ОТЗЫВ

на автореферат 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

Важнейшей задачей современной токсикологии является установление последовательности молекулярных событий, лежащих в основе повреждения клетки под действием промышленных химических соединений. Диссертационная работа Якуповой Т.Г. посвящена этой проблеме на примере акриламида и одновременно рассматривает возможность ограничения вызываемых им нарушений посредством комплексных соединений оксиметилурацила. Тематика работы актуальна в связи с необходимостью уточнения механизмов генотоксического действия акриламида и роли окислительно-восстановительных процессов в формировании токсического ответа.

Несомненное методическое достоинство исследования заключается в сочетании трех взаимодополняющих клеточных подходов: оценки метаболической активности МТТ-тестом, регистрации H_2O_2-зависимого сигнала с помощью генетически кодируемого биосенсора HyPer и определения повреждений ДНК методом щелочного электрофореза отдельных клеток. Использование нескольких методик позволяет охарактеризовать различные стороны токсического действия и избежать его оценки только по одному интегральному показателю.

При исследовании линии МН-22а расчетное значение IC_{50} акриламида составило 0,89 моль/л в условиях использованной тест-системы. Следует отметить, что особую научную информацию несет не само это значение, зависящее от особенностей клеточной модели и протокола, а сопоставление результатов цитотоксического анализа с показателями геномного повреждения. Данные метода ДНК-комет продемонстрировали, что значимые повреждения

могут регистрироваться при концентрациях, не вызывающих сопоставимо выраженного снижения общей жизнеспособности клеточной популяции.

Значимым результатом является временная перестройка генотоксического ответа. После четырех часов воздействия статистически значимое увеличение доли ДНК в хвосте кометы наблюдалось при 10 мМ, после 24 часов – при 1 мМ, а к 72 часам – уже при 0,1 мМ акриламида. Полученные данные подтверждают, что генотоксический эффект определяется сочетанием концентрации и продолжительности экспозиции. При этом выявленный в 72-часовом опыте нелинейный характер ответа требует учета возможного изменения состава анализируемой клеточной популяции.

Самостоятельный интерес представляет анализ динамики HyPer-сигнала. При концентрациях акриламида 0,125 и 0,25 моль/л наблюдалось быстрое повышение регистрируемого сигнала с максимумом в ранние минуты экспозиции: при 0,5 моль/л начальное повышение сменялось его выраженным спадом. Добавление оксиметилурацила сопровождалось изменением амплитуды и продолжительности ответа, причем не всегда в направлении уменьшения сигнала. Такой результат показывает сложность интерпретации действия потенциальных антиоксидантных соединений. Изменение величины H_2O_2-зависимого отклика не тождественно прямому доказательству цитопротекции.

В опытах *in vivo* изучено состояние нескольких функционально связанных молекулярных систем. Гены *Nfe2l2, Sod1, Hmox1* и *Nqo1* характеризуют антиоксидантную регуляцию; *Gclc, Gstm1, Gstp1* и *Gstt1* – глутатион-зависимый метаболизм и детоксикацию; *Chek1* связан с ответом на повреждение генома, *Casp7* и *Ripk1* – с регуляцией клеточной гибели. Их анализ в тканях печени и почек при разных режимах поступления акриламида позволил показать выраженную зависимость транскрипционных изменений от времени воздействия и исследуемого органа.

Особого внимания заслуживает то, что молекулярные нарушения обнаруживались на фоне относительно умеренной морфологической картины. Ранние изменения экспрессии генов и биохимических показателей не всегда

сопровождались грубой деструкцией тканей. Эти результаты дополняют представления о взаимодействии адаптационно-компенсаторных механизмов и процессов повреждения в условиях токсической нагрузки. Вместе с тем изменения экспрессии мРНК целесообразно рассматривать прежде всего как маркеры транскрипционного ответа, а не как прямое доказательство изменения активности соответствующих белков.

Сравнительное исследование МГ-1, МГ-2 и МГ-10 позволило выявить концентрационно-зависимые различия их влияния на генетический аппарат клетки. Для МГ-1 и МГ-2 устойчивого генопротекторного эффекта в изученных условиях не установлено. МГ-10 частично уменьшал повреждение ДНК при 1400–2810 мкМ, однако при дальнейшем увеличении концентрации наблюдалось усиление показателя хвостового момента. Подобная смена направленности эффекта является важным результатом, поскольку показывает необходимость определения оптимального диапазона действия перспективного соединения.

Вопрос, заслуживающий дальнейшего изучения, связан с функциональным подтверждением выявленных транскрипционных изменений. Сопоставлением экспрессии генов с количеством и активностью соответствующих белков, состоянием пула восстановленного глутатиона и непосредственными признаками клеточного повреждения. Такое развитие исследования позволило бы более детально разграничить адаптивный ответ и неблагоприятные последствия токсического воздействия. Данное замечание имеет дискуссионный характер и не умаляет самостоятельной ценности полученных результатов.

Достоверность представленных в автореферате выводов поддерживается сочетанием экспериментальных моделей, количественных методов и статистической обработки. Автореферат отражает основные этапы исследования, содержит иллюстративный материал и необходимые сведения о публикациях. По теме диссертации опубликовано 28 работ, в том числе 15 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ, шесть из них индексируются в международной базе Scopus.

По своей актуальности, научной новизне, методическому уровню, теоретической и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям пунктов 9-14 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Якупова Татьяна Георгиевна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.4. Медицина труда (биологические науки).

Рецензент:

заместитель директора
по противоэпидемической
и оперативной работе,
ФКУЗ Ставропольский
противочумный институт
Роспотребнадзора,
кандидат биологических наук _____/Пономаренко Дмитрий Григорьевич

Подпись Пономаренко Дмитрия Григорьевича заверяю:
учёный секретарь ФКУЗ Ставропольский
противочумный институт
Роспотребнадзора,
кандидат биологических наук _____/Красовская Татьяна Леонидовна

«_5_» _ноября_ 2026 г.

МП

Федеральное казённое учреждение здравоохранения «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора)
Адрес: 355035, г. Ставрополь, ул. Советская, д.13-15
Тел/факс: (865-2) 26-03-12, e-mail: post@snipchi.ru