

ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОРЕАКТИВНОСТІ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ТОКСИЧНОГО УРАЖЕННЯ АЦЕТАМІНОФЕНОМ НА ТЛІ ПРОТЕЇНОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

О. М. ВОЛОЩУК

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

Метою даної роботи було визначення інтегральних лейкоцитарних індексів у тварин із токсичним ураженням ацетамінофеном на тлі білкової недостатності. Дослідження проводили на 4 групах тварин: I група – контрольні тварини (К); II – щури, яких утримували на низькопротеїновому раціоні (НПР); III – тварини, яким моделювали гостре токсичне ураження ацетамінофеном (ТУ); IV – щури, яким на тлі низькопротеїнового раціону моделювали гостре токсичне ураження ацетамінофеном (НПР/ТУ). Приготування мазків крові, їх фіксацію та фарбування проводили загальноприйнятним методом. Підрахунок співвідношення різних видів лейкоцитів у зафарбованих мазках крові здійснювали стандартним методом за допомогою лейкоцитарного лічильника та мікроскопа (окуляр $\times 10$, об'єктив $\times 100$). Для розрахунку інтегральних гематологічних індексів використовували стандартні формули. Встановлено, що забезпеченість раціону протеїном є критичною для функціонування імунної системи за умов інтоксикації ацетамінофеном, оскільки за цих умов спостерігається зміна лейкоцитарних індексів, зокрема індексу імунореактивності, індексу зсуву лейкоцитів, індексу співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів, індексу реактивної відповіді нейтрофілів, що вказує на інтенсифікацію запальних процесів у організмі та формування дефектів клітинної ланки імунітету, порушення механізмів специфічної імунної відповіді та формування стану ендотоксикозу. Отримані результати можуть бути використані для розробки підходів до ранньої діагностики порушення імунореактивності у тварин з токсичним ураженням ацетамінофеном на тлі аліментарного дефіциту протеїну, тоді як досліджувані інтегральні гематологічні показники можуть використовуватися як додаткові ранні діагностичні маркери порушення імунореактивності та ендотоксикозу.

Ключові слова: ацетамінофен, аліментарний дефіцит протеїну, лейкоцити, індекси імунореактивності

Вступ. Питання наслідків впливу на імунну систему токсичних доз ацетамінофену, поширеного знеболювального та жарознижувального препарату, залишається дискусійним. Відомо, що при передозуванні або застосуванні ацетамінофену протягом тривалого часу може спостерігатися гостре ураження печінки (Yan et al., 2018), при цьому внаслідок некрозу гепатоцитів будуть вивільнятися різноманітні біомолекули, зокрема білки теплового шоку, фрагменти ДНК, які активують вроджену імунну відповідь (Yang et al., 2022). За таких умов буде посилюватися інфільтрація лейкоцитів, моноцити і клітини Купфера будуть активуватися і вивільняти прозапальні цитокіни і хемокіни, наслідком чого буде «цитокіновий шторм» і активація запальної реакції (Shen et al., 2021). Водночас відомо, що білкова недостатність є основним фактором порушення стійкості організму до інфекцій, важкого або атипичного протікання низки захворювань, формування різноманітних ускладнень (Saeeda et al., 2016). При цьому питання особливостей імунореактивності організму за умов токсичного

ураження на тлі білкової недостатності залишається відкритим. Нині показано, що макронутрієнти здатні виявляти позитивний вплив на показники неспецифічного вродженого та набутого клітинного імунітету (Ibrahim, El-Sayed, 2016). Критичну роль для функціонування системи імунітету відіграють білки, оскільки усі регуляторні цитокіни, ензими та рецептори за хімічною природою є протеїнами. Зменшення споживання протеїну з їжею призводить до підвищеної чутливості до інфекційних збудників, сповільнення синтезу цитокінів, антитіл та антигензалежних неспецифічних імуноглобулінів, наслідком чого є пригнічення загальної та локальної відповіді на чужорідні агенти. Короткочасна нестача протеїну у раціоні також є стресом для організму і супроводжується активацією продукування адаптогенних гормонів, тоді як довготривалий дефіцит білка в раціоні призводить до супресії всіх ланок імунної відповіді (Li et al., 2007).

Для оцінки стану системи імунітету організму, що відображає перебіг патологічного процесу, використовуються інтегральні

лейкоцитарні індекси, для розрахунку яких використовують показники лейкоцитарної формули (Матолич, 2014). Нині пропонується використовувати лейкоцитарні індекси для оцінки вираженості запального процесу, ступеня тяжкості захворювання і загального стану імунної системи при різних захворюваннях (Герасимчук, 2014). Окрім того, використання комплексу гематологічних індексів дозволяє визначити загальний стан адаптаційного потенціалу, ступінь ендотоксикозу та імунореактивність організму. Тому метою роботи стало визначення інтегральних лейкоцитарних індексів у щурів за умов токсичного ураження ацетамінофеном на тлі аліментарного дефіциту протеїну.

Матеріали та методи. Експерименти виконували на білих безпородних щурах масою 120–150 г, віком 2,5–3 міс. Умови утримання та маніпуляції, які проводили з тваринами під час експерименту, відповідали вимогам «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), а також рекомендаціям «Біоетичної експертизи доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах» (Київ, 2006). Тварин утримували в пластикових клітках з піщаною підстилкою, доступом до води *ad libitum*.

Модель дослідження передбачала поділ тварин на групи: I група – щури, які перебували на повноцінному напівсинтетичному раціоні (К); II група – щури, яких утримували на низькопротеїновій дієті (НПР); III – щури з ацетамінофен-індукованим ураженням, які перебували на повноцінному раціоні (ТУ); IV – щури з ацетамінофен-індукованим ураженням, які попередньо перебували на напівсинтетичному низькопротеїновому раціоні (НПР/ТУ). Тварини I та III групи отримували раціон, що містив 14% протеїну (у вигляді казеїну), 10% жирів, 76% вуглеводів, збалансований за всіма нутрієнтами. Тварини II і IV групи отримували ізоенергетичний раціон, що містив 4,7% протеїну, 10% жирів та 85,3% вуглеводів, розрахований згідно з рекомендаціями American Institute of Nutrition (Reeves et al., 1993). Після чотиритижневого утримання тварин на експериментальній дієті моделювання ацетоамінофен-індукованого ураження здійснювали шляхом введення *per os* ацетоамінофену в дозі 1 г/кг маси тварин у 2 %-й крохмальній суспензії протягом 2 діб через 24 год за допомогою спеціального зонда (Gao et al., 2017). Цервікальну дислокацію тварин проводили під легким ефірним наркозом на 31-шу добу експерименту.

Приготування мазків крові, їх фіксацію та фарбування проводили загальноприйнятим методом. Підрахунок співвідношення різних видів лейкоцитів у зафарбованих мазках крові проводили стандартним методом за допомогою лейкоцитарного лічильника та мікроскопа (окуляр × 10, об'єктив × 100), попередньо нанісши на скло краплю імерсійної олії.

Індекс імунореактивності (ІПР) розраховували за формулою:

$$\text{ІПР} = \frac{Л + Е}{М},$$

Л – кількість лімфоцитів, %,

Е – кількість еозинофілів, %,

М – кількість моноцитів, %.

Індекс зсуву лейкоцитів крові (ІЗЛК) розраховували за формулою:

$$\text{ІЗЛК} = \frac{Е + Б + \Sigma Н}{М + Л},$$

Е – кількість еозинофілів, %,

Б – кількість базофілів, %,

$\Sigma Н$ – сума нейтрофілів крові, %,

М – кількість моноцитів, %,

Л – кількість лімфоцитів, %.

Індекс співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів (ІСНЛ) розраховували за формулою:

$$\text{ІСНЛ} = \frac{П + С}{Л},$$

П – кількість паличкоядерних нейтрофілів, %,

С – кількість сегментоядерних нейтрофілів, %,

Л – кількість лімфоцитів, %.

Індекс адаптації за Гаркаві (СПНР) розраховували за формулою:

$$\text{СПНР} = \frac{Л}{С},$$

Л – кількість лімфоцитів, %,

С – кількість сегментоядерних нейтрофілів, %.

Індекс реактивної відповіді нейтрофілів за Т. Ш. Хабіровим (РВН) розраховували за формулою:

$$\text{РВН} = \frac{П \times С}{(Л + М) \times Е},$$

П – кількість паличкоядерних нейтрофілів, %,

С – кількість сегментоядерних нейтрофілів, %,

Л – кількість лімфоцитів, %,

М – кількість моноцитів, %,

Е – кількість еозинофілів, % (Волощук та ін., 2021).

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з використанням програми «Microsoft Excel». Представляли їх як середні значення 9 незалежних визначень ± похибка середнього. Статистичну значимість різниці середніх

показників оцінювали, використовуючи стандартний критерій t Стьюдента. Різницю вважали вірогідною при $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення.

Результати досліджень показали, що у тварин, які споживали низькопротеїновий раціон, спостерігається зниження вмісту лімфоцитів на тлі збереження на рівні контролю кількості сегментоядерних нейтрофілів (рис. 1). Водночас результати досліджень показали, що для тварин з ацетамінофен-індукованою інтоксикацією співвідношення між окремими субпопуляціями лейкоцитів, зокрема сегментоядерними нейтрофілами та лімфоцитами порівняно з контролем достовірно не відрізняється (рис. 1). Найбільш виражене підвищення кількості сегментоядерних нейтрофілів, функція яких пов'язана з фагоцитозом та участю в

репаративно-відновлювальних реакціях (You et al., 2006), спостерігається у білок-дефіцитних щурів з токсичним ураженням, що вказує на інтенсифікацію запальних процесів у організмі. При цьому у тварин досліджуваної групи спостерігається різке зниження загального вмісту лімфоцитів, що є інтегральними показниками клітинної ланки імунітету. Встановлені зміни вказують на формування дефекту функціонального стану імунітету, що може проявлятися зниженням здатності організму здійснювати реакції клітинного імунітету.

Отже, за умов ацетамінофенової інтоксикації, індукованої на тлі аліментарної нестачі протеїну, спостерігаються виражені дефекти клітинного імунітету, що проявляється підвищенням кількості нейтрофілів у крові на тлі зниження кількості лімфоцитів.

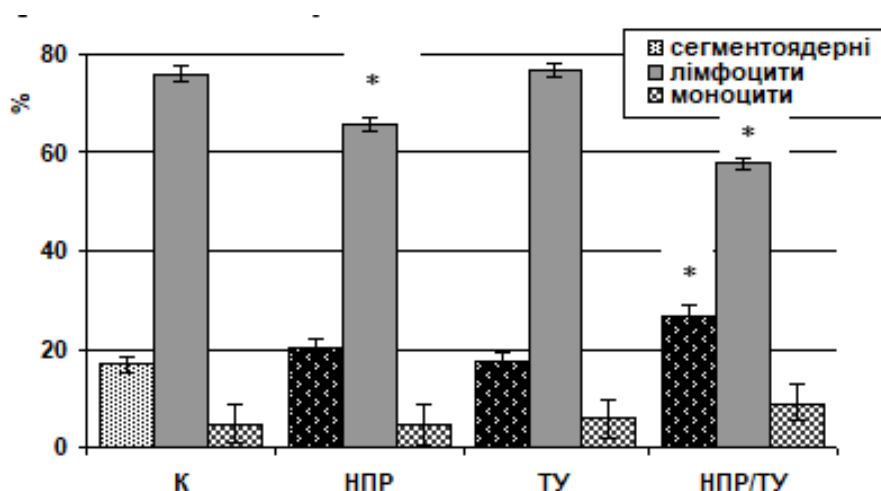


Рис. 1. Вміст субпопуляцій лейкоцитів у крові тварин за умов токсичного ураження на тлі аліментарного дефіциту протеїну

Fig. 1. The content of subpopulations of leukocytes in the blood of animals under conditions of toxic damage against the background of dietary protein deficiency

Примітка (тут і надалі): К – щури, які перебували на повноцінному напівсинтетичному раціоні; НПР – щури, які перебували на низькопротеїновому раціоні; ТУ – щури, яким моделювали гостре токсичне ураження ацетамінофеном; НПР/ТУ – щури, яким на тлі низькопротеїнового раціону моделювали гостре токсичне ураження ацетамінофеном; * – статистично достовірна різниця порівняно з контролем, $P < 0,05$.

Note (hereinafter): K – animals that received a complete diet; LPD – animals kept on a low protein diet; AII – animals with acetaminophen-induced liver injury receiving complete ration; LPD/AII – animals with acetaminophen-induced liver injury that were previously maintained on semi-synthetic low-protein ration; * – significant difference with control group, $P < 0,05$

Взаємозв'язок між імунореактивністю організму та збалансованістю раціону за основними макронутрієнтами нині активно вивчається (Saeeda et al., 2016), оскільки розуміння механізмів порушення функціонування імунної системи за таких умов дозволить встановити ймовірні причини імунodefіцитних станів, оцінити адаптаційні можливості організму та розробити

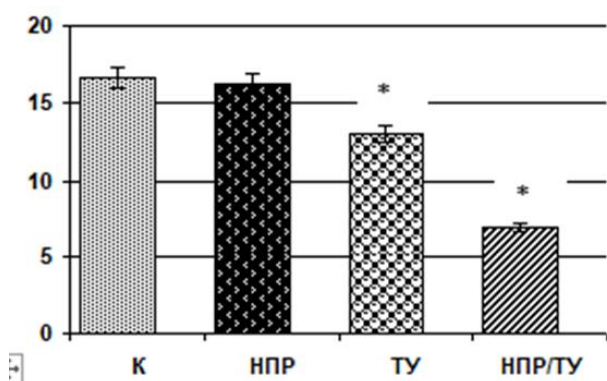
профілактичні заходи щодо попередження розвитку імунної недостатності.

Для оцінки стану системи імунітету організму, що відображає перебіг патологічного процесу, використовуються інтегральні лейкоцитарні індекси, в яких використані показники лейкоцитарної формули. Нині пропонується використовувати лейкоцитарні індекси для оцінки вираженості запального процесу, ступеня тяжкості захворювання і

загального стану імунної системи при різних захворюваннях (Матолич, 2016). Окрім того, використання комплексу гематологічних індексів дозволяє визначити загальний стан адаптаційного потенціалу, ступінь ендотоксикозу та імунореактивність організму (Герасимчук, 2014).

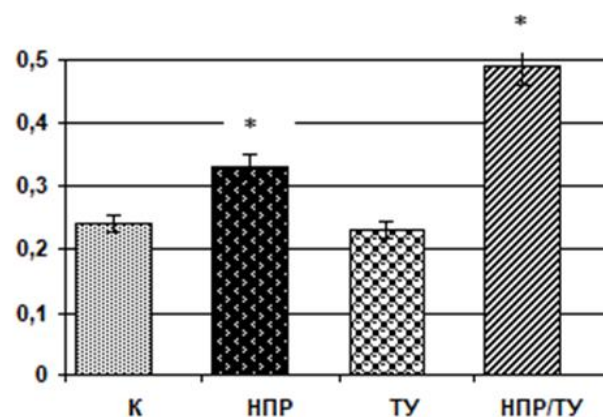
Результати проведених досліджень показали, що за умов передозування ацетамінофеном у тварин, які споживали низькопротеїновий раціон, спостерігаються виразні зміни лейкоцитарних індексів. Так, встановлено достовірне зниження індексу імунореактивності, який розглядається як маркер активності клітин, що продукують цитокіни, та опосередковано свідчить про зміну співвідношення цитокінів. У

тварин з токсичним ураженням ацетамінофеном, яке моделювали на тлі дефіциту протеїну у раціоні, індекс імунореактивності знижується у понад два рази (рис. 2, А). Отримані результати свідчать про порушення імунологічної реактивності організму щурів та нестачу протизапальних цитокінів, що, ймовірно, може бути пов'язано зі зниженням вмісту лімфоцитів як імунокомпетентних клітин. Такі зміни вказують на несприятливу динаміку імунних реакцій, оскільки їх наслідком буде порушення адекватної імунної відповіді. Також виражене зниження кількості лімфоцитів вказує на розвиток і посилення стресорних реакцій (Акімова, Лаповець, 2015).



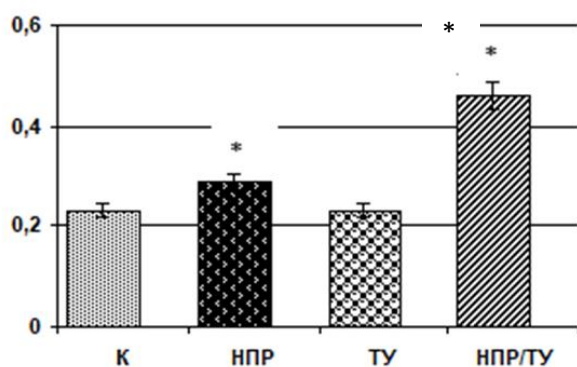
A

Рис. 2. Значення індексу імунореактивності (А) та індексу зсуву лейкоцитів крові (В) у тварин за умов токсичного ураження на тлі аліментарного дефіциту протеїну



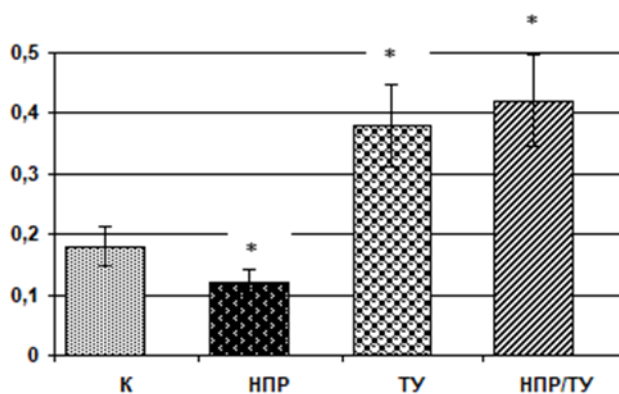
B

Fig. 2. The value of the index of immunoreactivity (A) and the shift index of blood leukocytes (B) in animals under conditions of toxic damage against the background of dietary protein deficiency



A

Рис. 3. Значення індексу співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів (А) та індексу реактивної відповіді нейтрофілів (В) у тварин за умов токсичного ураження на тлі аліментарного дефіциту протеїну



B

Fig. 3. The value of the ratio index of neutrophils and lymphocytes (A) and the index of the reactive response of neutrophils (B) in animals under conditions of toxic damage against the background of dietary protein deficiency

Водночас у тварин з модельованим токсичним ураженням на тлі протеїнової недостатності спостерігається підвищення індексу зсуву

лейкоцитів крові (ІЗЛК) (рис. 2, В), що свідчить про перебіг активного запального процесу.

Збалансованість механізмів специфічного та неспецифічного імунного захисту можна оцінити

за допомогою індексу співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів (ІСНЛ). Результати проведених досліджень показали, що у тварин з токсичним ураженням, яких утримували за умов аліментарної депривації протеїну, спостерігається достовірне підвищення індексу ІСНЛ (рис. 3, А). Виявлені зміни вказують на порушення механізмів специфічної імунної відповіді у цих тварин на тлі підвищення вмісту клітин неспецифічного імунного захисту, що може свідчити про виникнення стану ендогенної інтоксикації (Акімова, Лаповець, 2015). Такі зміни можуть супроводжуватися порушеннями в утворенні клітин пам'яті, що, в свою чергу, зумовить формування системних порушень в імунному захисті.

Оскільки встановлені зміни імунореактивності організму тварин за умов білкової недостатності можуть супроводжуватися формуванням стану ендогенної інтоксикації, то для виявлення таких відхилень було розраховано індекс реактивної відповіді нейтрофілів за Т.Ш. Хабіровим, який на сьогодні розглядається як доступний, достатньо інформативний та чутливий показник ендогенної інтоксикації (Разнатовська, 2012). Встановлене нами підвищення індексу реактивної відповіді нейтрофілів у тварин, яких утримували за умов токсичного ураження на тлі аліментарної депривації протеїну, у понад 2 рази у порівнянні з показниками контролю (рис. 3, В) вказує на стадію субкомпенсації ендотоксикозу, що характеризується високою швидкістю продукування ендотоксинів, яка перевищує максимальну швидкість їх виведення із

організму, тому концентрація токсичних сполук у крові збільшується. Підвищення індексу реактивної відповіді нейтрофілів за умов токсичного ураження на тлі аліментарного дефіциту протеїну вказує на накопичення у тканинах і біологічних рідинах токсичних сполук, зокрема продуктів нормального або патологічного обміну речовин, наслідком чого буде формування дисметаболических порушень.

Висновки. Результати проведених досліджень дозволяють зробити висновок, що забезпеченість раціону протеїном є критичною для функціонування імунної системи за умов інтоксикації ацетамінофеном. Отримані результати вказують на необхідність контролю стану імунної системи за умов передозування ацетамінофеном, особливо за недостатньої забезпеченості харчового раціону білком.

Отримані результати можуть бути використані для розробки підходів до ранньої діагностики порушення імунореактивності у тварин з токсичним ураженням ацетамінофеном на тлі аліментарного дефіциту протеїну, тоді як досліджувані інтегральні гематологічні показники можуть використовуватися як додаткові ранні діагностичні маркери порушення неспецифічної імунореактивності та ендотоксикозу.

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

Список літератури:

1. Gao, Y., Cao, Z., Yang, X., Abdelmegeed, M.A., Sun, J., Chen, S., ... Yu, L.R. (2017) Proteomic analysis of acetaminophen-induced hepato-toxicity and identification of heme oxygenase 1 as a potential plasma biomarker of liver injury. *Proteomics Clin Appl*, 11 (1-2), 1-29. <https://doi.org/10.1002/prca.201600123>.
2. Ibrahim, K.S., El-Sayed, E.M. (2016) Potential role of nutrients on immunity. *International Food Research J*, 23 (2), 464-474.
3. Li, .P, Yin, Y.L., Li, D., Kim, S.W., Wu, G. (2007) Amino acids and immune function. *Br J Nutr*, 98 (2), 237-52. <https://doi.org/10.1017/S000711450769936X>.
4. Reeves, P.G., Nielsen, F.H., Fahey, G.C.Jr. (1993) 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-76F rodent diet. *J Nutr*, 123 (11), 1939-1951.
5. Saeeda, F., Nadeemb, M., Ahmeda, R.S., Nadeema, M.T., Arshada, M.S., Ullahc, A. (2016) Studying the impact of nutritional immunology underlying the modulation of immune responses by nutritional compounds. *Food and agricultural immunology*. 27 (2), 205-229. <https://doi.org/10.1080/09540105.2015.1079600>.
6. Shen, K., Chang, W., Gao, X., Wang, H., Niu, W., Song, L., Qin, X. (2021) Depletion of activated hepatic stellate cell correlates with severe liver damage and abnormal liver regeneration in acetaminophen-induced liver injury. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 43 (4), 307-315. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmr005>.
7. Yan, M., Huo, Y., Yin, S., Hu, H. (2018) Mechanisms of acetaminophen-induced liver injury and its implications for therapeutic interventions. *Redox biol*, 17, 274-283. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.04.019>.
8. Yang, T., Wang, H., Wang, X., Li, J., Jiang, L. (2022) The Dual Role of Innate Immune Response in Acetaminophen-Induced Liver Injury. *Biology*, 11, 1057-1076. <https://doi.org/10.3390/biology11071057>.

9. You, Q., Cheng, L., Reilly, T.P., Wegmann, D., Ju, C. (2006) Role of Neutrophils in a Mouse Model of Halothane Induced Liver Injury. *Hepatology*, 44 (6), 1421–1431. <https://doi.org/10.1002/hep.21425>.
10. Акімова, В.М., Лаповець, Л.Є. (2015) Адаптаційні реакції та інтегральні гематологічні індекси неспецифічної резистентності при гострих та хронічних запальних процесах в черевній порожнині. *Вісник проблем біології і медицини*, 1 (122), 79-82.
11. Волошук, О.М., Лучик, Т.В., Копильчук, Г.П. (2021) Показники імунореактивності у щурів за умов різних режимів харчування. *Біологія тварин*, 23 (1), 12-17. <https://doi.org/10.15407/animbiol23.01.012>.
12. Герасимчук, М.Р. (2014) Роль лейкоцитів та їхніх індексів в оцінці ендогенної інтоксикації при експериментальній абдомінальній патології. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 18 (2), 350-353.
13. Матолич, У.Д. (2016) Діагностичне значення гематологічних індексів при флегмонах щелепнолицевої ділянки та шиї. *Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина»*, 1 (53), 108-110.
14. Разнатовська, Е.М. (2012) Інтегральні індекси ендогенної інтоксикації у хворих хіміорезистентним туберкульозом легень. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*, 2 (9), 119–120.
7. Yan, M., Huo, Y., Yin, S., Hu, H. (2018) Mechanisms of acetaminophen-induced liver injury and its implications for therapeutic interventions. *Redox Biol*, 17, 274-283. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.04.019>.
8. Yang, T., Wang, H., Wang, X., Li, J., Jiang, L. (2022) The Dual Role of Innate Immune Response in Acetaminophen-Induced Liver Injury. *Biology*, 11, 1057–1076. <https://doi.org/10.3390/biology11071057>.
9. You, Q., Cheng, L., Reilly, T.P., Wegmann, D., Ju, C. (2006) Role of Neutrophils in a Mouse Model of Halothane Induced Liver Injury. *Hepatology*, 44 (6), 1421–1431. <https://doi.org/10.1002/hep.21425>.
10. Akimova, V.M., Lapovets, L.E. (2015) Adaptation reactions and integral hematological indices of non-specific resistance in acute and chronic inflammatory processes in the abdominal cavity [Adaptatsiini reaktzii ta intehralni hematolohichni indeksy nespetsyficnoi rezystentnosti pry hostrykh ta khronichnykh zapalnykh protsesakh v cherevni porozhnyni] *Bulletin of problems in biology and medicine*, 1 (122), 79-82. (in Ukrainian).
11. Voloshchuk, O.M., Luchyk, T.V., Kopylchuk, G.P. (2021) Indicators of immunoreactivity in rats under conditions of different nutrition regimen [Pokaznyky imunoreaktyvnosti u shchuriv za umov riznykh rehymiv kharchuvannia]. *The Animal Biology*, 23 (1), 12-17. <https://doi.org/10.15407/animbiol23.01.012>. (in Ukrainian).

References:

1. Gao, Y., Cao, Z., Yang, X., Abdelmegeed, M.A., Sun, J., Chen, S., ... Yu, L.R. (2017) Proteomic analysis of acetaminophen-induced hepato-toxicity and identification of heme oxygenase 1 as a potential plasma biomarker of liver injury. *Proteomics Clin Appl*, 11 (1-2), 1-29. <https://doi.org/10.1002/prca.201600123>.
2. Ibrahim, K.S., El-Sayed, E.M. (2016) Potential role of nutrients on immunity. *International Food Research J*, 23 (2), 464-474.
3. Li, .P, Yin, Y.L., Li, D., Kim, S.W., Wu, G. (2007) Amino acids and immune function. *Br J Nutr*, 98 (2), 237–52. doi: 10.1017/S000711450769936X.
4. Reeves, P.G., Nielsen, F.H., Fahey, G.C.Jr. (1993) 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-76F rodent diet. *J Nutr*, 123 (11), 1939-1951.
5. Saeeda, F., Nadeemb, M., Ahmeda, R.S., Nadeema, M.T., Arshada, M.S., Ullahc, A. (2016) Studying the impact of nutritional immunology underlying the modulation of immune responses by nutritional compounds. *Food and agricultural immunology*. 27 (2), 205-229. <https://doi.org/10.1080/09540105.2015.1079600>.
6. Shen, K., Chang, W., Gao, X., Wang, H., Niu, W., Song, L., Qin, X. (2021) Depletion of activated hepatic stellate cell correlates with severe liver damage and abnormal liver regeneration in acetaminophen-induced liver injury. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 43 (4), 307–315. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmr005>.
12. Gerasyimchuk, M.R. (2014) The role of leukocytes and their indices in the assessment of endogenous intoxication in experimental abdominal pathology [Rol leukotsytiv ta yikhnikh indeksciv v otsintsi endohennoi intoksykatsii pry eksperymentalnii abdominalnii patolohii]. *Bulletin of the Vinnytsia National Medical University*, 18 (2), 350-353. (in Ukrainian).
13. Matolych, U.D. (2016) Diagnostic value of hematological indices in phlegmons of the maxillofacial area and neck [Diahnostychnе znachennia hematolohichnykh indeksiv pry flehmonakh shchelepno lytsevoi dilianky ta shyi]. *Scientific Bulletin of Uzhgorod University, "Medicine" series*, 1 (53), 108-110. (in Ukrainian).
14. Raznatovska, E.M. (2012) Integral indices of endogenous intoxication in patients with chemoresistant pulmonary tuberculosis [Intehralni indeksy endohennoi intoksykatsii u khvorykh khimiorезystentnym tуберкулозом lehen.] Інтегральні індекси ендогенної інтоксикації у хворих хіміорезистентним туберкульозом легень. *Current issues of pharmaceutical and medical science and practice*, 2 (9), 119–120. (in Ukrainian).

CHARACTERISTICS OF IMMUNOREACTIVITY IN THE RAT UNDER CONDITIONS OF TOXIC INJURY WITH ACETAMINOPHEN

O. M. Voloshchuk

*Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University,
Ukraine, 58012, Chernivtsi, Kotsiubynsky 2 Str.
e-mail: o.voloshchuk@chnu.edu.ua*

The aim of this work was to determine the integral leukocyte indices in animals with toxic damage by acetaminophen on the background of protein deficiency. The study was conducted on 4 groups of animals: Group I - control animals (K); II – rats kept on a low-protein diet (LPD); III – animals with acetaminophen-induced liver injury receiving complete ration (AII); IV – animals with acetaminophen-induced liver injury that were previously maintained on semi-synthetic low-protein ration (LPD/AII). Preparation of blood smears, their fixation and staining was carried out by the generally accepted method. The ratio of different types of leukocytes in stained blood smears was calculated using a standard method using a leukocyte counter and a microscope (eyepiece × 10, objective × 100). Standard formulas were used to calculate integral hematological indices. It was established that the supply of protein in the diet is critical for the functioning of the immune system under conditions of acetaminophen intoxication, since under these conditions there is a change in leukocyte indices, in particular, the index of immunoreactivity, the index of leukocyte shift, the index of the ratio of neutrophils and lymphocytes, the index of the reactive response of neutrophils, which indicates the intensification of inflammatory processes in the body and the formation of defects in the cellular link of immunity, disruption of the mechanisms of the specific immune response and the formation of a state of endotoxemia. The obtained results can be used to develop approaches to the early diagnosis of impaired immunoreactivity in animals with toxic damage by acetaminophen against the background of dietary protein deficiency, while the studied integral hematological indicators can be used as additional early diagnostic markers of impaired immunoreactivity and endotoxemia.

Key words: acetaminophen, dietary protein deficiency, leukocytes, immunoreactivity indices

Отримано редколегією 15.05.2024 р.

ORCID ID

Оксана Волощук: <https://orcid.org/0000-0002-6005-3732>