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

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
(ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»)
Монастырская ул., д. 82, Пермь, 614045;
тел/факс: (342) 237 25 34, E-mail: root@fcrisk.ru;
http://www.fcrisk.ru, ОКПО 40899186,
ОГРН 1025900507269, ИНН/КПП 5902291452/590201001

22.10.2026 № 59-00-16/08-1332-2026

На №_____ от_____

УТВЕРЖДАЮ
Директор Федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, д.м.н.

_____ В.Б. Алексеев

«22» октября 2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека о научно-практической значимости диссертационной работы Якуповой Татьяны Георгиевны на тему: «Экспериментальное обоснование применения комплексных соединений оксиметилурацила для профилактики токсических эффектов акриламида», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по научной специальности 3.2.4. Медицина труда.

Актуальность темы исследования.

Сохранение здоровья работающего населения, снижение смертности и продление трудового долголетия остаются одним из основных направлений государственной политики Российской Федерации. В связи с этим, предупреждение профессиональной и производственно обусловленной патологии, а также научное обоснование профилактических мероприятий при воздействии вредных факторов производственной среды относятся к приоритетным направлениям современной медицины труда. Особую значимость данная проблема приобретает для предприятий химической промышленности, относящейся к стратегически значимым отраслям экономики, обеспечивающим выпуск продукции органического и неорганического синтеза, полимерных материалов и компонентов для различных видов производств.

Производственная многокомпонентная химическая экспозиция обуславливает развитие негативных эффектов со стороны критических органов и систем работников основных профессий, что сопровождается формированием молекулярно-генетического ответа, предшествующего развитию клинически значимых проявлений интоксикации и, следовательно, представляет интерес для ранней диагностики и профилактики.

Акриламид является промышленно значимым продуктом химического синтеза, широко применяемым в качестве исходного сырья при получении полиакриламидов и других полимерных материалов. Его токсикологическая характеристика включает нейротоксическое, гепатотоксическое, нефротоксическое, генотоксическое и канцерогенное действие. Согласно классификации Международного агентства по изучению рака, акриламид отнесён к группе 2А – веществам, вероятно канцерогенным для человека. Значимой особенностью патогенеза акриламида является реализация токсического эффекта на нескольких уровнях одновременно: развитие окислительного стресса, истощение глутатион-зависимой защиты, повреждение ДНК, изменение детоксикационных процессов, нарушение клеточного цикла и механизмов программируемой клеточной гибели. При этом многие вопросы, касающиеся динамики развития нарушений при различной длительности воздействия, их органоспецифичности и возможности патогенетически обоснованной профилактической коррекции, остаются недостаточно изученными. Существующие подходы к ограничению экспозиции акриламида на производстве (совершенствование технологических процессов, средств индивидуальной защиты, гигиеническое нормирование) не всегда эффективны для предотвращения его неблагоприятного действия на организм работающих, особенно при длительном низкодозовом поступлении. Это обусловливает необходимость разработки и экспериментального обоснования патогенетически ориентированных средств профилактики, способных уменьшать выраженность оксидативного стресса, генотоксических повреждений и метаболических нарушений, индуцированных акриламидом. Особую актуальность приобретает поиск новых комплексных соединений, сочетающих цитопротекторные и антиоксидантные свойства, в

частности производных оксиметилурацила, и оценка их профилактической эффективности в адекватных моделях *in vitro* и *in vivo*.

В этой связи диссертационное исследование Т.Г. Якуповой, направленное на комплексную оценку цитотоксических, генотоксических, метаболических, морфологических и молекулярно-генетических эффектов акриламида в моделях *in vitro* и *in vivo* и на сравнительное изучение профилактического потенциала новых комплексных соединений оксиметилурацила, является своевременным и актуальным. Работа соответствует современному риск-ориентированному направлению медицины труда, поскольку объединяет изучение механизмов токсического действия промышленного ксенобиотика с поиском ранних маркеров неблагоприятного ответа и экспериментальным обоснованием подходов к профилактике химически индуцированных нарушений.

Связь диссертационной работы с планами соответствующих отраслей науки.

Диссертационная работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 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 НИР (государственная регистрация № 121062100058-8) «Научное обоснование подходов к оценке токсического действия ксенобиотиков на основе клеточных технологий и модельных объектов». Это подтверждает соответствие выполненного исследования приоритетным направлениям профилактической медицины, экспериментальной токсикологии и медицины труда.

Оценка научной новизны и ценности полученных автором результатов.

Научная новизна диссертации определяется комплексным характером исследования. Автором изучены ранние клеточные эффекты акриламида, дозо- и времязависимое повреждение генетического аппарата, динамика внутриклеточного

перекисного ответа, системные проявления острой, подострой и хронической интоксикации, а также изменение экспрессии генов, отражающих состояние антиоксидантной защиты, детоксикации, регуляции клеточного цикла и путей клеточной гибели.

В клеточной модели МН-22а количественно охарактеризована цитотоксичность акриламида и рассчитано значение полумаксимальной ингибирующей концентрации IC50, составившее 0,89 моль/л. При концентрации 1 моль/л жизнеспособность клеток снижалась до 5,87±0,17 %, а при 10 моль/л отмечалось практически полное угнетение метаболической активности клеточного монослоя. Полученные результаты создают количественную основу для выбора режимов дальнейших клеточных экспериментов и подтверждают выраженность цитотоксического потенциала акриламида при высокой токсической нагрузке.

С использованием генетически кодируемого биосенсора HyPer получены данные о ранних изменениях внутриклеточного H2O2-зависимого ответа. При концентрациях акриламида 0,125 и 0,25 М зарегистрирован транзиторный рост HyPer-сигнала, тогда как при 0,5 М формировался укороченный ответ с быстрым снижением сигнала. Получена оценка не только конечной точки окислительного стресса, но и его временная динамика, что позволяет рассматривать ранние редокс-сдвиги как один из механизмов токсического ответа.

Методом ДНК-комет убедительно показана времязависимость генотоксического эффекта. Через 4 часа значимое увеличение доли ДНК в хвосте кометы регистрировалось только при 10 мМ акриламида (16,22±0,42% против 9,07±0,20% в контроле), через 24 часа уже при 1 мМ (15,27±0,44% против 7,25±0,35%), а при увеличении продолжительности воздействия до 72 часов статистически значимые повреждения выявлялись уже при 0,1 мМ (34,19±0,89% против 23,78±0,65% в контроле). Тем самым автором показано, что неблагоприятный эффект определяется не только концентрацией токсиканта, но и продолжительностью экспозиции, а длительное воздействие низких концентраций может сопровождаться накоплением значимых ДНК-повреждений.

Важным результатом является сравнительная характеристика комплексных соединений оксиметилурацила. В условиях *in vitro* прямой генопротекторный

эффект МГ-1 и МГ-2 не установлен. Для МГ-10 выявлено частичное снижение акриламид-индуцированных повреждений ДНК в диапазоне концентраций 1400–2810 мкМ. Дальнейшее увеличение концентрации сопровождалось утратой защитного действия. Полученный нелинейный профиль ответа представляет самостоятельный научный интерес и указывает на необходимость строгого дозового обоснования при дальнейшем доклиническом изучении соединения.

В экспериментах *in vivo* показано, что характер токсического ответа меняется в зависимости от длительности воздействия. При острой интоксикации наиболее отчетливо проявлялись гепаторенальные и метаболические нарушения, при подостром воздействии – нейроповеденческие и гематологические сдвиги, а при хронической экспозиции формировалась фаза относительной адаптации с сохранением отдельных функционально-метаболических и молекулярных нарушений. На молекулярном уровне установлены изменения экспрессии генов Nfe2l2, Sod1, Hmox1, Nqo1, Gclc, Gstm1, Gstp1, Gstt1, Chek1, Casp7 и Ripk1, отражающие вовлечение антиоксидантных, детоксикационных, репаративных и клеточно-гибельных механизмов токсического ответа.

Среди исследованных соединений наиболее последовательный совокупный профилактический эффект в условиях in vivo продемонстрировал комплекс оксиметилурацила с ацетилцистеином МГ-10. При острой интоксикации его применение сопровождалось снижением активности АСТ и уровня мочевины относительно положительного контроля, при хроническом воздействии – уменьшением активности АЛТ и повышением гематокрита. Одновременно отмечена благоприятная модуляция экспрессии Gstp1, Chek1, Hmox1 и Nfe2l2. Полученные данные обосновывают выделение МГ-10 как наиболее перспективного из исследованных комплексов для дальнейшей доклинической разработки при обязательном уточнении диапазона эффективных и безопасных доз.

Степень достоверности и апробация результатов.

Достоверность результатов обеспечивается многоуровневым дизайном исследования, достаточным объемом экспериментального материала, включавшим 120 лабораторных животных, использованием трех режимов моделирования

интоксикации *in vivo* с биохимическими и гематологическими исследованиями, поведенческими тестами, морфологической оценкой ткани печени и почек, анализом показателей антиоксидантной системы и количественной ПЦР в реальном времени, комплексом дополняющих клеточных моделей и методов – МТТ-тестом, системой IAR-2-HyPer, анализом ДНК-комет. Исследования на животных выполнены с соблюдением этических требований, протокол одобрен локальным этическим комитетом ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» (протокол № 2 от 20.01.2021 г.). Статистическая обработка проводилась в среде Python v.3.12 с использованием описательной статистики, однофакторного дисперсионного анализа, линейных моделей и бутстрап-оценок для временных рядов; различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Это обеспечивает обоснованность интерпретации полученных результатов.

Основные результаты диссертационной работы прошли широкую апробацию и были представлены на Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием «Здоровая среда» (Уфа, 2023, 2024, 2026), конференциях студентов и молодых ученых «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2024–2026), конференциях по актуальным вопросам гигиены, профпатологии, медицины труда и токсикологии в Новосибирске, Санкт-Петербурге, Уфе и Нижнем Новгороде. Представление результатов на профильных научных мероприятиях подтверждает их апробацию профессиональным сообществом.

Обоснованность научных положений и выводов

Положения, выносимые на защиту, соответствуют цели и задачам исследования и подтверждаются результатами представленным экспериментальных исследований. Первое положение обосновывается результатами МТТ-теста, исследования HyPer-сигнала и ДНК-комет. Второе положение о системном характере токсического действия акриламида подтверждено совокупностью биохимических, гематологических, поведенческих и морфологических данных при различных режимах экспозиции. Третье положение основано на выявленных изменениях экспрессии генов, характеризующих антиоксидантную защиту, глутатион-зависимую детоксикацию, клеточный цикл и

программируемую клеточную гибель. Четвертое и пятое положения подтверждаются сравнительной оценкой МГ-1, МГ-2 и МГ-10 в моделях *in vitro* и *in vivo*.

Сформулированные выводы логично вытекают из результатов исследований, направленных на решение поставленных задач, содержат количественные характеристики наиболее значимых эффектов и не выходят за пределы полученных данных. Следует положительно отметить, что автор не абсолютизирует профилактический эффект исследованных соединений: в диссертации отражена неоднородность действия корректоров в различных моделях и на разных уровнях анализа, а преимущества МГ-10 сформулированы как основание для дальнейшего доклинического изучения, а не как доказательство готовой профилактической технологии.

Соответствие содержания диссертации паспорту научной специальности.

Представленная диссертационная работа по своему содержанию соответствует паспорту научной специальности 3.2.4. Медицина труда (биологические науки). Содержание исследования соответствует:

п. 1 паспорта специальности – изучению механизмов действия факторов рабочей (производственной) среды и трудового процесса на функциональное состояние и здоровье;

п. 6 – исследованию этиологии и патогенеза профессиональных и производственно обусловленных заболеваний с использованием современных молекулярно-генетических методов;

п. 8 – научному обоснованию принципов и практических подходов к профилактике профессиональных и производственно обусловленных заболеваний. Экспериментальное изучение механизмов токсического действия промышленно значимого ксенобиотика, выявление ранних молекулярных маркеров и обоснование профилактической коррекции непосредственно соответствуют указанным направлениям.

Значимость результатов для науки и практики.

Теоретическая значимость работы состоит в развитии представлений об интоксикации, обусловленной акриламидом, как о стадийно изменяющемся

многоуровневом токсическом процессе. Полученные данные позволяют связать ранние оксидативные и генотоксические нарушения с последующей перестройкой детоксикационных и антиоксидантных систем, изменениями регуляции клеточного цикла, программируемой клеточной гибели и органными проявлениями интоксикации. Особое значение имеет демонстрация накопления повреждений ДНК при длительной низкодозовой экспозиции, поскольку именно повторные и малодозовые воздействия имеют принципиальное значение для оценки рисков здоровью работников, обусловленных экспозицией химических факторов производственной среды.

Практическая значимость исследования определяется экспериментальным обоснованием комплексного подхода к ранней оценке токсического действия промышленно значимого ксенобиотика с использованием клеточных, биохимических, гематологических, поведенческих, морфологических и молекулярно-генетических показателей. Выявленная группа молекулярных маркеров может быть использована в дальнейших экспериментальных и трансляционных исследованиях при разработке подходов к ранней оценке неблагоприятного действия химических факторов и совершенствовании систем биомониторинга. Сравнительные данные по МГ-1, МГ-2 и МГ-10 создают основу для выбора направления последующих доклинических исследований.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Результаты исследования целесообразно использовать: при планировании экспериментальных работ по оценке токсичности и генотоксичности промышленных ксенобиотиков; при разработке панелей ранних молекулярно-генетических маркеров химически индуцированного клеточного стресса; при создании многоуровневых моделей оценки неблагоприятного действия химических факторов производственной среды; при дальнейшем доклиническом изучении комплекса МГ-10 с уточнением диапазона эффективных и безопасных доз, органоспецифичности действия и длительности профилактического применения; в научно-исследовательской и образовательной работе при

подготовке специалистов по медицине труда, токсикологии, профпатологии, гигиене труда и молекулярной медицине.

Личный вклад автора

Соискатель принимала непосредственное участие на всех этапах выполнения диссертационной работы: в анализе научной литературы, формулировании цели и задач, сборе и обработке экспериментального материала, статистическом анализе и интерпретации результатов, подготовке публикаций и научных докладов. Доля личного участия автора в сборе и обработке эмпирических данных составляет более 90 %; обобщение и анализ материалов исследования выполнены автором самостоятельно.

Публикации.

По теме диссертационного исследования опубликовано 28 научных работ, среди которых 15 статей представлены в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций по научной специальности 3.2.4. Медицина труда; 6 публикаций индексируются в международной наукометрической базе данных Scopus. Получен патент Российской Федерации на изобретение. Основные положения диссертационной работы получили достаточное отражение в опубликованных работах и материалах научных конференций.

Соответствие автореферата содержанию диссертации

Автореферат полностью отражает основные положения диссертационной работы, содержит сведения об актуальности, цели и задачах исследования, научной новизне, теоретической и практической значимости, методологии, основных результатах, выводах, публикационной активности и личном вкладе автора. Представленные в автореферате результаты соответствуют материалам диссертации и позволяют сформировать целостное представление о выполненном исследовании.

Структура и объем диссертационной работы.

Диссертация изложена на 180 страницах машинописного текста, включает введение, четыре главы, заключение, выводы, список сокращений и условных

обозначений, список литературы из 137 источников, в том числе 95 отечественных и 42 зарубежных. Работа содержит 15 таблиц и иллюстрирована 70 рисунками.

Во введении обоснована актуальность темы, представлена степень разработанности проблемы, сформулированы цель и пять задач исследования, определены научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология, положения, выносимые на защиту, сведения об апробации, публикациях и личном вкладе автора. Структура введения соответствует требованиям, предъявляемым к диссертационным исследованиям.

Первая глава представляет аналитический обзор литературы, посвященный условиям труда и профессиональным рискам в химических производствах, акриламиду как фактору производственной и внепроизводственной экспозиции, его токсическим эффектам, молекулярным механизмам акриламид-индуцированного повреждения, а также современным подходам к профилактике химического воздействия. Автор последовательно рассматривает метаболизм акриламида, роль глицидамида, оксидативного стресса, Nrf2/Keap1-сигналинга, глутатионовой системы, механизмов повреждения ДНК и программируемой клеточной гибели. Обзор логически подводит к необходимости экспериментального изучения комплексных соединений оксиметилурацила как потенциальных корректоров.

Во второй главе подробно изложены материалы и методы. Представлен комплексный дизайн, включающий клеточные модели МН-22а и IAR-2-HyPer и экспериментальные модели острой, подострой и хронической акриламидной интоксикации. Описаны методы МТТ, HyPer, ДНК-комет, биохимические и гематологические исследования, поведенческое тестирование, определение антиоксидантных показателей, количественная ПЦР в реальном времени и морфологическое исследование ткани печени и почек. Профилактическая коррекция проведена комплексами МГ-1, МГ-2 и МГ-10. Статистические методы соответствуют характеру данных и поставленным задачам.

Третья глава посвящена цитотоксическому и ДНК-повреждающему действию акриламида в клеточных моделях. Установлено значение IC50, охарактеризована динамика раннего перекисного ответа, показано накопление ДНК-повреждений в

зависимости от концентрации и времени воздействия. Сравнение МГ-1, МГ-2 и МГ-10 продемонстрировало отсутствие универсального генопротекторного эффекта и позволило выделить ограниченный диапазон концентраций МГ-10, в котором выраженность акриламид-индуцированных повреждений ДНК снижалась. Данный раздел имеет важное значение для понимания дозозависимости как токсического, так и потенциально корректирующего воздействия.

Четвертая глава включает результаты острой, подострой и хронической интоксикации акриламидом и оценки профилактической коррекции. При остром воздействии автором выявлены ранние биохимические и молекулярно-генетические признаки поражения преимущественно печени и почек. При подострой экспозиции токсический ответ приобретал системный характер и проявлялся изменениями нейроповеденческих и гематологических показателей, биохимического статуса и экспрессионного профиля генов. При хроническом воздействии показана динамика отдельных функционально-метаболических и молекулярных сдвигов при сравнительно умеренной морфологической выраженности процесса: от промежуточного этапа относительной адаптации на 45-е сутки к сохранению на 90-е сутки.

Сопоставление результатов трех режимов экспозиции позволило автору сформулировать представление о стадийности акриламидной интоксикации. Выделение МГ-10 как наиболее перспективного комплекса основано на совокупности результатов исследований биохимических, гематологических, молекулярно-генетических и морфофункциональных показателей. Вместе с тем в работе корректно отмечены ограничения и неоднозначность отдельных эффектов, что повышает научную объективность выполненного исследования.

В заключении проведено обобщение полученных результатов в сопоставлении с современными представлениями о механизмах акриламид-индуцированного повреждения. Выводы сформулированы конкретно, соответствуют поставленным задачам и отражают основные результаты диссертационного исследования.

Замечания и вопросы дискуссионного характера.

Принципиальных замечаний, способных снизить общую положительную оценку диссертационной работы, нет. Работа насыщена значительным объемом разнопланового экспериментального материала, выполнена на достаточно высоком уровне, но, тем не менее, имеется вопрос:

1. Какие дополнительные этапы экспериментального и доклинического исследования, по мнению автора, необходимы для дальнейшей оценки комплекса МГ-10 как наиболее перспективного из изученных средств профилактической коррекции?

Заключение.

Диссертационная работа Якуповой Татьяны Георгиевны «Экспериментальное обоснование применения комплексных соединений оксиметилурацила для профилактики токсических эффектов акриламида», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по научной специальности 3.2.4. Медицина труда, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором экспериментальных исследований решена актуальная научная задача, имеющая значение для медицины труда и экспериментальной токсикологии: дана многоуровневая характеристика токсического действия промышленно значимого ксенобиотика акриламида, определены ранние молекулярно-клеточные маркеры токсического ответа и проведено экспериментальное обоснование профилактического потенциала новых комплексных соединений оксиметилурацила.

По актуальности, объему и методическому уровню проведенных исследований, научной новизне, достоверности полученных результатов, теоретической и практической значимости, степени обоснованности научных положений и выводов диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, установленным пп. 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции). Автор диссертации Якупова

Татьяна Георгиевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по научной специальности 3.2.4. Медицина труда.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании Ученого совета Федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по защите прав потребителей и благополучия человека, присутствовало 15 человек, из них 10 докторов наук и 3 кандидата наук по специальности 3.2.1. Гигиена. Результаты голосования: «за» –15, «воздержались» – нет, «против» – нет.

Протокол заседания № 14 от «22» октября 2026 г.

Отзыв составил:
Главный научный сотрудник-заведующий отделом
биохимических и цитогенетических
методов диагностики
ФБУН «ФНЦ медико-профилактических
технологий управления рисками здоровью
населения»
доктор медицинских наук, профессор
по специальности 3.2.1. Гигиена Землянова Марина Александровна

22.10.2026 г.

Подпись д.м.н., профессора Земляновой М.А. заверяю:

Начальник отдела кадров Хомякова С.А.

Сведения о ведущей организации:
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 (ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»).
614045, Российская Федерация, г. Пермь, ул. Монастырская, 82.
Телефон/факс: +7 (342) 237-25-34, e-mail: root@fcrisk.ru, сайт: www.fcrisk.ru