

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

комиссии Диссертационного совета 24.1.176.01 по предварительному рассмотрению диссертации Якуповой Татьяны Георгиевны на тему «Экспериментальное обоснование применения комплексных соединений оксиметилурацила для профилактики токсических эффектов акриламида», представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.4. Медицина труда (биологические науки).

Комиссия из членов диссертационного совета 24.1.176.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф.Измерова» Минобрнауки России в составе председателя:

Фесенко Марины Александровны, доктора медицинских наук, заведующий лабораторией профилактики нарушений репродуктивного здоровья работников отдела по изучению гигиенических проблем в медицине труда Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова», и членов комиссии:

Сааркоппель Людмилы Мейнхардовны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей отделением заболеваний нервной и скелетно-мышечной систем клинического отдела профессиональных и производственно обусловленных заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова»

Крючковой Елены Николаевны, доктора биологических наук., ведущего научного сотрудника отделения лабораторной диагностики Федерального бюджетного учреждения науки «Федерального научного центра гигиены им. Ф. Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора провела предварительное рассмотрение диссертации и пришла к следующему заключению:

Представленная диссертация по специальности 3.2.4. Медицина труда соответствует профилю Диссертационного совета 24.1.176.01 и критериям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 в ред. от 25.01.2024 г. «О порядке присуждения ученых степеней», необходимым для допуска диссертации к защите, поскольку посвящена оценке эффективности соединений оксиметилурацила в профилактике токсического действия акриламида.

В работе было проведено исследование соединений оксиметилурацила с

аскорбиновой кислотой, сукцинатом натрия и ацетилцистеином в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Сравнительный анализ которых позволил определить наиболее эффективный комплекс для профилактической коррекции токсических нарушений и обосновать его дальнейшее доклиническое изучение.

Исследование выполнено в рамках отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора на 2021–2025 годы «Научное обоснование национальной системы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия, управления рисками здоровью и повышения качества жизни населения России», в соответствии с тематикой НИОКТР № 121062100058-8 «Научное обоснование подходов к оценке токсического действия ксенобиотиков на основе клеточных технологий и модельных объектов».

Целью исследования стало научное обоснование эффективности применения комплексных соединений оксиметилурацила с аскорбиновой кислотой, сукцинатом натрия и ацетилцистеином в экспериментах *in vitro* и *in vivo* в системе профилактических мероприятий.

В соответствии с поставленной целью автором были выполнены исследования по решению следующих **задач**.

Определены параметры цитотоксического действия акриламида *in vitro* по показателям клеточной жизнеспособности в зависимости от дозы и длительности экспозиции.

Оценена выраженность повреждения ДНК при воздействии акриламида в условиях *in vitro* методом «ДНК-комет».

Охарактеризовано токсическое действие акриламида в эксперименте *in vivo* при острой, подострой и хронической интоксикации на основании совокупности лабораторных показателей и морфофункциональных критериев поражения органов-мишеней.

Определены изменения кратности экспрессии генов, включая гены антиоксидантной защиты (Nfe2l2, Sod1, Hmox1, Nqo1), II фазы детоксикации и глутатион-зависимых ферментов (Gclc, Gstml, Gstpl, Gstt1), регуляции клеточного цикла при ДНК-повреждении (Chek1) и путей клеточной гибели (Casp7, Ripk1), при различных режимах воздействия.

Проведена сравнительная оценка эффективности применения вновь синтезированных комплексных соединений оксиметилурацила с аскорбиновой кислотой, сукцинатом натрия и ацетилцистеином для минимизации неблагоприятных эффектов акриламида.

Исследование включало следующие этапы:

- на **подготовительном этапе** изучался цитотоксический эффект на культуре клеток гепатоцитов мыши *in vitro*;

- на втором этапе проводилось исследование внутриклеточных окислительно-восстановительных изменений на культуре клеток IAR-2-методом НуPer;

- третий этап включал экспериментальное моделирование повреждения ДНК при воздействии акриламида *in vitro*;

- четвертый этап состоял из проведения экспериментов на животных моделях, для оценки системных эффектов острого, подострого и хронического воздействия акриламида;

заключительный этап работы включал разработку и апробацию профилактических стратегий.

Научная новизна работы заключается в том, что впервые дана комплексная характеристика повреждающего действия акриламида в экспериментальных моделях *in vitro* и *in vivo* при различных режимах воздействия, включая хроническую экспозицию, что позволило описать стадийность и политропность токсического ответа. Получены новые сведения о длительном воздействии низких концентраций акриламида: установлено накопление повреждений ДНК и формирование устойчивых изменений в системах антиоксидантной защиты и детоксикации, отражающих адаптационно патологические перестройки. Впервые экспериментально обоснована информативность молекулярно генетической панели (Nfe2l2, Sod1, Hmox1, Nqo1, Gclc, Gstm1, Gstp1, Gstt1, Chek1, Casp7, Ripk1) как совокупности ранних маркеров токсического действия акриламида, демонстрирующих вовлечение ключевых защитных и регуляторных систем на ранних этапах интоксикации. В экспериментальных условиях оценена эффективность профилактических подходов на основе производных оксиметилурацила; впервые показано, что наиболее выраженный защитный эффект по комплексу биохимических, гематологических, морфофункциональных и молекулярно генетических параметров обеспечивает комбинация оксиметилурацила с ацетилцистеином, что обосновывает её приоритетность для дальнейших доклинических исследований.

Теоретическая и практическая значимость : автором убедительно показано, что акриламидная интоксикация - это многоуровневый патологический процесс, ключевыми механизмами которого являются: оксидативный стресс, повреждение ДНК, нарушения глутатион-зависимой детоксикации, дисрегуляция клеточного цикла и активация путей клеточной гибели. Обосновано использование акриламида в качестве адекватной экспериментальной модели для изучения химически индуцированного поражения органов мишеней под действием промышленных ксенобиотиков.

Установлены дозо- и времязависимые закономерности цитотоксичности акриламида в системе *in vitro* и оценка повреждения ДНК в условиях *in vitro* методом ДНК-комет. Важным вкладом является идентификация группы информативных молекулярных маркеров токсического ответа, пригодных для применения в дальнейших экспериментальных разработках по ранней диагностике неблагоприятного действия акриламида. Выбран комплекс оксиметилурацила с ацетилцистеином как наиболее перспективное средство профилактики акриламид- индуцированных нарушений - на основании клеточных, молекулярно-генетических, гематологических, биохимических, поведенческих и морфологических показателей состояния организма.

Цель и задачи исследовательской работы соответствуют содержанию глав диссертации, использованные методы адекватны поставленным задачам. Научные положения и выводы, сформулированные автором, обоснованы корректно. Материалы исследования базируются на открытых, проверяемых источниках. Достоверность результатов проведенных исследований определяется достаточным объемом репрезентативных данных (в исследовании задействовано 120 аутбредных белых крыс), применением современных методов исследования и статистической обработки данных, признанных мировым научным сообществом. Выводы, научная новизна сформулированные в диссертационной работе аргументированы и подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленным иллюстрированным материалом. Личный вклад автора заключается в сборе и обработке эмпирического материала, использованного для обоснования основных положений работы, превышает 90%, обобщение и анализ исследовательских данных выполнены полностью автором самостоятельно.

Результаты диссертационной работы использованы при подготовке патента РФ на изобретение № 2843373 «Способ определения дозы перорального поступления акриламида у крыс» от 30 октября 2024 г. Полученные данные могут быть использованы при разработке экспериментально обоснованных подходов к профилактике токсических эффектов химических факторов производственной среды, а также при подготовке специалистов в области токсикологии, медицины труда и молекулярной медицины.

Основные результаты диссертационной работы обсуждены на ряде научных мероприятий: Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием «Здоровая среда» (Уфа, 2023, 2024, 2026), 88-й, 89-й, 90-й и 91-й Всероссийских научных конференциях студентов и молодых ученых с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2024–2026), Всероссийской научно-практической

конференции «Актуальные вопросы гигиены и профилактики» (Новосибирск, 2024), Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы гигиены и профпатологии» (Санкт-Петербург, 2024), Всероссийской научнопрактической конференции с международным участием «Актуальные вопросы 11 гигиены, медицины труда и токсикологии» (Уфа, 2025), а также Всероссийской научно-практической интернет-конференции «Экология человека в фокусе национальных целей развития Российской Федерации» (Нижний Новгород, 2025).

Диссертация построена традиционно, изложена на 180 страницах машинописного текста, иллюстрирована 15 таблицами и 70 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, списка сокращений. Библиографический список содержит 137 источников, в т.ч. 95 отечественных и 42 зарубежных.

Проверочная система «Антиплагиат» показала, что в диссертационной работе Якуповой Т.Г. 80,05% оригинального текста (дата проверки 01.09.2026 г.).

Вышеизложенное позволяет сделать вывод, что диссертационная работа Якуповой Т.Г. соответствует следующим пунктам паспорта специальности 3.2.4. Медицина труда:

- п. 1 «Механизмы воздействия факторов рабочей (производственной) среды и трудового процесса на функциональное состояние человека и его здоровье с целью установления причинно-следственных связей на основе комплексных исследований»;
- п.3 «Теоретические основы и практические приложения оценки и управления профессиональными рисками при воздействии факторов рабочей среды и трудового процесса»;
- п. 8 «Научное обоснование принципов и разработка практических подходов к сохранению и укреплению здоровья и работоспособности, обеспечению профессионального долголетия и продления жизни, профилактики профессиональных и производственно обусловленных заболеваний»;

Заключение:

Диссертационная работа Якуповой Татьяны Георгиевны на тему **«Экспериментальное обоснование применения комплексных соединений оксиметилурацила для профилактики токсических эффектов акриламида»** на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.4. Медицина труда (биологические науки) соответствует профилю

Диссертационного совета 24.1.176.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова» и может быть представлена к защите.

В качестве **ведущей организации**, дающей отзыв о научно-практической значимости работы (диссертации) рекомендуется (с ее согласия):

- Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

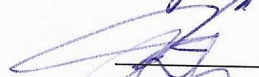
В качестве официальных оппонентов рекомендуются (с их согласия):

- **Хамидулина Халидя Хизбулаевна**, доктор медицинских наук, руководитель Научно-исследовательского аналитического центра РПОХБВ Федерального бюджетного научного учреждения «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека,
- **Савченко Олег Андреевич**, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела токсикологии с санитарно-химической лабораторией Федерального бюджетного учреждения науки «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Председатель комиссии:

 д.м.н. Фесенко М.А.

Члены комиссии:

 д.м.н., профессор Сааркоппель Л.М.

 д.б.н. Крючкова Е.Н.

17.09.2026г.

