



Хуснутдинова Н.Ю.¹, Репина Э.Ф.¹, Якупова Т.Г.¹, Гимадиева А.Р.³,
Каримов Д.О.¹, Шайхлисламова Э.Р.¹, Бакиров А.Б.^{1,2}, Каримов Д.Д.¹,
Байгильдин С.С.¹, Черняева Е.Ю.⁴

Экспериментальная оценка защитного действия комплексных соединений оксиметилурацила при экстремальном воздействии акриламида

¹ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия;

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

³Уфимский институт химии УФИЦ РАН, 450054, Уфа, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Уфимский институт науки и технологий», 450076, Уфа, Россия

Введение. Акриламид широко используется в промышленности. Учитывая потенциальную опасность острого отравления акриламидом, представляется актуальным поиск новых эффективных способов защиты и повышения устойчивости организма при экстремальном его воздействии.

Цель исследования — провести сравнительную оценку защитного действия комплексных соединений оксиметилурацила при введении среднесмертельных доз акриламида лабораторным животным.

Материалы и методы. Подострый эксперимент был проведен на аутбредных крысах (самцах) с массой тела 189–194 г в количестве 30 особей. В течение 14 дней вводили внутривенно токсикант в дозе 20 мг/кг массы тела, затем однократно — в дозе 200 мг/кг массы тела. Комплексные соединения оксиметилурацила с аскорбиновой кислотой и с сукцинатом натрия по 50 мг/кг массы тела, с ацетилцистеином 500 мг/кг массы тела животные получали за один час до акриламида. На фоне введения крысам комплексных соединений без акриламида через одну неделю был проведен анализ смертности, и у выживших животных были определены весовые коэффициенты печени и почек.

Результаты. При введении акриламида животным на уровне среднесмертельных доз в группе положительного контроля погибло 4 из 6 животных. В группах, животные в которых получали помимо акриламида соединения оксиметилурацила с аскорбиновой кислотой и с сукцинатом натрия, гибель составила по 2 крысы из 6. Среди животных, получавших соединения оксиметилурацила с ацетилцистеином, в течение 7 дней не была зарегистрирована смертность, как и в группе отрицательного контроля.

Ограничения исследования. Оценка защитного действия комплексных соединений оксиметилурацила проведена только на одном виде и поле лабораторных животных.

Заключение. Комплексное соединение оксиметилурацила с ацетилцистеином оказывает значительное защитное действие на крыс-самцов при экстремальном воздействии акриламида на уровне среднесмертельных доз. Для более полного понимания механизма действия и окончательного суждения о защитных свойствах изучаемых комплексных соединений необходимо продолжить исследования с анализом изменений других показателей состояния здоровья лабораторных животных.

Ключевые слова: акриламид; среднесмертельная доза; смертность; весовой коэффициент; печень; почки; защитное действие; комплексные соединения оксиметилурацила

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено биоэтической комиссией ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» (протокол № 1-06 от 17.08.2023 г., 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, используемых для научных целей.

Для цитирования: Хуснутдинова Н.Ю., Репина Э.Ф., Якупова Т.Г., Гимадиева А.Р., Каримов Д.О., Шайхлисламова Э.Р., Бакиров А.Б., Каримов Д.Д., Байгильдин С.С., Черняева Е.Ю. Экспериментальная оценка защитного действия комплексных соединений оксиметилурацила при экстремальном воздействии акриламида. *Гигиена и санитария*. 2023; 102(11): 1236–1240. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-11-1236-1240> <https://elibrary.ru/nhnjve>

Для корреспонденции: Хуснутдинова Надежда Юрьевна, науч. сотр. отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа. E-mail: h-n-yu@yandex.ru

Участие авторов: Хуснутдинова Н.Ю. — дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста; Репина Э.Ф. — концепция и дизайн исследования, написание текста; Якупова Т.Г. — сбор и обработка данных, статистический анализ; Гимадиева А.Р. — синтез комплексных соединений оксиметилурацила; Каримов Д.О. — концепция и дизайн исследования, редактирование; Шайхлисламова Э.Р. — редактирование; Бакиров А.Б. — концепция и дизайн исследования, редактирование; Каримов Д.Д., Байгильдин С.С., Черняева Е.Ю. — 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 Роспотребнадзора «Научное обоснование национальной системы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия, управления рисками здоровью и повышения качества жизни населения России» на 2021–2025 гг. п. 6.1.8, № Гос. регистрации 121062100058-8. Синтез комплексных соединений оксиметилурацила выполнен в соответствии с планом научно-исследовательских работ УФИХ УФИЦ РАН (№ Гос. регистрации AAAA-A19-119011790021-4).

Поступила: 21.09.2023 / Принята к печати: 15.11.2023 / Опубликовано: 08.12.2023

Nadezhda Yu. Khusnutdinova¹, Elvira F. Repina¹, Tatyana G. Yakupova¹, Alfiya R. Gimadieva³, Denis O. Karimov¹, Elmira R. Shaikhislamova¹, Ahat B. Bakirov^{1,2}, Denis D. Karimov¹, Samat S. Baygildin¹, Elena Yu. Chernyaeva⁴

Experimental assessment of the protective effect of hydroxymethyluracil complex compounds under extreme exposure to acrylamide

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

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

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

⁴Ufa University of Science and Technology, Ufa, 450076, Russian Federation

Introduction. Acrylamide is widely used in industry. Considering the potential danger of acute acrylamide poisoning, it seems urgent to search for new effective ways to protect and increase the body's resistance to extreme exposure.

The purpose of the study is to conduct a comparative assessment of the protective effect of hydroxymethyluracil complex compounds when administering moderate lethal doses of acrylamide to laboratory animals.

Materials and methods. The subacute experiment was conducted on thirty outbred male rats weighted of 189–194 g. For 14 days, a toxicant was administered intragastrically at a dose of 20 mg per kg of body weight, then a single dose of 200 mg per kg of body weight was administered. Animals received complex compounds of hydroxymethyluracil with ascorbic acid and sodium succinate (50 mg per kg body weight), with acetylcysteine (500 mg per kg body weight) one hour before acrylamide. Against the background of the administration of complex compounds without acrylamide to the animals. Then one week later, an analysis of the mortality was carried out, and the weight coefficients of the liver and kidneys were determined in the surviving animals.

Results. When acrylamide was administered to animals at the level of average lethal doses, 4 out of 6 animals died in the positive control group. In the groups in which animals received, in addition to acrylamide, the compound of hydroxymethyluracil with ascorbic acid and sodium succinate, the death rate was 2 out of 6 rats. Among the animals that received the compound of hydroxymethyluracil with acetylcysteine, no mortality was recorded within 7 days, as in the group negative control.

Limitations of the study are that the protective effect of hydroxymethyluracil complex compounds was assessed only on one species and gender of laboratory animals.

Conclusion. The complex compound of hydroxymethyluracil with acetylcysteine has a significant protective effect on male rats under extreme exposure to acrylamide at the level of moderate lethal doses. For a more complete understanding of the mechanism of action and a final judgment about the protective properties of the being studied complex compounds, it is necessary to continue research with analysis of changes in other indicators of the health status of laboratory animals.

Keywords: acrylamide; average lethal dose; mortality; weight coefficient; liver; kidneys; protective effect; hydroxymethyluracil complex compounds

Compliance with ethical standards. The study was approved by the bioethical commission of the Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, 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: Khusnutdinova N.Yu., Repina E.F., Yakupova T.G., Gimadieva A.R., Karimov D.O., Shaikhislamova E.R., Bakirov A.B., Karimov D.D., Baygildin S.S., Chernyaeva E.Yu. Experimental assessment of the protective effect of hydroxymethyluracil complex compounds under extreme exposure to acrylamide. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2023; 102(11): 1236–1240. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-11-1236-1240> <https://elibrary.ru/nhnjve> (in Russian)

For correspondence: Nadezhda Yu. Khusnutdinova, researcher at 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: h-n-yu@yandex.ru

Information about the authors:

Khusnutdinova N.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-5596-8180>
Repina E.F., <https://orcid.org/0000-0001-8798-0846>
Yakupova T.G., <https://orcid.org/0000-0002-1236-8246>
Gimadieva A.R., <https://orcid.org/0000-0002-2995-310X>
Karimov D.O., <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757>
Shaikhislamova E.R., <https://orcid.org/0000-0002-6127-7703>
Bakirov A.B., <https://orcid.org/0000-0003-3510-2595>
Karimov D.D., <https://orcid.org/0000-0002-1962-2323>
Baygildin S.S., <https://orcid.org/0000-0002-1856-3173>
Chernyaeva E.Yu., <https://orcid.org/0009-0003-4844-3687>

Contribution: Khusnutdinova N.Yu. — research design, collection and processing of material, writing the text; Repina E.F. — concept and design of the study, writing the text; Yakupova T.G. — data collection and processing, statistical analysis; Gimadieva A.R. — synthesis of complex compounds of oxymethyluracil; Karimov D.O. — concept and design of the study, editing; Shaikhislamova E.R. — editing; Bakirov A.B. — concept and design of the study, editing; Karimov D.D., Baygildin S.S., Chernyaeva E.Yu. — 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.

Acknowledgment. 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: September 21, 2023 / Accepted: November 15, 2023 / Published: December 8, 2023

Введение

Акриламид или 2-пропенамид (АА) — водорастворимое белое кристаллическое твердое вещество, представляющее собой реакционноспособную α,β -карбонильную ненасыщенную молекулу, обычно получаемую в результате гидратации акрилонитрила моногидратом серной кислоты при 90 или 100 °С. [1].

В 1994 г. Международное агентство по исследованию рака включило АА в список потенциальных канцерогенов [2]. В настоящее время полимер из АА широко используется в промышленности (при производстве бумаги, коагулянтов, материалов для подземных строительных конструкций и пр.) [3–6].

Впервые учёные обратили внимание на АА в 1997 г. в Швеции после аварии, которая произошла при строительстве тоннелей. У работников, которые контактировали с акриламидсодержащим герметиком, через 18 мес была установлена связь между ухудшением состояния периферической нервной системы и уровнями воздействия акриламида [7].

Токсические эффекты АА опосредованы окислительным стрессом, нарушением деятельности нервной системы и образованием более токсичных промежуточных продуктов [8].

Учитывая потенциальную опасность острого отравления АА на производстве, представляется актуальным поиск новых эффективных способов защиты и повышения устойчивости организма при экстремальном его воздействии.

Пиримидины оказывают антиоксидантный эффект и защитное действие на мембраны клеток, но недостаточно влияют на образование энергии в клетке [9, 10]. Одновременное применение антигипоксантов с производными оксиметилурацила (ОМУ) усиливает протекторный эффект [11–13].

Цель исследования — провести сравнительную оценку защитного действия комплексных соединений оксиметилурацила при введении среднесмертельных доз акриламида лабораторным животным.

Материалы и методы

Подострый эксперимент был проведён на аутбредных крысах (самцах) с массой тела 189–194 г в количестве 30 особей.

Во время эксперимента животные получали воду в режиме неограниченного доступа, для кормления использовали готовый корм («Дельта Фидс» производства АО «БиоПро»). Было сформировано 5 групп. Животные 1-й группы (отрицательный контроль) перорально получали дистиллированную воду, 2-й группы (положительный контроль) — АА. С 3-й по 5-ю группам крысам вводили АА через один час после комплексных соединений ОМУ: с аскорбиновой кислотой и с сукцинатом натрия — по 50 мг/кг массы тела (3-я и 4-я группы соответственно), с ацетилцистеином — 50 мг/кг массы тела (5-я группа). Дозы комплексных соединений оксиметилурацила (синтез — Уфимский институт химии УФИЦ РАН) были выбраны на основании ранее проведённых экспериментов [14–16]. Введение АА проводили внутривенно в дозе 200 мг/кг массы тела (0,1 ДЛ₅₀).

По указанной схеме осуществляли эксперимент две недели. Затем для оценки защитного действия комплексных соединений животным был введён АА в дозе 200 мг/кг массы тела, то есть на уровне среднесмертельных доз [17], с продолжающимся воздействием комплексными соединениями в течение 7 дней. По окончании этого периода был проведён анализ смертности, у выживших животных были определены весовые коэффициенты печени и почек.

Условия проведения эксперимента и эвтаназии животных соответствовали директиве Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22.09.2010 г. и рекомендациям Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123).

Таблица 1 / Table 1

Учёт гибели животных после введения акриламида в дозе 200 мг/кг массы тела

Accounting for the death of animals after the introduction of acrylamide at a dose of 200 mg/kg of body weight

Группа животных Animal groups	Количество животных в группе Number of animals in the group	Количество погибших животных / Number of dead animals							Погибло Perished	Всего животных Total animals
		Дни / Days								
		1	2	3	4	5	6	7		
1	6	0	0	0	0	0	0	0	0	6
2	6	3	1	0	0	0	0	0	4	6
3	6	0	2	0	0	0	0	0	2	6
4	6	1	1	0	0	0	0	0	2	6
5	6	0	0	0	0	0	0	0	0	6

Таблица 2 / Table 2

Весовой коэффициент печени у выживших животных после введения акриламида в дозе 200 мг/кг массы тела

Liver weight coefficient in surviving animals after administration of acrylamide at a dose of 200 mg/kg of body weight

Группа животных Animal groups	Весовой коэффициент печени по животным Liver weight coefficient by animal					
	1	2	3	4	5	6
1	25.70	25.10	25.80	26.80	26.00	26.40
2	—	38.70	—	—	—	29.20
3	28.00	—	31.70	28.90	30.30	—
4	36.10	—	32.90	32.50	31.30	—
5	24.40	32.60	29.80	27.30	28.70	27.70

Таблица 3 / Table 3

Весовой коэффициент почек у выживших животных после введения акриламида в дозе 200 мг/кг массы тела

Kidneys weight coefficient in surviving animals after administration of acrylamide at a dose of 200 mg/kg of body weight

Группа животных Animal groups	Весовой коэффициент почек по животным Kidneys weight coefficient by animal					
	1	2	3	4	5	6
1	6.00	6.10	3.20	6.20	6.20	6.40
2	—	8.40	—	—	—	7.40
3	7.10	—	7.10	6.80	6.90	—
4	6.80	—	9.20	6.80	6.80	—
5	7.10	7.40	7.60	7.60	7.30	7.10

Результаты

Результаты исследований представлены в табл. 1.

Как видно из представленных данных, введение АА животным на уровне среднесмертельных доз вызвало различный по группам эффект. Так, во 2-й группе (положительный контроль) погибло 4 из 6 животных. В 3-й и 4-й — по 2 крысы из 6. В 5-й группе животных гибели не наблюдалось в течение 7 дней, как и в 1-й группе (отрицательный контроль).

Результаты изучения весовых коэффициентов печени представлены в табл. 2.

Проведенный анализ весовых коэффициентов печени оставшихся в живых крыс показал, что под воздействием АА объем органа увеличился у особей 2-й группы. В 3-й и 4-й группах животных данный показатель был ниже. Наиболее низкие весовые коэффициенты печени наблюдались в 5-й группе.

Введение АА также оказало влияние на почки. Анализ весовых коэффициентов органа выживших крыс показал, что у особей опытных групп почки были большего объема, чем в группе отрицательного контроля (табл. 3). Введение же комплексных соединений ОМУ не оказало существенного влияния на данный показатель.

Обсуждение

Об отравлении акриламидом часто сообщают в связи с хроническим отравлением, сопровождающемся периферической невропатией или канцерогенным действием из-за длительного воздействия низких концентраций. Тем не менее имеются сведения и об острых отравлениях из-за перо-

рального приёма акриламида [18]. Кроме того, по-прежнему представляются актуальными задачи по поиску фармакологических средств, повышающих устойчивость организма при воздействия химических факторов окружающей и производственной среды [19, 20].

Проведённые нами исследования показали, что введение комплексных соединений ОМУ (в профилактическом и восстановительном режимах) оказывает значительное защитное действие на организм животных при экстремальном воздействии АА в среднесмертельных дозах, которое проявляется в снижении их смертности, а также в уровне весовых коэффициентов печени. Наибольший защитный эффект наблюдался при применении комплексного соединения ОМУ с ацетилцистеином. Возможно, это связано с тем, что ацетилцистеин принимает участие в химической детоксикации организма, способствуя синтезу глутатиона, и поэтому обладает хорошими антиоксидантными свойствами [18, 21].

Ограничения исследования. Оценка защитного действия комплексных соединений оксиметилурацила проведена только на одном виде и поле лабораторных животных.

Заключение

Комплексное соединение ОМУ с ацетилцистеином оказывает значительное защитное действие на крыс-самцов при экстремальном воздействии акриламида на уровне среднесмертельных доз. Для более полного понимания механизма действия и окончательного суждения о защитных свойствах изучаемых комплексных соединений необходимо продолжить исследования с анализом изменений других показателей состояния здоровья лабораторных животных.

Литература

(п.п. 1–8, 17, 18 см. References)

- Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Репина Э.Ф., Гимадиева А.Р. *Гепатопротекция с применением оксиметилурацила. Информационно-методическое письмо*. Уфа: Мир печати; 2013. <https://elibrary.ru/wxzilz>
- Репина Э.Ф., Каримов Д.О., Бакиров А.Б., Гимадиева А.Р., Валова Я.В., Каримов Д.Д. и др. Анализ изменения экспрессии гена *CASP7* в почках крыс при подостром воздействии акриламида на фоне профилактической коррекции. *Медицина труда и экология человека*. 2023; (1): 130–8. <https://doi.org/10.24412/2411-3794-2023-10110> <https://elibrary.ru/awngkg>
- 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>
- Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Репина Э.Ф. Гепатопротекция с использованием оксиметилурацила. В кн.: *Профессиональные и экологические риски в медицине труда и экологии человека. Пути решения проблемы от теории к практике. Материалы XVIII научно-практической конференции с международным участием «Гигиена, организация здравоохранения и профпатология» и семинара «Актуальные вопросы современной профпатологии»*. Новокузнецк; 2013.
- Якупова Т.Г., Каримов Д.О., Хуснутдинова Н.Ю., Репина Э.Ф., Валова Я.В., Байгильдин С.С. Профилактическое действие комплексных соединений оксиметилурацила на подострое токсическое повреждение печени акриламидом. *Медицина труда и экология человека*. 2023; (2): 166–76. <https://doi.org/10.24412/2411-3794-2023-10212> <https://elibrary.ru/jhaiis>
- Мышкин В.А., Репина Э.Ф., Бакиров А.Б., Абдрахманов И.Б., Мустафин А.Г., Гимадиева А.Р. Комплексное соединение 5-гидроксигидрокси-6-метилурацила с сукцинатом натрия и способ его получения. Патент РФ № 2475482; 2013.
- Мышкин В.А., Гимадиева А.Р., Репина Э.Ф., Мустафин А.Г., Бакиров А.Б., Абдрахманов И.Б. и др. Комплексное соединение 5-гидроксигидрокси-6-метилурацила с аскорбиновой кислотой, проявляющее антигипоксическую активность, и способ его получения. Патент РФ № 2612517; 2017.
- Репина Э.Ф., Гимадиева А.Р., Каримов Д.О., Кудояров Э.Р., Хуснутдинова Н.Ю., Тимашева Г.В. и др. Комплексное соединение 5-гидроксигидрокси-6-метилурацила с N-ацетилцистеином, проявляющее антигипоксическую активность, и способ его получения. Патент РФ № 2751632; 2021.
- Зобов В.В., Назаров Н.Г., Выштакалюк А.Б., Галяметдинова И.В., Семенов В.Э., Резник В.С. Эффективность влияния новых производных пиримидина на физическую работоспособность крыс в условиях выполнения теста «плавание до отказа». *Экология человека*. 2015; (1): 28–35. <https://elibrary.ru/tiagrg>
- Сосин Д.В., Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Парфенов Э.А. Влияние вещества пQ983 на энергетический обмен и потребление кислорода в условиях острой экзогенной гипоксии. *Экология человека*. 2015; (1): 21–7. <https://elibrary.ru/tiagqz>
- Батагов С.Я. Ацетилцистеин в лечении инфекций нижних дыхательных путей у взрослых. *Лечащий врач*. 2014; (10): 68–71. <https://elibrary.ru/sudvbl>

References

- Krein D.D.C., Devos R.J.B., Colla L.M., Reinehr C.O. Is Acrylamide really a food safety issue? *Nutr. Food Sci.* 2021; 51(5): 853–65. <https://doi.org/10.1108/nfs-09-2020-0341>
- WHO. Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some Industrial Chemicals. Lyon; 2014.
- 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)
- Wuethrich A., Haddad P.R., Quirino J.P. Zero net-flow in capillary electrophoresis using acrylamide based hydrogel. *Analyst*. 2014; 139(15): 3722–9. <https://doi.org/10.1039/c4an00557k>
- Wei T., Zhang D., Chen L. The kinetics study and reaction mechanism of acrylate grouting materials. *Bulg. Chem. Commun.* 2015; 47(D): 89–92.
- Lenze C.J., Peksa C.A., Sun W., Hoeger I.C., Salas C., Hubbe M.A. Intact and broken cellulose nanocrystals as model nanoparticles to promote dewatering and fine-particle retention during papermaking. *Cellulose*. 2016; 23(6): 3951–62. <https://doi.org/10.1007/s10570-016-1077-9>
- Pedersen M., Vryonidis E., Joensen A., Törnqvist M. Hemoglobin adducts of acrylamide in human blood — What has been done and what is next? *Food Chem. Toxicol.* 2022; 161: 112799. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112799>
- Pingot D., Pyrzowski K., Michałowicz J., Bukowska B. Toxicity of acrylamide and its metabolite — glycidamide. *Med. Pr.* 2013; 64(2): 259–71. (in Polish)
- Myshkin V.A., Bakirov A.B., Repina E.F., Gimadieva A.R. *Hepatoprotection Using Oxymethyluracil. Information and Methodological Letter [Gepatoproteksiya s primeneniem oksimetiluratsila. Informatsionno-metodicheskoe pis'mo]*. Ufa: Mir pechati; 2013. <https://elibrary.ru/wxzilz> (in Russian)

10. Repina E.F., Karimov D.O., Bakirov A.B., Gimadieva A.R., Valova Ya.V., Karimov D.D., et al. Analysis of changes in *CASP7* gene expression in rat kidneys under subacute acrylamide exposure and on the background of preventive correction. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*. 2023; (1): 130–8. <https://doi.org/10.24412/2411-3794-2023-10110> <https://elibrary.ru/awngkg> (in Russian)
11. 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)
12. Myshkin V.A., Bakirov A.B., Repina E.F. Hepatoprotection using oxymethyluracil. In: *Occupational and Environmental Risks in Occupational Medicine and Human Ecology. Ways to Solve the Problem from Theory to Practice. Materials of the XVIII Scientific and Practical Conference with International Participation «Hygiene, Healthcare Organization and Occupational Pathology» and the Seminar «Topical Issues of Modern Occupational Pathology» [Professional'nye i ekologicheskie riski v meditsine truda i ekologii cheloveka. Puti resheniya problemy ot teorii k praktike. Materialy XVIII nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Gigiena, organizatsiya zdavookhraneniya i prospatologii» i seminar «Aktual'nye voprosy sovremennoy prospatologii»]*. Novokuznetsk; 2013. (in Russian)
13. Yakupova T.G., Karimov D.O., Khusnutdinova N.Yu., Repina E.F., Valova Ya.V., Baygil'din S.S. Preventive effect of complex compounds of oxymethyluracil on subacute toxic liver damage by acrylamide. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*. 2023; (2): 166–76. <https://doi.org/10.24412/2411-3794-2023-10212> <https://elibrary.ru/jhaisi> (in Russian)
14. Myshkin V.A., Repina E.F., Bakirov A.B., Abdrakhmanov I.B., Mustafin A.G., Gimadieva A.R. Complex compound of 5-hydroxy-6-methyluracil with sodium succinate and method for its preparation. Patent RF №2475482; 2013. (in Russian)
15. Myshkin V.A., Gimadieva A.R., Repina E.F., Mustafin A.G., Bakirov A.B., Abdrakhmanov I.B., 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 Russian)
16. Repina E.F., Gimadieva A.R., Karimov D.O., Kudoyarov E.R., Khusnutdinova N.Yu., Timasheva G.V., 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. (in Russian)
17. Erkekoğlu P., Baydar T. Toxicity of acrylamide and evaluation of its exposure in baby foods. *Nutr. Res. Rev.* 2010; 23(2): 323–33. <https://doi.org/10.1017/s0954422410000211>
18. Yamamoto R., Yasuoka T., Matsushima J., Tsubouchi Y., Kanazashi H., Sakurai K., et al. Acute acrylamide poisoning with severe symptoms in a short time: a case report. *Int. J. Emerg. Med.* 2023; 16(1): 41. <https://doi.org/10.1186/s12245-023-00514-z>
19. Zobov V.V., Nazarov N.G., Vyshtakalyuk A.B., Galyametdinova I.V., Semenov V.E., Reznik V.S. The effectiveness of the influence of new pyrimidine derivatives on the physical performance of rats under the conditions of performing the «swimming to failure» test. *Ekologiya cheloveka*. 2015; (1): 28–35. <https://elibrary.ru/tiagrj> (in Russian)
20. Sosin D.V., Evseev A.V., Pravdivtsev V.A., Parfenov E.A. Influence of substance πQ1983 on energy metabolism and oxygen consumption during acute exogenous hypoxia. *Ekologiya cheloveka*. 2015; (1): 21–7. <https://elibrary.ru/tiaqgz> (in Russian)
21. 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)