

Репина Э.Ф.¹, Якупова Т.Г.¹, Каримов Д.О.¹, Тимашева Г.В.¹,
Шайхлисламова Э.Р.¹, Бакиров А.Б.^{1,2}, Гимадиева А.Р.³, Хуснутдинова Н.Ю.¹,
Байгильдин С.С.¹, Ахмадеев А.Р.¹

Особенности метаболических изменений в печени экспериментальных животных при хроническом воздействии акриламида и на фоне его профилактической коррекции

¹ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 450008, Уфа, Россия;

³Уфимский институт химии – обособленное структурное подразделение ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук», 450054, Уфа, Россия

Введение. Акриламид используется в промышленности, а также широко известен как токсичное соединение, образующееся в процессе высокотемпературного приготовления пищевых продуктов. Учитывая опасность поступления его в организм, является актуальным продолжение фундаментальных исследований по изучению механизма его токсичности и поиск эффективных способов коррекции вызванных им нарушений.

Цель исследований – изучить особенности метаболических изменений в печени крыс в условиях хронического воздействия акриламида и оценить эффективность их профилактической коррекции комплексными соединениями оксиметиурацила.

Материалы и методы. Исследования выполнены на 60 белых аутбредных крысах-самцах с массой тела 180–200 г. Акриламид вводили внутрижелудочно в дозе 5 мг/кг массы тела в течение 90 дней. Коррекцию возможных нарушений проводили за 1 ч до введения токсиканта комплексными соединениями оксиметиурацила с аскорбиновой кислотой (МГ-1), с сукцинатом натрия (МГ-2) и ацетилцистеином (МГ-10). Биохимические показатели изучены через 45 и 90 дней эксперимента.

Результаты. Проведённые исследования показали, что длительное поступление в организм акриламида в дозе 5 мг/кг массы тела приводит к метаболическим нарушениям. Установлено статистически значимое повышение активности ферментов аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и супероксиддисмутазы (СОД). Статистически значимые различия по уровню активности АЛТ, ЩФ и СОД на сроке эксперимента 45 дней по сравнению с группой положительного контроля установлены в группе, получавшей препарат МГ-10. Через 90 дней в группе животных, получавших препарат МГ-2, значимо понизилась активность АЛТ и ЩФ. Введение препарата МГ-10 статистически значимо повлияло на активность АЛТ, снизив её до уровня в группе животных отрицательного контроля, получавших дистиллированную воду.

Ограничения исследования заключаются в том, что коррекцию комплексными соединениями оксиметиурацила проводили только в профилактическом режиме. Для окончательного суждения об их протекторной эффективности необходимо их введение в сопроводительном и восстановительном режимах, а также изучение других биохимических показателей при воздействии акриламида.

Заключение. Наилучший протекторный эффект на сроке 45 дней проявило комплексное соединение оксиметиурацила с ацетилцистеином, на сроке 90 дней – комплексное соединение оксиметиурацила с сукцинатом натрия.

Ключевые слова: акриламид; хроническое воздействие; биохимические показатели; коррекция; комплексные соединения; оксиметиурацил; аскорбиновая кислота; сукцинат натрия; ацетилцистеин

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено биоэтической комиссией ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» (протокол от 03.04.2023 г. № 01-04), проведено в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123), директивой Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22.09.2010 г. о защите животных, использующихся для научных целей.

Для цитирования: Репина Э.Ф., Якупова Т.Г., Каримов Д.О., Тимашева Г.В., Шайхлисламова Э.Р., Бакиров А.Б., Гимадиева А.Р., Хуснутдинова Н.Ю., Байгильдин С.С., Ахмадеев А.Р. Особенности метаболических изменений в печени экспериментальных животных при хроническом воздействии акриламида и на фоне его профилактической коррекции. *Гигиена и санитария*. 2023; 102(9): 975-980. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-9-975-980> <https://elibrary.ru/qcsmrwx>

Для корреспонденции: Репина Эльвира Фаридовна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», Уфа, 450106. E-mail: e.f.repina@bk.ru

Участие авторов: Репина Э.Ф. – концепция и дизайн исследования, написание текста; Якупова Т.Г. – сбор и обработка данных, статистический анализ, написание текста; Каримов Д.О., Бакиров А.Б. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Тимашева Г.В. – сбор и обработка данных, статистический анализ; Шайхлисламова Э.Р. – редактирование; Гимадиева А.Р. – синтез комплексных соединений оксиметиурацила; Хуснутдинова Н.Ю., Байгильдин С.С., Ахмадеев А.Р. – сбор и обработка материала. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Работа проведена в рамках выполнения государственного задания по отраслевой научно-исследовательской программе Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека «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 оксиметиурацила выполнен в соответствии с планом научно-исследовательских работ УФИХ УФИЦ РАН (№ гос. регистрации АААА-А19-119011790021-4).

Поступила: 01.06.2023 / Принята к печати: 26.09.2023 / Опубликовано: 30.10.2023

Elvira F. Repina¹, Tat'yana G. Yakupova¹, Denis O. Karimov¹, Gulnara V. Timasheva¹, Elmira R. Shaikhislamova¹, Ahat B. Bakirov^{1,2}, Alfiya R. Gimadieva³, Nadezhda Yu. Khusnutdinova¹, Samat S. Baygildin¹, Aidar R. Akhmadeev¹

Features of metabolic changes in the liver in experimental animals under chronic exposure to acrylamide and against the background of its preventive correction

¹Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation;

²Bashkirian State Medical University of the Russian Health Ministry, 450008, Ufa, Russian Federation;

³Ufa Institute of Chemistry UFRS RAS, 450054, Ufa, Russian Federation

Introduction. Acrylamide used industrially is also widely known to be a toxic compound produced during high temperature cooking. Given the danger of its entry into the body, it is important to continue fundamental research to study the mechanism of its toxicity and search for effective ways to correct the disorders caused by it.

The purpose of the research is to study the features of metabolic changes in the liver of rats under conditions of chronic exposure to acrylamide and evaluate the effectiveness of their preventive correction with oxymethyluracil complex compounds.

Materials and methods. Studies were performed on sixty white outbred male rats weighing 180–200 g. Acrylamide was administered intragastrically at a dose of 5 mg/kg of body weight for 90 days. Correction of possible disorders was carried out 1 hour before the administration of the toxicant with complex compounds of oxymethyluracil with ascorbic acid (MG-1), with sodium succinate (MG-2) and acetylcysteine (MG-10). Biochemical parameters were studied after 45 and 90 days of the experiment.

Results. Studies have shown long-term intake of acrylamide at a dose of 5 mg/kg of body weight to lead to metabolic disorders. A statistically significant increase in the activity of the enzymes aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (AP), and superoxide dismutase (SOD) was found. Statistically significant differences in the level of activity of ALT, alkaline phosphatase and SOD for the period of the experiment of 45 days compared with the positive control group were established in the group receiving the MG-10 preparation. After 90 days, in the group of animals treated with the MG-2 preparation, the activity of ALT and alkaline phosphatase decreased significantly. The introduction of the drug MG-10 had a statistically significant effect on ALT activity, reducing it to the level in the negative control group of animals treated with distilled water.

Limitations of the study are related to the correction with complex compounds of oxymethyluracil carried out only in a prophylactic regimen. For the final judgment on their protective effectiveness, it is necessary to introduce them in the accompanying and restorative regimes, as well as to study other biochemical parameters when exposed to acrylamide.

Conclusion. The best protective effect at a period of 45 days was shown by a complex compound of oxymethyluracil with acetylcysteine, at a period of 90 days – a complex compound of oxymethyluracil with sodium succinate

Keywords: acrylamide; chronic exposure; biochemical parameters; correction; complex compounds; hydroxymethyluracil; ascorbic acid; sodium succinate; acetylcysteine

Compliance with ethical standards. The study was approved by the bioethical commission of the Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology (Protocol dated of 04. 03.2023 No. 01-04), conducted in accordance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experiments or for Other Scientific Purposes (ETS N 123), Directive of the European Parliament and the Council of the European Union 2010/63 /EC of 22.09.2010 on the protection of animals used for scientific purposes.

For citation: Repina E.F., Yakupova T.G., Karimov D.O., Timasheva G.V., Shaikhislamova E.R., Bakirov A.B., Gimadieva A.R., Khusnutdinova N.Yu., Baygildin S.S., Akhmadeev A.R. Features of metabolic changes in the liver of experimental animals under chronic exposure to acrylamide and against the background of preventive correction. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2023; 102(9): 975–980. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-9-975-980> <https://elibrary.ru/qcnpwx> (In Russ.)

For correspondence: Repina Elvira Faridovna, candidate of medical sciences, senior researcher of the department of toxicology and genetics with an experimental clinic of laboratory animals Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation. E-mail: e.f.repina@bk.ru

Information about the authors:

Repina E.F.,	https://orcid.org/0000-0001-8798-0846	Yakupova T.G.,	https://orcid.org/0000-0002-1236-8246
Karimov D.O.,	https://orcid.org/0000-0003-0039-6757	Timasheva G.V.,	https://orcid.org/0000-0003-2435-6936
Shaikhislamova E.R.,	https://orcid.org/0000-0002-6127-7703	Bakirov A.B.,	https://orcid.org/0000-0003-3510-2595
Gimadieva A.R.,	https://orcid.org/0000-0002-2995-310X	Khusnutdinova N.Yu.,	https://orcid.org/0000-0001-5596-8180
Baygildin S.S.,	https://orcid.org/0000-0002-1856-3173	Akhmadeev A.R.,	https://orcid.org/0000-0001-7309-4990

Contribution: Repina E.F. – the concept and design of the study, writing the text; Yakupova T.G. – data collection and processing, statistical analysis, text writing; Karimov D.O., Bakirov A.B. – study concept and design, editing; Timasheva G.V. – data collection and processing, statistical analysis; Shaikhislamova E.R. – editing; Gimadieva A.R. – synthesis of complex compounds of oxymethyluracil; Khusnutdinova N.Yu., Baigildin S.S., Akhmadeev A.R. – collection and processing of material. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

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

Acknowledgement. The work was carried out as part of the implementation of the state task for the industry research program of Rospotrebnadzor “Scientific justification of the national system for ensuring sanitary and epidemiological well-being, managing health risks and improving the quality of life of the population of Russia” for 2021–2025. clause 6.1.8, state no. registration 121062100058-8. The synthesis of the 5-hydroxy-6-methyluracil composition was carried out in accordance with the research plan of the Ufa Institute of Chemistry of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences (State Registration No. AAAA-A19-119011790021-4).

Received: June 1, 2023 / Accepted: September 26, 2023 / Published: October 30, 2023

Введение

Акриламид, или 2-пропенамид (АА, C_3H_5NO), – водорастворимое белое кристаллическое твёрдое вещество с относительной молекулярной массой 71,08 кДа. В 1994 г. Международное агентство по исследованию рака включило АА в список промышленных химических веществ с потенциальным канцерогенным риском для человека [1]. АА используется для производства полиакриламидного полимера (коагулянта для очистки воды), добавок при производстве бумаги, гелей для электрофореза, тампонажного материала для плотин, туннелей и других подземных строительных конструкций [2–5]. АА также широко известен как токсичное соединение, образующееся в процессе высокотемпературного приготовления пищевых продуктов [6].

В результате многочисленных исследований были установлены нейротоксичные, генотоксичные, канцерогенные и репротоксичные свойства АА [7–15]. Токсичность АА связывают с образованием токсических метаболитов (таких как глицидамид), нарушением распространения нервных сигналов, ультраструктурными и гистологическими дефектами в центральной нервной системе, а также окислительным стрессом [16, 17].

Учитывая реальную опасность для здоровья человека АА, представляются актуальными продолжение фундаментальных исследований по изучению механизма его токсичности и поиск эффективных способов коррекции вызванных им нарушений.

В проведённых ранее экспериментальных исследованиях токсического поражения печени был установлен гепатопротекторный эффект соединений на основе пиримидина [18].

Цель исследований – изучить особенности метаболических изменений в печени крыс в условиях хронического воздействия АА и оценить эффективность их профилактической коррекции комплексными соединениями оксиметилурацила.

Материалы и методы

Экспериментальные исследования выполнены на белых аутбредных крысах-самцах с массой тела 180–200 г. Животные получали сухой сбалансированный комбикорм и воду в режиме неограниченного доступа. Крыс в количестве 60 голов методом случайной выборки разделили на 5 групп и содержали в клетках по 12 особей при температуре воздуха 21 ± 1 °С. Акриламид (токсикант) вводили ежедневно в рабочие дни в течение 90 дней в дозе 5 мг на 1 кг массы тела внутривенно, носителем и контрольным веществом являлась дистиллированная вода. Коррекцию проводили комплексными соединениями оксиметилура-

цила, синтезированными в Уфимском институте химии ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр РАН» в наиболее эффективных дозах, установленных ранее [19–21].

Первой группе животных (отрицательный контроль) вводили только дистиллированную воду. Вторая группа (положительный контроль) получала только акриламид. С третьей по пятую группам животных вводили АА, через 1 ч после комплексных соединений: 3-й группе – МГ-1 (комплексное соединение оксиметилурацила с аскорбиновой кислотой) в дозе 50 мг/кг массы тела; 4-й группе – МГ-2 (комплексное соединение оксиметилурацила с сукцинатом натрия) в дозе 50 мг/кг массы тела; 5-й группе – МГ-10 (комплексное соединение оксиметилурацила с ацетилцистеином) в дозе 50 мг/кг массы тела.

В сыворотке крови лабораторных животных через 45 и 90 дней на фотометре лабораторном медицинском «Stat Fax 3300» (производство США, фирма «Awareness Technology») определяли биохимические показатели, отражающие метаболизм и функциональное состояние печени: активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), уровень общего белка с использованием клинических тест-наборов и контрольных материалов производства ООО «Вектор-Бест». Уровень активности супероксиддисмутазы (СОД) и содержание глутатиона определяли на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Лазурит» производства «Дайнекс Технолоджис» с помощью наборов реагентов для *in vitro* диагностики фирмы «Qayee-Bio».

Условия проведения и вывода животных из эксперимента осуществляли в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123), директивой Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22.09.2010 г. о защите животных, используемых для научных целей. Животные выводились из эксперимента путём эвтаназии с помощью углекислого газа с последующей декапитацией.

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения Jupiter notebook 6.4.8. Средние значения сравнивали с помощью многократной генерации выборки методом Монте-Карло с поправкой Бенджамини – Хохберга. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты исследований биохимических показателей в сыворотке крови лабораторных животных через 45 дней эксперимента представлены в табл. 1.

Таблица 1 / Table 1

Биохимические показатели сыворотки крови крыс через 45 дней после воздействия акриламида и профилактической коррекции
Biochemical parameters of blood serum in rats 45 days after exposure to acrylamide and preventive correction

Показатель Indicators	Группа животных / Animal groups				
	1	2	3	4	5
Аспартатаминотрансфераза Aspartate aminotransferase	131.72 ± 4.42	178.08 ± 5.42*	182.02 ± 4.68*	177.14 ± 14.68*	193.71 ± 8.38*
Аланинаминотрансфераза Alanine aminotransferase	31.30 ± 1,15	54.06 ± 2.84*	44.78 ± 3.31*	47.37 ± 3.27*	40.94 ± 1.90**
Щелочная фосфатаза / Alkaline phosphatase	120.22 ± 10.18	165.22 ± 17.35	126.22 ± 11.44	143.08 ± 16.98	109.69 ± 5.33**
Белок / Protein	59.00 ± 1.94	56.92 ± 1.69	59.69 ± 2.71	59.74 ± 2.24	62.89 ± 2.35
Глутатион / Glutathione	3.29 ± 0.53	3.13 ± 0.39	2.35 ± 0.48	1.76 ± 0.31	2.21 ± 0.29
Супероксиддисмутазы / Superoxide dismutase	3.28 ± 0.29	6.82 ± 0.89*	4.82 ± 0.64	4.94 ± 0.34*	4.37 ± 0.35**

Примечание. Здесь и в табл. 2: * – статистически значимые различия с группой отрицательного контроля; ** – статистически значимые различия с группой положительного контроля.

Note: * – statistically significant differences with the negative control group; ** – statistically significant differences with the positive control group.

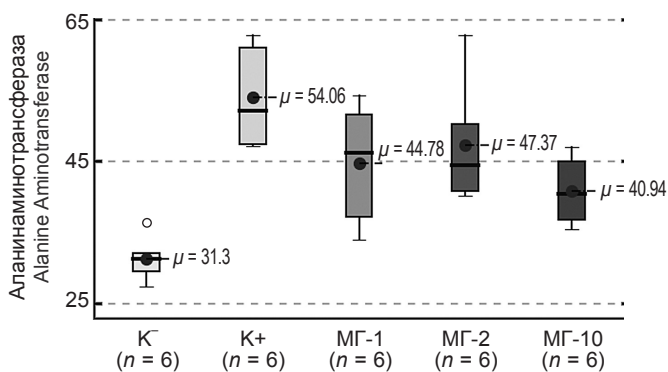


Рис. 1. Уровень активности аланинаминотрансферазы в сыворотке крови крыс через 45 дней после воздействия акриламида и на фоне коррекции.
Fig. 1. The level of activity of alanine aminotransferase in the blood serum in rats 45 days after exposure to acrylamide and against the background of correction.

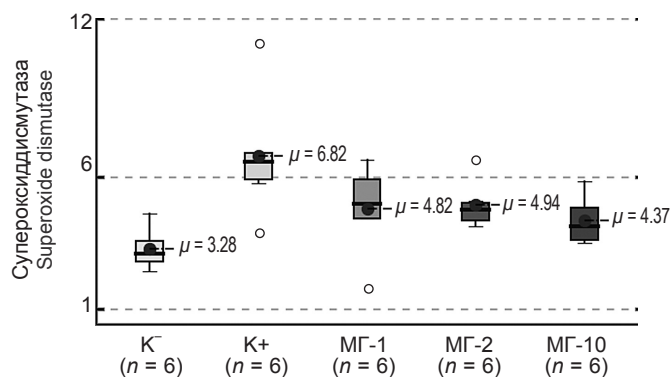


Рис. 3. Уровень активности супероксиддисмутазы в сыворотке крови крыс через 45 дней после воздействия акриламида и на фоне коррекции.
Fig. 3. The level of superoxide dismutase activity in the blood serum in rats 45 days after exposure to acrylamide and against the background of correction.

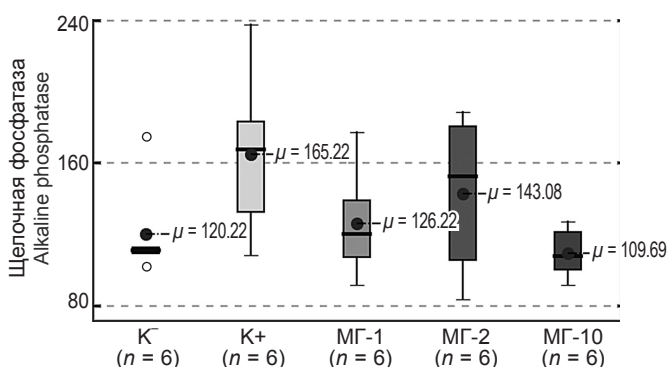


Рис. 2. Уровень активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови крыс через 45 дней после воздействия акриламида и на фоне коррекции.
Fig. 2. The level of activity of alkaline phosphatase in the blood serum in rats 45 days after exposure to acrylamide and against the background of correction.

Как видно из представленных данных, под воздействием акриламида претерпело изменение большинство изучаемых показателей. Статистически значимо повысилась активность ферментов АСТ, АЛТ, СОД. Выше стала и активность щелочной фосфатазы, однако эти изменения

не достигли уровня статистической значимости. Уровни белка и глутатиона снизились, но незначимо. Профилактическое введение комплексных соединений не оказало заметного влияния на активность АСТ и уровень глутатиона. Тогда как по показателям активности ферментов АЛТ, ЩФ, СОД и содержанию белка в сыворотке крови животных, которым вводили (помимо акриламида) комплексные соединения оксиметилурацила, наблюдалась тенденция к улучшению по сравнению с группой положительного контроля.

Однако значимые изменения наблюдались только в группе, получавшей профилактически препарат МГ-10 (рис. 1–3).

Биохимические показатели сыворотки крови животных через 90 дней от начала эксперимента представлены в табл. 2.

Так же как и на сроке 45 дней, под воздействием акриламида повысилась активность ферментов АСТ, АЛТ, ЩФ, СОД. Только статистически значимыми стали различия в уровне активности ЩФ, а не СОД, и значимо выше стало содержание глутатиона. Незначительно снизилось содержание в сыворотке белка. Комплексные соединения не оказали заметного влияния на уровень активности АСТ.

В группе животных, получавших препарат МГ-2, значимо понизилась активность АЛТ и ЩФ (рис. 4). Профилактическое введение препарата МГ-10 статистически значимо повлияло на активность АЛТ, снизив её до уровня группы отрицательного контроля (рис. 5).

Таблица 2 / Table 2

Биохимические показатели сыворотки крови крыс через 90 дней после воздействия акриламида и профилактической коррекции
Biochemical parameters of blood serum in rats 90 days after exposure to acrylamide and preventive correction

Показатель Indicator	Группа животных / Animal groups				
	1	2	3	4	5
Аспаратаминотрансфераза Aspartate aminotransferase	135.31 ± 6.91	164.36 ± 4.59*	158.22 ± 7.22	184.29 ± 11.58*	141.73 ± 27.00
Аланинаминотрансфераза Alanine aminotransferase	31.83 ± 1.24	60.34 ± 5.19*	50.98 ± 3.05*	38.94 ± 5.22**	31.60 ± 6.55**
Щелочная фосфатаза Alkaline phosphatase	120.28 ± 10.37	182.54 ± 14.90*	155.68 ± 6.71*	129.38 ± 8.08**	140.21 ± 26.72
Белок / Protein	59.00 ± 1.02	58.23 ± 1.07	55.58 ± 2.01	58.04 ± 2.06	52.13 ± 9.74
Глутатион / Glutathione	2.15 ± 0.61	4.51 ± 0.57*	3.00 ± 0.37	3.24 ± 0.76	2.38 ± 0.76
Супероксиддисмутаза Superoxide dismutase	4.53 ± 3.14	7.25 ± 2.77	3.54 ± 0.52	4.94 ± 0.78	3.48 ± 0.75

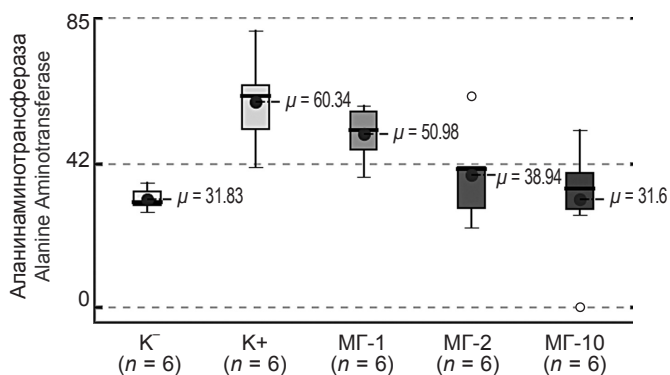


Рис. 4. Уровень активности аланинаминотрансферазы в сыворотке крови крыс через 90 дней после воздействия акриламида и на фоне коррекции.

Fig. 4. The level of alanine aminotransferase activity in the blood serum in rats 90 days after exposure to acrylamide and against the background of correction.

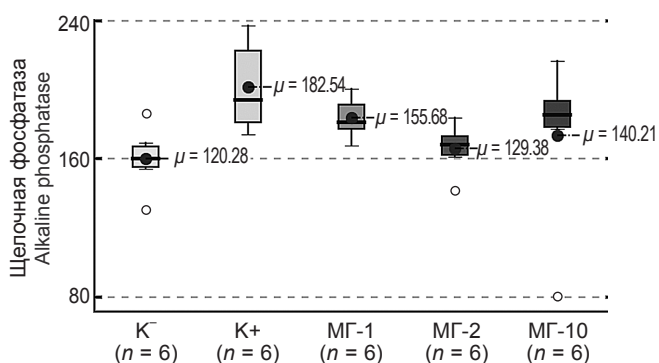


Рис. 5. Уровень активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови крыс через 90 дней после воздействия акриламида и на фоне коррекции.

Fig. 5. The level of activity of alkaline phosphatase in the blood serum in rats 90 days after exposure to acrylamide and against the background of correction.

Обсуждение

По данным ВОЗ, острые токсические эффекты проявляются при внутрижелудочном поступлении в организм акриламида в дозе более 100 мг/кг массы тела, а летальные дозы обычно превышают 150 мг/кг массы тела [22]. Проведённые нами исследования показали, что длительное поступление в организм акриламида в дозе 5 мг/кг массы тела приводит к метаболическим нарушениям. Так, произошло не очень существенное, однако статистически значимое повышение активности ферментов АСТ, АЛТ, ЩФ и СОД. АСТ и АЛТ – цитоплазматические ферменты, поэтому повышение уровня их активности в сыворотке крови может свидетельствовать о гибели клеток под воздействием акриламида. Кроме того, повышенный уровень активности щелочной фосфатазы, возможно, является следствием функциональных нарушений в работе печени (холестаза), вызванных длительным поступлением даже невысоких доз (5 мг/кг массы тела) акриламида. О развитии окислительного стресса гово-

рит повышение активности СОД, что согласуется с данными других авторов [16, 17].

Известно, что оксиметилурацил и производные на его основе проявляют двойной фармакологический эффект при интоксикациях: оказывают прямое защитное действие на биологические мембраны и подавляют процессы свободнорадикального окисления [23]. Однако они слабо влияют на процессы энергообразования в клетке. Поэтому лучший протекторный эффект даёт сочетанное применение производных оксиметилурацила с антигипоксантами [24]. Тестируемые нами в данном исследовании комплексные соединения оксиметилурацила с аскорбиновой кислотой (МГ-1), сукцинатом натрия (МГ-2) и ацетилцистеином (МГ-10) оказали протекторное действие в той или иной степени. Статистически значимые различия по уровню активности АЛТ, ЩФ и СОД на сроке эксперимента 45 дней по сравнению с группой положительного контроля установлены в группе, получавшей препарат МГ-10. Эффект данного препарата, вероятно, связан со способностью присутствующих у ацетилцистеина сульфгидрильных групп нейтрализовать окислительные радикалы, а также способствовать синтезу глутатиона, принимающего участие в химической детоксикации организма [25].

В конце эксперимента (90 дней) лучший эффект проявил препарат МГ-2 с сукцинатом натрия. В норме анион сукцината практически отсутствует в свободном кровотоке, так как образуется в митохондриях и там же используется. Глубокая гипоксия приводит к перебою в энергопродукции, активации перекисного окисления липидов, деструкции мембран, что влечёт выход сукцината из клеток. Дополнительный антиоксидантный эффект может быть достигнут и с помощью экзогенного введения сукцинатов [26]. Возможно, этим объясняется эффективность препарата МГ-2 на более поздних сроках эксперимента.

В литературе приводятся данные о снижении нейротоксичности акриламида при введении крысам одновременно с ним витамина С [27]. Однако в наших исследованиях препарат, содержащий витамин С (МГ-1), оказал меньшее влияние на биохимические показатели по сравнению с МГ-2 и МГ-10.

Некоторые авторы утверждают, что лечение отравлений акриламидом и его производными проводится в основном с использованием неспецифических средств терапии и эффективные средства лекарственной профилактики данного вида интоксикаций до настоящего времени отсутствуют [28]. Данный факт подтверждает актуальность проведения дальнейших исследований по поиску эффективных средств профилактики повреждений в организме, вызываемых акриламидом.

Ограничения исследования заключаются в том, что коррекцию комплексными соединениями оксиметилурацила проводили только в профилактическом режиме. Для окончательного суждения об их протекторной эффективности необходимо их введение в сопроводительном и восстановительном режимах, а также изучение других биохимических показателей при воздействии акриламида.

Заключение

Длительное поступление в организм акриламида в дозе 5 мг/кг массы тела приводит к метаболическим нарушениям, которые проявляются в повышении активности ферментов. Наилучший протекторный эффект на сроке 45 дней проявил комплексное соединение оксиметилурацила с ацетилцистеином, на сроке 90 дней – комплексное соединение оксиметилурацила с сукцинатом натрия.

Литература (п.п. 1–17, 22, 26, 27 см. References)

18. Репина Э.Ф., Каримов Д.О. Опыт изучения новых комплексных соединений, обладающих антигипоксическими свойствами, и их использование для коррекции токсических повреждений печени. *Медицина труда и экология человека*. 2020; (4): 71–8. <https://doi.org/10.24412/2411-3794-2020-10410> <https://elibrary.ru/yevmyu>

19. Репина Э.Ф., Гимадиева А.Р., Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Тимашева Г.В., Хуснутдинова Н.Ю. и др. Антигипоксическая активность нового комплексного соединения оксиметилурацила с сукцинатом натрия. *Токсикологический вестник*. 2017; (2): 40–2. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2017-2-40-42> <https://elibrary.ru/yrmnpx>

20. Репина Э.Ф., Мышкин В.А., Каримов Д.О., Тимашева Г.В., Хуснутдинова Н.Ю., Смолянкин Д.А. и др. Антигипоксическая активность комплексного соединения оксиметилурацила с аскорбиновой кислотой. *Токсикологический вестник*. 2018; (4): 20–3. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2018-4-20-23> <https://elibrary.ru/xvgvqt>
21. Репина Э.Ф., Бакиров А.Б., Гимадиева А.Р., Каримов Д.О., Кудояров Э.Р., Тимашева Г.В. и др. Оценка антигипоксических свойств комплексного соединения оксиметилурацила с ацетилцистеином на модели гистотоксической гипоксии. *Гигиена и санитария*. 2022; 101(9): 1098–102. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-9-1098-1102> <https://elibrary.ru/zkhvyc>
23. Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Репина Э.Ф. Применение производных 6-метилурацила для повышения устойчивости организма в экстремальных условиях. В кн.: *Современная эколого-антропологическая*

- методология изучения и решения проблем здоровья населения. Материалы международной межотраслевой конференции, посвященной 25-летию чернобыльской катастрофы*. Казань; 2011: 192–6.
24. Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Гимадиева А.Р. Фармакологические подходы к разработке новой медицинской технологии повышения устойчивости к гипоксии. В кн.: *Гигиенические и медико-профилактические технологии управления рисками здоровью населения в промышленно развитых регионах. Материалы научно-профессиональной конференции с международным участием*. Пермь; 2010: 525–8.
25. Батагов С.Я. Ацетилцистеин в лечении инфекций нижних дыхательных путей у взрослых. *Лечащий врач*. 2014; (10): 68–71. <https://elibrary.ru/sudvbl>
28. Лукьянчук В.Д., Радионов В.Н. Акрилаты: токсикология, терапия и профилактика отравлений (обзор литературы). *Современные проблемы токсикологии*. 2003; (2): 145–8.

References

1. WHO. Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some Industrial Chemicals. Lyon; 1994.
2. Rong H., Gao B., Zhao Y., Sun S., Yang Z., Wang Y., et al. Advanced lignin-acrylamide water treatment agent by pulp and paper industrial sludge: synthesis, properties and application. *J. Environ. Sci. (China)*. 2013; 25(12): 2367–77. [https://doi.org/10.1016/s1001-0742\(12\)60326-x](https://doi.org/10.1016/s1001-0742(12)60326-x)
3. Wuethrich A., Haddad P.R., Quirino J.P. Zero net-flow in capillary electrophoresis using acrylamide based hydrogel. *Analyst*. 2014; 139(15): 3722–6. <https://doi.org/10.1039/c4an00557k>
4. Wei T., Zhang D., Chen L. The kinetics study and reaction mechanism of acrylate grouting materials. *Bulg. Chem. Commun.* 2015; 47: 89–92.
5. Lenze C.J., Peksa C.A., Sun W. Intact and broken cellulose nanocrystals as model nanoparticles to promote dewatering and fine-particle retention during papermaking. *Cellulose*. 2016; 23(6): 3951.
6. 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. <https://doi.org/10.1021/jf020302f>
7. Keramat J., Lebal A., Rost C., Jafari M. Acrylamide in baking products: a review article. *Food Bioprocess Tec.* 2011; (4): 530–43. <https://doi.org/10.1007/s11947-010-0495-1>
8. Carere A. Genotoxicity and carcinogenicity of acrylamide: a critical review. *Ann. Ist. Super. Sanita.* 2006; 42(2): 144–55.
9. Lopachin R.M., Barber D.S. Synaptic cysteine sulphydryl groups as targets of electrophilic neurotoxicants. *Toxicol. Sci.* 2006; 94(2): 240–55. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfl066>
10. Huñas-Stasiak M., Dobrowolski P., Tomaszewska E., Kostro K. Maternal acrylamide treatment reduces ovarian follicle number in newborn guinea pig offspring. *Reprod. Toxicol.* 2013; 42: 125–31. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2013.08.007>
11. Wei Q., Li J., Li X., Zhang L., Shi F. Reproductive toxicity in acrylamide-treated female mice. *Reprod. Toxicol.* 2014; 46: 121–8. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2014.03.007>
12. Duan X., Wang Q.C., Chen K.L., Zhu C.C., Liu J., Sun S.C. Acrylamide toxic effects on mouse oocyte quality and fertility *in vivo*. *Sci. Rep.* 2015; 5: 11562. <https://doi.org/10.1038/srep11562>
13. Aras D., Cakar Z., Ozkavukcu S., Can A., Cinar O. In vivo acrylamide exposure may cause severe toxicity to mouse oocytes through its metabolite glycidamide. *PLoS One*. 2017; 12(2): e0172026. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172026>
14. Yilmaz B.O., Yildizbayrak N., Aydin Y., Erkan M. Evidence of acrylamide- and glycidamide-induced oxidative stress and apoptosis in Leydig and Sertoli cells. *Hum. Exp. Toxicol.* 2017; 36(12): 1225–35. <https://doi.org/10.1177/0960327116686818>
15. Gedik S., Erdemli M.E., Gul M., Yigitcan B., Gozukara Bag H., Aksungur Z., 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. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.08.139>
16. Li M., Sun J., Zou F., Bai S., Jiang X., Jiao R., et al. Glycidamide inhibits progesterone production through reactive oxygen species-induced apoptosis in R2C Rat Leydig Cells. *Food Chem. Toxicol.* 2017; 108(Pt. B): 563–70. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.09.035>
17. Pingot D., Pyrzanowski K., Michafowicz J., Bukowska B. Toxicity of acrylamide and its metabolite – glycidamide. *Med. Pr.* 2013; 64(2): 259–71.
18. Repina E.F., Karimov D.O. Experience of studying new complex compounds with antihypoxic properties and their use for correcting toxic liver damage. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*. 2020; (4): 71–8. <https://doi.org/10.24412/2411-3794-2020-10410> <https://elibrary.ru/yevmyu> (in Russian)
19. Repina E.F., Gimadieva A.R., Myshkin V.A., Bakirov A.B., Timasheva G.V., Khusnutdinova N.Yu. Anti-hypoxic activity of the new complex compound of oxymethyluracil with sodium succinate. *Toksikologicheskii vestnik*. 2017; (2): 40–2. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2017-2-40-42> <https://elibrary.ru/yrnnp> (in Russian)
20. Repina E.F., Myshkin V.A., Karimov D.O., Timasheva G.V., Khusnutdinova N.Yu., Smolyankin D.A., et al. Antihypoxic activity of the complex compound of oxymethyluracil with ascorbic acid. *Toksikologicheskii vestnik*. 2018; (4): 20–3. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2018-4-20-23> <https://elibrary.ru/xvgvqt> (in Russian)
21. Repina E.F., Bakirov A.B., Gimadieva A.R., Karimov D.O., Kudoyarov E.R., Timasheva G.V., et al. The assessment of the antihypoxic properties of the complex compound of oxymethyluracil with acetylcysteine in the model of histotoxic hypoxia. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2022; 101(9): 1098–102. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-9-1098-1102> <https://elibrary.ru/zkhvyc> (in Russian)
22. FAO/WHO Joint FAO/WHO expert committee on food additives. WHO Press; 2005.
23. Myshkin V.A., Bakirov A.B., Repina E.F. The use of 6-methyluracil derivatives to increase the body's resistance to extreme conditions. In: *Modern Ecological and Anthropological Methodology for Studying and Solving Public Health Problems. Materials of the International Intersectoral Conference Dedicated to the 25th Anniversary of the Chernobyl Disaster. [Sovremennaya ekologo-antropologicheskaya metodologiya izucheniya i resheniya problem zdorov'ya naseleniya. Materialy mezhdunarodnoy mezhotraslevoy konferentsii, posvyashchennoy 25-letiyu chernobyl'skoy katastrofy]*. Kazan'; 2011: 192–6. (in Russian)
24. Myshkin V.A., Bakirov A.B., Gimadieva A.R. Pharmacological approaches to the development of a new medical technology for increasing resistance to hypoxia. In: *Hygienic and Medico-Preventive Technologies of Public Health Risk Management in Industrially Developed Regions. Materials of the Scientific and Professional Conference with International Participation [Gigienicheskie i mediko-profilakticheskie tekhnologii upravleniya riskami zdorov'yu naseleniya v promyshlennno razvitykh regionakh. Materialy nauchno-professional'noy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem]*. Perm'; 2010: 525–8. (in Russian)
25. Batagov S.Ya. Acetylcysteine in the treatment of lower respiratory tract infections in adults. *Lechashchiy vrach*. 2014; (10): 68–71. <https://elibrary.ru/sudvbl> (in Russian)
26. He W., Miao F.J., Lin D.C., Schwandner R.T., Wang Z., Gao J., et al. Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors. *Nature*. 2004; 429(6988): 188–93. <https://doi.org/10.1038/nature02488>
27. Dortaj H., Yadegari M., Hosseini Sharif Abad M., Abbasi Sarcheshmeh A., Anvari M. Stereological method for assessing the effect of vitamin C administration on the reduction of acrylamide-induced neurotoxicity. *Basic Clin. Neurosci.* 2018; 9(1): 27–34. <https://doi.org/10.29252/nirp.bcn.9.1.27>
28. Luk'yanchuk V.D., Radionov V.N. Acrylates: toxicology, therapy and prevention of poisoning (literature review). *Sovremennye problemy toksikologii*. 2003; (2): 145–8.