

З.А.Горенко, Л.С.Карбовська, Сепідех Парчамі Газає Мехді, І.А.Лук'яненко, С.П.Весельський

Зміни спектра жовчних кислот у жовчі щурів під впливом десмопресину

У гострих дослідях на щурах з канюльованою загальною жовчною протокою вивчали вплив синтетичного аналога антидіуретичного гормону десмопресину на рівень холерезу та спектр жовчних кислот. Показано, що десмопресин збільшує об'єм секретованої жовчі та концентрацію в ній кон'югованих з таурином жовчних кислот. При цьому концентрація глікохолатів практично не змінюється, а вільних жовчних кислот – зменшується, внаслідок чого збільшується коефіцієнт кон'югації. Блокада V_{1a} -вазопресинових рецепторів зменшує ефективність регуляторного впливу десмопресину на окремі ланки жовчоутворення. Об'ємна швидкість холерезу була меншою за таку при окремому введенні гормону. Зміни концентрації кон'югованих і вільних жовчних кислот мали протилежний характер – тауро- та глікохолатів зменшувалась, а вільних жовчних кислот збільшувалась, що призводило до зменшення коефіцієнта кон'югації. Отримані результати свідчать про те, що десмопресин впливає як на синтез, так і, більшою мірою, на кон'югацію жовчних кислот з амінокислотами, а в реалізації цих ефектів беруть участь V_{1a} -вазопресинові рецептори.

Ключові слова: десмопресин, жовчоутворення, таурохолати, глікохолати, вільні жовчні кислоти.

ВСТУП

Для оцінки функціонального стану печінки важливе значення має структура жовчно-кислотного спектра або співвідношення між окремими жовчними кислотами. За фізіологічних умов такий спектр досить стабільний, але при порушеннях діяльності гепатобіліарної або нейроендокринної систем вміст окремих жовчних кислот може істотно змінюватись. Одним з нейропептидів, котрі беруть участь у регуляції функцій печінки як на системному, міжорганному, так і на тканинному, а також між- та внутрішньоклітинному рівнях є антидіуретичний гормон або вазопресин. Показано, що він підвищує артеріальний тиск і зменшує тиск у ворітній вені, впливаючи таким чином на ворітний кровотік і змінюючи напруження кисню (PO_2) в паренхімі печінки [1]. Крім того, він стимулює процеси

глікогенолізу і глюконеогенезу [6, 15], а за умов інфузії у ворітну вену цей нейропептид впливає на регенерацію печінки [19].

Відомо, що на плазматичній мембрані гепатоцитів розташовані V_{1a} -рецептори [28] і біологічний ефект гормону здійснюється за участю вторинних посередників – інозитолтрифосфату, протеїнкінази C та іонів кальцію [3, 14]. Дані літератури свідчать, що вазопресин підвищує концентрацію внутрішньоклітинного Ca^{2+} , який, у свою чергу, може поширюватися між гепатоцитами у складі міжклітинних кальцієвих хвиль, котрі залучені до регуляції жовчовиділення [5, 18, 27]. Крім того, зміна концентрації антидіуретичного гормону в крові впливає не лише на передавання внутрішньо- та міжклітинних сигналів, а й на щільність рецепторів у різних зонах печінкової часточки [23, 24].

© З.А.Горенко, Л.С.Карбовська, Сепідех Парчамі Газає Мехді, І.А.Лук'яненко, С.П.Весельський

Незважаючи на численні дослідження внутрішньоклітинних механізмів дії антидіуретичного гормону, участь вазопресину в регуляції метаболічних ланок, які відіграють ключову роль у продукуванні печінкою якісно повноцінної і колоїдостійкої жовчі вивчено мало, хоча дослідження спектра жовчних кислот дає більш інформативну характеристику особливостей перебігу фізіолого-біохімічних процесів у гепатоцитах, а оцінка метаболічної та жовчосекреторної функцій печінки вкрай важлива при клінічному застосуванні антидіуретичного гормону та його синтетичних аналогів, одним з яких є десмопресин. Тому метою нашої роботи було дослідити вплив десмопресину на рівень холерезу та спектр жовчних кислот у жовчі щурів.

МЕТОДИКА

Досліди проводили за умов гострої спроби на самцях білих щурів масою 180–240 г. Тваринам канюлювали загальну жовчну протоку під тіопенталовим наркозом (7 мг/100 г) після 18-годинного голодування. Щоб уникнути похибок в оцінці отриманих результатів, пов'язаних із впливом добового обмінного ритму на холерез, спроби проводили в один і той самий час доби (10.00–15.00). Впродовж 3 год спостереження збирали 6 півгодинних проб жовчі, враховуючи її об'єм (в мікролітрах). За допомогою тонкошарової хроматографії [2] та денситометра ДО-1М у кожній пробі жовчі визначали концентрації вільних (холева – ХД, хенодезоксихолева – ХДХК та дезоксихолева – ДХК) та кон'югованих (таурохолева – ТХК, таурохенодезоксихолева – ТХДХК та тауродезоксихолева – ТДХК, глікохолева – ГХК, глікохенодезоксихолева – ГХДХК та глікодезоксихолева – ГДХК) жовчних кислот.

У дослідженнях використовували препарати: синтетичний аналог вазопресину десмопресин (deamino-D-arginine-vasopressin, «Амеда-фарма», Індія) та антаго-

ніст v_{1a} -вазопресинових рецепторів [β -Mercapto- β , β -cyclopentamethylenepropionyl¹,O-me-Tyr²,Arg⁸]-Vasopressin («Sigma», США).

У I серії експериментів щурам у ворітну вену вводили десмопресин у дозі 1 нг/100 г, розчинений у фізіологічному розчині (з розрахунку 0,1 мл/100 г). Контролем для цих досліджень були спроби зі внутрішньопортальним введенням тваринам такого самого об'єму фізіологічного розчину.

У II серії експериментів вивчали зміни жовчоутворення у щурів під впливом десмопресину на тлі дії селективного блокатора V_{1a} -рецепторів, який вводили в дозі 1 мкг/100 г за 10 хв до застосування пептиду. Контролем при цьому були досліди з десмопресином.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакета прикладних програм Statistica 6.0, використовуючи критерій t Стьюдента, оскільки вони мали нормальний розподіл при перевірці їх за тестом Шапіро–Уїлка. Статистично значущими вважали відмінності між контролем і дослідом при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати наших досліджень показали, що під впливом десмопресину рівень секреції жовчі вже через годину після введення пептиду достовірно перевищив контрольні значення (на 36,4%; $P < 0,05$) і залишався збільшеним до кінця спроби (рисунок). Загалом за 3 год дослідів під впливом десмопресину печінка щурів секретувала жовчі ($10,40 \pm 0,80$) мкл/г, що на 34,5% ($P < 0,05$) перевищує відповідний показник у контролі ($7,73 \pm 0,60$) мкл/г. Тобто десмопресин суттєво впливає на об'ємну швидкість жовчоутворення.

Біохімічний аналіз жовчі показав, що після застосування десмопресину впродовж усього дослідів збільшувалася концентрація як ТХК, так і суміші ТХДХК і ТДХК у секреті (табл.1). Так, концентрація ТХК у

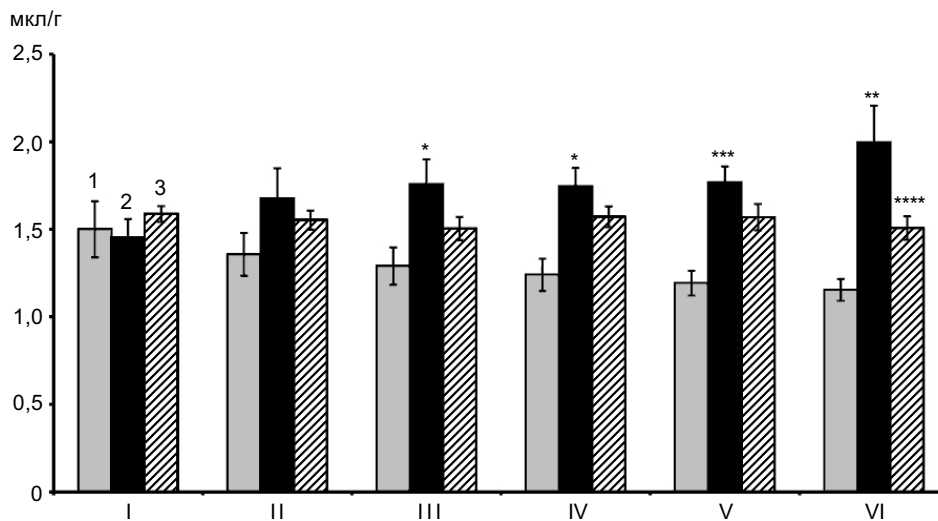
дослідах із застосуванням пептиду з третьої півгодини і до кінця дослідження статистично вірогідно перевищувала контрольні значення на 15,6% у третій пробі, на 24,3% у четвертій, на 27,5% у п'ятій та на 28,1% у шостій пробі жовчі (див. табл.1).

Концентрації ТХДХК та ТДХК під впливом десмопресину також були більшими порівняно з контрольними дослідженнями. Так, якщо в контролі концентрація ТХДХК та ТДХК упродовж дослідження поступово зменшувалася, то після застосування синтетичного аналога вазопресину вона вже в другій півгодинній пробі статистично вірогідно перевищила контрольні значення і залишалася збільшеною до кінця дослідження (див. табл.1). Перевищення становило в другій пробі 18,5%, у третій 32,6%, у четвертій 46,4%, у п'ятій 53,8% і в шостій 50,1%.

Під впливом десмопресину з перебігом спроби також змінювалася концентрація глікокон'югованих жовчних кислот. Так, після введення пептиду концентрації як ГХК, так і суміші ГХДХК і ГДХК у жовчі щурів перевищували контрольні значення впродовж усього дослідження, але ці зміни не були статистично вірогідними щодо контролю (див. табл.1).

Отримані нами результати свідчать, що десмопресин змінює і концентрацію вільних жовчних кислот, котрі, як і кон'юговані, є невід'ємною складовою частиною жовчі. В наших дослідженнях спостерігалось вірогідне зменшення концентрації вільних жовчних кислот відразу після застосування пептиду і до кінця дослідження. Так, концентрація ХК у першій пробі зменшилася на 38%, у другій на 30,5%, у третій на 37,6%, у четвертій на 38,9%, у п'ятій на 37,3% і в шостій на 36,1% (див. табл.1). Статистично вірогідне зменшення концентрації суміші ХДХК і ДХК відмічалось в перших трьох півгодинних пробах жовчі (на 40,5, 30,4 та 32,7% відповідно). У наступні півтори години дослідження концентрація вільних дигідроксихоланових кислот також була меншою за контрольні значення, проте статистично значущими ці відмінності не були (див. табл.1). Оскільки ХК і ХДХК є первинними жовчними кислотами, зменшення їх секреції на тлі значного посилення такої кон'югованих холатів під дією десмопресину може свідчити про істотний вплив останнього саме на процеси кон'югації жовчних кислот з гліцином і таурином у гепатоцитах.

Підтвердженням впливу синтетичного



Динаміка секреції жовчі у щурів під впливом десмопресину та на тлі блокади V_{1a} -вазопресинових рецепторів: 1 – контроль, 2 – десмопресин, 3 – блокатор і десмопресин. За віссю абсцис – півгодинні проби жовчі, за віссю ординат – мкл/г маси тіла. * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$ щодо контролю; **** $P < 0,05$ щодо десмопресину

аналога вазопресину на біосинтез і кон'югацію вільних жовчних кислот з амінокислотами є зміни коефіцієнта кон'югації (табл.2). Так, у жовчі контрольних спроб

Таблиця 1. Зміни концентрації жовчних кислот (мг%) у жовчі шурів під впливом десмопресину та на тлі дії блокатора V_{1a} -вазопресинових рецепторів ($M \pm m$; $n=30$)

Жовчні кислоти	Півгодинні проміжки часу	Контроль	Десмопресин	Блокатор і десмопресин
Таурохолева кислота	1	164,5±3,5	166,0±3,4	169,6±4,87
	2	164,7±1,7	177,2±6,4	191,5±5,57
	3	161,3±1,6	186,5±8,4*	159,1±6,5***
	4	156,7±1,9	194,8±9,2**	159,4±11,4
	5	151,1±1,7	192,7±7,6**	152,8±6,1****
	6	148,9±1,8	190,8±7,8**	130,2±9,6****
Суміш таурохено-дезоксихолевої та тауродезоксихолевої кислот	1	94,4±3,8	97,5±3,6	84,8±3,2***
	2	95,2±3,3	112,8±5,8*	99,7±2,0
	3	91,3±3,5	121,3±6,4**	81,4±3,7****
	4	87,8±3,6	128,5±7,7**	80,5±6,1****
	5	84,0±3,7	129,2±8,4**	73,6±5,5****
	6	82,8±3,2	124,3±7,6**	68,4±6,0****
Глікохолева кислота	1	133,7±4,3	123,2±7,8	135,3±4,7
	2	135,2±5,6	133,7±8,6	140,6±2,8
	3	133,6±4,6	142,2±9,8	128,3±2,45
	4	129,4±4,3	147,6±8,7	119,8±1,7***
	5	126,2±4,3	142,0±9,2	114,2±1,3***
	6	122,3±4,5	140,3±8,7	99,8±3,5****
Суміш глікохено-дезоксихолевої та глікодезоксихолевої кислот	1	24,0±2,9	25,0±3,3	25,7±2,8
	2	24,0±2,2	27,0±3,5	29,0±2,3
	3	23,7±2,3	30,4±3,5	24,5±2,6
	4	20,8±2,2	31,2±4,0	25,8±2,0
	5	17,7±2,3	30,4±4,8	20,4±2,6
	6	16,1±1,5	27,0±4,2	16,0±0,6***
Холева кислота	1	24,5±2,	15,2±1,3	19,2±1,1
	2	22,6±1,6	15,7±1,3*	16,5±1,1
	3	23,4±1,5	14,6±1,9*	18,1±0,9
	4	21,6±1,5	13,2±2,0*	19,8±1,0***
	5	19,3±1,6	12,1±2,1*	21,8±1,0****
	6	19,1±1,0	12,2±2,2*	23,6±0,8****
Суміш хенодезоксихолевої та дезоксихолевої кислот	1	11,6±1,1	6,9±0,6*	7,8±0,6
	2	10,2±0,8	7,2±0,9*	7,4±0,5
	3	10,7±0,7	7,2±0,9*	7,7±0,6
	4	9,3±0,7	6,7±1,0	8,1±0,5
	5	8,1±0,8	6,2±1,0	8,3±0,4
	6	8,4±0,5	5,8±1,1	9,2±0,4***

Примітка. Тут і в табл. 2 * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$ щодо контролю; *** $P < 0,05$; **** $P < 0,01$ щодо десмопресину.

упродовж експерименту спостерігалось зменшення концентрації вільних жовчних кислот і меншою мірою кон'югованих, внаслідок чого коефіцієнт кон'югації під кінець спроби дещо підвищувався. Після застосування десмопресину він був більшим, ніж у контролі і впродовж усього періоду спостереження збільшувався, що свідчить про значну інтенсифікацію процесів кон'югації вільних жовчних кислот у гепатоцитах під впливом цього пептиду (див. табл.2).

Зазначимо, що про регуляторний вплив антидіуретичного гормону на перебіг фізіолого-біохімічних процесів у печінці, котрі залучені до метаболізму жовчних кислот та інших органічних складових жовчі повідомляють і інші автори. Так, у дослідженнях на ізольованих гепатоцитах було показано, що після додавання в інкубаційне середовище вазопресину вміст тауро- та глікохолатів як усередині клітин, так і в інкубаційному середовищі збіль-

шувався. Максимальне підвищення вмісту кон'югованих кислот за межами клітин спостерігалось через 90 хв. При цьому концентрації ХК і ХДХК в інкубаційному середовищі не змінювалися, а всередині клітин зменшувалися, що відбувалося, на думку авторів, внаслідок посилення процесів кон'югації та транспорту кон'югованих жовчних кислот з гепатоцитів [11]. Іншими дослідниками показано, що в культурі гепатоцитів антидіуретичний гормон зменшує як виділення ліпідів з жовчю, так і каналікулярну секрецію ТХК [22].

Для з'ясування участі V_{1a} -вазопресинових рецепторів гепатоцитів у реалізації ефекту антидіуретичного гормону на холерез, ми дослідили вплив десмопресину на жовчоутворення за умов блокади вищезгаданих рецепторів селективним антагоністом. Результати наших досліджень показали, що впродовж спроби об'єм секретованої жовчі під впливом гормону на тлі блокади V_{1a} -рецепторів був дещо

Таблиця 2. Зміни коефіцієнта кон'югації в жовчі щурів під впливом десмопресину та на тлі дії блокатора V_{1a} -вазопресинових рецепторів ($M \pm m$; $n=30$)

Показник	Півгодинні проміжки часу	Контроль	Десмопресин	Блокатор та десмопресин
Концентрація кон'югованих жовчних кислот, мг%	1	416,5±6,5	411,8±15,49	415,4±3,63
	2	419,1±2,02	450,8±13,52	460,8±5,73
	3	411,1±2,13	480,3±18,14**	393,2±8,55****
	4	394,7±3,46	502,0±21,61**	385,4±18,32****
	5	378,9±2,63	494,3±24,62**	361,5±11,36****
	6	369,9±2,67	482,3±22,52**	314,3±16,28****
Концентрація вільних жовчних кислот, мг%	1	36,1±3,64	22,1±1,83*	26,95±1,66
	2	32,7±1,99	22,8±2,12*	23,43±1,39
	3	34,1±2,14	21,9±2,72*	25,70±1,33
	4	30,9±2,18	19,8±2,81*	27,83±1,40***
	5	27,4±2,34	18,6±2,76*	30,05±1,26****
	6	27,5±1,35	18,0±3,16*	32,70±1,16****
Коефіцієнт кон'югації	1	11,54	18,63	15,39
	2	12,82	19,77	19,69
	3	12,06	21,93	15,30
	4	12,77	25,35	13,86
	5	13,83	26,58	12,01
	6	13,45	26,79	9,61

меншим, ніж при дії окремо введеного пептиду (див. рис.1). Проте це зменшення сягло достовірних відмінностей лише в шостій півгодинній пробі досліджу – на 24,5 % ($P < 0,05$), і в сумі за дослід кількість секретованої жовчі вірогідно не відрізнялася від такої під впливом десмопресину, застосованого окремо.

Біохімічний аналіз жовчі показав, що при дії пептиду на тлі блокади V_{1a} -рецепторів концентрація ТХК в першу, другу та четверту півгодини спроби невірогідно перевищувала відповідні показники під впливом окремо введеного десмопресину, а в третій, п'ятій та шостій півгодинах була достовірно меншою від останніх. За таких умов концентрація суміші ТХДХК і ДХК з перебігом досліджу поступово зменшувалася (див. табл.1). Так, якщо в першій пробі зменшення становило 13%, то в останній – 45 %. Концентрація ГХК у перші півтори години спроби майже не відрізнялася від такої під дією десмопресину, а надалі зменшилася в четвертій півгодині на 18,8%, у п'ятій на 19,6 % і у шостій на 28,9% щодо десмопресину (див. табл.1), тоді як міліграмвідсотковий вміст суміші ГХДХК і ДХК лише в шостій півгодинній пробі був вірогідно меншим (на 40,9 %) щодо десмопресину, введеного самостійно. При цьому зміни концентрації некон'югованих жовчних кислот мали протилежну спрямованість. Так, концентрація ХК упродовж усього досліджу із застосуванням блокатора перевищувала таку під впливом окремо введеного десмопресину (див. табл.1) і сягла статистично вірогідних відмінностей у четвертій (на 49,8 %), п'ятій (на 78,9 %) та шостій пробах (на 93 %). На тлі дії блокатора V_{1a} -рецепторів концентрація суміші ХДХК і ДХК під впливом десмопресину також була більшою, ніж при окремому застосуванні агоніста (див. табл.1), але достовірним це збільшення було тільки в останню півгодину (на 57,8%). Така динаміка концентрацій кон'югованих і вільних жовчних кислот зумовила зменшення

коефіцієнта кон'югації (див. табл.2). Отже, отримані результати свідчать, що за умов блокади V_{1a} -рецепторів десмопресин не проявляє повною мірою стимулювальний ефект на процеси кон'югації жовчних кислот, що свідчить про участь цього типу рецепторів у регуляції окремих ланок жовчоутворення, зокрема синтезу, кон'югації та транспорту жовчних кислот.

Наші результати узгоджуються з даними інших дослідників, котрі показали, що як у культурі гепатоцитів, так і в перфузованій печінці аргінін-вазопресин за фізіологічних концентрацій стимулює вихід з клітин кон'югованих жовчних кислот, зокрема таурохолатів. Цей ефект здійснювався за участю V_{1a} -рецепторів, оскільки застосування селективного антагоніста цього типу рецепторів усувало стимулювальні ефекти вазопресину [7, 12]. В експериментах *in vivo* у мишей з дефіцитом V_{1a} -рецепторів спостерігали підвищення в крові вмісту жовчних кислот, таурину та холестеролу, що може свідчити про модулюючий вплив антидіуретичного гормону на метаболізм ліпідів і синтез жовчних кислот із залученням V_{1a} -рецепторів [8]. Інші автори при дослідженні впливу непептидних антагоністів V_{1a} -рецепторів у мишей з генетично створеним діабетом спостерігали зниження вмісту тригліцеридів у плазмі крові та підвищення мРНК ферментів β -оксидації жирних кислот, що також свідчить про участь V_{1a} -рецепторів у метаболізмі ліпідів [16]. Слід зауважити, що оскільки десмопресин має період напіврозпаду 2–2,5 год і з різним ступенем спорідненості взаємодіє з усіма типами вазопресинових рецепторів [17, 20, 21], на рівні цілісного організму до секреторної відповіді можуть бути залучені і інші типи рецепторів (V_{1b} та V_2), позаяк їх активація призводить до стимуляції секреції адренокортикотропного гормону, глюкагону, інсуліну [13, 26, 29], а також інші внутрішньоклітинні посередники, зокрема, інозитолтрифосфат, фосфоліпаза С та аденілатциклаза [4, 9]. Крім того, різні типи рецепторів

здіянні у ефектах вазопресину в центральній нервовій системі, де останній може відігравати роль нейротрансмітера, контролюючи температуру тіла, артеріальний тиск та вивільнення гіпофізарних гормонів [10, 25, 26].

Таким чином, результати наших досліджень свідчать, що синтетичний аналог антидіуретичного гормону десмопресин активно впливає на функціональний стан печінкової паренхіми щурів. При цьому на тлі підвищення рівня холерезу спостерігається посилення секреції таурохолатів при зменшенні концентрації ХК та суміші ХДХК і ДХК. Внаслідок цього змінюється співвідношення вільних і кон'югованих жовчних кислот на користь останніх, що покращує колоїдність та антилітогенні властивості жовчі. Блокада V_{1a} -рецепторів усуває стимулювальний вплив десмопресину на окремі ланки жовчоутворення, зокрема на процеси синтезу та кон'югації жовчних кислот з амінокислотами, що свідчить про участь цих рецепторів у реалізації ефектів пептиду.

**З.А.Горенко, Л.С.Карбовская,
Сепидех Парчами Газае Мехди,
И.А.Лукьяненко, С.П.Весельский**

ИЗМЕНЕНИЕ СПЕКТРА ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ В ЖЕЛЧИ КРЫС ПОД ВЛИЯНИЕМ ДЕСМОПРЕССИНА

В острых опытах на крысах с канюлированным общим желчным протоком изучали влияние синтетического аналога антидиуретического гормона десмопресина на уровень холереза и спектр желчных кислот. Показано, что десмопресин увеличивает объем отделяемой желчи и концентрацию в ней конъюгированных с таурином желчных кислот. При этом концентрация гликохолатов практически не изменяется, а свободных желчных кислот уменьшается, вследствие чего возрастает коэффициент конъюгации. Блокада V_{1a} -вазопрессиновых рецепторов уменьшает эффективность регуляторного влияния десмопресина на отдельные звенья желчеобразования. Объемная скорость холереза была несколько меньшей, чем при самостоятельном введении гормона. Изменения концентрации конъюгированных и свободных желчных кислот имели противоположный характер: тауро- и гликохолатов уменьшалась, а свободных желчных кислот увеличивалась,

что приводило к уменьшению коэффициента конъюгации. Полученные результаты свидетельствуют о том, что десмопресин влияет как на синтез, так и, в большей степени, на конъюгацию желчных кислот с аминокислотами, а реализация этих эффектов осуществляется с участием V_{1a} -вазопрессиновых рецепторов.

Ключевые слова: десмопресин, желчеобразование, таурохолаты, гликохолаты, свободные желчные кислоты.

**Z.A.Gorenko, L.S.Karbovska, Sepideh Parchami
Ghazae Mehdi, I.A.Lukyanenko, S.P.Veselsky**

THE EFFECT OF DESMOPRESSIN ON CHANGES OF BILE ACIDS SPECTER IN RAT'S BILE

We studied the effect of the synthetic analogue of antidiuretic hormone - desmopressin on the level of choleresis and the bile acids spectrum in acute experiments in bile duct-cannulated rats. It is shown that desmopressin increases bile flow and concentration of taurin-conjugated bile acids. In this situation, the concentration of glycocholates practically is not changed, and concentration of free bile acids is diminished, which results in increase in the conjugation coefficient. Blockade of V_{1a} vasopressin receptors decreases the efficiency of desmopressin regulatory effect on certain aspects of bile secretion. Indexes of choleresis volume velocity were less than those obtained following peptide introduction. The changes in concentration of conjugated and free bile acids had opposite dynamics. Concentration of tauro- and glycocholates was diminished, while concentration of free bile acids was increased, which resulted in a decrease in conjugation coefficient. The data obtained indicate that desmopressin affects both the synthesis and in a higher degree the conjugation process of bile acids with amino acids through V_{1a} vasopressin receptors.

Key words: desmopressin, bile formation, taurocholates, glycocholates, free bile acids.

National Taras Shevchenko University of Kyiv

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Цыбенко В.А., Янчук П.И., Егорова Л.С., Ткачук О.В. Изменения кровообращения и напряжения кислорода в печени под влиянием вазопресина и окситоцина // Пробл. физиологии гипоталамуса. – 1986. – 22. – С.12–17.
2. Способ определения желчных кислот в биологической жидкости: А.с. 4411066/14 СССР, МБИ G 01 N 33/50 / С.П.Весельский, П.С.Лященко, И.А.Лукьяненко (СССР). – № 1624322; Заявлено 25.01.1988; Опубл.30.01.1991, Бюл. № 4.
3. Barberis C., Mouillac B., Durroux T. Structural bases of vasopressin/oxytocin receptor function // J.Endocrinol. – 1998. – 156. – P.223–229.
4. Briley E., Lolait S., Axelrod J., Felder C. The cloned vasopressin V1a receptor stimulated phospholipase

- A2 and phospholipase D through activation of receptor-operated calcium channels // *Neuropeptides*. – 1994. – **27**. – P.63–74.
5. Dupont G., Tordjmann T., Clair C. et al. Propagation mechanisms of receptor-oriented intercellular calcium waves in hepatocytes // *FASEB J.* – 2000. – **14**. – P.279–289.
 6. Eugenin E.A., Gonzalez H., Saez C.G., Saez J.C. Gap junctional communication coordinates vasopressin-induced glycogenolysis in rat hepatocytes // *Amer. J. Physiol.* – 1998. – **274**, Is.6. – P.G1109–G1116.
 7. Gewirtz D.A., Randolph J.K., Goldman I.D. Induction of taurocholate release from isolated rat hepatocytes in suspension by alpha-adrenergic agents and vasopressin: implications for control of bile salt secretion // *Hepatology*. – 1984. – **4**, № 2. – P.205–212.
 8. Hiroyama M., Aoyagi T., Fujiwara Y. et al. Hypermetabolism of fat in V1a vasopressin receptor knockout mice // *Mol. Endocrinol.* – 2007. – **21** (1). – P.247–258.
 9. Klingler C., Ancellin N., Barrault M.B. et al. Potentiation of receptor-mediated cAMP production: role in the cross-talk between vasopressin V_{1a} and V₂ receptor transduction pathways // *Biochem.J.* – 1998. – **330**. – P.1023–1028.
 10. Koshimizu T., Nasa Y., Tanoue A. et al. V1a vasopressin receptors maintain normal blood pressure by regulating circulating blood volume and baroreflex sensitivity // *PNAS*. – 2006. – **103**, № 20. – P.7807–7812.
 11. Kuhn W.F., Gerwitz D.A. Stimulation of taurocholate and glycocholate efflux from the rat hepatocyte by arginine vasopressin // *Amer. J. Physiol.* – 1988. – **254**. – P.G732–G740.
 12. Kuhn W.F., Douglas M.H., Vlahcevic Z.R., Gervitz D.A. Receptor-mediated stimulation of taurocholate efflux from the rat hepatocyte and the ex vivo perfused rat liver // *Eur. J. Pharmacol.* – 1990. – **175**. – P.117–128.
 13. Lee B., Yang C., Chen T.H. et al. Effect of AVP and oxytocin on insulin release: involvement of V1b receptors // *Amer. J. Physiol.* – 1995. – **269**. – P.E1095–E1100.
 14. Maybauer M.O., Maybauer D.M., Enkhbaatar P., Traber D.L. Physiology of the vasopressin receptors // *Clin. Anaesthesiol.* – 2008. – **22**, № 2. – P.253–263.
 15. Montero S., Mendoza H., Valles V. et al. Arginine-vasopressin mediates central and peripheral glucose regulation in response to carotid body receptor stimulation with Na-cyanide // *J.Appl. Physiol.* – 2006. – **100**. – P.1902–1909.
 16. Morita M., Ohkubo-Suzuki A., Takahashi T. et al. Molecular analysis of antilipemic effects of FR218944, a novel vasopressin V1a receptor antagonist, in genetically diabetic db/db mice in comparison with pioglitazone and fenofibrate // *Drug.Dev.Res.* – 2003. – **60**. – P.241–251.
 17. Nakamura S., Yamamura Y., Itoh S. et al. Characterization of a novel nonpeptide vasopressin V2-agonist, OPC-51803, in cell transfected human vasopressin receptor subtypes // *Brit. J. Pharmacol.* – 2000. – **129**. – P.1700–1706.
 18. Nathanson M.H., Burgstahler A.D., Mennone A. et al. Ca²⁺ waves are organized among hepatocytes in the intact organ // *Amer. J.Physiol.* – 1995. – **32**. – P.167–171.
 19. Nicous A., Serriere V., Prigent S. et al. Hypothalamic vasopressin release and hepatocyte Ca²⁺ signaling during liver regeneration: an interplay stimulating liver growth and bile flow // *FASEB J.* – 2003. – **6**. – P.1901–1903.
 20. Saito M., Tahara A., Sugimoto T. 1-desamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) as an agonist on V1b vasopressin receptor // *Biochem. Pharmacol.* – 1997. – **53**. – P.1711–1717.
 21. Saito M., Tahara A., Sugimoto T. et al. Evidence that atypical vasopressin V2 receptor in inner medulla of kidney is V1b receptor // *Eur.J.Pharmacol.* – 2000. – **401**. – P.289–296.
 22. Schiff E.R., Sorrel F., Maddrey W.C. Schiff's disease of the liver. ed. Lippincott. – Philadelphia. Publisher, Raven, 1999. – P.1783.
 23. Schmeisch A.P., de Oliveira D.S., Ide L.T. et al. Zonation of the metabolic action of vasopressin in the bivascularily perfused rat liver // *Regul. Pept.* – 2005. – **129** (1-3). – P.233–243.
 24. Serriere V., Berthon B., Boucherie S. et al. Vasopressin receptor distribution in the liver controls calcium wave propagation and bile flow // *FASEB J.* – 2001. – **15**. – P.1484–1486.
 25. Shido O., Kifune A., Nagasaka T. Baroreflexive suppression of the heat production and fall in body temperature following peripheral administration of vasopressin in rats // *Jpn.J.Physiol.* – 1984. – **34**. – P.397–406.
 26. Thibonnier M., Preston J., Dulin N. et al. The human V3 pituitary vasopressin receptor: ligand binding profile and density-dependent signaling pathways // *Endocrinology*. – 1997. – **138**. – P.4109–4122.
 27. Tordjmann T., Berthon B., Jacquemin E. et al. Receptor-oriented intercellular calcium waves evoked by vasopressin in rat hepatocytes // *EMBO J.* – 1998. – **17**. – P.4695–4703.
 28. Tran D., Durroux T., Stelly N. et al. Visualization of cell surface vasopressin V1a receptors in rat hepatocytes with a fluorescent linear antagonist // *J. Histochem. and Cytochem.* – 1999. – **47**, № 3. – P.401–409.
 29. Yibchok-Anun S., Hsu W.H. Effects of arginine vasopressin and oxytocin on glucagons release from clonal a-cell line In-R1-G9: involvement of V1b receptors // *Life Sci.* – 1998. – **63**. – P.1871–1878.