ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

кандидата биологических наук Савченко Олега Андреевича, ведущего научного сотрудника отдела токсикологии с санитарно-химической лабораторией Федерального бюджетного учреждения науки «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены» Роспотребнадзора, на диссертационную работу Якуповой Татьяны Георгиевны «Экспериментальное обоснование применения комплексных соединений оксиметилурацила для профилактики токсических эффектов акриламида», на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.4. Медицина труда, представленную к защите в диссертационный совет 24.1.176.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова»

Актуальность темы диссертационного исследования

Диссертационная работа Якуповой Т.Г. посвящена актуальной проблеме медицины труда – профилактике токсических эффектов акриламида, широко распространённого промышленного токсиканта, используемого в производстве полимеров. Акриламид отнесён Международным агентством по изучению рака (IARC) к группе 2А как вещество, вероятно канцерогенное для человека. В условиях производства основные пути поступления – ингаляционный и кожный, что создаёт значительные профессиональные риски для работников химической промышленности.

Несмотря на многолетние исследования, молекулярные механизмы токсического действия акриламида, включая его генотоксические и оксидативные эффекты, остаются недостаточно изученными. Особую значимость приобретает поиск средств профилактической коррекции акриламид-индуцированных нарушений, способных воздействовать на ключевые звенья патогенеза – оксидативный стресс, повреждение ДНК и нарушение глутатион-зависимой детоксикации. В связи с этим работа Якуповой Т.Г., направленная на экспериментальное обоснование применения комплексных соединений оксиметилурацила, является своевременной и практически значимой.

Научная новизна и теоретическая значимость

Автором впервые проведена комплексная оценка токсического действия акриламида в моделях *in vitro* и *in vivo* при различных режимах воздействия – острой, подострой и хронической интоксикации. Получены новые данные о дозо- и времязависимом характере повреждения ДНК, регистрируемого методом ДНК-комет, а также о ранних изменениях внутриклеточного окислительно-восстановительного баланса, выявленных с использованием генетически кодируемого биосенсора HyPer в клеточной линии IAR-2.

Особого внимания заслуживает молекулярно-генетический раздел работы, в котором автором установлены изменения экспрессии генов антиоксидантной защиты (*Nfe2l2, Sod1, Hmox1, Nqo1*), глутатион-зависимых ферментов II фазы детоксикации (*Gclc, Gstm1, Gstp1, Gstt1*), регуляции клеточного цикла (*Chek1*) и апоптоза (*Casp7, Ripk1*). Показано, что эти молекулярные сдвиги формируются на ранних этапах интоксикации и могут служить информативными маркерами токсического ответа.

Впервые проведена сравнительная оценка трёх новых комплексных соединений оксиметилурацила – МГ-1 (с аскорбиновой кислотой), МГ-2 (с сукцинатом натрия) и МГ-10 (с ацетилцистеином) – в качестве средств профилактической коррекции акриламидной интоксикации. Убедительно показано, что наиболее выраженный протективный эффект по совокупности биохимических, гематологических, морфологических и молекулярно-генетических показателей обеспечивает комплекс МГ-10, что позволяет рассматривать его как перспективный кандидат для дальнейшего доклинического изучения.

Практическая значимость работы

Результаты исследования имеют прямое прикладное значение для медицины труда и токсикологии. Обоснованный автором комплекс молекулярно-генетических маркеров может быть использован для ранней диагностики

токсического повреждения при воздействии промышленных ксенобиотиков. Полученные данные об эффективности МГ-10 создают предпосылки для разработки патогенетически обоснованных средств профилактической коррекции при акриламидной интоксикации. Кроме того, результаты работы легли в основу патента РФ № 2843373 «Способ определения дозы перорального поступления акриламида у крыс», что подтверждает практическую значимость диссертации.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа изложена на 180 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырёх глав, заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы, содержащего 137 источников (95 отечественных и 42 зарубежных). Работа содержит 15 таблиц и иллюстрирована 70 рисунками, что обеспечивает наглядность представленных данных.

В первой главе представлен обзор литературы, в котором автор последовательно рассматривает условия труда и профессиональные риски в химических производствах, токсикологические эффекты акриламида, молекулярные механизмы его повреждающего действия, а также современные подходы к профилактике химических воздействий. Обзор основан на достаточном количестве литературных источников и демонстрирует глубокое понимание автором изучаемой проблемы.

Во второй главе подробно описаны объекты, материалы и дизайн исследования. Автор использовал комплекс современных молекулярно-генетических, биохимических, морфологических и поведенческих методов. Особого внимания заслуживает применение клеточных моделей MH-22a и IAR-2-HyPer, метода ДНК-комет, а также количественного анализа экспрессии генов методом ПЦР в реальном времени. Дизайн экспериментов *in vivo* (острая, подострая и хроническая интоксикация) продуман и адекватен поставленным задачам.

В третьей главе представлены результаты оценки цитотоксического и ДНК-повреждающего действия акриламида в клеточных моделях. Автором рассчитано значение IC50 (0,89 моль/л), что является важным количественным параметром токсичности акриламида. С использованием метода ДНК-комет показана дозо- и времязависимая динамика повреждения ДНК, причём установлено, что даже длительное воздействие низких концентраций (0,1 мМ в течение 72 часов) сопровождается значимым накоплением генетических повреждений. Получены данные о ранних редокс-изменениях при воздействии акриламида с использованием биосенсора HyPer, что позволило охарактеризовать кинетику перекисного ответа при различных концентрациях токсиканта. Среди исследованных комплексных соединений только МГ-10 продемонстрировал способность к частичному снижению уровня ДНК-повреждений, причём лишь в ограниченном диапазоне концентраций (1400–2810 мкМ), что свидетельствует о нелинейном характере его защитного действия.

В четвёртой главе приведены результаты экспериментов in vivo на моделях острой, подострой и хронической интоксикации акриламидом. Автором убедительно показано, что акриламид вызывает системные токсические изменения, затрагивающие печень, почки, центральную нервную систему и систему крови. При острой интоксикации отмечалось повышение активности АСТ до 287,66 Ед/л ($p=0,036$) и снижение уровня альбумина ($p=0,004$), что отражает развитие цитолитического синдрома. При подостром воздействии зарегистрировано снижение вертикальной двигательной активности ($p=0,001$) и норкового рефлекса ($p=0,014$), а также уменьшение количества эритроцитов ($p=0,017$) и гемоглобина ($p=0,022$). Хроническая интоксикация сопровождалась сохранением функционально-метаболических сдвигов, включая повышение активности АЛТ ($p=0,024$) и изменения гематологических показателей.

Наиболее ценные результаты получены при оценке профилактической эффективности комплексных соединений. Установлено, что МГ-10 при острой

интоксикации снижал активность АСТ до 211,07 Ед/л (p=0,015) и уровень мочевины до 4,48 ммоль/л (p=0,038); при хроническом воздействии уменьшал активность АЛТ до 37,92 Ед/л (p=0,009) и повышал гематокрит до 52,08% (p=0,032). На молекулярном уровне МГ-10 сопровождался благоприятной модуляцией экспрессии генов *Gstp1, Chek1, Hmox1* и *Nfe2l2*, что указывает на его способность воздействовать на системный многоуровневый ответ, включающий детоксикационные, антиоксидантные и регуляторные звенья. Морфологический анализ показал, что корректоры снижали выраженность токсически индуцированных изменений в печени, однако в почках убедительного нефропротекторного эффекта не установлено.

Достоверность и обоснованность результатов

Достоверность полученных результатов обеспечивается достаточным объёмом экспериментального материала (120 лабораторных животных, 21 биомаркер, 11 исследованных генов), использованием современного сертифицированного оборудования и комплекса взаимодополняющих методов исследования. Статистическая обработка данных выполнена корректно с использованием параметрических и непараметрических методов, включая дисперсионный анализ (ANOVA), апостериорные попарные сравнения с поправкой Тьюки и визуализацию данных в виде диаграмм размаха и вулкан-плот. Выводы диссертации логично вытекают из результатов исследования и не вызывают сомнений.

Апробация, внедрение и публикации по теме работы

Основные положения и результаты диссертационной работы прошли апробацию на научных форумах различного уровня. Материалы исследования докладывались и обсуждались на всероссийских научно-практических конференциях с международным участием «Здоровая среда» (Уфа, 2023, 2024, 2026), конференциях «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2024–2026), а также на профильных мероприятиях по гигиене, медицине труда и

токсикологии в Новосибирске (2024), Санкт-Петербурге (2024), Уфе (2025) и Нижнем Новгороде (2025). Широта апробации свидетельствует об обсуждении полученных результатов в профессиональном научном сообществе. По теме диссертации опубликовано 28 научных работ, в том числе 15 статей в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, и 6 публикаций в журналах, индексируемых Scopus. Результаты исследования использованы при подготовке патента РФ № 2843373 «Способ определения дозы перорального поступления акриламида у крыс» от 30 октября 2024 года. Работа выполнена в рамках отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора на 2021–2025 годы, что дополнительно подчёркивает её соответствие актуальным направлениям исследований в области гигиены и токсикологии.

Автореферат отражает основные положения, содержание и результаты диссертационной работы, сохраняет логику и последовательность изложения исследования и соответствует требованиям пункта 25 Положения о присуждении учёных степеней.

Положительно оценивая научную новизну, методический уровень и практическую направленность диссертационной работы, считаю необходимым высказать отдельные замечания и вопросы, имеющие преимущественно дискуссионный характер.

В первой главе, содержащей обзор условий труда в химических производствах, автору следовало бы более подробно охарактеризовать конкретные уровни экспозиции акриламида в воздухе рабочей зоны на предприятиях, где он используется. Это позволило бы читателям работы лучше оценить адекватность выбранных экспериментальных доз (5, 20 и 150 мг/кг) условиям профессионального контакта. Однако в целом использованные дозировки являются общепринятыми в экспериментальной токсикологии для моделирования различных режимов интоксикации (острой, подострой и хронической).

При оценке экспрессии генов автор анализирует ткань печени и почек, но не исследует нервную ткань (головной мозг, периферические нервы), хотя акриламид хорошо известен своим нейротоксическим действием. В связи с этим возникает вопрос: планируется ли проведение подобного анализа в дальнейших исследованиях для более полной характеристики молекулярных механизмов нейротоксичности?

Заключение о соответствии диссертации и автореферата требованиям Положения о присуждении ученых степеней

Диссертационная работа Якуповой Татьяны Георгиевны на тему: «Экспериментальное обоснование применения комплексных соединений оксиметилурацила для профилактики токсических эффектов акриламида», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.4. Медицина труда (биологические науки), представляет собой законченное научное исследование, направленное на решение важной для медицины труда научно-практической задачи обеспечения сохранения здоровья работников химических производств, подвергающихся профессиональному воздействию акриламида, выполненное на высоком методическом уровне. Автором получены новые экспериментальные данные о патогенезе акриламидной интоксикации и обоснованы перспективные направления профилактической коррекции с использованием комплексных соединений оксиметилурацила. Результаты работы имеют значение как для фундаментальной токсикологии, так и для практической медицины труда.

Диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в редакции постановлений Правительства РФ от 25.01.2024 № 62), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор, Якупова Татьяна Георгиевна, заслуживает

присуждения искомой учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.4. Медицина труда.

Официальный оппонент:

Ведущий научный сотрудник отдела токсикологии
с санитарно-химической лабораторией
ФБУН «Новосибирский научно-исследовательский
институт гигиены» Роспотребнадзора,
кандидат биологических наук

Савченко Савченко Олег Андреевич
«20» октября 2026 г.

Подпись кандидата биологических наук Савченко О.А. заверяю:
Ученый секретарь
ФБУН «Новосибирский научно-исследовательский
институт гигиены» Роспотребнадзора
кандидат медицинских наук

Ивлева Ивлева Галина Петровна
«20» октября 2026 г.

Федеральное бюджетное учреждение науки «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека,
Адрес: 630108, Российская Федерация, г. Новосибирск, ул. Пархоменко, д. 7
Телефон: +7 (383) 343-34-01
Электронная почта: ngi@niig.su

ФБУН "Новосибирский НИИ гигиены" Роспотребнадзора
ПОДПИСЬ Савченко О.А.
Ивлева Г.П.
ЗАВЕРЯЮ
специалист по кадровой
работе
"20" октября 2026 г.