

БІОХІМІЧНА ІНТЕРПРЕТАЦІЯ ЗМІН ГОМЕОСТАЗУ ЗАЛІЗА ТА ПРОТЕЇНОСИНТЕТИЧНОЇ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ В ПРОЦЕСІ ПОСТРЕЗЕКЦІЙНОЇ РЕГЕНЕРАЦІЇ ПІСЛЯ ТОКСИЧНОГО УРАЖЕННЯ АЦЕТАМІНОФЕНОМ

І.М. НИКОЛАЙЧУК, В.Т. МУНТЯН, К.Г. ВОЛОЩУК

Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича
бул. Коцюбинського, 2, м. Чернівці, Україна 58012
e-mail: i.nykolaichuk@chnu.edu.ua

У роботі представлені результати дослідження змін гомеостазу заліза та протеїносинтетичної функції печінки в різні терміни пострезекційної регенерації після ацетамінофен-індукованого ураження.

Гостре токсичне ураження печінки моделювали шляхом введення ацетамінофену в дозі 1250 мг/кг маси тіла протягом двох діб до виконання часткової гепатектомії. Модель пострезекційної регенерації печінки відтворювали шляхом часткової гепатектомії (резекції 70 % печінкової паренхіми). Тварин розподілили на дві групи: контрольні щури після часткової гепатектомії та щури після часткової гепатектомії на тлі ацетамінофен-індукованого ураження печінки. У сироватці крові визначали концентрацію заліза, загальну залізов'язувальну здатність сироватки крові (ЗЗЗС), ступінь насичення трансферину залізом, концентрацію загального білка та альбуміну через 24, 48, 72 та 168 год після оперативного втручання.

Встановлено, що у контрольних тварин після часткової гепатектомії на ранніх етапах регенерації (24–48 год) відбувається підвищення концентрації заліза та ЗЗЗС, яке поєднувалося з тимчасовим зниженням ступеня насичення трансферину на 48 год. Одночасно спостерігалось транзиторне зниження концентрації загального білка та альбуміну з подальшою нормалізацією показників на завершальних етапах відновлення.

Натомість у щурів із ацетамінофен-індукованим ураженням печінки після часткової гепатектомії зареєстровано виражені фазні порушення гомеостазу заліза. Через 24 год після операції відзначали зниження концентрації заліза та ЗЗЗС, тоді як на 48 год спостерігали різке підвищення вмісту заліза та ступеня насичення трансферину на тлі зниження залізов'язувальної здатності сироватки. На 72–168 год відзначали часткове відновлення досліджуваних показників, проте їх значення не досягали рівня фізіологічної норми. Поряд із цим протягом усього періоду спостереження зберігалися гіпопротеїнемія та гіпоальбумінемія, що свідчить про недостатнє відновлення протеїносинтетичної функції печінки.

Отримані результати свідчать, що ацетамінофен-індуковане ураження істотно ускладнює перебіг пострезекційної регенерації печінки та супроводжується порушенням механізмів транспорту, перерозподілу й утилізації заліза. Одночасне збереження ознак пригнічення протеїносинтетичної функції органа вказує на обмежені можливості компенсаторно-регенераторних механізмів печінки за умов попереднього токсичного ушкодження. Виявлені зміни можуть бути важливими для розуміння біохімічних механізмів відновлення печінки та пошуку нових підходів до корекції порушень регенерації після токсичних уражень.

Ключові слова: залізо, загальна залізов'язувальна здатність, трансферин, загальний протеїн, альбумін, ацетамінофен, часткова гепатектомія, регенерація печінки

Вступ. Медикаментозно-індуковані ураження печінки залишаються однією з провідних причин гострої печінкової недостатності у світі. Особливе місце серед них посідає ацетамінофен (парацетамол), який є одним із найпоширеніших анальгетичних та жарознижувальних препаратів. Незважаючи на високий профіль безпеки при застосуванні в терапевтичних дозах, передозування ацетамінофеном є найчастішою причиною гострого токсичного ураження печінки та однією з основних причин гострої печінкової недостатності (Liao et al., 2023; Li et al., 2025).

Встановлено, що ключовою ланкою патогенезу ацетамінофен-індукованої

гепатотоксичності є надмірне утворення реактивного метаболіту N-ацетил-p-бензохіноніміну (NAPQI), який спричиняє виснаження внутрішньоклітинних запасів глутатіону, розвиток оксидативного стресу, дисфункцію мітохондрій та некротичну загибель гепатоцитів (Yan et al., 2018; Li et al., 2025). Незважаючи на значний прогрес у вивченні механізмів токсичного пошкодження печінки, питання функціонального відновлення органа після такого ушкодження залишається предметом активних досліджень.

Печінка характеризується унікальною здатністю до регенерації, що забезпечує відновлення її маси та функціональної

активності після ушкодження або хірургічного видалення частини органа. Після часткової гепатектомії запускається складний комплекс молекулярних і клітинних реакцій, який включає активацію цитокінів, факторів росту та сигнальних шляхів, що координують проліферацію гепатоцитів і відновлення структури печінкової тканини (Liu et al., 2024). Водночас перебіг регенеративних процесів істотно ускладнюється за наявності попереднього токсичного ушкодження печінки, коли відновлення органа відбувається в умовах виражених метаболічних порушень, запалення та оксидативного стресу (Cao et al., 2026).

Однією з ключових функцій печінки є підтримання системного гомеостазу заліза. Гепатоцити забезпечують синтез гепсидину, трансферину та феритину, які беруть участь у регуляції всмоктування, транспортування, депонування та перерозподілу заліза в організмі (Silva et al., 2015; Bloomer et al., 2019).

Останніми роками доведено, що порушення внутрішньоклітинного обміну заліза відіграє важливу роль у розвитку ацетаминофен-індукованого ушкодження печінки. Надлишкове вивільнення лабільного заліза з внутрішньоклітинних депо сприяє утворенню активних форм кисню, посиленню пероксидного окислення ліпідів і прогресуванню пошкодження гепатоцитів (Lai et al.; 2024 Zhang, 2026). Окрім того, останні дослідження свідчать про безпосередню участь механізмів регуляції заліза у процесах відновлення печінкової тканини після токсичного ушкодження (Cao et al., 2026).

Не менш важливим аспектом функціонального стану печінки є її протеїносинтетична функція. Саме в печінці утворюється більшість транспортних та структурно-функціональних білків, зокрема альбумін і трансферин, концентрація яких значною мірою визначає показники загального протеїну та загальної залізов'язувальної здатності сироватки крові. Порушення синтетичної активності гепатоцитів супроводжуються змінами білкового спектру плазми та можуть впливати на транспорт і доступність заліза для тканин (Silva et al., 2015; Gao et al., 2017). Водночас процеси регенерації печінки характеризуються підвищеною потребою в білковому синтезі та ефективному забезпеченні клітин залізом, що робить дослідження взаємозв'язку між показниками обміну протеїнів та гомеостазу заліза особливо важливим для розуміння механізмів відновлення печінки після токсичного ушкодження.

Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених токсичному ураженню печінки ацетаминофеном, особливості змін показників гомеостазу заліза та протеїносинтетичної функції печінки в процесі її пострезекційної регенерації залишаються недостатньо вивченими. У зв'язку з цим комплексна оцінка концентрації заліза, загальної залізов'язувальної здатності сироватки крові, ступеня насичення трансферину, загального білка та альбуміну може сприяти поглибленню уявлень про біохімічні механізми відновлення печінки після токсичного ушкодження та часткової гепатектомії.

Мета дослідження – дослідити показники гомеостазу заліза та протеїносинтетичної функції печінки в різні періоди пострезекційної регенерації після токсичного ураження ацетаминофеном.

Матеріали та методи. Дослідження виконано на білих безпородних щурах масою тіла 150–170 г. Утримання тварин та проведення всіх експериментальних маніпуляцій здійснювали відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», схвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

Модель гострого токсичного ураження печінки відтворювали шляхом внутрішньошлункового введення парацетамолу в дозі 1250 мг/кг маси тіла. Препарат застосовували у вигляді суспензії, приготовленої на основі 2 % крохмального гелю, протягом двох діб перед виконанням часткової гепатектомії (Korylchuk et al., 2021).

Часткову гепатектомію проводили методом *Mitchell and Willenbring* шляхом накладання почергових вузлів з подальшим видаленням лівої латеральної та медіальної часток печінки, що становить 2/3 (70%) її маси (Sahay et al., 2019). Операційні втручання здійснювали в ранковий час натще під тіопентал-натрієвим наркозом із дотриманням умов асептики та антисептики. Перев'язування тканини печінки здійснювали стерильним хірургічним шовком (ТОВ «Ігар», Україна). Для ушивання операційної рани накладали безперервні шви із застосуванням стерильного хірургічного матеріалу «Капрон Б» (ТОВ НВП «Біополімер», Україна).

Тварин було розподілено на дві експериментальні групи: перша група – контрольні щури після часткової гепатектомії (К/ЧГ); друга група – щури після часткової

гепатектомії, виконаної на тлі ацетаминофен-індукованого токсичного ураження печінки (ТУ/ЧГ).

Евтаназію тварин здійснювали методом цервікальної дислокації під легким ефірним наркозом через 24 год після оперативного втручання (фаза праймінгу), через 48 год (період активної проліферації гепатоцитів), через 72 год (фаза термінації регенераційного процесу) та через 168 год (віддалений період регенерації).

Інтактних тварин (К), а також щурів із токсичним ураженням печінки без проведення часткової гепатектомії (ТУ) використовували як групи контролю, показники яких визначали до оперативного втручання (0 год).

Концентрацію загального білка в сироватці крові визначали біуретовим методом на автоматичному біохімічному аналізаторі BioChem FC-120 (High Technology Inc., США).

Концентрацію альбуміну в сироватці крові визначали колориметричним методом із використанням набору реагентів виробництва ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика» (Україна). Метод ґрунтується на утворенні в слабкокислому середовищі забарвленого комплексу альбуміну з бромкрезоловим зеленим, інтенсивність забарвлення якого прямо пропорційна концентрації альбуміну в зразку.

Концентрацію заліза в сироватці крові визначали фотометричним методом із використанням набору реагентів ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика» (Дніпро, Україна). Метод ґрунтується на утворенні комплексу Fe^{2+} з ферозином, інтенсивність забарвлення якого є прямо пропорційною концентрації заліза в зразку.

Визначення загальної залізов'язувальної здатності сироватки (ЗЗЗС) крові здійснювали фотометричним методом згідно з інструкцією виробника. Принцип методу базується на попередньому насиченні трансферину іонами заліза з подальшим визначенням його незв'язаного залишку. Після додавання реагентів надлишок заліза вступає в реакцію з хромогеном з утворенням забарвленого комплексу, інтенсивність якого є обернено пропорційною до залізов'язувальної здатності сироватки.

Ступінь насичення трансферину залізом оцінювали шляхом розрахунку відсоткового співвідношення між концентрацією сироваткового заліза та показником загальної залізов'язувальної здатності сироватки крові.

Статистичне опрацювання результатів здійснювали за допомогою програмного забезпечення GraphPad Prism 8.0.1. Статистичний аналіз отриманих даних

проводили з використанням t-критерію Стьюдента для оцінки достовірності відмінностей між дослідними групами. Різницю між порівнюваними величинами вважали статистично значущою при рівні ймовірності похибки $p \leq 0,05$. Отримані дані наведено у вигляді середнього арифметичного значення та стандартної похибки середнього ($M \pm SEM$).

Результати та їх обговорення. Попередніми дослідженнями встановлено, що за умов ацетаминофенової інтоксикації відбуваються порушення метаболізму заліза, які супроводжуються зростанням концентрації сироваткового заліза та загальної залізов'язувальної здатності крові (Voloshchuk et al., 2016).

Відомо, що надлишок вільного заліза здатний активувати реакції пероксидного окислення ліпідів через утворення активних форм кисню, поглиблюючи токсичне ушкодження печінкової тканини (Bloomer et al., 2019). Водночас залізо є необхідним мікроелементом для процесів клітинної проліферації, енергетичного обміну та регенерації, які особливо інтенсивно активуються після часткової гепатектомії (Zheng et al., 2025; Sato et al., 2026). Тому зміни показників обміну заліза можуть відображати не лише ступінь токсичного ушкодження, але й особливості адаптаційно-компенсаторних процесів у печінці після резекції.

Результати дослідження показали, що у контрольних тварин після часткової гепатектомії (група К/ЧГ) концентрація заліза в сироватці крові зростає лише на ранніх етапах регенерації (через 24 год на 43 %, 48 год – на 47 %, $p \leq 0,05$) порівняно з доопераційними показниками (0 год). Аналогічно, загальна залізов'язувальна здатність сироватки крові також перевищує вихідний рівень (група К, 0 год) в 1,6 та 2,7 рази відповідно (рис. 1). Це може відображати метаболічну відповідь організму на втрату частини паренхіми органу, що супроводжується виходом тканинних запасів заліза у кровоплин. Окрім того, післяопераційний стрес супроводжується порушенням мікроциркуляції, розвитком локальної гіпоксії та активацією клітин ретикулоендотеліальної системи, зокрема макрофагів, може сприяти посиленому катаболізму гемовмісних сполук і додатковому надходженню заліза у плазму крові (Obeagu, 2025).

Натомість процес регенерації печінки у щурів із ацетаминофен-індукованим ураженням після часткової гепатектомії характеризується різноспрямованими фазними змінами показників

обміну заліза. Через 24 год після оперативного втручання концентрація заліза в сироватці крові знижувалася на 63 % порівняно з вихідним рівнем у тварин із токсичним ураженням (ТУ, 0 год) та була на 67 % нижчою від відповідного показника контрольної групи (К/ЧГ) (рис.2). Одночасно загальна залізовв'язувальна здатність сироватки крові зменшувалася на 47 % відносно групи ТУ та на 52 % порівняно з контролем на відповідному терміні спостереження (рис. 2). Такі зміни можуть свідчити про порушення мобілізації та транспорту заліза на ранніх етапах пострезекційної регенерації печінки за умов попереднього токсичного ушкодження ацетамінофеном.

Аналіз літературних джерел свідчить (de Naan et al., 2018), що виявлене через 24 год після часткової гепатектомії зниження концентрації заліза та ЗЗС крові щурів групи ТУ/ЧГ може

бути зумовлене розвитком системної запальної відповіді. Відомо, що хірургічне втручання та токсичне ураження печінки супроводжуються підвищенням продукції прозапальних цитокінів, насамперед інтерлейкіну-6, що продемонстровано в попередніх дослідженнях регенерації печінки за умов ацетамінофеніндукованого ушкодження. Підвищення рівня ІЛ-6 стимулює синтез гепсидину в гепатоцитах, який є ключовим регулятором системного гомеостазу заліза. Взаємодіючи з феропортином – основним білком-експортером заліза, гепсидин викликає його внутрішньоклітинну деградацію, що обмежує вихід заліза з макрофагів і еритроцитів у кров. Наслідком цього є перерозподіл заліза до внутрішньоклітинних депо та розвиток гіпосидеремії, яка розглядається як характерний прояв запальної відповіді організму (Nemeth et al., 2004).

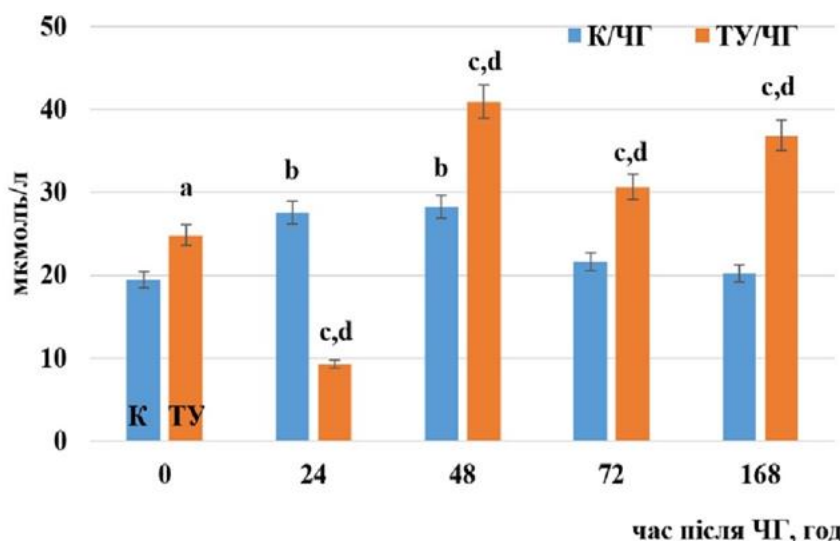


Рис. 1. Вміст заліза у сироватці крові щурів за умов часткової гепатектомії після токсичного ураження ацетамінофеном

Примітка: а – статистично значуща різниця між групою з токсичним ураженням (ТУ) та контрольною групою (К) у часовій точці 0 год; б – статистично значуща різниця груп К/ЧГ у кожній часовій точці порівняно з К у точці 0 год; с – статистично значуща різниця груп ТУ/ЧГ у кожній часовій точці порівняно з групою ТУ у точці 0 год; d – статистично значуща різниця між групами ТУ/ЧГ та К/ЧГ у відповідній часовій точці (наприклад, 24 год проти 24 год і т.д.), $p \leq 0,05$.

По-друге, печінка, що готується до масового проліферування (пік синтезу ДНК у щурів, наприклад, припадає саме на 24 години), починає активно поглинати залізо з кровоплину. Воно необхідне для роботи залізовмісних ферментів, зокрема рибонуклеотидредуктази, яка є критичною для синтезу дезоксирибонуклеотидів перед поділом клітин (de Naan et al., 2018).

Fig. 1. Serum iron concentration in rats following partial hepatectomy under conditions of acetaminophen-induced liver injury

Note: a – statistically significant difference between the toxic injury group (TI) and the control group (C) at 0 h; b – statistically significant difference between the C/PH group at each time point and the control group (C) at 0 h; c – statistically significant difference between the TI/PH group at each time point and the TI group at 0 h; d – statistically significant difference between the TI/PH and C/PH groups at the corresponding time point (e.g., 24 h vs. 24 h), $p \leq 0.05$.

Водночас через 48 год після часткової гепатектомії у щурів із ацетамінофеніндукованим ураженням печінки концентрація заліза в сироватці крові зростала на 83 % порівняно з попереднім терміном спостереження, тоді як загальна залізовв'язувальна здатність сироватки крові знижувалася на 24 %. Такі зміни можуть свідчити про мобілізацію заліза з ушкоджених гепатоцитів на тлі зниження синтетичної функції печінки, що

підтверджується зниженням вмісту загального протеїну (рис. 3) та альбуміну (рис. 4). Надходження значної кількості заліза до кровоносного руслу супроводжується підвищенням ступеня насичення трансферину на

даному етапі (рис. 5), внаслідок чого зменшується кількість вільних центрів зв'язування заліза та відповідно знижується загальна залізов'язувальна здатність сироватки крові (рис. 2).

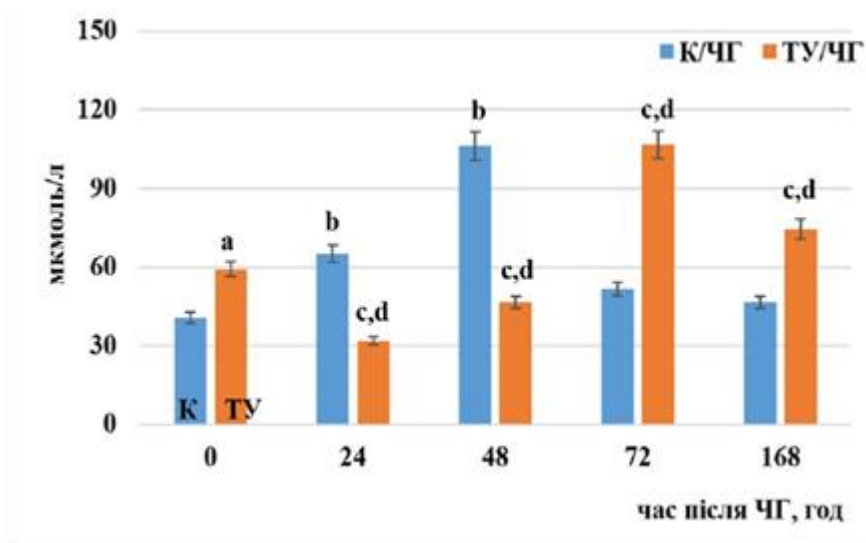


Рис. 2. Загальна залізов'язувальна здатність заліза сироватки крові щурів за умов часткової гепатектомії після токсичного ураження ацетамінофеном

Fig. 2. Total iron-binding capacity of blood serum in rats following partial hepatectomy under conditions of acetaminophen-induced liver injury

На завершальних етапах регенерації (72 та 168 год) після часткової гепатектомії у щурів групи TU/ЧГ реєструється підвищення концентрації заліза та загальної залізов'язувальної здатності сироватки крові порівняно з попередніми термінами спостереження та доопераційними значеннями

(TU, 0 год). Виявлена динаміка може відображати поступове відновлення гомеостазу заліза та синтетичної активності гепатоцитів (рис. 3), що забезпечують синтез трансферину й підтримання ефективного транспорту заліза в організмі.

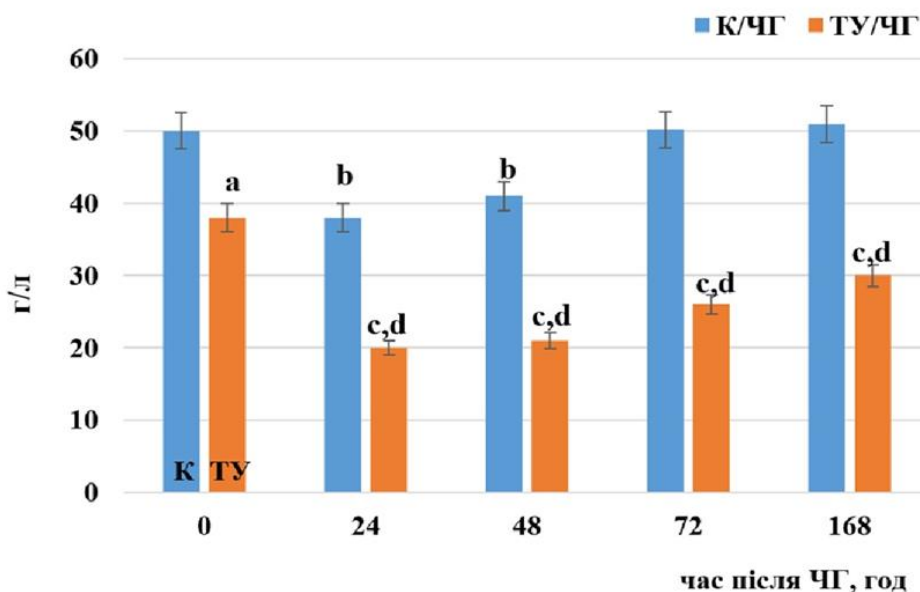


Рис. 3. Концентрація загального протеїну в сироватці крові щурів за умов часткової гепатектомії після токсичного ураження ацетамінофеном

Fig. 3. Total protein concentrations in rat serum following partial hepatectomy under conditions of acetaminophen-induced liver injury

У зв'язку з цим наступним етапом дослідження стала оцінка концентрації загального білка та альбуміну в сироватці крові, які є важливими маркерами функціонального стану печінки та перебігу регенераторних процесів.

Результати досліджень показали, що у контрольних тварин після часткової гепатектомії (група К/ЧГ) зниження концентрації загального білка (рис. 3) та альбуміну (рис. 4) в сироватці крові спостерігалася лише протягом перших 48 год регенерації порівняно з доопераційними показниками. Виявлені зміни можуть бути наслідком тимчасового зменшення функціональної маси печінки після резекції та спрямування метаболічних ресурсів на підтримання регенеративних процесів. Водночас зниженню концентрації білків у ранньому післяопераційному періоді можуть сприяти системна запальна відповідь та посилення катаболічних процесів, індукованих хірургічною травмою (Michalopoulos et al., 2021).

Натомість у тварин із ацетамінофен-індукованим ураженням печінки після часткової гепатектомії концентрація загального білка залишалася нижчою за вихідний рівень протягом усього періоду спостереження. Найбільш

виражене зниження показника реєстрували через 24 та 48 год після оперативного втручання, коли його вміст був меншим порівняно з групою ТУ (0 год) на 47 % та 45 % відповідно. На 72 та 168 год спостерігалася тенденція до підвищення концентрації загального білка, проте вона все ще залишалася нижчою за вихідний рівень на 32 % та 21 % відповідно (рис. 3). Аналогічна динаміка змін була характерною і для вмісту альбуміну в сироватці крові щурів групи ТУ/ЧГ протягом усього періоду спостереження порівняно з групою ТУ (0 год). Найбільш виражене зниження показника реєстрували через 24 год після часткової гепатектомії, коли його вміст був меншим на 39 %. На 48 та 72 год концентрація альбуміну залишалася нижчою за вихідний рівень на 35 %, а через 168 год – на 27 % (рис. 4).

Тривале збереження гіпоальбумінемії свідчить про недостатнє відновлення протеїносинтетичної функції печінки за умов попереднього токсичного ушкодження ацетамінофеном. Оскільки альбумін синтезується виключно гепатоцитами, його знижений вміст відображає обмежені можливості регенеруючої печінки щодо відновлення синтетичної активності впродовж експериментального періоду.

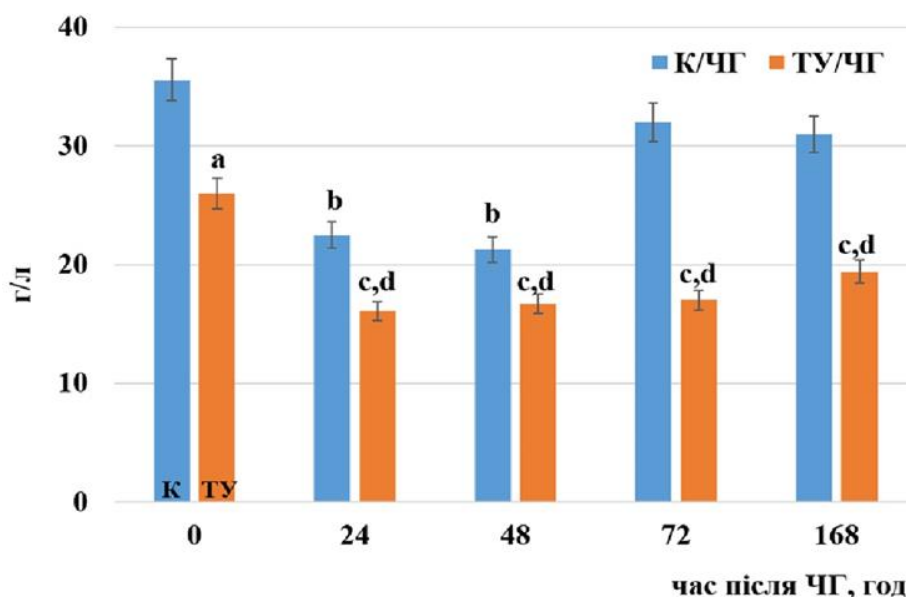


Рис. 4. Концентрація альбуміну в сироватці крові щурів за умов часткової гепатектомії після токсичного ураження ацетамінофеном

Fig. 4. Albumin (b) concentrations in rat serum following partial hepatectomy under conditions of acetaminophen-induced liver injury

З огляду на дані літератури (Ehltling et al., 2021), ми намагалися пояснити даний факт наступним чином. Репрограмування білок-синтезуючого апарату гепатоцитів під дією прозапальних цитокінів (зокрема, ІЛ-6), що узгоджується із попередніми дослідженнями в розрізі даної тематики, призводить до тимчасової

репресії транскрипції гена альбуміну. Цей процес дозволяє вивільнити обмежений ресурс ендогенних амінокислот (насамперед транспортний та пластичний фонд клітини) і спрямувати його виключно на посилений синтез *de novo* білків гострої фази та імуноглобулінів, які безпосередньо беруть участь у локалізації

вогнища ураження, нейтралізації токсинів та репарації пошкоджених тканин.

Таким чином, зниження концентрації альбуміну в сироватці крові є не просто наслідком деструкції паренхіми печінки, а й проявом системної метаболічної перебудови, спрямованої на адаптацію організму в умовах ксенобіотичного стресу.

Отже, порушення протеїносинтетичної функції печінки може позначатися не лише на рівні альбуміну, але й на синтезі трансферину – ключового білка, що забезпечує транспорт заліза в організмі. Тому для більш повної оцінки

взаємозв'язку між білковим обміном та гомеостазом заліза нами оцінено зміни ступеня насичення трансферину залізом у дослідних групах тварин.

У контрольних тварин після часткової гепатектомії ступінь насичення трансферину істотно знижувався лише через 48 год після операції – на 46 % порівняно з доопераційним рівнем (К, 0 год) (рис. 5), що може бути пов'язано з підвищеним споживанням заліза регенеруючою печінкою в період активної проліферації гепатоцитів.

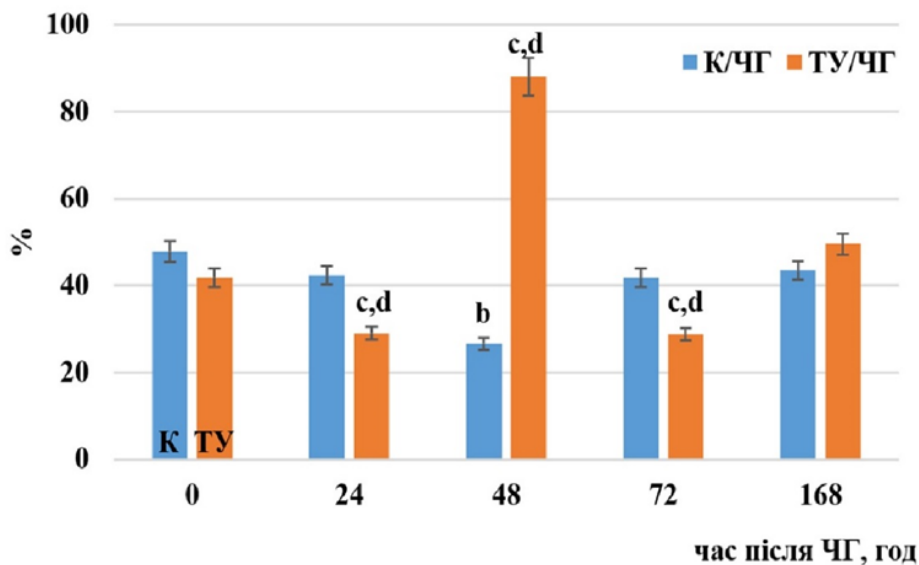


Рис. 5. Коефіцієнт насичення трансферину в сироватці крові щурів за умов часткової гепатектомії після токсичного ураження ацетамінофеном

Fig. 5. Transferrin saturation coefficient in rat serum following partial hepatectomy under conditions of acetaminophen-induced liver injury

У щурів групи TU/ЧГ ступінь насичення трансферину характеризувався різноспрямованими змінами протягом регенераційного періоду. Через 24 та 72 год після часткової гепатектомії показник був нижчим за значення групи TU (0 год) в 1,4 рази, тоді як через 48 год зростав у 2,2 рази. Така динаміка свідчить про порушення регуляції транспорту та утилізації заліза за умов поєднання токсичного ушкодження печінки та часткової гепатектомії. Незважаючи на нормалізацію цього показника на 168 год, збереження підвищеного вмісту заліза (рис. 1) та загальної залізов'язувальної здатності (рис. 2) в сироватці крові вказує на неповне відновлення гомеостазу заліза.

Висновки. У контрольних щурів після часткової гепатектомії пострезекційна регенерація печінки супроводжується змінами як показників гомеостазу заліза, так і протеїносинтетичної функції органа. На ранніх етапах відновлення (24–48 год) реєструється підвищення концентрації заліза та загальної

залізов'язувальної здатності сироватки крові, що поєднується з тимчасовим зниженням ступеня насичення трансферину в період максимальної проліферативної активності гепатоцитів (48 год). Одночасно протягом перших 48 год після оперативного втручання спостерігається транзиторне пригнічення протеїносинтетичної функції печінки, яке проявляється зниженням концентрації загального білка та альбуміну в сироватці крові з подальшою нормалізацією досліджуваних показників.

За умов ацетамінофен-індукованого ураження печінки пострезекційна регенерація характеризується поєднаними порушеннями гомеостазу заліза та протеїносинтетичної функції органа. Це проявляється фазними змінами концентрації заліза, загальної залізов'язувальної здатності сироватки крові та ступеня насичення трансферину, що свідчать про порушення механізмів транспорту, перерозподілу й утилізації заліза в процесі відновлення

печінкової тканини. Водночас ознаки недостатності протеїносинтетичної функції печінки, що проявляються стійкою гіпопротеїнемією та гіпоальбумінемією впродовж 168 год після часткової гепатектомії вказують на обмежені можливості компенсаторно-регенераторних механізмів за

умов попереднього токсичного ушкодження органа.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що дослідження проводилося за відсутності будь-яких комерційних або фінансових відносин, які можна було б витлумачити як потенційний конфлікт інтересів.

Список літератури / References:

1. Bloomer, S. A., Brown, K. E. (2019). Iron-induced liver injury: A critical reappraisal. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(9), 2132. <https://doi.org/10.3390/ijms20092132>
2. Cao, P., Niu, M., Zhu, H., Zhang, C., Zhu, H., Xu, H., Liu, W., Ni, H.-M., Ding, W.-X. (2026). Hepatic STEAP4 promotes liver regeneration by regulating lysosomal iron homeostasis and membrane integrity in acetaminophen-induced liver injury. *Hepatology*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000001718>
3. de Haan, L., van der Lely, S. J., Warps, A. K., Hofsink, Q., Olthof, P. B., de Keijzer, M. J., Lionarons, D. A., Mendes-Dias, L., Bruinsma, B. G., Uygun, K., Jaeschke, H., Farrell, G. C., Teoh, N., van Golen, R. F., Li, T., Heger, M. (2018). Post-hepatectomy liver regeneration in the context of bile acid homeostasis and the gut-liver signaling axis. *Journal of Clinical and Translational Research*, 4(2), 113–158. <https://doi.org/10.18053/jctres.04.201802.002>
4. Ehlting, C., Wolf, S. D., & Bode, J. G. (2021). Acute-phase protein synthesis: A key feature of innate immune functions of the liver. *Biological Chemistry*, 402(9), 1129–1145. <https://doi.org/10.1515/hsz-2021-0160>
5. Gao, Y., Cao, Z., Yang, X., Abdelmegeed, M. A., Sun, J., Chen, S., Beger, R. D., Davis, K., Salminen, W. F., Song, B.-J., Mendrick, D. L., Yu, L.-R. (2017). Proteomic analysis of acetaminophen-induced hepatotoxicity and identification of heme oxygenase 1 as a potential plasma biomarker of liver injury. *Proteomics Clinical Applications*, 11(1–2), e1600123. <https://doi.org/10.1002/prca.201600123>
6. Kopylchuk, H., Nikolaychuk, I., Voloshchuk, O., Motrich, A., Konovchuk, O. (2021). Biochemical and laser-polarimetric markers of hepatocyte cytolysis syndrome under conditions of toxic damage and protein deficiency. *Proceedings of SPIE*, 12126. <https://doi.org/10.1117/12.2617041>
7. Lai, M. S., Yan, X. P., Branch, D. R., Loriajini, M., Chen, L. M. (2024). Ferroptosis in liver diseases: Fundamental mechanism and clinical implications. *World Journal of Gastroenterology*, 30(32), 3730–3738. <https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i32.3730>
8. Li, R., Wu, H., Xu, Y., Xu, X., Xu, Y., Huang, H., Lv, X., Liao, C., Ye, J., Li, H. (2025). Underlying mechanisms and treatment of acetaminophen-induced liver injury (Review). *Molecular Medicine Reports*, 31(4), 106. <https://doi.org/10.3892/mmr.2025.13471>
9. Liao, J., Lu, Q., Li, Z., Li, J., Zhao, Q., Li, J. (2023). Acetaminophen-induced liver injury: Molecular mechanisms and therapeutic strategies. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1122632. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1122632>
10. Liu, Q., Wang, S., Fu, J., Chen, Y., Xu, J., Wei, W., Song, H., Zhao, X., Wang, H. (2024). Liver regeneration after injury: Mechanisms, cellular interactions and therapeutic innovations. *Clinical and Translational Medicine*, 14(8), e1812. <https://doi.org/10.1002/ctm2.1812>
11. Michalopoulos, G. K., & Bhushan, B. (2021). Liver regeneration: Biological and pathological mechanisms and implications. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 18(1), 40–55. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0342-4>
12. Nemeth, E., Rivera, S., Gabayan, V., Keller, C., Taudorf, S., Pedersen, B. K., Ganz, T. (2004). IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *The Journal of Clinical Investigation*, 113(9), 1271–1276. <https://doi.org/10.1172/JCI20945>
13. Obeagu, E.I. Iron homeostasis and health: understanding its role beyond blood health – a narrative review. *Annals of Medicine & Surgery*. 2025. Vol. 87, no. 6. P. 3362–3371. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000003100>
14. Sahay, P., Jain, K., Sinha, P., Das, B., Mishra, A., Kesarwani, A., Sahu, P., Mohan, K., Kumar, M., Nagarajan, P., Upadhyay, P. (2019). Generation of a rat model of acute liver failure by combining 70% partial hepatectomy and acetaminophen. *Journal of Visualized Experiments*, 153, e60146. <https://doi.org/10.3791/60146>
15. Sato, M., Takeda, K. (2024). Mitochondrial bioenergetics and iron homeostasis during tissue repair and organ regeneration. *Cell Death & Disease*, 15(3), 204. <https://doi.org/10.1038/s41419-024-06580-x>
16. Silva, B., Faustino, P. (2015). An overview of molecular basis of iron metabolism regulation and the associated pathologies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*, 1852(7), 1347–1359.
17. Voloshchuk, O.M., Kopylchuk, H.P. (2016). An assessment of the ferrokinetic indices in rats with toxic hepatitis under the conditions of alimentary deprivation of protein. *Experimental and Clinical Gastroenterology*, 10, 54–57.
18. Yan, M., Huo, Y., Yin, S., Hu, H. (2018). Mechanisms of acetaminophen-induced liver injury and its implications for therapeutic interventions.

- Redox Biology, 17, 274–283. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.04.019>
19. Zhang, E. (2026). Role of ferroptosis in liver diseases and its implications for therapeutic strategies. *Food and Chemical Toxicology*, 213, 116102. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2026.116102>
20. Zheng, Y., Wang, H. (2025). Liver regeneration after partial hepatectomy: Triggers, metabolic reprogramming, and signaling pathways. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 13, 105–118. <https://doi.org/10.3389/fcell.2025.00105>

BIOCHEMICAL INTERPRETATION OF ALTERATIONS IN IRON HOMEOSTASIS AND LIVER PROTEIN-SYNTHETIC FUNCTION DURING POSTRESECTION REGENERATION FOLLOWING ACETAMINOPHEN-INDUCED LIVER INJURY

I.M. Nykolaichuk, V.T. Muntian, K.G. Voloshchuk

Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University
2 Kotsyubynskoho Str., Chernivtsi, Ukraine, 58012
e-mail: i.nykolaichuk@chnu.edu.ua

The present study investigated alterations in iron homeostasis and liver protein-synthesizing function during different stages of postresection regeneration following acetaminophen-induced liver injury.

Acute toxic liver injury was induced by administering acetaminophen at a dose of 1250 mg/kg body weight for two consecutive days prior to partial hepatectomy. A model of postresection liver regeneration was established by performing a 70% partial hepatectomy. The animals were divided into two groups: control rats subjected to partial hepatectomy and rats subjected to partial hepatectomy following acetaminophen-induced liver injury. Serum iron concentration, total iron-binding capacity (TIBC), transferrin saturation, total protein, and albumin levels were determined at 24, 48, 72, and 168 hours after surgery.

In control animals, the early stages of liver regeneration (24–48 h) were characterized by increased serum iron concentration and TIBC, accompanied by a transient decrease in transferrin saturation at 48 h. These changes occurred simultaneously with a temporary reduction in total protein and albumin concentrations, followed by normalization of the studied parameters at later stages of recovery.

In contrast, rats with acetaminophen-induced liver injury exhibited pronounced phase-dependent disturbances in iron homeostasis after partial hepatectomy. At 24 h after surgery, serum iron concentration and TIBC decreased markedly, whereas at 48 h a substantial increase in serum iron levels and transferrin saturation was observed against a background of reduced iron-binding capacity. During the later stages of regeneration (72–168 h), the investigated parameters showed partial recovery; however, they did not return to physiological levels. Moreover, persistent hypoproteinemia and hypoalbuminemia were detected throughout the entire observation period, indicating incomplete restoration of the liver's protein-synthesizing function.

The findings demonstrate that acetaminophen-induced liver injury significantly impairs the course of postresection liver regeneration and is associated with disturbances in iron transport, redistribution, and utilization. The sustained suppression of protein-synthesizing function further suggests limited compensatory and regenerative capacity of the liver under conditions of prior toxic injury. These results contribute to a better understanding of the biochemical mechanisms underlying liver regeneration and may provide a basis for developing novel approaches aimed at correcting regenerative dysfunction following toxic liver damage.

Keywords: iron, total iron-binding capacity, transferrin, total protein, albumin, acetaminophen, partial hepatectomy, liver regeneration.

Отримано редколегією 11.05.2026 р.
Підписано до друку 15.06.2026 р.
Дата публікації 30.06.2026 р.

ORCID ID

Іванна Николайчук: <https://orcid.org/0000-0002-9459-7295>