

Хуснутдинова Н.Ю.¹, Рябова Ю.В.¹, Якупова Т.Г.¹, Каримов Д.О.^{1,2}, Смолянкин Д.А.¹, Ахмадеев А.Р.¹, Хмель А.О.¹, Репина Э.Ф.¹

Изменение морфофункционального состояния печени под воздействием акриламида и на фоне коррекции комплексными соединениями оксиметилурацила в динамике

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

²ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко», 105064, Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Акриламид широко используется в различных отраслях промышленности и признан токсичным соединением. С учётом потенциальных рисков его попадания в организм человека необходимо продолжать исследования, направленные на понимание механизмов токсичности и разработку эффективных способов коррекции патологических состояний, вызванных воздействием этого вещества. **Цель исследования** – оценить по биохимическим, генетическим и морфологическим показателям изменения морфофункционального состояния печени в результате воздействия акриламида и на фоне коррекции комплексными соединениями оксиметилурацила в динамике.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование было проведено на аутбредных крысах-самцах, которым в течение трёх месяцев вводили внутривенно акриламид в дозе 5 мг/кг массы тела. Профилактическую коррекцию осуществляли комплексными соединениями оксиметилурацила. Выполнены биохимические, генетические и морфологические исследования.

Результаты. Установлено, что через 1,5 и 3 мес у животных значительно увеличилась активность печёночных ферментов, в паренхиме печени наблюдали незначительные изменения. Экспрессия генов системы глутатиона понизилась в середине эксперимента и повысилась к концу. Комплексные соединения оксиметилурацила оказали определённое корректирующее влияние на фоне токсического воздействия.

Ограничения исследования заключаются в том, что были использованы лабораторные животные одного пола. Для более глубокого изучения данной проблемы необходимо рассмотреть влияние различных дозировок гепатотоксиканта, а также изучить протекторную эффективность комплексных соединений при других режимах воздействия на организм. Исследование не преследует цели доклинической оценки веществ и не рассматривает рецептуры как отдельные терапевтические агенты.

Заключение. Длительное воздействие акриламида в дозе 5 мг/кг массы тела оказало гепатотоксическое действие, которое проявилось в повышении активности маркерных ферментов цитолиза и в разнонаправленном изменении экспрессии генов, участвующих в детоксикации организма, в зависимости от длительности воздействия, в меньшей степени – в гистологических изменениях структуры органа. Комплексные соединения оксиметилурацила проявили корректирующее действие в условиях интоксикации, по степени коррекции их можно расположить следующим образом: МГ-10 > МГ-2 > МГ-1.

Ключевые слова: акриламид; крысы; хроническое воздействие; коррекция; печень; морфология; ферменты; гены

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено биоэтической комиссией ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» (протокол № 01-10 от 09.10.2024).

Для цитирования: Хуснутдинова Н.Ю., Рябова Ю.В., Якупова Т.Г., Каримов Д.О., Смолянкин Д.А., Ахмадеев А.Р., Хмель А.О., Репина Э.Ф. Изменение морфофункционального состояния печени под воздействием акриламида и на фоне коррекции комплексными соединениями оксиметилурацила в динамике. *Токсикологический вестник*. 2025; 33(6): 417–425. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2025-33-6-417-425> <https://elibrary.ru/npqehr>

Для корреспонденции: Хуснутдинова Надежда Юрьевна, e-mail: h-n-yu@yandex.ru

Участие авторов: Хуснутдинова Н.Ю. – проведение исследований, сбор и обработка материала, написание текста; Рябова Ю.В. – обработка материала, написание текста; редактирование; Якупова Т.Г. – проведение исследований, сбор и обработка данных, статистический анализ; Каримов Д.О. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Смолянкин Д.А., Ахмадеев А.Р., Хмель А.О. – сбор и обработка данных, статистический анализ; Репина Э.Ф. – сбор и обработка данных, редактирование. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Альфие Раисовне Гимадиевой – кандидату хим. наук, старшему научному сотруднику лаборатории фармакофорных циклических систем Уфимского Института химии УФИЦ РАН за разработку и синтез комплексных соединений оксиметилурацила.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Работа проведена в рамках выполнения государственного задания по отраслевой научно-исследовательской программе Роспотребнадзора «Научное обоснование национальной системы обеспечения

санитарно-эпидемиологического благополучия, управления рисками здоровью и повышения качества жизни населения России» на 2021–2025 гг. (п. 6.1.8), № государственной регистрации 121062100058-8. Синтез комплексных соединений оксиметилурацила выполнен в соответствии с планом научно-исследовательских работ УФИХ УФИЦ РАН (№ государственной регистрации АААА-А19-119011790021-4).

Поступила в редакцию: 24 мая 2025/Поступила после исправления: 22 июня 2025/ Принята в печать: 25 ноября 2025 / Опубликовано: 15 января 2026

Nadezhda Yu. Khusnutdinova¹, Yuliya V. Ryabova¹, Tatyana G. Yakupova¹, Denis O. Karimov^{1,2},
Denis A. Smolyankin¹, Aydar R. Akhmadeev¹, Aleksandra O. Khmel¹, Elvira F. Repina¹

Changes in the morphofunctional state of the liver under the influence of acrylamide and upon correction with complex compounds of oxymethyluracil in dynamics

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

²N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, 105064, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Acrylamide is widely used in various industries and is recognized as a toxic compound. Considering the potential risks of its entry into the human body, further research is required to understand the mechanisms of its toxicity and to develop effective approaches for correcting pathological conditions caused by its exposure.

The purpose of the study was to evaluate changes in the morphofunctional state of the liver under the influence of acrylamide and correction with oxymethyluracil complexes in dynamics, based on biochemical, genetic and morphological parameters.

Material and methods. The experimental study was conducted on outbred male rats, which were administered acrylamide intragastrically at a dose of 5 mg/kg body weight over three months. Preventive correction was performed using oxymethyluracil complexes. Biochemical, genetic, and morphological studies were performed.

Results. The studies revealed that after 1.5 and 3 months, the activity of hepatic enzymes significantly increased, and minor changes were observed in the liver parenchyma. The expression of glutathione system genes decreased mid-experiment and increased by the end. Oxymethyluracil complexes demonstrated a certain hepatoprotective effect.

Limitations. For a deeper study of this problem, it is necessary to consider the effect of different dosages of the hepatotoxicant and the protective effectiveness of compounds in other modes of exposure to the body.

Conclusion. Long-term exposure to acrylamide at a dose of 5 mg/kg body weight had a hepatotoxic effect, manifested by increased activity of cytolysis marker enzymes, bidirectional changes in the expression of genes involved in detoxification processes depending on exposure duration, and, to a lesser extent, histological changes in organ structure. Complex compounds of oxymethyluracil exhibited hepatoprotective effects, with their corrective efficiency ranked as follows: MG-10 > MG-2 > MG-1.

Keywords: acrylamide; rats; chronic exposure; correction; liver; morphology; enzymes; genes

Compliance with ethical standards. The study was approved by the Bioethical Commission of the Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology (Protocol No. 01-10 dated 09.10.2024).

For citation: Khusnutdinova N.Yu., Ryabova Yu.V., Yakupova T.G., Karimov D.O., Smolyankin D.A., Akhmadeev A.R., Khmel A.O., Repina E.F. Changes in the morphofunctional state of the liver under the influence of acrylamide and upon correction with complex compounds of oxymethyluracil in dynamics. *Toksikologicheskiy vestnik / Toxicological Review*. 2025; 33(6): 417–425. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2025-33-6-417-425> <https://elibrary.ru/npqehr> (in Russian)

For correspondence: Nadezhda Yu. Khusnutdinova, e-mail: h-n-yu@yandex.ru

Authors' contribution: Khusnutdinova N.Yu. – conducting research, collecting and processing material, writing text; Ryabova Yu.V. – material processing, text writing; editing; Yakupova T.G. – conducting research, data collection and processing, statistical analysis; Karimov D.O. – research concept and design, editing; Smolyankin D.A., Akhmadeev A.R., Khmel A.O. – data collection and processing, statistical analysis; Repina E.F. – data collection and processing, editing. *All co-authors* – approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to Alfiya Raisovna Gimadieva A.R., Candidate of Chemical Sciences, Senior Researcher at the Laboratory of Pharmacophore Cyclic Systems of the Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, for the development and synthesis of oxymethyluracil complexes.

Conflict of interests. The authors declare no apparent and potential conflicts of interest in relation to the publication of this article.

Funding. The work was carried out as part of the state assignment for the industry research program of Rosпотребнадзор “Scientific substantiation of the national system for ensuring sanitary and epidemiological welfare, managing health risks and improving the quality of life of the population of Russia” for 2021-2025, (clause 6.1.8), state registration number 121062100058-8. The synthesis of complex compounds of oxymethyluracil 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 Number АААА-А19-119011790021-4).

Received: May 24, 2025 / Revised: June 22, 2025 / Accepted: November 25, 2025 / Published: January 15, 2026

Введение

Акриламид (АА), относящийся к значимым загрязнителям окружающей среды, широко применяется в производстве полимеров, бумаги, красителей, клеящих лент, пищевой упаковки, а также активно используется в процессах водоочистки и лабораторной практике [1]. Кроме того, он является пищевым загрязнителем и образуется в продуктах, богатых углеводами, при их обработке при температуре выше плюс 120 °С [2]. АА также присутствует в сигаретном дыме, популярных продуктах питания и напитках [3–5]. Многочисленные исследования подтвердили, что АА вызывает различные токсические эффекты, в том числе гено-, нейро-, гепато- и нефротоксичность, канцерогенность, а также влияет на репродуктивную систему [6–8]. При попадании в организм АА метаболизируется в более токсичный продукт глицидамид [9, 10], который обладает выраженной способностью к диффузии в тканях [11–13]. В процессе связывания с восстановленным глутатионом оба токсиканта образуют глутатионовые конъюгаты, экскретируемые с мочой [14]. Печень, будучи основным органом детоксикации, выполняет критически важную функцию в метаболизме и выведении упомянутых токсических веществ, что делает её особенно уязвимой к их воздействию [15]. Таким образом, воздействие АА на организм является доказанным, что требует глубокого изучения его токсического потенциала, механизмов действия и связанных с ними последствий, а также поиска фармакологических агентов, способных снизить его токсичность.

Известно, что развитие многих патологических состояний так или иначе связано с изменением функционирования клеток. До определённого порога клетка способна восстанавливать свои функции после повреждения, но, если этот предел будет превышен в результате длительного или интенсивного воздействия негативного фактора, повреждение становится необратимым, что приводит к утрате жизнеспособности клетки.

Соединения на основе пиримидиновых оснований, в том числе оксиметилурацил (ОМУ), способны усиливать защитно-компенсаторные возможности клетки, поскольку обладают мембраностабилизирующими свойствами и высоким антиоксидантным потенциалом. Однако они характеризуются слабыми антигипоксическими свойствами, недостаточными для влияния на процессы энергогенеза в клетке в условиях токсического воздействия. Комбинированное использование производных пиримидина с антигипоксантами усиливает их защитное действие на клетки [16]. Следует подчеркнуть, что в рамках

данного исследования не проводилась оценка фармакологической активности комплексных соединений ОМУ изолированно, поскольку основной задачей была сравнительная характеристика их корректирующего влияния при хроническом токсическом воздействии акриламида. Оценка терапевтической эффективности соединений вне условий токсической нагрузки может быть предметом отдельного исследования.

Цель исследования – по биохимическим, генетическим и морфологическим показателям оценить изменения морфофункционального состояния печени под воздействием акриламида и на фоне коррекции комплексными соединениями оксиметилурацила в динамике.

Материал и методы

В проведённом эксперименте использовали самцов крыс аутбредной линии со средней исходной массой тела $195,12 \pm 1,32$ г (разброс по массе тела среди экспериментальных животных не превышал 20%), которых содержали в группах при температуре плюс 21 ± 2 °С, 12-часовом цикле «свет – темнота», свободном доступе к воде и на сбалансированном пищевом рационе. Все действия выполняли в соответствии с установленными стандартами и протоколами, регламентирующими эксперименты с использованием животных [17].

Животные в случайном порядке были разделены на пять групп по 12 особей в каждой. Моделирование интоксикации осуществлялось с помощью внутрижелудочных введений АА пять раз в неделю на протяжении трёх месяцев. Первая группа (группа 1) была контрольной и получала внутрижелудочно дистиллированную воду в фиксированном объёме – от 1,0 мл в начале исследования до 1,6 мл в конце. Вторая, третья, четвёртая и пятая группы подвергались воздействию АА в дозе 5 мг/кг массы тела (м. т.) животного через 1 ч после введения препаратов коррекции. Комплексные соединения ОМУ вводили в профилактическом режиме в следующих дозах: с аскорбиновой кислотой (далее – МГ-1) 0,05 г на 1 кг м. т. (группа 3); с сукцинатом натрия (далее – МГ-2) 0,05 г на 1 кг м. т. (группа 4); с ацетилцистеином (МГ-10) 0,5 г на 1 кг м. т. (группа 5). Указанные комплексные соединения были синтезированы в УФИХ УФИЦ РАН. Определение их доз было основано на выводах, сделанных в предыдущих исследованиях [18–20].

Оценку морфофункционального состояния печени экспериментальных животных проводили через 1,5 и 3 мес с начала исследования, подвер-

гая эвтаназии по 6 животных из каждой опытной и контрольной группы на каждом сроке эксперимента.

Определяли биохимические параметры сыворотки крови лабораторных животных с использованием фотометра Stat Fax 3300 (Awareness Technology, США). Анализировали такие показатели, как уровень аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), отражающие процессы обмена веществ и общее состояние печени. Для этого использовали специальные клинические тест-наборы и контрольные материалы, разработанные и произведённые компанией ООО «Вектор-Бест» (Россия).

У животных после эвтаназии извлекали печень. Активность фермента глутатион-S-трансферазы оценивали по уровням экспрессии гена *Gstt1* и гена *Gstm1* в образцах печёночной ткани, поскольку они катализируют процесс конъюгации глутатиона с акриламидом, образуя неактивные метаболиты, которые могут быть легко элиминированы из организма [21, 22]. РНК выделяли из тканевых образцов органа с использованием набора ExtractRNA (ЗАО «Евроген», Россия) в соответствии с рекомендациями производителя. ОТ-ПЦР проводили с использованием реактивов MMLV RT kit и праймеров олиго(dT)15 (ЗАО «Евроген», Россия). Для анализа транскрипции генов использовали метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени со специфичными олигонуклеотидными праймерами и интеркалирующим красителем SYBR Green. Ген *Gapdh* служил внутренним контролем.

Гистологический анализ ткани печени животных проводили на препаратах, приготовленных следующим образом: образцы ткани фиксировали в 10%-м буферном нейтральном формалине в течение 24 ч, стандартно обрабатывали для заливки парафином и нарезали на серийные срезы толщиной 5–7 мкм. Окрашенные гематоксилином и эозином препараты помещали в среду Limonen mounting medium. Микроскопирование выполняли с использованием светового микроскопа Zeiss AXIO Imager D2 с увеличением $\times 200$.

Статистические вычисления в рамках исследования проводили в компьютерной программе Jupiter notebook (версия 6.4.8). Сравнение средних величин осуществляли методом Монте-Карло. Кроме того, для учёта множественных сравнений была использована поправка Бенджамини – Хохберга. Групповые различия между средними считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Через 1,5 мес воздействия АА у животных группы 2 установлено статистически значимое повышение активности маркерных ферментов цитолиза в сыворотке крови: АсАТ и АлАТ (табл. 1). Уровень ЩФ имел тенденцию к росту, но не достиг статистической значимости.

Профилактическое введение всех комплексных соединений ОМУ при воздействии АА не оказало влияния на активность фермента АсАТ.

На активность ферментов АлАТ и ЩФ препараты коррекции оказали большее влияние. Так, активность данных ферментов в сыворотке крови крыс из групп 3, 4 и 5 была ниже, чем группы 2. Наиболее близкие к группе 1 значения показателя наблюдались у животных группы 5, получавших соединение МГ-10.

Через три месяца воздействия АА статистически значимо увеличилась активность всех трёх ферментов в группе 2 (см. табл. 1).

Некоторое протекторное действие на активность фермента АсАТ оказал препарат МГ-10, однако различия не имели статистической значимости. Так же, как и через 1,5 мес, комплексные соединения оказали большее влияние на активность ферментов АлАТ и ЩФ. Установлены статистически значимые различия по двум показателям между группами 2 и 4, и по ферменту АлАТ — между группами 2 и 5. Наибольшее корректирующее влияние на активность изучаемых ферментов через три месяца оказал препарат МГ-2.

В результате проведённых молекулярно-генетических исследований образцов печёночной ткани экспериментальных животных спустя 1,5 мес воздействия акриламида с коррекционным введением комплексных соединений ОМУ по экспрессии генов *Gstt1* и *Gstm1* установлено следующее.

При анализе транскрипционной активности гена *Gstm1* и гена *Gstt1* через 1,5 мес от начала эксперимента выявили определённые колебания показателя между группами, но эти изменения не достигли статистической значимости ($p = 0,0575$ и $p = 0,1266$ соответственно) (табл. 2). Однако в группе 2, животные которой получали только АА, уровень экспрессии обоих генов понизился по сравнению с контролем (группа 1), в то время как остальные группы показали более высокие уровни активности. Наиболее выраженное увеличение активности генов отмечено в группах 4 и 5, в которых крысы получали комплексные соединения МГ-2 и МГ-10 соответственно.

Через три месяца эксперимента экспрессия генов под воздействием АА повысилась (см. табл. 2),

Таблица 1 / Table 1

Активность ферментов сыворотки крови крыс через 1,5 и 3 месяца эксперимента
Activity of enzymes in rat blood serum after 1.5 and 3 months of the experiment

Показатель Indicator	Группа животных / Animal group				
	1	2	3	4	5
	Контроль Control	Акриламид Acrylamide	Акриламид + оксиметилурацил с аскорбиновой кислотой Acrylamide + oxymethyluracil-ascorbic acid complex	Акриламид + оксиметилурацил с сукцинатом натрия Acrylamide + xymethyluracil-sodium succinate complex	Акриламид + оксиметилурацил-N-ацетилцистеин Acrylamide + oxymethyluracil-N-acetylcysteine complex
Через 1,5 мес эксперимента / After 1.5 months of the experiment					
АсАТ, Ед/л AST, Unit/L	131,72 ± 4,42	178,08 ± 5,42*	182,02 ± 4,68	177,14 ± 14,68	193,71 ± 8,38
АлАТ, Ед/л ALT, Unit/L	31,30 ± 1,15	54,06 ± 2,84*	44,78 ± 3,31	47,37 ± 3,27	40,94 ± 1,90**
ЩФ, Ед/л ALP, Unit/L	120,22 ± 10,18	165,22 ± 17,35	126,22 ± 11,44	143,08 ± 16,98	109,69 ± 5,33**
Через 3 мес эксперимента / After 3 months of the experiment					
АсАТ, Ед/л AST, Unit/L	135,31 ± 6,91	164,36 ± 4,59*	158,22 ± 7,22	184,29 ± 11,58	141,73 ± 27,00
АлАТ, Ед/л ALT, Unit/L	31,83 ± 1,24	60,34 ± 5,19*	50,98 ± 3,05	38,94 ± 5,22**	31,60 ± 6,55**
ЩФ, Ед/л ALP, Unit/L	120,28 ± 10,37	182,54 ± 14,90*	155,68 ± 6,71	129,38 ± 8,08**	140,21 ± 26,72

Примечание. Статистически значимые изменения показателя: * – относительно группы Контроля; ** – относительно группы 2.
Note. * – statistically significant changes in the indicator relative to group 1; ** – statistically significant changes in the indicator relative to group 2.

Таблица 2 / Table 2

Транскрипционная активность генов *Gstt1* и *Gstm1* в ткани печени крыс через 1,5 и 3 месяца эксперимента
Transcriptional activity of the *Gstt1* and the *Gstm1* genes in rat liver tissue after 1.5 and 3 months of the experiment

Ген Gene	Группа животных / Animal group				
	1	2	3	4	5
	Контроль Control	Акриламид Acrylamide	Акриламид + оксиметилурацил с аскорбиновой кислотой Acrylamide + oxymethyluracil-ascorbic acid complex	Акриламид + оксиметилурацил с сукцинатом натрия Acrylamide + xymethyluracil-sodium succinate complex	Акриламид + оксиметилурацил-N-ацетилцистеин Acrylamide + oxymethyluracil-N-acetylcysteine complex
Через 1,5 мес эксперимента / After 1.5 months of the experiment					
<i>GSTT1</i>	0,14 ± 0,30	– 0,05 ± 0,22	0,55 ± 0,31	0,79 ± 0,20	0,33 ± 0,10
<i>GSTM1</i>	0,14 ± 0,25	– 0,04 ± 0,20	0,68 ± 0,27	0,78 ± 0,20	0,28 ± 0,12
Через 3 мес эксперимента / After 3 months of the experiment					
<i>GSTT1</i>	– 0,08 ± 0,22	0,49 ± 0,90	– 0,30 ± 0,18	0,78 ± 0,75	0,10 ± 0,23
<i>GSTM1</i>	0,01 ± 0,19	0,82 ± 0,78	0,32 ± 0,23	– 1,01 ± 1,00	0,21 ± 0,25

а на фоне коррекции — снизилась по обоим показателям в группах 3 и 5, по активности гена *Gstm1* — в группе 4. Несмотря на отсутствие статистической значимости различий между полученными данными по группам, прослеживается чёткая тенденция указанных изменений.

При оценке изменений в печени на тканевом уровне через 1,5 мес эксперимента установлено, что структура паренхимы органа животных контрольной группы (группа 1) соответствовала норме: наблюдались балочно-радиальное расположение гепатоцитов, чёткие границы портальных трактов и желчных протоков (рис. 1, см. на вклейке). В печени крыс этой группы не было обнаружено нарушений реологии крови, дефектов ткани, кровоизлияний, воспалительных инфильтратов, очагов разрастания атипичной или соединительной ткани.

Печень крыс группы 2 также сохраняла балочно-радиальное строение, чётко определялись границы печёночных долек. Вместе с тем центральные вены были слабо кровенаполнены, отмечалась слабая клеточная инфильтрация, встречались двуядерные гепатоциты. Дополнительное введение комплексных соединений не оказало корректирующего воздействия на морфологические показатели. Печень крыс в группах 3, 4, 5 визуально не имела отличий от печени крыс группы 2: сохранялась балочно-радиальное строение печени, центральные вены также были слабо кровенаполнены, встречался клеточный инфильтрат и двуядерные гепатоциты.

Структура паренхимы печени животных всех пяти групп через три месяца воздействия АА была идентична структуре органа этих групп через 1,5 мес (рис. 2, см. на вклейке).

Обсуждение

Таким образом, через полтора месяца от начала эксперимента во всех исследуемых группах в сравнении с контрольной практически повышалась активность ферментов (АсАТ и АлАТ), за исключением ЩФ (см. табл. 1). Выявленные изменения указывают на повреждение гепатоцитов. АлАТ, локализованная в цитозоле, и АсАТ, содержащаяся в митохондриях, обычно присутствуют в сыворотке в низких концентрациях, однако любой процесс, нарушающий целостность мембран гепатоцитов, приводит к высвобождению этих ферментов в кровь [23, 24]. На фоне коррекции акриламидовой интоксикации препаратом МГ-1 положительных эффектов не обнаружено. Возможно, его антигипоксическая активность не имеет решающего значения [18]. На фоне коррекцией

препаратом МГ-2 уровень АлАТ и АсАТ изменяется, но не значимо, и значения остаются на уровне контрольной группы [19]. Вероятно, это связано с особенностями механизма действия препаратов МГ-1 и МГ-2. Аскорбиновая кислота, важное составляющее МГ-1, известна своими мощными антиоксидантными свойствами, которые помогают нейтрализовать свободные радикалы и уменьшают окислительный стресс в клетках [25]. Сукцинат натрия, входящий в состав МГ-2, имеет несколько иную направленность: он может участвовать в цикле Кребса, способствуя синтезу АТФ даже при сниженных уровнях кислорода, что способствует сохранению энергетического баланса клеток [26]. Кроме того, его комбинация с ОМУ подавляет активность процессов перекисного окисления липидов, что обеспечивает дополнительную защиту клетки от повреждений [27, 28].

У животных, подвергнутых воздействию АА на фоне коррекции препаратом МГ-10, уровень активности АсАТ и АлАТ в сыворотке крови отличался (но не значимо) от показателей контрольной группы. В то же время снизилась активность АлАТ и ЩФ в крови в сравнении с группой 2. Вероятно, эти изменения связаны с многокомпонентным воздействием МГ-10. Основной его компонент, 5-гидрокси-6-метилурацил, обладает антигипоксической активностью [20]. Ацетилцистеин является важным предшественником цистеина, необходимого для синтеза глутатиона, одного из мощнейших антиоксидантов в организме. Он подавляет процессы перекисного окисления липидов, защищает клеточные структуры от повреждений и принимает активное участие в процессах детоксикации. Благодаря способности восстанавливать уровень глутатиона ацетилцистеин поддерживает нормальную функцию клеток, улучшая их устойчивость к различным стрессовым факторам и повреждениям [29, 30]. Оба компонента препарата МГ-10 могут способствовать поддержанию стабильности клеточных мембран и энергетического баланса в клетках [31]. Кроме того, ацетилцистеин способен улучшать функцию митохондрий и активировать процессы синтеза АТФ [32].

Через три месяца от начала эксперимента эффект был более выражен (см. табл. 1). Все три изученных фермента в группе положительного контроля статистически значимо отличались от аналогичных значений в отрицательном контроле, но при этом проявилось моделирующее влияние на функциональные параметры изученных нами препаратов. Наименее выраженный эффект, как и при 1,5-месячном воздействии, наблюдали в группе, получавшей препарат МГ-1. При воздей-

ствии АА на фоне приёма препарата МГ-2 активность АлАТ и ЩФ приближается к значениям контрольной группы. Препарат МГ-10 при акриламидной интоксикации стабилизировал активность всех изученных ферментов.

В настоящем исследовании при изученных сроках воздействия АА не были обнаружены статистически значимые изменения кратности экспрессии генов *Gstt1* и *Gstm1* как в группе положительного контроля, так и на фоне коррекции комплексными соединениями оксиметилурацила и через 1,5, и через 3 мес (см. табл. 2). Вместе с тем имелась определённая тенденция в изменении показателей: через 1,5 мес под воздействием АА экспрессия генов снизилась (возможно, за счёт проявленного генотоксического действия АА), а через 3 мес повысилась (вероятно, за счёт активизации различных защитно-компенсаторных механизмов при этом сроке воздействия). Комплексные соединения ОМУ оказали определённое корректирующее действие: степень изменений показателей по сравнению с группой 2 была менее выраженной при сохранении тенденции. На сроке 1,5 мес более результативными оказались соединения МГ-2 и МГ-10, на сроке 3 мес – препараты МГ-1 и МГ-10.

При гистоморфологическом исследовании тканей печени были обнаружены кровенаполнение сосуды и признаки инфильтрации во всех группах, получавших АА. При этом не было зафиксировано какой-либо динамики этих изменений (см. рис. 1, 2 на вклейке). Исследования Gedik S. с соавт. [33] указывают на аналогичные, но более выраженные патоморфологические изменения в печени крыс при воздействии дозы 25

мг/кг массы тела в течение 21 дня. В нашей работе изменения в группах, подвергшихся воздействию АА на фоне коррекции, также были аналогичны положительному контролю. Вероятно, для проявления выраженного токсического эффекта на структуру дозы 5 мг/кг массы тела недостаточного срока 3 мес.

Ограничения исследования заключаются в том, что были использованы лабораторные животные одного пола. Для более глубокого изучения данной проблемы необходимо рассмотреть влияние различных дозировок гепатотоксиканта, а также изучить протекторную эффективность комплексных соединений при других режимах воздействия на организм. Исследование не преследует цели доклинической оценки веществ и не рассматривает рецептуры как отдельные терапевтические агенты.

Заключение

Длительное воздействие акриламида в дозе 5 мг/кг массы тела оказало гепатотоксическое действие, которое проявилось как в 1,5, так и в 3 мес эксперимента. Наблюдалось повышение активности маркерных ферментов цитолиза и разнонаправленное изменение экспрессии генов, участвующих в детоксикации организма, в зависимости от длительности воздействия, в меньшей степени присутствовали гистологические изменения структуры органа.

Комплексные соединения оксиметилурацила проявили корректирующее влияние в условиях токсического воздействия, по степени коррекции их можно расположить следующим образом: МГ-10 > МГ-2 > МГ-1.

ЛИТЕРАТУРА

(п.п. 1–15, 17, 21–25, 27, 29, 30 см. References)

16. Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Репина Э.Ф., Тимашева Г.В., Хуснутдинова Н.Ю., Смолянкин Д.А. Изучение эффективности оксиметилурацила в качестве гепатозащитного средства. *Медицина труда и экология человека*. 2015; (2): 55–60. <https://elibrary.ru/txzdzj>
18. 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>
19. 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/xygvqt>
20. Репина Э.Ф., Бакиров А.Б., Каримов Д.О., Кудояров Э.Р., Тимашева Г.В., Мухаммадиева Г.Ф. 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>
26. Орлов Ю.П., Бутров А.В., Свиридов С.В., Афанасьев В.В., Кондратьев А.Н., Ценципер Л.М. и др. Сукцинат и сукцинатдегидрогеназа как «точка опоры» в цикле Кребса при критических состояниях. *Антибиотики и химиотерапия*. 2023; 68(1-2): 57–68. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-1-2-57-68> <https://elibrary.ru/ywnubc>
28. Бакиров А.Б., Мышкин В.А., Репина Э.Ф., Каримов Д.О., Гимадиева А.Р., Тимашева Г.В. и др. Преодоление гепатотоксичности стойких органических загрязнителей: роль антиоксидантов пиримидиновой структуры. *Гигиена труда и медицинская экология*. 2016; (3): 3–18. <https://elibrary.ru/yptdf1>
31. Мышкин В.А., Еникеев Д.А., Срубиллин Д.В., Гимадиева А.Р. Экспериментальная оценка производных пиримидина на моделях токсического поражения печени: обзор. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2016; (3): 88–98. <https://elibrary.ru/wlxigj>

REFERENCES

1. Moorman W.J., Reutman S.S., Shaw P.B., Blade L.M., Marlow D., Vespe H., et al. Occupational exposure to acrylamide in closed system production plants: Air levels and biomonitoring. *J. Toxicol. Environ. Health A*. 2012; 75(2): 100–11. <https://doi.org/10.1080/15287394.2011.615109>
2. Gökmen V., Palazoğlu T.K. Acrylamide formation in foods during thermal processing with a focus on frying. *Food Bioprocess Technol*. 2008; 1: 35–42. <https://doi.org/10.1007/s11947-007-0005-2>
3. Smith C.J., Perfetti T.A., Rumble M.A., Rodgman A., Doolittle D.J. "IARC group 2A Carcinogens" reported in cigarette mainstream smoke. *Food Chem. Toxicol*. 2000; 38(4): 371–83. [https://doi.org/10.1016/s0278-6915\(99\)00156-8](https://doi.org/10.1016/s0278-6915(99)00156-8)
4. Mousavi Khaneghah A., Fakhri Y., Nematollahi A., Seilani F., Vasseghian Y. The concentration of acrylamide in different food products: a global systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Food Rev. Int*. 2022; 38(6): 1286–304. <https://doi.org/10.1080/87559129.2020.1791175>

5. Kocadağlı T., Gökmen V. Formation of acrylamide in coffee. *Curr. Opin. Food Sci.* 2022; 45: 100842. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2022.100842>
6. Matoso V., Bargi-Souza P., Ivanski F., Romano M.A., Romano R.M. Acrylamide: A review about its toxic effects in the light of Developmental Origin of Health and Disease (DOHaD) concept. *Food Chem.* 2019; 283: 422–30. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.01.054>
7. Exon J.H. A review of the toxicology of acrylamide. *J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev.* 2006; 9(5): 397–412. <https://doi.org/10.1080/10937400600681430>
8. WHO. International agency for research on cancer. In: *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Man. Volume 60.* Lyon; 1994: 1–560.
9. Johnson K.A., Gorzinski S.J., Bodner K.M., Campbell R.A., Wolf C.H., Friedman M.A., et al. Chronic toxicity and oncogenicity study on acrylamide incorporated in the drinking water of Fischer 344 rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1986; 85(2): 154–68. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(86\)90109-2](https://doi.org/10.1016/0041-008x(86)90109-2)
10. Hamdy S., Baker H., Eskander E., Sayed O.N. Effect of acrylamide on some hormones and endocrine tissues in male rats. *Hum. Exp. Toxicol.* 2012; 31(5): 483–91. <https://doi.org/10.1177/0960327111417267>
11. Sayed S., Alotaibi S.S., El-Shehawi A.M., Hassan M.M., Shukry M., Alkafafy M., et al. The Anti-inflammatory, anti-apoptotic and antioxidant effects of a pomegranate-peel extract against acrylamide-induced hepatotoxicity in rats. *Life (Basel)*. 2022; 12(2): 224. <https://doi.org/10.3390/life12020224>
12. Michalak J., Czarnowska-Kujawska M., Klepacka J., Gujska E. Effect of microwave heating on the acrylamide formation in foods. *Molecules*. 2020; 25(18): 4140. <https://doi.org/10.3390/molecules25184140>
13. Panel E.C. Scientific opinion on acrylamide in food. *EFSA J.* 2015; 13(6): 4104.
14. Pelucchi C., Bosetti C., Galeone C., La Vecchia C. Dietary acrylamide and cancer risk: an updated meta-analysis. *Int. J. Cancer.* 2015; 136(12): 2912–22. <https://doi.org/10.1002/ijc.29339>
15. Gu X., Manautou J.E. Molecular mechanisms underlying chemical liver injury. *Expert Rev. Mol. Med.* 2012; 14: e4. <https://doi.org/10.1017/s1462399411002110>
16. Mushkin V.A., Bakirov A.B., Repina E.F., Timasheva G.V., Khusnutdinova N.Yu., Smolyankin D.A. Study the effectiveness of oxymethyluracil as a means hepatoprotective. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*. 2015; (2): 55–60. <https://elibrary.ru/txzdj> (in Russian).
17. EC. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Off. J. Eur. Union*. 2010; 276: 33–79.
18. Repina E.F., Gimadieva A.R., Myshkin V.A., Bakirov A.B., Timasheva G.V., Khusnutdinova N.Yu., et al. 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/yrmnpx> (in Russian)
19. Repina E.F., Myshkin V.A., Karimov D.O., Timasheva G.V., Khusnutdinova N.Yu., Smolyankin D.A., et al. Anti-hypoxic 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/xygvqt> (in Russian)
20. 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 Sanitaria (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)
21. Dasari S., Ganjani M.S., Meriga B. Glutathione S-transferase is a good biomarker in acrylamide induced neurotoxicity and genotoxicity. *Interdiscip. Toxicol.* 2018; 11(2): 115–21. <https://doi.org/10.2478/intox-2018-0007>
22. Zhang L., Zhang H., Miao Y., Wu S., Ye H., Yuan Y. Protective effect of allicin against acrylamide-induced hepatocyte damage in vitro and in vivo. *Food Chem. Toxicol.* 2012; 50(9): 3306–12. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.05.060>
23. Glinghammar B., Rafter I., Lindström A.K., Hedberg J.J., Andersson H.B., Lindblom P., et al. Detection of the mitochondrial and catalytically active alanine aminotransferase in human tissues and plasma. *Int. J. Mol. Med.* 2009; 23(5): 621–31. <https://doi.org/10.3892/ijmm.00000173>
24. Green R.M., Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology*. 2002; 123(4): 1367–84. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.36061>
25. Gegotek A., Skrzydlewska E. Ascorbic acid as antioxidant. *Vitam. Horm.* 2023; 121: 247–70. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2022.10.008>
26. Orlov Yu.P., Butrov A.V., Sviridov S.V., Afanasiev V.V., Kondratyev A.N., Tsentsiper L.M., et al. Succinate and succinate dehydrogenase as a “foothold” in the Krebs cycle in critical conditions. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2023; 68(1-2): 57–68. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-1-2-57-68> <https://elibrary.ru/ywnubc> (in Russian)
27. Chaudhary P., Janmeda P., Docea A.O., Yeskaliyeva B., Abdull Razis A.F., Modu B., et al. Oxidative stress, free radicals and antioxidants: potential crosstalk in the pathophysiology of human diseases. *Front. Chem.* 2023; 11: 1158198. <https://doi.org/10.3389/fchem.2023.1158198>
28. Bakirov A.B., Myshkin V.A., Repina E.F., Karimov D.O., Gimadiyeva A.R., Timasheva G.V., et al. Overcoming the hepatotoxicity of persistent organic pollutants: the role of pyrimidine antioxidants. *Gigiena truda i meditsinskaya ekologiya*. 2016; (3): 3–18. <https://elibrary.ru/yptdfll> (in Russian)
29. Aldini G., Altomare A., Baron G., Vistoli G., Carini M., Borsani L., et al. N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why. *Free Radic. Res.* 2018; 52(7): 751–62. <https://doi.org/10.1080/10715762.2018.1468564>
30. Kerkick C., Willoughby D. The antioxidant role of glutathione and N-Acetyl-Cysteine Supplements and exercise-induced oxidative stress. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2005; 2(2): 38–44. <https://doi.org/10.1186/1550-2783-2-2-38>
31. Myshkin V.A., Enikeev D.A., Srubilin D.V., Gimadieva A.R. Experimental evaluation of pyrimidine derivatives in models of toxic liver damage: a review. *Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki*. 2016; (3): 88–98. <https://elibrary.ru/wlxigj> (in Russian)
32. Wright D.J., Renoir T., Smith Z.M., Frazier A.E., Francis P.S., Thorburn D.R., et al. N-Acetylcysteine improves mitochondrial function and ameliorates behavioral deficits in the R6/1 mouse model of Huntington’s disease. *Transl. Psychiatry*. 2015; 5(1): e492. <https://doi.org/10.1038/tp.2014.131>
33. Gedik S., Erdeмли M.E., Gul M., Yigitcan B., Bag H.G., 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>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хуснутдинова Надежда Юрьевна – научный сотрудник лаборатории токсикологии отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, г. Уфа, Россия. E-mail: h-n-yu@yandex.ru

Рябова Юлия Владимировна – кандидат мед. наук, заведующий лабораторией токсикологии отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, г. Уфа, Россия. E-mail: ryabovaiuvl@gmail.com

Якупова Татьяна Георгиевна – младший научный сотрудник лаборатории генетики отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, г. Уфа, Россия. E-mail: tanya.kutlina.92@mail.ru

Каримов Денис Олегович – кандидат мед. наук, заведующий отделом токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, г. Уфа, Россия. E-mail: karimovdo@gmail.com

Смолянкин Денис Анатольевич – научный сотрудник лаборатории токсикологии отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, г. Уфа, Россия. E-mail: smolyankin.denis@yandex.ru

Ахмадеев Айдар Ринатович – младший научный сотрудник лаборатории токсикологии отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, г. Уфа, Россия. E-mail: dgaar87@gmail.com

Хмель Александра Олеговна – младший научный сотрудник лаборатории токсикологии отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, г. Уфа, Россия. E-mail: Khmel.al01@gmail.com

Репина Эльвира Фаридовна – кандидат мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории токсикологии отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия. E-mail: e.f.repina@bk.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Nadezhda Yu. Khusnutdinova – Researcher, Laboratory of Toxicology, Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Laboratory Animal Clinic, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-5596-8180> E-mail: h-n-yu@yandex.ru

Yuliya V. Ryabova – Candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Toxicology, Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Laboratory Animal Clinic, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-2677-0479> E-mail: ryabovaiuvl@gmail.com

Tatyana G. Yakupova – Junior Researcher, Laboratory of Genetics, Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Laboratory Animal Clinic, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-1236-8246> E-mail: tanya.kutlina.92@mail.ru

Denis O. Karimov – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Laboratory Animal Clinic, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757> E-mail: karimovdo@gmail.com

Denis A. Smolyankin – Researcher, Laboratory of Toxicology, Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Laboratory Animal Clinic, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-7957-2399> E-mail: smolyankin.denis@yandex.ru

Aidar R. Akhmadeev – Junior Researcher, Laboratory of Toxicology, Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Laboratory Animal Clinic, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-7309-4990> E-mail: dgaar87@gmail.com

Aleksandra O. Khmel – Junior Researcher, Laboratory of Toxicology, Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Laboratory Animal Clinic, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0009-0008-3068-3961> E-mail: Khmel.al01@gmail.com

Elvira F. Repina – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Toxicology, Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Laboratory Animal Clinic, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-8798-0846> E-mail: e.f.repina@bk.ru

