

Вплив метіоніну на морфофункціональний стан паренхіми печінки щурів

Р.В. Янко, О.Г. Чака, М.І. Левашов

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ; e-mail: biolag@ukr.net

Досліджували морфофункціональні зміни паренхіми печінки молодих щурів-самців лінії Вістар після введення метіоніну. Тварини дослідної групи на додаток до стандартного раціону харчування, щодня протягом 21 доби, отримували метіонін у дозі 250 мг/кг. З тканини печінки виготовляли гістологічні препарати за стандартною методикою. Морфометрію здійснювали на цифрових зображеннях за допомогою комп'ютерної програми «Image J». У суспензії мітохондрій гепатоцитів визначали активність сукцинатдегідрогенази і концентрацію білка. Виявлено, що введення метіоніну призводило до гіпертрофії ядер гепатоцитів, зростання ядерно-цитоплазматичного співвідношення (на 13%), збільшення кількості двоядерних гепатоцитів (на 94%), ядерець в ядрах клітин (на 17%), відносної площі сітки синусоїдів (на 50%). У суспензії мітохондрій гепатоцитів дослідних щурів зростала активність сукцинатдегідрогенази і концентрація білка, що свідчить про підвищення енергетичного потенціалу мітохондрій та зростання їх білоксинтетичної активності. Отже, введення метіоніну супроводжується появою морфофункціональних ознак активації синтетичної і регенераторної активності паренхіми печінки молодих щурів.

Ключові слова: метіонін; печінка; щури.

ВСТУП

Одним з методів нормалізації фізіологічних функцій печінки може бути застосування сірковмісних сполук, перш за все метіоніну – незамінної амінокислоти, що входить до складу ферментів і майже всіх тканин [1]. Він не дає змоги накопичуватися непотрібному жиру в печінці, очищає її від шлаків і шкідливих речовин, а також допомагає переробляти жири в організмі. Метіонін і різні препарати на його основі широко використовуються в практичній медицині при лікуванні хворих з такими захворюваннями печінки, як гепатити, гепатози, цирози, інтоксикації, дистрофічні зміни печінки, котрі пов'язані зі зловживанням алкоголем, впливом миш'яку, бензолу тощо. L-метіонін активізує регенерацію пошкоджених тканин печінки [2].

Печінка є органом в якому метаболізується близько 50% всього метіоніну організму, який перетворюється в S-аденозилметіонін (SAME). Останній потрібен для метилювання

великої кількості субстратів (ДНК, білків, ліпідів і багатьох інших невеликих молекул). Якщо концентрація SAME зменшується від граничного рівня чи, навпаки, занадто підвищується, то фізіологічна функція печінки також порушується. Так, у мишей відмова від метіоніну призводить до ожиріння печінки і розвитку гепатоцелюлярної карциноми. Тому підтримання гомеостазису метіоніну може бути терапевтичною мішенню в безалкогольному стеатогепатиті, алкогольному і безалкогольному цирозі печінки і для хіміопрофілактики утворення раку [3]. Проте дані літератури щодо результатів експериментальних досліджень впливу метіоніну на морфофункціональний стан паренхіми печінки часто мають неоднозначний характер [4, 5]. Це може бути пов'язано з використанням в експериментах тварин різного віку, відмінностями в дозуванні введення метіоніну, тривалості проведених експериментів.

Більшість існуючих даних літератури присвячені клінічним і експериментальним до-

слідженням впливу метіоніну на стан печінки при тій чи іншій патології та ефективності його використання для корекції вже наявних порушень. Разом з тим застосування метіоніну на доклінічних етапах розвитку патології або у здорових осіб, як засіб преадаптації і підвищення стійкості організму до дії різних несприятливих факторів зовнішнього середовища, мало досліджено. До теперішнього часу залишається відкритим питання про те, наскільки вираженим є ефект застосування метіоніну для підвищення функціональної активності здорової печінки.

Мета нашої роботи – дослідити морфофункціональні зміни паренхіми печінки молодих щурів після введення метіоніну і визначити можливість його використання як фактора преадаптації до впливу несприятливих факторів зовнішнього середовища.

МЕТОДИКА

Дослідження проведено на 24 щурах-самцях лінії Вістар віком 3 міс у весняний період року. Тварин розділили на дві групи (по 12 у кожній): I – контрольна, II – дослідна. Тварини обох груп перебували в уніфікованих умовах зі стандартним раціоном харчування. Дослідні щури отримували перорально метіонін з розрахунку 250 мг/кг маси тіла. Така доза метіоніну може розглядатися як профілактична, оскільки не призводить до суттєвого підвищення його вмісту в організмі і виникнення гомоцистенемії, але є достатньою для корекції можливого дефіциту амінокислоти до значень фізіологічної норми. Для уникнення стресу, при примусовому введенні тварині метіоніну, препарат вводили в їжу (сирна маса), з візуальним контролем повного з'їдання порції. Тривалість експерименту становила 21 добу.

По завершенні експерименту щурів декапітували під легким ефірним наркозом. Дослідження проводили відповідно до національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), що

узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986).

Були використані гістологічні, морфометричні, біохімічні та статистичні методи дослідження. Для досліджень з печінки кожного щура брали по 5 зразків тканини (розміром $1 \times 0,5$ см), з яких виготовляли гістологічні препарати за стандартною методикою: фіксували в рідині Буена, зневоднювали у спиртах зростаючої концентрації (від 70 до 96°) та діоксані. Отримані зразки заливали в парафін. Парафінові зрізи, завтовшки 5-6 мкм, виготовляли на санному мікроскопі, фарбували гематоксиліном Бемера та еозином. Для візуалізації елементів сполучної тканини застосовували методи дво- та триколірного забарвлення за Ван-Гізоном та Массоном [6]. З використанням цифрової камери мікропрепарати фотографували на мікроскопі «Nicon ECLIPSE E100» (Японія). Морфометрію здійснювали за допомогою комп'ютерної програми «Image J».

У кожному зразку тканини печінки проводили морфометричний аналіз 2 одиниць площ розміром 23000 мкм^2 (площа мікрофотографії при збільшенні в 800 разів). На зрізах тканини печінки кожного щура підраховували кількість гепатоцитів та клітин сполучної тканини в 10 одиницях площ (при збільшенні в 800 разів). Кількість ядерців рахували на 100 ядер гепатоцитів. Діаметр і площу вимірювали для кожної клітини з визначенням середнього значення щодо 100 клітин. При використанні методу накладення точкових морфометричних сіток визначали відносну площу сітки синусоїдів та відносну площу паренхіми печінки в 10 одиницях площ. Розраховували коефіцієнт Vizotto – відношення відносної площі сітки синусоїдів до відносної площі паренхіми печінки. Якщо отримані морфометричні показники мали занадто високі чи занадто низькі значення, відносно загального цифрового масиву, то їх не враховували до статистичної обробки [7, 8].

З паренхіми печінки методом диференційного центрифугування виділяли мітохондрії. В суспензії мітохондрій гепатоцитів визначали активність сукцинатдегідрогенази (метод Стингер та Керні) та концентрацію білка (метод Лоурі). Сукцинатдегідрогеназа входить до складу II комплексу ланцюга переносу електронів у циклі Кребса та локалізується на внутрішній мембрані мітохондрій. Принцип визначення активності цього ферменту полягає у відновленні фериціаніду калію, розчин якого має жовтий колір, до безбарвного фероціаніду калію сукцинатом під впливом сукцинатдегідрогенази. Активність ферменту пропорційна кількості відновленого фериціаніду. Інтенсивність забарвлення дослідних розчинів визначали фотометрично.

Статистичну обробку здійснювали методами варіаційної статистики за допомогою комп'ютерної програми Statistica 6.0. Нормальність розподілу цифрових масивів перевіряли, використовуючи критерій Пірсона. При нормальності розподілу для оцінки коефіцієнта відмінностей достовірності різниці між контрольною і дослідною групою використовували критерій *t* Стюдента. Відмінності вважали вірогідними при $P < 0,05$.

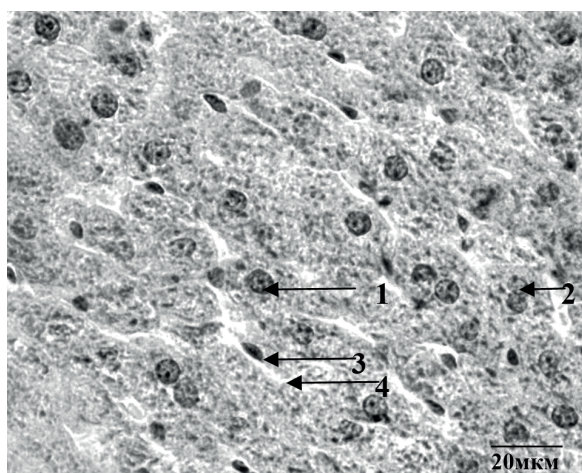
РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Після введення метіоніну паренхіма печінки щурів зберігала фізіологічну структуру. Гепатоцити були переважно середнього розміру з добре вираженими контурами. Ядро мало правильну округлу форму і розміщувалося в центрі клітини. Структурні межі часточок були не чіткі, що властиво цьому виду тварин. Міжчасточкова сполучна тканина була слабо виражена. Ядерця також округлої форми, розміром близько 1 мкм (рисунк).

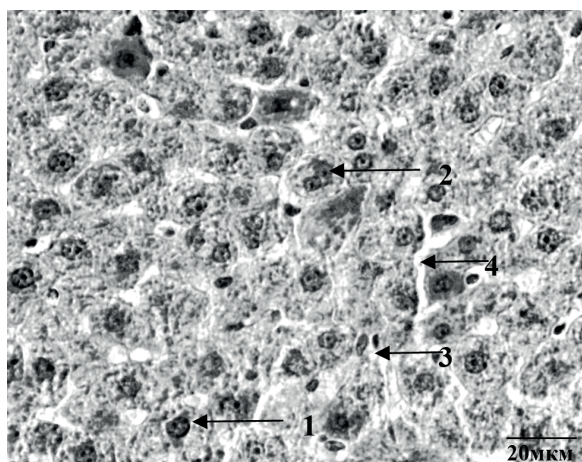
У печінці дослідних щурів, які отримували додатково метіонін, спостерігали тенденцію до зменшення діаметра, площі поперечного перерізу гепатоцитів та їх цитоплазми на 8, 7 і 9% відповідно порівняно з контролем. Площа ядра, навпаки, мала тенденцію до

збільшення на 7%, що призводило до вірогідного зростання ядерно-цитоплазматичного співвідношення (ЯЦС) на 13% порівняно з контрольними значеннями (див. табл. 1).

ЯЦС – відношення площі ядра до площі цитоплазми, один із показників активності процесів регенерації та функціонального стану клітини. Це морфологічний показник, який дає змогу оцінити рівень метаболізму та виявити прояв компенсаторних реакцій. Гіпертрофія ядра та зростання ЯЦС перш за все свідчить про підвищення функціональної активності клітини [9]. Меншою мірою збіль-



а



б

Зрізи печінки контрольної тварини (а) та щура, якому вводили метіонін (б): 1 – одноядерний гепатоцит; 2 – двоядерний гепатоцит; 3 – клітина сполучної тканини; 4 – синусоїди. Забарвлення за методом Ван-Гізона. Збільшення у 800 разів

шення цього показника може вказувати на підготовку клітини до мітозу (активація синтезу нуклеїнових кислот, білків тощо) та на збільшення плоідності гепатоцитів, оскільки у процесі регенерації зростає кількість тетра- та октаплоїдних клітин [10].

Стан ядерцевого апарату також є важливим інформаційним показником функціональної активності гепатоцитів. У тварин, що зазнавали впливу метіоніну, було відмічено достовірне збільшення на 17% кількості ядерець в ядрах гепатоцитів та ядерцево-ядерного співвідношення – на 12% порівняно з контролем (див. табл. 1). Збільшення кількості ядерець в ядрах гепатоцитів вказує на активацію процесів фізіологічної регенерації гепатоцитів на внутрішньоклітинному

рівні. Оскільки до основних функцій ядерець відносять синтез рРНК, з якої утворюються субодиниці рибосом, вважають, що гіперплазія ядерець свідчить про підвищення білоксинтетичної активності гепатоцитів [11].

У печінці дослідних тварин загальна кількість та кількість одноподерних гепатоцитів залишалася на рівні контрольних значень. Число двоподерних гепатоцитів у контрольних щурів становило 2,6% від загальної кількості клітин. Після введення метіоніну воно сягало 4,7% від загальної кількості гепатоцитів, що є вірогідно більшим на 81% порівняно з контролем (див. табл. 1).

Біологічне значення феномену збільшення кількості двоподерних гепатоцитів довгий час залишався невідомим. У літературі наявні

Таблиця 1. Морфометричні показники структури печінки (М ± m)

Показники	Контроль	Дослід
Паренхіма		
Відносна площа паренхіми, % (n = 120)	93,8 ± 0,6	90,7 ± 0,8
Середній діаметр гепатоцита, мкм (n = 1200)	16,6 ± 0,3	15,2 ± 0,4
Відносна площа паренхіми, % (n = 120)		
гепатоцита	258,2 ± 12,4	241,2 ± 11,0
ядра	32,9 ± 0,9	35,1 ± 1,0
цитоплазми	225,3 ± 11,2	206,1 ± 9,8
Ядерно-цитоплазматичне співвідношення (n = 1200)	0,150 ± 0,005	0,170 ± 0,004*
Кількість гепатоцитів (на площу 23000 мкм ² ; n = 120)		
загальна	66,3 ± 2,1	70,5 ± 2,6
одноподерних	64,6 ± 1,9	67,2 ± 2,5
двоподерних	1,7 ± 0,3	3,3 ± 0,2*
Співвідношення двоподерні гепатоцити / загальна кількість гепатоцитів (n = 120)	0,026 ± 0,004	0,047 ± 0,003*
Кількість ядерець в ядрі гепатоцита (n = 1200)	1,66 ± 0,06	1,95 ± 0,05*
Ядерцево-ядерне співвідношення (n = 1200)	0,050 ± 0,001	0,056 ± 0,001*
Відстань між ядрами суміжних гепатоцитів, мкм (n = 1200)	9,0 ± 0,1	7,9 ± 0,1*
Сполучна тканина		
Відносна площа сітки синусоїдів, % (n = 120)	6,2 ± 0,6	9,3 ± 0,8*
Коефіцієнт Vizotto (n = 120)	0,066 ± 0,008	0,10 ± 0,01*
Кількість клітин сполучної тканини (на площу 23000 мкм ² ; n = 120)	22,2 ± 1,5	19,7 ± 0,9
Співвідношення кількість клітин сполучної тканини / кількість гепатоцитів (n = 120)	0,33 ± 0,01	0,28 ± 0,01*

Примітка: тут і в табл. 2 *P < 0,05 порівняно з контролем

відомості про збільшення числа двоядерних гепатоцитів у результаті старіння клітини, незакінченого мітозу чи амітозу. Деякі дослідники вважають, що утворення двоядерних гепатоцитів з одноядерних при регенерації є резервом поліплоїдизації. Загальним принципом регенерації є відновлення всього сумарного тканинного геному. Це досягається або діленням клітин, або збільшенням геномів у клітині, що не розділилася, тобто поліплоїдизацією. Таким чином, поліплоїдизація з біологічної точки зору є, на думку деяких авторів, еквівалентом клітинного розмноження [12, 13]. Проте більшість авторів вважають, що збільшення кількості двоядерних гепатоцитів свідчить про посилення інтенсивності регенерації паренхіми печінки на внутрішньоклітинному рівні [14].

Печінка належить до стабільних, постмітотичних тканин, а гепатоцити є довгоживучими клітинами, які за фізіологічних умов мають низьку швидкість мітотичного ділення. Цикл поділу клітин печінки відбувається дуже повільно впродовж 150–400 діб. У печінці виявляється всього 0,8–1,5% клітин, що діляться, від загальної клітинної популяції зрілого органа. Вже в перші дні постнатального життя проліферативні процеси в гепатоцитах різко знижуються, проте здатність до мітозу при цьому у них зберігається. У печінковій тканині дорослого організму мітотична активність гепатоцитів інтенсивно проявляється переважно в редукованій формі – утворенні поліплоїдних, зокрема двоядерних клітин. Фізіологічна регенерація гепатоцитів відбувається переважно на внутрішньоклітинному рівні (гіперплазія або гіпертрофія органел клітини) [15].

Відстань між ядрами суміжних гепатоцитів дослідних щурів була вірогідно нижчою на 12% порівняно з контролем (див. табл. 1). Наразі це, скоріш за все, пов'язане з меншою площею цитоплазми клітин. У тканині печінки щурів у нормі розташовується незначна кількість сполучної тканини (СТ) порівняно з іншими органами. Строма відіграє опорну

роль для клітин паренхіми та вистилає стінки кровоносних, лімфатичних судин і жовчних каналців. Важливою особливістю СТ є її здатність до розмноження і заміщення дефектів, «пустот», які утворюються в паренхімі при масивній загибелі гепатоцитів. До складу строми печінки входять сполучнотканинні клітини: фібробласти, які продукують колаген, клітини Купфера, Іто, тучні клітини і Pit-клітини, які розміщуються переважно в синусоїдах. СТ містить також більш тонкі розгалужені колагенові волокна, що утворюють опорну сіткоподібну структуру між гепатоцитами. Клітини і волокна СТ занурені в безструктурну (аморфну) міжклітинну «основну» речовину [16]. При забарвленні препаратів печінки 2%-м кислим пікрофуксином у поєднанні з залізним гематоксиліном Вейгерта не виявлено суттєвих відмінностей у кількості та інтенсивності забарвлення елементів СТ (колагенових і еластинових волокон) у печінці між контрольними і дослідними тваринами. Більшість елементів СТ у печінці локалізується біля центральної вени та портальних триад (рисунок).

У щурів після введення метіоніну виявлено вірогідне збільшення (на 50%) відносно площі сітки синусоїдів порівняно з контролем. Це в свою чергу призвело до зростання коефіцієнта Vizotto на 55% ($P < 0,05$), що може свідчити про кращу кровонаповненість паренхіми печінки і активацію трофічної функції СТ у ній. Як відомо, синусоїди утворюють мережу сполучених між собою судин. До складу стінок синусоїдів входять клітини ретикулоендотеліальної системи – ендотеліальні і зірчасті ретикулоендотеліоцити (клітини Купфера). Між стінкою синусоїда, що має численні отвори, і поверхнею гепатоцитів розташовується простір Діссе, через який здійснюється безперервний обмін поживними речовинами і сполуками, які синтезуються гепатоцитами [16]. Клітини сполучної тканини, на відміну від гепатоцитів, мали значно менший розмір, часто видовжену форму та темне забарвлення. В наших дослідках загаль-

на кількість клітин СТ була меншою на 11% порівняно з контрольними значеннями. Співвідношення кількості клітин СТ до кількості гепатоцитів було вірогідно меншим на 15%, ніж у контролі (див. табл. 1).

У суспензії мітохондрій гепатоцитів щурів після введення метіоніну виявлено достовірне збільшення активності сукцинатдегідрогенази на 23% порівняно з контролем (див. табл. 2). Цей фермент бере безпосередню участь в метаболізмі кисню і синтезі АТФ, і збільшення його активності свідчить про підвищення енергетичного потенціалу мітохондрій гепатоцитів [17].

Мітохондрії мають свій генетичний матеріал і систему для виробництва власної РНК і білків [18]. Нами виявлено, що у суспензії мітохондрій гепатоцитів щурів, які отримували метіонін, вірогідно зростає концентрація білка на 15% порівняно з контролем (див. табл. 2). Це може свідчити про зростання білоксинтетичної активності мітохондрій.

Деякі дослідники встановили, що введення метіоніну (в дозі 35 мг/кг) протягом 9 діб запобігає функціональним і морфологічним змінам у печінці вже через 5 днів після відтворення моделі гострого токсичного гепатиту. Це виражалось в поліпшенні інтегральних показників тварин, наближенні показників активності амінотрансфераз до контрольних значень і зменшенні явищ цитолізу печінкової тканини [4]. Введення метіоніну протидіє змінам активності ферментів і морфологічним відхиленням у печінці при пошкодженні її фторидом натрію [19]. За умов корекції стеатозу гепатопротектором адеметіоніном зміни структур печінки менш виражені, ніж у тварин, які отримували гіперкалорійну дієту без його введення. Використання цього похідного метіоніну запобігає пошкодженню

структурних компонентів часточок печінки, позитивно впливає на морфофункціональний стан органа [20]. Інші автори виявили, що субхронічний вплив метіоніну (0,8 ммоль/кг протягом 21 доби) у печінці щурів викликав перипортальну моноядерну інфільтрацію і рідкісний некроз гепатоцитів, внутрішньоклітинний набряк [5]. Дефіцит метіоніну в їжі призводить до тяжкого стеогепатиту, який супроводжується фіброзом печінки [21]. Було показано, що метіонін підвищує вміст холестерину в плазмі у тварин через посилення синтезу його в печінці. У щурів, які отримували від 3,5 г/кг метіоніну спостерігали вищу концентрацію холестерину в плазмі. Гепатоцити, інкубовані в середовищах з додаванням 100 або 200 мкмоль/л метіоніну, також мали високий рівень синтезу холестерину [22].

Результати наших досліджень свідчать про те, що у печінці здорових молодих щурів, які протягом 21 доби отримували метіонін (в дозі 250 мг/кг), спостерігається тенденція до зменшення розмірів гепатоцитів та їх цитоплазми. При цьому площа ядра гепатоцитів, навпаки, дещо збільшується, що призводить до зростання ЯЦС. У щурів вірогідно збільшується кількість двоядерних гепатоцитів, ядерець в ядрах клітин та зростає ядерцево-ядерне співвідношення. Зміна цих показників може свідчити про підвищення функціональної і синтетичної активності гепатоцитів, зростання фізіологічної регенерації паренхіми печінки на внутрішньоклітинному рівні. Зростання активності сукцинатдегідрогенази і концентрації білка в суспензії мітохондрій гепатоцитів дослідних щурів також вказує на підвищення енергетичного потенціалу мітохондрій та зростання їх білоксинтетичної активності. Збільшення відносної площі сітки синусоїдів та коефіцієнта Vizotto у дослідних щурів дає підстави вважати про

Таблиця 2. Активність сукцинатдегідрогенази і концентрація білка в суспензії мітохондрій гепатоцитів ($M \pm m$)

Показники	Контроль	Дослід
Активність сукцинатдегідрогенази, $\text{нмоль} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}$	$97,2 \pm 5,3$	$119,6 \pm 6,4^*$
Концентрація білка, мг/г	$3,9 \pm 0,1$	$4,5 \pm 0,1^*$

покращення кровонаповненості паренхіми печінки та активацію трофічної функції сполучної тканини в ній.

Таким чином, додаткове введення профілактичних доз метіоніну здоровим тваринам призводить до появи чітко виражених морфофункціональних ознак підвищення активності гепатоцитів. Цей ефект може бути використаний не тільки для корекції клінічно виражених порушень функції печінки, а й на початкових етапах розвитку патології або у здорових осіб, як засіб адаптації і підвищення стійкості печінки до можливого впливу різних несприятливих факторів зовнішнього середовища. Отримані результати мають не тільки теоретичне значення, а й представляють також інтерес для практичної медицини при вирішенні питань комплексного лікування і профілактики хронічних захворювань печінки, пов'язаних з недостатністю її функції.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Р.В. Янко, Е.Г. Чака, М.И. Левашов

ВЛИЯНИЕ МЕТИОНИНА НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПАРЕНХИМЫ ПЕЧЕНИ КРЫС

Исследовали морфофункциональные изменения паренхимы печени молодых крыс-самцов линии Вистар после введения метионина. Животные подопытной группы в дополнение к стандартному рациону питания ежедневно в течение 21 суток, получали метионин в дозе 250 мг/кг. Из ткани печени изготавливали гистологические препараты по стандартной методике. Морфометрию осуществляли на цифровых изображениях с помощью компьютерной программы «Image J». В суспензии митохондрий гепатоцитов определяли активность сукцинатдегидрогеназы и концентрацию белка. Выявлено, что введение метионина приводило к гипертрофии ядер гепатоцитов, росту ядерно-цитоплазматического соотношения (на 13%), увеличению количества двуядерных гепатоцитов (на 94%), ядрышек

в ядрах клеток (на 17%), относительной площади сетки синусоидов (на 50%). В суспензии митохондрий гепатоцитов подопытных крыс возросла активность сукцинатдегидрогеназы и концентрация белка, что свидетельствует о повышении энергетического потенциала митохондрий и росту их белоксинтетической активности. Следовательно, введение метионина сопровождается появлением морфофункциональных признаков активации синтетической и регенераторной активности паренхимы печени молодых крыс.

Ключевые слова: метионин; печень; крысы.

R.V. Yanko, O.G. Chaka, M.I. Levashov

INFLUENCE OF METHIONINE ON MORPHOFUNCTIONAL CHANGES OF RAT LIVER PARENCHYMA

O.O. Bogomoletz Institute of Physiology of NAS of Ukraine, Kyiv; e-mail: biolag@ukr.net

We studied morphofunctional changes in the liver parenchyma of young male Wistar rats after methionine administration. The experiments were performed on 24 male 3 months old Wistar rats. Animals of the experimental group, in addition to the standard diet, daily for 21 days received methionine at a dose of 250 mg/kg body weight. Histological preparations were prepared from liver tissue by a standard technique. Morphometry was performed on digital images using the computer program «Image J». Succinate dehydrogenase activity and protein concentration were determined in the suspension of hepatocyte mitochondria. It was revealed that 21-day administration of methionine led to hypertrophy of the hepatocyte nucleus, an increase in the nuclear cytoplasmic ratio (by 13 %), the number of binuclear hepatocytes (by 94 %), the nucleolus in the cell nucleus (by 17 %) and the relative area of the sinusoid network (by 50 %). The increase in succinate dehydrogenase activity and protein concentration was revealed in the suspension of hepatocyte mitochondria of the experimental rats. This indicated an increase in the mitochondria energy potential and protein-synthetic activity. The administration of methionine to young rats was accompanied by the appearance of morphological and functional signs of the liver parenchyma synthetic and regenerative processes activation.

Key words: methionine; liver; rats.

REFERENCES

1. Geltink R, Pearce E. The importance of methionine metabolism. *Life*. 2019;8:e47221.
2. Chandler TL, White HM. Choline and methionine differentially alter methyl carbon metabolism in bovine neonatal hepatocytes. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171080.
3. Mato JM, Martínez-Chantar ML, Lu SC. S-adenosylmethionine metabolism and liver disease. *Ann Hepatol*. 2013;12(2):183-9.
4. Gabuniya L, Bakuridze K, Gogolauri M, et al. Influence

- of carvediol, methionine and their combination on some functional parameters of the liver and morphological changes in the conditions of toxic hepatitis. *Allergol Immun.* 2010;11(2):106-8. [Russian].
5. Stojanović M, Todorović D, Šćepanović L, et al. Subchronic methionine load induces oxidative stress and provokes biochemical and histological changes in the rat liver tissue. *Mol Cell Biochem.* 2018;448(1-2):43-50.
 6. Korzhevsky D. Principles of histological techniques. SPb: SpetsLit. 2010. [Russian].
 7. Yanko R, Berezovskii V, Chaka E, et al. Morphofunctional characteristic of hepatocytes after exposure to intermittent normobaric hypoxia in normotensive and hypertensive rats. *Regul Mech Biosyst.* 2017;8(2):265-70.
 8. Rudzki Z, Szczudrawa J, Stachura J. Morphometry of normal, regenerating and cancerous hepatocytes. *Folia Histochem Cytobiol.* 1999;27(3):141-8.
 9. Rosioru C, Talu S, Talu M, et al. Morphometric assessments for the healthy rat hepatocytes. *Ann Roman Soc Cell Biol.* 2012;XVII(1):74-9.
 10. Obolenska MYu. Liver regeneration in rats: molecular biological processes and their regulation [abstract of dissertation]. Kyiv. 1999. [Ukraine].
 11. Boisvert F, van Koningsbruggen S, Navascués J, et al. The multifunctional nucleolus. *Mol Cell Biol.* 2007;8(7):574-85.
 12. Romanova LP, Malyshev II. The role of binuclear hepatocytes in liver regeneration after mechanical trauma in early ontogenesis in rats. *Vest Chuvash Univ.* 2011;3:398-402. [Russian].
 13. Duncan AW, Taylor MH, Hickey RD, et al. The ploidy conveyor of mature hepatocytes as a source of genetic variation. *Nature.* 2010;467(7316):707-10.
 14. Sarkisov DS, Vtyurin BV. Electron microscopy of destructive and regenerative intracellular processes. Moscow: Medicine, 1967. [Russian].
 15. Gilgenkrantz H, Collin de l'Hortet A. Understanding liver regeneration: from mechanisms to regenerative medicine. *Am J Pathol.* 2018;188(6):1316-27.
 16. Rauterberg J, Voss B, Pott G, et al. Connective tissue components of the normal and fibrotic liver. *Klin Wochenschr.* 1981;59:767-79.
 17. Rutter J, Winge DR, Schiffman JD. Succinate dehydrogenase – Assembly, regulation and role in human disease. *Mitochondrion.* 2010;10(4):393-401.
 18. Allen JF. Why chloroplasts and mitochondria retain their own genomes and genetic systems: Colocation for redox regulation of gene expression. *PNAS.* 2015;112(33):10231-8.
 19. Stawiarska-Pięta B, Bielec B, Birkner K, et al. The influence of vitamin E and methionine on the activity of enzymes and the morphological picture of liver of rats intoxicated with sodium fluoride. *Food Chem Toxicol.* 2012;50(3-4):972-8.
 20. Pivtorak KV. Submicroscopic condition of the liver in the correction of steatosis with hepatoprotector of amino acid origin. *Bull Probl Biol Med.* 2015;3(2):310-13. [Ukraine].
 21. Itagaki H, Shimizu K, Morikawa S, et al. Morphological and functional characterization of non-alcoholic fatty liver disease induced by a methionine-choline-deficient diet in C57BL/6 mice. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013;6(12):2683-96.
 22. Hirche F, Schröder A, Knoth B, et al. Effect of dietary methionine on plasma and liver cholesterol concentrations in rats and expression of hepatic genes involved in cholesterol metabolism. *Br J Nutr.* 2006;95(5):879-88.

*Матеріал надійшов
до редакції 08.07.2020*