

АКТИВНІСТЬ ПІРУВАТДЕГІДРОГЕНАЗНОГО КОМПЛЕКСУ У НИРКАХ ЩУРІВ ЗА УМОВ ТОКСИЧНОГО УРАЖЕННЯ АЦЕТАМІНОФЕНОМ НА ТЛІ БІЛКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

О.М. ВОЛОЩУК, Е.М. ЧЕРЕЛЮК

Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича,
вул. Коцюбинського, 2, м. Чернівці, 58012
e-mail: o.voloschuk@chnu.edu.ua

Метою даної роботи було дослідження активності піруватдегідрогеназного комплексу та лактатдегідрогенази, а також визначення співвідношення лактат/піруват в нирках щурів за умов токсичного ураження ацетамінофеном на тлі білкової недостатності. Активність піруватдегідрогеназного комплексу визначали за методом, який базується на реакції окисного декарбоксілювання пірувату з одночасним відновленням NAD^+ , що реєструють спектрофотометрично при 340 нм. ЛДГ-активність досліджували за оптимізованим оптичним методом, який ґрунтується на реакції перетворення пірувату в лактат з супутнім окисленням $NADH$. Вміст лактату вимірювали спектрофотометрично при довжині хвилі 390 нм за накопиченням лактату заліза, який утворюється при взаємодії $FeCl_3$ з лактат-іонами. Концентрацію пірувату визначали за модифікованим методом Умбрайт, який базується на реакції взаємодії пірувату з 2,4-динітрофенілгідразиним (2,4-ДНФГ) в лужному середовищі з утворенням гідразину, який реєструють фотоелектроколориметрично при λ 440 нм. Дослідження проводили на 4 групах тварин: I група – контрольні тварини (К); II – щури, яких утримували на низькопротеїновому раціоні (НПР); III – тварини, у яких викликали гостре токсичне ураження ацетамінофеном (ТУ); IV – щури, яким на тлі низькопротеїнового раціону моделювали гостре токсичне ураження ацетамінофеном (НПР/ТУ). Показано, що за умов аліментарного дефіциту протеїну у нирках спостерігається зниження активності піруватдегідрогеназного комплексу при збереженні на рівні показників контролю співвідношення лактат/піруват та активності лактатдегідрогенази. Проте за умов токсичного впливу ацетамінофену на тлі аліментарного дефіциту протеїну у нирках спостерігається інтенсифікація анаеробного шляху енергозабезпечення, про що свідчить достовірне зниження активності піруватдегідрогеназного комплексу, підвищення співвідношення лактат/піруват на тлі активації лактатдегідрогенази. Отримані результати можуть бути використані для обґрунтування підходів щодо корекції енергодефіциту у тварин за умов передозування ацетамінофеном на тлі протеїнової недостатності.

Ключові слова: депривація протеїну, нирки, ацетамінофен, лактат, піруват, лактатдегідрогеназа, піруватдегідрогеназний комплекс.

Вступ. Наслідком гострого токсичного ураження ацетамінофеном, поширеним жарознижувальним та знеболювальним препаратом (Ghanem et al., 2016), є розвиток гепатотоксичності та нефротоксичності (Kennon-McGill and McGill, 2018). При цьому питання щодо послідовності біохімічних змін, які визначають розвиток і реалізацію енергетичного дисбалансу при ацетамінофен-індукованій нефротоксичності, особливо за умов різної забезпеченості раціону протеїном, на сьогодні залишається відкритим. Показано, що нирки потребують ефективного енергозабезпечення для здійснення життєво важливих функцій, тому за умов нефротоксичного впливу ксенобіотиків ефективність функціонування системи енергетичного обміну клітин нирок є визначальною для забезпечення їх функціональної активності.

Мітохондріальний піруватдегідрогеназний комплекс необоротно декарбоксілює піруват до аце-

тил-СоА, забезпечуючи інтеграцію гліколізу із циклом трикарбонових кислот та відіграючи критичну роль у клітинній біоенергетиці. Наслідком порушення активності піруватдегідрогеназного комплексу за умов різних патологічних станів є «гліколітичний зсув», який забезпечує продукування АТФ шляхом гліколізу, а не окисного фосфорилування (Stacpoole, 2017; Nasiri et al., 2019).

Окисне декарбоксілювання пірувату є визначальним для підтримки циклу Кребса та метаболічного гомеостазу, при цьому збереження мітохондріального потоку пірувату забезпечує захисний ефект за умов впливу токсичних сполук (Vazquez, 2022). Зокрема, показано, що N-ацетил-1-цистеїн, антидот ацетамінофену, частково знижує його токсичність, оскільки діє як попередник пірувату, підтримуючи енергетичний метаболізм (McGill et al., 2014). Окрім того, обробка екзогенною пірвиноградною кислотою або етилом пірувату знижує цитотоксичність NAPQI, реакційноздатного метаболіту ацетамінофену, в клітинах HepG2 (Nagatome et al., 2018).

Як скринінговий тест для визначення мітохондріальних розладів використовують співвідношення лактат/піруват, що відображає рівновагу між продуктом і субстратом лактатдегідрогеназної реакції, і опосередковано відображає окисно-відновний стан цитоплазми (Feldman et al., 2017).

Враховуючи вище сказане, метою роботи стало дослідження активності піруватдегідрогеназного комплексу та лактатдегідрогенази, а також визначення співвідношення лактат/піруват в нирках щурів за умов токсичного ураження ацетамінофеном на тлі білкової недостатності.

Матеріали та методи. Для проведення досліджень використовували білих безпородних щурів віком 2,5-3 місяці та масою 120-140 г. Умови утримання та маніпуляції, які проводили з дослідними тваринами в ході експерименту, відповідали положенням «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), та рекомендаціям «Біоетичної експертизи доклінічних та інших наукових досліджень, які виконуються на тваринах» (Київ, 2006). Тварин утримували в пластикових клітках з піщаною підстилкою та вільним доступом до води.

Для проведення дослідження були сформовані чотири групи тварин. Перша група – це контрольні тварини (К), які отримували повноцінний напівсинтетичний раціон, що містив 14% білка (у вигляді казеїну), 10% жиру, 76% вуглеводів (10% сахарози), а також збалансовану мінеральну та вітамінну суміш відповідно до рекомендацій Американського інституту нутрієнтології (Reeves et al., 1993). До другої групи ввійшли тварини, яких утримували на низькопротеїновому раціоні (НПР), який містив 4,7% протеїну, 10% жирів, 85,3% вуглеводів та збалансовану суміш вітамінів й мінералів. Тваринам третьої групи (ТУ) моделювали гостре токсичне ураження ацетамінофеном. До останньої групи ввійшли тварини, яким після утримання на низькопротеїновому раціоні, моделювали гостре токсичне ураження ацетамінофеном (НПР/ТУ).

Гостре токсичне ураження у дослідних тварин моделювали пероральним введенням ацетамінофену з розрахунку 1250 мг на кг маси щура у вигляді суспензії в 2 % розчині крохмального гелю 1 раз на день впродовж останніх 2 діб експерименту (Gao et al., 2017).

Тривалість експерименту становила 28 діб. Мітохондріальну та цитозольну фракції клітин нирок щурів отримували методом диференційного центрифугування (Korylchuk et al., 2020). Активність піруватдегідрогеназного комплексу визначали за методом (Hinman, Blass, 1981), який базується на реакції окисного декарбоксілювання пірувату з од-

ночасним відновленням NAD⁺, що реєструють спектрофотометрично при 340 нм. Лактатдегідрогеназну активність визначали за оптимізованим оптичним методом (Горячковский, 2005), який ґрунтується на реакції перетворення пірувату в лактат та одночасного окислення NADH, що реєструють спектрофотометрично при λ 340 нм. Вміст лактату вимірювали спектрофотометрично при довжині хвилі 390 нм за накопиченням лактату заліза, який утворюється при взаємодії FeCl₃ з лактат-іонами (Rattu et al., 2021). Концентрацію пірувату визначали за модифікованим методом Умбрайт (Горячковский, 2005), який базується на реакції взаємодії пірувату з 2,4-динітрофенілгідразином (2,4-ДНФГ) в лужному середовищі з утворенням гідразину, який реєструють фотоелектроколориметрично при λ 440 нм.

Для статистичної обробки та графічного представлення отриманих результатів використовували програму «Microsoft Excel». Оцінювали середнє значення та стандартну похибку середнього. Статистичну значимість різниці середніх показників оцінювали, використовуючи t-критерій Стьюдента. Результати досліджень вважали вірогідними при $P \leq 0.05$.

Результати та обговорення. Результати проведених досліджень показали, що у тварин, які споживали низькопротеїновий раціон, спостерігається зниження активності піруватдегідрогеназного комплексу в мітохондріальній фракції нирок щурів у понад 1,5 рази порівняно з контрольною групою (рис. 1), що, ймовірно, може бути пов'язано з порушенням синтезу його окремих субодиниць за умов дефіциту у раціоні протеїну. Водночас за умов введення токсичних доз ацетамінофену в мітохондріях нирок щурів спостерігається зниження активності піруватдегідрогеназного комплексу у понад 2 рази порівняно із показниками контролю (рис. 1). Слід відмітити, що у тварин групи НПР/ТУ значення ензиматичної активності комплексу достовірно не відрізняються від показників групи ТУ (рис. 1). Враховуючи біологічну роль піруватдегідрогеназного комплексу, ймовірно, наслідком встановленого нами зниження його активності буде порушення утворення ацетил-CoA з наступним дисбалансом енергетичних процесів у клітинах нирок.

Встановлені результати, ймовірно, пов'язані з рядом причин. З одного боку, відомо, що в ході метаболізму ацетамінофену утворюється токсичний проміжний метаболіт – N-ацетил-p-бензохінонімін, який за нормальних умов нейтралізується глутатіоном, проте при інтоксикації ацетамінофеном здатен утворювати NAPQI-білкові аддукти з мітохондріальними протеїнами, що призводить до порушення їх функцій (Kennon-McGill and McGill, 2018; Yan et al., 2018).

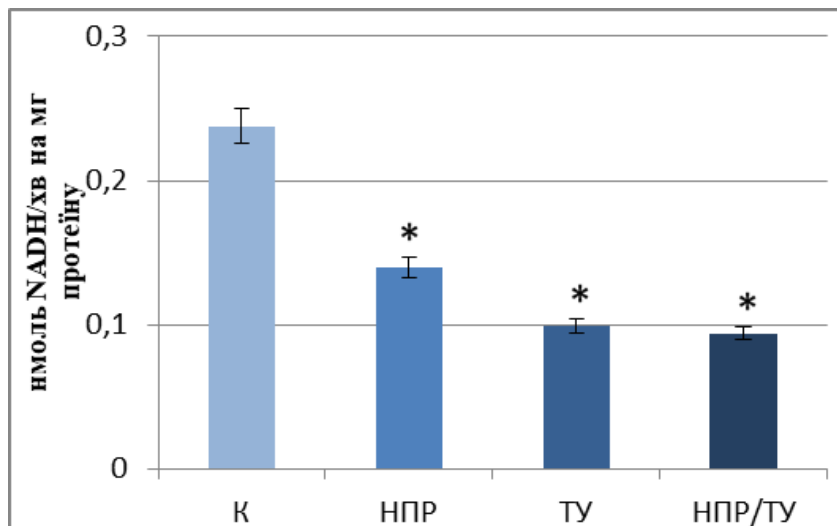


Рис. 1. Активність піруватдегідрогеназного комплексу в мітохондріальній фракції нирок щурів за умов токсичного ураження ацетамінофеном на тлі аліментарного дефіциту протеїну

Примітка (рис. 1-3): К – тварини, які споживали повноцінний напівсинтетичний раціон (контроль); НПР – тварини, які споживали низькопротеїновий раціон; ТУ – тварини, яким моделювали ацетамінофен-індуковану нефротоксичність; НПР/ТУ – тварини, яким на тлі низькопротеїнового раціону моделювали ацетамінофен-індуковану нефротоксичність; * – статистично вірогідна різниця порівняно з контролем, $P \leq 0.05$.

Fig. 1. Pyruvate dehydrogenase complex activity in the rat's kidneys mitochondrial fraction under conditions of toxic acetaminophen damage against a background of alimentary protein deficiency

Note (fig. 1-3): C – animals that consumed a full-value semi-synthetic diet (control); LPD – animals that consumed low-protein diet; TI – animals with acetaminophen-induced nephrotoxicity; LPD/IT – animals with acetaminophen-induced nephrotoxicity against a background of alimentary protein deficiency; * – statistically significant difference as compared to control, $P \leq 0.05$.

З іншого боку, утворення таких аддуктів з мітохондріальними протеїнами індукує оксидативний стрес та інтенсифікацію вільнорадикального окислення мітохондріальних протеїнів (Ramachandran, Jaeschke, 2018) з наступним порушенням їх функціональної активності. Окрім того, зниження активності піруватдегідрогеназного комплексу може бути пов'язане зі зміною співвідношення лактат/піруват, оскільки піруват – його основний субстрат (Zangari et al., 2020). Результати проведених досліджень показали, що співвідношення лактат/піруват в цитозолі нирок щурів, яких утримували на низькопротеїновому раціоні, достовірно не відрізняється порівняно з контролем (рис. 2). Водночас за умов токсичного ураження ацетамінофеном співвідношення лактат/піруват у цитозолі нирок зростає приблизно у 1,7 рази, досягаючи максимальних значень у тварин групи НПР/ТУ (рис. 2).

Співвідношення лактат/піруват, яке відображає окисно-відновний стан клітин, є одним з важливих показників системи енергозабезпечення (Feldman et al., 2017), і корелює з внутрішньоклітинним відношенням NADH до NAD⁺. Регенерація NAD⁺ з NADH відбувається у мітохондріях у процесі окисного фосфорилування, що необхідно для забезпечення проходження гліколізу (Jialal

end Sokoll, 2015). Проте, як показано у наших попередніх дослідженнях (Voloshchuk et al., 2022), за умов токсичного впливу ацетамінофену функціонування дихального ланцюга порушується, тому, ймовірно, поповнення пулу NAD⁺ відбувається за допомогою реакції перетворення пірувату в лактат. Відповідно утворений лактат не може знову окислитися до пірувату через дефіцит NAD⁺ і тому акумулюється (Абдилова и др., 2015).

Раніше вважалося, що внаслідок гіперлактатемії може виникати лактоацидоз через посилене накопичення в клітинному середовищі лактату та протонів (Brooks, 2018). Водночас в сучасній літературі гіперлактатемія розглядається як дисбаланс між утворенням та кліренсом лактату, який не завжди пов'язаний з лактоацидозом. Лактат в свою чергу вважається слабкою основою, яка забезпечує стабілізацію внутрішньоклітинного рН, полегшуючи транспортування H⁺ з внутрішньоклітинного середовища (Berg et al., 2021). Окрім того, показано, що лактат як метаболіт є нетоксичним для органів і тканин, а збільшення його вмісту, або підвищення співвідношення лактат/піруват, не є причинами посилення чи розвитку патологічних станів, а скоріше слугують маркерами наявних порушень (Абдилова и др., 2015).

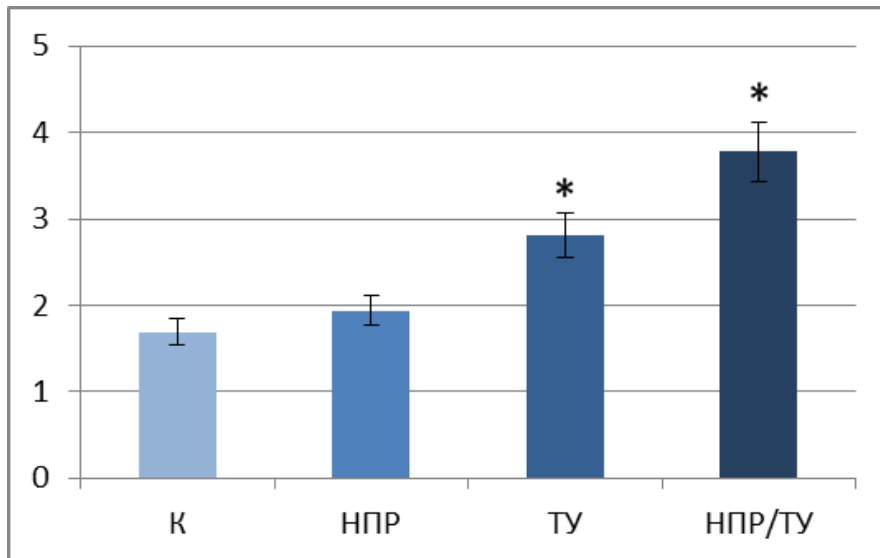


Рис. 2. Співвідношення лактат/піруват в цитозольній фракції нирок щурів за умов токсичного ураження ацетамінофеном на тлі аліментарного дефіциту протеїну

Fig. 2. The ratio of lactate/pyruvate in the rat's kidneys cytosol fraction under conditions of toxic acetaminophen damage against a background of alimentary protein deficiency

Сучасні дослідження демонструють, що підвищення співвідношення лактат/піруват відіграє важливу роль й під час окисного стресу, зменшуючи активацію JNK, що відповідно пригнічує апоптоз клітин (Go et al., 2021). Отже, встановлене нами підвищення співвідношення лактат/піруват, імовірно, свідчить про збільшення вмісту відновлених еквівалентів у цитозолі та зсув лактатдегідрогеназної реакції в бік утворення лактату. Визначення активності лактатдегідрогенази, яка каталізує оборотну реакцію перетворення пірувату в ла-

ктат (Jialal end Sokoll, 2015), показало, що достовірної різниці між показниками тварин групи НПР та контролю не виявлено (рис. 3). Водночас за умов токсичного впливу ацетамінофену у клітинах нирок щурів спостерігається зростання ЛДГ-активності у понад 2 рази порівняно з показниками контрольних тварин, при цьому у тварин групи НПР/ТУ досліджувана ензиматична активність майже у 4 рази перевищує контрольні значення (рис. 3).

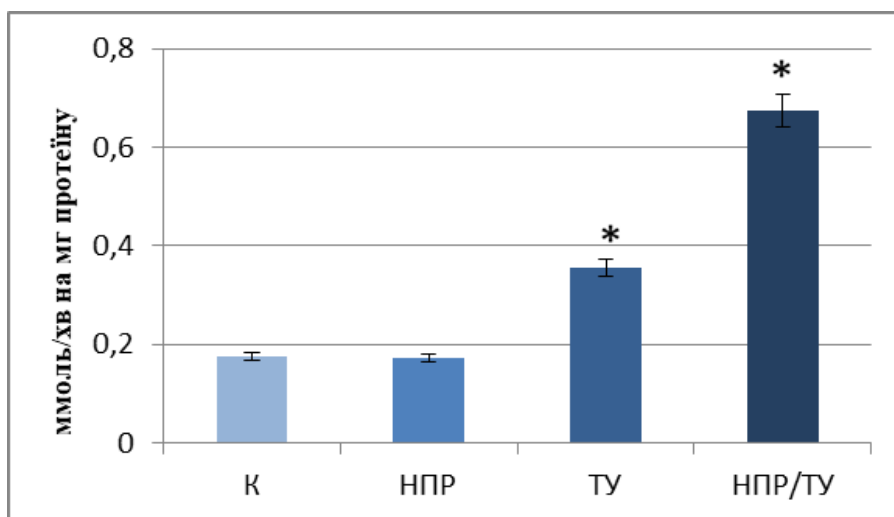


Рис. 3. Активність лактатдегідрогенази в цитозольній фракції нирок щурів за умов токсичного ураження ацетамінофеном на тлі аліментарного дефіциту протеїну

Fig. 3. Lactate dehydrogenase activity in the rat's kidneys cytosol fraction under conditions of toxic acetaminophen damage against a background of alimentary protein deficiency

Відомо, що лактатдегідрогеназа є одним з важливих метаболічних ензимів, оскільки її роль полягає у регулюванні аеробного й анаеробного шляху метаболізму глюкози та окисно-відновного стану клітини (Valvona et al., 2016). Отримані нами результати, імовірно, свідчать про інтенсифікацію анаеробного гліколізу як головного постачальника енергії у клітинах нирок за умов інтоксикації ацетамінофеном. Попередніми дослідженнями показано, що за умов передозування ацетамінофеном спостерігається порушення ензиматичної активності комплексів дихального ланцюга у нирках, що в свою чергу може призводити до порушення окисного фосфорилування та виснаження пулу АТР (Voloshchuk et al., 2022). У той же час нирки як важливий гомеостатичний орган потребують великої кількості АТР для здійснення життєво важливих функцій, зокрема реаб-

сорбції, виділення кінцевих продуктів метаболізму, біосинтетичних процесів, регуляції водно-солевого обміну, тому переключення на анаеробний шлях енергозабезпечення за досліджуваних умов видається цілком логічним.

Отже, за умов токсичного впливу ацетамінофену на тлі аліментарного дефіциту протеїну у нирках спостерігається інтенсифікація анаеробного шляху енергозабезпечення, про що свідчить підвищення співвідношення лактат/піруват на тлі активації лактатдегідрогенази, а також достовірне зниження активності піруватдегідрогеназного комплексу.

Отримані результати можуть бути використані для обґрунтування підходів щодо корекції енергодефіциту у тварин за умов передозування ацетамінофеном на тлі протеїнової недостатності.

Список літератури / References:

1. Berg R. M., Jeppesen T. E., Mohammad M., et al. Hyperlactataemia. *Ugeskr Laeger*. 2021;183(33):1-9.
2. Brooks G. A. The Science and Translation of Lactate Shuttle Theory. *Cell Metab*. 2018;27(4):757-785.
3. Feldman A. G., Sokol R. J., Hardison R. M., et al. Lactate and Lactate: Pyruvate Ratio in the Diagnosis and Outcomes of Pediatric Acute Liver Failure. *J Pediatr*. 2017;182:217-222.
4. Gao Y., Cao Z., Yang X., Abdelmegeed M. A., et al. Proteomic analysis of acetaminophen-induced hepatotoxicity and identification of heme oxygenase 1 as a potential plasma biomarker of liver injury. *Proteomics Clin Appl*. 2017;11(1-2):1-29.
5. Ghanem C. I., Perez M. J., Manautou J. E., Mottino A. D. Acetaminophen; from liver to brain: new insights into drug pharmacological action and toxicity. *Pharmacol Res*. 2016;109:119-131.
6. Go S., Kramer T. T., Verhoeven A. J., Oude Elferink R. P. J., Chang J. C. The extracellular lactate-to-pyruvate ratio modulates the sensitivity to oxidative stress-induced apoptosis via the cytosolic NADH/NAD redox state. *Apoptosis*. 2021;26(1):38-51.
7. Hinman L. M., Blass J. P. An NADH-linked spectrophotometric assay for pyruvate dehydrogenase complex in crude tissue homogenates. *J Biol Chem*. 1981;256(13):6583-6586.
8. Jialal I., Sokoll L. J. Clinical Utility of Lactate Dehydrogenase: A Historical Perspective. *Am J Clin Pathol*. 2015;143(2):158-159.
9. Kennon-McGill S., McGill M. R. Extrahepatic toxicity of acetaminophen: critical evaluation of the evidence and proposed mechanisms. *J Clin Transl Res*. 2018;3(3):297-310.
10. Kopylchuk H. P., Nykolaichuk I. M., Lylyk I. S. Indices of citrulline metabolism in rat liver under the toxic injury against the background of alimentary protein deficiency. *Ukr. Biochem. J*. 2020;92(1):113-119.
11. McGill M. R., Li F., Sharpe M. R., Williams C. D., et al. Circulating acylcarnitines as biomarkers of mitochondrial dysfunction after acetaminophen overdose in mice and humans. *Arch Toxicol*. 2014;88:391-401.
12. Nagatome M., Kondo Y., Kadowaki D., et al. Ethyl pyruvate attenuates acetaminophen-induced liver injury in mice and prevents cellular injury induced by N-acetyl-p-benzoquinone imine, a toxic metabolite of acetaminophen, in hepatic cell lines. *Heliyon*. 2018;4(2):1-23.
13. Nasiri A., Sadeghi M., Vaisi-Raygani A., et al. Emerging regulatory roles of mitochondrial sirtuins on pyruvate dehydrogenase complex and the related metabolic diseases: Review. *Biomed Res and Ther*. 2019;7(2):3645-3658.
14. Ramachandran A., Jaeschke H. Acetaminophen Toxicity: Novel Insights Into Mechanisms and Future Perspectives. *Gene Expr*. 2018;18(1):19-30.
15. Rattu G., Khansili N., Maurya V. K., Krishna P. M. Lactate detection sensors for food, clinical and biological applications: a review. *Environ Chem Lett*. 2021;19:1135-1152.
16. Reeves P. G., Nielsen F. H., Fahey G. C. Jr. AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the American Institute of Nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. *J Nutr*. 1993;123(11):1939-1951.
17. Stacpoole P. W. Therapeutic Targeting of the Pyruvate Dehydrogenase Complex/Pyruvate Dehydrogenase Kinase (PDC/PDK) Axis in Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(11):1-14.
18. Valvona C. J., Fillmore H. L., Nunn P. B., Pilkington G. J. The Regulation and Function of Lactate Dehydrogenase A: Therapeutic Potential in Brain Tumor. *Brain Pathol*. 2016;26(1):3-17.
19. Vazquez J. H., Yiew N. K. H., Martino M. R., et al. Blocking mitochondrial alanine and pyruvate metabolism in hepatocytes worsens acetaminophen-induced liver injury in mice. *bioRxiv*. 2022. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.06.14.495517>

20. Voloshchuk O. M., Ursatyy M. S., Kopylchuk G. P. The NADH-ubiquinone reductase and succinate dehydrogenase activity in the rat kidney mitochondria under the conditions of different protein and sucrose content in the diet. *Ukr.Biochem.J.* 2022;94(1):105-113.
21. Yan M., Huo Y., Yin S., Hu H. Mechanisms of acetaminophen-induced liver injury and its implications for therapeutic interventions. *Redox Biol.* 2018;17:274-283.
22. Zangari J., Petrelli F., Maillot B., Martinou J. C. The Multifaceted Pyruvate Metabolism: Role of the Mitochondrial Pyruvate Carrier. *Biomolecules.* 2020;10(7)1-18.
23. Абдилова Г.Б., Бердимуратова Ж.С., Нурахова А.Д. Сравнительная оценка уровня лактата при критических состояниях. *Вестник хирургии Казахстана.* 2015;1:8-11. (in Kazakhstan)
24. Горячковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике. Одесса: Экология, 2005. 616 с.

PYRUVATE DEHYDROGENASE COMPLEX ACTIVITY IN THE RAT'S KIDNEYS UNDER CONDITIONS OF TOXIC ACETAMINOPHEN DAMAGE WITH PROTEIN DEFICIENCY

O.M. Voloshchuk, E.M. Chereliuk

The aim of this work was to study the research the enzymatic activity of pyruvate dehydrogenase complex and lactate dehydrogenase and determination of the lactate/pyruvate ratio in rat kidneys under conditions of toxic damage by acetaminophen against the background of protein deficiency. The activity of the pyruvate dehydrogenase complex activity was determined according to a method based on the reaction of oxidative decarboxylation of pyruvate with simultaneous reduction of NAD⁺, which is measured spectrophotometrically at 340 nm. LDH activity was studied by an optimized optical method, which is based on the reaction of conversion of pyruvate to lactate with concomitant oxidation of NADH, which was measured using a spectrophotometer at $\lambda = 340$ nm. Lactate content was measured spectrophotometrically by the ability of FeCl₃ to interact with lactate ions, resulting in the formation of a bright yellow iron lactate solution, which is recorded at a wavelength of 390 nm. The concentration of pyruvate was determined by the modified Umbright method, which is based on the reaction of the interaction of pyruvate with 2,4-Dinitrophenylhydrazine (2,4-DNPH) in an alkaline medium, during which hydrazine is formed, which was recorded using a photoelectrocolorimeter at $\lambda = 440$ nm. The study was conducted on 4 groups of experimental animals: I - control animals (K); II – rats kept on a low-protein diet (LPD); III – animals in which acute toxic damage was caused by acetaminophen (TI); IV – rats on a low-protein diet, simulated acute toxic damage with acetaminophen (LPD/TI). It is demonstrated that under the conditions of dietary protein deficiency in the kidneys, there is a decrease in the activity of the pyruvate dehydrogenase complex while maintaining the control indicators of the lactate/pyruvate ratio and lactate dehydrogenase activity. However, under the conditions of the toxic effect of acetaminophen against the background of dietary protein deficiency in the kidneys, an intensification of the anaerobic pathway of energy supply is observed, as evidenced by a significant decrease in the activity of the pyruvate dehydrogenase complex, an increase in the lactate/pyruvate ratio against the background of lactate dehydrogenase activation. The obtained results can be used to justify approaches to correct energy deficit in animals under the conditions of acetaminophen overdose against the background of protein deficiency.

Key words: protein deficiency, kidney, acetaminophen, lactate, pyruvate, lactate dehydrogenase, pyruvate dehydrogenase complex.

Отримано редколегією 21.10.2022 р.