

Морфофункціональні зміни паренхіми печінки щурів при введенні L-триптофану

Р.В. Янко, О.Г. Чака, С.Л. Сафонов, А.С. Зінченко, М.І. Левашов

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

Досліджували морфофункціональні зміни паренхіми печінки щурів-самців лінії Вістар після введення L-триптофану (80 мг/кг) упродовж 28 діб. З тканини печінки виготовляли гістологічні препарати за стандартною методикою. Морфометрію здійснювали на цифрових зображеннях за допомогою комп'ютерної програми «Image J». Біохімічними методами в сироватці крові визначали активність печінкових амінотрансфераз та концентрацію альбуміну; в гомогенаті печінки – активність глюкозо-6-фосфатази та концентрацію тригліцеридів; у суспензії мітохондрій гепатоцитів – активність сукцинатдегідрогенази та концентрацію білка. Для оцінки біофізичних властивостей печінки використовували метод мультичастотної біоімпедансометрії. Виявлено, що введення L-триптофану призвело до зростання ядерно-цитоплазматичного співвідношення (на 19%), кількості двоядерних гепатоцитів (на 81%), відносної площі синусоїдів (на 17%) у печінці. У сироватці крові дослідних щурів знизилась активність аспартатамінотрансферази та підвищилася концентрація альбуміну. В гомогенаті печінки цих тварин активність глюкозо-6-фосфатази та концентрація тригліцеридів знижувалися. У суспензії мітохондрій гепатоцитів зросла активність сукцинатдегідрогенази (на 35%) та концентрація білка (на 32%). Методом мультичастотної біоімпедансометрії спостерігали посилення здатності тканини печінки дослідних щурів до поляризації, тобто підвищення її реактивності. Таким чином, введення L-триптофану супроводжувалось появою морфологічних, біохімічних та біофізичних ознак зростання синтетичної та регенераторної активності паренхіми печінки щурів.

Ключові слова: триптофан; печінка; щури.

ВСТУП

Триптофан є незамінною амінокислотою, яка входить до складу білків усіх живих організмів. Клітини ссавців використовують його для біосинтезу нікотинової кислоти, серотоніну і мелатоніну, для синтезу м'язових білків, антитіл імунної системи [1]. Він є необхідним будівельним матеріалом для організму, нормалізує роботу ендокринної, нервової системи і травлення, має антидепресантну дію, підвищує опірність стресам, поліпшує сон [2, 3].

Проте, незважаючи на добре вивчену роль триптофану в організмі, його вплив на морфофункціональні зміни печінки, енергетичний потенціал гепатоцитів залишаються мало дослідженими. Є відомості, що він ві-

діграє унікальну роль як харчова сигнальна молекула, що регулює та стимулює синтез білка в печінці. Однак механізм цієї функції до цих пір залишається незрозумілим [4]. Переважно досліджували ефект триптофану при патології печінки, насамперед – жировому гепатозі. При цьому отримані дані часто мають неоднозначний характер і суперечать один одному [5, 6]. Це може бути пов'язано з використанням в експериментах різного дозування L-триптофану, тривалості проведення досліджень тощо. Нині залишається відкритим питання наскільки вираженим є доцільність використання триптофану для підвищення функціонування здорової печінки. Все це вимагає більш детального вивчення ролі та механізмів впливу цієї амінокислоти на печінку.

© Р.В. Янко, О.Г. Чака, С.Л. Сафонов, А.С. Зінченко, М.І. Левашов

Мета нашої роботи – дослідити морфофункціональні зміни паренхіми печінки щурів після введення L-триптофану та визначити можливість його застосування для підвищення функціональної активності печінки за потреби.

МЕТОДИКА

Дослідження проведено на 24 щурах-самцях лінії Вістар 3-місячного віку, які перебували в уніфікованих умовах та на стандартному раціоні харчування. Тварин розподілили на 2 групи. До контрольної групи ввійшли інтактні тварини, до дослідної – щури, які щодня перорально отримували L-триптофан (Франція) в дозі 80 мг/кг. Тривалість експерименту становила 28 діб. Щурів виводили з експерименту декапітацією під легким ефірним наркозом на наступний день після введення останньої дози L-триптофану.

Для морфологічних та морфометричних досліджень відбирали зразки тканини печінки, 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 6 мкм) виготовляли на санному мікроскопі. Забарвлення отриманих зрізів здійснювали оглядовими барвниками: гематоксиліном Бемера та еозином. Для візуалізації елементів сполучної тканини застосовували метод фарбування за Ван-Гізеном [7]. З використанням цифрової камери мікропрепарати фотографували на мікроскопі «Nikon Eclipse E100» (Японія). Морфометрію здійснювали за допомогою комп'ютерної програми «ImageJ 1.34р». На мікропрепаратах печінки вимірювали середній діаметр, площу перерізу гепатоцитів, їх ядер та цитоплазми; визначали ядерно-цитоплазматичне співвідношення; підраховували кількість одно- та двоядерних клітин та визначали їх щільність (вимірювали у клітинах/1000 мкм²); підраховували кількість ядерць (на

100 ядер гепатоцитів); визначали відносну площу синусоїдів, паренхіми печінки та коефіцієнт Vizotto (відношення відносної площі синусоїдів до такої паренхіми печінки); визначали кількість клітин сполучної тканини [8, 9]. Кількість гепатоцитів та клітин сполучної тканини підраховували на одиницю площі тканини печінки (23000 мкм²).

У сироватці крові щурів методом Райтмана-Френкеля визначали активність аланінаміноотрасферази, ензиматично-кінетичним методом – активність аспартатаміноотрасферази, концентрацію альбуміну – методом висолювання в поєднанні з біуретовою реакцією за допомогою стандартних наборів реактивів («Філісит-Діагностика», Україна) на біохімічному аналізаторі («Sinnova», КНР). У гомогенаті печінки досліджували активність ферменту глюкозо-6-фосфатази (метод Швансона) та концентрацію тригліцеридів (колориметрично-ферментативний метод, «Філісит-Діагностика», Україна). З печінки видаляли мітохондрії методом диференційного центрифугування. В отриманій суспензії визначали активність ферменту сукцинатдегідрогенази (метод Стінгера та Керні) та концентрацію білка (метод Лоурі).

Для оцінки поляризаційних властивостей печінкової тканини використовували метод мультичастотної біоімпедансометрії (БІМ) [10]. БІМ-тестування препаратів свіжовидленої печінки проводили *ex tempore* на «LCR-meter Quad Tech 1920» (США) в режимі роботи приладу з паралельною еквівалентною схемою. Абсолютні величини електричних параметрів визначали на частотах 100 Гц – 1 МГц. Вимірювання проводили з використанням 2 плоских срібних електродів площею 25 мм². Для аналізу застосовували значення, отримані на частотах максимальної (10⁴ Гц) та мінімальної (10⁶ Гц) поляризації об'єкта. Для отриманих результатів розраховували коефіцієнти дисперсії імпедансу ($D_Z = Z_{10^4}/Z_{10^6}$) та реактивного опору ($D_{Xc} = X_{c10^4}/X_{c10^6}$), як відношення їх величин, виміряних на низькій і високій частоті.

Дослідження здійснювали згідно з вимогами «Європейської Конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» від 18.03.1986 р., Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 3447-IV від 21.02.2006 р. і Наказом Міністерства освіти і науки України «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» № 249 від 01.03.2012 р.

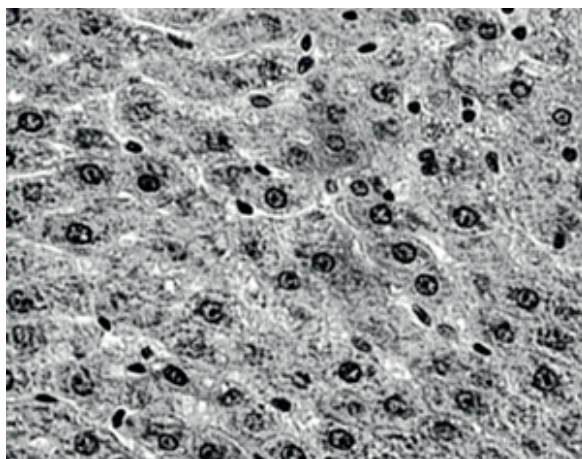
Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики за допомогою програмного забезпечення «Statistica 6.0 for Windows» («StatSoft», США) та «Excel 2010» («Microsoft», США). Нормальність розподілу цифрових масивів перевіряли, використовуючи критерій Пірсона. При нормальності розподілу для оцінки коефіцієнта відмінностей достовірності різниці між контрольною та дослідною групою використовували критерій t Стьюдента. Відмінності вважали вірогідними при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

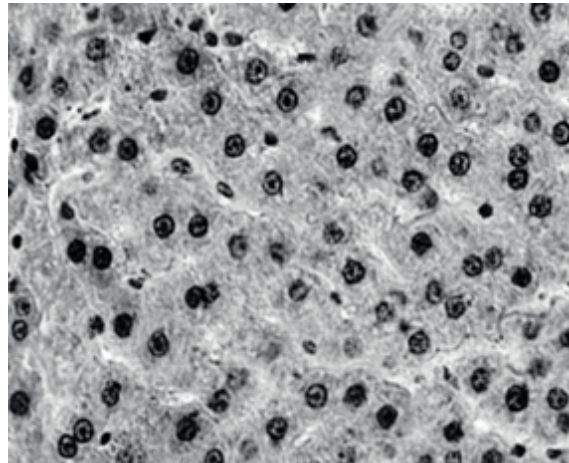
Виявлено, що після 28-добового введення L-триптофану абсолютна та відносна маси печінки дослідних щурів була дещо меншою (на 9 і 10% відповідно) порівняно з контролем.

При гістологічному дослідженні тканини печінки у щурів, які отримували L-триптофан, візуалізувалася така гістологічна картина. Тканина печінки була представлена часточками, які склалися з радіально розташованих печінкових балок, що являли собою анастомозуючі тяжі гепатоцитів. Межі між часточками простежувалися нечітко, оскільки міжчасточкова сполучна тканина розвинена слабо. Між балками розміщувалися синусоїди печінки, які були вистелені ендотеліальними клітинами. У центрі часточок розташовувалися центральні вени, частина яких була заповнена кров'ю. Більшість гепатоцитів були одноядерними, з однорідно забарвленим ядром та гомогенною цитоплазмою. Ядро мало округлу форму і розміщувалося в центрі клітини. В невеликій кількості виявлялися також двоядерні гепатоцити. Між часточками розташовувалися триади (які мали типову будову) та збиральні вени (рисунок).

Маса печінки знижується внаслідок зменшення розмірів гепатоцитів, перш за все площі їх цитоплазми. Нами виявлено, що у печінці щурів після введення L-триптофану вірогідно зменшувалися площа гепатоцитів та їх цитоплазми на 12 та 14% відповідно порівняно з контролем. При цьому площа ядра не змінювалася, що призвело до вірогідного зростання ядерно-цитоплазматичного



а



б

Зрізи печінки контрольної тварини (а) та щура, який отримував L-триптофан (б). Забарвлення за методом Ван-Гізона. Збільшення у 800 разів

співвідношення на 19% (табл. 1). Зростання цього показника може свідчити про підвищення функціональної активності клітини та можливу підготовку її до мітозу [11, 12].

У печінці дослідних щурів кількість одноподібних гепатоцитів на одиницю площі залишалася близькою до контрольних значень. Тоді як кількість двоядерних клітин вірогідно зросла на 81%. Збільшення кількості двоядерних гепатоцитів є ознакою інтенсифікації регенерації паренхіми печінки на внутрішньоклітинному рівні [13]. Зменшення відстані між ядрами суміжних гепатоцитів (на 10%) дослідних щурів, швидше за все, пов'язане

з меншою площею цитоплазми клітин (див. табл. 1).

Після введення L-триптофану у печінці щурів зросла відносна площа синусоїдів на 17%, в результаті чого збільшився коефіцієнт Vizotto на 21% ($P < 0,05$) порівняно з контролем. Зміна цих показників свідчить про кращу кровонаповненість паренхіми печінки і активацію трофічної функції сполучної тканини в ній [14]. Кількість клітин сполучної тканини в печінці не змінилася (див. табл. 1).

Печінкові амінотрансферази – аланінамінотрансфераза (АЛТ) і аспартатамінотрансфераза (АСТ) є внутрішньоклітинними

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

Показники	Контроль	Дослід
Паренхіма		
Відносна площа паренхіми, %	87,8 ± 0,9	85,7 ± 1,0
Середній діаметр гепатоцита, мкм	15,7 ± 0,3	14,5 ± 0,2
Площа, мкм ²		
гепатоцита	255,1 ± 9,6	225,2 ± 5,8*
ядра	34,7 ± 1,8	35,3 ± 1,0
цитоплазми	220,4 ± 8,1	189,9 ± 5,2*
Ядерно-цитоплазматичне співвідношення	0,160 ± 0,005	0,190 ± 0,003*
Кількість гепатоцитів (на площу 23000 мкм ²)		
загальна	67,3 ± 1,9	71,8 ± 2,5
одноподібних	65,3 ± 2,0	68,0 ± 2,5
двоподібних	2,1 ± 0,2	3,8 ± 0,2*
Співвідношення двоподібні гепатоцити/ загальна кількість гепатоцитів	0,031 ± 0,004	0,053 ± 0,004*
Щільність гепатоцитів/1000 мкм ²	2,93 ± 0,08	3,1 ± 0,1
Кількість ядерць в ядрі гепатоцита	2,40 ± 0,09	2,3 ± 0,11
Відстань між ядрами суміжних гепатоцитів, мкм	8,1 ± 0,3	7,3 ± 0,2
Сполучна тканина		
Відносна площа синусоїдів, %	12,2 ± 0,6	14,3 ± 0,5*
Коефіцієнт Vizotto	0,14 ± 0,01	0,17 ± 0,01*
Кількість клітин сполучної тканини (на площу 23000 мкм ²)	22,2 ± 1,5	22,6 ± 1,1
Щільність клітин сполучної/1000 мкм ²	0,96 ± 0,06	0,98 ± 0,05
Співвідношення кількість клітин сполучної тканини/кількість гепатоцитів	0,33 ± 0,03	0,31 ± 0,01

Примітка: тут і в табл. 2 і 3 * $P < 0,05$ порівняно з контролем

ферментами, які каталізують реакції між аміно- і α -кетокислотами. Ці ферменти синтезуються переважно гепатоцитами і можуть вказувати на рівень інтенсивності білкового обміну та на ступінь включення амінокислот у реакції вуглеводневого обміну. Вони також свідчать про цілісність чи пошкодження структури гепатоцитів та їх мембран. У наших дослідженнях встановлено, що введення L-триптофану не впливає на зміну активності АЛТ у сироватці крові дослідних щурів, а активність АСТ знижувалася на 14% ($P < 0,05$) порівняно з контролем. Виявлено чітку тенденцію до зростання концентрації альбуміну в крові дослідних щурів (табл. 2). Це може говорити про посилення білоксинтезуючої функції гепатоцитів та оптимізацію метаболічних процесів у печінці [15].

Тригліцериди виконують структурну та енергетичну функції, входять до складу клітинної мембрани та є одним із основних джерел енергії для клітин організму. Синтезуються вони переважно в печінці, а їх висока концентрація може свідчити про наявність жирового гепатозу [16]. Слід відмітити вірогідне зниження концентрації тригліцеридів у печінці щурів після впливу L-триптофану на 25% порівняно з контролем (див. табл. 2).

Акіба зі співавт. [17] показали зменшення накопичення ліпідів у печінці птахів після прийому L-триптофану. В іншому дослідженні виявлено, що введення цієї амінокислоти мишам у дозі 2,5 г/кг корму протягом 7 діб не впливало на концентрацію тригліцеридів у печінці. Водночас додавання триптофану до їжі мишам з жировим гепатозом зменшувало його прояви, ступінь вираженості гіпертрофії гепатоцитів та запального процесу [6]. Виявлено, що в пацієнтів з стеатогепатитом після місячного прийому L-триптофану (по 500 мг щодобово) знижувався вміст тригліцеридів у печінці, активність γ -глутамілтрансферази та прозапальних цитокінів [18].

Основним джерелом утворення АТФ у гепатоцитах є мітохондрії. Вони забезпечують трансформацію енергії хімічних зв'язків різних органічних речовин в утилізовану форму енергії. Мітохондрії мають власний геном, синтезують специфічні білки і ферменти. Вони відіграють провідну роль у внутрішньо-, позаклітинній та системній регуляції кисневого гомеостазу, є головними споживачами кисню та органічних субстратів окиснення в організмі [19]. Нестача або надлишок тих чи інших поживних речовин може призводити до набухання мітохондрій,

Таблиця 2. Біохімічні показники активності печінки ($M \pm m$)

Показники	Контроль	Дослід
Сироватка крові		
Активність аланінамінотрансферази, од/л	62,5 \pm 5,2	63,2 \pm 2,9
Активність аспартатамінотрансферази, од/л	225,4 \pm 7,0	194,6 \pm 7,8*
Концентрація альбуміну, г/дл	3,31 \pm 0,18	3,49 \pm 0,09
Гомогенат печінки		
Активність глюкозо-6-фосфатази, мкг/г/год	75,2 \pm 5,1	43,5 \pm 7,3*
Концентрація тригліцеридів, мг/г	3,60 \pm 0,10	2,71 \pm 0,09*
Суспензія мітохондрій гепатоцитів		
Активність сукцинатдегідрогенази, нмоль \cdot хв $^{-1}$ мг $^{-1}$ білка	3,16 \pm 0,21	4,26 \pm 0,19*
Концентрація білка, мг/г	19,8 \pm 1,1	26,2 \pm 1,8*

послаблення їх функціональної діяльності або, навпаки, до гіпертрофії органел.

Результати наших досліджень показали вірогідне зростання активності сукцинатдегідрогенази (на 35%) у мітохондріях гепатоцитів дослідних щурів (див. табл. 2). Сукцинатдегідрогеназа – це гетеродимерний мембрано-протейновий комплекс, який знаходиться на внутрішній мембрані мітохондрій, бере участь в циклі трикарбонових кислот і є ключовим ферментом у процесі енергозабезпечення клітин. Збільшення його активності свідчить про підвищення енергетичного потенціалу мітохондрій гепатоцитів [20]. В дослідях інших авторів, проведених *in vitro* на мітохондріях печінки, показано зростання їх біоенергетичної активності після впливу метаболітів триптофану [21].

Як було сказано вище – у мітохондріях синтезуються власні білки. В наших дослідженнях виявлено, що введення L-триптофану призводить до вірогідного зростання концентрації білка (на 32%) у суспензії мітохондрій гепатоцитів (див. табл. 2). Це може свідчити про зростання білоксинтезуючої активності мітохондрій.

Глюкозо-6-фосфатаза є одним із ключових ферментів глюконеогенезу і міститься переважно в печінці [22]. Після введення щурам L-триптофану активність цього ферменту, на відміну від сукцинатдегідрогенази, вірогідно знизилася на 42% порівняно з контролем (див. табл. 2). Тобто при додатковому введенні триптофану не виникає потреби в

інтенсифікації глюконеогенезу, глікоген не розщеплюється, а навпаки, відкладається в клітинах печінки.

У печінці щурів, які отримували триптофан, була чітко виражена тенденція до підвищення показників імпедансу і реактивного опору (переважно на частоті її максимальної поляризації 10^4 Гц). Ці відмінності сягали вірогідних значень під час аналізу частотної дисперсії імпедансу та реактивного опору. Як відомо, коефіцієнт дисперсії імпедансу та реактивного опору відображають функціональну активність біологічної тканини. Що він вищий, то активніша тканина у функціональному сенсі. Здатність біологічних тканин поляризуватися при пропусканні через них електричного струму розглядається як один із проявів їхньої реактивності, а ступінь поляризації – як найважливіший кількісний показник стану реактивності. Здатність тканин до поляризації найповніше відображає коефіцієнт дисперсії реактивного опору [23, 24]. Як показали наші дослідження, частотна дисперсія реактивного опору печінки молодих щурів після прийому триптофану підвищувалася, що свідчить про зростання здатності тканини печінки до поляризації, тобто підвищення її реактивності (табл. 3). Таким чином, триптофан сприяв підвищенню функціональної активності печінки здорових щурів.

Більшість даних літератури присвячені клінічним і експериментальним дослідженням впливу триптофану на морфофункціональний стан печінки при тій чи іншій

Таблиця 3. Показники біоімпедансометрії тканини печінки щурів ($M \pm m$)

Показники	Контроль	Дослід
Імпеданс, Ом		
10^4 Гц	1456 ± 133	1562 ± 109
10^6 Гц	360 ± 31	350 ± 22
Реактивний опір, Ом		
10^4 Гц	3605 ± 326	3809 ± 365
10^6 Гц	798 ± 48	765 ± 44
Коефіцієнт дисперсії імпедансу	4,04 ± 0,11	4,46 ± 0,12*
Коефіцієнт дисперсії реактивного опору	4,52 ± 0,13	4,98 ± 0,11*

патології та ефективності його використання для корекції вже наявних порушень при різних захворюваннях. Було виявлено, що триптофан (в дозі 400 мг/кг) у поєднанні з висококалорійним раціоном сприяє розвитку стеатозу печінки, підвищує експресію модифікованих білків, вміст гідроксипроліну та концентрацію АЛТ у сироватці крові. Тоді як введення його здоровим тваринам не призводило до появи цих ефектів [5]. В іншому дослідженні виявлено, що пероральне введення триптофану протягом 8 тиж зменшувало негативні наслідки жирового гепатозу у мишей [6]. Водночас є відомості про здатність похідних триптофану позитивно впливати на метаболічні процеси в печінці і забезпечувати протекторні ефекти в умовах її токсичного ушкодження [25].

Отже, за результатами наших досліджень можна зробити висновок, що у печінці здорових молодих щурів, які 28 діб отримували L-триптофан (в дозі 80 мг/кг) спостерігаються морфометричні, біохімічні та біофізичні ознаки зростання її синтетичної та регенераторної активності. Так, серед морфологічних показників виявлено зростання ядерно-цитоплазматичного співвідношення, кількості двоядерних гепатоцитів, відносної площі синусоїдів. Зміна цих показників може свідчити про підвищення функціональної активності гепатоцитів, зростання кровонаповненості та фізіологічної регенерації паренхіми печінки на внутрішньоклітинному рівні. Підвищення активності сукцинатдегідрогенази і концентрації білка в суспензії мітохондрій гепатоцитів дослідних щурів вказує на зростання енергетичного потенціалу мітохондрій та їх білоксинтезуючої активності. Зниження концентрації тригліцеридів у печінці дослідних щурів свідчить про ліполітичний ефект триптофану. За підвищенням концентрації альбуміну в сироватці крові можна судити про активацію білоксинтезуючої функції гепатоцитів. Збільшення частотної дисперсії імпедансу та

реактивного опору тканини печінки щурів, після прийому триптофану, говорить про посилення її реактивності.

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.

**R.V. Yanko, O.G. Chaka, S.L. Safonov,
A.S. Zinchenko, M.I. Levashov**

MORPHOFUNCTIONAL CHANGES IN THE LIVER PARENCHYMA OF RATS WITH THE ADMINISTRATION OF L-TRYPTOPHAN

O.O. Bogomoletz Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv; e-mail: biolag@ukr.net

The morphofunctional changes of the liver parenchyma of male Wistar rats after administration of L-tryptophan were investigated. Experimental rats in addition to the standard diet received L-tryptophan at a dose of 80 mg/kg. The duration of the experiment was 28 days. Histological preparations were made from liver tissue according to standard methods. Morphometry was performed on digital images using the computer program "Image J". The activity of hepatic aminotransferases and albumin concentration were determined in serum by biochemical methods; in liver homogenates determined glucose-6-phosphatase activity and triglyceride concentration; in the suspension of hepatocyte mitochondria determined succinate dehydrogenase activity and protein concentration. Multifrequency bioimpedancemetry was used to assess the biophysical properties of the liver. It was found that the administration of L-tryptophan leads to an increase in the nuclear-cytoplasmic ratio (19%), the number of binuclear hepatocytes (81%), and the relative area of the sinusoid (17%). Aspartate aminotransferase activity decreased in serum of experimental rats and albumin concentration increased. In the homogenate of the liver of these animals, the activity of glucose-6-phosphatase and the concentration of triglycerides decreased. Succinate dehydrogenase activity and protein concentration in the hepatocyte mitochondrial suspension increased by 35% and 32%, respectively. The method of multifrequency bioimpedancemetry revealed an increase in the ability of the liver tissue of experimental rats to polarize, namely to increases in reactivity. That is, the administration of L-tryptophan is accompanied by the appearance of morphological, biochemical, and biophysical signs of increased synthetic and regenerative activity of the rat liver parenchyma.

Key words: tryptophan; liver; rats.

REFERENCES

- Höglund E, Øverli Ø, Winberg S. Tryptophan metabolic pathways and brain serotonergic activity: a comparative review. *Front Endocrinol.* 2019;10:158.
- Höglund E, Øverli Ø, Andersson MÅ, Silva P, Laursen DC, Moltesen MM, Krogdahl Å, Schjolden J, Winberg S, Vindas MA, Mayer I, Hillestad M. Dietary l-tryptophan leaves a lasting impression on the brain and the stress response. *Br J Nutr.* 2017;117:1351-7.
- Sainio EL, Pulkki K, Young SN. L-Tryptophan: Biochemical, nutritional and pharmacological aspects. *Amino Acids.* 1996;10(1):21-47.
- Koike S, Kabuyama Y, Obeng KA, Sugahara K, Sato Y, Yoshizawa F. An increase in liver polyamine concentration contributes to the tryptophan-induced acute stimulation of rat hepatic protein synthesis. *Nutrients.* 2020;12:2665.
- Osawa Y, Kanamori H, Seki E, Hoshi M, Ohtaki H, Yasuda Y, et al. L-tryptophan-mediated enhancement of susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease is dependent on the mammalian target of rapamycin. *J Biol Chem.* 2011; 286(40):34800-8.
- Ritze Y, Bárdos G, Hubert A, Böhle M, Bischoff S. Effect of tryptophan supplementation on diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Br J Nutr.* 2014;112(1):1-7.
- Danilov RK. *Histology guide.* Vol. II. St. Petersburg: SpecLith. 2011. [Russian].
- Yanko RV, Chaka OG, Levashov MI. Influence of methionine on morphofunctional changes of rat liver parenchyma. *Fiziol Zh.* 2020;66(5):38-45. [Ukrainian].
- Rudzki Z, Szczudrawa J, Stachura J. Morphometry of normal, regenerating and cancerous hepatocytes. *Folia Histochem Cytobiol.* 1999;27(3):141-8.
- Nikolayev DV, Smirnov AV, Bobrinskaya IG, Rudnev SG. *Bioimpedance analysis of human body composition.* Moscow: Nauka. 2009. [Russian].
- Rosioru C, Talu S, Talu M, Talu M, Giovanzana S, Craciun C. Morphometric assessments for the healthy rat hepatocytes. *Ann Roman Soc Cell Biol.* 2012;XVII(1):74-9.
- Obolenska MYu. Liver regeneration in rats: molecular biological processes and their regulation [abstract of dissertation]. Kyiv. 1999. [Ukraine].
- 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].
- Brunt EM, Gouw AS, Hubscher SG, Tiniakos DG, Bedossa P, Burt AD, et al. Pathology of the liver sinusoids. *Histopathology.* 2014;64(7):907-20.
- Spinella R, Sawhney R, Jalan R. Albumin in chronic liver disease: structure, functions and therapeutic implications. *Hepato Int.* 2016;10(1):124-32.
- Ress C, Kaser S. Mechanisms of intrahepatic triglyceride accumulation. *World J Gastroenterol.* 2016;22(4):1664-73.
- Akiba Y, Takahashi K, Horiguchi M, Ohtani H, Saitoh S, Ohkawara H. L-Tryptophan alleviates fatty liver and modifies hepatic microsomal mixed function oxidase in laying hens. *Comp Biochem Physiol Comp Physiol.* 1992;102(4):769-74.
- Cichoż-Lach H, Celinski K, Konturek PC, Konturek SJ, Slomka M. The effects of L-tryptophan and melatonin on selected biochemical parameters in patients with steatohepatitis. *J Physiol Pharmacol.* 2010;61(5):577-80.
- Allen JF. Why chloroplasts and mitochondria retain their own genomes and genetic systems: Colocalization for redox regulation of gene expression. *PNAS.* 2015;112(33):10231-238.
- Rutter J, Winge DR, Schiffman JD. Succinate dehydrogenase – Assembly, regulation and role in human disease. *Mitochondrion.* 2010;10(4):393-401.
- Baran H, Staniek K, Bertagnol-Spörr M, Attam M, Kronsteiner C, Kepplinger B. Effects of various kynurenine metabolites on respiratory parameters of rat brain, liver and heart mitochondria. *Int J Tryptophan Res.* 2016;9:17-29.
- van Schaftingen E, Gerin I. The glucose-6-phosphatase system. *Biochem J.* 2002;362(Part 3):513-32.
- Panchenkov DN, Leonov SD, Ivanov YuV, Soloviev NA, Nechunaev AA, Rodin AV. Estimation of total electrical resistance of the liver parenchyma in patients with diseases of hepatopancreatoduodenal area with laparoscopic and bioimpedance measuring needle. *Endoscop Surg.* 2015;2:30-3. [Russian].
- Bera TK. Bioelectrical impedance methods for non-invasive health monitoring: A review. *J Med Eng.* 2014;2014:381251.
- Dremza IK, Cheshchevik VT, Zabrodskaia SV, Maksimchik IuZ, Sudnikovich Elu, Lapshina EA, Zavodnik IB. Hepatotoxic effects of acetaminophen. Protective properties of tryptophan-derivatives. *Biomed Khim.* 2010;56(6):710-8. [Russian].

*Матеріал надійшов
до редакції 14.12.2021*