



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ
И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА**

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
«УФИМСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
МЕДИЦИНЫ ТРУДА И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»
(ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека»)**

улица Степана Кувыкина, дом 94, город Уфа,
Республика Башкортостан, Российская Федерация, 450106
Тел. (347) 255-19-57, 255-56-84, тел./факс (347) 255-57-03

E-mail: fbun@uniimtech.ru, сайт: uniim.rospotrebnadzor.ru
ОКПО 01966934, ОГРН 1030203900902, ИНН 0274022366, КПП 027401001

06.08.2026 № 02-50-04/05-733-2026

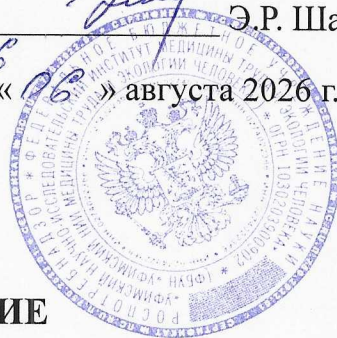
На № _____

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального
бюджетного учреждения науки
«Уфимский научно-
исследовательский институт
медицины труда и экологии
человека», к.м.н.

Э.Р. Шайхлисламова

« 06 » августа 2026 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федерального бюджетного учреждения науки «Уфимский научно-
исследовательский институт медицины труда и экологии человека»**

Диссертация «Экспериментальное обоснование применения комплексных соединений оксиметилурацила для профилактики токсических эффектов акриламида» выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека» (ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека»).

В период подготовки диссертации соискатель Якупова Татьяна Георгиевна работала в должности младшего научного сотрудника лаборатории генетики отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных в Федеральном бюджетном учреждении науки «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека».

В 2015 г. Якупова Т.Г. окончила биологический факультет Башкирского государственного университета по специальности «биология». В 2021 г. закончила аспирантуру по специальности «гигиена».

Кандидатские экзамены сданы в полном объёме, что подтверждается представленными документами. Справка № 782 о сдаче кандидатского экзамена по специальности «Медицина труда» выдана 03 июня 2024 года ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова». Удостоверение № 01-24, выданное ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», подтверждает сдачу кандидатских экзаменов по дисциплинам «История и философия науки» по отрасли «Биологические науки» и «Иностранный язык» – английский язык.

Научный руководитель: к.м.н., Каримов Д.О. – заведующий отделом токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных Федерального бюджетного учреждения науки «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека».

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность темы исследования

На сегодняшний день химическая отрасль остается одной из стратегически значимых и одновременно профессионально опасных сфер промышленности, поскольку труд работников химических производств нередко связан с воздействием комплекса вредных производственных факторов. Несмотря на совершенствование технологических процессов, автоматизацию и развитие систем производственного контроля, сохраняется риск контакта с многокомпонентными смесями химических веществ, обладающих различными механизмами биологического действия. Особую значимость имеют промышленные ксенобиотики, способные вызывать не только острые токсические реакции, но и отсроченные субклинические

нарушения, затрагивающие клеточные, метаболические, молекулярно-генетические и органные механизмы регуляции.

К числу таких соединений относится акриламид, широко применяемый в производстве полимеров, акриламидсодержащих соединений, акрилатов и других материалов. Акриламид способен поступать в организм различными путями, быстро распределяться в тканях и метаболизироваться с образованием реакционноспособного глицидамида. Его токсическое действие носит многоуровневый характер и включает нейротоксические, генотоксические, гепатотоксические, нефротоксические, иммунотоксические и репродуктивные неблагоприятные эффекты, что определяет высокую значимость данного соединения как объекта экспериментального токсикологического изучения.

Несмотря на наличие сведений о неблагоприятном действии акриламида, остаются недостаточно изученными вопросы стадийности токсического ответа при различных режимах воздействия, особенностей хронического малодозового действия, накопления повреждений ДНК, а также вовлечения систем антиоксидантной защиты, глутатион-зависимой детоксикации, регуляции клеточного цикла и программируемой клеточной гибели. Особую актуальность приобретает поиск ранних молекулярно-генетических маркеров токсического ответа, позволяющих выявлять начальные признаки повреждения до формирования выраженных морфологических и функциональных нарушений.

В связи с многофакторным характером акриламид-индуцированного повреждения актуальным является не только изучение механизмов его токсического действия, но и разработка научно обоснованных подходов для профилактики его токсических эффектов. Перспективным направлением в этом отношении является исследование новых комплексных соединений оксиметилурацила, обладающих потенциальными цитопротекторными, антиоксидантными и метаболически направленными свойствами. Таким образом, экспериментальное обоснование применения комплексных

соединений оксиметилурацила для профилактики токсических эффектов акриламида представляет актуальную научно-практическую задачу.

Научная новизна

Впервые дана комплексная характеристика повреждающего действия акриламида как промышленно значимого ксенобиотика в моделях *in vitro* и *in vivo* при различных режимах воздействия, включая хроническое. Показано, что токсический ответ на акриламид носит стадийный и плеiotропный характер и включает цитотоксические, оксидативные, метаболические и молекулярно-регуляторные нарушения.

Получены новые данные о длительном воздействии низких концентраций акриламида: такое воздействие сопровождается накоплением повреждений ДНК и стойкой перестройкой клеточных систем антиоксидантной защиты и детоксикации, что расширяет представления о механизмах хронического малодозового действия химических факторов, имеющих значение для медицины труда.

Экспериментально обоснована высокая информативность молекулярно-генетических показателей экспрессии генов *Nfe2l2*, *Sod1*, *Hmox1*, *Nqo1*, *Gclc*, *Gstm1*, *Gstp1*, *Gstt1*, *Chek1*, *Casp7* и *Ripk1* как ранних маркеров токсического ответа на воздействие акриламида. Показано, что молекулярные сдвиги формируются на ранних этапах интоксикации и отражают вовлечение систем антиоксидантной защиты, детоксикации, регуляции клеточного цикла и клеточной гибели.

Оценена эффективность профилактики токсических эффектов на основе экспериментальных исследований акриламидной интоксикации с применением оригинальных производных оксиметилурацила. Показано, что среди исследованных соединений наиболее выраженный профилактический эффект по совокупности биохимических, гематологических, морфофункциональных и молекулярно-генетических показателей обеспечивает комплекс оксиметилурацила с ацетилцистеином, что позволяет

рассматривать его как наиболее обоснованный кандидат для дальнейшего доклинического изучения.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Теоретическая значимость работы заключается в расширении представлений о патогенезе акриламидной интоксикации как многоуровневого токсического процесса, реализованного посредством вовлечения механизмов оксидативного стресса, повреждения ДНК, нарушений глутатион-зависимой детоксикации, молекулярной регуляции клеточного цикла и путей клеточной гибели. Полученные результаты углубляют существующие представления о закономерностях формирования токсического ответа при воздействии промышленных ксенобиотиков и позволяют рассматривать акриламид как адекватную экспериментальную модель для изучения механизмов химически индуцированного повреждения органов-мишеней.

Теоретическое значение имеют установленные в работе дозо- и времязависимые закономерности цитотоксического действия акриламида условиях *in vitro* и оценка повреждения ДНК в условиях *in vitro* методом ДНК-комет, а также выявленные особенности раннего перекисного ответа и его модификации под влиянием оксиметилурацила. Показано, что выраженность повреждения определяется не только величиной токсической нагрузки, но и длительностью экспозиции, причем продолжительное воздействие даже низких концентраций акриламида сопровождается накоплением значимых повреждений ДНК.

Установлены изменения экспрессии генов, характеризующих состояние антиоксидантной защиты, детоксикационных систем, регуляции клеточного цикла и клеточной гибели, что обосновывает их использование для углубленного изучения токсического действия промышленных химических факторов.

Практическая значимость исследования заключается в экспериментальном обосновании комплексного подхода к ранней оценке

токсического действия ксенобиотика, на примере акриламида, с использованием клеточных, биохимических, гематологических, поведенческих, морфологических и молекулярно-генетических показателей состояния организма.

Определена группа наиболее информативных ранних молекулярных маркеров токсического ответа, которая может быть использована в дальнейших экспериментальных и трансляционных исследованиях при разработке подходов к ранней оценке неблагоприятного действия промышленно значимых ксенобиотиков и совершенствовании систем биомониторинга.

Практическое значение имеет сравнительная характеристика исследованных соединений МГ-1, МГ-2 и МГ-10. Установлено, что по совокупности лабораторных, морфофункциональных и молекулярно-генетических показателей состояния организма наиболее перспективным средством профилактики акриламид-индуцированных нарушений является комплекс МГ-10, который следует рассматривать как приоритетный кандидат для дальнейшего доклинического изучения.

Полученные данные могут быть использованы при разработке экспериментально обоснованных подходов к профилактике и коррекции токсических эффектов химических факторов производственной среды, в научно-исследовательской работе, посвященной изучению механизмов токсического действия промышленных ксенобиотиков, а также при подготовке специалистов в области токсикологии, медицины труда, профпатологии, гигиены труда и молекулярной медицины.

Полученные результаты создают научную основу для дальнейшей разработки профилактических подходов при воздействии химических агентов, реализующих повреждающее действие через сочетание оксидативных, метаболических и регуляторных нарушений.

Результаты диссертационной работы использованы при подготовке патента на изобретение РФ № 2843373 «Способ определения дозы перорального поступления акриламида у крыс» от 30 октября 2024 г.

Степень достоверности и апробация результатов

В исследовании использован комплекс токсикологических, биохимических, морфологических, поведенческих и молекулярно-генетических методов, позволивший оценить токсическое действие акриламида и эффективность его профилактической коррекции в экспериментальных моделях *in vitro* и *in vivo*.

Объем экспериментального материала, комплекс использованных методов исследования и статистическая обработка полученных данных обеспечивают достоверность и объективность результатов работы.

Материалы диссертации были представлены и 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 научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы 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).

Связь темы диссертации с планом научных исследований

ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека»

Диссертационная работа выполнена 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».

Личный вклад автора

Соискатель принимал непосредственное участие в проведении исследований на всех этапах диссертационной работы, включая аналитический обзор научной литературы, постановку цели и задач исследования, статистическую обработку и интерпретацию полученных результатов, а также подготовку публикаций и научных докладов. Доля личного участия автора в сборе и обработке эмпирических данных, использованных для обоснования основных положений работы, составляет более 90%, обобщение и анализ материалов выполнены автором полностью самостоятельно (100%).

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

По теме диссертационного исследования опубликовано 28 научных работ, среди которых 17 статей представлены в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) РФ для публикации основных научных результатов диссертаций по научной специальности 3.2.4. Медицина

труда, 8 из которых индексируются в международной наукометрической базе данных Scopus.

Наиболее значимые из них:

1. Якупова Т.Г., Каримов Д.О., Каримов Д.Д., Рябова Ю.В., Мухаммадиева Г.Ф., Репина Э.Ф., Гарипова З.Р. Транскрипционная активность генов *Gstp* и *Gclc* при длительном воздействии акриламида и профилактической коррекции // Гигиена и санитария. 2025. Т. 104. № 6. С. 787-792.
2. Репина Э.Ф., Каримов Д.О., Байгильдин С.С., Якупова Т.Г., Хуснутдинова Н.Ю., Шайхлисламова Э.Р., Бакиров А.Б., Гимадиева А.Р., Смолянкин Д.А. Оценка экспрессии генов апоптоза и морфологических изменений в ткани почек при воздействии акриламида и профилактической коррекции // Гигиена и санитария. 2025. Т. 104. № 1. С. 96-100.
3. Якупова Т.Г., Мухаммадиева Г.Ф., Репина Э.Ф., Хуснутдинова Н.Ю., Каримов Д.О., Смолянкин Д.А., Гарипова З.Р. Транскрипционная активность генов *Casp7*, *Chek1* и *Ripk1* в почках крыс при коррекции токсического воздействия акриламида соединениями оксиметилурацила // Медицина труда и промышленная экология. 2024. Т. 64. № 5. С. 334-339.
4. Хуснутдинова Н.Ю., Репина Э.Ф., Якупова Т.Г., Гимадиева А.Р., Каримов Д.О., Шайхлисламова Э.Р., Бакиров А.Б., Каримов Д.Д., Байгильдин С.С., Черняева Е.Ю. Экспериментальная оценка защитного действия комплексных соединений оксиметилурацила при экстремальном воздействии акриламида // Гигиена и санитария. 2023. Т. 102. № 11. С. 1236-1240.
5. Репина Э.Ф., Якупова Т.Г., Каримов Д.О., Тимашева Г.В., Шайхлисламова Э.Р., Бакиров А.Б., Гимадиева А.Р., Хуснутдинова Н.Ю., Байгильдин С.С., Ахмадеев А.Р. Особенности метаболических изменений в печени экспериментальных животных при хроническом

воздействии акриламида и на фоне его профилактической коррекции // Гигиена и санитария. 2023. Т. 102. № 9. С. 975-980.

6. Якупова Т.Г., Валова Я.В., Репина Э.Ф., Мухаммадиева Г.Ф., Гизатуллина А.А., Каримов Д.О., Шарипова А.Р. Генотоксические риски профессионального воздействия акриловой кислоты: оценка повреждений ДНК методом ДНК-комет у работников химического производства. Медицина труда и экология человека. 2025; 2: 138-153.
7. Якупова Т.Г., Гизатуллина А.А., Валова Я.В., Кудояров Э.Р., Тергулов Б.Ф., Мухаммадиева Г.Ф., Репина Э.Ф., Каримов Д.О., Гарипова З.Р. Влияние акриламида на повреждение ДНК в гепатоцитах мыши: оценка методом ДНК-комет // Медицина труда и экология человека. 2025. №1. С. 96-112.
8. Репина Э.Ф., Каримов Д.О., Якупова Т.Г., Хуснутдинова Н.Ю., Бакиров А.Б., Афанасьева А.А., Валова Я.В., Гизатуллина А.А. Экспрессия генов антиоксидантной защиты при хроническом воздействии акриламида и медикаментозной коррекции // Медицина труда и экология человека. 2024. № 3 (39). С. 163-175.
9. Якупова Т.Г., Каримов Д.О., Хуснутдинова Н.Ю., Репина Э.Ф., Валова Я.В., Мухаммадиева Г.Ф. Особенность экспрессии генов при токсическом повреждении печени акриламидом // Медицина в Кузбассе. 2023. Т. 22. № 2. С. 81-85.
10. Якупова Т.Г., Каримов Д.О., Хуснутдинова Н.Ю., Репина Э.Ф., Валова Я.В., Байгильдин С.С. Профилактическое действие комплексных соединений оксиметилурацила на подострое токсическое повреждение печени акриламидом // Медицина труда и экология человека. 2023. № 2 (34). С. 166-176.

Специальность, которой соответствует диссертация

Представленный научный труд является законченной научно-квалификационной работой и по своему содержанию соответствует паспорту научной специальности 3.2.4. Медицина труда, а именно п. 1 «Механизмы действия факторов рабочей (производственной) среды и трудового процесса на функциональное состояние человека и состояние его здоровья с целью установления причинно-следственных связей на основе комплексных исследований», п. 6 «Этиология и патогенез профессиональных и производственно обусловленных заболеваний, механизмы формирования клинических особенностей и вариантов течения, научное обоснование критериев диагностики с использованием широкого спектра современных методов исследований, включая протеомные, геномные, постгеномные технологии» и п. 8 «Научное обоснование принципов и разработка практических подходов к сохранению и укреплению здоровья и работоспособности, обеспечению профессионального долголетия и продления жизни, социальной адаптации на рабочем месте, профилактики профессиональных и производственно обусловленных заболеваний, медицинской, социальной и трудовой реабилитации».

Заключение

Диссертационная работа Якуповой Т.Г. на тему «Экспериментальное обоснование применения комплексных соединений оксиметилурацила для профилактики токсических эффектов акриламида» по актуальности, объему и методике проведенных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, установленным пп. 9–14 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, в действующей редакции, и может быть рекомендована для представления в диссертационный совет на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.4. Медицина труда.

Апробация диссертационной работы проведена на заседании проблемной комиссии «Научные основы медицины труда и экологии человека» ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека». Присутствовало на заседании 19 человек. Результаты голосования: «за» - 19 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет (Протокол № 3-26 от 17 июня 2026 г.).

Зам. директора по научной и
организационно-методической работе
ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда
и экологии человека» к.м.н.



Е.Р. Абдрахманова

Ученый секретарь
ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда
и экологии человека», к.б.н.



З.Б. Бактыбаева

Подписи Абдрахмановой Елены
Рафиловны и Бактыбаевой Зульфии
Булатовны заверяю:
начальник отдела кадров



Л.В. Косарева