

УДК 577.29

## ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ОКСИМЕТИЛУРАЦИЛА НА ПОДОСТРОЕ ТОКСИЧЕСКОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПЕЧЕНИ АКРИЛАМИДОМ

Якупова Т.Г., Каримов Д.О., Хуснутдинова Н.Ю., Репина Э.Ф., Валова Я.В., Байгильдин С.С.

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

*В настоящее время акриламид известен не только как синтетический материал, используемый в промышленности, но и как канцерогенное, цито- и генотоксичное соединение, которое образуется в процессе, вызванном нагреванием. Основное внимание в исследованиях *in vivo* уделялось токсическим эффектам акриламида в высоких дозах. Однако известно, что некоторые токсические эффекты, вызванные акриламидом, запускаются, когда еще даже нет проявления клинических признаков.*

**Цель исследования** – сравнительная оценка применения комплексных соединений оксиметилурацила в ответ на токсическое воздействие акриламида.

**Материал и методы.** Изучено профилактическое действие комплексных соединений оксиметилурацила в ответ на токсическое воздействие на печень акриламида. Акриламид вводили внутривенно в дозе 20 мг/кг массы тела, растворы соединений (на дистиллированной воде) - внутривенно за 1 час до токсиканта. Проведено исследование по изменению транскрипционной активности генов окислительного стресса в печени крыс с помощью ПЦР-анализа в реальном времени.

**Результаты.** Результаты исследований показали, что профилактическое введение комплексных соединений оксиметилурацила оказало неоднозначное влияние на активность генов в ткани печени. Активность NQO и NFE2L2 они еще больше повысили. На активность SOD оказали положительное действие, снизив их активность. Более эффективными оказались комплексные соединения МГ-1 и МГ-2, по сравнению с МГ-10.

**Ключевые слова:** подострая интоксикация, акриламид, профилактическое применение, печень, гепатопротекторное действие.

**Для цитирования:** Якупова Т.Г., Каримов Д.О., Хуснутдинова Н.Ю., Репина Э.Ф., Валова Я.В., Байгильдин С.С. Профилактическое действие комплексных соединений ому на подострое токсическое повреждение печени акриламидом. Медицина труда и экология человека. 2023;2:166-176.

**Для корреспонденции:** Якупова Татьяна Георгиевна, ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», младший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных, e-mail: tanya.kutlina.92@mail.ru.

**Финансирование:** исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.24412/2411-3794-2023-10212>

## PREVENTIVE EFFECT OF COMPLEX COMPOUNDS OF OXYMETHYLURACIL ON SUBACUTE TOXIC LIVER DAMAGE BY ACRYLAMIDE

Yakupova T.G., Karimov D.O., Khusnutdinova N.Yu., Repina E.F., Valova Ya.V., Baigildin S.S.

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

**Introduction.** Currently, acrylamide is known not only as a synthetic material used in industry, but also as a carcinogenic, cyto - and genotoxic compound that is formed in a process caused by heating. The focus of *in vivo* studies has been on the toxic effects of acrylamide at high doses. However, it is known that some of the toxic effects caused by acrylamide are triggered even when there are no clinical signs yet.

**The aim is** comparative evaluation of the use of complex compounds of oxymethyluracil in response to the toxic effects of acrylamide.

**Material and methods.** The preventive effect of complex compounds of oxymethyluracil in response to the toxic effect of acrylamide on the liver was studied. The introduction of acrylamide was carried out intragastrically at a dose of 20 mg/kg of body weight, solutions of the compounds (in distilled water) - intragastrically 1 hour before the toxicant. A study was carried out on changes in the transcriptional activity of oxidative stress genes in the liver of rats using real-time PCR analysis.

**Results.** The results of the studies showed that the prophylactic administration of complex compounds of oxymethyluracil had an ambiguous effect on the activity of genes in the liver tissue. They further increased the activity of NQO and NFE2L2. SOD activity was positively affected by reducing their activity. Complex compounds MG-1 and MG-2 turned out to be more effective than MG-10.

**Keywords:** subacute intoxication, acrylamide, prophylactic use, liver, hepatoprotective effect.

**For citation:** Yakupova T.G., Karimov D.O., Khusnutdinova N.Yu., Repina E.F., Valova Ya.V., Baigildin S.S. Preventive effect of complex compounds of omu on subacute toxic liver damage by acrylamide. *Occupational Health and Human Ecology*. 2023;2:166-176.

**For correspondence:** Tatyana G. Yakupova, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Junior Researcher at the Department of Toxicology and Genetics with the experimental clinic of Laboratory Animals, e-mail: tanya.kutlina.92@mail.ru.

**Financing:** the study had no financial support.

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

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.24412/2411-3794-2023-10212>

В настоящее время акриламид (АА) (рис. 1) известен не только как синтетический материал, используемый в промышленности, но и как канцерогенное, цито- и генотоксичное соединение, которое образуется в процессе, вызванном нагреванием [1].

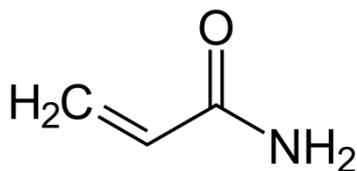


Рис.1. Структурная формула акриламида

Fig. 1. Acrylamide structure formula

Нейротоксичность, генотоксичность, канцерогенность и репродуктивная токсичность АА в высоких дозах давно изучена [2, 3]. Токсические эффекты АА обусловлены образованием генотоксических метаболитов, окислительным стрессом, нарушением распространения нервных сигналов, ультраструктурными и гистологическими дефектами в центральной нервной системе [4, 5]. Всасывание АА происходит через пищеварительную и дыхательную системы, а также через кожные покровы. Одним из основных источников АА является пища. Большие концентрации АА можно найти в популярных продуктах питания, таких как кофе, хлеб или картофель. Среднее ежедневное потребление АА составляет от 0,3 до 2,0 мкг/кг массы тела [6-8].

Акриламид растворяется в ацетоне, этаноле, воде, в бензоле мало растворим. Является токсичным, способен поражать нервную систему, почки и печень, раздражать слизистые оболочки. При внутрижелудочном введении доза 149 мг/кг массы тела является среднесмертельной для крыс.

Вдыхание АА связано с профессиональным воздействием, так как на сегодняшний день он используется для производства полиакриламидного полимера, который по-прежнему широко применяется в качестве коагулянта при очистке воды; добавок при производстве бумаги; тампонажного материала для плотин, туннелей и других подземных строительных конструкций; в качестве гелей для электрофореза [9-11].

**Цель** исследования – сравнительная оценка применения комплексных соединений оксиметилурацила в ответ на токсическое воздействие акриламида.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось на самках белых беспородных крыс массой 180-200 г. Питание и воду лабораторные животные получали в режиме неограниченного доступа. Методом случайной выборки их разделили на группы по 6 особей в каждой и содержали в клетках. В эксперименте было 5 исследуемых групп, соответственно, 30 животных. Первые две группы были группами отрицательного контроля (интактная) и положительного контроля (введение только акриламида). Три последующие группы (МГ-1, МГ-2 и МГ-10) были группами, которым с целью профилактики вводились комплексные соединения оксиметилурацила (5-гидрокси-6-метилурацил) с аскорбиновой кислотой, с сукцинатом натрия и с ацетилцистеином соответственно.

Данные соединения были синтезированы в Уфимском Институте химии УФИЦ РАН. С целью получения профилактического эффекта токсических повреждений комплексные соединения (разбавленные дистиллированной водой) вводили крысам внутрижелудочно за 1 час до введения 0,2 % водного раствора акриламида (использовали в качестве токсиканта): МГ-1 и МГ-2 – 0,5 % раствор в дозе 50 мг/кг массы тела; МГ-10 – 5 % раствор в дозе 500 мг/кг массы тела.

Через 1 час после введения синтезированных комплексных соединений акриламид вводили в дозе 20 мг/кг массы тела. При изучении подострого действия акриламида применяют дозу токсиканта, равную 1/10 DL50 (DL50 акриламида равна 200 мг/кг). По данной схеме эксперимент проводили в течение 28 часов.

При содержании животных соблюдался международный принцип Хельсинкской декларации о гуманном обращении с животными. Животные выводились из эксперимента путем эвтаназирования при помощи углекислого газа и в последующем подвергались декапитации.

Для определения транскрипционной активности генов небольшие кусочки печени замораживались в жидком азоте и заливались реактивом Extract RNA (ЗАО «Евроген», Россия) с целью дальнейшего выделения из него молекул РНК. Выделение РНК проводилось согласно требованиям, описанным в протоколе. С матрицы выделенной тотальной (суммарной) РНК производился синтез кДНК при использовании набора реактивов MMLV RT kit и праймеров олиго(dT)15 (ЗАО «Евроген», Россия). Изменение экспрессии изучаемых генов в норме и при токсической интоксикации акриламидом проводилось методом ПЦР в режиме реального времени на амплификаторе Rotor-Gene Q («Qiagen», Германия). Транскрипционную активность мРНК стандартизировали относительно экспрессионной активности гена *GAPDH* – ген белка «домашнего хозяйства».

Полученные в ходе проведения исследования результаты подсчитывали с помощью Н-критерия Краскела–Уоллиса для попарного сравнения групп. Статистически значимыми считали результаты, при которых  $p < 0,05$ . Изменение транскрипционной активности генов выражали в виде  $Me [Q1;Q3]$ , где  $Me$  – медиана,  $Q1$  – 1-й квартиль,  $Q3$  – 3-й квартиль.

**Результаты.** В таблицах 1 и 2 приведены значения, описание которых представлено под рисунками.

Таблица 1

Сравнение медиан кратности экспрессии генов SOD1, NQO1 и NFE2L2 с помощью критерия Краскела-Уоллиса для независимых выборок

	К-	К+	МГ1	МГ2	МГ10	К	Р
SOD1	-0,1	0,66	-2,16	-1,77	0,79	12,55	0,019*
NQO1	0,2	0,17	2,01	2,12	0,92	12,09	0,017*
NFE2L2	0,24	0,22	2,07	2,89	2,77	17,75	0,001*

Таблица 2

Статистическая значимость различий между сравниваемыми группами при попарном сравнении

Table 2

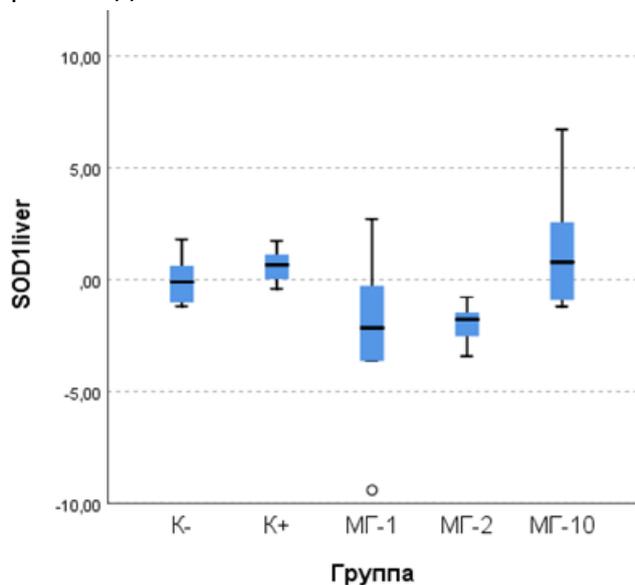
Statistical significance of differences between the compared groups in pairwise comparison

Группы	SOD1	NQO1	NFE2L2
К- – К+	0,512	1,000	0,844
К- – МГ1	0,123	0,022*	0,018*
К- – МГ2	0,036*	0,010*	0,003*
К- – МГ10	0,600	0,309	0,017*
К+ – МГ1	0,028*	0,022*	0,011*
К+ – МГ2	0,006*	0,010*	0,001*
К+ – МГ10	0,896	0,309	0,010*
МГ1 – МГ2	0,577	0,768	0,533
МГ1 – МГ10	0,039*	0,201	0,974
МГ2 – МГ10	0,009*	0,115	0,555

Примечание: \* - достоверность статистической значимости при  $p \leq 0,05$

Note: \* - reliability of statistical significance at  $p \leq 0.05$

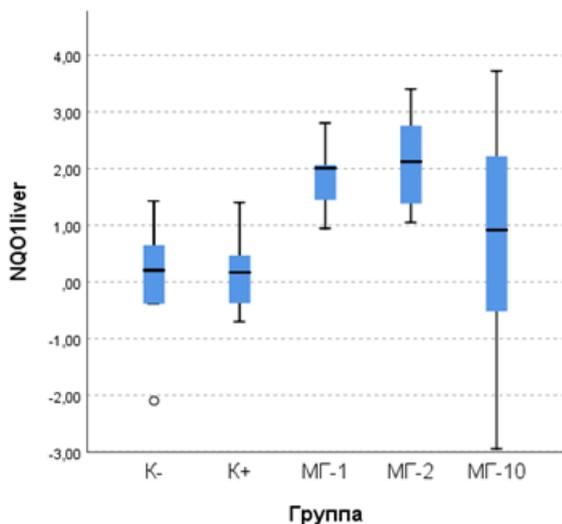
На рисунке 2 представлена транскрипционная активность гена *SOD* при воздействии акриламида.



**Рис. 2.** Экспрессия гена *SOD* в печени крыс при подостром воздействии акриламида и профилактическом введении комплексных соединений оксиметилурацила

**Fig. 2.** *SOD* gene expression in rat liver during subacute exposure to acrylamide and prophylactic administration of hydroxymethyluracil complex compounds

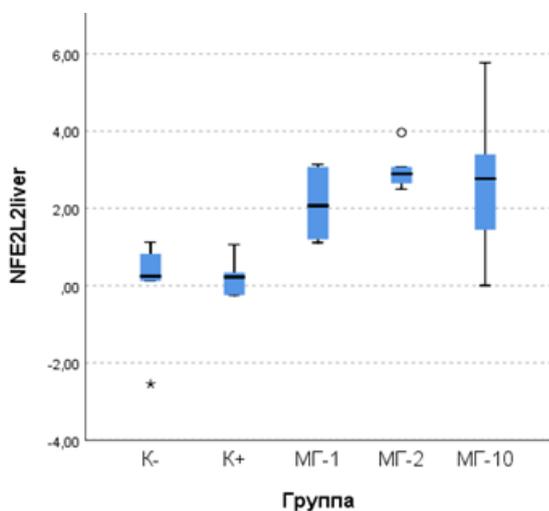
Экспрессия гена *SOD* в проведенном эксперименте достигла статистической значимости ( $p=0,019$ ;  $\kappa=12,55$ ). Минимальное значение данного гена было в группе МГ-1 (-2,16 [-5,08; 0,47]), а максимальное – в группе МГ-10 (0,79 [-0,98; 3,61]). При попарных сравнениях статистическая значимость была достигнута при сравнении группы МГ-2 с интактной группой, группой положительного контроля и группой МГ-10 ( $p=0,036$ ;  $p=0,006$  и  $p=0,009$  соответственно). Интересные результаты были получены и при сравнении группы МГ-1 с группами положительного контроля ( $p=0,028$ ) и МГ-10 ( $p=0,039$ ).



**Рис. 3.** Экспрессия гена *NQO* в печени крыс при подостром воздействии акриламида и профилактическом введении комплексных соединений оксиметилурацила

**Fig. 3.** *NQO* gene expression in rat liver under subacute exposure to acrylamide and prophylactic administration of hydroxymethyluracil complex compounds

Транскрипционная активность гена *NQO* (рис. 3) показала статистическую значимость ( $p=0,003$ ;  $k=12,09$ ). Минимальное его значение наблюдалось в группе положительного контроля (0,17 [-0,46; 0,7]), тогда как максимальное, равное 2,12 [1,3; 2,92], было в группе МГ-2. Очень интересные результаты были получены при попарных сравнениях. Так, сравнение как интактной группы, так и группы без лечения показали статистически значимые различия при сравнении их с группами МГ-1 ( $p=0,022$  в обоих случаях) и МГ-2 ( $p=0,010$  в обоих случаях).



**Рис. 4.** Экспрессия гена *NFE2L2* в печени крыс при подостром воздействии акриламида и профилактическом введении комплексных соединений оксиметилурацила

**Fig. 4.** Expression of the *NFE2L2* gene in rat liver during subacute exposure to acrylamide and prophylactic administration of hydroxymethyluracil complex compounds

На рисунке 4 представлена транскрипция гена *NFE2L2*. Экспрессионная активность этого гена при проведении данного эксперимента достигла статистической значимости ( $p=0,001$ ;  $k=17,75$ ). Максимальное значение изучаемого гена было в группе МГ-2 (2,89 [2,61; 3,3]) и снижалось до значения 0,22 [-0,25; 0,52] в группе положительного контроля. При попарных сравнениях статистическая значимость была получена при сравнении интактной группы и группы положительного контроля со всеми тремя экспериментальными группами: группа отрицательного контроля с МГ-1 ( $p=0,018$ ), МГ-2 ( $p=0,003$ ) и МГ-10 ( $p=0,017$ ); группа положительного контроля с МГ-1 ( $p=0,011$ ), МГ-2 ( $p=0,001$ ) и МГ-10 ( $p=0,010$ ).

**Обсуждение.** Профилактическое введение комплексных соединений оксиметилурацила оказало неоднозначное влияние на активность генов в ткани печени. Активность *NQO* и *NFE2L2* они еще больше повысили. На активность *SOD* оказали

положительное действие, снизив их активность. Более эффективными оказались комплексные соединения МГ-1 и МГ-2, по сравнению с МГ-10.

Понижение экспрессии гена *SOD* свидетельствует о развитии в клетках окислительного стресса под воздействием акриламида, что также согласуется с данными других авторов [12-15] и позволяет рассматривать уровень экспрессии этого гена в качестве возможного диагностического маркера, отражающего степень повреждения печени различными токсикантами [16-18]. Акриламид, поступающий с пищей, метаболизируется в печени цитохромом P450 [19]. Биотрансформация и элиминация АА приводят к образованию токсичного глицидамида (ГА). Как АА, так и ГА могут быть вовлечены в реакцию сшивания с восстановленным глутатионом (GSH), образующую конъюгаты глутатиона, которые выводятся с мочой [20]. Биотрансформация АА приводит к нарушению окислительно-восстановительного баланса. Многочисленные исследования доказали, что АА и ГА оказывают значительное влияние на физиологические функции, включая распространение сигналов в периферических нервах, ферментативную и гормональную регуляцию, функции мышц, размножение и т.д. [21]. Кроме того, АА и ГА проявляют нейротоксические, генотоксические и канцерогенные свойства [22].

**Заключение.** Акриламид в дозе 20 мг/кг массы тела животных в условиях подострого эксперимента оказывает токсическое действие на организм, выражающееся в изменении генетических показателей.

Наиболее эффективным в нормализации функций печени при подостром воздействии акриламида является комплексное соединение оксиметилаурацила с аскорбиновой кислотой (препарат МГ-1) и комплексное соединение оксиметилаурацила с ацетилцистеином (препарат МГ-10).

Воздействие акриламида способствует повышению в ткани печени экспрессии основных генов детоксикации и защиты клетки от повреждений.

#### Список литературы:

1. Галимова Р.Р., Кудояров Э.Р., Бакиров А.Б., Каримова Л.К., Валеева Э.Т. Состояние здоровья работников производства бутилового каучука по результатам периодического медицинского осмотра. Медицина труда и экология человека. 2022; 2 (30): 75-83.
2. Rong H., Gao B., Zhao Y., Sun S., Yang Z., Wang Y. Advanced lignin-acrylamide water treatment agent by pulp and paper industrial sludge: synthesis, properties and application. Journal of Environmental Sciences. 2013; 25(12): 2367–77.
3. Ariseto. Toledo Estimativa preliminar da ingestão de acrilamida no Brasil. Revista Brasileira de Toxicologia. 2008; 21 (1):6.
4. Tareke E., Rydberg P., Karlsson P., Eriksson S., Tornqvist M. Analysis of acrylamide, a carcinogen formed in heated foodstuffs. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2002; 50(17): 4998–5006.
5. Kumar J., Das S., Teoh S. Dietary Acrylamide and the Risks of Developing Cancer: Facts to Ponder. Frontiers in Nutrition. 2018; 28 (5): 14.

6. Cantrell M.S., McDougal O.M. Biomedical rationale for acrylamide regulation and methods of detection. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2021; 20(2): 2176-2205.
7. Dortaj H., Yadegari M., Abad M., Sarcheshmeh A., Anvari M. Stereological method for assessing the effect of vitamin C administration on the reduction of acrylamide-induced neurotoxicity. *Basic and Clinical Neuroscience*. 2018; 9(1): 27-33.
8. Ghorbel I., Elwej A., Chaabene M., Boudawara O., Marrakchi R., Jamoussi K. Effects of acrylamide graded doses on metallothioneins I and II induction and DNA fragmentation: biochemical and histomorphological changes in the liver of adult rats. *Toxicology and Industrial Health*. 2017; 33(8): 611–22.
9. Gedik S., Erdemli M.E., Gul M., Yigitcan B., Gozukara B. H., Aksungur Z. Hepatoprotective effects of crocin on biochemical and histopathological alterations following acrylamide-induced liver injury in Wistar rats. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2017; 95: 764–770.
10. Kim S.M., Baek J.M., Lim S.M., Kim J.Y., Kim J., Choi I. Modified lipoproteins by acrylamide showed more atherogenic properties and exposure of acrylamide induces acute hyperlipidemia and fatty liver changes in zebrafish. *Cardiovascular Toxicology*. 2015; 15(4): 300–8.
11. Kim K.H., Park B., Rhee D.K., Pyo S. Acrylamide induces senescence in macrophages through a process involving ATF3, ROS, p38/JNK, and a telomerase-independent pathway. *Chemical Research in Toxicology*. 2015; 28(1): 71–86.
12. Yener Y., Sur E., Telatar T., Oznurulu Y. The effect of acrylamide on alpha-naphthyl acetate esterase enzyme in blood circulating lymphocytes and gut associated lymphoid tissues in rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*. 2013; 65(1–2):143 – 149.
13. Hagmar L., Tornqvist M., Nordander C., Rosen I., Bruze M., Kautiainen A. Health effects of occupational exposure to acrylamide using hemoglobin adducts as biomarkers of internal dose. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 2001; 27(4): 219–26.
14. Liu Z.M., Tse L.A., Ho S.C., Wu S., Chen B., Chan D. Dietary acrylamide exposure was associated with increased cancer mortality in Chinese elderly men and women: a 11-year prospective study of Mr. and Ms. OS Hong Kong. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2017; 143(11): 2317–26.
15. Lujan-Barroso L., Gonzalez C.A., Slimani N., Obon-Santacana M., Ferrari P., Freisling H. Dietary intake of acrylamide and esophageal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Cancer Causes & Control*. 2014; 25(5): 639–46.
16. Lipunova N., Schouten L.J., van den Brandt P.A., Hogervorst J.G. A prospective cohort study on dietary acrylamide intake and the risk for cutaneous malignant melanoma. *European Journal of Cancer Prevention*. 2016; 26(6): 528–31.
17. Matoso V., Bargi-Souza P., Ivanski F., Romano M. A., Romano R. M. Acrylamide: A review about its toxic effects in the light of Developmental Origin of Health and Disease (DOHaD) concept. *Food chemistry*. 2019; 283: 422-430.
18. Lin C.Y., Lin L.Y., Chen Y.C., Wen L.L., Chien K.L., Sung F.C., Su T.C. Association between measurements of thyroid function and the acrylamide metabolite N-Acetyl-S-(propionamide)-cysteine in adolescents and young adults. *Environmental Research*. 2015; 136: 246-252.

19. Hamdy S., Bakeer H., Eskander E., Sayed. Effect of acrylamide on some hormones and endocrine tissues in male rats. *Human & Experimental Toxicology*. 2012; 31 (5): 483-491.
20. Pelucchi C., Bosetti C., Galeone C., La Vecchia C. Dietary acrylamide and cancer risk: An updated meta-analysis. *International Journal of Cancer*. 2015; 136(12): 2912–2922.
21. Graff R.E., Cho E., Preston M.A., Sanchez A., Mucci L.A., Wilson K.M. Dietary acrylamide intake and risk of renal cell carcinoma in two large prospective co-horts. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2018; 27(8): 979–982.

#### References:

1. Galimova R.R., Kudoyarov E.R., Bakirov A.B., Karimova L.K., Valeeva E.T. Sostoyanie zdorov'ya rabotnikov proizvodstva butilovogo kauchuka po rezultatam periodicheskogo meditsinskogo osmotra. [Health status of butyl rubber production workers according to the results of periodic medical examination]. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*. [Occupational medicine and human ecology]. 2022; 2 (30): 75-83.
2. Rong H., Gao B., Zhao Y., Sun S., Yang Z., Wang Y. Advanced lignin-acrylamide water treatment agent by pulp and paper industrial sludge: synthesis, properties and application. *Journal of Environmental Sciences*. 2013; 25(12): 2367–77.
3. Ariseto. Toledo Estimativa preliminar da ingestão de acrilamida no Brasil. *Revista Brasileira de Toxicologia*. 2008; 21 (1):6.
4. Tareke E., Rydberg P., Karlsson P., Eriksson S., Tornqvist M. Analysis of acrylamide, a carcinogen formed in heated foodstuffs. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2002; 50(17): 4998–5006.
5. Kumar J., Das S., Teoh S. Dietary Acrylamide and the Risks of Developing Cancer: Facts to Ponder. *Frontiers in Nutrition*. 2018; 28 (5): 14.
6. Cantrell M.S., McDougal O.M. Biomedical rationale for acrylamide regulation and methods of detection. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2021; 20(2): 2176-2205.
7. Dortaj H., Yadegari M., Abad M., Sarcheshmeh A., Anvari M. Stereological method for assessing the effect of vitamin C administration on the reduction of acrylamide-induced neurotoxicity. *Basic and Clinical Neuroscience*. 2018; 9(1): 27-33.
8. Ghorbel I., Elwej A., Chaabene M., Boudawara O., Marrakchi R., Jamoussi K. Effects of acrylamide graded doses on metallothioneins I and II induction and DNA fragmentation: biochemical and histomorphological changes in the liver of adult rats. *Toxicology and Industrial Health*. 2017; 33(8): 611–22.
9. Gedik S., Erdemli M.E., Gul M., Yigitcan B., Gozukara B. H., Aksungur Z. Hepatoprotective effects of crocin on biochemical and histopathological alterations following acrylamide-induced liver injury in Wistar rats. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2017; 95: 764–770.
10. Kim S.M., Baek J.M., Lim S.M., Kim J.Y., Kim J., Choi I. Modified lipoproteins by acrylamide showed more atherogenic properties and exposure of acrylamide induces acute hyperlipidemia and fatty liver changes in zebrafish. *Cardiovascular Toxicology*. 2015; 15(4): 300–8.

11. Kim K.H., Park B., Rhee D.K., Pyo S. Acrylamide induces senescence in macrophages through a process involving ATF3, ROS, p38/JNK, and a telomerase-independent pathway. *Chemical Research in Toxicology*. 2015; 28(1): 71–86.
12. Yener Y., Sur E., Telatar T., Oznurlu Y. The effect of acrylamide on alpha-naphthyl acetate esterase enzyme in blood circulating lymphocytes and gut associated lymphoid tissues in rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*. 2013; 65(1–2):143 – 149.
13. Hagmar L., Tornqvist M., Nordander C., Rosen I., Bruze M., Kautiainen A. Health effects of occupational exposure to acrylamide using hemoglobin adducts as biomarkers of internal dose. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 2001; 27(4): 219–26.
14. Liu Z.M., Tse L.A., Ho S.C., Wu S., Chen B., Chan D. Dietary acrylamide exposure was associated with increased cancer mortality in Chinese elderly men and women: a 11-year prospective study of Mr. and Ms. OS Hong Kong. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2017; 143(11): 2317–26.
15. Lujan-Barroso L., Gonzalez C.A., Slimani N., Obon-Santacana M., Ferrari P., Freisling H. Dietary intake of acrylamide and esophageal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Cancer Causes & Control*. 2014; 25(5): 639–46.
16. Lipunova N., Schouten L.J., van den Brandt P.A., Hogervorst J.G. A prospective cohort study on dietary acrylamide intake and the risk for cutaneous malignant melanoma. *European Journal of Cancer Prevention*. 2016; 26(6): 528–31.
17. Matoso V., Bargi-Souza P., Ivanski F., Romano M. A., Romano R. M. Acrylamide: A review about its toxic effects in the light of Developmental Origin of Health and Disease (DOHaD) concept. *Food chemistry*. 2019; 283: 422-430.
18. Lin C.Y., Lin L.Y., Chen Y.C., Wen L.L., Chien K.L., Sung F.C., Su T.C. Association between measurements of thyroid function and the acrylamide metabolite N-Acetyl-S-(propionamide)-cysteine in adolescents and young adults. *Environmental Research*. 2015; 136: 246-252.
19. Hamdy S., Bakeer H., Eskander E., Sayed. Effect of acrylamide on some hormones and endocrine tissues in male rats. *Human & Experimental Toxicology*. 2012; 31 (5): 483-491.
20. Pelucchi C., Bosetti C., Galeone C., La Vecchia C. Dietary acrylamide and cancer risk: An updated meta-analysis. *International Journal of Cancer*. 2015; 136(12): 2912–2922.
21. Graff R.E., Cho E., Preston M.A., Sanchez A., Mucci L.A., Wilson K.M. Dietary acrylamide intake and risk of renal cell carcinoma in two large prospective co-horts. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2018; 27(8): 979–982.

Поступила/Received: 06.12.2022

Принята в печать/Accepted: 04.04.2023