

УДК 615.9

## ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ АКРИЛАМИДА И МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ

Репина Э.Ф.<sup>1</sup>, Каримов Д.О.<sup>1,2</sup>, Якупова Т.Г.<sup>1</sup>, Хуснутдинова Н.Ю.<sup>1</sup>, Бакиров А.Б.<sup>1,3</sup>, Афанасьева А.А.<sup>4</sup>, Валова Я.В.<sup>1</sup>, Гизатуллина А.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия,

<sup>2</sup>ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко», Москва, Россия

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава РФ, Уфа, Россия

<sup>4</sup>ФГКОУ ВО УЮИ МВД России, Уфа, Россия

Акриламид известный токсикант с доказанным политропным действием на организм. С учетом широкого контакта людей с ним на производстве и в быту, представляется актуальным дальнейшее проведение фундаментальных исследований по уточнению механизмов его токсического действия и эффективности медикаментозной коррекции.

**Цель исследования:** оценить изменения в экспрессии генов *Sod1*, *Nqo1* и *Nfe2l2* в ткани печени крыс при хроническом воздействии акриламида и на фоне медикаментозной коррекции.

**Объекты и методы исследования:** на аутбредных крысах-самцах изучена экспрессия генов антиоксидантной защиты в ткани печени при хроническом воздействии акриламида и коррекции комплексными соединениями оксиметилурацила с аскорбиновой кислотой, сукцинатом натрия и ацетилцистеином.

**Результаты.** Через 1,5 месяца эксперимента экспрессия изучаемых генов под воздействием акриламида снизилась, а через три месяца повысилась. На уровень экспрессии генов *Sod1*, *Nqo1* большее корректирующее влияние оказало комплексное соединение оксиметилурацила с аскорбиновой кислотой, а на экспрессию гена *Nfe2l2* – комплексные соединения оксиметилурацила с сукцинатом натрия и ацетилцистеином.

**Ключевые слова:** акриламид, хроническое воздействие, экспрессия, гены, *Sod1*, *Nqo1*, *Nfe2l2*, печень, лабораторные животные, коррекция, эффективность.

**Для цитирования:** Репина Э.Ф., Каримов Д.О., Якупова Т.Г., Хуснутдинова Н.Ю., Бакиров А.Б., Афанасьева А.А., Валова Я.В., Гизатуллина А.А. Экспрессия генов антиоксидантной защиты при хроническом воздействии акриламида и медикаментозной коррекции. Медицина труда и экология человека. 2024; 3: 163-175.

**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», канд. мед. наук, 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/10.24412/2411-3794-2024-10310>

## EXPRESSION OF ANTIOXIDANT DEFENSE GENES UNDER CHRONIC ACRYLAMIDE EXPOSURE AND DRUG CORRECTION

Repina E.F.<sup>1</sup>, Karimov D.O.<sup>1,2</sup>, Yakupova T.G.<sup>1</sup>, Khusnutdinova N.Yu.<sup>1</sup>, Bakirov A.B.<sup>1,3</sup>, Afanaseva A.A.<sup>4</sup>, Valova Ya.V.<sup>1</sup>, Gizatullina A.A.<sup>1</sup>

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

2 The Semashko National Research Institute of Public Health, Russia

3 Bashkirian State Medical University of the Russian Health Ministry, Russia

4 Ufa Juridical Institute of the Russian Interior Ministry, Russia

Acrylamide is a well-known toxicant with proven polytoxic effects on the organism. Given the widespread exposure of individuals to acrylamide in both industrial and domestic settings, further fundamental research to clarify the mechanisms of its toxic action and the effectiveness of pharmacological correction appears to be highly relevant.

**The purpose of the study** is to evaluate changes in the expression of *Sod1*, *Nqo1* and *Nfe2l2* genes in rat liver tissue during chronic exposure to acrylamide and against the background of drug correction.

**Objects and methods of the study:** the expression of antioxidant defense genes in liver tissue was studied in outbred male rats under chronic exposure to acrylamide and correction with complex compounds of oxymethyluracil with ascorbic acid, sodium succinate and acetylcysteine.

**Results:** After 1.5 months of the experiment, the expression of the studied genes under the influence of acrylamide decreased, and after three months it increased. The level of expression of the *Sod1*, *Nqo1* genes was more corrected by the complex compound of oxymethyluracil with ascorbic acid, and the expression of the *Nfe2l2* gene was more corrected by complex compounds of oxymethyluracil with sodium succinate and acetylcysteine.

**Keywords:** acrylamide, chronic exposure, expression, genes, *Sod1*, *Nqo1*, *Nfe2l2*, liver, laboratory animals, correction, efficiency

**For citation:** Repina E.F., Karimov D.O., Yakupova T.G., Khusnutdinova N.Yu., Bakirov A.B., Afanaseva A.A., Valova Ya.V., Gizatullina A.A. Expression of antioxidant defense genes under chronic acrylamide exposure and drug correction. *Occupational Health and Human Ecology*. 2024; 3: 163-175.

**Correspondence:** Elvira F. Repina, Senior Researcher, Department of Toxicology and Genetics with Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Cand.Sc., (Medicine), e-mail: [e.f.repina@bk.ru](mailto:e.f.repina@bk.ru).

**Funding:** The research was funded by a grant for the implementation of a state assignment within the framework of the sectoral scientific research program of Rospotrebnadzor titled "Scientific Justification of the National System for Ensuring Sanitary and Epidemiological Well-Being, Health Risk Management, and Improvement of Quality of Life for the Population of Russia" for the years 2021-2025, section 6.1.8, state registration number 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, Ufa Scientific Center of the Russian Academy of Sciences (state registration number AAAA-A19-119011790021-4).

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

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.24412/2411-3794-2024-10310>

Акриламид (АА) используется в промышленности для производства полиакриламидного полимера, тампонажного материала для плотин, туннелей и других подземных строительных конструкций и в качестве гелей для электрофореза. АА известен также как химическое вещество, которое образуется при термической обработке (выше 120°C) продуктов питания, богатых крахмалом [1-5]. Достаточно хорошо изучены нейротоксичные, генотоксичные, канцерогенные свойства АА и его влияние на репродуктивную функцию [6-9]. Гораздо меньше сведений о гепатотоксичности АА у людей, хотя его метаболизм происходит в печени. В то же время имеются исследования, в которых изучалось вредное воздействие АА на печень экспериментальных животных [10,11]. Указывается, что доза 25 мг/кг массы тела АА, вводимая в течение 21 дня, приводила к значительному снижению уровня восстановленного глутатиона в печени и общего антиоксидантного статуса у экспериментальных взрослых крыс. Введение АА также приводит к снижению активности ферментов печени, в то время как общий окислительный статус и уровни малонового диальдегида повышаются [10]. Наблюдались также признаки нарушения липидного обмена [12].

Считается, что АА вызывает подавление активности антиокислительных ферментов клетки - каталазы и супероксиддисмутазы, что приводит к усилению перекисного окисления липидов (ПОЛ) [13].

Ядерный транскрипционный фактор Nfe2l2 отвечает за поддержание клеточного окислительно-восстановительного баланса путем регуляции базальной и индуцированной экспрессии ключевых генов антиоксидантных ферментов, а также ферментов детоксикации у млекопитающих [14, 15]. Связывание Nfe2l2 с последовательностью ARE в регуляторной области генов-мишеней активирует каскад реакций, которые влияют на окислительный статус клеток и обеспечивают надежную защиту от воздействия реактивных молекул [16]. Ген Nqo1 также может оказывать защитное влияние на клетки от окислительного стресса [17]. Гиперэкспрессия гена Nqo1 способствует также ингибированию роста и апоптозу опухолевых клеток [18, 19, 20].

Ключевым компонентом антиоксидантной защиты организма, нейтрализующей постоянно образующиеся активные формы кислорода, являются супероксиддисмутазы (СОД). Ген Sod1 кодирует фермент супероксиддисмутазу-1 (СОД1), принимающий непосредственное участие в антиокислительном ответе клеток [21].

Некоторые авторы считают маловероятным генотоксичное влияние АА при уровнях воздействия, соответствующих потреблению [22]. Однако с учетом широкого контакта людей с АА (как на производстве, так и в быту) представляется актуальным дальнейшее проведение фундаментальных исследований по уточнению механизмов его токсического действия и эффективности медикаментозной коррекции.

**Цель исследования:** оценить изменения в экспрессии генов *Sod1*, *Nqo1* и *Nfe2l2* в ткани печени крыс при хроническом воздействии акриламида и на фоне медикаментозной коррекции.

**Материал и методы исследования.** Исследования проведены на аутбредных крысах-самцах (5 групп по 12 голов в каждой) с массой тела 180-200 г. Длительность эксперимента составила 90 дней. Первая группа животных получала дистиллированную воду (отрицательный контроль, К-). Крысам 2-5 групп ежедневно внутривентрикулярно вводили АА в дозе 5 мг/кг массы тела. Вторая группа являлась положительным контролем (К+). Животным 3-5 групп за 1 час до АА вводили комплексные соединения оксиметилурацила (ОМУ) в ранее установленных эффективных дозах [23]: 3 – с аскорбиновой кислотой (МГ1); 4 – с сукцинатом натрия (МГ2); 5 – с ацетилцистеином (МГ10).

Образцы печени для генетических исследований замораживали в жидком азоте и заливали реагентом Extract RNA, затем проводили выделение суммарной РНК. Для синтеза кДНК использовали набор реактивов MMLV RT kit и праймеров олиго(dT)15 («Евроген», Россия). Определение экспрессии генов проводили методом ПЦР в режиме реального времени на амплификаторе Rotor-Gene Q («Qiagen», Германия).

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения SPSS Statistics 21.0 (IBM, USA). Критерий Колмогорова – Смирнова использовали в качестве критерия нормальности распределения признаков по группам. Для оценки значимости различий между группами использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) и апостериорные критерии Тьюки и Тамхейна.

**Результаты.** Изучение экспрессии гена *Sod1* в печени крыс через 1,5 месяца эксперимента показало, что во 2 группе (положительный контроль) наблюдался его минимальный уровень  $-0,29 \pm 0,02$  (рис. 1). На фоне профилактического введения комплексных соединений активность гена в 3-5 группах повысилась, в большей степени в 3 группе крыс ( $0,31 \pm 0,05$ ), получавших препарат МГ-1. В 4 и 5 группах средний уровень экспрессии гена *Sod1* был ближе к показателю в группе отрицательного контроля ( $-0,05 \pm 0,03$ ) и составил  $-0,024 \pm 0,02$  и  $-0,11 \pm 0,02$

соответственно. Выявленные различия между группами не достигли статистической значимости ( $F=0,79$ ;  $p=0,512$ ).

Через три месяца от начала эксперимента (рис. 2) различия в уровне экспрессии этого гена между группами тоже не были статистически значимыми ( $F=1,86$ ,  $p=0,1688$ ). Наибольшая экспрессия наблюдалась также в 3 группе крыс, получавших МГ1 ( $0,74\pm 0,36$ ). Чуть меньше экспрессия гена была в группе МГ10 ( $0,54\pm 0,19$ ). Значительно меньшие различия в уровне данного показателя были между группами отрицательного ( $-0,16\pm 0,04$ ) и положительного ( $-0,08\pm 0,01$ ) контроля, а также группой МГ2 ( $-0,10\pm 0,04$ ).

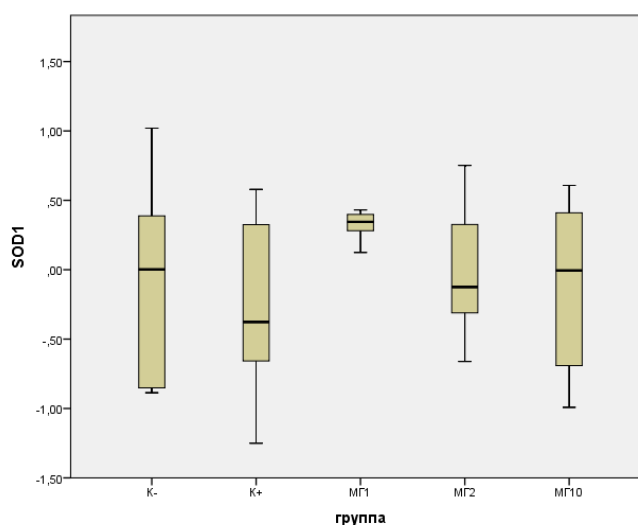


Рис. 1. Уровень экспрессии гена *Sod1* в печени через 1,5 месяца эксперимента  
Fig. 1. *Sod1* gene expression level in the rat liver tissue after 1.5-month exposure

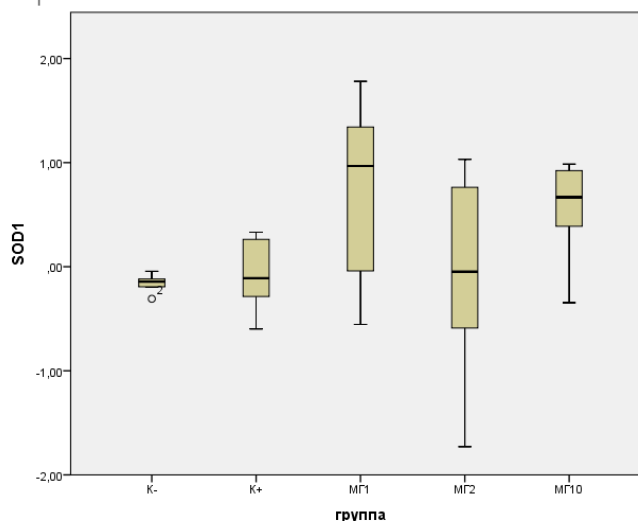
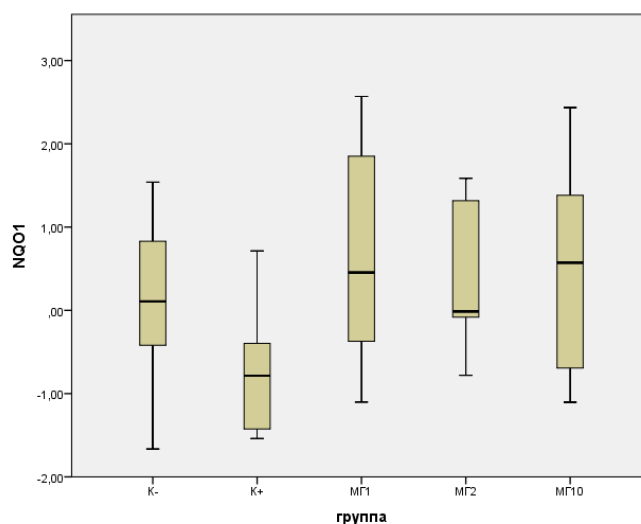


Рисунок 2. Уровень экспрессии гена *Sod1* в печени через 3 месяца эксперимента  
Fig. 2. *Sod1* gene expression level in the rat liver tissue after 3-month exposure

Данные по уровню экспрессии гена *Nqo1* представлены на рисунках 3 и 4. Через 1,5 месяца самая низкая экспрессия гена ( $-0,70\pm 0,03$ ) была зафиксирована в

группе положительного контроля (K+) против уровня  $0,08 \pm 0,04$  в группе отрицательного контроля. В экспериментальных группах крыс, получавших дополнительно комплексные соединения, экспрессия гена повысилась: в большей степени в группе МГ1 ( $0,64 \pm 0,58$ ), несколько меньший результат был в группе МГ-10 ( $0,53 \pm 0,26$ ), в группе МГ2 он составил  $0,34 \pm 0,27$ . Анализ различий показал отсутствие статистической значимости ( $F=1,66$ ,  $p=0,2072$ ).

Через 3 месяца средняя активность гена *Nqo1* значительно изменилась по группам: так, если через 1,5 месяца в группе положительного контроля экспрессия снизилась, то через 3 месяца она повысилась ( $0,9 \pm 0,49$ ) по сравнению с группой отрицательного контроля ( $-0,34 \pm 0,25$ ). Комплексные соединения оказали активизирующее влияние на данный показатель: в группе МГ1 он составил  $0,26 \pm 0,16$ , в группах МГ2 и МГ10 -  $0,21 \pm 0,13$  и  $1,41 \pm 0,36$  соответственно. Проведенный анализ показал отсутствие статистически значимых различий в показателе на данном сроке эксперимента между группами ( $F=1,36$ ,  $p=0,2834$ ).



**Рисунок 3.** Уровень экспрессии гена *Nqo1* в печени через 1,5 месяца эксперимента  
**Fig. 3.** *Nqo1* gene expression level in the rat liver tissue after 1.5-month exposure

Как следует из результатов исследований, представленных на рисунке 5, в середине срока эксперимента средние уровни экспрессии гена *Nfe2l2* значительно не различались по группам и имеющиеся различия не достигли статистической значимости ( $F=0,79$ ,  $p=0,5112$ ). Минимальная экспрессия была в группе K+ ( $0,11 \pm 0,14$ ), в группе K- ( $0,19 \pm 0,13$ ) и группе МГ1 ( $0,14 \pm 0,13$ ) показатель несколько выше. Еще выше была активность гена в группах МГ2 ( $0,43 \pm 0,21$ ) и МГ10 ( $0,29 \pm 0,25$ ).

Несколько иная картина наблюдалась в конце эксперимента (рис. 6). Под воздействием АА экспрессия гена повысилась ( $0,53 \pm 0,28$ ) по сравнению с группой отрицательного контроля ( $0,08 \pm 0,02$ ). Самый высокий уровень экспрессии был

зафиксирован в группе МГ10 ( $1,24 \pm 0,18$ ), а в 2 раза ниже – в группе МГ2 ( $0,61 \pm 0,31$ ). В группе МГ1 средний уровень экспрессии составил  $0,25 \pm 0,20$ . Однако через 90 дней также отсутствовали статистически значимые отличия по данному показателю между группами ( $F=0,85$ ,  $p=0,4849$ ).

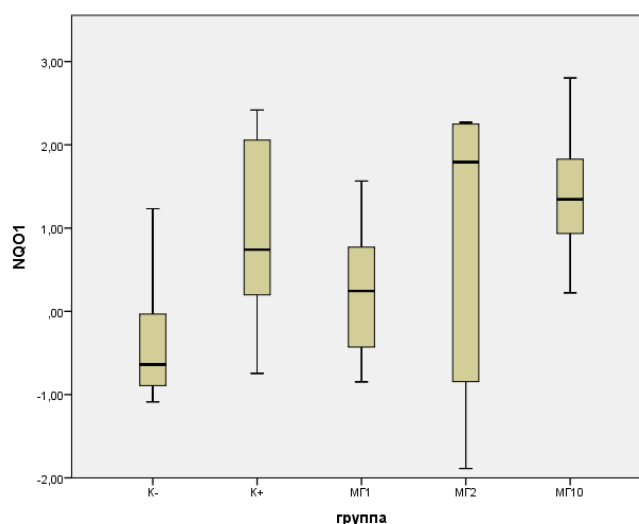


Рисунок 4. Уровень экспрессии гена *Nqo1* в печени через 3 месяца эксперимента  
Fig. 4. *Nqo1* gene expression level in the rat liver tissue after 3-month exposure

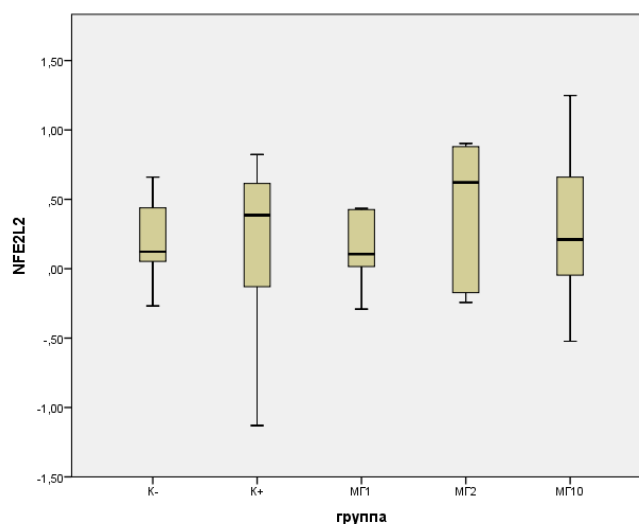
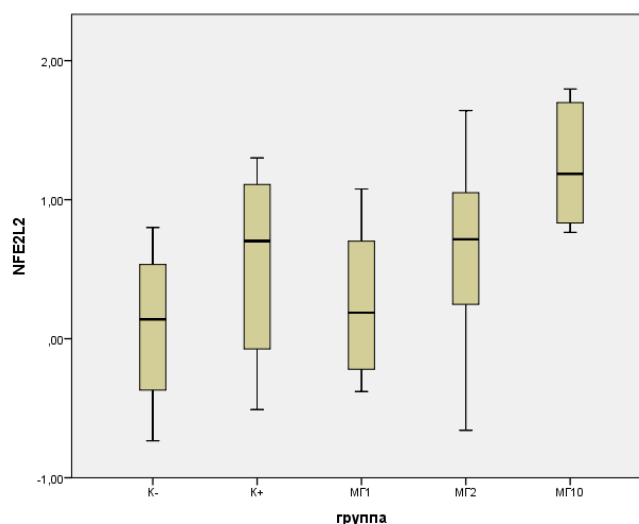


Рисунок 5. Уровень экспрессии гена *Nfe2l2* в печени через 1,5 месяца эксперимента  
Fig. 5. *Nfe2l2* gene expression level in the rat liver tissue after 1.5-month exposure





**Рисунок 6.** Уровень экспрессии гена *Nfe2l2* в печени через 3 месяца эксперимента  
**Fig. 6.** *Nfe2l2* gene expression level in the rat liver tissue after 3-month exposure

**Обсуждение.** Известно, что гены *Sod1*, *Nqo1* участвуют в защите клеток от токсичности активных форм кислорода [17, 21], а ядерный фактор, связанный с эритроидным фактором 2 *Nfe2l2*, отвечает за поддержание клеточного окислительно-восстановительного баланса [14]. Проведенные исследования показали, что несмотря на отсутствие статистически значимых различий в уровне изучаемых показателей просматривалась четкая тенденция в направлении их изменений. Так, через 1,5 месяца эксперимента экспрессия изучаемых генов под воздействием АА снизилась, что может быть следствием его генотоксического действия. Через три месяца введения АА уровень активности генов в группе положительного контроля напротив стал выше по сравнению с группой отрицательного контроля, возможно, за счет активизации различных защитных механизмов в организме на этом сроке воздействия. Профилактическое введение всех трех комплексных соединений ОМУ оказало стимулирующее влияние на экспрессию генов, но имели место некоторые различия в степени этого процесса в зависимости от гена. На уровень активности генов *Sod1*, *Nqo1*, участвующих в защите клеток от повреждения продуктами окислительного стресса, большее влияние оказало комплексное соединение ОМУ с аскорбиновой кислотой (МГ1), а на экспрессию гена *Nfe2l2*, отвечающего за постоянство окислительно-восстановительного баланса в клетке, - комплексные соединения ОМУ с сукцинатом натрия и ацетилцистеином (МГ2 и МГ10).

**Заключение.** Хроническое воздействие АА вызывает угнетение экспрессии генов *Sod1*, *Nqo1* и *Nfe2l2* на ранних этапах эксперимента и повышение их экспрессии в более поздние сроки.

Профилактическое введение комплексных соединений ОМУ оказывает положительное влияние на экспрессию генов, участвующих в антиоксидантной защите организма. Наиболее выраженный эффект отмечен при применении ОМУ в комплексе с аскорбиновой кислотой для гена *Sod1* и *Nqo1*, а при введении комплексных соединений ОМУ с сукцинатом натрия и ацетилцистеином (МГ2 и МГ10) – для гена *Nfe2l2*.

### Список литературы:

- Rong H., Gao B., Zhao Y. et al. Advanced lignin-acrylamide water treatment agent by pulp and paper industrial sludge: synthesis, properties and application. *J Environ Sci.* 2013; 25 (12): 2367–2377. doi: 10.1016/s1001-0742(12)60326-x.
- Wuethrich A., Haddad P.R., Quirino J.P. Zero net-flow in capillary electrophoresis using acrylamide-based hydrogel. *Analyst.* 2014; 139: 3722–3729. doi: 10.1039/c4an00557k.
- Wei T., Zhang D., Chen L. The kinetics study and reaction mechanism of acrylate grouting materials. *Bulg. Chem. Commun.* 2015; 47: 89–92.
- Lenze C.J., Peksa C.A., Sun W. et al. Intact and broken cellulose nanocrystals as model nanoparticles to promote dewatering and fine-particle retention during papermaking. *Cellulose.* 2016; 23 (6): 3951.
- Tareke E., Rydberg P., Karlsson P., Eriksson S., Tornqvist M. Analysis of acrylamide, a carcinogen formed in heated foodstuffs. *J Agric Food Chem.* 2002; 50(17): 4998–5006. doi: 10.1021/jf020302f.
- Carere A. Genotoxicity and carcinogenicity of acrylamide: a critical review. / A. Carere // *Ann ist super sanita.* 2006; 42: 144-155.
- Lopachin R.M., Barber D.S. Synaptic cysteine sulfhydryl groups as targets of electrophilic neurotoxicants. *Toxicol sci.* 2006; 94: P. 240-255.
- Koszucka A., Nowak A.I. et al. Acrylamide in human diet, its metabolism, toxicity, inactivation and the associated. European Union legal regulations in food industry. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020; 60 (10): 1677-1692.
- Semla M., Goc Z., Martiniaková M. et al. Acrylamide: a common food toxin related to physiological functions and health. *Physiol Res.* 2017; 66 (2): 205-217.
- Gedik S., Erdemli M.E., Gul M., et al. Hepatoprotective effects of crocin on biochemical and histopathological alterations following acrylamide-induced liver injury in Wistar rats. *Biomed Pharmacother.* 2017; 95: 764–70.
- Ghorbel I., Elwej A., Chaabene M. et al. Effects of acrylamide graded doses on metallothioneins I and II induction and DNA fragmentation: biochemical and histomorphological changes in the liver of adult rats. *Toxicol Ind Health.* 2017; 33 (8): 611–22.

12. Kim S.M, Baek J.M., Lim S.M. et al. Modified lipoproteins by acrylamide showed more atherogenic properties and exposure of acrylamide induces acute hyperlipidemia and fatty liver changes in zebrafish. *Cardiovasc Toxicol.* 2015; 15 (4): 300–8.
13. Тарских М.М. Молекулярно-клеточные механизмы в патогенезе болезней, обусловленных воздействием акрилатов. [Текст] Автореферат докт. диссертации. Иркутск, 2014.
14. Kensler T.W., Wakabayashi N., Biswal S. Cell survival responses to environmental stresses via the Keap1-Nrf2-ARE pathway. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2007; 47: 89-116.
15. Mitsuishi Y., Motohashi H., Yamamoto M. The Keap1–Nrf2 system in cancers: stress response and anabolic metabolism. *Frontiers in oncology.* 2012; 2: 200.
16. Ma Q. Role of nrf2 in oxidative stress and toxicity. *Annual review of pharmacology and toxicology.* 2013; 53: 401-426.
17. Joseph P., Jaiswal A.K. NAD(P)H: quinone oxidoreductase1 (DT diaphorase) specifically prevents the formation of benzo [a] pyrene quinone-DNA adducts generated by cytochrome P4501A1 and P450 reductase. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1994; 91 (18): 8413-8417.
18. Zhang X., Han K., Yuan D., Meng C. Overexpression of NAD (P) H: quinone oxidoreductase 1 inhibits hepatocellular carcinoma cell proliferation and induced apoptosis by activating AMPK/PGC-1 $\alpha$  pathway. *DNA and cell biology.* 2017; 36 (4): 256-263.
19. Lin L., Qin Y., Jin T., Liu S., Zhang S., Shen X., Lin Z. Significance of NQO1 overexpression for prognostic evaluation of gastric adenocarcinoma. *Experimental and molecular pathology.* 2014; 96 (2): 200-205.
20. Bona S., Moreira A. J., Rodrigues G. R., Cerski C. T., Da Silveira T. R., Marroni C.A., Marroni N.P. Diethylnitrosamine-induced cirrhosis in Wistar rats: an experimental feasibility study. *Protoplasma.* 2015; 252 (3): 825-833.
21. Okado-Matsumoto A., Fridovich I. Subcellular distribution of superoxide dismutases (SOD) in rat liver: Cu, Zn-SOD in mitochondria. *J Biol Chem.* 2001; 276 (42): 38388-38393.
22. Gerhard E., Revisiting the evidence for genotoxicity of acrylamide (AA), key to risk assessment of dietary AA exposure. *Arch. Toxicol.* 2020; 94 (9): 2939-2950.
23. 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.24412/2411-3794-2023-10110>.

## References:

1. Rong H., Gao B., Zhao Y. et al. Advanced lignin-acrylamide water treatment agent by pulp and paper industrial sludge: synthesis, properties and application. *J Environ Sci.* 2013; 25 (12): 2367–2377. doi: 10.1016/s1001-0742(12)60326-x.
2. Wuethrich A., Haddad P.R., Quirino J.P. Zero net-flow in capillary electrophoresis using acrylamide based hydrogel. *Analyst.* 2014; 139: 3722–3729. doi: 10.1039/c4an00557k.
3. Wei T., Zhang D., Chen L. The kinetics study and reaction mechanism of acrylate grouting materials. *Bulg. Chem. Commun.* 2015; 47: 89–92.

4. Lenze C.J., Peksa C.A., Sun W. et al. Intact and broken cellulose nanocrystals as model nanoparticles to promote dewatering and fine-particle retention during papermaking. *Cellulose*. 2016; 23 (6): 3951.
5. Tareke E., Rydberg P., Karlsson P., Eriksson S., Tornqvist M. Analysis of acrylamide, a carcinogen formed in heated foodstuffs. *J Agric Food Chem*. 2002; 50(17): 4998–5006. doi: 10.1021/jf020302f.
6. Carere A. Genotoxicity and carcinogenicity of acrylamide: a critical review. / A. Carere // *Ann ist super sanita*. 2006; 42: 144-155.
7. Lopachin R.M., Barber D.S. Synaptic cysteine sulfhydryl groups as targets of electrophilic neurotoxicants. *Toxicol sci*. 2006; 94: P. 240-255.
8. Koszucka A., Nowak A.I. et al. Acrylamide in human diet, its metabolism, toxicity, inactivation and the associated. European Union legal regulations in food industry. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020; 60 (10): 1677-1692.
9. Semla M., Goc Z., Martiniaková M. et al. Acrylamide: a common food toxin related to physiological functions and health. *Physiol Res*. 2017; 66 (2): 205-217.
10. Gedik S., Erdemli M.E., Gul M., et al. Hepatoprotective effects of crocin on biochemical and histopathological alterations following acrylamide-induced liver injury in Wistar rats. *Biomed Pharmacother*. 2017; 95: 764–70.
11. Ghorbel I., Elwej A., Chaabene M. et al. Effects of acrylamide graded doses on metallothioneins I and II induction and DNA fragmentation: biochemical and histomorphological changes in the liver of adult rats. *Toxicol Ind Health*. 2017; 33 (8): 611–22.
12. Kim S.M, Baek J.M., Lim S.M. et al. Modified lipoproteins by acrylamide showed more atherogenic properties and exposure of acrylamide induces acute hyperlipidemia and fatty liver changes in zebrafish. *Cardiovasc Toxicol*. 2015; 15 (4): 300–8.
13. Tarskikh M.M. Molecular and cellular mechanisms in the pathogenesis of diseases caused by exposure to acrylates. [Text] Abstract of doctoral dissertation. Irkutsk, 2014.
14. Kensler T.W., Wakabayashi N., Biswal S. Cell survival responses to environmental stresses via the Keap1-Nrf2-ARE pathway. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*. 2007; 47: 89-116.
15. Mitsuishi Y., Motohashi H., Yamamoto M. The Keap1–Nrf2 system in cancers: stress response and anabolic metabolism. *Frontiers in oncology*. 2012; 2: 200.
16. Ma Q. Role of nrf2 in oxidative stress and toxicity. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2013; 53: 401-426.
17. Joseph P., Jaiswal A.K. NAD(P)H: quinone oxidoreductase1 (DT diaphorase) specifically prevents the formation of benzo [a] pyrene quinone-DNA adducts generated by cytochrome P4501A1 and P450 reductase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1994; 91 (18): 8413-8417.
18. Zhang X., Han K., Yuan D., Meng C. Overexpression of NAD (P) H: quinone oxidoreductase 1 inhibits hepatocellular carcinoma cell proliferation and induced apoptosis by activating AMPK/PGC-1 $\alpha$  pathway. *DNA and cell biology*. 2017; 36 (4): 256-263.
19. Lin L., Qin Y., Jin T., Liu S., Zhang S., Shen X., Lin Z. Significance of NQO1 overexpression for prognostic evaluation of gastric adenocarcinoma. *Experimental and molecular pathology*. 2014; 96 (2): 200-205.

20. Bona S., Moreira A. J., Rodrigues G. R., Cerski C. T., Da Silveira T. R., Marroni C.A., Marroni N.P. Diethylnitrosamine-induced cirrhosis in Wistar rats: an experimental feasibility study. *Protoplasma*. 2015; 252 (3): 825-833.
21. Okado-Matsumoto A., Fridovich I. Subcellular distribution of superoxide dismutases (SOD) in rat liver: Cu, Zn-SOD in mitochondria. *J Biol Chem*. 2001; 276 (42): 38388-38393.
22. Gerhard E., Revisiting the evidence for genotoxicity of acrylamide (AA), key to risk assessment of dietary AA exposure. *Arch. Toxicol*. 2020; 94 (9): 2939-2950.
23. Repina E.F., Karimov D.O., Bakirov A.B., Gimadieva A.R., Valova Ya.V., Karimov D.D., Khusnutdinova N.Yu., Timasheva G.V. Analysis of changes in CASP7 gene expression in rat kidneys during subacute exposure to acrylamide and against the background of prophylactic correction. *Occupational Medicine and Human Ecology*. 2023; 1:130-138. DOI: <http://dx.doi.org/10.24412/2411-3794-2023-10110>.

Поступила/Received: 20.08.2024

Принята в печать/Accepted: 23.09.2024