

П.І. Янчук, Т.П. Приходько, О.М. Пасічніченко, А.А. Терехов, В.О. Цибенко

Механізми скоротливої дії ацетилхоліну на печінкові вени

У гострих дослідях ацетилхолін звужує венозні судини печінки наркотизованих щурів, викликаючи мобілізацію крові із органа, і розширює сфінктери печінкових вен на виході з печінки, сприяючи посиленню відтоку депонованої в печінці крові. Констрикторні реакції ємнісних судин печінки на дію ацетилхоліну реалізуються через активацію М-холінорецепторів ендотеліоцитів з подальшим залученням посередника, ймовірно, норадреналіну, який активує α -адренорецептори на гладеньком'язових клітинах цих судин. Розслаблення сфінктерів печінкових вен здійснюється завдяки виділенню в стінках судин під впливом ацетилхоліну посередника, можливо, адреналіну, який у свою чергу активує β -адренорецептори на гладеньком'язових клітинах печінкової вени. Очевидно, що до останніх реакцій частково залучений і монооксид азоту.

Ключові слова: ацетилхолін, печінкові вени, скоротливі реакції, М-холінорецептори, α - і β -адренорецептори.

ВСТУП

Раніше нами було показано, що судинозвужувальна дія ацетилхоліну у ворітному руслі печінки реалізується частково через Н-холінорецептори, локалізовані на мембрані ендотеліоцитів ворітних судин печінки або на адренергічних нейронах у стінках цих судин [1]. Вказані клітини, на нашу думку, синтезують і виділяють якісь посередники, у тому числі норадреналін, котрі, діючи на м'язовий шар ворітної вени, призводять до її звуження. Нами було також виявлене зменшення кровонаповнення печінки (КНП) у відповідь на внутрішньопортальне введення ацетилхоліну [4]. Відомо, що за зміни КНП відповідають ємнісні судини органа, до яких насамперед відносяться власне печінкові вени, а також певною мірою синусоїди печінки, діаметр яких перевищує такий звичайних капілярів у декілька разів. Завдяки цьому та великій сумарній кількості, синусоїди здатні вмещувати в собі істотну частку депонованої в печінці крові. У разі необхідності кров, що міститься у

ємнісних судинах печінки може бути спрямована до системного кровоносного русла [7].

Метою нашої роботи було дослідити скоротливу дію ацетилхоліну на ємнісні судини печінки, зокрема на печінкові вени, та з'ясувати її механізми.

МЕТОДИКА

Дослідження проведені за умов гострого експерименту *in vivo* на 18 наркотизованих щурах (уретан – 1 г/кг, внутрішньоочеревино), а також *in vitro* на ізольованих препаратах печінкових вен. Тиск крові в сонній артерії та ворітній вені реєстрували електроманометром ЕМТ-31, зміни КНП – реографічним методом у нашій модифікації [2] за допомогою реографа РГ-4-01. Усі показники записували на реєстраторі Н071.6М.

У дослідях *in vitro* за допомогою двохканального реєструвального пристрою, що складався з 2 механотронів 6МХ1С, підси-

лювача постійного струму, осцилографу С1-64А та реєстратора НЗ38 одночасно записували скорочення гладеньких м'язів ізольованих повздовжніх смужок різних ділянок печінкової вени щура, які закріплювали в плексигласовій камері та перфузували підігрітим ($37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$) розчином Тіроде. Досліджувані речовини вводили в перфузат, що омивав препарати зі швидкістю 2–3 мл/хв.

У дослідженнях використовували препарати, які вводили у ворітну вену в дозах: ацетилхолін (ФО “Мосмедпрепараты”, Москва) – 1 мкг/кг, норадреналін (ВАТ “Здоров’я”, Харків) – 5 мкг/кг, атропін (“Воронежский химфармзавод”, Росія) – 1 мг/кг; фентоламін (“Гугужес пирмойи”, Литва) – 2 мг/кг. У дослідах *in vitro* застосовували також такі препарати: піроксан ($1,2 \cdot 10^{-5}$ моль/л) і атенолол ($1 \cdot 10^{-5}$ моль/л; ВАТ “Здоров’я”, Харків) та тубокурарин ($2 \cdot 10^{-6}$ моль/л; “Sigma”, США).

Для перевірки розподілу на нормальність було використано W-тест Шапіро–Уїлксона, тест Левена, перевірку ексцесу та асимет-

рії. Ймовірність похибки першого роду $\alpha > 0,05$. Оскільки отримані нами результати досліджень виявилися нормально розподіленими ми розраховували середнє значення (M) і похибку середнього ($\pm m$). Порівняння вибірок проводилося за критерієм t Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вихідні значення досліджуваних показників кровообігу у тварин *in vivo* становили: системний артеріальний тиск (САТ) – 105,5 мм рт.ст. $\pm 6,11$ мм рт.ст., тиск у ворітній вені (Твв) – 6,3 мм рт.ст. $\pm 0,24$ мм рт.ст., КНП – ($0,22 \pm 0,024$) мл/г маси органа. Внутрішньопортальне введення ацетилхоліну викликало підвищення Твв на 23,5% ($P < 0,001$) та зменшення САТ на 39,5% ($P < 0,001$) і КНП на 21,7% ($P < 0,05$; рис. 1,а). Це свідчить про вазоконстрикторний вплив ацетилхоліну на ворітні та печінкові вени і підтверджує загальновідомий факт розширення артеріальних судин.

Внутрішньопортальне введення М-хо-

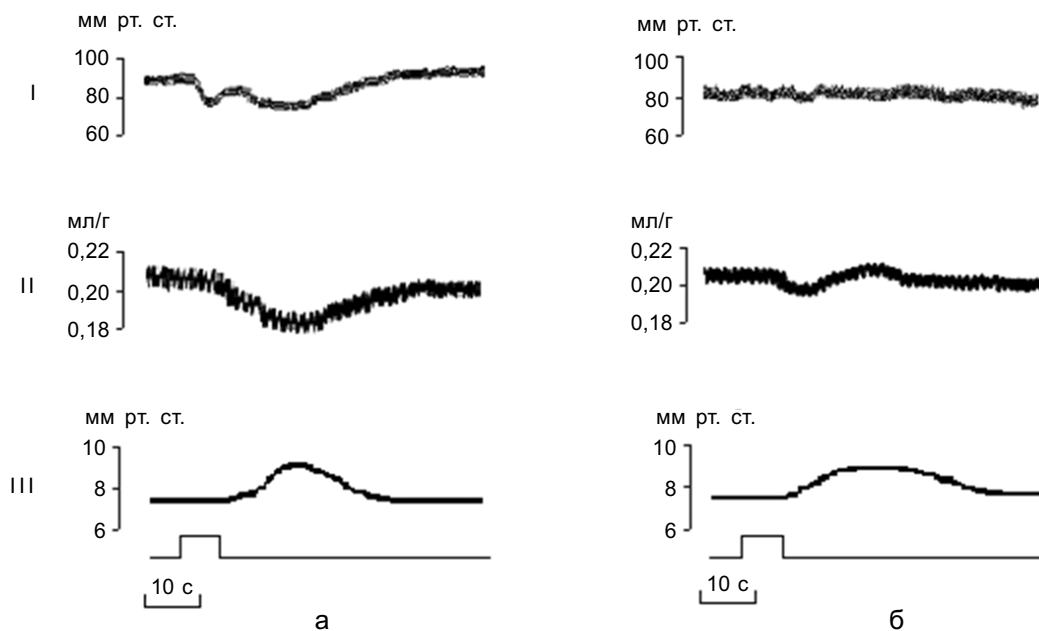


Рис. 1. Зміни системного артеріального тиску (I), кровонаповнення печінки (II) та тиску у ворітній вені (III) у відповідь на введення ацетилхоліну (1 мкг / кг) до (а) і під час (б) блокади М-холінорецепторів атропіном (1 мг/кг). Відмітка внизу – введення препарату

лінолітика атропіну практично не впливало на перебіг пресорних реакцій ворітних судин у відповідь на дію ацетилхоліну, але істотно пригнічувало при цьому зміни САТ, а реакції КНП майже повністю усувало. Причому після незначного (і до того ж невірогідного) зменшення КНП спостерігалось навіть невелике його збільшення (див. рис.1,б).

Відсутність блокади атропіном реакції підвищення Твв підтверджує наші попередні дослідження [4] та вказує на наявність опосередкованого шляху реалізації звужувальної дії ацетилхоліну на порталні судини печінки. Разом з тим повне усунення атропіном реакцій КНП є підтвердженням того, що на внутрішньопечінкові ємнісні судини ацетилхолін діє, активуючи саме мускаринові холінорецептори.

Крім описаних вище змін печінкової гемодинаміки, нашу увагу, як і раніше, привернули часові характеристики цих реакцій, особливо їхні латентні періоди. Виявилось що, латентний період реакцій КНП ($11,2 \text{ с} \pm 2,5 \text{ с}$) був майже таким, як і змін Твв ($12,1 \text{ с} \pm 2,0 \text{ с}$) і втричі тривалішим за латентний період реакцій САТ ($4,0 \text{ с} \pm 0,3 \text{ с}$). Це вказує на те, що до реакцій КНП на дію ацетилхоліну, так само, як і до змін Твв, можуть бути також залучені посередники.

Як уже зазначалося нами раніше, однією із гіпотез, яка пояснює можливий механізм вазоконстриктивної дії ацетилхоліну у системі ворітної вени є виділення норадреналіну як посередника, який, активуючи α -адренорецептори гладеньком'язових клітин (ГМК) ворітної вени, викликає її звуження. На разі ми досліджували зміни КНП, зумовлені дією ацетилхоліну, за умов блокади α -адренорецепторів фентоламіном. Повторне введення ацетилхоліну у ворітне русло на фоні дії фентоламіну викликало депресорні реакції САТ, амплітуда яких була майже такою, як і до блокади α -адренорецепторів, та практично не впливало на Твв і КНП (таблиця). Такі реакції свідчать про те, що фентоламін пригнічує судинозвужувальні реакції ворітних і печінкових вен, викликані дією ацетилхоліну.

Щоб пересвідчитись у тому, що α -адренорецептори печінкових вен заблоковані, ми порівнювали реакції КНП на введення норадреналіну до і під час блокади фентоламіном. Введення норадреналіну викликало зменшення КНП на $36,5\%$ ($P < 0,01$) до та майже не змінювало його під час дії фентоламіну.

Під депонуючою функцією будь-якого органа, в тому числі й печінки, вважають

Реакції системного артеріального тиску, тиску у ворітній вені та кровонаповнення печінки у відповідь на внутрішньопортальне введення ацетилхоліну (1мкг / кг) до (контроль) і під час блокади α -адренорецепторів фентоламіном (2 мг/кг)

Показники	Контроль			Під час дії фентоламіну		
	Вихідний рівень	Максимум реакції	%	Вихідний рівень	Максимум реакції	%
Системний артеріальний тиск, мм рт. ст.	108,9±6,9	64,0±3,8 ($P < 0,001$) n=10	58,8±2,2	92,2±6,2	55,6±3,3 ($P < 0,01$) n=10	60,30±2,1
Тиск у ворітній вені, мм рт. ст.	6,7±0,19	8,0±0,4 ($P < 0,01$) n=12	121,5±3,3	5,9±0,3	6,1±0,2 ($P > 0,05$) n=12	103,4±1,5
Кровонаповнення печінки, мл/100 г	22,2±2,4	17,1±0,4 ($P < 0,05$) n=12	77,2±1,1	22,2±2,4	21,7±0,26 ($P > 0,05$) n=12	97,7±0,9

здатність зберігати великі об'єми крові, тоді як зворотною функцією є мобілізація крові – викид її із депо до системного кровоносного русла. Тому можна уявити собі, що є певні ділянки венозних судин, які здатні до інтенсивного звуження, чим і сприяють виштовхуванню із судин депонованої в них крові. До цього часу остаточно не з'ясовано, які саме судини печінки і якою мірою беруть участь у депонуванні крові органом під впливом різних чинників. Більшість дослідників вважає, що до реалізації цієї функції залучені ворітні вени та печінкові вени, а також синусоїди. Особлива увага звертається на печінкові вени, які чинять малий опір току крові та незначно фіксуються оточуючими тканинами, що полегшує їхнє пасивно-еластичне розширення і накопичення в них значних об'ємів крові.

Деякі автори вважають, що істотну роль у формуванні печінкової гемодинаміки відіграють її синусоїди [11]. Однак на перший погляд, важко уявити, яким чином вони змінюють свій просвіт, адже у їхньому складі відсутні м'язові волокна. Вважається, що такі судинорухові реакції відбуваються завдяки скоротливій активності зірчастих клітин. Як відомо, крім ендотеліальних клітин до складу синусоїдної стінки входять зірчасті ретикулоендотеліоцити, клітини Купфера та ямочні клітини. До зірчастих ретикулоендотеліоцитів відносять клітини Іто, перицити та ліпоцити печінки [9]. Саме клітини Іто мають важливе значення у регуляції діаметра синусоїдів. Вони розташовані навколо останніх і містять у своєму складі скоротливий білок десмін та α -актин гладеньких м'язів. Тому вплив на ці клітини вазоактивних речовин призводить до їхнього скорочення або розслаблення. Завдяки особливостям свого розташування, клітини Іто, скорочуючись, стискають синусоїди і, навпаки, розслаблюючись, збільшують їх просвіт [9]. Окрім того, просвіт синусоїдів регулюється також сфінктерами та клітинами Купфера. Останні

здатні синтезувати оксид азоту, який діє на судини і змінює їх діаметр [8]. Роль пресинусоїдних сфінктерів можуть відігравати ворітні венули, які здатні змінювати свій діаметр, тим самим регулюючи надходження крові у синусоїди.

Результати наших досліджень свідчать про те, що реакції мобілізації крові із печінки у відповідь на дію ацетилхоліну здійснюються, швидше за все, за участю печінкових вен і, можливо, синусоїдів, але без залучення внутрішньопечінкових ворітних вен. Такого висновку ми дійшли на підставі того, що зменшення КНП, зумовлене впливом ацетилхоліну, усувається атропіном, тоді як підвищення тиску у ворітній вені атропін не блокує. Відомо, що зміни тиску у ворітній вені залежать, насамперед від тонуусу внутрішньопечінкових ворітних судин. Якби останні брали участь у зменшенні КНП на дію ацетилхоліну, то ці реакції усувалися б атропіном лише частково, а не повністю, як це спостерігалось у наших дослідах.

Отже, отримане нами зменшення КНП у відповідь на введення ацетилхоліну, в першу чергу спричинене звуженням істинно емнісних судин: печінкових венул і вен малого і середнього діаметра, а також може бути результатом як звуження пресинусоїдних сфінктерів, так і скорочення клітин Іто, які ініціюють зменшення просвіту печінкових синусоїдів. Усунення змін КНП на дію ацетилхоліну атропіном і фентоламіном вказує на те, що здійснюються ці вазоконстрикторні ефекти, ймовірно, через активацію М-холінорецепторів ендотеліоцитів з подальшим залученням посередника, зокрема норадреналіну, який активує α -адренорецептори на ГМК емнісних судин.

Цікавим питанням є з'ясування ролі печінкових вен, які знаходяться на виході з печінки, у регуляції її кровообігу. У дослідах на собаках виявлено, що печінкові вени містять сфінктерні ділянки із смугастої м'язової тканини, і розташовані ці сфінктери

за 1–2 см від місця їх впадання у задню порожнисту вену [5]. Говориться про те, що сфінктери печінкових вен здатні регулювати відтік крові з печінки [5, 12]. Однак мало відомостей щодо дії ацетилхоліну на печінкові вени. Так, Holroyde та співавт. [6] вказують на те, що дія ацетилхоліну викликає звуження ізольованого сегмента печінкової вени коня. Тоді як Rothe і співавт. [10] вважають, що він діє переважно на ворітні судини, а печінкові вени до нього нечутливі.

Зважаючи на вищесказане, ми вирішили з'ясувати, яким чином ацетилхолін діє на ізольовані сегменти печінкових вен великого (в середньому 1,6 мм) і середнього (в середньому 0,8 мм) діаметра. Тобто на сфінктерну ділянку печінкової вени, яка у щурів розташована на відстані 0,5 см від місця злиття її з задньою порожнистою веною, та на позасфінктерну її ділянку, що знаходиться на відстані 0,5–1 см від попередньої зони, у місці галуження печінкової вени на судини меншого діаметра.

У 26 ізольованих препаратів печінкових вен, які відносились до її позасфінктерної ділянки, ми реєстрували фазні спонтанні скорочення (0,2–0,5 мН) і періодичні тонічні хвилі (до 2 мН). Під час перфузії печінкових вен розчином ацетилхоліну у концентрації $1\text{--}10^{-5}$ моль/л реєстрували тонічне їх скорочення

з амплітудою $3,1 \text{ мН} \pm 0,67 \text{ мН}$, що на 55 % ($P < 0,05$) було більше від вихідного рівня.

Реакція 30 препаратів сфінктерної ділянки печінкових вен відрізнялася від попередньої групи відсутністю фазної та тонічної спонтанної активності гладеньких м'язів і напрямком вазоактивних реакцій, на дію ацетилхоліну. Препарати цієї групи відповідали розслабленням із амплітудою $1,5 \text{ мН} \pm 0,58 \text{ мН}$ ($P < 0,05$).

Слід відмітити, що 10-хвилинна перфузія препарату печінкових вен призводила до зменшення констрикторних реакцій, викликаних ацетилхоліном на 52 % і становила $1,5 \text{ мН} \pm 0,71 \text{ мН}$ ($P < 0,05$; рис. 2). Таким чином, пригнічення констрикторних реакцій позасфінктерних ділянок печінкових вен на дію ацетилхоліну на фоні дії піроксану свідчить про те, що реалізація судинозвужувального ефекту ацетилхоліну у цій частині печінкового русла, принаймні частково, здійснюється активацією α -адренорецепторів цих судин. Отримані результати *in vitro* чітко підтверджують такі *in vivo* стосовно участі α -адренорецепторів емнісних судин у реалізації констрикторних реакцій останніх на дію ацетилхоліну.

Відомо, що ацетилхолін як класичний вазодилататор діє через М-холінорецептори ендотеліоцитів. У зв'язку з цим ми вирі-

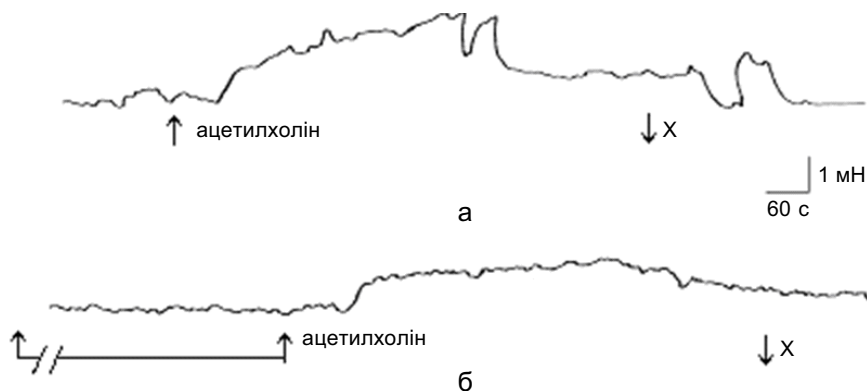


Рис. 2. Вплив блокатора α -адренорецепторів піроксану на амплітуду скоротливих реакцій гладеньких м'язів ізольованого препарату позасфінктерної ділянки печінкової вени щура, викликаних дією ацетилхоліну: а – ацетилхолін ($1 \cdot 10^{-5}$ моль/л), б – піроксан ($1,2 \cdot 10^{-5}$ моль/л). X – відмивання. На рисунку подано фрагменти одного досліду. Для усіх записів калібрування однакове

шили перевірити, чи справедливий такий механізм дії ацетилхоліну щодо сфінктерної ділянки печінкової вени. Так, 20-хвилинна перфузія такого судинного препарату розчином з атропіном у концентрації $1 \cdot 10^{-8}$ моль/л не викликала вірогідних змін вазодилаторних реакцій печінкових вен, зумовлених дією ацетилхоліну ($1,2 \text{ мН} \pm 0,45 \text{ мН}$). Це свідчить про те, що ацетилхолін реалізує свій судинорозширювальний вплив не через М-холінорецептори.

Іншим можливим механізмом вазодилаторної дії ацетилхоліну на печінкові вени може бути участь у цих реакціях Н-холінорецепторів. Однак Н-холінолітик тубокурарин також не виявив блокувального ефекту на реакції тонічного розслаблення печінкових вен, викликані дією ацетилхоліну. Так, під час 20-хвилинної перфузії препаратів печінкової вени тубокурарином вазоактивні її реакції під впливом ацетилхоліну вірогідно не відрізнялися від контролю ($1,4 \text{ мН} \pm 0,55 \text{ мН}$).

Отже, ні нікотинові, ні мускаринові холінорецептори, як свідчать отримані нами результати, не опосередковують реакції тонічного розслаблення сфінктерних ділянок печінкових вен.

Відомо, що у внутрішньопечінкових судинах наявні β -адренорецептори [3]. До того ж, тривалі латентні періоди вазоактивної дії ацетилхоліну на ємнісні судини печінки вказують на можливість синтезу

якогось посередника, що діє на них. У зв'язку з цим ми зробили припущення, що вплив ацетилхоліну на печінкові вени може бути опосередкований виділенням адреналіну, який, діючи на β -адренорецептори ГМК цих судин, викликає їхнє розслаблення.

У серії експериментів на 12 препаратах сфінктерних ділянок печінкових вен нами було досліджено вплив блокатора β -адренорецепторів атенололу на їхні реакції, викликані дією ацетилхоліну. У контрольних дослідах ацетилхолін ($1 \cdot 10^{-5}$ моль/л) зумовлював тривале тонічне розслаблення печінкової вени з амплітудою $1,5 \text{ мН} \pm 0,58 \text{ мН}$ ($P < 0,05$; рис.3). Протягом 20-хвилинної перфузії печінкової вени розчином з атенололом судинорухові реакції на дію ацетилхоліну блокувалися на 80 % і становили $0,3 \text{ мН} \pm 0,09 \text{ мН}$ ($P < 0,05$), після відмивання вони поверталися до контрольних значень.

Як свідчать результати наших експериментів, проведених *in vitro*, ізольовані сегменти печінкових вен (не сфінктерна частина) під впливом ацетилхоліну скорочуються. Реалізуються такі реакції, принаймні частково, за участю посередника, ймовірно, норадреналіну, через активацію α -адренорецепторів цих судин. Разом з тим дія ацетилхоліну зумовлює розслаблення ізольованих сегментів сфінктерної ділянки печінкової вени без участі М- чи Н-холінорецепторів, стимулюючи виділення посередника, можливо, адреналіну, який у

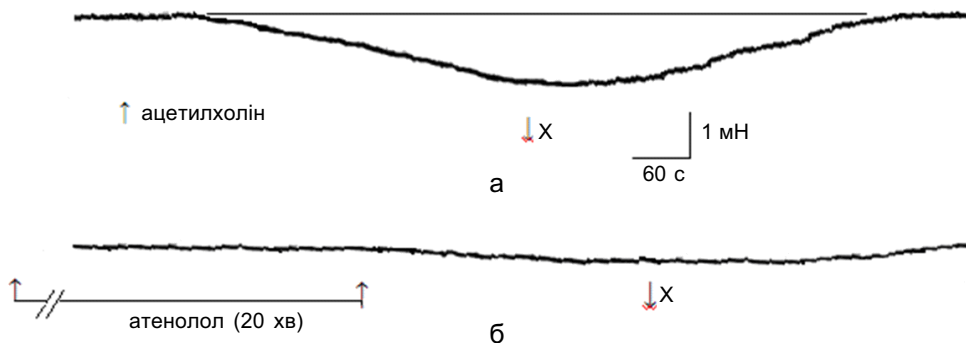


Рис. 3. Вплив блокатора β_1 -адренорецепторів атенололу на амплітуду індукованого ацетилхоліном розслаблення гладеньких м'язів сфінктерної ділянки печінкової вени щура: а – ацетилхолін ($1 \cdot 10^{-5}$ моль/л), б – атенолол ($1 \cdot 10^{-5}$ моль/л). X – відмивання. На рисунку подано фрагменти одного досліду. Для обох записів калібрування однакове

свою чергу активує β-адренорецептори ГМК цієї судини. Цілком ймовірно, що до останніх реакцій частково залучений і монооксид азоту, який, як відомо, в артеріальних судинах організму опосередковує їхнє розширення на дію ацетилхоліну.

Таким чином, ацетилхолін спричиняє звуження венозних судин печінки, зумовлюючи мобілізацію крові з органа та розширює сфінктери печінкових вен, сприяючи посиленню відтоку депонованої в печінці крові. Це до певної міри, збільшує об'єм циркулюючої крові, що є корисним у разі захисних реакцій організму.

**П.І.Янчук, Т.П.Приходько,
О.М.Пасичниченко, А.А.Терехов,
В.А.Цыбенко**

МЕХАНИЗМЫ СОКРАТИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ АЦЕТИЛХОЛИНА НА ПЕЧЕНОЧНЫЕ ВЕНЫ

В острых опытах у наркотизированных крыс ацетилхолин суживает венозные сосуды печени, вызывая мобилизацию крови из органа, и расширяет сфинктеры печеночных вен на выходе из печени, способствуя усилению оттока депонированной в печени крови. Констрикторные реакции емкостных сосудов печени на действие ацетилхолина реализуются путем активации М-холинорецепторов эндотелиоцитов с последующим вовлечением посредника, вероятно, норадреналина, который активировывает α-адренорецепторы на гладкомышечных клетках емкостных сосудов. Расслабление сфинктеров печеночных вен осуществляется также благодаря выделению в стенках сосудов под воздействием ацетилхолина посредника, возможно, адреналина, который в свою очередь активировывает β-адренорецепторы гладкомышечных клеток печеночных вен. Вполне возможно, что в последние реакции частично вовлечен и монооксид азота.

Ключевые слова: ацетилхолин, печеночные вены, сократительные реакции, М-холинорецепторы, α- и β-адренорецепторы.

**P.I. Yanchuk, T.P. Prikhodko,
O.M. Pasichnichenko, A.A. Terekhov,
V.O. Tsybenko**

MECHANISMS OF CONTRACTILE ACTION OF ACETYLCHOLINE ON HEPATIC VEINS

In acute experiments on anesthetized rats, acetylcholine (Ach) constricts hepatic venous vessels, causing blood mobilization

from the liver, and dilates the sphincters of hepatic veins at the exit from this organ, contributing to the intensification of the outflow of blood deposited in the liver. Vasoconstrictor reactions of capacitive vessels of the liver to Ach are realized through M-cholinoreceptors on endotheliocytes with further involvement of messenger, possibly noradrenaline, which activates α-adrenoreceptors on smooth muscle cells (SMC) of capacitive vessels. Dilatation of Hv sphincters is carried out due to Ach-induced release of messenger in the vessel wall, probably adrenaline, which in turn activates β-adrenoreceptors on SMC of the Hv. It is possible, that in such reaction partially involved NO.

Key words: acetylcholine, hepatic veins, contractile reactions, M-cholinoreceptors, α- and β-adrenoreceptors.

Taras Shevchenko National University, Kyiv

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Цибенко В.А., Янчук П.И., Пасичниченко О.М., Комаренко В.И. Исследование вазоконстрикторного эффекта ацетилхолина в венозных сосудах печени // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2006. – **143**, № 3. – С.258–261.
2. Цибенко В.А., Янчук П.И., Симоненко П.Н. Применение импедансной плетизмографии для изучения депонирующей функции печени в остром опыте. // Физиол. журн. – 1984. – **30**, №6. – С.756–758.
3. Янчук П.И., Дубилей Т.А., Цибенко В.А. Влияние катехоламинов на кровообращение в печени // Биол. науки. – 1990. - № 10. – С.97–104.
4. Янчук П.І., Пасічніченко О.М., Комаренко В.І., Приходько Т.П., Цибенко В.О. З'ясування механізмів звужувальної дії ацетилхоліну на ворітну вену та її внутрішньопечінкові гілки // Фізіол. журн. – 2006. – **52**, №5. – С.23–28.
5. Aharinejad S., Nourani M., Egerbasher E.K., Larson A., Miksovsky P.B., Firbas R.S., McCuskey S.C., Marcs Jr. Sphincters of canine hepatic sublobular veins respond to endothelin-1 and 3 // J. Anatomy and Embryol. – 2004. – **196**. – P.299–309.
6. Holroyde M.C., Eyre P. Reactivity of isolated bovine mesenteric and hepatic veins to vasoactive agents and specific antigen // Eur. J. Pharmacol. – 1975. – **30**. – P.36–42.
7. Lutt W.W. The 1995 Ciba-Geigy Award Lecture. Intrinsic regulation of hepatic blood flow // Can. J. Physiol. and Pharmacol. – 1996. – **74**, №3. – P.223–233.
8. Lutt W.W., Macedo M.P. Nitric oxide and the hepatic circulation // Nitric oxide and the regulation of the peripheral circulation. – 2000. – P.243–258.
9. McCuskey R.S. Morphological mechanisms for regulating blood flow through hepatic sinusoids // Liver. – 2000. – **20**. – P.13–17.
10. Rothe C.F., Maass-Moreno R. Hepatic venular resistance responses to norepinephrine, isoproterenol, adenosine, histamine and acetylcholine in rabbits //

- Amer. J. Physiol. – 1998. – **247**. – P.H777–H785.
11. Shibamoto T., Narushima M., Ling Y.O., Shimo T., Tsuchida H., Kurata Y. Different hepatic vascular response to noradrenaline and histamine between uinea pig and rats // Acta. Physiol. Scand. – 2004. – **180**. – P.255–263.
12. Tchirikov M., Hubbard G.B., Hobe J., Nathanielsz P.W. Strictures: evidence for mechanisms to redistribute hepatic and ductus venous blood flows in nonhuman primate fetuses // Amer. J. Obstet. – 2005. – **192**. – P.1146–1152.

Київ. нац. ун-т ім. Тараса Шевченка

Матеріал надійшов до редакції 17.05.2010