



Фундаментальная медицина

Оригинальное исследование

УДК 616.36:159.944.4:612.43]+599.323.4-001.8

<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-4-7>

ВЛИЯНИЕ ОСТРОГО СТРЕССА НА ГЕПАТОЦИТЫ БЕЛЫХ КРЫС, ПОПЫТКА КОРРЕКЦИИ ПОСТСТРЕССОРНЫХ НАРУШЕНИЙ НЕОПИАТНЫМ АНАЛОГОМ ЛЕЙ-ЭНКЕФАЛИНА

Елена Николаевна Сазонова^{1✉}, Павел Константинович Тарасов², Юлия Борисовна Малофей³,
Захар Михайлович Коваленко⁴

^{1✉}Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровский филиал

ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» –

Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, Хабаровск, Россия, sazen@mail.ru,

<https://orcid.org/0000-0002-8668-492X>

^{2,3,4}Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия

³<https://orcid.org/0000-0001-5698-3665>

Аннотация. Исследовали изменения гепатоцитов половозрелых белых крыс-самцов Вистар после острого стресса, а также влияние предварительного введения неопиатного аналога лей-энкефалина (НАЛЭ: Phe – D-Ala – Gly – Phe – Leu – Arg) на выраженность постстрессорных изменений гепатоцитов. Моделирование острого стресса осуществляли иммобилизацией в антигравитационной позе в течение 1 часа. Пептид вводили в дозе 100 мкг/кг внутривенно за 60 мин. до иммобилизации. В отдельных сериях экспериментов животным также вводили неселективный блокатор NO-синтазы L-NAME (50 мг/кг). Состояние гепатоцитов оценивали через 24 часа после экспериментального воздействия. У животных, подвергнутых стрессу, было выявлено выраженное достоверное возрастание количества гепатоцитов, экспрессирующих eNOS; при этом размер ядер, количество и суммарная площадь ядрышек не имели достоверных отличий от контроля. Предварительное введение НАЛЭ не влияло на постстрессорные изменения гепатоцитов. Предварительное введение НАЛЭ на фоне блокады NO-синтазы приводило к достоверному снижению количества ядрышек в ядрах гепатоцитов крыс, подвергнутых стрессу. Предполагается, что постстрессорная стимуляция активности eNOS имеет компенсаторное значение и препятствует угнетению нуклеолярного аппарата гепатоцитов животных, подвергнутых стрессу. После стрессорного воздействия на фоне блокады синтеза оксида азота выявляется снижение количества ядрышек в ядрах клеток, что свидетельствует об постстрессорном угнетении анаболической активности гепатоцитов. Однократное введение неопиатного аналога лей-энкефалина не оказывало существенного влияния на исследуемые показатели гепатоцитов белых крыс.

Ключевые слова: печень, стресс, оксид азота, аналог лей-энкефалина

Финансирование исследования осуществляется за счет бюджетных средств государственного задания «Регуляторные олигопептиды как потенциальные корректоры изменений при типовых патологических процессах» (номер государственного учета 124022900081-9).

Для цитирования: Влияние острого стресса на гепатоциты белых крыс, попытка коррекции постстрессорных нарушений неопиатным аналогом лей-энкефалина / Е.Н. Сазонова, П.К. Тарасов, Ю.Б. Малофей и др. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2024. – № 4. – С. 45-50. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-4-7>.



AN IMPACT OF ACUTE STRESS ON WHITE RATS HEPATOCYTES, AN ATTEMPT TO CORRECT POST-STRESS DISORDERS WITH A NON-OPiate ANALOGUE OF LEU-ENKEPHALIN

Elena N. Sazonova^{1✉}, Pavel K. Tarasov², Yulia B. Malofey³, Zakhar M. Kovalenko⁴

^{1✉}Far Eastern State Medical University; Khabarovsk branch of the Far Eastern Scientific Center for Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute for the Protection of Motherhood and Childhood, Khabarovsk, Russia, sazen@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8668-492X>

^{2,3,4}Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia

³<https://orcid.org/0000-0001-5698-3665>

Abstract. The hepatocytes of mature albino male Wistar rats were studied after acute stress with preliminary administration of the non-opiate analogue of leu-enkephalin (NALE: Phe – D-Ala – Gly – Phe – Leu – Arg). Acute stress was created by immobilization in an antigravity position (head down) for 1 hour. The peptide was administered at a dose of 100 µg/kg intraperitoneally 60 min before immobilization. In separate series of experiments, animals were also administered the non-selective NO synthase blocker L-NAME (50 mg/kg). The hepatocytes were investigated 24 hours after experimental exposure. In animals, exposed to stress, a significant increase of proportion of hepatocytes, expressing eNOS was detected. The size of the nuclei, the number and total area of nucleoli did not differ significantly from the control. Preliminary administration of NALE did not influenced post-stress changes of hepatocytes. Preliminary administration of NALE with L-NAME induced a significant decrease in the number of nucleoli in the hepatocytes' nuclei of rats exposed to stress. Post-stress stimulation of eNOS activity is assumed to be compensatory and prevented inhibition of the hepatocytes' nucleolar apparatus of animals, exposed to stress. After stress exposure with blockade of nitric oxide synthesis, a decrease of the nucleoli number in the cell nuclei was revealed. Thus, it was post-stress inhibition of the anabolic activity of hepatocytes. A single administration of a non-opiate analogue of leu-enkephalin did not have a statistically significant effect on the studied parameters of hepatocytes of albino rats.

Keywords: liver, stress, nitric oxide, leu-enkephalin analogue

The research is financed by the budget funds of the state task «Regulatory oligopeptides as potential correctors of changes in typical pathological processes» (state registration number 124022900081-9).

For citation: An impact of acute stress on white rats hepatocytes, an attempt to correct post-stress disorders with a non-opiate analogue of leu-enkephalin / E.N. Sazonova, P.K. Tarasov, Yu.B. Malofey, et al. // Far Eastern medical journal. – 2024. – № 4. – P. 45-50. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-4-7>.

Печень является одним из органов-мишеней при стрессорных воздействиях. Экстремальные факторы способны привести к ишемизации печени из-за централизации кровотока, к развитию в печени иммунно-воспалительного процесса [1]. На клеточном уровне повреждающие факторы различной природы вызывают стресс биогенеза рибосом, что отражается на состоянии нуклеолярного аппарата гепатоцитов: наблюдается уменьшение среднего количества ядрышек в ядре, конденсация ядрышек [2]. Это определяет важность поисков эффективных средств защиты печени от постстрессорных повреждений.

В литературе описано успешное применение в качестве гепатопротективных средств при экспериментальном стрессорном воздействии биологически активных пептидов – пептида глицин-гистидин-лизин [3] и гептапептида селанк [4]. В ранее проведенных в нашей лаборатории исследованиях, была показана эффективность пептида Phe – D-Ala – Gly – Phe – Leu – Arg (неопиатного аналога лей-энкефалина – НАЛЭ), как цитопротективного антиоксидантного средства для гепатоцитов новорожденных белых крыс, перенесших внутриутробную гипоксию [5].

Целью настоящего исследования было проанализировать постстрессорные изменения гепатоцитов половозрелых белых крыс после острого иммобилизационно-ортостатического стресса, а также влияние предварительного введения пептида НАЛЭ на выраженность постстрессорных изменений гепатоцитов.

Материалы и методы

В работе использовали половозрелых 3-месячных самцов белых крыс Wistar массой 300-350 г. Животных содержали в условиях вивария ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России при естественном режиме освещения и питании стандартным гранулированным кормом для лабораторных грызунов. Доступ к пище и воде был *ad libitum*. Эксперимент проведен в рамках выполнения планового диссертационного исследования, на исследование получено разрешение локального Этического комитета (протокол № 3 от 16.04.2020).

Моделирование острого стресса осуществляли следующим образом: животных подвергали иммобилизационному воздействию в пеналах-рестрейнерах в течение 1 часа. Известно, что гипокинезия, как стрессовый фактор, приводит к дисбалансу генерации

активных форм кислорода (АФК) в гепатоцитах [6]. Для усиления выраженности органного окислительного стресса, иммобилизация осуществлялась в антигравитационной позе (вниз головой). Подобное положение в пространстве является неестественным для грызунов и приводит к ортостатическому нарушению кровоснабжения печени. Ишемия-реперфузия печени является фактором, усиливающим дисбаланс в системе «АФК – факторы антиоксидантной защиты».

Формировали следующие экспериментальные группы:

- группа «Контроль» – интактные животные;
- группа «Стресс» – животных подвергали однократному внутрибрюшинному введению изотонического раствора хлорида натрия (0,1 мл) и 60-минутной иммобилизации в антигравитационной позе;
- группа «НАЛЭ+стресс» – животных подвергали однократному внутрибрюшинному введению пептида НАЛЭ в дозе 100 мкг/кг и 60-минутной иммобилизации в антигравитационной позе;
- группа «НАЛЭ+L-NAME+стресс» – животных подвергали однократному внутрибрюшинному введению пептида НАЛЭ (100 мкг/кг) и неселективного ингибитора NO-синтазы L-NAME (50 мг/кг) с последующей 60-минутной иммобилизацией в антигравитационной позе;
- группа «НАЛЭ» – животных подвергали однократному внутрибрюшинному введению пептида НАЛЭ в дозе 100 мкг/кг;
- группа «L-NAME» – животных подвергали однократному внутрибрюшинному введению неселективного ингибитора NO-синтазы L-NAME в дозе 50 мг/кг;
- группа «НАЛЭ+L-NAME» – животных подвергали однократному внутрибрюшинному введению пептида НАЛЭ (100 мкг/кг) с неселективным ингибитором NO-синтазы L-NAME (50 мг/кг).

Интервал времени между введением растворов и стрессовым воздействием составил 1 час. Выведение животных из эксперимента осуществляли через 24 часа после завершения экспериментального воздействия путем быстрой декапитации под рауш-наркозом парами хлороформа. Извлекали правую центральную долю печени [7], фиксировали ее в 10 % нейтральном формалине и подвергали гистологической обработке (обезвоживание ткани в батарее спиртов, заливку в гистологический парафин, приготовление срезов толщиной 5 мкм на санном микротоме).

Иммуногистохимическое исследование включало выявление гепатоцитов, меченых кроличьими поликлональными антителами к эндотелиальной NO-синтазе eNOS (Affinity Biosciences, China). Для иммуногистохимического окрашивания срезов толщиной 3 мкм использовали набор Novolink TM Polymer Detection System («Leica Biosystems», UK) в соответствии с протоколом производителя. На световом микроскопе Микмед-6 (АО «ЛМО», Россия) при увеличении 10×100 проводили подсчет доли гепатоцитов,

имеющих коричневое цитоплазматическое окрашивание, при анализе не менее 1 000 клеток (рис. 1).

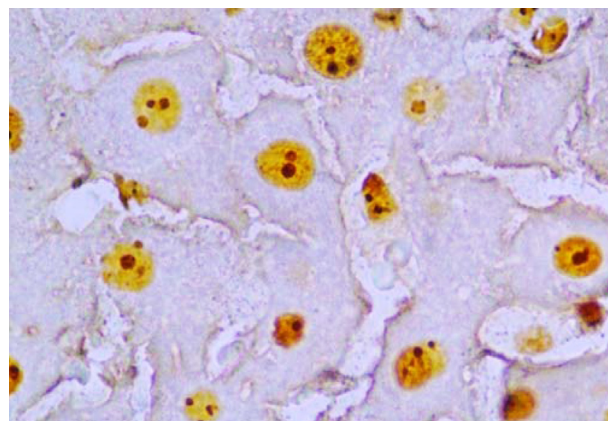


Рис. 1. Иммуногистохимическое исследование на экспрессию eNOS (увеличение 15×100)

Для оценки состояния нуклео-нуклеолярного аппарата гепатоцитов, гистологические срезы окрашивали нитратом серебра по методике AgNOR в модификации Коржевского Д.Э. [8] (рис. 2). При световой микроскопии на микроскопе Микмед-6 (АО «ЛМО», Россия) проводили подсчет количества ядрышек в ядрах гепатоцитов на основании оценки не менее 200 клеток. Морфометрию осуществляли с помощью компьютерного анализатора изображений МЕКОС-Ц; оценивали площадь ядра гепатоцита и суммарную площадь ядрышек в ядре клетки на основании измерения не менее 50 гепатоцитов, в не менее чем 10 полях зрения в каждом препарате. Морфометрические исследования проводили в периферической зоне печеночных долек.

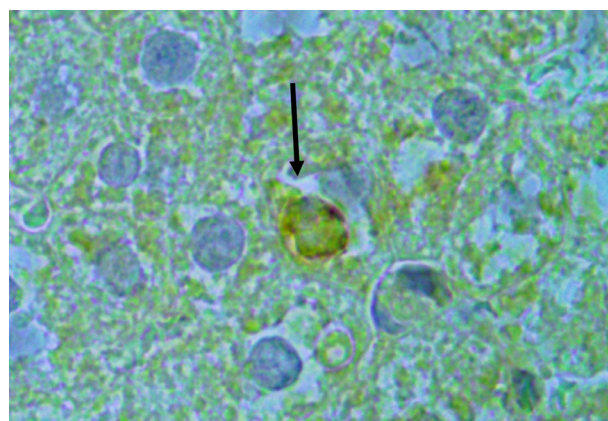


Рис. 2. Окрашка гепатоцитов по методу AgNOR (увеличение 15×100)

Статистическую обработку полученных экспериментальных данных осуществляли в программе «Statistica 6.0». Значимость отличий между экспериментальными группами определяли при расчете непараметрического критерия Манна-Уитни и выражали результаты в виде Me (Q1;Q3). Различия между группами считали статистически достоверными при $p \leq 0,05$.



Результаты и обсуждение

Одночасовая иммобилизация в антигравитационной позе приводила к достоверному, значительному (в 1,97 раза) возрастанию доли гепатоцитов, экспрессирующих эндотелиальную NO-синтазу, у исследуемых животных (рис. 3). При этом, в гепатоцитах половозрелых самцов белых крыс группы «Стресс» не было зарегистрировано статистически значимых изменений размеров ядер, суммарной площади ядрышек, среднего количества ядрышек (табл. 1). Вместе с тем, следует отметить существенное уменьшение среднего арифметического показателя суммарной площади ядрышек в ядрах гепатоцитов на 27,2 %, по сравнению с контрольным параметром.

Таблица 1 – Показатели нуклео-нуклеолярного аппарата гепатоцитов белых крыс, исследуемых групп (Ме [Q1; Q3])

	Площадь ядра (мкм ²)	Суммарная площадь ядрышек (мкм ²)	Количество ядрышек
Контроль	35,02 [34,33; 43,01]	6,05 [3,51; 6,76]	2,09 [2,04; 2,13]
Стресс	37,96 [36,57; 40,57] *p=0,72	4,19 [3,35; 4,33] *p=0,27	1,86 [1,81; 1,95] *p=0,21
НАЛЭ + стресс	36,46 [34,13; 44,68] *p=0,86 #p=1,0	4,66 [4,31; 5,44] *p=0,65 #p=0,12	1,94 [1,89; 2,11] *p=0,65 #p=0,27
НАЛЭ + L-NAME + стресс	38,15 [25,78; 45,5] *p=0,93 #p=0,93 \$p=0,94	3,62 [2,76; 4,48] *p=0,12 #p=0,51 \$p=0,09	1,47 [1,37; 1,61] *p=0,02 #p=0,008 \$p=0,005
НАЛЭ	32,36 [31,83; 35,37] *p=0,21	4,77 [3,63; 6,55] *p=1,0	1,71 [1,6; 1,73] *p=0,14
L-NAME	39,66 [39,13; 43,36] *p=0,30	3,73 [3,62; 4,17] *p=0,40	1,82 [1,76; 1,84] *p=0,17
НАЛЭ + L-NAME	37,12 [35,01; 43,03] *p=0,78	4,08 [3,93; 4,73] *p=0,52	2,28 [2,22; 2,59] *p=0,12

Примечание. * – отличия от группы «Контроль», # – отличия от группы «Стресс», \$ – отличия от группы «НАЛЭ+стресс».

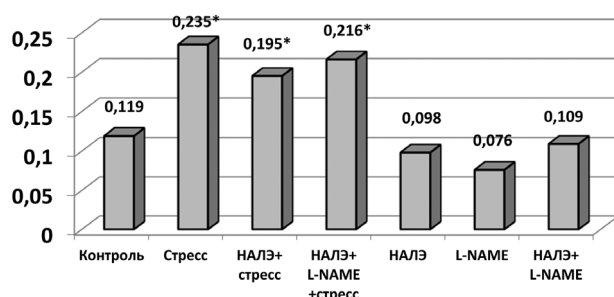


Рис. 3. Доля (%) гепатоцитов, экспрессирующих эндотелиальную NO-синтазу, у белых крыс исследуемых групп

Примечание. * – отличия достоверны (p<0,05) по отношению к группе «Контроль».

Введение за 1 час до стрессового воздействия пептида НАЛЭ (группа «НАЛЭ+стресс») не оказало влияние на постстрессорное состояние гепатоцитов.

Как и в группе «Стресс», не регистрировалось статистически значимых изменений нуклео-нуклеолярного аппарата клеток по сравнению с контролем (табл. 1) и наблюдалось достоверное возрастание доли eNOS+ гепатоцитов по отношению к контрольному показателю (рис. 3). При этом, суммарная площадь ядрышек была на 23,2 % больше, а количество eNOS+ гепатоцитов в 1,2 раза меньше, чем в группе «Стресс». Однако, различия параметров между группами «Стресс» и «НАЛЭ+стресс» не были статистически достоверны.

У животных, подвергнутых стрессу, а также введению пептида НАЛЭ вместе с неселективным ингибитором NO-синтазы, через 24 часа не было зарегистрировано изменений площади ядер гепатоцитов. Суммарная площадь ядрышек у животных этой группы была на 32,8 % меньше контрольного параметра (p>0,05). При этом, мы регистрировали достоверное уменьшение среднего количества ядрышек на 25,8 %. Этот эффект был также достоверен по отношению к группам «Стресс» и «НАЛЭ+стресс». При анализе количества eNOS+гепатоцитов, наблюдалось достоверное, по отношению к контролю, повышение показателя в 1,82 раза.

Введение пептида НАЛЭ, введение ингибитора NO-синтазы, а также их комбинированное введение животным, не подвергаемым стрессовому воздействию, не приводило к каким-либо изменениям исследуемых параметров.

Ядрышки клеток вовлечены в регуляцию важнейших клеточных процессов, включая пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и ответ на клеточный стресс. При действии патологических факторов происходят морфологические изменения ядрышек (уменьшение размеров и количества ядрышек в гепатоцитах), которые определяются как нуклеолярный стресс [2]. Эти изменения свидетельствуют о снижении белок-синтетической активности гепатоцитов после перенесенного стресса. В работе Solin A.V., Lyashev Yu.D. [9], было показано, что изменения в нуклеолах гепатоцитов зависят от стресс-устойчивости животных. Ядрышки считаются наиболее чувствительным к повреждающим воздействиям элементом клетки. Вместе с тем, в данном исследовании мы выявили лишь минимальные изменения нуклео-нуклеолярного аппарата гепатоцитов у животных после острого комбинированного стрессового воздействия. При этом, во всех экспериментальных группах, подвергнутых стрессу («Стресс», «НАЛЭ+стресс», «НАЛЭ+L-NAME+стресс») было зарегистрировано значительное возрастание количества гепатоцитов, экспрессирующих eNOS.

В литературе описано повышение экспрессии eNOS в гепатоцитах после стресса различной природы. Показано повышение экспрессии eNOS в печени у крыс после кратковременных сеансов бега [10]. Считают, что гиперэкспрессия eNOS может обеспечивать



адаптацию гепатоцитов к физической нагрузке за счет улучшения митохондриальной функции [11, 12]. Оксид азота, продуцируемый eNOS, является важным регулятором кровоснабжения печени. Соответственно, усиленное образование NO может быть компенсаторной реакцией при ишемически-реперфузионных нарушениях печени у животных, перенесших иммобилизацию в антигравитационной позе.

eNOS играет ключевую роль в индукции входа гепатоцитов в клеточный цикл после частичной гепатэктомии [13], ингибирование NOS снижает пролиферативную активность гепатоцитов [14]. eNOS вовлечена в стимулирующее влияние эпидермального фактора роста на пролиферацию гепатоцитов [13]. Следовательно, можно ожидать значимое влияние активности eNOS на анаболические процессы в гепатоцитах. Известно, что количество и размеры ядрышек являются важнейшими показателями анаболической белок-синтетической активности клеток. Кроме того, показано, что активированная eNOS (phospho-eNOS Ser-1176) селективно ассоциирована с ядрышками в культуре клеток глиомы крыс [15]. Все это позволяет предположить, что активация экспрессии eNOS в гепатоцитах после стрессорного воздействия является компенсаторным механизмом, препятствующим постстрессорному подавлению анаболической активности гепатоцитов и изменению показателей нуклеолярного аппарата.

Эту гипотезу подтверждают полученные нами показатели количества ядрышек в ядрах гепатоцитов животных группы «НАЛЭ+L-NAME+стресс».

Комбинированное введение пептида НАЛЭ с неселективным ингибитором образования NO за 1 час до стрессорного воздействия приводит достоверному снижению количества ядрышек в ядрах гепатоцитов по отношению к группам «Контроль», «Стресс» и «НАЛЭ+стресс». Таким образом, блокада образования оксида азота при стрессе выявляет постстрессорное угнетение ядрышкового аппарата гепатоцитов.

При этом, введение за 1 час до стресса одного пептида НАЛЭ оказывает лишь небольшое воздействие на постстрессорные изменения гепатоцитов: было выявлено некоторое снижение экспрессии eNOS, тенденция к уровню контрольных показателей исследуемых параметров нуклео-нуклеолярного аппарата. Но эти изменения не были статистически достоверны. Введение НАЛЭ на интактном фоне также достоверно не изменяло исследуемых показателей гепатоцитов.

Острый иммобилизационно-ортостатический стресс приводит к выраженной стимуляции эндотелиальной NO-синтазы в гепатоцитах белых крыс. Эффект имеет компенсаторно-адаптивное значение и препятствует постстрессорным изменениям нуклео-нуклеолярного аппарата гепатоцитов. После стрессорного воздействия на фоне блокады синтеза оксида азота выявляется снижение количества ядрышек в ядрах клеток, что свидетельствует об постстрессорном угнетении анаболической активности гепатоцитов. Однократное введение неопиатного аналога лей-энкефалина не оказывало существенного влияния на исследуемые показатели гепатоцитов белых крыс.

Список источников

1. Цейликман О.Б. Гепатотропные эффекты и монооксигеназная система печени при хроническом стрессе // Вестник ЮУрГУ. – 2006. – № 3. С. 121-122.
Tseilikman O.B. Hepatotrophic effects and the monooxygenase system of the liver under chronic stress // Bulletin of SUSU. – 2006. – № 3. – P. 121-122.
2. Бобров И.П., Долгатов А.Ю., Лепилов А.В. и соавт. Структурные изменения ядрышек гепатоцитов крыс при нуклеолярном стрессе, вызванном гипотермией // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2023. – Т. 176, № 10. – С. 525-528.
Bobrov I.P., Dolgatov A.Y., Lepilov A.V., et al. Structural changes in the nucleoli of rat hepatocytes under nucleolar stress caused by hypothermia // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2023. – Vol. 176, № 10. – P. 525-528.
3. Корозин В.И., Ляшев Ю.Д., Шевченко Н.И., Бровкина И.Л. Влияние фактора роста гепатоцитов на стресс-индуцированные изменения структуры печени // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2011. – № 4. – С. 51-56.
Korozin V.I., Lyashev Yu.D., Shevchenko N.I., Brovkina I.L. Effect of hepatocyte growth factor on stress-induced changes in liver structure // Kursk Scientific and Practical Bulletin «Man and His Health». – 2011. – № 4. – P. 51-56.
4. Фоменко Е.В., Иванов А.В., Бобынцев И.И. и соавт. Влияние селанка на морфологическое состояние гепатоцитов крыс при остром иммобилизационном стрессе // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2017. – № 4. – С. 108-114.
Fomenko E.V., Ivanov A.V., Bobyntsev I.I., et al. The effect of Selank on the morphological state of rat hepatocytes under acute immobilization stress // Kursk Scientific and Practical Bulletin «Man and His Health». – 2017. – № 4. – P. 108-114.
5. Пинаева О.Г., Сазонова Е.Н., Лебедько О.А., Тимошин С.С. Коррекция пептидами семейства опиоидов негативного влияния антенатальной гипоксии на тканевой гомеостаз печени новорожденных белых крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т. 162, № 8. – С. 165-168.



- Pinaeva O.G., Sazonova E.N., Lebedko O.A., Timoshin S.S. Correction of the negative effect of antenatal hypoxia on tissue homeostasis of the liver of newborn white rats with peptides of the opioid family // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2016. – Vol. 162, № 8. – P. 165-168.
6. Bandegi A.R., Rashidy-Pour A., Vafaei A.A., Ghadrdoost B. Protective effects of *Crocus sativus* L. extract and crocin against chronic-stress induced oxidative damage of brain, liver and kidneys in rats // *Adv Pharm Bull*. – 2014. – Vol. 4, Suppl. 2. – P. 493-499.
7. Зиматкин С.М., Марковец Н.И. Сравнительная анатомия печени и желчевыводящих путей человека и крысы // *Вестник ВГМУ*. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 18-23.
Zimatkin S.M., Markovets N.I. Comparative anatomy of the liver and biliary tract of humans and rats // *Bulletin of VSMU*. – 2016. – Vol. 15, № 3. – P. 18-23.
8. Коржевский Д.Э. Гилерович Е.Г., Кирик О.В. и соавт. Морфологическая диагностика. Подготовка материала для гистологического исследования и электронной микроскопии: руководство. – СПб.: СпецЛит, 2013. – 127 с.
Korzhevsky D.E., Gilerovich E.G., Kirik O.V., et al. Morphological diagnostics. Preparation of material for histological examination and electron microscopy: guidelines. – SPb.: SpetsLit, 2013. – 127 p.
9. Solin A.V., Lyashev Y.D. Stress-induced changes in the liver of rats with different resistance to stress // *Bull Exp Biol Med*. – 2014. – Vol. 157, № 5. – P. 571-573.
10. Jarosz P.M., Jasielski P.P., Zarobkiewicz M.K., et al. Changes in Histological Structure, Interleukin 12, Smooth Muscle Actin and Nitric Oxide Synthase 1. and 3. Expression in the Liver of Running and Non-Running Wistar Rats Supplemented with Bee Pollen or Whey Protein. *Foods*. 2022. – Vol. 11, № 8. – P. 1131.
11. Cunningham R.P., Moore M.P., Dashek R.J., et al. Critical Role for Hepatocyte-Specific eNOS in NAFLD and NASH. *Diabetes*. – 2021. – Vol. 70, № 11. – P. 2476-2491.
12. Cunningham R.P., Moore M.P., Dashek R.J., et al. Hepatocyte-specific eNOS deletion impairs exercise-induced adaptations in hepatic mitochondrial function and autophagy // *Obesity (Silver Spring)*. – 2022. – Vol. 30, № 5. – P. 1066-1078.
13. Mei Y., Thevananther S. Endothelial nitric oxide synthase is a key mediator of hepatocyte proliferation in response to partial hepatectomy in mice // *Hepatology*. – 2011. – Vol. 54. – P. 1777-1789.
14. Wang H.H., Lauth W.W. Evidence of nitric oxide, a flow-dependent factor, being a trigger of liver regeneration in rats // *Can J Physiol Pharmacol*. – 1998. – Vol. 76. – P. 1072-1079.
15. Klinz F.-J., Herberg N., Arnhold S., et al. Phospho-eNOS Ser-1176 is associated with the nucleoli and the Golgi complex in C6 rat glioma cells // *Neurosci Lett*. – 2007. – Vol. 421, № 3. – P. 224-228.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

The authors declare no conflicts of interests.

Статья принята к публикации 12.10.2024.

The article was accepted for publication 12.10.2024.

