress were combined with relatively more intensive processes of apoptosis and autophagy, which ensured more efficient removal of oxidative damage products, particularly of fragmented DNA molecules, in the animals exposed thereto. The pesticides we studied demonstrated moderate signs of endocrine disrupting effects. The most significant evidence of pesticide-induced endocrine disruption was observed in the case of combined exposure to terbuthylazine and malathion, but was limited to vitellogenesis and the HPA axis. Given terbuthylazine's belonging to the chlorotriazine class, which includes atrazine, a known endocrine disruptor, the absence of significant hormone mirror disorders indicates the advantages of using terbuthylazine as an atrazine substitute. The damage to mitochondria and lysosomes can be attributed to nonspecific signs of exposure to organophosphate pesticides and terbuthylazine, which, in turn, create prerequisites for metabolic partitioning and energy deficit. The combined effects of the studied pesticides on *D. rerio* were antagonistic. In such cases, the effects of individual pesticides in mixtures can be predicted on the basis of the individual effects of the more toxic pesticide. This is true for chlorpyrifos, but in the case of terbuthylazine and its combination with malathion, the resulting symptoms are not characteristic of the individual effects of the chemicals. Even though monitoring of more toxic pesticides (such as chlorpyrifos) might be justified in limitation of resources, future bioassays of toxicity of pesticide mixtures will improve environmental and health risk assessment by focusing on the most relevant biomarkers, such as oxidative stress, hepatotoxicity and neurotoxicity. By using machine learning methods, we identified an optimal set of biomarkers, that includes immune indicators (IgM), indicators of endocrine disorders (vitellogenin Vtg), indicators of DNA repair (RAD51) and cytotoxicity indicators (LDH), to evaluate the risks of pesticide exposure of non-target organisms and to assess the organism through determination of oxidative stress indicators (TBA-AP, Nrf2, total antioxidant capacity, GSSG), stress hormone cortisol and the key apoptosis enzyme Cas3.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки: Раціональне природокористування

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності: Не застосовується

Підсумки дослідження: Теоретичне узагальнення і вирішення важливої наукової проблеми

Публікації:

- Khatib I., Horyn O., Bodnar O., Lushchak O., Rychter P., Falfushynska H. Molecular and Biochemical Evidence of the Toxic Effects of Terbutylazine and Malathion in Zebrafish. *Animals*. 2023, 13, pp 1029.
- Khatib I., Rychter P., Falfushynska H. Pesticide Pollution: Detrimental Outcomes and Possible Mechanisms of Fish Exposure to Common Organophosphates and Triazines. *J. Xenobiot*. 2022, 12, pp 236-265.
- Falfushynska H., Khatib I., Kasianchuk N., Lushchak O., Horyn O., Sokolova I. Toxic Effects and Mechanisms of Common Pesticides (Roundup and Chlorpyrifos) and their Mixtures in a Zebrafish Model (*Danio Rerio*). *Sci Total Environ*. 2022, 10 (833): 155236.
- Bodnar O., Horyn O., Khatib I., Falfushynska H. Multibiomarker Assessment in Zebrafish *Danio Rerio* after the Effects of Malathion and Chlorpyrifos. *Toxicol. Environ. Health Sci*. 2021, 13, pp 165-174.
- Боднар О. І., Хатіб І., Горин О. І., Сорока О. В., Німко Х. І., Чернік І. В., Ковальська Г. Б. Фальфушинська Г. І. Прояви окисного стресу та метаболічних порушень у *Danio rerio* за дії фосфоорганічних пестицидів. *Наук. зап. Терноп. нац. пед. ун-ту. Сер. Біол*. 2021, № 3-4 (82). С. 43-49.
- Горин О. І., Хатіб І., Ковальська Г.Б., Познанський Д. В., Чернік І. В., Боднар О. І. Вплив екологічно реальних та субтоксичних концентрацій малатіону на нетаргетні організми (на прикладі *Danio Rerio*). *Екологічні науки*. 2022, № 4 (43). С. 208-213.
- Боднар О. І., Сенько С. В., Осипенко І. О., Хатіб І., Касянчук Н. М., Фальфушинська Г. І. Вивчення ефективності хлорели щодо зменшення цитотоксичних проявів у смугастого данію за впливу органофосфатних пестицидів. *Наук. зап. Терноп. нац. пед. ун-ту. Сер. Біол*. 2020, № 3-4 (80). С. 62-72.

Наукова (науково-технічна) продукція:

Соціально-економічна спрямованість:

Охоронні документи на ОПВ:

Впровадження результатів дисертації: Впроваджено

Зв'язок з науковими темами:

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Боднар Оксана Ігорівна

2. Igorivna B. Oksana

Кваліфікація: д. б. н., професор, 03.00.04

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Тернопільський національний педагогічний університет імені Володимира Гнатюка

Код за ЄДРПОУ: 02125544

Місцезнаходження: вул. М. Кривоноса, буд. 2, Тернопіль, Тернопільський р-н., 46027, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Університетський

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Курбатова Інна Миколаївна
2. Inna M. Kurbatova

Кваліфікація: д. б. н., професор, 03.00.04

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-7333-7371

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Національний університет біоресурсів і природокористування України

Код за ЄДРПОУ: 00493706

Місцезнаходження: вул. Героїв Оборони, буд. 15, Київ, 03041, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Університетський

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Коновець Ігор Миколайович
2. Igor Konovets

Кваліфікація: к. б. н., старший науковий співробітник, 03.00.04, 03.00.17

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-4234-5026

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Інститут гідробіології Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417029

Місцезнаходження: проспект Героїв Сталінграда, буд. 12, Київ, 04210, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Академічний

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Петров Роман Вікторович
2. Roman V. Petrov

Кваліфікація: д. вет. н., професор, 16.00.03

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-6252-7965

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Сумський національний аграрний університет

Код за ЄДРПОУ: 04718013

Місцезнаходження: вул. Герасима Кондратьєва, буд. 160, Суми, Сумський р-н., 40021, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Сектор науки: Університетський

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Хоменчук Володимир Олександрович

2. Volodymyr O. Khomenchuk

Кваліфікація: к. б. н., доц., 03.00.10

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-3349-046X

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Тернопільський національний педагогічний університет імені Володимира Гнатюка

Код за ЄДРПОУ: 02125544

Місцезнаходження: вул. М. Кривоноса, буд. 2, Тернопіль, Тернопільський р-н., 46027, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Університетський

VIII. Заключні відомості

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові
голови ради**

Курант Володимир Зіновійович

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові
головуючого на засіданні**

Курант Володимир Зіновійович

**Відповідальний за підготовку
облікових документів**

Любінецька Марія Ігорівна

Реєстратор

УкрІНТЕІ

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є
відповідальним за реєстрацію наукової
діяльності**



Юрченко Тетяна Анатоліївна