

## BIOLOGICAL RESEARCH

УДК 616.3 (крім 616.31),[615.244+615.256.4]:547.461.3:616.36-002+616-092.9

DOI: 10.15587/2519-8025.2025.340567

**ДОСЛІДЖЕННЯ ПОТЕНЦІЙНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ  
НОВОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ ПОХІДНОГО ДИКАРБОНОВОЇ  
КИСЛОТИ В УМОВАХ ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ****А. Ю. Морозюк**

**The aim of the study** is to investigate changes in the level of C-reactive protein in the blood serum of rats under the conditions of carbon tetrachloride-induced hepatitis and its correction with a new agent based on a dicarboxylic acid derivative and a selenium-containing compound.

**Materials and methods.** The study was conducted on outbred white rats weighing 200–250 g in compliance with all principles of ethical treatment of animals. The model of toxic hepatitis was reproduced by subcutaneous administration of carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>) at a dose of 4.5 ml/kg b.w. (50% solution in oil) three times a week for a month. The animals were divided into groups: I – control, which was injected with a solvent (2% starch solution); II – rats with paracetamol-induced hepatitis; III – rats with hepatitis, which received a new agent based on a dicarboxylic acid derivative and a selenium-containing compound at a dose of 32 mg/kg b.w. to correct liver pathology. The content of C-reactive protein in the blood of animals was studied by enzyme-linked immunosorbent assay using the appropriate set of reagents according to the manufacturer's instructions.

**Results.** Significant changes in the level of C-reactive protein were recorded in animals from the induced hepatitis group compared to intact control animals, as well as structural changes in the liver tissue of animals with induced hepatitis compared to intact control animals. The use of the new agent for correction led to the normalization of indicators.

**Conclusions.** In the conditions of prolonged tetrachloromethane-induced hepatitis, a significant increase in the content of C-reactive protein in the serum of rats from the group "Hepatitis" compared to animals of intact control was recorded. The use of the new remedy based on the derivative of dicarboxylic acid and a selenium-containing compound for the correction of the pathology leads to a significant decrease in the level of C-reactive protein in animals' blood serum. It has been shown that the new derivative of dicarboxylic acid and selenium-containing compound in conditions of toxic hepatitis has a pleiotropic effect in the form of hepatoprotective, spermatomodulatory and anti-inflammatory activity

**Keywords:** new remedy, pleiotropic action, anti-inflammatory activity, induced hepatitis, C-reactive protein

**How to cite:**

Morozuk, A. (2025). Study of the potential anti-inflammatory properties of a new remedy based on a dicarboxylic acid derivative in the conditions of toxic hepatitis. ScienceRise: Biological Science, 2 (43), 4-8. <http://doi.org/10.15587/2519-8025.2025.340567>

© The Author(s) 2025

This is an open access article under the Creative Commons CC BY license

**1. Вступ**

Печінка є одним з найбільш уразливих органів в умовах будь-якого токсичного впливу. Вона являється центральним органом, в якому проходить більшість метаболічних процесів, таких як обмін білків, жирів, вуглеводів, ферментів, вітамінів; водний, мінеральний, пігментний обмін, секреція жовчі, детоксикація ксенобіотиків. Печінка забезпечує 1/7 частину від всієї енергії, що утворюється в організмі. Тому цілком зрозуміло, що будь-які ураження печінки не-

одмінно впливають на загальний стан організму та його окремі системи

Крім того, печінка відіграє важливу роль не лише у детоксикації шкідливих речовин в організмі, але й в формуванні неспецифічної імунної відповіді та у розвитку запальних процесів незалежно від їх причин. Зокрема, синтез одного з факторів запалення, С-реактивного білка, відбувається саме у печінці [1].

С-реактивний білок (СРБ) був вперше виявлений О. Avery в 1930 році в сироватці крові хворих на

пневмококову пневмонію [2]. Він належить до так званих білків гострої фази запалення, тобто до сукупності системних і локальних біохімічних субстанцій організму, які синтезуються у відповідь на різні запальні процеси, такі як мікробна інвазія, травма, опік, некроз [3]. Початок синтезу таких речовин є ознакою запальної диспротеїнемії, тобто змін концентрації білків плазми крові під впливом запальних або деструктивних процесів в організмі.

С-реактивний білок отримав свою назву через здатність вступати у реакцію преципітації з С-полісахаридом пневмококів, що є важливим механізмом захисту від інфекції на ранній стадії захворювання [4]. Його концентрація в сироватці крові залежить від інтенсивності патологічного процесу, тобто чим більше виражений останній, тим більше в кров надходить С-реактивного білка. СРБ активує реакцію імунної системи, впливає на всі ланки імунних реакцій [5, 6].

Варто відмітити, що деякі дослідження підтверджують наявність кореляції між рівнем С-реактивного білка та складності перебігу захворювання [7]. Тобто, чим більш глибоке ушкодження тканин, тим вищі рівні СРБ. Є повідомлення, що високі показники СРБ корелюють із найгіршим прогнозом при будь-якому захворюванні, де оцінювали цей параметр [8]. Підсумовуючи дані щодо зв'язку рівнів СРБ у крові з пошкодженням тканин, а не запаленням, встановлено, якщо рівень СРБ  $>50\text{--}100$  мкг/мл, це свідчить про пошкодження тканин, яке є настільки тяжким, що загрожує життю [9].

Враховуючи зазначене, ми вважали за доцільне провести визначення вмісту С-реактивного білка в сироватці крові щурів з індукованим токсичним гепатитом та корекція даної патології новим засобом на основі похідного дикарбонової кислоти та селеновмісної сполуки.

Однією з розповсюджених моделей гепатиту є тетрахлорметан-індукований гепатит. Один з провідних механізмів специфічної гепатотоксичної дії тетрахлорметану ( $\text{CCl}_4$ ) обумовлений впливом на клітини вільних радикалів  $\text{CCl}_3\cdot$  і  $\text{CCl}_3\text{O}_2\cdot$ , що утворюються при його метаболізмі в ендоплазматичному ретикулумі гепатоцитів за участі ензимів монооксигеназної системи, в першу чергу цитохрому  $\text{P}_{450}$ , які здатні окислювати мікросомальні ліпіди.

Ініціація ланцюгових реакцій ПОЛ та окисної модифікації білків (ОМБ) вільними радикалами призводить до структурної та функціональної перебудови біологічних мембран, компонентів гепатоцитів, підвищення їх проникності для іонів  $\text{H}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  з подальшим роз'єднанням окислювальних ланцюгів, ушкодженням ферментативних систем, розподілом протеїнів і навіть загибеллю клітин [10].

Для корекції патологій печінки, обумовлених різними факторами, в ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» розроблено інноваційний засіб на основі похідного дикарбонової кислоти – 3-(4,5-дигідротіа-зол-2-іл)амід цис-1,2,2-триметилциклопентан 1,3-дикарбонової кислоти та селеновмісної сполуки. Попередніми дослідженнями нами встановлена здатність нового засобу суттєво покращувати функціонально-метаболічний стан печінки, сприяти відновлен-

ню її ферментативної активності, детоксикаційної функції, антиоксидантного захисту та мікроструктури. Тому дослідження протизапальної активності за умов токсичного ураження печінки є доцільним, актуальним та спрямованим на розширення спектра плеїотропної дії нового засобу.

**Мета роботи:** дослідити зміни рівня С-реактивного білка в сироватці крові щурів в умовах тетрахлорметан-індукованого гепатиту та його корекції новим засобом на основі похідного дикарбонової кислоти та селеновмісної сполуки.

## 2. Матеріали та методи дослідження

Експерименти проведено на статевозрілих безпородних білих щурах-самцях масою 200–250 г. відповідно до «European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (CETS-123, Strasbourg, 1986)». Проведення експерименту узгоджено з Комісією з питань біоетики ДУ Інститут проблем ендокринної патології НАМН України (протокол від 28. 10. 2022 № 6). Тварин утримували в стандартних умовах виварію, які відповідають нормам GLP, на звичайному раціоні та вільному доступу до води.

Модель токсичного гепатиту відтворювали шляхом підшкірного введення тетрахлорметану ( $\text{CCl}_4$ ) в дозі 4,5 мл/кг м.т. (50% розчин на олії) тричі на тиждень впродовж місяця. Новий засіб на основі похідного дикарбонової кислоти та селеновмісної сполуки на 2% суспензії крохмалю вводили перорально щоденно в дозі 32 мг/кг м.т. протягом місяця. Тварин було поділено на групи: інтактний контроль, контроль-гепатит, щури з гепатитом, яким проводили корекцію за допомогою нового засобу [11].

Після завершення експерименту тварин неживлювали під легким ефірним наркозом. Вміст С-реактивного білка в крові тварин досліджували методом імуноферментного аналізу за допомогою відповідного набору реактивів за інструкцією виробника.

Для гістологічного дослідження зразки печінки фіксували у 10% розчині формаліну, зневоднювали у спиртах зростаючої міцності, занурювали у парафін. Мікротомовані зрізи фарбували гематоксиліном та еозином.

Перегляд мікропрепаратів проводили під світловим мікроскопом Granum, фотографування мікроскопічних зображень здійснювали цифровою відеокамерою Granum DCM 310. Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 2,4GHz за допомогою програми Tour View.

Статистичну обробку результатів проводили методами варіаційної статистики. Вірогідними вважали результати при  $p \leq 0,05$  та близькими до статистично значущих при  $0,05 < p \leq 0,1$  [12].

## 3. Результати та обговорення

В результаті проведених досліджень встановлено виразне підвищення рівня С-реактивного білка у тварин групи гепатит порівняно з інтактним контролем,  $420 \pm 18,72$  нг/мл проти  $266,8 \pm 14,01$  нг/мл ( $p \leq 0,05$ ). Отже, зміни вмісту С-реактивного білка у тварин групи «гепатит» свідчать про розвиток вираженого запального процесу в печінці під впливом то-

ксиканту. При цьому, ураження печінки не вплинуло навіть у довгостроковій перспективі на її здатність виробляти С-реактивний білок та загалом впливати на розвиток запальної диспротеїнемії. Тобто, навіть після довготривалого впливу на печінку тварин одного з найнебезпечніших гепатотоксикантів рівень С-реактивного білка та, ймовірно, інших білків гострої фази запалення залишалась достатньою для формування вираженої імунної відповіді.

Проведена корекція з використанням нового засобу на основі похідного дикарбонової кислоти та селеновмісної сполуки призвела до зниження вмісту С-реактивного білка в сироватці крові тварин групи «гепатит +новий засіб» до  $324,3 \pm 13,9$  нг/мл при

$266,8 \pm 14,01$  нг/мл в інтактному контролі ( $p \leq 0,05$ ), що може свідчити про ознаки протизапальної активності у досліджуваної сполуки, що підтверджено також гістологічними дослідженнями.

На мікропрепаратах гістоархітекtonіка печінкової паренхіми тварин інтактного контролю мала типову, характерну для щурів, картину. Часточковий малюнок тканини не чіткий, сполучнотканинні прошарки між часточками майже відсутні. Стан ендотелію термінальних гілок вени та артерії, інших кровоносних судин, епітелію жовчних протоків не змінено. Розмір, форма, межа клітин звичайні. Ядра гепатоцитів, в основному, нормохромні. Клітини Купфера (зірчасті ретикулоендотеліоцити) знаходилися у неактивному стані (рис. 1).

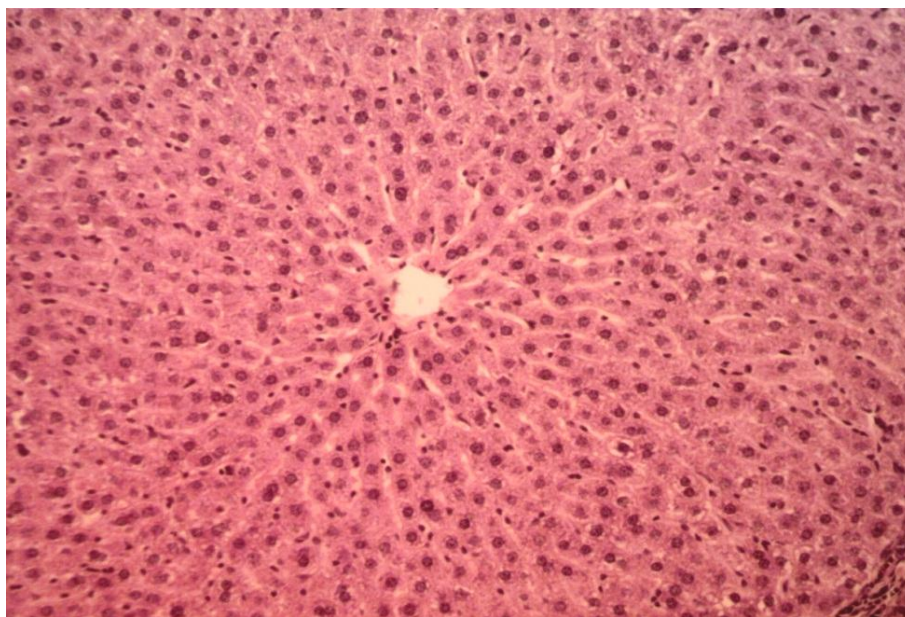


Рис. 1. Печінка інтактного щура. Нормальний стан гепатоцитів, синусоїдальних гемокапілярів. Гематоксилін-еозин.  $\times 250$

У тварин групи «гепатит» виявлені грубі зміни гістологічної структури печінки. У всіх щурів спостерігали ознаки жирової дегенерації паренхіми, яка поєднувалася з балонною дистрофією, некробіозом та набряком гепатоцитів, що відображало різке порушення обміну ліпідів, білка і виразну гідратацію клітин (рис. 2).

Після корекції новим засобом на основі похідного дикарбонової кислоти та селеновмісної сполуки у щурів спостерігали покращення стану тканини, збільшена кількість клітин з більш повноцінною морфологією.

Проліферації дуктул та дуктулярного епітелію не помічено (рис. 3).

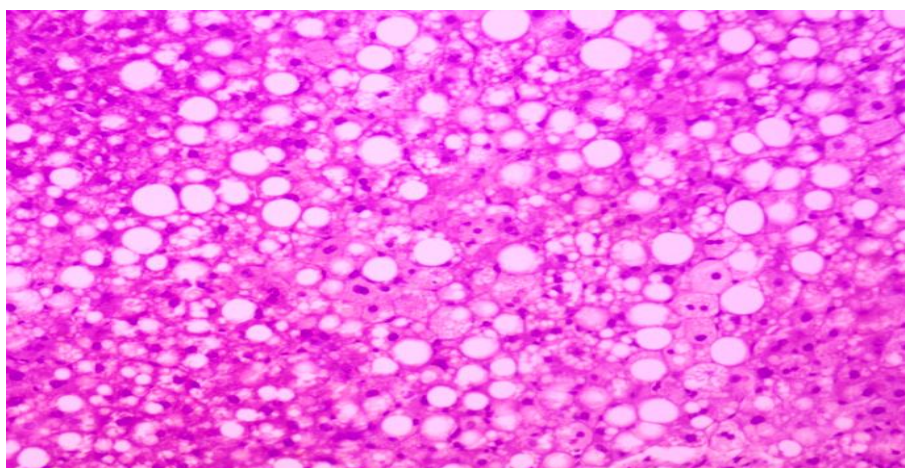


Рис. 2. Печінка щурів з індукованим гепатитом. Виразне порушення балкового рисунку, Гематоксилін-еозин.  $\times 200$

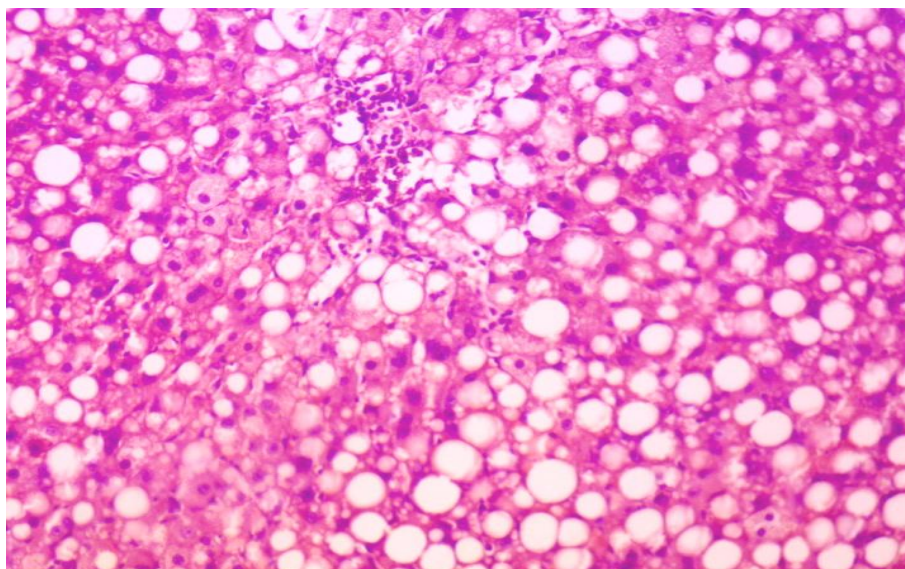


Рис. 3. Печінка щурів після корекції новим засобом: різна виразність жирової дистрофії гепатоцитів, вогнищева круглоклітинна інфільтрація; наявність більш морфологічно повноцінних гепатоцитів. Гематоксилін-еозин.  $\times 200$

Отже, проведені дослідження доводять, що новий засіб на основі похідного дикарбонової кислоти та селеновмісної сполуки поряд з гепатопротекторною та сперматостимулюючою дією проявляє ознаки протизапальної активності в умовах токсичного гепатиту.

**Обмеження дослідження.** Можливість проведення досліджень обмежена соціально-політичним станом в країні, відсутністю методологічних можливостей для широкого дослідження рівня прозапальних цитокінів та інших прозапальних маркерів.

**Перспективи подальших досліджень.** Новий засіб на основі похідного дикарбонової кислоти та селеновмісної сполуки є перспективним для подальшого дослідження в умовах інших видів індукованого гепатиту та проведення клінічних досліджень, оскільки проявляє значну ефективність при корекції коморбідних патологій, здатен підвищувати комплаєнтність пацієнта, безпечний при тривалому використанні.

#### 4. Висновки

1. В умовах тривалого тетрахлорметан-індукованого гепатиту зафіксовано значуще підвищення вмісту С-реактивного білка в сироватці крові щурів з групи «гепатит» порівняно з тваринами інтактного контролю.

2. Застосування нового засобу на основі похідного дикарбонової кислоти та селеновмісної сполуки для корекції патології призводить до значущого зниження рівня С-реактивного білка в сироватці крові тварин.

3. Показано, що новий засіб на основі похідного дикарбонової кислоти та селеновмісної сполуки в умовах токсичного гепатиту проявляє плейотропну дію у вигляді гепатопротекторної, сперматомодулюючої та протизапальної активності.

#### Конфлікт інтересів

Автори декларують, що не мають конфліктів щодо даного дослідження, в тому числі фінансового, особистого характеру, автора чи іншого характеру, що мог би вплинути на дослідження та його результати, представлені в даній статті.

#### Фінансування

Дослідження проводилося без фінансової підтримки.

#### Доступність даних

Дані будуть надані за обґрунтованим запитом.

#### Використання засобів штучного інтелекту

Автори підтверджують, що не використовували технології штучного інтелекту при створенні представленої роботи.

#### Література

1. Росток, Л. М., Сітка, А. Д., Рейті, Г. Е., Бернада, В. В. (2022). Біохімія печінки. Ужгород: ДВНЗ «УжНУ», 59. Available at: <https://dSPACE.uzhnu.edu.ua/server/api/core/bitstreams/268ee9f2-7050-4915-a284-087dd20b01b1/content>
2. Бутов, Д. О., Шевченко, О. С., Степаненко, Г. Л. (2015). Асоціація поліморфізмів генів гострофазових показників у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень. Інфекційні хвороби, 4, 51–53. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2015.4.5518>
3. Клименко, М. О., Шелест, М. О. (2013). С-реактивный белок как маркер перебігу хронічних запальних захворювань. Медицина сьогодні і завтра, 1, 76–80. Available at: <https://msz.knmu.edu.ua/article/download/179/166>
4. Levinson, T., Wasserman, A. (2022). C-Reactive Protein Velocity (CRPv) as a New Biomarker for the Early Detection of Acute Infection/Inflammation. International Journal of Molecular Sciences, 23 (15), 8100. <https://doi.org/10.3390/ijms23158100>
5. Puthucherry, Z., Tadić, J.-M., Patel, J. J. (2021). C-reactive protein in immunometabolism: spared from ‘paying the piper.’ Intensive Care Medicine, 48 (1), 103–105. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06586-w>
6. Ullah, N., Wu, Y. (2022). Regulation of Conformational Changes in C-reactive Protein Alters its Bioactivity. Cell Biochemistry and Biophysics, 80 (4), 595–608. <https://doi.org/10.1007/s12013-022-01089-x>

7. McFadyen, J. D., Kiefer, J., Braig, D., Loseff-Silver, J., Potempa, L. A., Eisenhardt, S. U., Peter, K. (2018). Dissociation of C-Reactive Protein Localizes and Amplifies Inflammation: Evidence for a Direct Biological Role of C-Reactive Protein and Its Conformational Changes. *Frontiers in Immunology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01351>
8. Oh, J., Teoh, H., Leiter, L. A. (2011). Should C-Reactive Protein Be a Target of Therapy? *Diabetes Care*, 34 (2), S155–S160. <https://doi.org/10.2337/dc11-s211>
9. Herwald, H., Egesten, A. (2021). C-Reactive Protein: More than a Biomarker. *Journal of Innate Immunity*, 13 (5), 257–258. <https://doi.org/10.1159/000519091>
10. Weber, L. W. D., Boll, M., Stampfl, A. (2003). Hepatotoxicity and Mechanism of Action of Haloalkanes: Carbon Tetrachloride as a Toxicological Model. *Critical Reviews in Toxicology*, 33 (2), 105–136. <https://doi.org/10.1080/713611034>
11. Стефанов, А. В. (2002). Доклинические исследования лекарственных средств. Киев: Авиценна, 568. Available at: <https://dspace.vnmua.edu.ua/bitstream/handle/123456789/1363/Доклинические%20исследования%20лекарственных%20средств.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
12. Атраментова, Л. А., Утевская, О. М. (2008). Статистические методы в биологии. Горловка: Вид-во Ліхтар, 248.

*Received 23.08.2025*

*Received in revised form 16.09.2025*

*Accepted 26.09.2025*

*Published 03.10.2025*

**Анастасія Юрійвна Морозюк**, аспірант, молодший науковий співробітник, лабораторія токсикології та гігієнічного регламентування лікарських засобів, Державна установа "Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського Національної академії медичних наук України", вул. Алчевських, 10, м. Харків, Україна, 61002

**E-mail:** [essirejn@gmail.com](mailto:essirejn@gmail.com)