

Оригинальная статья

УДК 591.8+615.275.4

<https://doi.org/10.26907/2542-064X.2025.2.276-296>**Ксимедон и его конъюгат с L-аскорбиновой кислотой при лечении экспериментально вызванного фиброза печени крыс****Г.П. Беляев** ✉, **А.Б. Выштакалюк**, **А.А. Парфенов**, **И.В. Галяметдинова**,
В.Э. Семенов, **В.В. Зобов***Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, г. Казань, Россия*✉ gregoir4@gmail.com**Аннотация**

Работа посвящена оценке антифиброзных свойств производного пиримидина ксимедона (1,2-дигидро-4,6-диметил-1-(2-гидроксиэтил)-пиримидин-2-она) и его конъюгата с L-аскорбиновой кислотой при лечении экспериментального фиброза печени крыс. Фиброз печени моделировали у самок крыс линии Wistar путем перорального введения 5 %-ного масляного раствора CCl_4 в дозе 2 мл/кг два раза в неделю и 5 %-ного этанола через поилки при постоянном доступе на протяжении 8 недель. Затем введение токсикантов отменяли и проводили лечение фиброза ксимедоном в дозе 0.24 мг/кг или его конъюгатом с L-аскорбиновой кислотой в эквимольной дозе 0.5 мг/кг в течение двух или четырех недель. Затем, используя методы окраски гематоксилин–эозином и по Ван-Гизону, проводили гистологическую оценку ткани печени, а также биохимических сывороточных показателей состояния печени. Кроме того, с помощью мультиплексного иммуноферментного анализа MagPlex рассмотрен цитокиновый профиль печени и сыворотки крови, а также выявлен уровень циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в печени по данным вестерн-блот-анализа. Показано, что лечение фиброза печени конъюгатом ксимедона с L-аскорбиновой кислотой в течение двух недель способствует более выраженному разрешению фиброза за счет уменьшения площади коллагеновых волокон в ткани печени крыс. Кроме того, конъюгат ксимедона с L-аскорбиновой кислотой приводит к нормализации биохимических показателей крови, маркеров цитокинового профиля, а также уровня ЦОГ-2 по сравнению с группой, получавшей только ксимедон, и контрольной группой.

Ключевые слова: производные пиримидина, ксимедон, фиброз, воспаление, цитокины, циклооксигеназа-2.

Заключение Комитета по этике. Протокол исследования одобрен Комиссией по Биоэтике ФИЦ КазНЦ РАН (Протокол № 24/1 от 4 октября 2024 года).

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр Российской академии наук».

Для цитирования: Беляев Г.П., Выштакалюк А.Б., Парфенов А.А., Галяметдинова И.В., Семенов В.Э., Зобов В.В. Ксимедон и его конъюгат с L-аскорбиновой кислотой при лечении экспериментально вызванного фиброза печени крыс // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. 2025. Т. 167, кн. 2. С. 276–296. <https://doi.org/10.26907/2542-064X.2025.2.276-296>.

Original article

<https://doi.org/10.26907/2542-064X.2025.2.276-296>

Xymedon and its conjugate with L-ascorbic acid for treating experimentally induced liver fibrosis in rats

G.P. Belyaev ✉, **A.B. Vyshtakalyuk**, **A.A. Parfenov**, **I.V. Galyametdinova**,
V.E. Semenov, **V.V. Zobov**

*Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center
of the Russian Academy of Sciences, Kazan, Russia*

✉ gregoir4@gmail.com

Abstract

This study evaluates the antifibrotic properties of Xymedon, a pyrimidine derivative (1,2-dihydro-4,6-dimethyl-1-(2-hydroxyethyl)-pyrimidin-2-one), and its conjugate with L-ascorbic acid in a rat model of experimental liver fibrosis. Liver fibrosis was induced in female Wistar rats by oral administration of 5 % oil solution of CCl₄ at a dose of 2 mL/kg twice weekly and 5 % ethanol in drinking water with constant access for 8 weeks. After discontinuing the administration of toxicants, the rats were treated with Xymedon at a dose of 0.24 mg/kg and its conjugate with L-ascorbic acid at an equimolar dose of 0.5 mg/kg for 2 or 4 weeks. Histological evaluation of the liver tissue was performed using hematoxylin–eosin and Van Gieson’s staining. Serum biochemical indicators of liver function were determined. Additionally, the cytokine profile of the liver tissue and serum was examined using the MagPix multiplex immunoassay, and liver COX-2 levels were measured by western blot analysis. The findings demonstrate that the treatment with the conjugate of Xymedon with L-ascorbic acid for 2 weeks significantly promoted fibrosis resolution by reducing the area of collagen fibers in the liver tissue of rats. This treatment also resulted in a more pronounced normalization of blood biochemical parameters, cytokine profile markers, and COX-2 levels compared to Xymedon alone and the untreated control group.

Keywords: pyrimidine derivatives, Xymedon, fibrosis, inflammation, cytokines, cyclooxygenase-2

Institutional Review Board Statement. The animal study protocol was approved by the Bioethics Committee of the FRC Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences (protocol code 24/1 dated October 4, 2024).

Acknowledgments. This study was performed as part of the state assignment to the FRC Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences.

For citation: Belyaev G.P., Vyshtakalyuk A.B., Parfenov A.A., Galyametdinova I.V., Semenov V.E., Zobov V.V. Xymedon and its conjugate with L-ascorbic acid for treating experimentally induced liver fibrosis in rats. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki*, 2025, vol. 167, no. 2, pp. 276–296. <https://doi.org/10.26907/2542-064X.2025.2.276-296>. (In Russian)

Введение

Фиброз печени является патологическим состоянием, при котором нормальная ткань печени замещается соединительнотканными волокнами, в том числе коллагеном, что приводит к образованию рубца и дисфункции органа. Развитие фиброза связано с хроническим воспалением и повреждением ткани печени, которое может быть вызвано различными причинами. Прогрессирование фиброза приводит к развитию смертельно опасного цирроза. Цирроз печени, в свою очередь, является основной причиной трансплантации печени в мире. На сегодняшний день не существует эффективных антифиброзных препаратов, которые могли бы не только предотвращать, но и обращать фибротические изменения [1–3].

Одним из ключевых факторов развития фиброза является хроническое воспаление, которое приводит к активации звездчатых клеток печени и образованию избыточного количества волокон внеклеточного матрикса. Поэтому поиск соединений, которые могли бы воздействовать на клеточные сигнальные пути, участвующие в воспалении и ремоделировании фиброза тканей, является актуальной задачей [4, 5].

Исследование посвящено оценке антифиброзной активности производных пиримидина ксимедона (1,2-дигидро-4,6-диметил-1-(2-гидроксиэтил)-пиримидин-2-она) и его конъюгата с *L*-аскорбиновой кислотой при лечении фиброза печени крыс, индуцированного воздействием CCl_4 и этанола. Четыреххлористый углерод (CCl_4) является широко используемым гепатотоксином для моделирования фиброза печени [6, 7]. Производные пиримидина могут рассматриваться в качестве перспективных соединений для создания новых антифиброзных препаратов, так как они обладают разнообразной фармакологической активностью, включая противовоспалительную, антиоксидантную, противовирусную [8]. Эти свойства особенно важны для лечения фиброза, поскольку данный процесс включает хроническое воспаление и окислительный стресс.

В предыдущем исследовании [9] показано, что ксимедон и его конъюгат с *L*-аскорбиновой кислотой при профилактическом введении на фоне воздействия токсикантов предотвращают развитие экспериментально вызванного токсического фиброза печени крыс. Однако неизвестен механизм антифиброзного действия этих соединений, а также не ясно, способны ли они снижать выраженность признаков развития фиброза при лечении. Таким образом, целью данного исследования является оценка антифиброзных свойств ксимедона и его конъюгата с *L*-аскорбиновой кислотой при лечении экспериментального фиброза печени крыс, а также их влияния на молекулярные маркеры воспаления.

1. Материалы и методы

1.1. Соединения. Ксимедон (1,2-дигидро-4,6-диметил-1-(2-гидроксиэтил)-пиримидин-2-он) и его конъюгат с *L*-аскорбиновой кислотой (рис. 1) синтезированы по описанным ранее методикам [10, 11].

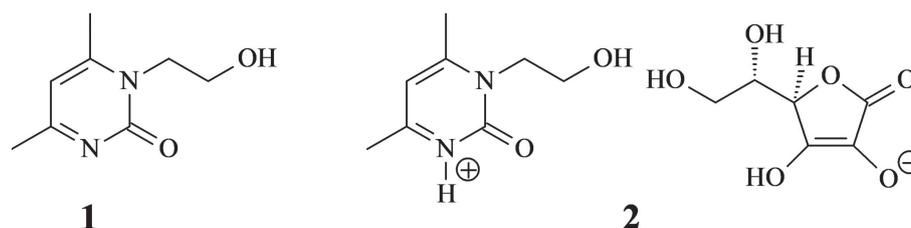


Рис. 1. Структурные формулы ксимедона (1) и его конъюгата с *L*-аскорбиновой кислотой (2)

Fig. 1. Structural formulas of Xymedon (1) and its conjugate with *L*-ascorbic acid (2)

1.2. Животные. Эксперимент проводился на 48 взрослых самках крыс линии Wistar массой 220–280 г, полученных из НПП «Питомник лабораторных животных» ФИБХ РАН (Пушино, Россия). Животных содержали в соответствии с положениями руководства по доклиническим испытаниям под редакцией А.Н. Миронова [12] в стандартных условиях вивария с 12-часовым световым днем и неограниченным доступом к еде и воде. Кормление осуществляли стандартным гранулированным кормом для грызунов.

1.3. Схема эксперимента. Сначала крысы были случайным образом поделены на две группы: интактная группа ($n = 6$) и группа крыс, у которых моделировали фиброз ($n = 42$). Фиброз моделировали в течение 8 недель введением CCl_4 и этанола по следующей схеме: 5 %-ный масляный раствор CCl_4 в дозе 2 мл/кг вводили животным перорально 2 раза в неделю. Для потенцирования действия CCl_4 в течение 8 недель крысам давали 5 %-ный водный раствор этилового спирта через поилки при свободном доступе. На 9-й неделе крысам, у которых моделировали фиброз, отменяли введение CCl_4 и этанола, после чего разделяли их случайным образом на три аналогичные группы по 12 крыс в каждой (контрольная и две испытываемые группы) и в двух группах осуществляли внутрибрюшинное введение тестируемых веществ для лечения фиброза в течение двух или четырех недель. Контрольной группе вводили физиологический раствор в количестве 1 мл/кг, особям остальных двух групп вводили ксимедон или его конъюгат с L-аскорбиновой кислотой в дозах 0.24 и 0.5 мг/кг соответственно, разбавляя их физиологическим раствором непосредственно перед введением. Объем вводимых растворов составлял 1 мл/кг, а дозы соединений были установлены в ходе предыдущего исследования [9]. Интактную группу не подвергали воздействию на протяжении всего опыта.

Для контроля используемой модели фиброза сразу после воздействия в течение 2 месяцев CCl_4 и этанола отбирали биоматериал, выводя из опыта часть крыс ($n = 6$). По окончании введения веществ, животных подвергали эвтаназии изофлураном и проводили забор материала по прошествии двух и четырех недель лечения фиброза.

1.4. Оценка массового коэффициента печени. Относительный показатель массового коэффициента печени выражали как соотношение массы печени к массе тела крысы, выраженное в процентах. Изменение физиологических параметров массы тела и органов является показателем общего состояния животного в эксперименте. Кроме того, известно [13], что при CCl_4 -индуцированном повреждении печени происходит увеличение абсолютной и относительной массы печени крыс в результате развития гидropической дистрофии, «набухания» гепатоцитов или накопления в них липидных включений.

1.5. Гистологический анализ. Образцы печени для гистологического анализа фиксировали в 10 %-ном забуференном формалине в течение суток и подготавливали по стандартным гистологическим методикам. Срезы печени толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилин–эозином и пикрофуксином по методу Ван-Гизона. Морфометрический анализ срезов печени проводили на прямом световом микроскопе Nikon H550S (Nikon, Япония) с программным обеспечением NIS-Elements Basic Research. Определяли площадь коллагена в % (% фиброзных изменений) как соотношение площади коллагена к общей площади среза ткани печени с использованием методов анализа цифровых изображений, как описано в работе [9].

1.6. Биохимический анализ крови. Кровь отбирали в пробирки с активатором свертывания (SiO_2) (ООО «МиниМед», Россия), затем, спустя 15–30 минут, проводили центри-

фугирование при 1800 g и +4 °C в течение 20 мин на центрифуге LMC-4200R (BioSan, Латвия) для получения сыворотки. С помощью автоматического биохимического анализатора АРД 200 («АРД», Россия) и готовых наборов реагентов (АО «Диакон-ДС», Россия) определяли такие сывороточные показатели состояния печени, как аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), щелочная фосфатаза (ЩФ), холестерин и глюкоза.

1.7. Оценка молекулярных маркеров воспаления. В сыворотке крови и гомогенатах печени определяли маркеры воспалительного процесса с помощью мультиплексного иммуноферментного анализа MagPix, а также вестерн-блот-анализа. Сыворотку крови получали согласно методике в разделе 1.6. Гомогенаты ткани печени крыс готовили путем лизирования 50 мг образцов ткани печени в соответствии с протоколом набора MicroRotofor Lysis Kit (BioRad, США), с добавлением ингибиторов протеаз Protease Inhibitor Cocktail (Sigma-Aldrich, США). Затем определяли содержание общего белка по методу Брэдфорда с использованием Quick Start Bradford Protein Assay Kit (BioRad, США) и микропланшетного спектрофотометра Epoch (BioTech, США).

Мультиплексный иммуноферментный анализ осуществлялся с помощью набора MILLIPLEX MAP Rat Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel (MerkMillipore, США) на мультиплексном анализаторе MagPix Luminex (MerkMillipore, США) в соответствии с инструкцией производителя. Образцы гомогенатов печени и сыворотки для анализа выравнивали по уровню белка (150 мкг/мл). Проводили оценку показателей воспалительного процесса в гомогенатах печени и сыворотке крови крыс, в частности, фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерлейкинов (IL-1 α , IL-2, IL-12 (p70)) и фактора роста фибробластов 2 (FGF-2).

В случае вестерн-блот-анализа проводили фракционирование белков гомогената печени при помощи денатурирующего электрофореза в 12.5 %-ном полиакриламидном геле. В каждую лунку геля вносили по 50 мкг белка. После электрофореза белок переносили на PVDF-мембрану (BioRad, США), которую блокировали в буферном растворе TBS/T (20 mM Трис-НCl (pH 7.6), 138 mM NaCl, 0.1 % Tween 20) с 5 %-ным обезжиренным сухим молоком. Далее мембрану окрашивали в течение 12 ч при +4 °C раствором моноклональных первичных антител кролика против циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) (SAB5500087, Sigma-Aldrich, США) и β -актина (ZRB1312, Sigma-Aldrich, США) в разбавлении 1 : 1000. Затем мембрану окрашивали в течение 1.5 ч поликлональными вторичными антителами козы против иммуноглобулина кролика, конъюгированными пероксидазой хрена (A0545, Sigma-Aldrich, США) в разбавлении 1 : 10000. Иммуноблот проявляли с помощью коммерческого набора Clarity Western ECL Substrate (BioRad, США), регистрировали при помощи системы визуализации ChemiDoc Imaging Systems (BioRad, США) и анализировали изображения в программе Image Lab Touch Software (BioRad, США).

1.8. Статистический анализ. Результаты исследований представляли в виде среднего значения \pm ошибка среднего, а также в виде медианы с 25–75 квартилем в зависимости от типа распределения данных. Нормальное распределение определяли по критерию Колмогорова – Смирнова. В случае нормального распределения для статистического анализа полученных данных использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с апостериорным критерием Тьюки. При отсутствии нормального распределения для анализа данных использовали непараметрический критерий Краскела – Уоллиса и попарное сравнение по

тесту Манна – Уитни с поправкой Бонферрони для множественного сравнения [14]. При этом уровень значимости $p \leq 0.05$ считали статистически достоверным. Используемые статистические тесты представлены в тексте статьи в подрисуночных подписях. Статистический анализ проводили в программе Past 4.17.

2. Результаты

2.1. Оценка массового коэффициента печени. В процессе моделирования фиброза печени воздействием CCl_4 и этанола наблюдался естественный прирост массы тела крыс в среднем на 11 %. При этом массовый коэффициент печени значимо ($p = 0.02$) увеличился на 37.5 % относительно значения для интактной группы животных (рис. 2).

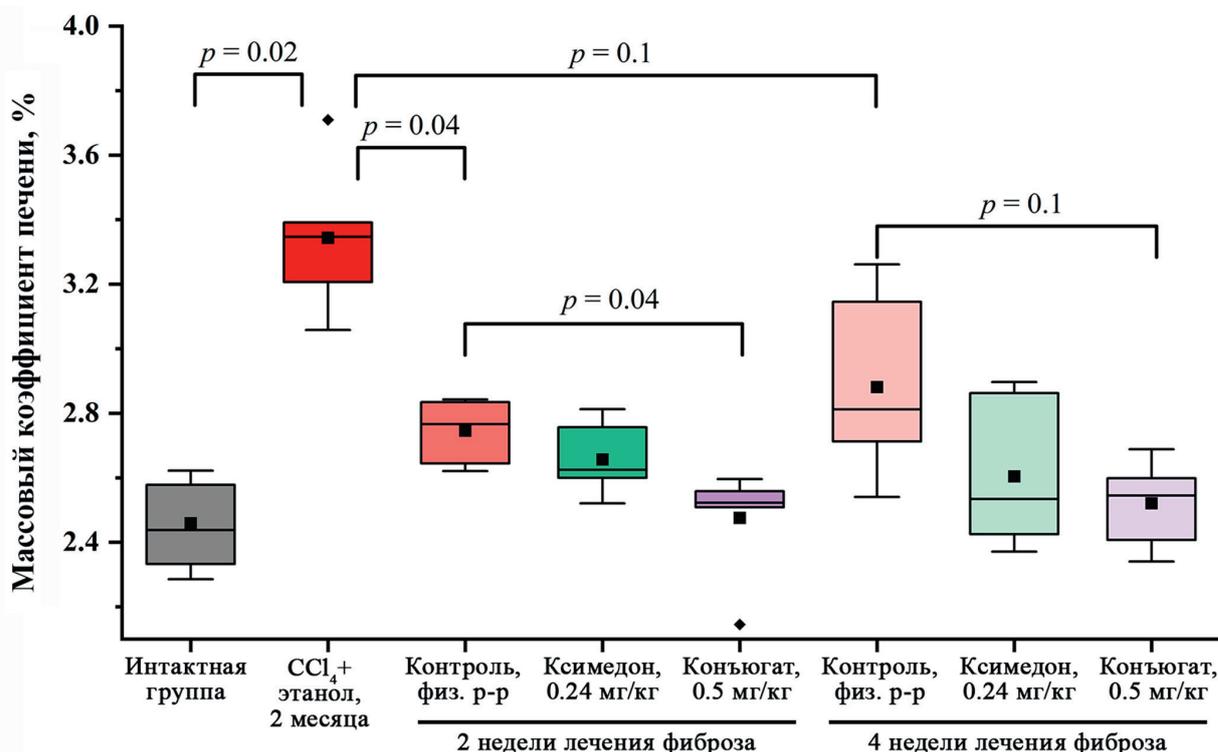


Рис. 2. Изменение массового коэффициента печени крыс спустя 2 и 4 недели лечения фиброза ксимедоном и его конъюгатом с *L*-аскорбиновой кислотой. Уровни значимости определены с помощью критерия Манна – Уитни с поправкой Бонферрони

Fig. 2. Changes in the liver mass ratio of rats after 2 and 4 weeks of fibrosis treatment with Xymedon and its conjugate with *L*-ascorbic acid. Significance levels are based on the Mann–Whitney test with Bonferroni correction

Через две недели после отмены воздействия CCl_4 и этанола в контрольной группе происходило значимое ($p = 0.035$) снижение массового коэффициента печени на 15.2 % по сравнению с группой моделирования фиброза (рис. 2). В группах животных, получавших лечение, введение ксимедона недостоверно снижало массовый коэффициент печени на 7.1 % ($p = 0.63$), а введение его конъюгата с *L*-аскорбиновой кислотой значимо уменьшало массовый коэффициент печени на 10.7 % ($p = 0.036$) по сравнению с контрольной группой. По прошествии четырех недель лечения фиброза в опытных группах наблюдались сходные результаты (рис. 2).

2.2. Гистопатологический анализ. Общая морфология ткани печени оценена с помощью окраски гематоксилин–эозином. В интактной группе животных наблюдали нормаль-

ную архитектуру ткани печени. В результате моделирования фиброза печени путем воздействия CCl_4 и этанола в ткани печени крыс были выявлены очаги гепатоцеллюлярного повреждения, баллонная и гидропическая дистрофия (рис. 3).

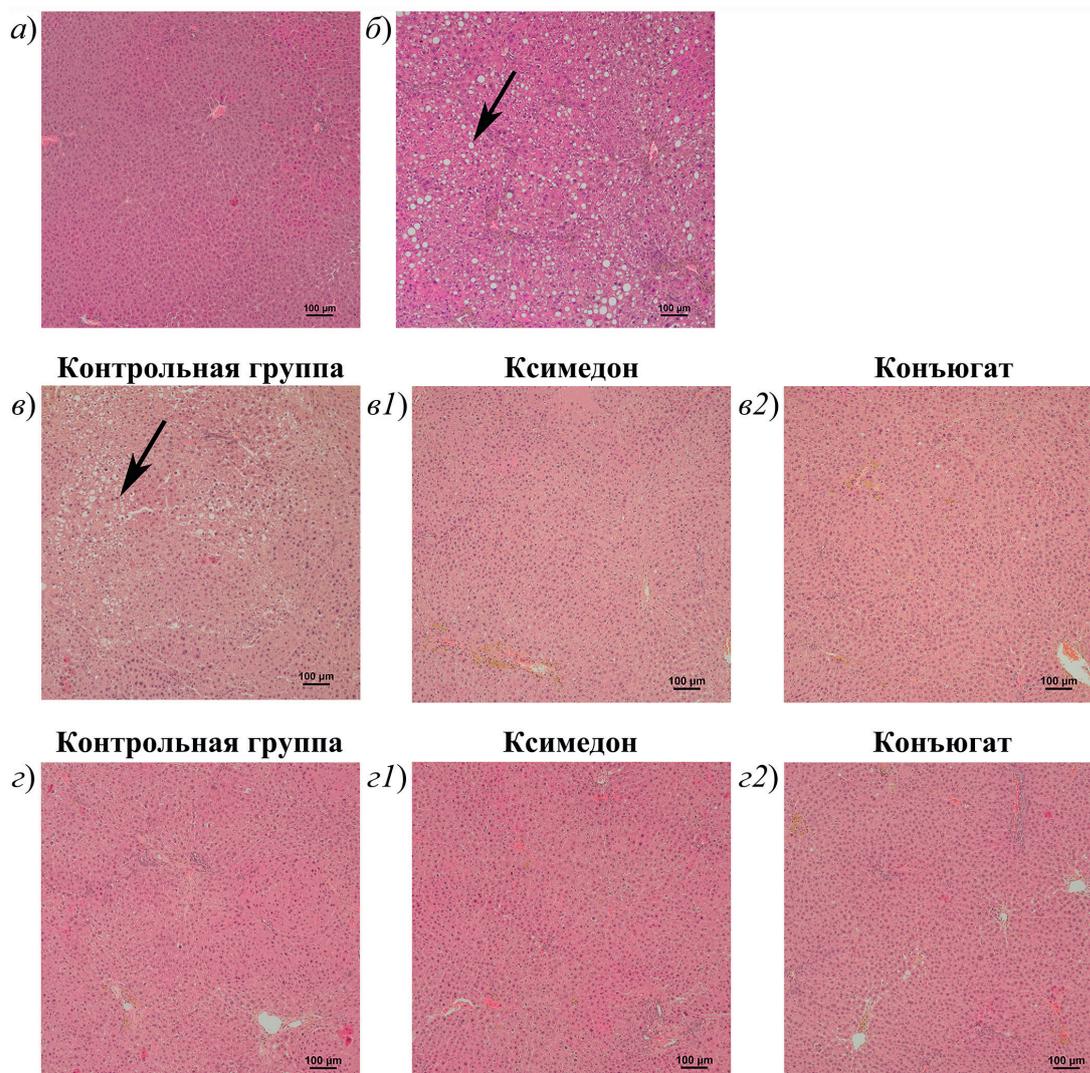


Рис. 3. Репрезентативные микрофотографии ткани печени крыс интактной группы (а), после 2 месяцев моделирования фиброза (б), а также спустя 2 (в–в2) и 4 недели (г–г2) лечения фиброза ксимедоном (в1 и г1) и его конъюгатом с L-аскорбиновой кислотой (в2 и г2) относительно контрольной группы (в и г для 2 и 4 недель лечения соответственно). Окраска гематоксилин–эозином. Увеличение 150×, масштаб 100 мкм. Стрелкой показаны гепатоцеллюлярные повреждения

Fig. 3. Representative micrographs of the rat liver tissue from the intact group (a), after 2 months of fibrosis modeling (b), as well as after 2 (c–c2) and 4 (d–d2) weeks of fibrosis treatment with Xymedon (c1 and d1) and its conjugate with L-ascorbic acid (c2 and d2) versus the control group (c and d for 2 and 4 weeks of treatment, respectively). Hematoxylin–eosin staining. Magnification 150×, scale 100 μm. Hepatocellular damage is indicated by an arrow

Спустя две недели после отмены воздействия CCl_4 и этанола в контрольной группе ткань печени оставалась поврежденной, были заметны обширные очаги гепатоцеллюлярных дистрофий и некроза. Полное восстановление архитектуры ткани печени в контрольной группе до состояния в интактной группе достигалось только спустя четыре недели после отмены воздействия. При лечении ксимедоном или его конъюгатом с L-аскорбиновой кислотой уже

спустя две недели происходило заметное восстановление структуры ткани печени, что говорит о более быстрой регенерации. В ткани печени были выявлены лишь единичные случаи жирового перерождения клеток – стеатоза, а некротические повреждения отсутствовали. Спустя четыре недели лечения фиброза после отмены воздействия CCl_4 и этанола в опытных группах наблюдалось полное восстановление архитектуры ткани печени (рис. 3).

Основным маркером развития фиброза печени является наличие сверхотложения волокон коллагена в межклеточном пространстве. В результате моделирования фиброза печени путем воздействия CCl_4 и этанола происходило значимое ($p < 0.0001$) увеличение площади коллагеновых волокон в 3.5 раза по сравнению с интактной группой (рис. 4 и 5).

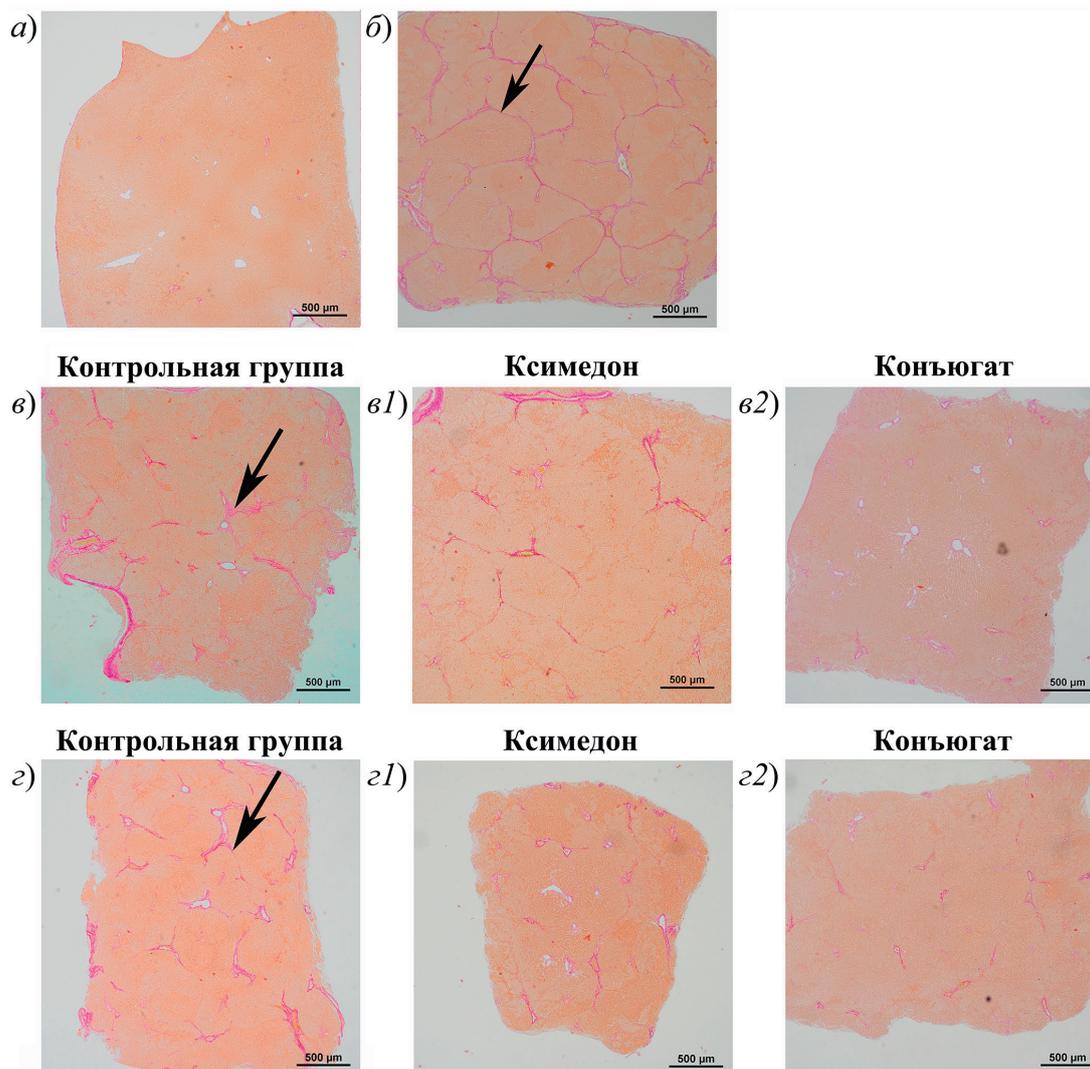


Рис. 4. Репрезентативные микрофотографии ткани печени крыс интактной группы (а), после 2 месяцев моделирования фиброза (б), а также спустя 2 (в–в2) и 4 недели (г–г2) лечения фиброза ксимедоном (в1 и г1) и его конъюгатом с L-аскорбиновой кислотой (в2 и г2) относительно контрольной группы (в и г для 2 и 4 недель лечения соответственно). Окраска по методу Ван-Гизона. Увеличение 60×, масштаб 500 мкм. Стрелкой показаны волокна коллагена

Fig. 4. Representative micrographs of the rat liver tissue from the intact group (a), after 2 months of fibrosis modeling (b), as well as after 2 (c–c2) and 4 (d–d2) weeks of fibrosis treatment with Xymedon (c1 and d1) and its conjugate with L-ascorbic acid (c2 and d2) versus the control group (c and d for 2 and 4 weeks of treatment, respectively). Van Gieson's staining. Magnification 60×, scale 500 μm. Collagen fibers are indicated by an arrow

Спустя две недели после отмены воздействия CCl_4 и этанола в контрольной группе происходила деградация волокон коллагена и сокращение его площади до некоторого хронического значения, превышающего показатели интактной группы в 2.7 раза ($p < 0.0001$). Схожее значение площади коллагеновых волокон сохранялось и спустя четыре недели после отмены воздействия, что свидетельствует лишь о частичном восстановлении ткани печени в течение первых двух недель (рис. 5).

Лечение фиброза ксимедоном в течение двух недель не ускорило уменьшение площади коллагеновых волокон в ткани печени крыс. Однако введение конъюгата ксимедона с L-аскорбиновой кислотой за тот же период привело к значительному ($p < 0.0001$) снижению площади коллагена в ткани печени на 37.0 % по сравнению с группой, получавшей ксимедон, и контрольной группой. Спустя четыре недели лечения фиброза после отмены воздействия CCl_4 и этанола наблюдалась сходная картина (рис. 5).

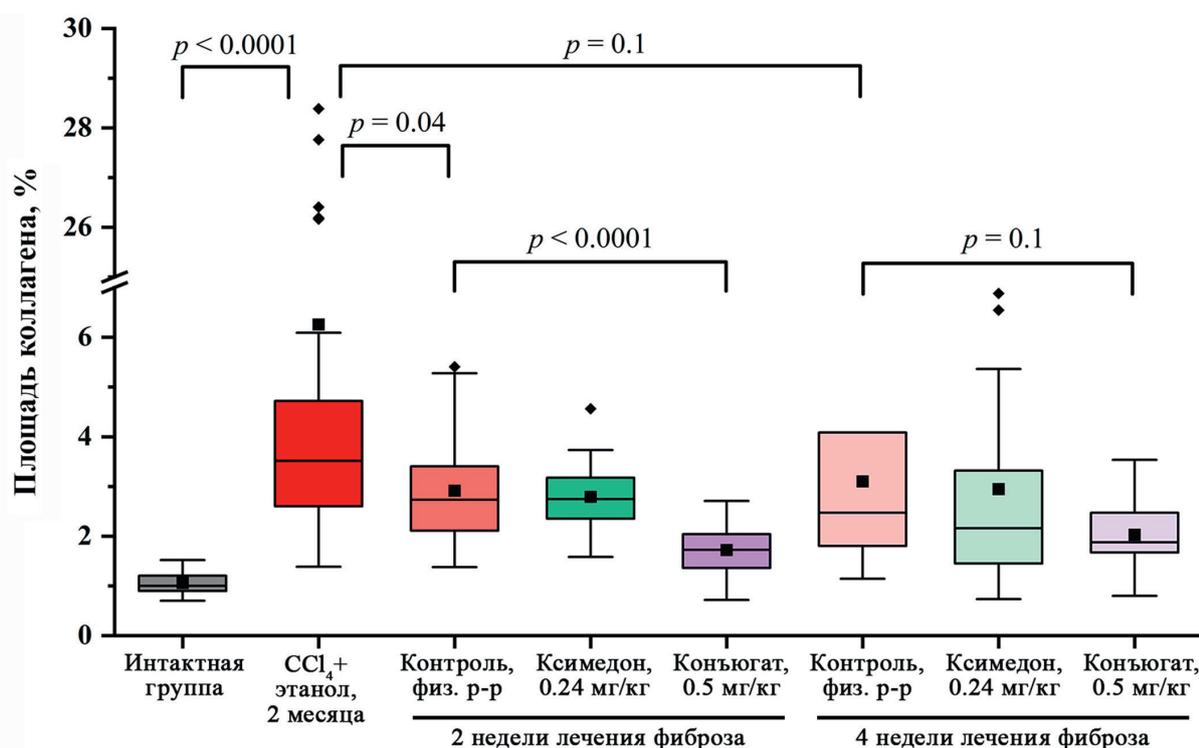


Рис. 5. Площадь коллагена в ткани печени крыс интактной группы, после 2 месяцев моделирования фиброза, а также спустя 2 и 4 недели лечения фиброза ксимедоном и его конъюгатом с L-аскорбиновой кислотой. Уровни значимости определены с помощью критерия Манна – Уитни с поправкой Бонферрони

Fig. 5. Collagen area in the rat liver tissue from the intact group, after 2 months of fibrosis modeling, as well as after 2 and 4 weeks of fibrosis treatment with Xymedon and its conjugate with L-ascorbic acid. Significance levels are based on the Mann–Whitney test with Bonferroni correction

2.3. Оценка биохимических показателей крови. Моделирование фиброза печени воздействием CCl_4 и этанола привело к значимому изменению показателей цитолиза клеток печени. Так, активность АЛТ выросла в 2.8 раза ($p < 0.0001$), АСТ в 2 раза ($p = 0.02$), ЛДГ в 4 раза ($p = 0.02$), ЩФ в 2.9 раза ($p = 0.003$) по сравнению с интактной группой, что подтверждает развитие гепатоцеллюлярного повреждения. Кроме того, происходило значимое двукратное увеличение уровня холестерина ($p = 0.0001$) и снижение уровня глюкозы на 20 % ($p = 0.02$) по сравнению с интактной группой (табл. 1). Спустя две недели после от-

мены воздействия CCl_4 и этанола в контрольной группе происходило восстановление сывороточных биохимических показателей состояния ткани печени до уровня интактной группы здоровых животных (табл. 1), что свидетельствует о клиническом восстановлении ткани печени, но не морфологическом. Через четыре недели после отмены воздействия CCl_4 и этанола в контрольной группе наблюдались аналогичные результаты (данные не представлены).

В опытных группах животных, которым в течение двух или четырех недель внутрибрюшинно вводили ксимедон или его конъюгат с L-аскорбиновой кислотой, биохимические показатели крови также достигали уровня референсных значений (данные для четырех недель лечения не представлены). При этом стоит отметить, что конъюгат ксимедона с L-аскорбиновой кислотой способствовал более выраженному снижению биохимических показателей повреждения печени: АЛТ на 18.6 %, АСТ на 3.4 % и ЛДГ на 23.7 % по сравнению с ксимедоном (табл. 1). Однако выявленные различия статистически не достоверны.

Табл. 1. Биохимические показатели сыворотки крови крыс спустя две недели лечения фиброза ксимедоном и его конъюгатом с L-аскорбиновой кислотой

Table 1. Biochemical parameters of rat serum after 2 weeks of fibrosis treatment with Xymedon and its conjugate with L-ascorbic acid

Показатель	Экспериментальные группы				
	Интактная группа	CCl_4 +этанол, 2 месяца	2 недели лечения фиброза		
			Контроль, физ. р-р	Ксимедон, 0.24 мг/кг	Конъюгат, 0.5 мг/кг
АЛТ, Ед/л	48.5 [45.5; 55.3]	135* [112; 346]	46.5 [41.5; 51.3]	48.0 [38.0; 50.8]	39.5 [36.5; 45.0]
АСТ, Ед/л	113.5 [99.7; 128]	229* [133; 685]	104 [95.5; 111]	102 [92.0; 107]	98.5 [93.5; 107]
ЛДГ, Ед/л	612 [434; 855]	2493* [1328; 4001]	527 [401; 668]	491 [414; 594]	374 [335; 406]
ЩФ, Ед/л	110 [109; 159.0]	314* [221; 478]	146 [133; 197]	130 [119; 144]	145 [134; 186]
Холестерин, мМ	1.7 ± 0.1	2.9 ± 0.2*	1.6 ± 0.0	1.3 ± 0.0	1.5 ± 0.1
Глюкоза, мМ	10.4 ± 0.3	8.3 ± 1*	9.9 ± 0.2	8.6 ± 0.2	9.1 ± 0.2

Примечание: данные представлены в виде медианы и [25; 75 квартиля], кроме значений для холестерина и глюкозы. * – различия с интактной группой достоверны при $p < 0.05$

2.4. Оценка молекулярных маркеров воспаления. В связи с тем, что воспалительный процесс тесно связан с развитием фиброза печени [4], была проведена количественная оценка уровня воспалительных факторов в гомогенатах ткани печени крыс с помощью мультиплексного иммуноферментного анализа.

Результаты показали, что моделирование фиброза печени воздействием CCl_4 и этанола привело к изменению цитокинового профиля ткани печени крысы. Произошло значимое снижение уровней провоспалительных цитокинов TNF- α в 2 раза ($p = 0.008$), IL-1 α в 1.7 раза ($p = 0.04$), а также противовоспалительных цитокинов IL-2 в 2 раза ($p = 0.004$), IL-12 в 1.9 раза ($p = 0.0002$) (табл. 2). При этом уровень FGF-2 увеличился в 2.2 раза ($p = 0.001$) по сравнению с интактной группой, что может свидетельствовать об увеличении активности звездчатых клеток печени. Спустя две недели после отмены воздействия CCl_4 и этанола в контрольной группе происходило некоторое восстановление цитокинового

профиля печени крыс до значений, приближенных к уровню интактного контроля, но не достигающих его (табл. 2).

В группах лечения фиброза ксимедоном или его конъюгатом с L-аскорбиновой кислотой установлено схожее с контрольной группой восстановление цитокинового профиля ткани печени, причем в случае конъюгата наблюдали более выраженное восстановление рассматриваемых маркеров воспаления по сравнению с контрольной группой и группой, получавшей только ксимедон. Важно отметить, что в группе, получавшей конъюгат, уровень IL-2 значимо ($p = 0.04$) на 45.6 % превышал показатели контрольной группы и не отличался от интактной. В целом конъюгат ксимедона с L-аскорбиновой кислотой приводил к наименьшим различиям цитокинового профиля в исследуемой группе относительно интактной. При этом уровень TNF- α в этой группе превышал соответствующие показатели в группе, получавшей только ксимедон, на 15.0 %, IL-1 α – на 23.9 %, IL-2 – на 33.4 %, IL-12 – на 10.3 % соответственно. Однако как ксимедон, так и его конъюгат с L-аскорбиновой кислотой равноценно значимо снижали уровень FGF-2 (табл. 2). Оценку уровня цитокинов спустя четыре недели лечения не проводили в виду нецелесообразности, поскольку уже через две недели лечения фиброза наблюдалось достаточное восстановление показателей.

Табл. 2. Цитокиновый профиль гомогенатов ткани печени и сыворотки крови крыс спустя две недели лечения фиброза ксимедоном и его конъюгатом с L-аскорбиновой кислотой по данным мультиплексного иммуноферментного анализа

Table 2. Cytokine profile of the rat liver tissue homogenates and serum after 2 weeks of fibrosis treatment with Xymedon and its conjugate with L-ascorbic acid obtained using the multiplex enzyme-linked immunosorbent assay

Показатель	Экспериментальные группы				
	Интактная группа	CCl ₄ +этанол, 2 месяца	2 недели лечения фиброза		
			Контроль, физ. р-р	Ксимедон, 0.24 мг/кг	Конъюгат, 0.5 мг/кг
Гомогенаты ткани печени					
TNF- α , пг/мл	4.7 ± 0.4	2.4 ± 0.4*	4.0 ± 0.2[#]	4.0 ± 0.5[#]	4.6 ± 0.3[#]
IL-1 α , пг/мл	22 ± 2	13 ± 2*	19 ± 2	16 ± 1	20.2 ± 0.9[#]
IL-2, пг/мл	8.2 ± 0.3	4.1 ± 0.9*	5.7 ± 0.5	6.2 ± 0.5	8.3 ± 0.7^{#, s}
IL-12, пг/мл	108 ± 7	58 ± 9*	87 ± 4[#]	91 ± 6[#]	101 ± 3[#]
FGF-2, пг/мл	18 ± 2	71 ± 14*	46 ± 7	31 ± 2[#]	30 ± 2[#]
Сыворотка крови					
TNF- α , пг/мл	1.6 ± 0.4	1.9 ± 0.4	1.3 ± 0.2	1.9 ± 0.4	1.4 ± 0.3
IL-1 α , пг/мл	39 ± 7	52 ± 2	52 ± 9	52 ± 13	28 ± 4
IL-2, пг/мл	0.8 ± 0.3	1.4 ± 0.3	0.9 ± 0.2	1.6 ± 0.4	0.8 ± 0.4
IL-12, пг/мл	2.0 ± 0.4	2.9 ± 0.5	1.9 ± 0.1	3.3 ± 0.8	1.9 ± 0.5
FGF-2, пг/мл	1.6 ± 0.4	1.9 ± 0.4	1.3 ± 0.2	1.9 ± 0.4	1.4 ± 0.3

Примечание: данные представлены в виде средних значений ± ошибки средних; * – различия с интактной группой достоверны при $p < 0.05$; [#] – различия с группой CCl₄+этанол в течение двух месяцев достоверны при $p < 0.05$; ^s – различия с контрольной группой достоверны при $p < 0.05$

Оценка цитокинового профиля сыворотки крови крыс не показала существенных достоверных изменений ни в одной группе (табл. 2), что может говорить об отсутствии воспалительного процесса на системном уровне [15].

Известно [16], что цитокины приводят к индукции активности ЦОГ-2, в результате чего происходит стимуляция синтеза простагландина E2 (PGE2), что, в свою очередь, поддерживает воспаление и фиброгенез в ткани печени. В связи с этим оценен уровень фермента ЦОГ-2 – маркера воспалительного процесса – в гомогенатах ткани печени крыс при лечении фиброза с помощью вестерн-блот-анализа.

Моделирование фиброза печени привело к значимому ($p = 0.001$) повышению уровня ЦОГ-2 в 2 раза по сравнению с интактной группой, что говорит о развитии воспалительной реакции и поддержании процессов фиброгенеза (рис. 6).

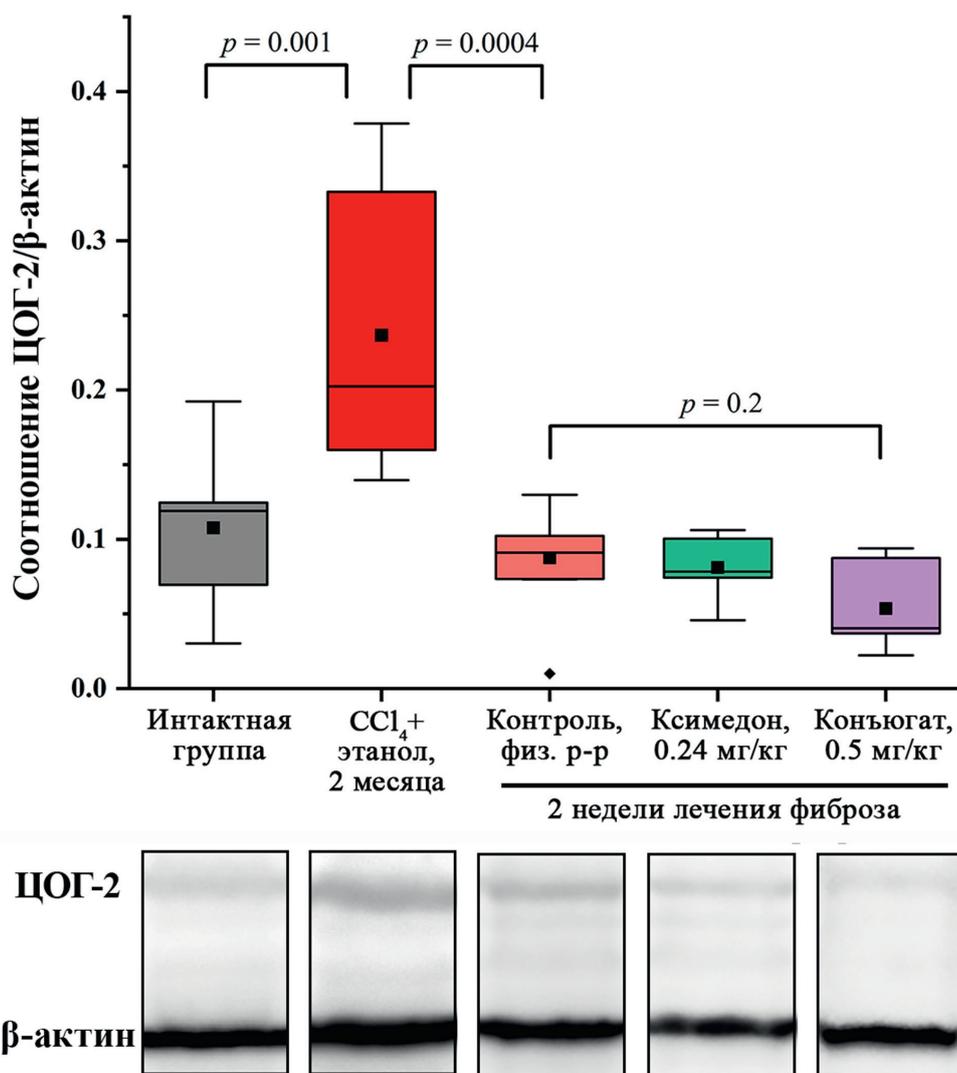


Рис. 6. Уровень ЦОГ-2 в ткани печени крыс интактной группы, после 2 месяцев моделирования фиброза, а также спустя две недели лечения фиброза ксимедоном и его конъюгатом с *L*-аскорбиновой кислотой по данным вестерн-блот-анализа. Уровни значимости определены с помощью критерия Манна – Уитни с поправкой Бонферрони

Fig. 6. COX-2 level in the rat liver tissue from the intact group, after 2 months of fibrosis modeling, as well as after 2 weeks of fibrosis treatment with Xymedon and its conjugate with *L*-ascorbic acid obtained using western blot analysis. Significance levels are based on the Mann–Whitney test with Bonferroni correction

Спустя две недели после отмены воздействия CCl₄ и этанола в контрольной группе происходило значимое ($p = 0.0004$) снижение уровня ЦОГ-2 в 2 раза по сравнению с группой моделирования фиброза, что говорит о затухании воспалительной реакции в ткани печени

(рис. 6). При лечении фиброза путем введения ксимедона или его конъюгата с *L*-аскорбиновой кислотой в течение двух недель уровень ЦОГ-2 менялся по аналогии с контрольной группой. При этом лечение фиброза конъюгатом ксимедона с *L*-аскорбиновой кислотой приводило к чуть более выраженному недостоверному снижению уровня ЦОГ-2 на 55.6 % по сравнению с контрольной группой и на 50 % по сравнению с группой, получавшей только ксимедон (рис. 6). В связи с восстановлением показателя ЦОГ-2 до уровня референсных значений его оценку спустя четыре недели лечения не проводили.

3. Обсуждение

Фиброз печени – это патологический процесс, характеризующийся сверхотложением волокон внеклеточного матрикса в результате непрерывного повреждения и воспаления ткани печени. В настоящее время поиск препаратов, способных эффективно инвертировать фиброз печени, является актуальной задачей [17]. Перспективными молекулами для создания антифиброзных препаратов могут являться производные пиримидина [18–20].

Проведенное моделирование фиброза печени крыс, вызванного воздействием CCl_4 и этанола, привело к развитию гепатоцеллюлярных повреждений, сверхотложению коллагена и нарушению биохимических показателей крови, что согласуется с данными других исследователей [21–25]. Наблюдаемое изменение цитокинового профиля печени крыс подобно описанному ранее в работах [26–28]. Следует отметить, что сохранение гомеостатического баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов важно для нормального функционирования и регенерации печени [29–31].

Спустя две недели после отмены воздействия CCl_4 и этанола в контрольной группе происходило некоторое восстановление биохимических показателей крови, ткани печени и частичная деградация фиброзных изменений. Известно [32, 33], что фиброз печени является частично обратимым процессом. В ходе проведенного исследования не наблюдалось полное восстановление ткани печени. Скорее речь идет о консервации некоторого повышенного уровня коллагеновых волокон в ткани печени. Кроме того, уровень цитокинов, хотя и нормализовался, но не достигал значений для интактной группы животных. В то же время уровень ЦОГ-2 восстановился полностью, что свидетельствует о затухании воспалительного процесса и замедлении фиброгенеза [17, 34].

Лечение фиброза как ксимедоном, так и его конъюгатом с *L*-аскорбиновой кислотой в течение двух недель приводило к ускорению регенерации ткани печени и значительному уменьшению гепатоцеллюлярных повреждений по сравнению с контрольной группой. При этом только конъюгат ксимедона с *L*-аскорбиновой кислотой спустя две недели лечения фиброза ускорял процесс деградации коллагена и приводил к более значимому уменьшению площади коллагеновых волокон в ткани печени по сравнению с контрольной группой и группой, получавшей только ксимедон, что говорит об антифиброзном эффекте конъюгата. Возможно, такое его действие связано с более выраженной нормализацией уровня маркеров воспалительного процесса. Так, восстановление уровня IL-2 и IL-12 может свидетельствовать об антифибротическом эффекте [4]. Нормализация уровня провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-1 α отражает восстановление гомеостатического уровня воспаления в ткани печени, которое необходимо, например, для борьбы с метаболитами бактерий, поступающих из кишечника [4]. Снижение уровня FGF-2 относительно контрольной группы может указывать на уменьшение активации звездчатых клеток печени и развитие волокон внеклеточного матрикса [35]. Кроме того, уменьшение уровня ЦОГ-2 на фоне полной регенерации ткани печени можно трактовать как более выраженное разрешение фиброза [17, 34].

Исходя из вышесказанного, можно предположить, что происходящее ускорение регенерации ткани печени при лечении фиброза печени крыс изучаемыми соединениями связано с влиянием ксимедона на активность аденилатциклазы и уровень циклического аденозинмонофосфата в клетках [36]. Известно, что модуляция его содержания в клетке может влиять на различные процессы, такие как пролиферация, апоптоз, обмен веществ, воспаление, а также фиброгенез. Циклический аденозинмонофосфат играет ключевую роль в активации звездчатых клеток и развитии фиброза печени [37, 38]. Кроме того, недавно было показано, что ксимедон проявляет антиапоптозный эффект, снижая уровень маркеров раннего апоптоза BAD, Active Caspase-9 на модели острого CCl_4 -индуцированного поражения печени крыс [39]. Таким образом можно полагать, что регенеративный эффект ксимедона при лечении фиброза печени реализуется посредством воздействия на уровень циклического аденозинмонофосфата, что, в свою очередь, ведет к модуляции сигнальных каскадов, связанных с воспалением и апоптозом. При этом конъюгат ксимедона с *L*-аскорбиновой кислотой, очевидно, усиливает антифиброзный эффект ксимедона за счет более выраженного антиоксидантного эффекта, так как известно [40, 41], что конъюгат снижает уровень маркера окислительного стресса – малонового диальдегида – при лекарственных и токсических повреждениях ткани печени, подтверждая подавление перекисного окисления липидов. Кроме того, конъюгат ксимедона с *L*-аскорбиновой кислотой, возможно, имеет более высокую биодоступность, в том числе за счет взаимодействия с клеточными транспортерами *L*-аскорбиновой кислоты [42]. Как показано на моделях острого и хронического CCl_4 -индуцированного повреждения печени, *L*-аскорбиновая кислота в дозе 100 мг/кг обладает гепатопротекторными свойствами [43]. Однако эта доза в сотни раз превышает содержание аскорбиновой кислоты в составе конъюгата. В то же время известно [44], что хроническая недостаточность аскорбиновой кислоты усугубляет фиброз печени мышей, вызванный тиоацетамидом. Также отмечается антифиброзный эффект аскорбиновой кислоты в исследованиях на крысах и морских свинках [45–47]. В связи с этим можно предположить, что в составе конъюгата усиливаются гепатопротекторные свойства аскорбиновой кислоты.

Заключение

Проведенные исследования показали, что лечение индуцированного воздействием CCl_4 и этанола фиброза печени крыс конъюгатом ксимедона с *L*-аскорбиновой кислотой приводит к деградации площади коллагеновых волокон на 37 % эффективнее по сравнению с лечением только ксимедоном и контрольной группой. Полученный антифиброзный эффект конъюгата ксимедона с *L*-аскорбиновой кислотой, по-видимому, связан с более выраженным восстановлением уровня маркеров воспалительного процесса в ткани печени.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of Interest. The authors declare no conflicts of interest.

Литература

1. Zhang C.-Y., Liu S., Yang M. Treatment of liver fibrosis: Past, current, and future // World J. Hepatol. 2023. V. 15, No 6. P. 755–774. <https://doi.org/10.4254/wjh.v15.i6.755>.
2. Pei Q., Yi Q., Tang L. Liver fibrosis resolution: From molecular mechanisms to therapeutic opportunities // Int. J. Mol. Sci. 2023. V. 24, No 11. Art. 9671. <https://doi.org/10.3390/ijms24119671>.
3. Thiele M., Pose E., Juanola A., Mellinger J., Ginès P. Population screening for cirrhosis // Hepatol. Commun. 2024. V. 8, No 9. Art. e0512. <https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000512>.

4. Hammerich L., Tacke F. Hepatic inflammatory responses in liver fibrosis // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2023. V. 20, No 10. P. 633–646. <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00807-x>.
5. Akkız H., Gieseler R.K., Canbay A. Liver fibrosis: From basic science towards clinical progress, focusing on the central role of hepatic stellate cells // *Int. J. Mol. Sci.* 2024. V. 25, No 14. Art. 7873. <https://doi.org/10.3390/ijms25147873>.
6. Faccioli L.A., Dias M.L., Paranhos B.A., Goldenberg R.C.D.S. Liver cirrhosis: An overview of experimental models in rodents // *Life Sci.* 2022. V. 301. Art. 120615. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120615>.
7. Lee Y.-S., Seki E. In vivo and in vitro models to study liver fibrosis: Mechanisms and limitations // *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2023. V. 16, No 3. P. 355–367. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2023.05.010>.
8. Natarajan R., Samy H.N.A., Sivaperuman A., Subramani A. Structure-activity relationships of pyrimidine derivatives and their biological activity – a review // *Med. Chem.* 2023. V. 19, No 1. P. 10–30. <https://doi.org/10.2174/1573406418666220509100356>.
9. Беляев Г.П., Вьштакалюк А.Б., Парфенов А.А., Галяметдинова И.В., Семенов В.Э., Зобов В.В. Антифиброзный эффект производных пиримидина ксимедона и его конъюгата с L-аскорбиновой кислотой // *Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки.* 2023. Т. 165, кн. 2. С. 175–189. <https://doi.org/10.26907/2542-064X.2023.2.175-189>.
10. Резник В.С., Паикуров Н.Г. Взаимодействие окси-и меркаптопиримидинов с этилен-и пропиленхлоргидринами // *Известия АН СССР. Серия химическая.* 1966. № 9. С. 1613–1617.
11. Вьштакалюк А.Б., Семенов В.Э., Зобов В.В., Галяметдинова И.В., Гумарова Л.Ф., Парфенов А.А., Назаров Н.Г., Ленина О.А., Кондрашова С.А., Латыпов Ш.К., Черепнев Г.В., Шахин М.С., Резник В.С. Синтез и первичная оценка гепатопротекторных свойств новых производных пиримидинового ряда // *Биоорг. химия.* 2017. Т. 43, № 5. С. 572–580. <https://doi.org/10.7868/S0132342317040170>.
12. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 2. М.: Гриф и К, 2012, 536 с.
13. Sergazy S., Shulgau Z., Kamyshanskiy Y., Zhumadilov Z., Krivyh E., Gulyayev A., Aljofan M. Blueberry and cranberry extracts mitigate CCL₄-induced liver damage, suppressing liver fibrosis, inflammation and oxidative stress // *Heliyon.* 2023. V. 9, No 4. Art. e15370. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e15370>.
14. Наркевич А.Н., Виноградов К.А., Гржибовский А.М. Множественные сравнения в биомедицинских исследованиях: проблема и способы решения // *Экология человека.* 2020. № 10. С. 55–64. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2020-10-55-64>.
15. Li M.-m., Zhou Y., Zuo L., Nie D., Li X.-a. Dietary fiber regulates intestinal flora and suppresses liver and systemic inflammation to alleviate liver fibrosis in mice // *Nutrition.* 2021. V. 81. Art. 110959. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110959>.
16. Yang H., Xuefeng Y., Shandong W., Jianhua X. COX-2 in liver fibrosis // *Clin. Chim. Acta.* 2020. V. 506. P. 196–203. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.024>.
17. Gilgenkrantz H., Sayegh R.A., Lotersztajn S. Immunoregulation of liver fibrosis: New opportunities for antifibrotic therapy // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2025. V. 65. P. 281–299. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-020524-012013>.
18. Liu C., Li S., Zhang C., Jin C.-H. Recent advances in research on active compounds against hepatic fibrosis // *Curr. Med. Chem.* 2024. V. 31, No 18. P. 2571–2628. <https://doi.org/10.2174/0929867331666230727102016>.
19. Gu Y.-F., Zhang Y., Yue F.-l., Li S.-t., Zhang Z.-q., Li J., Bai X. Synthesis of novel 2-(pyridin-2-yl) pyrimidine derivatives and study of their anti-fibrosis activity // *Molecules.* 2020. V. 25, No 22. Art. 5226. <https://doi.org/10.3390/molecules25225226>.
20. Ghobrial D.K., El-Nikhely N., Sheta E., Ragab H.M., Rostom S.A.F., Saeed H., Wahid A. The role of pyrazolo [3, 4-d] pyrimidine-based kinase inhibitors in the attenuation of CCl₄-induced liver fibrosis in rats // *Antioxidants.* 2023. V. 12, No 3. Art. 637. <https://doi.org/10.3390/antiox12030637>.

21. Jiang M., Huang C., Wu Q., Su Y., Wang X., Xuan Z., Wang Y., Xu F., Ge C. Sini San ameliorates CCl₄-induced liver fibrosis in mice by inhibiting AKT-mediated hepatocyte apoptosis // *J. Ethnopharmacol.* 2023. V. 303. Art. 115965. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115965>.
22. Zhang L., Liu C., Yin L., Huang C., Fan S. Mangiferin relieves CCl₄-induced liver fibrosis in mice // *Sci. Rep.* 2023. V. 13, No 1. Art. 4172. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-30582-3>.
23. Bai Y., Liang S., Zhou Y., Zhou B. Transcriptomic analysis reveals pharmacological mechanisms mediating efficacy of Yangyinghuoxue Decoction in CCl₄-induced hepatic fibrosis in rats // *Front. Pharmacol.* 2024. V. 15. Art. 1364023. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1364023>.
24. Peugnet-González I., Martínez-Hernández S.L., Ávila-Blanco M.E., Hernández-Marín D.A., Macías-Pérez J.R., Aldaba-Muruato L.R., Quezada-Tristán T., Sosa-Ramírez J., Villa-Jaimes G.S., Ventura-Juárez J., Muñoz-Ortega M., Ibarra-Martínez D. Hepatoprotective and antifibrotic activity of watercress extract in a model of CCl₄-induced liver fibrosis in Wistar rats // *J. Funct. Foods.* 2023. V. 109. Art. 105760. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2023.105760>.
25. Thomes P.G., Rasineni K., Yang L., Donohue T.M., Jr., Kubik J.L., McNiven M.A., Casey C.A. Ethanol withdrawal mitigates fatty liver by normalizing lipid catabolism // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2019. V. 316, No 4. P. G509–G518. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00376.2018>.
26. Hsieh H.-G., Huang H.-C., Lee F.-Y., Chan C.-Y., Lee J.-Y., Lee S.-D. Kinetics of cytokine expression in cirrhotic rats // *J. Chin. Med. Assoc.* 2011. V. 74, No 9. P. 385–393. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2011.08.002>.
27. Amer M.A., Othman A.I., El-Missiry M.A., Farag A.A., Amer M.E. Proanthocyanidins attenuated liver damage and suppressed fibrosis in CCl₄-treated rats // *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2022. V. 29, No 60. P. 91127–91138. <https://doi.org/10.1007/s11356-022-22051-7>.
28. Rikans L.E., DeCicco L.A., Hornbrook K.R., Yamano T. Effect of age and carbon tetrachloride on cytokine concentrations in rat liver // *Mech. Ageing Dev.* 1999. V. 108, No 2. P. 173–182. [https://doi.org/10.1016/S0047-6374\(99\)00012-3](https://doi.org/10.1016/S0047-6374(99)00012-3).
29. Ahmed O., Robinson M.W., O'Farrelly C. Inflammatory processes in the liver: Divergent roles in homeostasis and pathology // *Cell. Mol. Immunol.* 2021. V. 18, No 6. P. 1375–1386. <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00639-2>.
30. Campana L., Esser H., Huch M., Forbes S. Liver regeneration and inflammation: From fundamental science to clinical applications // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2021. V. 22, No 9. P. 608–624. <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00373-7>.
31. Robinson M.W., Harmon C., O'Farrelly C. Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis // *Cell. Mol. Immunol.* 2016. V. 13, No 3. P. 267–276. <https://doi.org/10.1038/cmi.2016.3>.
32. Roehlen N., Crouchet E., Baumert T.F. Liver fibrosis: Mechanistic concepts and therapeutic perspectives // *Cells.* 2020. V. 9, No 4. Art. 875. <https://doi.org/10.3390/cells9040875>.
33. Zuñiga-Aguilar E., Ramírez-Fernández O. Fibrosis and hepatic regeneration mechanism // *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* 2022. V. 7. Art. 9. <https://doi.org/10.21037/tgh.2020.02.21>.
34. Luangmonkong T., Parichatikanond W., Olinga P. Targeting collagen homeostasis for the treatment of liver fibrosis: Opportunities and challenges // *Biochem. Pharmacol.* 2023. V. 215. Art. 115740. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115740>.
35. Seitz T., Hellerbrand C. Role of fibroblast growth factor signalling in hepatic fibrosis // *Liver Int.* 2021. V. 41, No 6. P. 1201–1215. <https://doi.org/10.1111/liv.14863>.
36. Слабнов Ю.Д., Черепнев Г.В., Каримова Ф.Г., Гараев Р.С. Влияние пиримидиновых производных на аденилатциклазную систему регуляции иммунокомпетентных клеток *in vitro* // *Бюл. эксп. биол. и мед.* 1998. Т. 125, № 6. С. 663–665.
37. Beavo J.A., Brunton L.L. Cyclic nucleotide research – still expanding after half a century // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2002. V. 3, No 9. P. 710–717. <https://doi.org/10.1038/nrm911>.

38. Wahlang B., McClain C., Barve S., Gobejishvili L. Role of cAMP and phosphodiesterase signaling in liver health and disease // *Cell. Signalling*. 2018. V. 49. P. 105–115. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2018.06.005>.
39. Парфенов А.А., Выштакалюк А.Б., Галяметдинова И.В., Семенов В.Э., Зобов В.В. Антиапоптотный механизм реализации гепатопротекторного эффекта производных пиримидина в исследованиях *in vivo* // *Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки*. 2022. Т. 164, кн. 2. С. 231–248. <https://doi.org/10.26907/2542-064X.2022.2.231-248>.
40. Беляев Г.П., Выштакалюк А.Б., Парфенов А.А., Галяметдинова И.В., Семенов В.Э., Зобов В.В. Гепатопротекторный эффект ксимедона и его конъюгата с L-аскорбиновой кислотой при отравлении мышей полулетальной дозой парацетамола // *Biomed. Chem.: Res. Methods*. 2024. V. 7, No 4. Art. e00249. <https://doi.org/10.18097/BMCRM00249>.
41. Выштакалюк А.Б., Семенов В.Э., Судаков И.А., Бушмелева К.Н., Гумарова Л.Ф., Парфенов А.А., Назаров Н.Г., Галяметдинова И.В., Зобов В.В. Производные Ксимедона с биогенными кислотами. Антиоксидантные свойства производного Ксимедона с L-аскорбиновой кислотой // *Изв. АН, сер. хим.* 2018. № 4. С. 705–711.
42. Rivas C.I., Zúñiga F.A., Salas-Burgos A., Mardones L., Ormazabal V., Vera J.C. Vitamin C transporters // *J. Physiol. Biochem*. 2008. V. 64, No 4. P. 357–375. <https://doi.org/10.1007/BF03174092>.
43. Bashandy S.A., AlWasel S.H. Carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in rats: Protective role of vitamin C // *J. Pharmacol. Toxicol*. 2011. V. 6, No 3. P. 283–292. <https://doi.org/10.3923/jpt.2011.283.292>.
44. Kim J.-H., Jeong Y.-J., Hong J.-M., Kim H.-R., Kang J.S., Lee W.J., Hwang Y.-i. Chronic vitamin C insufficiency aggravated thioacetamide-induced liver fibrosis in *gulo*-knockout mice // *Free Radical Biol. Med*. 2014. V. 67. P. 81–90. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.10.813>.
45. Weiskirchen R. Hepatoprotective and anti-fibrotic agents: It's time to take the next step // *Front. Pharmacol*. 2016. V. 6. Art. 303. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00303>.
46. Soyly A.R., Aydogdu N., Basaran U.N., Altaner S., Tarcin O., Gedik N., Umit H., Tezel A., Dokmeci G., Baloglu H., Ture M., Kutlu K., Kaymak K. Antioxidants vitamin E and C attenuate hepatic fibrosis in biliary-obstructed rats // *World J. Gastroenterol*. 2006. V. 12, No 42. P. 6835–6841. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i42.6835>.
47. Abhilash P.A., Harikrishnan R., Indira M. Ascorbic acid supplementation down-regulates the alcohol induced oxidative stress, hepatic stellate cell activation, cytotoxicity and mRNA levels of selected fibrotic genes in guinea pigs // *Free Radical Res*. 2012. V. 46, No 2. P. 204–213. <https://doi.org/10.3109/10715762.2011.647691>.

References

1. Zhang C.-Y., Liu S., Yang M. Treatment of liver fibrosis: Past, current, and future. *World J. Hepatol.*, 2023, vol. 15, no. 6, pp. 755–774. <https://doi.org/10.4254/wjh.v15.i6.755>.
2. Pei Q., Yi Q., Tang L. Liver fibrosis resolution: From molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, vol. 24, no. 11, art. 9671. <https://doi.org/10.3390/ijms24119671>.
3. Thiele M., Pose E., Juanola A., Mellinger J., Ginès P. Population screening for cirrhosis. *Hepatol. Commun.*, 2024, vol. 8, no. 9, art. e0512. <https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000512>.
4. Hammerich L., Tacke F. Hepatic inflammatory responses in liver fibrosis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2023, vol. 20, no. 10, pp. 633–646. <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00807-x>.
5. Akkız H., Gieseler R.K., Canbay A. Liver fibrosis: From basic science towards clinical progress, focusing on the central role of hepatic stellate cells. *Int. J. Mol. Sci.*, 2024, vol. 25, no. 14, art. 7873. <https://doi.org/10.3390/ijms25147873>.
6. Faccioli L.A., Dias M.L., Paranhos B.A., Goldenberg R.C.D.S. Liver cirrhosis: An overview of experimental models in rodents. *Life Sci.*, 2022, vol. 301, art. 120615. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120615>.

7. Lee Y.-S., Seki E. In vivo and in vitro models to study liver fibrosis: Mechanisms and limitations. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.*, 2023, vol. 16, no. 3, pp. 355–367. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2023.05.010>.
8. Natarajan R., Samy H.N.A., Sivaperuman A., Subramani A. Structure-activity relationships of pyrimidine derivatives and their biological activity – a review. *Med. Chem.*, 2023, vol. 19, no. 1, pp. 10–30. <https://doi.org/10.2174/1573406418666220509100356>.
9. Belyaev G.P., Vyshtakalyuk A.B., Parfenov A.A., Galyametdinova I.V., Semenov V.E., Zobov V.V. Antifibrotic effect of pyrimidine derivatives of Xymedon and its conjugate with L-ascorbic acid. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki*, 2023, vol. 165, no. 2, pp. 175–189. <https://doi.org/10.26907/2542-064X.2023.2.175-189>. (In Russian)
10. Reznik V.S., Pashkurov N.G. Reactions of pyrimidinols and pyrimidinethiols with 2-chloroethanol and with 2-chloro-1-propanol. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, 1966, vol. 15, no. 9, pp. 1554–1557. <https://doi.org/10.1007/BF00848915>.
11. Vyshtakalyuk A.B., Semenov V.E., Zobov V.V., Galyametdinova I.V., Gumarova L.F., Parfenov A.A., Nazarov N.G., Lenina O.A., Kondrashova S.A., Latypov Sh.K., Cherepnev G.V., Shashyn M.S., Reznik V.S. Synthesis and primary evaluation of the hepatoprotective properties of novel pyrimidine derivatives. *Russ. J. Bioorg. Chem.*, 2017, vol. 43, no. 5, pp. 604–611. <https://doi.org/10.1134/S106816201704015X>.
12. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv* [Guidelines for Pre-clinical Studies of Drugs]. Pt. 2. Moscow, Grif i K, 2012. 536 p. (In Russian)
13. Sergazy S., Shulgau Z., Kamyshanskiy Y., Zhumadilov Z., Krivyh E., Gulyayev A., Aljofan M. Blueberry and cranberry extracts mitigate CCL₄-induced liver damage, suppressing liver fibrosis, inflammation and oxidative stress. *Heliyon*, 2023, vol. 9, no. 4, art. e15370. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e15370>.
14. Narkevich A.N., Vinogradov K.A., Grijbovski A.M. Multiple comparisons in biomedical research: The problem and its solutions. *Ekol. Chel.*, 2020, no. 10, pp. 55–64. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2020-10-55-64>. (In Russian)
15. Li M.-m., Zhou Y., Zuo L., Nie D., Li X.-a. Dietary fiber regulates intestinal flora and suppresses liver and systemic inflammation to alleviate liver fibrosis in mice. *Nutrition*, 2021, vol. 81, art. 110959. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110959>.
16. Yang H., Xuefeng Y., Shandong W., Jianhua X. COX-2 in liver fibrosis. *Clin. Chim. Acta*, 2020, vol. 506, pp. 196–203. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.024>.
17. Gilgenkrantz H., Sayegh R.A., Lotersztajn S. Immunoregulation of liver fibrosis: New opportunities for antifibrotic therapy. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2025, vol. 65, pp. 281–299. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-020524-012013>.
18. Liu C., Li S., Zhang C., Jin C.-H. Recent advances in research on active compounds against hepatic fibrosis. *Curr. Med. Chem.*, 2024, vol. 31, no. 18, pp. 2571–2628. <https://doi.org/10.2174/0929867331666230727102016>.
19. Gu Y.-F., Zhang Y., Yue F.-l., Li S.-t., Zhang Z.-q., Li J., Bai X. Synthesis of novel 2-(pyridin-2-yl) pyrimidine derivatives and study of their anti-fibrosis activity. *Molecules*, 2020, vol. 25, no. 22, art. 5226. <https://doi.org/10.3390/molecules25225226>.
20. Ghobrial D.K., El-Nikhely N., Sheta E., Ragab H.M., Rostom S.A.F., Saeed H., Wahid A. The role of pyrazolo [3, 4-d] pyrimidine-based kinase inhibitors in the attenuation of CCl₄-induced liver fibrosis in rats. *Antioxidants*, 2023, vol. 12, no. 3, art. 637. <https://doi.org/10.3390/antiox12030637>.
21. Jiang M., Huang C., Wu Q., Su Y., Wang X., Xuan Z., Wang Y., Xu F., Ge C. Sini San ameliorates CCl₄-induced liver fibrosis in mice by inhibiting AKT-mediated hepatocyte apoptosis. *J. Ethnopharmacol.*, 2023, vol. 303, art. 115965. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115965>.
22. Zhang L., Liu C., Yin L., Huang C., Fan S. Mangiferin relieves CCl₄-induced liver fibrosis in mice. *Sci. Rep.*, 2023, vol. 13, no. 1, art. 4172. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-30582-3>.

23. Bai Y., Liang S., Zhou Y., Zhou B. Transcriptomic analysis reveals pharmacological mechanisms mediating efficacy of Yangyinghuoxue Decoction in CCl₄-induced hepatic fibrosis in rats. *Front. Pharmacol.*, 2024, vol. 15, art. 1364023. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1364023>.
24. Peugnet-González I., Martínez-Hernández S.L., Ávila-Blanco M.E., Hernández-Marín D.A., Macias-Pérez J.R., Aldaba-Muruato L.R., Quezada-Tristán T., Sosa-Ramírez J., Villa-Jaimes G.S., Ventura-Juárez J., Muñoz-Ortega M., Ibarra-Martínez D. Hepatoprotective and antifibrotic activity of watercress extract in a model of CCl₄-induced liver fibrosis in Wistar rats. *J. Funct. Foods*, 2023, vol. 109, art. 105760. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2023.105760>.
25. Thomes P.G., Rasineni K., Yang L., Donohue T.M., Jr., Kubik J.L., McNiven M.A., Casey C.A. Ethanol withdrawal mitigates fatty liver by normalizing lipid catabolism. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2019, vol. 316, no. 4, pp. G509–G518. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00376.2018>.
26. Hsieh H.-G., Huang H.-C., Lee F.-Y., Chan C.-Y., Lee J.-Y., Lee S.-D. Kinetics of cytokine expression in cirrhotic rats. *J. Chin. Med. Assoc.*, 2011, vol. 74, no. 9, pp. 385–393. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2011.08.002>.
27. Amer M.A., Othman A.I., El-Missiry M.A., Farag A.A., Amer M.E. Proanthocyanidins attenuated liver damage and suppressed fibrosis in CCl₄-treated rats. *Environ. Sci. Pollut. Res.*, 2022, vol. 29, no. 60, pp. 91127–91138. <https://doi.org/10.1007/s11356-022-22051-7>.
28. Rikans L.E., DeCicco L.A., Hornbrook K.R., Yamano T. Effect of age and carbon tetrachloride on cytokine concentrations in rat liver. *Mech. Ageing Dev.*, 1999, vol. 108, no. 2, pp. 173–182. [https://doi.org/10.1016/S0047-6374\(99\)00012-3](https://doi.org/10.1016/S0047-6374(99)00012-3).
29. Ahmed O., Robinson M.W., O'Farrelly C. Inflammatory processes in the liver: Divergent roles in homeostasis and pathology. *Cell. Mol. Immunol.*, 2021, vol. 18, no. 6, pp. 1375–1386. <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00639-2>.
30. Campana L., Esser H., Huch M., Forbes S. Liver regeneration and inflammation: From fundamental science to clinical applications. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2021, vol. 22, no. 9, pp. 608–624. <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00373-7>.
31. Robinson M.W., Harmon C., O'Farrelly C. Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. *Cell. Mol. Immunol.*, 2016, vol. 13, no. 3, pp. 267–276. <https://doi.org/10.1038/cmi.2016.3>.
32. Roehlen N., Crouchet E., Baumert T.F. Liver fibrosis: Mechanistic concepts and therapeutic perspectives. *Cells*, 2020, vol. 9, no. 4, art. 875. <https://doi.org/10.3390/cells9040875>.
33. Zuñiga-Aguilar E., Ramírez-Fernández O. Fibrosis and hepatic regeneration mechanism. *Transl. Gastroenterol. Hepatol.*, 2022, vol. 7, art. 9. <https://doi.org/10.21037/tgh.2020.02.21>.
34. Luangmonkong T., Parichatikanond W., Olinga P. Targeting collagen homeostasis for the treatment of liver fibrosis: Opportunities and challenges. *Biochem. Pharmacol.*, 2023, vol. 215, art. 115740. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115740>.
35. Seitz T., Hellerbrand C. Role of fibroblast growth factor signalling in hepatic fibrosis. *Liver Int.*, 2021, vol. 41, no. 6, pp. 1201–1215. <https://doi.org/10.1111/liv.14863>.
36. Slabnov Yu.D., Cherepnev G.V., Karimova F.G., Garaev R.S. Effect of pyrimidine derivatives on adenyl-ate cyclase system of immunocompetent cell regulation *in vitro*. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 1998, vol. 125, no. 6, pp. 588–590. <https://doi.org/10.1007/bf02445248>.
37. Beavo J.A., Brunton L.L. Cyclic nucleotide research – still expanding after half a century. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2002, vol. 3, no. 9, pp. 710–717. <https://doi.org/10.1038/nrm911>.
38. Wahlang B., McClain C., Barve S., Gobejishvili L. Role of cAMP and phosphodiesterase signaling in liver health and disease. *Cell. Signalling*, 2018, vol. 49, pp. 105–115. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2018.06.005>.
39. Parfenov A.A., Vyshtakalyuk A.B., Galyametdinova I.V., Semenov V.E., Zobov V.V. Anti-apoptosis mechanism of the hepatoprotective effect of pyrimidine derivatives in *in vivo* studies. *Uchenye*

- Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki*, 2022, vol. 164, no. 2, pp. 231–248. <https://doi.org/10.26907/2542-064X.2022.2.231-248>. (In Russian)
40. Belyaev G.P., Vyshtakalyuk A.B., Parfenov A.A., Galyametdinova I.V., Semenov V.E., Zobov V.V. Hepatoprotective effect of Xymedon and its conjugate with L-ascorbic acid during poisoning of mice with a semilethal dose of Paracetamol. *Biomed. Chem.: Res. Methods*, 2024, vol. 7, no. 4, art. e00249. <https://doi.org/10.18097/BMCRM00249>. (In Russian)
 41. Vyshtakalyuk A.B., Semenov V.E., Sudakov I.A., Bushmeleva K.N., Gumarova L.F., Parfenov A.A., Nazarov N.G., Galyametdinova I.V., Zobov V.V. Xymedon conjugate with biogenic acids. Antioxidant properties of a conjugate of Xymedon with L-ascorbic acid. *Russ. Chem. Bull.*, 2018, vol. 67, no. 4, pp. 705–711. <https://doi.org/10.1007/s11172-018-2126-3>.
 42. Rivas C.I., Zúñiga F.A., Salas-Burgos A., Mardones L., Ormazabal V., Vera J.C. Vitamin C transporters. *J. Physiol. Biochem.*, 2008, vol. 64, no. 4, pp. 357–375. <https://doi.org/10.1007/BF03174092>.
 43. Bashandy S.A., AlWasel S.H. Carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in rats: Protective role of vitamin C. *J. Pharmacol. Toxicol.*, 2011, vol. 6, no. 3, pp. 283–292. <https://doi.org/10.3923/jpt.2011.283.292>.
 44. Kim J.-H., Jeong Y.-J., Hong J.-M., Kim H.-R., Kang J.S., Lee W.J., Hwang Y.-i. Chronic vitamin C insufficiency aggravated thioacetamide-induced liver fibrosis in *gulo*-knockout mice. *Free Radical Biol. Med.*, 2014, vol. 67, pp. 81–90. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.10.813>.
 45. Weiskirchen R. Hepatoprotective and anti-fibrotic agents: It's time to take the next step. *Front. Pharmacol.*, 2016, vol. 6, art. 303. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00303>.
 46. Soylu A.R., Aydogdu N., Basaran U.N., Altaner S., Tarcin O., Gedik N., Umit H., Tezel A., Dokmeci G., Baloglu H., Ture M., Kutlu K., Kaymak K. Antioxidants vitamin E and C attenuate hepatic fibrosis in biliary-obstructed rats. *World J. Gastroenterol.*, 2006, vol. 12, no. 42, pp. 6835–6841. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i42.6835>.
 47. Abhilash P.A., Harikrishnan R., Indira M. Ascorbic acid supplementation down-regulates the alcohol induced oxidative stress, hepatic stellate cell activation, cytotoxicity and mRNA levels of selected fibrotic genes in guinea pigs. *Free Radical Res.*, 2012, vol. 46, no. 2, pp. 204–213. <https://doi.org/10.3109/10715762.2011.647691>.

Информация об авторах

Григорий Павлович Беляев, аспирант, младший научный сотрудник лаборатории нейрофизиологии, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН

E-mail: gregoir4@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3157-3402>

Александра Борисовна Выштакалюк, доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории химико-биологических исследований, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН

E-mail: alex.vysh@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2152-2249>

Андрей Анатольевич Парфенов, кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории химико-биологических исследований, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН

E-mail: aimt66@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5650-1910>

Ирина Владимировна Галяметдинова, кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории химии нуклеотидных оснований, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН

E-mail: iragal2009@yahoo.com

Вячеслав Энгельсович Семенов, доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией химии нуклеотидных оснований, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН

E-mail: sve@iopc.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8350-2433>

Владимир Васильевич Зобов, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией химико-биологических исследований, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН

E-mail: vz30608@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6910-3540>

Author Information

Grigory P. Belyaev, Postgraduate Student, Junior Researcher, Laboratory of Neurophysiology, Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences

E-mail: gregoir4@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3157-3402>

Alexandra B. Vyshtakalyuk, Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Chemical and Biological Research, Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences

E-mail: alex.vysh@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2152-2249>

Andrey A. Parfenov, Cand. Sci. (Biology), Junior Researcher, Laboratory of Chemical and Biological Research, Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences

E-mail: aimt66@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5650-1910>

Irina V. Galyametdinova, Cand. Sci. (Chemistry), Researcher, Laboratory of Nucleotide Base Chemistry, Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences

E-mail: iragal2009@yahoo.com

Vyacheslav E. Semenov, Dr. Sci. (Chemistry), Full Professor, Chief Researcher, Head of Laboratory of Nucleotide Base Chemistry, Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences

E-mail: sve@iopc.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8350-2433>

Vladimir V. Zobov, Dr. Sci. (Biology), Full Professor, Chief Researcher, Head of Laboratory of Chemical and Biological Research, Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences

E-mail: vz30608@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6910-3540>

Поступила в редакцию 16.12.2024

Принята к публикации 02.02.2025

Received December 16, 2024

Accepted February 2, 2025