



Уровень транскрипции генов системы глутатион-S-трансферазы в печени крыс при длительном воздействии акриламида с профилактическим введением комплексных соединений оксиметилурацила

Хуснутдинова Н.Ю., Якупова Т.Г., Репина Э.Ф., Каримов Д.О., Кудояров Э.Р., Гизатуллина А.А., Мухаммадиева Г.Ф.

Федеральное бюджетное учреждение науки «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», (ул. Степана Кувыкина, дом 94, г. Уфа, Республика Башкортостан, 450106, Россия)

Для цитирования: Хуснутдинова Н.Ю., Якупова Т.Г., Репина Э.Ф., Каримов Д.О., Кудояров Э.Р., Гизатуллина А.А., Мухаммадиева Г.Ф. Уровень транскрипции генов системы глутатион-S-трансферазы в печени крыс при длительном воздействии акриламида с профилактическим введением комплексных соединений оксиметилурацила. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(10): 143–149. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-230-10-143-149

✉ Для переписки:

Хуснутдинова

Надежда Юрьевна

n-n-yu@yandex.ru

Хуснутдинова Надежда Юрьевна, научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных

Репина Эльвира Фаридовна, к.м.н., ведущий сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных

Якупова Татьяна Георгиевна, младший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных

Каримов Денис Олегович, к.м.н., заведующий отделом токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных

Кудояров Эльдар Ренатович, младший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных

Гизатуллина Алина Анваровна, младший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных

Мухаммадиева Гузель Фанисовна, к.м.н., ведущий сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных

Резюме

Цель исследования — оценить уровень транскрипционной активности генов *Gstt1* и *Gstm1* в печени крыс при длительном воздействии акриламида на фоне профилактической коррекции комплексными соединениями оксиметилурацила.

Материалы и методы. Эксперимент проводили на аутбредных крысах мужского пола при пероральном введении акриламида в дозе 5 мг/кг и комплексных соединений оксиметилурацила с аскорбиновой кислотой, с сукцинатом натрия и с ацетилцистеином в профилактическом режиме в течение трех месяцев. Исследование транскрипции генов в пробах ткани печени проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с применением олигонуклеотидных специфичных праймеров и интеркалирующего красителя SYBR Green. В роли референтного применяли ген *Gapdh*. При статистическом анализе результатов использовали пакет прикладных программ «IBM SPSS Statistics 21».

Результаты. В нашем исследовании экспрессия генов *Gstm1* и *Gstt1* через 1,5 месяца под воздействием акриламида в образцах ткани печени животных снизилась. Введение профилактических препаратов способствовало повышению ее уровня: в большей степени комплексное соединение ОМУ с сукцинатом натрия, что было статистически значимо, и в меньшей степени комплексные соединения ОМУ с аскорбиновой кислотой и с ацетилцистеином.

Через 3 месяца различия между группами были менее заметными по данным генам.

Заключение. При длительном воздействии акриламида наиболее существенные изменения в экспрессии генов в ткани печени крыс наблюдались на сроке 1,5 месяца, по сравнению с данными в конце эксперимента. На этом же сроке исследования комплексные соединения оксиметилурацила оказывают определенное корректирующее действие на транскрипционную активность как гена *Gstt1*, так и гена *Gstm1*. Для окончательного суждения о защитных свойствах изучаемых комплексных соединений необходимы дальнейшие исследования с анализом изменений других показателей состояния здоровья лабораторных животных.

Ключевые слова: акриламид, хроническое воздействие, коррекция, комплексные соединения оксиметилурацила, экспрессия, ген *Gstt1*, ген *Gstm1*, печень, эксперимент.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: GRQGKZ



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-230-10-143-149>

Transcription level of genes of the glutathione-S-transferase system in the liver of rats under long-term exposure to acrylamide with prophylactic administration of hydroxymethyluracil complex compounds

N.Yu. Khusnutdinova, T.G. Yakupova, E.F. Repina, D.O. Karimov, E.R. Kudoyarov, A.A. Gizatullina, G.F. Muhammadieva
Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, (94, Stepan Kuvykina st., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450106, Russia)

For citation: Khusnutdinova N.Yu., Yakupova T.G., Repina E.F., Karimov D.O., Kudoyarov E.R., Gizatullina A.A., Muhammadieva G.F. Transcription level of genes of the glutathione-S-transferase system in the liver of rats under long-term exposure to acrylamide with prophylactic administration of hydroxymethyluracil complex compounds. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(10): 143–149. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-230-10-143-149

✉ *Corresponding author:*

Nadezhda Yu. Khusnutdinova

h-n-yu@yandex.ru

Nadezhda Yu. Khusnutdinova, Researcher at the Department of Toxicology and Genetics with The Experimental Clinics for Laboratory Animals; *ORCID*: 0000–0001–5596–8180

Elvira F. Repina, Candidate of Medical Sciences, Leading researcher at the Department of Toxicology and Genetics with The Experimental Clinics for Laboratory Animals; *ORCID*: 0000–0001–8798–0846

Tatyana G. Yakupova, Junior researcher at the Department of Toxicology and Genetics with The Experimental Clinics for Laboratory Animals; *ORCID*: 0000–0002–1236–8246

Denis O. Karimov, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Toxicology and Genetics with The Experimental Clinics for Laboratory Animals; *ORCID*: 0000–0003–0039–6757

Eldar R. Kudoyarov, Junior researcher at the Department of Toxicology and Genetics with The Experimental Clinics for Laboratory Animals; *ORCID*: 0000–0002–2092–1021

Alina A. Gizatullina, Junior researcher at the Department of Toxicology and Genetics with The Experimental Clinics for Laboratory Animals; *ORCID*: 0000–0002–7321–0864

Guzel F. Muhammadieva, Candidate of Medical Sciences, Leading researcher at the Department of Toxicology and Genetics with The Experimental Clinics for Laboratory Animals; *ORCID*: 0000–0002–7456–4787

Summary

The purpose of the study was to assess the level of transcriptional activity of the *Gstt1* and *Gstm1* genes in the liver of rats under long-term exposure to acrylamide against the background of preventive correction with hydroxymethyluracil complex compounds.

Materials and methods. The experiment was carried out on outbred male rats with oral administration of acrylamide at a dose of 5 mg/kg and complex compounds of hydroxymethyluracil with ascorbic acid, sodium succinate and acetylcysteine in a prophylactic regimen for three months. The study of gene transcription in liver tissue samples was carried out using real-time polymerase chain reaction using oligonucleotide specific primers and the intercalating dye SYBR Green. The *Gapdh* gene was used as a reference gene. For statistical analysis of the results, the IBM SPSS Statistics 21 application package was used.

Results. In our study, the expression of the *Gstm1* and *Gstt1* genes decreased after 1.5 months of exposure to acrylamide in animal liver tissue samples. The introduction of prophylactic drugs contributed to an increase in its level: to a greater extent, a complex compound of WMU with sodium succinate, which was statistically significant, and to a lesser extent, complex compounds of WMU with ascorbic acid and acetylcysteine.

After 3 months, differences between groups were less noticeable for these genes.

Conclusion. With long-term exposure to acrylamide, the most significant changes in gene expression in rat liver tissue were observed at 1.5 months, compared with data at the end of the experiment. At the same period of the study, complex compounds of oxymethyluracil have a certain corrective effect on the transcriptional activity of both the *Gstt1* gene and the *Gstm1* gene. To make a final judgment about the protective properties of the complex compounds being studied, further research is needed to analyze changes in other indicators of the health status of laboratory animals.

Keywords: acrylamide, chronic exposure, correction, hydroxymethyluracil complex compounds, expression, *Gstt1* gene, *Gstm1* gene, liver, experiment

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

В настоящее время акриламид признан во всем мире одним из значимым загрязнителем окружающей среды. В качестве мономера он широко используется в производстве пластмасс, бумаги, красителей, клейких лент, упаковки пищевых продуктов, а также при очистке сточных вод, в лабораторных целях и т.д. [1]. Помимо этого, акриламид является пищевым загрязнителем и образуется в продуктах, богатых углеводами, при их термической обработке свыше 120 °C [2]. Он был обнаружен в сигаретном дыме [3] и различных часто употребляемых продуктах и напитках, особенно в хлебе, картофельных чипсах, кофе и др. [4–7].

Многочисленные исследования доказали, что акриламид вызывает генотоксические, нейротоксические, гепатотоксические, нефротоксические эффекты наряду с канцерогенной токсичностью и влиянием на репродуктивную систему и постнатальное развитие у грызунов [8–18].

Попав в организм через пищеварительный тракт, дыхательную систему или кожу, акриламид трансформируется ферментативной реакцией с участием цитохрома P450 2E1 в более токсичный метаболит – глицидамид [19, 20], который широко распределяется в тканях [21–24]. Вовлекаясь в реакцию сшивания с восстановленным глутатионом, оба токсиканта образуют конъюгаты глутатиона, которые выводятся с мочой [25].

Печень является важным звеном в процессе детоксикации ксенобиотиков, загрязнителей окружающей среды и химических веществ, обладая при этом, повышенной чувствительностью к ним [26, 27, 28].

Таким образом, воздействие акриламида на организм неизбежно и необходимо определение его токсического действия, механизмов и связанные с ними последствия, а также поиск терапевтических агентов, которые могут защитить от токсичности акриламида.

Группа пиримидинов, в частности оксиметилурацил (ОМУ), проявляет защитные свойства, сдерживая негативное влияние свободных радикалов и защищая биологические мембраны. Тем не менее, известно, что гипоксия сопровождается повреждением организма, включая те, которые возникают в результате воздействия химических веществ. Совместное использование ОМУ и его производных с антигипоксантами и антидотными средствами показывает наилучший терапевтический эффект [29].

Исходя из выше сказанного, целью данного исследования было оценить уровень транскрипционной активности гена *Gstt1* и гена *Gstm1* в печени крыс при длительном воздействии акриламида на фоне профилактической коррекции комплексными соединениями оксиметилурацила.

Материалы и методы

Исследования проводили на белых аутбредных крысах мужского пола с массой тела в начале эксперимента 190–192 г, которых содержали в групповых клетках при стандартных условиях вивария на сбалансированном пищевом рационе, при свободном доступе к воде. Все манипуляции с животными осуществлялись с соблюдением установленных норм и правил проведения экспериментов с использованием животных [30]. Методом случайной выборки было сформировано 5 групп.

Первая группа крыс служила контролем и получала дистиллированную воду; второй, третьей, четвертой и пятой группам вводили водный раствор акриламида в дозе 5 мг на 1 кг массы тела животного. Кроме того, за 1 час до токсиканта крысы 3-ей группы принимали водный раствор комплексного соединения ОМУ с аскорбиновой кислотой (МГ1) в дозе 0,05 г на 1 кг массы тела, животные 4-й группы – водный раствор комплексного соединения ОМУ с сукцинатом натрия (МГ2) в дозе 0,05 г на 1 кг массы тела и 5-й группы – водный раствор комплексного соединения ОМУ с ацетилцистеином (МГ10) в дозе 0,5 г на 1 кг массы тела. По вышеописанной схеме экспозицию проводили в течение 3 месяцев.

Комплексные препараты ОМУ были синтезированы в Уфимском Институте химии Российской академии наук. Их дозы выбраны по результатам ранее выполненных исследований [31, 32, 33].

Все растворы соединений вводили животным внутривентрикулярно с помощью специальной металлической иглы с атравматическим наконечником.

Изучение транскрипционной активности генов проводили через 1,5 месяца эксперимента и по его окончании. У эвтаназированных животных извлекали печень. После выделения РНК из образцов ткани указанного органа в регенте ExtractRNA (ЗАО «Евроген») в соответствии с инструкциями производителя осуществляли синтез кДНК с использованием набора реактивов MMLV RT kit и праймеров олиго(dT)15 («Евроген», Россия). Исследование транскрипции генов в пробах проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, в реализации которого использовали олигонуклеотидные специфичные праймеры и интеркалирующий краситель SYBR Green. В роли референтного применяли ген *Gapdh*.

При статистическом анализе результатов исследования применяли пакет прикладных программ «IBM SPSS Statistics 21». Результаты представили в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка. Проверку на нормальность проводили с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Различия между группами оценивали односторонним дисперсионным анализом (ANOVA) с последующим методом множественного сравнения Тьюки и Тамхейна. Значение $p < 0,05$ считали показателем значимости.

Результаты

Уровни транскрипционной активности генов *Gstt1* и *Gstm1* по результатам молекулярно-генетического исследования образцов ткани печени экспериментальных животных через 1,5 и 3 месяца воздействия акриламида на фоне коррекционного введения комплексных соединений ОМУ отражены на рис. 1–4.

Проведенный анализ активности гена *Gstt1* через 1,5 месяца от начала эксперимента выявил некоторые различия между группами, но эти изменения не достигли статистической значимости ($F=2,363$; $p=0,083$) (рис. 1).

Под действием акриламида во второй группе крыс экспрессия гена *Gstt1* снизилась до уровня $-0,053\pm0,219$ по сравнению с контрольной группой ($0,138\pm0,298$). Поступление в организм животных комплексных соединений оксиметилурацила способствовало ее повышению: до $0,261\pm0,141$ – при введении соединения ОМУ с аскорбиновой кислотой (группа 3); до $0,787\pm0,198$ – соединения ОМУ с сукцинатом натрия (группа 4) и до $0,402\pm0,081$ – соединения ОМУ с ацетилцистеином (5-я группа).

По окончании эксперимента колебания показателя между группами также не были статистически значимы ($F=0,451$; $p=0,770$) и составили $-0,081\pm0,221$; $-0,352\pm0,391$; $-0,304\pm0,182$; $0,069\pm0,302$; $-0,102\pm0,119$, соответственно с 1 по 5 группу (рис. 2).

Уровень экспрессии гена *Gstm1* через 1,5 месяца воздействия акриламида во второй группе животных, которые получали токсикант, был также немного ниже ($-0,039\pm0,199$) по сравнению с контролем ($0,135\pm0,253$) (рис. 3). Под влиянием всех трех комплексных соединений его активность возросла и составила в 3-ей группе $-0,738\pm0,114$; в 4-й – $0,780\pm0,201$ и в 5-й – $0,284\pm0,125$. Однако значимые различия при парном сравнении наблюдались только между 2-й группой, в которой животным вводили акриламид, и 4-й группой, получавшей профилактически препарат ОМУ с сукцинатом натрия ($F=3,392$; $p=0,025$).

Изменения экспрессии гена *Gstm1* через 3 месяца от начала эксперимента представлены на рис. 4. Она несколько понизилась в группе крыс с введением акриламида ($-0,136\pm0,209$) по сравнению с контрольной группой ($0,093\pm0,185$).

В группах животных, которые профилактически получали комплексные препараты ОМУ с аскорбиновой кислотой и ацетилцистеином, данный показатель повысился до значений $0,538\pm0,101$ и $0,212\pm0,248$, соответственно. А введение препарата ОМУ с сукцинатом натрия, наоборот, привело к снижению транскрипционной активности гена ($-1,014\pm0,998$). Однако, перечисленные изменения не были статистически значимы ($F=1,266$; $p=0,313$).

Рисунок 1.

Экспрессия гена *Gstt1* в ткани печени крыс через 1,5 месяца воздействия акриламида на фоне коррекции комплексными соединениями оксиметилурацила

Figure 1.

Expression of the *Gstt1* gene in rat liver tissue after 1.5 months of exposure to acrylamide against the background of correction with hydroxymethyluracil complex compounds

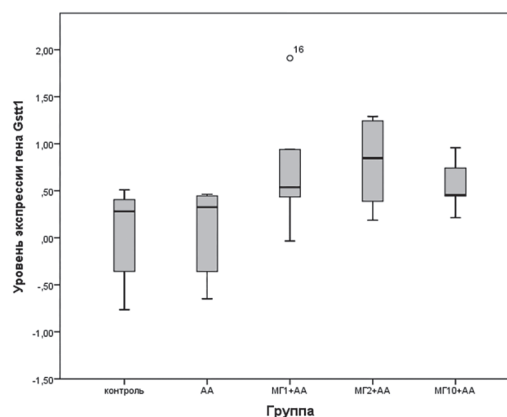


Рисунок 2.

Экспрессия гена *Gstt1* в ткани печени крыс через 3 месяца воздействия акриламида на фоне коррекции комплексными соединениями оксиметилурацила

Figure 2.

Expression of the *Gstt1* gene in rat liver tissue after 3 months of exposure to acrylamide against the background of correction with hydroxymethyluracil complex compounds

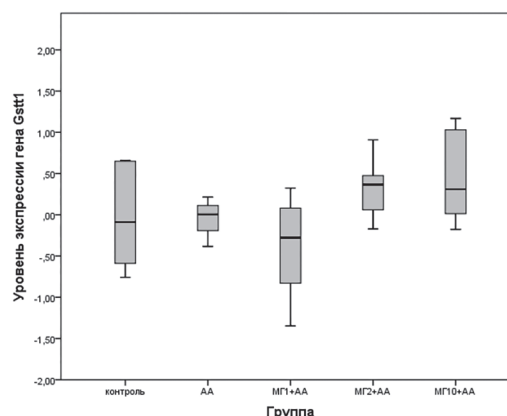


Рисунок 3. Экспрессия гена *Gstm1* в ткани печени крыс через 1,5 месяца воздействия акриламида на фоне коррекции комплексными соединениями оксиметилурацила

Figure 3. Expression of the *Gstm1* gene in rat liver tissue after 1.5 months of exposure to acrylamide against the background of correction with hydroxymethyluracil complex compounds

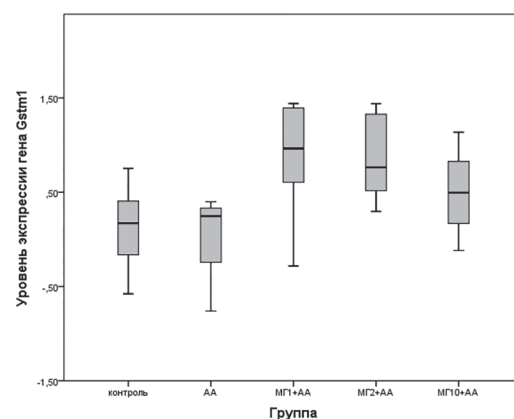
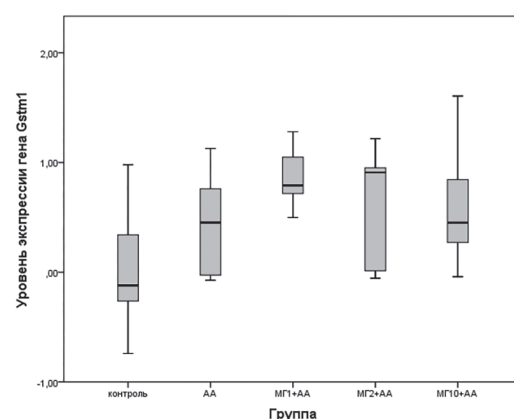


Рисунок 4. Экспрессия гена *Gstm1* в ткани печени крыс через 3 месяца воздействия акриламида на фоне коррекции комплексными соединениями оксиметилурацила

Figure 4. Expression of the *Gstm1* gene in rat liver tissue after 3 months of exposure to acrylamide against the background of correction with hydroxymethyluracil complex compounds



Обсуждение

В ходе биотрансформации ксенобиотиков в организме происходят метаболические реакции с образованием реактивных продуктов, которые нейтрализуются неферментативно с помощью глутатиона, или ферментативно при участии глутатион-S-трансферазы. Последняя способствует окончательному выведению потенциальных токсинов и играет значительную роль в снижении окислительного стресса [34, 35, 36]. К числу ферментов детоксикации и относятся гены *Gstm1* и *Gstt1* [37].

Окислительный стресс, развитие воспалительных процессов и угнетение системы антиоксидантной защиты являются основными механизмами, объясняющими гепатотоксичность акриламида [38–41].

В нашем исследовании представленность транскриптов генов *Gstm1* и *Gstt1* через 1,5 месяца под воздействием акриламида в образцах печени животных 2-й группы снизилась. Введение профилактических препаратов способствовало повышению ее уровня: в большей степени комплексное соединение ОМУ с сукцинатом натрия, что было статистически значимо, и в меньшей степени

комплексные соединения ОМУ с аскорбиновой кислотой и с ацетилцистеином. Цитозольные глутатион-S-трансферазы катализируют реакции, включающие конъюгирование восстановленного глутатиона с электрофильными субстратами, способствуя выведению токсинов из организма [34]. Исследования показали, что акриламид истощает содержание глутатиона и ингибирует активность глутатион-S-трансферазы [42]. Следовательно, повышение экспрессии генов *Gstt1*, *Gstm1* следует считать положительным явлением в плане детоксикации организма. Полученные нами результаты по изменению экспрессии генов *Gstm1* и *Gstt1* подтверждают этот факт. Через 3 месяца различия между группами были менее заметными по исследуемым генам.

Ограничения исследования. Ограничения исследования заключаются в том, что оценка уровня экспрессии генов *Gstt1* и *Gstm1* проведена только на одном поле лабораторных животных. Для дальнейшего изучения данного вопроса также необходимо рассмотреть вариант с другими дозировками гепатотоксикантов.

Заключение

При длительном воздействии акриламида наиболее существенные изменения в экспрессии генов *Gstt1* и *Gstm1* в ткани печени крыс наблюдались на сроке 1,5 месяца, по сравнению с данными в конце эксперимента. На этом же сроке исследования комплексные соединения оксиметилурацила оказывают определенное корректирующее действие

на транскрипционную активность исследуемых генов. Для окончательного суждения о защитных свойствах изучаемых комплексных соединений необходимы дальнейшие исследования с анализом изменений других показателей состояния здоровья лабораторных животных.

Литература | References

- Moorman W.J., Reutman S.S., Shaw P.B. et al. Occupational exposure to acrylamide in closed system production plants: Air levels and biomonitoring. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 2012;75(2):100–111. doi: 10.1080/15287394.2011.615109.
- Gökmen V., Palazoglu T.K. Acrylamide formation in foods during thermal processing with a focus on frying. *Food and bioprocess technology*. 2008;1:35–42. doi: 10.1007/s11947-007-0005-2.
- Smith C.J., Perfetti T.A., Rumble M.A. et al. "IARC group 2A Carcinogens" reported in cigarette mainstream smoke. *Food and chemical toxicology*. 2000;38(4):371–383. doi: 10.1016/S0278-6915(99)00156-8.
- Mousavi Khaneghah A., Fakhri Y., Nematollahi A. et al. The concentration of acrylamide in different food products: a global systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Food Reviews International*. 2022;38(6):1286–1304. doi: 10.1080/87559129.2020.1791175.
- Mesias M., Delgado-Andrade C., Holgado F., Morales F.J. Acrylamide content in French fries prepared in food service establishments. *Lwt*. 2019;100:83–91. doi: 10.1016/j.lwt.2018.10.050.
- Duedahl-Olesen L., Wilde A.S., Dagnæs-Hansen M.P. et al. Acrylamide in commercial table olives and the effect of domestic cooking. *Food Control*. 2022;132:108515. doi: 10.1016/j.foodcont.2021.108515.
- Kocadağlı T., Gökmen V. Formation of acrylamide in coffee. *Current Opinion in Food Science*. 2022;45:100842. doi: 10.1016/j.cofs.2022.100842.
- Lee S., Park H.R., Lee J.Y. et al. Learning, memory deficits, and impaired neuronal maturation attributed to acrylamide. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 2018;81(9):254–265. doi: 10.1080/15287394.2018.1440184.
- Triningsih D., Yang J.H., Sim K.H. et al. Acrylamide and its metabolite induce neurotoxicity via modulation of protein kinase C and AMP-activated protein kinase pathways. *Toxicology in Vitro*. 2021;72:105105. doi: 10.1016/j.tiv.2021.105105.
- Ghorbel I., Elwej A., Fendri N. et al. Olive oil abrogates acrylamide induced nephrotoxicity by modulating biochemical and histological changes in rats. *Renal Failure*. 2017;39(1):236–245. doi: 10.1080/0886022X.2016.1256320.
- Friedman M. Chemistry, biochemistry, and safety of acrylamide. A review. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2003;51(16):4504–4526. doi: 10.1021/jf030204.
- Tomaszewska E., Muszyński S., Świetlicka I. et al. Prenatal acrylamide exposure results in time-dependent changes in liver function and basal hematological, and oxidative parameters in weaned Wistar rats. *Scientific Reports*. 2022;12(1):14882. doi: 10.1038/s41598-022-19178-5.
- Graff R.E., Cho E., Preston M.A. et al. Dietary acrylamide intake and risk of renal cell carcinoma in two large prospective co-horts. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2018;27(8):979–982. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0320.
- Jiang L., Cao J., An Y. et al. Genotoxicity of acrylamide in human hepatoma G2 (HepG2) cells. *Toxicology in Vitro*. 2007;21(8):1486–1492. doi: 10.1016/j.tiv.2007.06.011.
- Zhang X., Cao J., Jiang L. et al. Protective effect of hydroxytyrosol against acrylamide-induced oxidative toxicity and DNA damage in HepG2 cells. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2009;664(1–2):64–68. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2009.02.013.
- Alturfan A.A., Tozan-Beceran A., Sehirli A.Ö. et al. Resveratrol ameliorates oxidative DNA damage and protects against acrylamide-induced oxidative stress in rats. *Molecular biology reports*. 2012;39:4589–4596. doi: 10.1007/s11033-011-1249-5.
- Yilmaz B.O., Yildizbayrak N., Aydin Y., Erkan M. Evidence of acrylamide- and glycidamide-induced oxidative stress and apoptosis in Leydig and Sertoli cells. *Human & experimental toxicology*. 2017;36(12):1225–1235. doi: 10.1177/0960327116686818.
- World Health Organization. International agency for research on cancer. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Man*. Lyon, 1994;60:1–560.
- Johnson K.A., Gorzinski S.J., Bodner K.M. et al. Chronic toxicity and oncogenicity study on acrylamide incorporated in the drinking water of Fischer 344 rats. *Toxicology and applied pharmacology*. 1986;85(2):154–168. doi: 10.1016/0041-008X(86)90109-2.
- Hamdy S., Bakeer H., Eskander E., Sayed O. Effect of acrylamide on some hormones and endocrine tissues in male rats. *Human & Experimental Toxicology*. 2012;31(5):483–491. doi: 10.1177/0960327111417267.
- Sayed S., Alotaibi S.S., El-Shehawi A.M. et al. The Anti-Inflammatory, anti-apoptotic and antioxidant effects of a pomegranate-peel extract against acrylamide-induced hepatotoxicity in rats. *Life*. 2022;12(2):224. doi: 10.3390/life12020224.
- Zha L., Sobue T., Kitamura T. et al. JPHC Study Group. Dietary acrylamide intake and the risk of liver cancer: The Japan public health center-based prospective study. *Nutrients*. 2020;12:2503. doi: 10.3390/nu12092503.
- Michalak J., Czarnowska-Kujawska M., Klepacka J., Gujska E. Effect of microwave heating on the acrylamide formation in foods. *Molecules*. 2020;25:4140. doi: 10.3390/molecules25184140.
- Panel E.C. Scientific Opinion on Acrylamide in Food. *EFSA Journal*. 2015;13(6):4104.
- 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. doi: 10.1002/ijc.29339.

26. Gu X., Manautou J.E. Molecular mechanisms underlying chemical liver injury. *Expert reviews in molecular medicine*. 2012;14: e4. doi: 10.1017/S1462399411002110.
27. Belhadj Benziane A., Dilmi Bouras A., Mezaini A. et al. Effect of oral exposure to acrylamide on biochemical and hematologic parameters in Wistar rats. *Drug and chemical toxicology*. 2019;42(2):157–166. doi: 10.1080/01480545.2018.1450882.
28. Ferrell J.M., Chiang J.Y. Circadian rhythms in liver metabolism and disease. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2015;5(2):113–122. doi: 10.1016/j.apsb.2015.01.003.
29. Mushkin V.A., Bakirov A.B., Repina E.F. et al. Study the effectiveness of oxymethyluracil as a means hepatoprotective. *Occupational health and human ecology*. 2015;2:55–60. (In Russ.)
Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Репина Э.Ф. и соавт. Изучение эффективности оксиметилурацила в качестве гепатозащитного средства. *Медицина труда и экология человека*. 2015;2:55–60.
30. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose. Council of Europe 18.03.1986. Strasbourg; 1986.
31. Myshkin V.A., Repina E.F., Bakirov A.B. et al. [Complex compound of 5-hydroxy-6-methyluracil with sodium succinate and method for its preparation]. Patent RF № 2475482; 2013. (in Russ.)
Мышкин В.А., Репина Э.Ф., Бакиров А.Б. и соавт. Комплексное соединение 5-гидрокси-6-метилурацила с сукцинатом натрия и способ его получения. Патент РФ № 2475482; 2013.
32. Myshkin V.A., Gimadiyeva A.R., Repina E.F. et al. [A complex compound of 5-hydroxy-6-methyluracil with ascorbic acid exhibiting antihypoxic activity, and a method for its preparation]. Patent RF № 2612517; 2017. (in Russ.)
Мышкин В.А., Гимадиева А.Р., Репина Э.Ф., и соавт. Комплексное соединение 5-гидрокси-6-метилурацила с аскорбиновой кислотой, проявляющее антигипоксическую активность, и способ его получения. Патент РФ № 2612517; 2017.
33. Repina E.F., Gimadiyeva A.R., Karimov D.O. et al. [A complex compound of 5-hydroxy-6-methyluracil with N-acetylcysteine exhibiting antihypoxic activity, and a method for its preparation]. Patent RF № 2751632; 2021.
Репина Э.Ф., Гимадиева А.Р., Каримов Д.О. и соавт. Комплексное соединение 5-гидрокси-6-метилурацила с N-ацетилцистеином, проявляющее антигипоксическую активность, и способ его получения. Патент РФ № 2751632; 2021.
34. Vaughn M.P., Biswal Shinohara D., Castagna N. et al. Humanizing π -class glutathione S-transferase regulation in a mouse model alters liver toxicity in response to acetaminophen overdose. *PLoS one*. 2011;6(10): e25707. doi: 10.1371/journal.pone.0025707.
35. He L., Gao L., Shi Z. et al. Involvement of cytochrome P450 1A1 and glutathione S-transferase P1 polymorphisms and promoter hypermethylation in the progression of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a case-control study. *PLoS one*. 2015;10(3): e0119481. doi: 10.1371/journal.pone.0119481.
36. Jeong T.B., Kwon D., Son S.W. et al. Weaning mice and adult mice exhibit differential carbon tetrachloride-induced acute hepatotoxicity. *Antioxidants*. 2020;9(3):201. doi: 10.3390/antiox9030201.
37. Allocati N., Masulli M., Di Ilio C., Federici L. Glutathione transferases: substrates, inhibitors and pro-drugs in cancer and neurodegenerative diseases. *Oncogenesis*. 2018;7(1):8. doi: 10.1038/s41389-017-0025-3.
38. Zhao S., Zhong H., Geng C. et al. Comprehensive Analysis of Metabolic Changes in Rats Exposed to Acrylamide. *Environmental Pollution*. 2021;287:117591. doi: 10.1016/j.envpol.2021.117591.
39. Marković Filipović J., Miler M., Kojić D. et al. Effect of acrylamide treatment on Cyp2e1 expression and redox status in rat hepatocytes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(11):6062. doi: 10.3390/ijms23116062.
40. Karimi M.Y., Fatemi I., Kalantari H. et al. Ellagic acid prevents oxidative stress, inflammation, and histopathological alterations in acrylamide-induced hepatotoxicity in wistar rats. *Journal of Dietary Supplements*. 2019;17(6):651–662. doi: 10.1080/19390211.2019.1634175.
41. Zhang X., Li Y., Wei X. et al. Metabolomics analysis of the effects of quercetin on hepatotoxicity induced by acrylamide exposure in rats. *Free Radical Research*. 2021;55(7):732–742. doi: 10.1080/10715762.2021.1950705.
42. Zhang L., Zhang H., Miao Y. et al. Protective effect of allicin against acrylamide-induced hepatocyte damage in vitro and in vivo. *Food and chemical toxicology*. 2012;50(9): 306–3312. doi: 10.1016/j.fct.2012.05.060.