

УДК:575.113:611.611:547.391.1:57.084

**АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА CASP7
В ПОЧКАХ КРЫС ПРИ ПОДОСТРОМ ВОЗДЕЙСТВИИ АКРИЛАМИДА
И НА ФОНЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ**

Репина Э.Ф.¹, Каримов Д.О.¹, Бакиров А.Б.¹, Гимадиева А.Р.², Валова Я.В.¹, Каримов Д.Д.¹,
Хуснутдинова Н.Ю.¹, Тимашева Г.В.¹

¹ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия

²Уфимский Институт химии УФИЦ РАН, Уфа, Россия

Цель исследований: проанализировать изменения экспрессии гена CASP7 в почках крыс при подостром воздействии акриламида и на фоне профилактической коррекции.

Объекты и методы исследования: на аутбредных крысах-самках изучено изменение экспрессии гена CASP7 в почках при подостром воздействии акриламида и на фоне профилактической коррекции комплексными соединениями оксиметилурацила с аскорбиновой кислотой, сукцинатом натрия и ацетилцистеином.

Основные результаты: при подостром воздействии акриламида экспрессия гена CASP7 снижается. Профилактическое введение комплексных соединений на основе оксиметилурацила значительно повышает экспрессию изучаемого гена.

Ключевые слова: акриламид, подострое воздействие, экспрессия, ген CASP7, почки, лабораторные животные, коррекция, эффективность.

Для цитирования: Репина Э.Ф., Каримов Д.О., Бакиров А.Б., Гимадиева А.Р., Валова Я.В., Каримов Д.Д., Хуснутдинова Н.Ю., Тимашева Г.В. Анализ изменения экспрессии гена CASP7 в почках крыс при подостром воздействии акриламида и на фоне профилактической коррекции. Медицина труда и экология человека. 2023;1:130-138.

Для корреспонденции: Репина Эльвира Фаридовна, старший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», к. м. н., e-mail: e.f.repina@bk.ru.

Финансирование. Работа проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора «Научное обоснование национальной 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 подтверждают, что не существует известных конфликтов интересов, связанных с этой публикацией.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24412/2411-3794-2023-10110>

ANALYSIS OF CHANGES IN CASP7 GENE EXPRESSION IN RAT KIDNEYS UNDER SUBACUTE ACRYLAMIDE EXPOSURE AND ON THE BACKGROUND OF PREVENTIVE CORRECTION

Repina E.F.¹, Karimov D.O.¹, Bakirov A.B.¹, Gimadieva A.R.², Valova Y.V.¹, Karimov D.D.¹, Khusnutdinova N.Yu.¹, Timasheva G.V.¹

¹Ufa Scientific Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia

²Ufa Institute of Chemistry, Ural Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia

The purpose of the study: to analyze changes in the expression of the CASP7 gene in the kidneys of rats under subacute exposure to acrylamide and against the background of preventive correction.

Objects and methods of the study: changes in the expression of the CASP7 gene in the kidneys of outbred rats were studied under subacute exposure to acrylamide and against the background of prophylactic correction with complex compounds of oxymethyluracil with ascorbic acid, sodium succinate, and acetylcysteine.

Main results: Under subacute acrylamide exposure, CASP7 gene expression is reduced. Prophylactic administration of complex compounds based on oxymethyluracil significantly increases the expression of the studied gene.

Keywords: acrylamide, subacute exposure, expression, CASP7 gene, kidney, laboratory animals, correction, efficacy.

Citation: Repina E.F., Karimov D.O., Bakirov A.B., Gimadieva A.R., Valova Y.V., Karimov D.D., Khusnutdinova N.Yu., Timasheva G.V. Analysis of changes in CASP7 gene expression in rat kidneys under subacute acrylamide exposure and on the background of preventive correction. *Occupational health and human ecology*. 2023;1:130-138.

Correspondence: Elvira F. Repina, Senior Researcher, Department of Toxicology and Genetics with Experimental Clinic for Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ph.D.(Med.), e-mail: e.f.repina@bk.ru.

Financing. The work was carried out at the expense of a subsidy for the fulfillment of the state task within the framework of the industry 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 N 121062100058-8.

The synthesis of complex compounds of 5-hydroxy-6-methyluracil with ascorbic acid, sodium succinate, and 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 N AAAA-A19-119011790021-4).

Conflicts of Interest: The authors confirm that there are no known conflicts of interest associated with this publication.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24412/2411-3794-2023-10110>

Акриламид широко используется в промышленности при производстве полиакриламидов, он образуется также в продуктах питания при высокотемпературном нагревании [1, 2]. Образование акриламида в пище под действием высоких температур происходит в результате взаимодействия глутамина или аспарагина с глюкозой [3].

Внимание ученых акриламид привлек после массового заболевания рабочих после аварии при строительстве высокоскоростных железных дорог в Швеции в 1997 г. У работников, имевших контакт с акриламидсодержащим герметиком, через полтора года значительно ухудшилось состояние нервной системы. Проведенные исследования установили корреляционную зависимость между уровнем воздействия токсиканта и патологическими изменениями в нервной системе [4].

Метаболизм акриламида происходит с участием цитохрома *CYP2E1*, фермента, в результате которого образуется высокореактивный глицидамид [5]. Акриламид может быть также конъюгирован с глутатионом, при участии фермента *глутатион-S-трансферазы* метаболит затем выводится с мочой в виде меркаптуровой кислоты. Незначительное количество метаболита также может содержаться в выдыхаемом воздухе и кале [6]. Глицидамид реагирует с молекулами ДНК, образуя аддукты пуриновых оснований. И глицидамид, и акриламид ковалентно связываются с аминокислотой валином в составе многих белков и образуют аддукты, которые могут быть использованы в качестве маркеров воздействия акриламида [4, 7]. Основной точкой приложения акриламида в организме является нервная система. На модели первичных астроцитов была показана нейротоксичность акриламида, зависящая от дозы воздействия. Развивался окислительный стресс в результате уменьшения уровня глутатиона и увеличения активных форм кислорода [8]. Хороший антитоксический эффект проявляет витамин С, обладающий антиоксидантными свойствами [9].

Имеются многочисленные данные о влиянии акриламида на репродуктивную систему [10, 11, 12, 13, 14, 15].

Участие фермента *CYP2E1*, ответственного за метаболизм акриламида, в мутагенезе половых клеток изучалось в исследованиях с использованием нокаутных по *CYP2E1* крыс-самцов. Показано, что полиморфизм фермента *CYP2E1* может приводить к различной степени чувствительности к токсичности акриламида [16].

В результате повреждения клеток в них могут запускаться процессы апоптоза. Апоптоз представляет собой избирательный процесс для удаления клеток в биологических системах и играет существенную роль в разработке и техническом обслуживании в многоклеточных организмах и считается, что неадекватная регуляция апоптоза является причиной многих заболеваний человека, в том числе и рака. Апоптоз осуществляется за счет каскада реакций сигнальных белков и цистеиновых протеаз, одними из которых являются каспазы (*CASP*s) [20].

При различных интоксикациях оксиметилурацил и его производные действуют бинарно: с одной стороны – они подавляют свободнорадикальные процессы; с другой – защищают биологические мембраны от повреждения [17]. Однако на процессы энергообразования в клетке они практически не влияют. В то же время известно, что в

организме под воздействием химических веществ практически всегда развиваются явления гипоксии. Поэтому лучший протекторный эффект наблюдается при комплексном применении производных оксиметилурацила с антигипоксантами [18]. Проведенными исследованиями было также установлено, что при воздействии летальных доз многих токсикантов оксиметилурацил эффективен только в комплексе с антидотными средствами (ацетилцистеин, α -токоферол и др.) [19].

Цель исследований: проанализировать изменения экспрессии гена *CASP7* в почках крыс при воздействии акриламида в условиях подострого эксперимента и оценить возможность их профилактической коррекции.

Материал и методы исследования. В эксперименте использовали белых аутбредных крыс самок с весом 190-192 г. Животные получали готовый корм «Дельта Фидс» компании «БиоПро» (Россия) и воду в свободном доступе. Экспериментальных животных разделили на группы и содержали в клетках по 6 особей при температуре воздуха $21 \pm 1^\circ\text{C}$. Первая группа (К-) служила отрицательным контролем; вторая (К+) – положительным (вводился только акриламид); третьей группе (МГ-1) проводилась профилактическая коррекция комплексным соединением оксиметилурацила (5-гидрокси-6-метилурацил) с аскорбиновой кислотой в дозе 50 мг/кг массы тела за 1 час до введения акриламида; четвертой группе животных (МГ-2) по аналогичной схеме и в то же дозе осуществлялась профилактическая коррекция комплексным соединением оксиметилурацила (5-гидрокси-6-метилурацил) с сукцинатом натрия; пятой группе (МГ-10) также за час до токсиканта вводили комплексное соединение оксиметилурацила (5-гидрокси-6-метилурацил) с ацетилцистеином из расчета 500 мг на 1 кг массы тела крыс. Дозы комплексных соединений были определены по результатам ранее проведенных исследований как наиболее эффективные [21, 22, 23].

В качестве контрольного вещества (в группе отрицательного контроля) и носителя для токсиканта использовали дистиллированную воду. Подопытным крысам вводили 0,2 % водный раствор акриламида в дозе 20 мг на кг массы тела ($\approx 1/10$ от DL_{50}). Условия проведения и вывода животных из эксперимента через 28 дней осуществляли с соблюдением установленных требований.

Для анализа экспрессии генов кусочки почек сразу после декапитации и вскрытия замораживали в жидком азоте и заливали реагентом Extract RNA (ЗАО «Евроген») для дальнейшего выделения РНК. Выделение тотальной (суммарной) РНК проводили согласно требованиям протокола. Синтез кДНК выполняли с матрицы выделенной тотальной РНК с использованием набора реактивов MMLV RT kit и праймеров олиго(dT)15 («Евроген», Россия). Изучение экспрессии генов в норме и при интоксикации акриламидом проводилось методом ПЦР в режиме реального времени на амплификаторе Rotor-Gene Q (Qiagen, Германия) с использованием олигонуклеотидных специфичных праймеров и интеркалирующего красителя SYBR Green. Уровень экспрессии мРНК стандартизировали относительно экспрессии гена GAPDH – ген белка «домашнего хозяйства». Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью Н-критерия Краскела–Уоллиса для попарного сравнения групп. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Результаты выражали в виде $Me [Q1; Q3]$, где Me – медиана, $Q1$ – 1-й квартиль, $Q3$ – 3-й квартиль.

Результаты. Анализ полученных данных по экспрессии гена *CASP7* в почках экспериментальных животных показал, что различия между группами статистически значимые ($K = 10,96$; $p = 0,027$).

Результаты исследований представлены на рисунке.

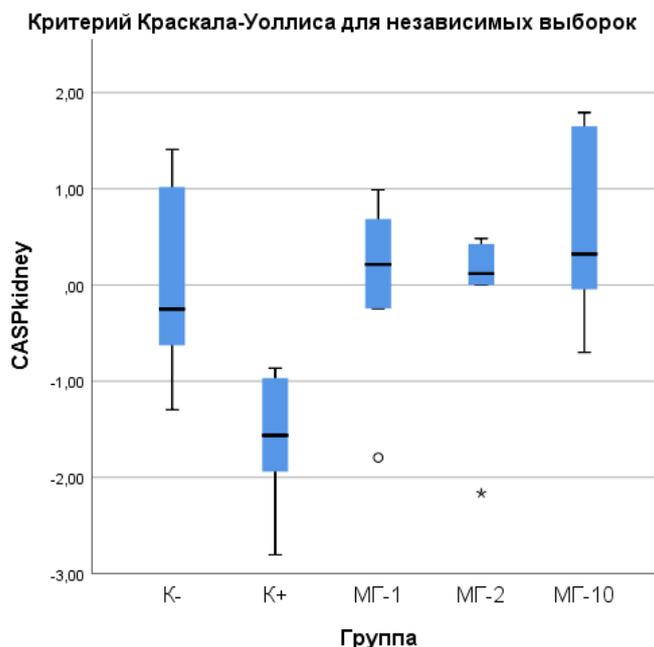


Рис. Изменение экспрессии гена *CASP7* в почках крыс-самок по экспериментальным группам

Fig. Changes in the expression of the *CASP7* gene in the kidneys of female rats by experimental groups

Из представленных данных видно, что под воздействием акриламида изучаемый показатель значительно снизился и составил $-1,56$ $[-2,16; -0,94]$ по сравнению с таковым в группе отрицательного контроля $-0,25$ $[-0,8; 1,12]$. Профилактическое введение комплексных соединений увеличило экспрессию данного гена и составило для группы МГ-1: $0,21$ $[-0,63; 0,76]$; МГ-2: $0,12$ $[-0,54; 0,44]$; МГ-10: $0,32$ $[-0,21; 1,68]$. Статистически значимыми оказались только различия между группой животных положительного контроля и группой, получавшей в профилактическом режиме МГ-10 ($p = 0,021$).

Обсуждение. Апоптоз представляет собой избирательный процесс для удаления клеток в биологических системах и играет существенную роль в разработке и техническом обслуживании в многоклеточных организмах. Считается, что неадекватная регуляция апоптоза является причиной многих заболеваний человека, в том числе и рака.

Апоптоз осуществляется за счет цистеиновых протеаз, называемых каспазами (CASP). Каспазы синтезируются в виде проформы и активируются расщеплением. Инициатор каспазы интегрируют молекулярные сигналы и активируют нижестоящие эффекторные каспазы. Поскольку каспазы расщепляются и активируют друг друга, каскад протеаз усиливается, обеспечивая надлежащую апоптотическую гибель клеток [20]. Кроме того, известно, что воздействие на организм акриламида вызывает окислительный стресс, при котором накопление большого количества активных форм кислорода и повреждение ДНК может приводить к активации апоптотических механизмов гибели клеток [8]. Полученные

результаты свидетельствуют, что при подостром воздействии акриламида экспрессия гена *CASP7* снизилась, хотя из данных литературы она должна была бы повыситься, возможно, это объясняется тем, что экспрессия данного гена была повышена в более ранние сроки, а по истечении 28 дней она компенсаторно понизилась, так как регуляция экспрессии подобных генов обычно осуществляется по принципу обратной связи и в ответ на большое количество апоптотических клеток в предыдущем периоде она снижается. В остальных группах, возможно, процессы апоптоза были не столь активны, поэтому колебания в экспрессии данного гена были незначительны. Профилактическое введение комплексных соединений на основе оксиметилурацила повысило экспрессию изучаемого гена до уровня группы отрицательного контроля и выше. Для окончательного суждения об экспрессии гена *CASP7* при воздействии акриламида необходимо продолжение исследований на других экспериментальных сроках.

Заключение. При подостром воздействии акриламида экспрессия гена *CASP7* снижается. Профилактическое введение комплексных соединений на основе оксиметилурацила значительно повышает экспрессию изучаемого гена.

Список литературы:

1. Tareke E., Rydberg P., Karlsson P. et al. Acrylamide: a cooking carcinogen? Chemical research in toxicology. 2000; 13(6):517-522.
2. Tareke E., Rydberg P., Karlsson P. et al. Analysis of acrylamide, a carcinogen formed in heated foodstuffs. Journal of agricultural and food chemistry. 2002; 50(17):4998-5006.
3. Mottram D.S., Wedzicha B.L., Dodson A.T. Food chemistry: acrylamide is formed in the Maillard reaction. Nature. 2002; 419(6906):448.
4. Hagmar L., Tornqvist M., Nordander C. et al. Health effects of occupational exposure to acrylamide using hemoglobin adducts as biomarkers of internal dose. Scandinavian Journal of Work, Environment & Health. 2001; 4: 219-226.
5. 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.
6. Fennell T.R., Friedman M.A. Comparison of acrylamide metabolism in humans and rodents. Advances in Experimental Medicine and Biology. 2005; 561:109-116.
7. FAO/WHO. Joint FAO/WHO expert committee on food additives. WHO Press. 2005.
8. Zhao M., Lewis Wang F.S., Hu X. et al. Acrylamide-induced neurotoxicity in primary astrocytes and microglia: Roles of the Nrf2-ARE and NF- κ B pathways. Food and Chemical Toxicology. 2017; 106:25-35.
9. Dortaj H., Yadegari M., Hosseini Sharif Abad M. et al. Stereological method for assessing the effect of vitamin C administration on the reduction of acrylamide-induced neurotoxicity. Basic and Clinical Neuroscience. 2018; 9(1):27-34.
10. Hufas-Stasiak M., Dobrowolski P., Tomaszewska E. et al. Maternal acrylamide treatment reduces ovarian follicle number in newborn guinea pig offspring. Reproductive Toxicology. 2013; 42:125-131.
11. Wei Q., Li J., Li X. et al. Reproductive toxicity in acrylamidetreated female mice.

- Reproductive Toxicology. 2014; 46:121–128.
12. Duan X., Wang Q.-C., Chen K.-L. et al. Acrylamide toxic effects on mouse oocyte quality and fertility in vivo. *Scientific Reports*. 2015; 5:11562.
 13. Aras D., Cakar Z., Ozkavukcu S. et al. In Vivo acrylamide exposure may cause severe toxicity to mouse oocytes through its metabolite glycidamide. *PLoS One*. 2017; 12(2):2017-2026.
 14. Yilmaz B, Yildizbayrak N., Aydin Y. et al. Evidence of acrylamide- and glycidamide-induced oxidative stress and apoptosis in Leydig and Sertoli cells. *Human & Experimental Toxicology*. 2017; 36(12):1225-1235.
 15. Li M., Sun J., Zou F. et al. Glycidamide inhibits progesterone production through reactive oxygen species-induced apoptosis in R2C Rat Leydig Cells. *Food and Chemical Toxicology*. 2017; 108:563–570.
 16. Ghanayem B.I., Witt K.L., El-Hadri L. et al. Comparison of germ cell mutagenicity in male CYP2E1-null and wild-type mice treated with acrylamide: Evidence supporting a glycidamide-mediated effect. *Biology of Reproduction*. 2005; (72) 1:157-163.
 17. Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Репина Э.Ф. и др. Применение производных 6-метилурацила для повышения устойчивости организма в экстремальных условиях. Современная эколого-антропологическая методология изучения и решения проблем здоровья населения. Материалы международной межотраслевой конференции, посвященной 25-летию Чернобыльской катастрофы. Казань, 2011:192-196.
 18. 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. Материалы научной - практической конференции с международным участием. Пермь, 2010:525-528.
 19. 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 здраво-охранения и профпатология» и семинара «Актуальные вопросы современной профпатологии». Новокузнецк, 2013:67.
 20. Chae YS, Kim JG, Sohn SK, Lee SJ, Kang BW, Moon JH et al. / RIPK1 and CASP7 polymorphism as prognostic markers for survival in patients with colorectal cancer after complete resection. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011; 137(4):705-13.
 21. Комплексное соединение 5-гидрокси-6-метилурацила с сукцинатом натрия и способ его получения. Патент РФ. № 2475482. 2013.
 22. Комплексное соединение 5-гидрокси-6-метилурацила с аскорбиновой кислотой, проявляющее антигипоксическую активность, и способ его получения. Патент РФ. № 2612517. 2017.
 23. Комплексное соединение 5-гидрокси-6-метилурацила с N-ацетилцистеином, проявляющее антигипоксическую активность, и способ его получения. Патент РФ. № 2 751632. 2021.

References:

1. Tareke E., Rydberg P., Karlsson P. et al. Acrylamide: a cooking carcinogen? Chemical research in toxicology. 2000; 13(6):517-522.
2. Tareke E., Rydberg P., Karlsson P. et al. Analysis of acrylamide, a carcinogen formed in heated foodstuffs. Journal of agricultural and food chemistry. 2002; 50(17):4998-5006.
3. Mottram D.S., Wedzicha B.L., Dodson A.T. Food chemistry: acrylamide is formed in the Maillard reaction. Nature. 2002; 419(6906):448.
4. Hagmar L., Tornqvist M., Nordander C. et al. Health effects of occupational exposure to acrylamide using hemoglobin adducts as biomarkers of internal dose. Scandinavian Journal of Work, Environment & Health. 2001; 4: 219-226.
5. 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.
6. Fennell T.R., Friedman M.A. Comparison of acrylamide metabolism in humans and rodents. Advances in Experimental Medicine and Biology. 2005; 561:109-116.
7. FAO/WHO. Joint FAO/WHO expert committee on food additives. WHO Press. 2005.
8. Zhao M., Lewis Wang F.S., Hu X. et al. Acrylamide-induced neurotoxicity in primary astrocytes and microglia: Roles of the Nrf2-ARE and NF- κ B pathways. Food and Chemical Toxicology. 2017; 106:25-35.
9. Dortaj H., Yadegari M., Hosseini Sharif Abad M. et al. Stereological method for assessing the effect of vitamin C administration on the reduction of acrylamide-induced neurotoxicity. Basic and Clinical Neuroscience. 2018; 9(1):27-34.
10. Hułas-Stasiak M., Dobrowolski P., Tomaszewska E. et al. Maternal acrylamide treatment reduces ovarian follicle number in newborn guinea pig offspring. Reproductive Toxicology. 2013; 42:125-131.
11. Wei Q., Li J., Li X. et al. Reproductive toxicity in acrylamidetreated female mice. Reproductive Toxicology. 2014; 46:121-128.
12. Duan X., Wang Q.-C., Chen K.-L. et al. Acrylamide toxic effects on mouse oocyte quality and fertility in vivo. Scientific Reports. 2015; 5:11562.
13. Aras D., Cakar Z., Ozkavukcu S. et al. In Vivo acrylamide exposure may cause severe toxicity to mouse oocytes through its metabolite glycidamide. PLoS One. 2017; 12(2):2017-2026.
14. Yilmaz B, Yildizbayrak N., Aydin Y. et al. Evidence of acrylamide- and glycidamide-induced oxidative stress and apoptosis in Leydig and Sertoli cells. Human & Experimental Toxicology. 2017; 36(12):1225-1235.
15. Li M., Sun J., Zou F. et al. Glycidamide inhibits progesterone production through reactive oxygen species-induced apoptosis in R2C Rat Leydig Cells. Food and Chemical Toxicology. 2017; 108:563-570.
16. Ghanayem B.I., Witt K.L., El-Hadri L. et al. Comparison of germ cell mutagenicity in male CYP2E1-null and wild-type mice treated with acrylamide: Evidence supporting a glycidamide-mediated effect. Biology of Reproduction. 2005; (72) 1:157-163.
17. Myshkin V.A., Bakirov A.B., Repina E.F. et al. The use of 6-methyluracil derivatives to improve the body's resistance to extreme conditions. Modern ecological and anthropological methodology for studying and solving problems of public health. Proceedings of the inter-nar.

- inter-branch conf., dedicated to the 25th anniversary of the Chernobyl disaster. Kazan, 2011:192-196.
18. Myshkin V.A., Bakirov A.B., Gimadieva A.R. Pharmacological approaches to the development of a new medical technology for increasing resistance to hypoxia. Hygienic and medical-preventive technologies for managing public health risks in industrialized regions. Proceedings of the scientific-pr. conf. with international participation. – Perm, 2010:525-528.
 19. Myshkin V.A., Bakirov A.B., Repina E.F. Hepatoprotection using oxymethyluracil. Occupational and environmental risks in occupational medicine and human ecology. Ways to solve the problem from theory to practice: materials of the XIVIII scientific-practical conference with international participation "Hygiene, organization of health care and occupational pathology" and the seminar "Actual issues of modern occupational pathology". Novokuznetsk, 2013:67.
 20. Chae YS, Kim JG, Sohn SK, Lee SJ, Kang BW, Moon JH et al. / RIPK1 and CASP7 polymorphism as prognostic markers for survival in patients with colorectal cancer after complete resection. J Cancer Res Clin Oncol. 2011; 137(4):705-13.
 21. Complex compound of 5-hydroxy-6-methyluracil with sodium succinate and method for its preparation. RF patent. No. 2475482. 2013.
 22. A complex compound of 5-hydroxy-6-methyluracil with ascorbic acid, exhibiting antihypoxic activity, and a method for its preparation. RF patent. No. 2612517. 2017.
 23. A complex compound of 5-hydroxy-6-methyluracil with N-acetylcysteine, exhibiting antihypoxic activity, and a method for its preparation. RF patent. No. 2 751632. 2021.

Поступила/Received: 14.09.2022

Принята в печать/Accepted: 28.11.2022