

УДК 577.215.3

**ТРАНСКРИПЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ГЕНА CHEK
ПРИ ПОДОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ АКРИЛАМИДОМ**Хуснутдинова Н.Ю.¹, Каримов Д.О.¹, Репина Э.Ф.¹, Гизатуллина А.А.¹, Байгильдин С.С.¹,
Гимадиева А.Р.²¹ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия²Уфимский Институт химии УФИЦ РАН, Уфа, Россия

Целью данной работы явилась оценка транскрипционной активности гена *Chek* в ткани печени и почек после подострого воздействия акриламида с профилактической коррекцией интоксикации. Экспрессию гена изучали в тканях печени и почек аутобредных крыс женского пола после перорального введения акриламида в дозе 20 мг/кг и на фоне коррекции комплексными соединениями оксиметилурацила в течение 4 недель. В результате исследования установлено, что подострое воздействие акриламида привело к снижению экспрессии гена *Chek* в почках, в печени данный показатель не изменился, оставаясь на уровне отрицательного контроля. Введение в профилактическом режиме комплексных соединений оксиметилурацила способствовало повышению экспрессии гена.

Ключевые слова: акриламид, коррекция, экспрессия генов, печень, почки, лабораторные животные.

Для цитирования: Хуснутдинова Н.Ю., Каримов Д.О., Репина Э.Ф., Гизатуллина А.А., Байгильдин С.С., Гимадиева А.Р. Транскрипционная активность гена *Chek* при подострой интоксикации акриламидом. Медицина труда и экология человека. 2022;4: 132-141.

Для корреспонденции: Хуснутдинова Надежда Юрьевна, научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека». E-mail: husnutdinova.n76@gmail.com.

Финансирование. Работа выполнена в рамках отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора «Научное обоснование системы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия, управления рисками здоровью и повышения качества жизни населения России» на 2021-2025 гг. п.6.1.8, № гос. регистрации 121062100058-8

Синтез комплексных соединений 5-гидрокси-6-метилурацила с аскорбиновой кислотой, сукцинатом натрия и ацетилцистеином выполнен в соответствии с планом научно-исследовательских работ УФИХ УФИЦ РАН (№ гос. регистрации АААА-А19-119011790021-4).

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2022-10411>

**TRANSCRIPTIONAL ACTIVITY OF THE CHEK GENE DURING
PRODOSTRIAL INTOXICATION WITH ACRYLAMIDE**Khusnutdinova N.Yu.¹, Karimov D.O.¹, Repina E.F.¹, Gizatullina A.A.¹, Baigildin S.S.¹, Gimadieva A.R.²¹Ufa Scientific Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia²Ufa Institute of Chemistry, Ural Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia

The aim of this work was to evaluate the transcriptional activity of the Chek gene in liver and kidney tissue after subacute exposure to acrylamide with preventive correction of intoxication. Gene expression was studied in the liver and kidney tissues of female outbred rats after oral administration of acrylamide at a dose of 20 mg/kg and against the background of correction with oxymethyluracil complex compounds for 4 weeks. As a result of the study, it was found that subacute exposure to acrylamide led to a decrease in the expression of the Chek gene in the kidneys; in the liver, this indicator did not change, remaining at the level of the negative control. The introduction of complex compounds of oxymethyluracil in the prophylactic regime contributed to an increase in gene expression.

Keywords: *acrylamide, correction, gene expression, liver, kidneys, laboratory animals.*

Citation: *Khusnutdinova N.Yu., Karimov D.O., Repina E.F., Gizatullina A.A., Baigildin S.S., Gimadieva A.R. Transcriptional activity of the chek gene during prodostrial intoxication with acrylamide. Occupational Health and Human Ecology. 2022;4:132-141.*

Correspondence: *Nadezhda Yu. Khusnutdinova, researcher at the Department of Toxicology and Genetics with an experimental clinic for laboratory animals of Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology. E-mail: husnutdinova.n76@gmail.com.*

Financing: *The work was carried out within the framework of the branch research program of Rospotrebnadzor "Scientific substantiation of the national system for ensuring sanitary and epidemiological well-being, managing health risks and improving the quality of life of the population of Russia" for 2021-2025. point 6.1.8, state registration number 121062100058-8.*

The synthesis of complex compounds of 5-hydroxy-6-methyluracil with ascorbic acid, with sodium succinate, and with acetylcysteine was carried out in accordance with the research plan of the Ufa Institute of Chemistry of the Ural Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences (State Registration No. AAAA-A19-119011790021-4).

Conflict of Interest: *The authors declare no conflict of interest.*

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2022-10411>

Акриламид – амид акриловой кислоты, мономер. Его полимеры применяются в изготовления пластика, бумаги, клейких лент, красителей, пищевой упаковки и т.д. Также ученые обнаружили его в различных термически обработанных продуктах питания: хлебобулочных изделиях, картофеле фри и чипсах, оливках, кофе и др. [1-4]. Акриламид образуется в пище в реакции между аспарагином и сахарами (глюкоза, фруктоза и т.д.) при высокой температуре (свыше 180°C) в ходе реакции Майяра [5-9].

Акриламид негативно влияет на нервную, мочеполовую, репродуктивную системы, пре- и постнатальное развитие [10-13], а также является канцерогенным веществом [14]. В литературе имеются сведения о риске развития сердечно-сосудистых заболеваний при воздействии акриламида [15].

В результате метаболизма акриламида при участии цитохрома CYP2E1 происходит образование глицидамида – более токсичного соединения [16]. Акриламид реагирует с глутатионом, ферментом *глутатион-S-трансферазой*, а затем метаболит выводится с мочой в виде меркаптуровой кислоты.

Немаловажное значение в сохранении геномной структуры клетки имеет ее молекулярная система, контролирующая клеточный цикл, синтез белков репарации или ее

гибель. Активируясь в ответ на разнообразные нарушения структуры ДНК, специфические протеинкиназы фосфорилируют ряд своих мишеней, в том числе эффекторные киназы *Chek1* и *Chek2*. Эти ферментные системы регулируют процессы, происходящие в клетке, играя роль своеобразного «переключателя» между репарацией и апоптозом. Повышение интенсивности фосфорилирования *Chek1* и *Chek2* влечет за собой остановку синтетических процессов и восстановление стабильности генома [17, 18].

Группа оксиметилурацила (ОМУ) проявляет протекторные свойства, ингибируя свободно-радикальное окисление и защищая биологические мембраны [19]. Однако известно, что гипоксия сопровождается повреждениями организма, в том числе инициированные воздействием химических веществ. Совместное применение ОМУ и его производных с антигипоксантами и антидотными средствами демонстрирует лучший терапевтический эффект [20, 21].

Цель нашего исследования состояла в изучении кратности экспрессии гена *Chek* в ткани печени и почек после подострого воздействия акриламида с профилактической коррекцией интоксикации.

Материалы и методы. Работу проводили на аутбредных крысах женского пола с начальной массой тела 190-200 г. Животные содержались в условиях вивария по 6 особей в клетке, при цикле «свет/темнота» - 12 ч/12 ч, средней комнатной температуре $21^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, при свободном доступе к воде и пище. При работе с животными руководствовались действующими нормативными документами.

Лабораторные животные были распределены на 5 групп:

К- – 1 группа отрицательного контроля (вводили дистиллированную воду);

К+ – 2 группа положительного контроля (получали только акриламид);

МГ-1 – 3 группа (вводили комплексное соединение ОМУ с аскорбиновой кислотой и акриламид);

МГ-2 – 4 группа (вводили комплексное соединение ОМУ с сукцинатом натрия и акриламид);

МГ-10 – 5 группа (вводили комплексное соединение ОМУ с ацетилцистеином и акриламид).

Применяемые комплексные соединения были синтезированы в Уфимском Институте химии Уфимского исследовательского центра Российской академии наук.

С целью профилактики токсических повреждений осуществляли ежедневное пероральное введение животным водных растворов комплексных соединений в дозах, доказавших свою эффективность в ранее проведенных исследованиях [22-24]: МГ-1 и МГ-2 - в дозе 50 мг на 1 кг массы тела, МГ-10 - в дозе 500 мг на 1 кг массы тела.

Акриламид крысы получали ежедневно интрогастрально в виде 0,2% водного раствора из расчета 20 мг на 1 кг массы тела, что по данным литературы составляет около 1/10 от ДЛ_{50} [25]. Токсикант вводили через 60 минут после комплексных соединений. Продолжительность эксперимента составила 4 недели.

Животных выводили из эксперимента эвтаназией углекислым газом с последующей декапитацией. Кусочки печени и почек сразу замораживали жидким азотом и заливали реагентом ExtractRNA (ЗАО «Евроген»). Синтез кДНК осуществляли с матрицы выделенной тотальной РНК с использованием набора реактивов MMLV RT kit и праймеров олиго(dT)15

(«Евроген», Россия). Изучение транскрипционной активности генов в образцах проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием олигонуклеотидных специфичных праймеров и интеркалирующего красителя SYBR Green. В роли референтного использовали ген *Gapdh*.

При статистическом анализе применяли критерий Краскела–Уоллиса при попарном сравнении групп. Различия считали значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты. Проведенные нами исследования выявили статистически значимые изменения кратности экспрессии гена ***Chek* в печени** ($K=12,73$; $p=0,013$) между группами животных (рис. 1).

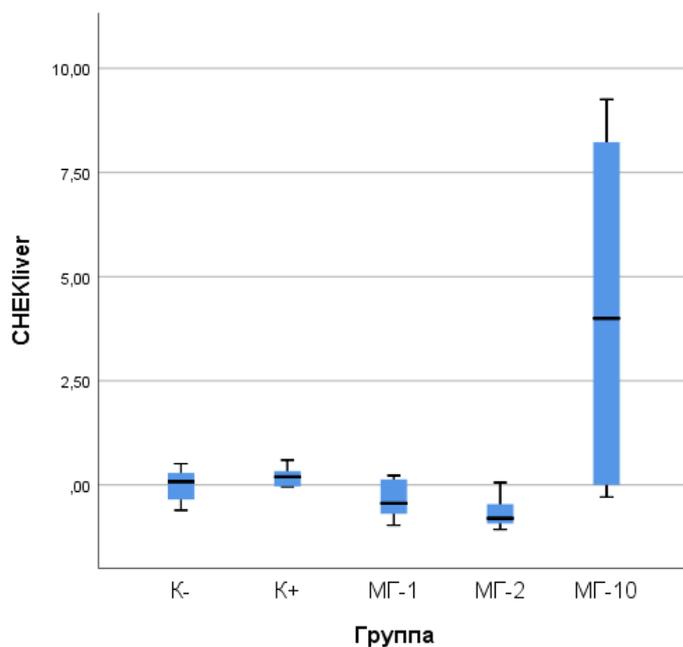


Рис. 1. Кратность экспрессии гена *Chek* в печени крыс при подостром воздействии акриламида и на фоне коррекции

Fig. 1. The frequency of the *Chek* gene expression in the liver of rats under subacute exposure to acrylamide and against the background of correction

Экспрессию гена *Chek* в ткани печени в группах положительного и отрицательного контроля наблюдали на близких по значению уровнях: 0,2 [-0,04; 0,4] и 0,08 [-0,41; 0,34] соответственно. При профилактическом введении МГ-1 и МГ-2 его транскрипционная активность понизилась, достигнув уровня -0,44 [-0,76; 0,16] и -0,8 [-0,96; -0,33] соответственно. Но данное изменение показателя не имело статистической значимости различий ($p=1,000$; $p=0,420$). Наибольшие колебания, к тому же и статистически значимые при парном сравнении, отмечены между группой, получавшей МГ-2 и МГ-10 (-0,8 [-0,96; -0,33] и 4 [-0,07; 8,49] соответственно) ($p=0,028$).

Изменения экспрессии в почках также были статистически значимы ($F=11,89$; $p=0,018$).

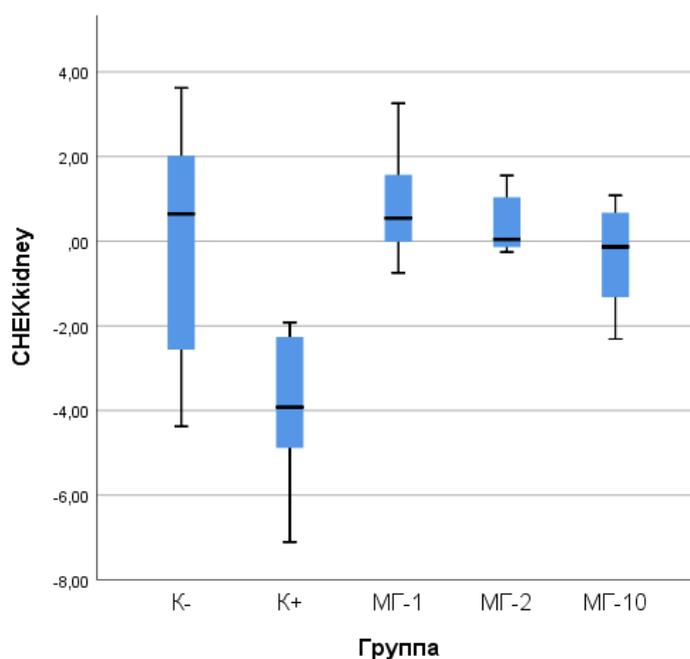


Рис. 2. Кратность экспрессии гена *Chek* в почках крыс при подостром воздействии акриламида и на фоне коррекции

Fig. 2. Expression times of the *Chek* gene in the kidneys of rats under subacute exposure to acrylamide and against the background of correction

Как видно на графике (рис.2), у животных группы отрицательного контроля экспрессия рассматриваемого гена находилась на уровне 0,64 [-3,01; 2,42]. В результате введения крысам акриламида данный показатель снизился до значения -3,92 [-5,44; -2,17]. Его транскрипционная активность в группах с коррекцией интоксикации повысилась и приблизилась к уровню отрицательного контроля. Так, в группе, получавшей наряду с акриламидом МГ-1, экспрессия достигла значения 0,54 [-0,2; 1,99], в группе МГ-2 – отмечена на уровне 0,04 [-0,17; 1,16], а в группе МГ-10 - на уровне -0,13 [-1,57; 0,78]. При этом при парных сравнениях повышение экспрессии гена в третьей группе, получавшей МГ-1, является статистически значимым ($p=0,021$) относительно положительного контроля. Также отмечается тенденция к повышению представленности транскриптов гена в группах крыс, которым вводили МГ-2 и МГ-10, относительно группы крыс, получавших только акриламид ($p=0,065$ и $p=0,304$).

Обсуждение. Под воздействием различного рода ксенобиотиков наблюдается развитие окислительного стресса, характеризующегося усилением процессов свободно-радикального окисления и снижением антиоксидантной защиты, что приводит к накоплению активных форм кислорода. Последние вызывают изменения белковых и липидных молекул, повреждение ДНК, нарушение структуры мембран и другие процессы [26]. Индуцирующие апоптоз сигналы стимулируют множество киназ, в том числе и *checkpoint* киназы 1 и 2.

Предполагается, что одним из механизмов токсичности акриламида может быть окислительный стресс [27, 28]. Применение же антиоксидантных соединений, таких как

витамин Е и карнитин, могут значительно снизить его неблагоприятное влияние на организм [29].

В нашей работе мы использовали комплексные соединения ОМУ с аскорбиновой кислотой, сукцинатом натрия и ацетилцистеином.

По итогам эксперимента нами установлено, что воздействие акриламида на организм лабораторных животных в дозе 20 мг/кг не оказало влияние на транскрипционную активность гена *Chek* в ткани печени. Предупредительное введение комплексных соединений ОМУ с аскорбиновой кислотой и сукцинатом натрия также не изменило кратность экспрессии. Однако при введении МГ-10 наблюдалось повышение представленности транскриптов гена.

Экспрессия гена в ткани почек под воздействием акриламида имела стойкую тенденцию к снижению показателя. Введение комплексных препаратов ОМУ в профилактическом режиме оказало положительное влияние на транскрипционную активность гена: кратность экспрессии во всех трех группах зарегистрирована на уровне группы отрицательного контроля.

Заключение. Подострое воздействие акриламида приводит к снижению кратности экспрессии гена *Chek* в почках, не изменяя ее в ткани печени. Введение комплексных соединений оксиметилурацила, примененных в профилактическом режиме, способствует повышению экспрессии гена.

Список литературы:

1. Mousavi Khaneghah A., Fakhri Y., Nematollahi A. Seilani F., Vasseghian Y. The concentration of acrylamide in different food products: a global systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Food Reviews International*. 2022; 38(6):1286-1304. Doi: 10.1080/87559129.2020.1791175.
2. Mesias M., Delgado-Andrade C., Holgado F., Morales F. J. Acrylamide content in French fries prepared in food service establishments. *Lwt*. 2019; 100:83-91. Doi:10.1016/j.lwt.2018.10.050.
3. Duedahl-Olesen L., Wilde A. S., Dagnæs-Hansen M. P., Mikkelsen A., Olesen P. T., Granby K. Acrylamide in commercial table olives and the effect of domestic cooking. *Food Control*. 2022; 132:108515. Doi: 10.1016/j.foodcont.2021.108515.
4. Kocadağlı T., Gökmen V. Formation of acrylamide in coffee. *Current Opinion in Food Science*. 2022; 45:100842. Doi: 10.1016/j.cofs.2022.100842.
5. Vural G., Palazoglu T.K. Acrylamide formation in foods during thermal processing with a focus on frying. *Food Bioproc Tech*. 2008; 1(1):35-42. Doi: 10.1007/s11947-007-0005-2.
6. Tareke E., Rydberg P., Karlsson P., Eriksson S., Törnqvist M. Acrylamide: a cooking carcinogen? *Chemical research in toxicology*. 2000; 13(6):517-522. Doi: 10.1021/tx9901938.
7. Tareke E., Rydberg P., Karlsson P., Eriksson S., Törnqvist M. Analysis of acrylamide, a carcinogen formed in heated foodstuffs. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2002; 50(17):4998-5006. Doi: 10.1021/jf020302f.
8. Mottram D.S., Wedzicha B.L., Dodson A.T. Food chemistry: acrylamide is formed in the Maillard reaction. *Nature*. 2002; 419(6906):448. Doi: 10.1038/419448a.
9. Yaylayan V.A., Wnorowski A., Locas C.P. Why asparagine needs carbohydrates to generate acrylamide. *J Agric Food Chem*. 2003; 51(6):1753-7. Doi: [10.1021/jf0261506](https://doi.org/10.1021/jf0261506).

10. Lee S., Park H. R., Lee J. Y., Cho J. H., Song H. M., Kim A. H., et al. Learning, memory deficits, and impaired neuronal maturation attributed to acrylamide. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 2018; 81(9): 254-265. Doi: 10.1080/15287394.2018.1440184.
11. Triningsih D., Yang J. H., Sim K. H., Lee C., Lee Y. J. Acrylamide and its metabolite induce neurotoxicity via modulation of protein kinase C and AMP-activated protein kinase pathways. *Toxicology in Vitro*. 2021; 72:105105. Doi:10.1016/j.tiv.2021.105105.
12. Friedman M. Chemistry, biochemistry, and safety of acrylamide. A review. *J Agric Food Chem*. 2003; 51(16):4504-26. Doi: 10.1021/jf030204+.
13. Tomaszewska, E., Muszyński, S., Świetlicka, I., Wojtysiak D., Dobrowolski P., Arciszewski M. B., et al. Prenatal acrylamide exposure results in time-dependent changes in liver function and basal hematological, and oxidative parameters in weaned Wistar rats. *Scientific Reports*. 2022; 12(1):1-14. Doi: 10.1038/s41598-022-19178-5.
14. Johnson K. A., Gorzinski S. J., Bodner K. M., Campbell R. A., Wolf C.H., Friedman M. A., et al. Chronic toxicity and oncogenicity study on acrylamide incorporated in the drinking water of Fischer 344 rats. *Toxicology and applied pharmacology*. 1986; 85(2):154-168. Doi: 10.1016/0041-008X(86)90109-2.
15. Zhang Y., Huang M., Zhuang P., Jiao J., Chen X., Wang J., et al. Exposure to acrylamide and the risk of cardiovascular diseases in the National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2006. *Environment international*. 2018; 117:154-163. Doi: 10.1016/j.envint.2018.04.047.
16. Kadry A.M., Friedman M.A., M.S. Abdel-Rahman. Pharmacokinetics of acrylamide after oral administration in male rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 1999; 7(2):127-133. Doi: 10.1016/S1382-6689(99)00005-8.
17. Fadaka A. O., Bakare O. O., Sibuyi N. R. S., Klein A. Gene expression alterations and molecular analysis of CHEK1 in solid tumors. *Cancers*. 2020; 12(3):662. Doi: 10.3390/cancers12030662.
18. Hiom K. DNA repair: how to PIKK a partner. *Curr. Biol*. 2005; 15: 473–475. Doi: 10.1016/j.cub.2005.06.012.
19. Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Репина Э.Ф., Гимадиева А. Р. Применение производных 6-метилурацила для повышения устойчивости организма в экстремальных условиях. Современная эколого-антропологическая методология изучения и решения проблем здоровья населения. *Мат. междунар. межотрас. конф., посв. 25-летию Чернобыльской катастрофы*. Казань, 2011:192-196.
20. Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Гимадиева А.Р. и др. Фармакологические подходы к разработке новой медицинской технологии повышения устойчивости к гипоксии. Гигиенические и медико-профилактические технологии управления рисками здоровью населения в промышленно развитых регионах. *Мат. науч.-пр. конф. с междунар. уч.* Пермь, 2010:525-528.
21. Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Репина Э.Ф. Гепатопротекция с использованием оксиметилурацила. Профессиональные и экологические риски в медицине труда и экологии человека. Пути решения проблемы от теории к практике: материалы XVIII научно-практической конференции с международным участием «Гигиена, организация здравоохранения и профпатология» и семинара «Актуальные вопросы современной профпатологии». Новокузнецк, 2013:67.
22. Комплексное соединение 5-гидрокси-6-метилурацила с сукцинатом натрия и способ его

- получения. Патент РФ. № 2475482. 2013.
23. Комплексное соединение 5-гидрокси-6-метилурацила с аскорбиновой кислотой, проявляющее антигипоксическую активность, и способ его получения. Патент РФ. № 2612517. 2017.
24. Комплексное соединение 5-гидрокси-6-метилурацила с N-ацетилцистеином, проявляющее антигипоксическую активность, и способ его получения. Патент РФ. № 2 751632. 2021.
25. Joint FAO/WHO expert committee on food additives. WHO Press. 2005.
26. Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Каримов Д.О., Репина Э. Ф., Хуснутдинова Н. Ю., Кутлина Т. Г. Клетка: механизмы гибели и компенсации повреждений. Уфа, 2020. 161 с.
27. Song D., Xu C., Holck A. L., Liu, R. Acrylamide inhibits autophagy, induces apoptosis and alters cellular metabolic profiles. *Ecotoxicology and environmental safety*. 2021; 208:111543. Doi: 10.1016/j.ecoenv.2020.111543.
28. Zamani E., Shokrzadeh M., Fallah M., Shaki F. A review of acrylamide toxicity and its mechanism. *Pharmaceutical and biomedical research*. 2017; 3(1):1-7. URL: <http://pbr.mazums.ac.ir/article-1-146-en.html>; en: PDF (дата обращения: 28.09.2022). – Текст: электронный.
29. Alzahrani H.A.S. Protective effect of l-carnitine against acrylamide-induced DNA damage in somatic and germ cells of mice. *Saudi J Biol Sci*. 2011; 18:29-36. Doi: 10.1016/j.sjbs.2010.07.004.

References:

1. Mousavi Khaneghah A., Fakhri Y., Nematollahi A. Seilani F., Vasseghian Y. The concentration of acrylamide in different food products: a global systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Food Reviews International*. 2022; 38(6):1286-1304. Doi: 10.1080/87559129.2020.1791175.
2. Mesias M., Delgado-Andrade C., Holgado F., Morales F. J. Acrylamide content in French fries prepared in food service establishments. *Lwt*. 2019; 100:83-91. Doi: 10.1016/j.lwt.2018.10.050.
3. Duedahl-Olesen L., Wilde A. S., Dagnæs-Hansen M. P., Mikkelsen A., Olesen P. T., Granby K. Acrylamide in commercial table olives and the effect of domestic cooking. *Food Control*. 2022; 132:108515. Doi: 10.1016/j.foodcont.2021.108515.
4. Kocadağlı T., Gökmen V. Formation of acrylamide in coffee. *Current Opinion in Food Science*. 2022; 45:100842. Doi: 10.1016/j.cofs.2022.100842.
5. Vural G., Palazoglu T.K. Acrylamide formation in foods during thermal processing with a focus on frying. *Food Bioproc Tech*. 2008; 1(1):35-42. Doi: 10.1007/s11947-007-0005-2.
6. Tareke E., Rydberg P., Karlsson P., Eriksson S., Törnqvist M. Acrylamide: a cooking carcinogen? *Chemical research in toxicology*. 2000; 13(6):517-522. Doi: 10.1021/tx9901938.
7. Tareke E., Rydberg P., Karlsson P., Eriksson S., Törnqvist M. Analysis of acrylamide, a carcinogen formed in heated foodstuffs. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2002; 50(17):4998-5006. Doi: 10.1021/jf020302f.
8. Mottram D.S., Wedzicha B.L., Dodson A.T. Food chemistry: acrylamide is formed in the Maillard reaction. *Nature*. 2002; 419(6906):448. Doi: 10.1038/419448a.

9. Yaylayan V.A., Wnorowski A., Locas C.P. Why asparagine needs carbohydrates to generate acrylamide. *JAgricFoodChem.* 2003; 51(6):1753-7. Doi: 10.1021/jf0261506.
10. Lee S., Park H. R., Lee J. Y., Cho J. H., Song H. M., Kim A. H., et al. Learning, memory deficits, and impaired neuronal maturation attributed to acrylamide. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A.* 2018; 81(9): 254-265. Doi: 10.1080/15287394.2018.1440184.
11. Triningsih D., Yang J. H., Sim K. H., Lee C., Lee Y. J. Acrylamide and its metabolite induce neurotoxicity via modulation of protein kinase C and AMP-activated protein kinase pathways. *Toxicology in Vitro.* 2021; 72:105105. Doi: 10.1016/j.tiv.2021.105105.
12. Friedman M. Chemistry, biochemistry, and safety of acrylamide. A review. *JAgricFoodChem.* 2003; 51(16):4504-26. Doi: 10.1021/jf030204+.
13. Tomaszewska, E., Muszyński, S., Świetlicka, I., Wojtysiak D., Dobrowolski P., Arciszewski M. B., et al. Prenatal acrylamide exposure results in time-dependent changes in liver function and basal hematological, and oxidative parameters in weaned Wistar rats. *Scientific Reports.* 2022; 12(1):1-14. Doi: 10.1038/s41598-022-19178-5.
14. Johnson K. A., Gorzinski S. J., Bodner K. M., Campbell R. A., Wolf C.H., Friedman M. A., et al. Chronic toxicity and oncogenicity study on acrylamide incorporated in the drinking water of Fischer 344 rats. *Toxicology and applied pharmacology.* 1986; 85(2):154-168. Doi: 10.1016/0041-008X(86)90109-2.
15. Zhang Y., Huang M., Zhuang P., Jiao J., Chen X., Wang J., et al. Exposure to acrylamide and the risk of cardiovascular diseases in the National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2006. *Environment international.* 2018; 117:154-163. Doi: 10.1016/j.envint.2018.04.047.
16. Kadry A.M., Friedman M.A., M.S. Abdel-Rahman. Pharmacokinetics of acrylamide after oral administration in male rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology.* 1999; 7(2):127-133. Doi: 10.1016/S1382-6689(99)00005-8.
17. Fadaka A. O., Bakare O. O., Sibuyi N. R. S., Klein A. Gene expression alterations and molecular analysis of CHEK1 in solid tumors. *Cancers.* 2020; 12(3):662. Doi: 10.3390/cancers12030662.
18. Hiom K. DNA repair: how to PIKK a partner. *Curr. Biol.* 2005; 15: 473–475. Doi: 10.1016/j.cub.2005.06.012.
19. Myshkin V.A., Bakirov A.B., Repina E.F., Gimadieva A.R. The use of 6-methyluracil derivatives to increase the body's resistance to extreme conditions. *Sovremennaja ekologo-antropologicheskaja metodologija izuchenija i reshenija problem zdorov'janaselenija. Mat. mezhdunar. mezhotras. konf., posv. 25-letiju Chernobyl'skoj katastrofy. Kazan', 2011:192-196.* (in Russ.)
20. Myshkin V.A., Bakirov A.B., Gimadieva A.R., et al. Pharmacological approaches to the development of a new medical technology for increasing resistance to hypoxia. *Gigienicheskie i mediko-profilakticheskie tehnologii upravlenija riskam iz dorov'junaselenija v promyshlennorazvityh regionah. Mat. nauch.-pr. konf. smezhdunar. uch. Perm', 2010:525-528.* (in Russ.)
21. Myshkin V.A., Bakirov A.B., Repina E.F. Hepatoprotection using oxymethyluracil. *Professional'nyye i ekologicheskie riski v meditsinetruda i ekologii cheloveka. Professional'nye i jekologicheskie riski v medicine truda i jekologii cheloveka. Puti reshenija problemy ot teorii k praktike: materialy XVIII nauchno-prakticheskoi konferencii s mezhdunarodnym uchastiem "Gigiena, organizacija zdorovoohranenija*

- i profpatologija" i seminara "Aktual'nye voprosy sovremennoj profpatologii". Novokuznetsk, 2013:67.(in Russ.)
22. Complex compound of 5-hydroxy-6-methyluracil with sodium succinate and method for its production. Patent RF, N 2475482. 2013. (in Russ.)
 23. A complex compound of 5-hydroxy-6-methyluracil with ascorbic acid exhibiting antihypoxic activity and a method for its preparation. Patent RF, N 2612517. 2017. (in Russ.)
 24. A complex compound of 5-hydroxy-6-methyluracil with n-acetylcysteine, showing antihypoxic activity, and a method for its preparation. Patent RF, N 2751632. 2021. (in Russ.)
 25. Joint FAO/WHO expert committee on food additives. WHO Press. 2005.
 26. Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Каримов Д.О., Репина Э. Ф., Хуснутдинова Н. Ю., Кутлина Т. Г. Клетка: механизмы гибели и компенсации повреждений. Уфа, 2020. 161 с.
 27. Song D., Xu C., Holck A. L., Liu, R. Acrylamide inhibits autophagy, induces apoptosis and alters cellular metabolic profiles. *Ecotoxicology and environmental safety*. 2021; 208:111543. Doi: 10.1016/j.ecoenv.2020.111543.
 28. Zamani E., Shokrzadeh M., Fallah M., Shaki F. A review of acrylamide toxicity and its mechanism. *Pharmaceutical and biomedical research*. 2017; 3(1):1-7. URL: <http://pbr.mazums.ac.ir/article-1-146-en.html>: en: PDF (дата обращения: 28.09.2022). – Текст: электронный.
 29. Alzahrani H.A.S. Protective effect of l-carnitine against acrylamide-induced DNA damage in somatic and germ cells of mice. *Saudi J Biol Sci*. 2011; 18:29-36. Doi: 10.1016/j.sjbs.2010.07.004.

Поступила/Received: 14.09.2022

Принята в печать/Accepted: 16.11.2022