

УДК 576.08

ОЦЕНКА ЦИТОТОКСИЧНОСТИ АКРИЛАМИДА НА КЛЕТОЧНОЙ КУЛЬТУРЕ ГЕПАТОЦИТОВ МН-22А: ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТОКСИЧЕСКИХ ДОЗ И АНАЛИЗ ПОВРЕЖДЕНИЙ ДНК В УСЛОВИЯХ ИНДУЦИРОВАННОГО ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА

Якупова Т.Г. ¹, Кудояров Э.Р. ¹, Каримов Д.О. ^{1,2}, Каримов Д.Д. ¹, Бакиров А.Б. ¹, Валова Я.В. ¹, Гизатуллина А.А. ¹, Гарипова З.Р. ³

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

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

³ ФГКОУ ВО УЮИ МВД России, Уфа, Россия

Акриламид — широко используемое в промышленности соединение с канцерогенными и нейротоксическими свойствами, представляющее риск для здоровья человека. С учетом его воздействия на клетки печени, особенно в продуктах питания, изучение механизмов цитотоксичности акриламида становится актуальной задачей.

Цель исследования: оценка дозозависимого цитотоксического воздействия акриламида на клеточную культуру МН-22а.

Материалы и методы. Для оценки цитотоксического воздействия акриламида использовали клеточную культуру гепатоцитов мыши МН-22а, выращенную в питательной среде Игла MEM с солями Хэнкса и 10% сывороткой крупного рогатого скота при +37,0°C, влажности 99% и уровне CO₂ в 5%. Для моделирования дозозависимого эффекта акриламида применялись концентрации от 0,000001 до 10 М в 96-луночных планшетах. Для проведения МТТ-теста клетки инкубировались с реактивом МТТ, после чего среда заменялась на диметилсульфоксид для растворения формазана. Оптическая плотность растворов измерялась на мультимодальном ридере при длинах волн 530 и 620 нм. Полученные данные были нормализованы и обработаны с использованием логистической функции для построения дозозависимой кривой. Для статистического анализа применялись критерии Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни, а обработка данных проводилась в SPSS Statistics 21, где значимость различий определялась при уровне $p < 0,05$.

Результаты. При высоких концентрациях акриламида (от 10 М до 1 М) наблюдалось статистически значимое снижение выживаемости клеток по сравнению с контрольной группой ($p = 0,001$), что указывает на выраженную цитотоксичность. Концентрации от 10 М сопровождались полным разрушением клеток, с отрицательными значениями выживаемости. Логистическая аппроксимация дозозависимого ответа клеток позволила определить IC50 для акриламида, равную 0,88 М, что подтверждает его высокую токсичность при данных дозах.

Заключение. Акриламид оказывает выраженное цитотоксическое воздействие на клетки МН-22а, вызывая снижение их жизнеспособности при концентрациях выше 0,88 М, что подтверждает его токсичность даже при относительно низких дозах. При концентрациях выше 1 М клеточные повреждения становятся необратимыми, что указывает на предельные возможности клеточной репарации и устойчивости к окислительному стрессу.

Ключевые слова: акриламид, цитотоксичность, клеточная культура МН-22а, окислительный стресс, IC50.

Для цитирования: Якупова Т.Г., Каримов Д.О., Кудояров Э.Р., Каримов Д.Д., Бакиров А.Б., Валова Я.В., Гизатуллина А.А., Гарипова З.Р. Оценка цитотоксичности акриламида на клеточной культуре гепатоцитов МН-22а: определение токсических доз и анализ повреждений ДНК в условиях индуцированного окислительного стресса. Медицина труда и экология человека. 2024; 4: 155-168.

Для корреспонденции: Якупова Татьяна Георгиевна, младший научный сотрудник лаборатории генетики отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных; e-mail: tanya.kutlina.92@mail.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. б.1.8, № гос. регистрации 121062100058-8.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии явных или потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24412/2411-3794-2024-10410>

ASSESSMENT OF ACRYLAMIDE CYTOTOXICITY ON MH-22A HEPATOCYTE CELL CULTURE: DETERMINATION OF TOXIC DOSES AND ANALYSIS OF DNA DAMAGE UNDER INDUCED OXIDATIVE STRESS

Yakupova T.G.¹, Kudoyarov E.R.¹, Karimov D.O.^{1,2}, Karimov D.D.¹, Bakirov A.B.¹, Valova Ya.V.¹, Gizatullina A.A.¹, Garipova Z.R.³

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

² National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko, Moscow, Russia

³ FSBEI HB ULI MIA of Russian Federation, Ufa, Russia

Acrylamide is a widely used industrial compound with carcinogenic and neurotoxic properties, posing a risk to human health. Given its effects on liver cells, especially in food products, studying the mechanisms of acrylamide cytotoxicity becomes an urgent task.

Objective: To evaluate the dose-dependent cytotoxic effect of acrylamide on the MH-22a cell culture.

Materials and Methods: To evaluate the cytotoxic effect of acrylamide, we used the MH-22a mouse hepatocyte cell culture grown in the MEM Eagle's nutrient medium with Hanks' salts and 10% bovine serum at +37.0°C, 99% humidity and 5% CO₂ level. To model the dose-dependent effect of acrylamide, concentrations from 0.000001 to 10 M in 96-well plates were used. To perform the MTT test, the cells were incubated with the MTT reagent, after which the medium was replaced with dimethyl sulfoxide to dissolve formazan. The optical density of the solutions was measured on a multimodal reader at wavelengths of 530 and 620 nm. The data obtained were normalized and processed using the logistic function to construct a dose-dependent curve. For statistical analysis, the Kruskal-Wallis and Mann-Whitney criteria were used, and data processing was carried out in SPSS Statistics 21, where the significance of differences was determined at the level of $p < 0.05$.

Results: At high concentrations of acrylamide (from 10 M to 1 M), a statistically significant decrease in cell survival was observed compared to the control group ($p = 0.001$), indicating pronounced cytotoxicity. Concentrations from 10 M were accompanied by complete destruction of cells, with negative survival values. Logistic approximation of the dose-response relationship of cells allowed us to determine the IC₅₀ for acrylamide equal to 0.88 M, which confirms its high toxicity at these doses.

Conclusion: Acrylamide has a pronounced cytotoxic effect on MH-22a cells, causing a decrease in their viability at concentrations above 0.88 M, which confirms its toxicity even at relatively low doses. At concentrations above 1 M, cellular damage becomes irreversible, indicating the ultimate capabilities of cellular repair and resistance to oxidative stress.

Keywords: acrylamide, cytotoxicity, MH-22a cell culture, oxidative stress, IC50.

For citation: Yakupova T.G., Kudoyarov E.R., Karimov D.O., Karimov D.D., Bakirov A.B., Valova Ya.V., Gizatullina A.A., Garipova Z.R. Assessment of acrylamide cytotoxicity on MH-22a hepatocyte cell culture: determination of toxic doses and analysis of dna damage under induced oxidative stress. *Occupational Health and Human Ecology*. 2024; 4: 155-168.

Correspondence: Tatyana G. Yakupova, Junior Researcher, Laboratory of Genetics, Department of Toxicology and Genetics with Experimental Clinic of Laboratory Animals; e-mail: tanya.kutlina.92@mail.ru.

Funding: This work was funded by a grant under the sectoral research program of Rospotrebnadzor «Scientific Justification of the National System for Ensuring Sanitary and Epidemiological Well-being, Risk Management for Health, and Improving the Quality of Life of the Russian Population» for 2021-2025, point 6.1.8, State Registration No. 121062100058-8.

Conflict of interest: the authors declare no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24412/2411-3794-2024-10410>

Акриламид – это химическое соединение, которое широко применяется в различных производственных процессах, включая синтез полимеров, очистку сточных вод и производство бумаги [1]. Однако его использование вызывает серьезную обеспокоенность из-за возможного влияния на здоровье человека, в частности из-за канцерогенных и нейротоксических свойств. Проблема акриламида выходит за рамки промышленных процессов: он может образовываться в продуктах питания при термической обработке [2, 3]. Например, такие популярные продукты, как жареный картофель, кофе и хлебобулочные изделия, нередко содержат акриламид, что делает его распространенным загрязнителем, воздействие которого неизбежно в повседневной жизни [4].

Вопросы, связанные с цитотоксичностью акриламида, остаются актуальными для специалистов в областях биологии, токсикологии и медицины [5-7]. Это соединение,

проникая в организм человека, способно вызывать широкий спектр токсических эффектов. Исследования указывают на его мутагенные и канцерогенные свойства, что усиливает беспокойство относительно возможного риска для здоровья. Одним из основных механизмов действия акриламида считается его способность повреждать ДНК, вызывать сбои в работе клеточных процессов и способствовать возникновению неопластических изменений [8].

Для углубленного изучения токсичности акриламида важную роль играют лабораторные исследования, проводимые на клеточных культурах. Одной из ключевых задач таких исследований является определение ингибирующей концентрации IC50 – показателя, при котором подавляется жизнедеятельность 50% клеток экспериментальной группы [9]. Это значение позволяет оценить токсичность вещества и служит критерием для определения его потенциальной опасности. В случае акриламида установление IC50 требует использования высокоточных методик, способных учитывать такие переменные, как тип клеток, концентрация вещества и длительность воздействия [10]. Все эти параметры имеют значительное влияние на результаты экспериментов и требуют комплексного подхода для корректной интерпретации полученных данных.

Проблема изучения акриламида и минимизации его вредного воздействия на здоровье человека становится особенно важной в контексте современных экологических и социальных вызовов. Необходимы исследования, которые позволят понять механизмы токсического действия этого соединения, определить безопасные уровни его содержания в продуктах питания и окружающей среде, а также разработать меры по снижению риска его воздействия. Это станет значительным шагом в деле защиты здоровья населения [11].

Особое внимание в исследованиях акриламида уделяется его влиянию на клетки печени, так как именно печень является основным органом, ответственным за метаболизм токсических соединений [12]. В рамках настоящего исследования для изучения цитотоксических эффектов акриламида применялась культура клеток мышины гепатомы линии MH-22a. Данная клеточная линия отличается высокой устойчивостью и сохранением ключевых характеристик мышинных гепатоцитов линии СЗНА, что делает ее удобной моделью для оценки влияния химических веществ. Определение реакций этих клеток на различные концентрации акриламида позволит углубить понимание его цитотоксического действия и выявить дозы, которые представляют наибольшую угрозу для организма [13].

Таким образом, изучение воздействия акриламида на биологические системы, включая клетки печени, является важным направлением, которое позволит разрабатывать меры для снижения риска его токсического воздействия на организм человека.

Цель исследования – оценить цитотоксическое воздействие акриламида на клеточную культуру МН-22а в широком диапазоне концентраций.

Материалы и методы. Для проведения эксперимента и оценки токсического воздействия акриламида была использована культура клеток гепатомы мыши МН-22а, предоставленная компанией «БиолоТ» (Россия). Методология исследования основывалась на рекомендациях Р.Я. Фрешни, изложенных в руководстве «Культура животных клеток» (2010), а также на положениях методики СТП14.621.21.0008.12-2015 «Методика определения цитотоксичности веществ МТТ-тестом на культуре нормальных клеток человека НЕК293».

Клеточная культура выращивалась в стерильной среде Игла MEM с солями Хэнкса и глутамином («ПанЭко», Россия). Питательная среда содержала 10% сыворотки крупного рогатого скота (Biosera, Франция) и поддерживалась в условиях +37°C, с влажностью 99% и содержанием углекислого газа 5%. Для обеспечения стабильного поддержания температурно-газового режима применялись инкубаторы NU-4950E (NuAire, США) и HF100 Tri-gas Incubator (Heal Force, Китай). Количество клеток при пассировании контролировалось с использованием автоматического программируемого счетчика клеток LUNA-II (Logos Biosystems, Южная Корея).

Наращивание клеточной массы выполнялось в 25 см² культуральных флаконах (SPL Life Sciences, Южная Корея). Реактив для МТТ-теста, а именно бромид 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-тетразолия («ПанЭко», Россия), был подготовлен за 24 часа до начала эксперимента. Реактив разводился в стерильном 0,9% растворе хлорида натрия до концентрации 5 мг/мл и стерилизовался методом фильтрации через насадку со шприцом, оснащенной мембраной из полиэфирсульфона с размером пор 0,2 мкм (Corning Incorporated, США).

Эксперименты проводились в стерильных 96-луночных планшетах с адгезивным покрытием, выполненных из прозрачного пластика для культивирования клеток (Corning Incorporated, США). Для выполнения МТТ-теста клетки высевались с плотностью 30 000 клеток на одну лунку. Этот показатель был выбран с учетом размеров лунок планшета, что позволило обеспечить равномерное покрытие клетками дна в один слой. Перед началом эксперимента проводились ежедневные

визуальные наблюдения за состоянием культуры с использованием микроскопа Zeiss. Наблюдения осуществлялись в течение 1–3 минут для определения готовности клеток к эксперименту, а затем повторялись ежедневно или чаще, если это было необходимо.

Культивирование клеток с добавлением реактива МТТ проводилось при концентрации 0,5 мг/мл в питательной среде. После инкубации с реактивом в течение 3 часов питательная среда заменялась диметилсульфоксидом (100%) (PanReas AppliChem, Италия). Полученные растворы формазана инкубировались в мультимодальном планшетном ридере Feyond-A300 (Allsheng, Китай) при температуре +37°C в режиме орбитального перемешивания на скорости «Low» в течение 60 минут. Затем проводились измерения оптической плотности растворов при длинах волн 530 и 620 нм.

В рамках эксперимента клетки подвергались воздействию акриламида в концентрациях 10, 1, 0,1, 0,01, 0,001, 0,0001, 0,00001 и 0,000001 М, причем для каждой концентрации проводилось три повторения. Полученные данные нормализовались путем вычитания оптической плотности среды в лунках без клеток в соответствии с требованиями методики СТП14.621.21.0008.12-2015. Для каждой группы рассчитывались среднее арифметическое и стандартное отклонение.

Экспериментальные данные включали значения выживаемости клеток при воздействии различных концентраций акриламида. Основной задачей исследования было моделирование дозозависимого эффекта с использованием логистической функции, которая адекватно описывает S-образное поведение данных. Для подбора параметров логистической функции применялся метод нелинейной оптимизации, минимизирующий отклонение между фактическими и прогнозируемыми значениями. Также были протестированы альтернативные модели, такие как функции Гомпертца и Хилла, однако логистическая модель обеспечила наиболее точное описание данных.

Для статистической проверки различий между группами по показателям оптической плотности и выживаемости клеток использовались критерии Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни. Обработка данных и выполнение анализа проводились с использованием программы SPSS Statistics 21.

Результаты. Для оценки цитотоксичности акриламида в настоящем исследовании были сформированы экспериментальные группы клеток (группы 1–9), которые инкубировались с различными концентрациями вещества (8 концентраций в трех повторностях). Контрольная группа (группа 1) состояла из клеток, культивируемых

в стандартной питательной среде без добавления акриламида. Состав экспериментальных групп и концентрации акриламида представлены в таблице 1.

Таблица 1. Экспериментальные группы клеток, затравленные разными концентрациями акриламида

Table 1. Experimental groups of cells inoculated with different concentrations of acrylamide

| Группы | Концентрация акриламида, М | Лунка | ОЕ |
|--------|----------------------------|-------|----------|
| 1 | Контроль | B3 | 1,621333 |
| | Контроль | C3 | 2,021333 |
| | Контроль | D3 | 1,943333 |
| 2 | 10М АА | B4 | -0,02467 |
| | 10М АА | C4 | -0,02167 |
| | 10М АА | D4 | -0,02567 |
| 3 | 1М АА | B5 | 0,109333 |
| | 1М АА | C5 | 0,102333 |
| | 1М АА | D5 | 0,113333 |
| 4 | 0,1М АА | B6 | 1,958333 |
| | 0,1М АА | C6 | 2,080333 |
| | 0,1М АА | D6 | 2,113333 |
| 5 | 0,01М АА | B7 | 1,879333 |
| | 0,01М АА | C7 | 1,993333 |
| | 0,01М АА | D7 | 1,989333 |
| 6 | 0,001М АА | B8 | 1,964333 |
| | 0,001М АА | C8 | 2,054333 |
| | 0,001М АА | D8 | 2,051333 |
| 7 | 0,0001М АА | B9 | 2,059333 |
| | 0,0001М АА | C9 | 2,074333 |
| | 0,0001М АА | D9 | 2,067333 |
| 8 | 0,00001М АА | B10 | 2,090333 |
| | 0,00001М АА | C10 | 2,069333 |
| | 0,00001М АА | D10 | 2,065333 |

Продолжение таблицы 1.

Continuation of Table 1.

| Группы | Концентрация акриламида, М | Лунка | ОЕ |
|--------|----------------------------|-------|----------|
| 9 | 0,000001М АА | В11 | 2,020333 |
| | 0,000001М АА | С11 | 1,922333 |
| | 0,000001М АА | Д11 | 2,080333 |

Таблица 1 демонстрирует различия в условиях эксперимента для каждой группы. Это позволило оценить влияние различных концентраций акриламида на жизнеспособность клеток и обеспечить репрезентативность результатов благодаря трехкратному повторению для каждой концентрации.

По итогам эксперимента был проведен статистический анализ данных, который показал, что влияние акриламида на выживаемость клеток является дозозависимым. Значимые различия по сравнению с контрольной группой были зафиксированы при высоких концентрациях вещества (10 М и 1 М), где наблюдалось резкое снижение жизнеспособности клеток. На концентрациях от 0,01 М до 0,00001 М влияние акриламида постепенно снижалось, приближаясь к уровням контрольной группы. Эти результаты представлены на рисунке 1, где отображена процентная выживаемость клеток в зависимости от концентрации акриламида.

На рисунке 1 показано, что при концентрациях акриламида от 10 М до 1 М наблюдались статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой ($p=0,001$). Высокие концентрации акриламида приводили к резкому снижению выживаемости клеток, что проявлялось отрицательными значениями в группе 10, свидетельствующими о полном разрушении клеток.

Для более точного анализа был выполнен подбор параметров логистической функции, описывающей зависимость клеточной выживаемости от концентрации акриламида. Формула для кривой с подставленными коэффициентами:

$$y = \frac{109.9}{1 + e^{-23.04(x-0.88)}} - 1,3$$

На основании этих параметров была построена логистическая кривая (рис. 2), которая иллюстрирует плавный переход от высокой выживаемости клеток при низких концентрациях акриламида к резкому снижению жизнеспособности с увеличением дозы. Этот переход четко отражает дозозависимый характер токсичности акриламида.

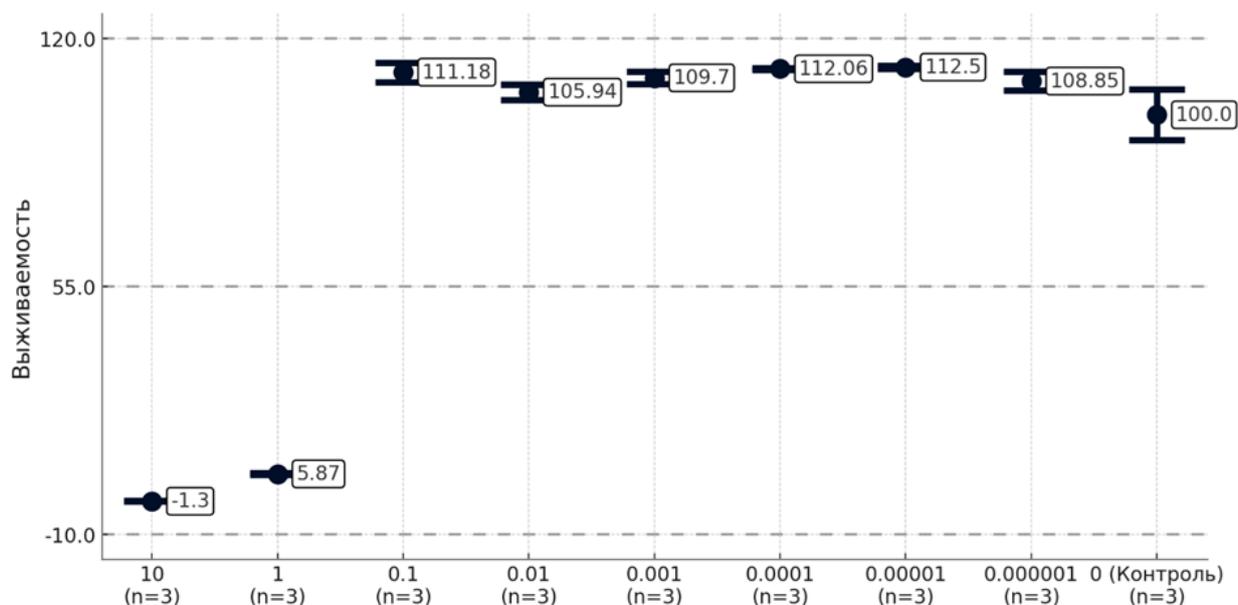


Рисунок 1. Процент выживаемости клеток в зависимости от концентрации акриламида (М) в МТТ-тесте

Figure 1. Percentage of cell survival depending on the concentration of acrylamide (M) in the MTT test

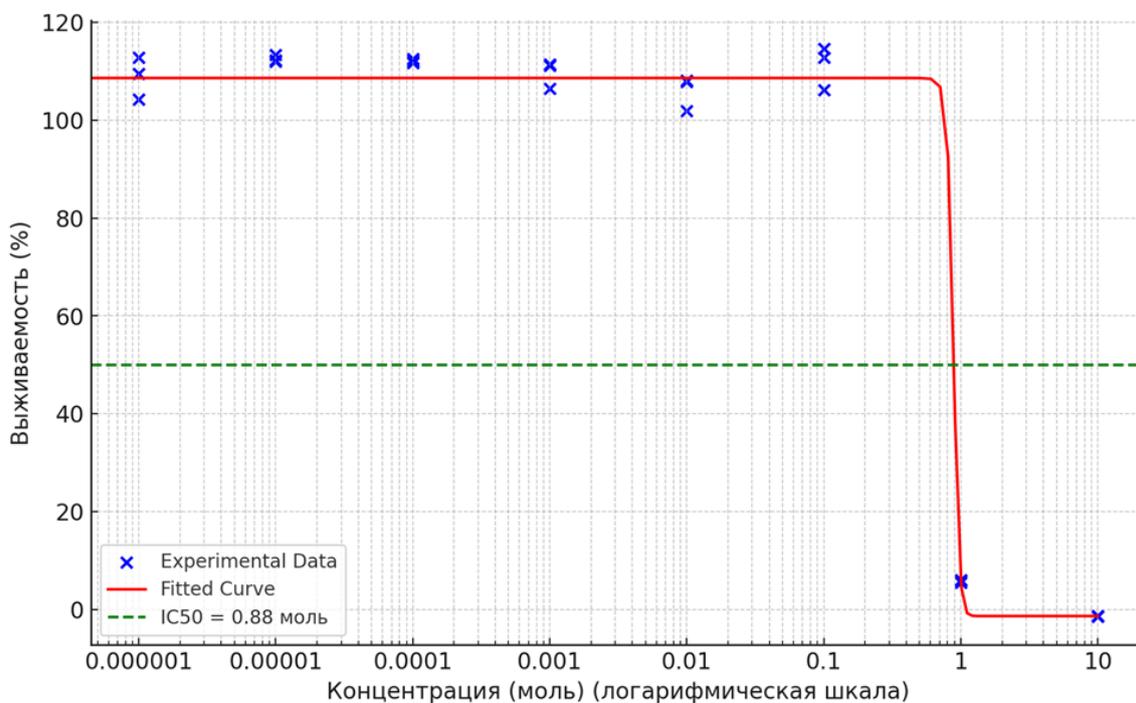


Рисунок 2. Дозозависимый ответ клеток на акриламид, логистическая аппроксимация

Figure 2. Dose-dependent response of cells to acrylamide, logistic approximation

Одним из ключевых результатов исследования стало определение значения IC50, которое соответствует концентрации акриламида, при которой жизнеспособность клеток снижается на 50%. Значение IC50, рассчитанное на основе логистической аппроксимации, составило 0,88 М. Это значение является важным параметром для оценки токсичности акриламида и свидетельствует о его выраженном воздействии даже при относительно низких концентрациях.

Полученные результаты подтверждают высокую цитотоксичность акриламида при определенных дозах и подчеркивают необходимость дальнейшего изучения механизмов его действия для разработки методов минимизации рисков, связанных с его воздействием.

Обсуждение. Для оценки токсического действия акриламида были проведены эксперименты, направленные на изучение его цитотоксического воздействия на клетки гепатомы мыши линии МН-22а [14]. Полученные данные свидетельствуют о выраженной токсичности акриламида при концентрациях выше 0,88 М. Анализ выживаемости клеточных популяций в экспериментальных группах по сравнению с контрольной группой продемонстрировал, что высокие концентрации акриламида приводят к значительному снижению числа жизнеспособных клеток, что согласуется с ранее опубликованными результатами исследований [15].

Так, например, работы Perez-Robles и He показали, что акриламид обладает способностью вызывать необратимые повреждения клеточных структур, влияя на их метаболическую активность и жизнеспособность [16, 17]. Другие исследователи отмечают, что при воздействии акриламида на клетки печени наблюдаются механизмы апоптоза, инициируемые как прямым повреждением ДНК, так и опосредованными эффектами через окислительный стресс [18]. В подобных исследованиях значения IC50 для акриламида варьировались в зависимости от используемой клеточной линии, однако полученные нами результаты находятся в пределах значений, ранее представленных в литературе для других экспериментальных моделей [19].

Особую значимость имеет факт резкого снижения количества жизнеспособных клеток при концентрации 0,88 М акриламида, что подтверждает его потенциал как цитотоксического агента. Эти результаты служат важной основой для дальнейшего изучения механизмов токсического действия акриламида на клеточные структуры. Литературные данные также указывают, что при хроническом воздействии акриламид способен индуцировать не только цитотоксические, но и мутагенные

изменения, которые могут повышать риск развития неопластических процессов [20].

Аналогично, исследования цитотоксичности акриламида, проведенные на клеточных линиях человека и животных, указывают на дозозависимый характер его действия. Например, в работе Li были описаны механизмы повреждения клеточных мембран и снижение активности митохондрий, что проявляется при концентрациях акриламида, сопоставимых с нашими экспериментальными данными [21]. В другом исследовании [22] изучалась реакция клеток гепатоцитов на низкие концентрации акриламида, где отмечалось лишь незначительное снижение метаболической активности, что подчеркивает сложность и многообразие механизмов токсичности данного соединения [23].

По итогам нашего эксперимента было установлено, что значение IC₅₀ для акриламида составляет 0,88 М, что согласуется с результатами других авторов. Эта концентрация была признана критической для выживаемости клеток гепатомы линии МН-22а и отражает токсическое влияние акриламида на биологические системы. Результаты эксперимента дополняют данные предыдущих исследований, демонстрируя, что акриламид может оказывать серьезное влияние на клетки печени, особенно в условиях высокого уровня потребления данного вещества.

Заключение. Результаты проведенного исследования подтверждают высокую цитотоксичность акриламида на клеточную культуру МН-22а, особенно при концентрациях выше 1 М, с установленным значением IC₅₀, равным 0,88 М. Этот показатель служит важным критерием оценки токсичности вещества и соответствует данным, представленным в литературе, что подчеркивает достоверность полученных результатов.

Наблюдаемое резкое снижение выживаемости клеток при высоких концентрациях акриламида подтверждает его значительный цитотоксический потенциал. Это свидетельствует о том, что акриламид способен вызывать выраженные повреждения клеточных структур, влияя на их метаболическую активность и жизнеспособность. Данные нашего исследования согласуются с выводами других авторов, которые отмечали сходный механизм действия акриламида, включающий повреждение ДНК, индукцию окислительного стресса и активацию апоптоза.

Важным выводом является то, что значение IC₅₀ позволяет не только оценить токсическое действие акриламида, но и служит отправной точкой для разработки дальнейших исследований, направленных на выявление механизмов его воздействия на клеточные структуры. Полученные результаты могут быть

использованы для моделирования последствий воздействия акриламида на клетки печени в условиях хронического или острого поступления данного вещества в организм.

Список литературы / References:

1. Sahinturk V, Kacar S, Vejselova D, Kutlu HM. Acrylamide exerts its cytotoxicity in NIH/3T3 fibroblast cells by apoptosis. *Toxicol Ind Health*. 2018; 34(7): 481-489. doi: 10.1177/0748233718769806.
2. Besaratinia A, Pfeifer G. Weak yet distinct mutagenicity of acrylamide in mammalian cells. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013; 95(12): 889–896.
3. Chen J.H., Yang C.H., Wang Y.S., et al. Acrylamide-induced mitochondria collapse and apoptosis in human astrocytoma cells. *Food and Chemical Toxicology*. 2023; 51: 446–452.
4. Kacar S., Vejselova D., Kutlu H.M., et al. Acrylamide-derived cytotoxic, anti-proliferative, and apoptotic effects on A549 cells. *Human & Experimental Toxicology*. 2017; 1: 45-56. doi: 10.1177/0960327117712386.
5. Sellier C., Boulanger E., Maladry F., et al. Acrylamide induces accelerated endothelial aging in a human cell model. *Food and Chemical Toxicology*. 2015; 83: 140–145.
6. Tareke E., Rydberg P., Karlsson P., Eriksson S., and Törnqvist M. Analysis of acrylamide, a carcinogen formed in heated foodstuffs. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2012; 50 (17), 4998–5006. doi: 10.1021/jf020302f.
7. Rice J. M. The carcinogenicity of acrylamide. *Mutation Research*. 2015; 580 (1-2): 3–20. doi: 10.1016/j.mrgentox.2014.09.008.
8. Rodriguez-Ramiro I., Ramos S., Bravo L., Goya L., and Martín M. A. Procyanidin B2 and a cocoa polyphenolic extract inhibit acrylamide-induced apoptosis in human Caco-2 cells by preventing oxidative stress and activation of JNK pathway. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2011; 22 (12): 1186–1194. doi: 10.1016/j.jnutbio.2010.10.005.
9. Zhang X., Jiang L., Geng C., Yoshimura H., Zhong L. Inhibition of acrylamide genotoxicity in human liver-derived HepG2 cells by the antioxidant hydroxytyrosol. *Chemico-Biological Interactions*. 2008; 176 (2-3): 173–178. doi: 10.1016/j.cbi.2008.08.002.
10. Prasad S. N. Evidence of acrylamide induced oxidative stress and neurotoxicity in *Drosophila melanogaster*: its amelioration with spice active enrichment: relevance to neuropathy. *NeuroToxicology*. 2012; 33 (5): 1254–1264. doi.org/10.1016/j.neuro.2012.07.006.
11. Ciesarova Z., Kiss E., Kolek E. Study of factors affecting acrylamide levels in model systems. *Czech J Food Sci*. 2006; 24:133.
12. Naiel M., Negm S., Ghazanfar S., Farid A., Shukry M. Acrylamide toxicity in aquatic animals and its mitigation approaches: an updated overview. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2023; 30(53):113297-113312. doi: 10.1007/s11356-023-30437-4.
13. Mehri S., Abnous K., Mousavi S.H., Shariaty V.M., Hosseinzadeh H. Neuroprotective effect of crocin on acrylamide-induced cytotoxicity in PC12 cells. *Cell Mol Neurobiol*. 2012; 32(2): 227-35. doi: 10.1007/s10571-011-9752-8.
14. Yuan J., Che S., Zhang L., Li X., Yang J., Sun X., Ruan Z. Assessing the combinatorial cytotoxicity of the exogenous contamination with BDE-209, bisphenol A, and acrylamide via high-content analysis. *Chemosphere*. 2021; 284: 131- 134. doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.131346.

15. Shen C., Wang C., Zhao S., Guo Q. Acrylamide, acrylic acid, or 2-acrylamido-2-methyl-1-propanesulfonic acid induced cytotoxic in *Photobacterium phosphoreum*, PC12, and SK-N-SH cells. *Environ Toxicol.* 2023; 38(3): 489-499. doi: 10.1002/tox.23673.
16. Perez-Robles S., Matute C., Lara J., Lopera S., Cortes F., Franco C. Effect of nanoparticles with different chemical nature on the stability and rheology of acrylamide sodium acrylate copolymer/chromium (III) acetate gel for conformance control operations. *Nanomaterials.* 2019; 10(1): 74 - 79. doi:10.3390/nano10010074.
17. He Y., Tan D., Mi Y., et al. Effect of epigallocatechin-3-gallate on acrylamide-induced oxidative stress and apoptosis in PC12 cells. *Hum Exp Toxicol.* 2017; 36: 1087-1099. doi:10.1177/0960327116681648.
18. Pan X., Zhu L., Lu H., Wang D., Lu Q., Yan H. Melatonin attenuates oxidative damage induced by acrylamide in vitro and in vivo. *Oxidative Med Cell Longev.* 2015; 2015: 703 - 709. doi:10.1155/2015/703709.
19. Semla M., Goc Z., Martiniakova M., Omelka R., Formicki G. Acrylamide: a common food toxin related to physiological functions and health. *Physiol Res.* 2017; 66: 205-217. doi:10.33549/physiolres.933381.
20. Chico Galdo V., Massart C., Jin L., et al. Acrylamide, an in vivo thyroid carcinogenic agent, induces DNA damage in rat thyroid cell lines and primary cultures. *Mol Cell Endocrinol.* 2006; 257-258: 6-14. doi:10.1016/j.mce.2006.06.003.
21. Li Y., Zhou A., Cui X., Zhang Y., Xie J. 6'-p-Coumaroylspinosin protects PC12 neuronal cells from acrylamide-induced oxidative stress and apoptosis. *J Food Biochem.* 2020; 44(9): e13321. doi:10.1111/jfbc.13321.
22. Khayat M.E., Rahim M.B., Shukor M.Y. Acrylamide toxicity and its biodegradation. *Biorem Sci Technol Res.* 2017; 5: 8-12.
23. Yang L., Dong L., Zhang L., Bai J., Chen F. Acrylamide induces abnormal mtDNA expression by causing mitochondrial ROS accumulation. *Biog Dyn Disord.* 2021; 69: 7765-7776. doi:10.1021/acs.jafc.1c02569.

Поступила/Received: 18.11.2024

Принята в печать/Accepted: 27.11.2024