

УДК 613.13 +612.73

## СКОРОТЛИВА АКТИВНІСТЬ ВОРІТНОЇ ВЕНИ ЩУРІВ, ІНДУКОВАНА АЦЕТИЛХОЛІНОМ, НА ФОНІ БЛОКАДИ АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ

Виноградова О.О., Пасічніченко О.М., Янчук П.І.

*Скоротлива активність ворітної вени щурів, індукована ацетилхоліном, на фоні блокади адренорецепторів. — Виноградова О. О., Пасічніченко О. М., Янчук П. І. — Вивчали вплив адреноблокаторів на тонічну активність ізольованих сегментів ворітної вени (ВВ) щурів, індуковану ацетилхоліном ( $2 \cdot 10^{-5}$  моль/л). Адреноблокатори пригнічують індуковані ацетилхоліном скорочення ВВ з інтактним ендотелієм і не впливають на скорочення деендотелізованих судин. Отримані результати, очевидно, свідчать про синтез ендотеліальними клітинами судини у відповідь на дію ацетилхоліну речовини катехоламінової природи*

**Ключові слова:** ацетилхолін, ворітна вена, ендотелій, катехоламіни.

**Адреса:** кафедра фізіології людини та тварин Київського національного університету імені Тараса Шевченка, ННЦ «Інститут біології», вул. Володимирська, 64, м. Київ, 01601, Україна. E-mail: alenka\_vinogradova@ukr.net

*Contractile activity of the rat portal vein, induced by acetylcholine, under influence of adrenergic blockers. — O. O. Vynogradova, O. M. Pasichnichenko, P. I. Yanchuk. — The goal of the research was to determine the mechanisms participation of adrenergic receptor in tonic contractive activity of isolated segments of the portal vein (PV) rats induced by acetylcholine. Adrenergic receptor blockers inhibit acetylcholine-induced contraction of PV with intact endothelium and produced no effect on constriction vessels with denuded endothelial layer. Probably, this is partly due to interaction of endothelial layer of blood vessels, which in response to acetylcholine identifies substances that can activate adrenergic receptors. The results suggest the involvement of both types of adrenergic receptor in the mechanism of constriction PV under the influence of acetylcholine.*

**Key words:** portal vein, acetylcholine, adrenergic receptor, endothelium

**Address:** Taras Shevchenko National University, Kyiv, 01601 E-mail: alenka\_vinogradova@ukr.net

### Вступ

Ацетилхолін (АХ) – нейромедіатор парасимпатичної нервової системи – у судинному руслі може здійснювати як виражену судинорозширювальну [1], так і судинозвужувальну дію [2]. Відомо, що розширення судин під впливом АХ є ендотеліязалежним процесом, який активується взаємодією речовини зі специфічними М-холінорецепторами на мембранах ендотеліоцитів судин. При цьому ендотеліоцитами синтезуються та секретуються судинорозширювальні фактори (оксид азоту, простагліцин), внаслідок чого знижується судинний тонус [1,3]. У портальному руслі АХ виявляє нетипову, видоспецифічну, концентраційно-залежну судинозвужувальну дію [4].

Ацетилхолін у різних концентраціях викликає констрикторну реакцію ворітної вени (ВВ) щурів. При цьому збільшується частота фазних і знижується амплітуда спонтанних скорочень на фоні підвищення тонічного напруження гладеньких м'язів вени. Аплікація АХ на фоні прекоплекції ВВ норадреналіном викликає подальше зростання тону судини, а не релаксацію, як в артеріях. Описані ефекти АХ усуваються атропіном, що вказує на їх опосередкування мускариновими холінорецепторами [5].

За даними інших дослідників, АХ активує також нікотинові ацетилхолінові рецептори. Так реакції ВВ в умовах *in vitro* виникали у відповідь на аплікацію нікотину, а АХ-індуковані скорочення зменшувались при перфузії судин тубокурарином на 25-50% [6, 7]. Є літературні свідчення, що нікотин-індуковані реакції ВВ щурів опосередковуються ендотелієм [8]. Існує також припущення, що АХ активує нікотинові холінорецептори, які знаходяться на адренергічних нейронах в стінках ворітних судин. Ці нейрони, в свою чергу, виділяють медіатор норадреналін, який діє на м'язовий шар ворітної вени і призводить до її скорочення [4, 9].

Припускається, що судинозвужувальна дія ацетилхоліну на ворітні судини печінки частково зумовлена активацією  $\alpha$ -адренорецепторів їх гладеньких м'язів під впливом посередника, ймовірно, норадреналіну, який синтезується ендотеліальними клітинами [10]. З'явилися роботи, які свідчать про наявність  $\alpha$ -адренорецепторів на ендотеліальних клітинах, а не лише на гладеньком'язових клітинах (ГМК) [11,12]. Існують данні про те, що блокатор  $\beta$ -адренорецепторів обзидан пригнічував скоротливі відповіді ВВ на ацетилхолін на 35 % [13].

Виникнення реакцій ВВ під дією АХ може бути частково опосередковано потужним констриктором ендотеліального походження – ендотеліном. Так антагоніст ЕТА-рецепторів ВQ-123 зменшує скорочення ворітної вени на АХ [13, 14]. Не виключено, що у механізмі ендотеліальних скорочень ВВ під дією АХ задіяні продукти циклооксигеназного окиснення арахідонової кислоти, як це відбувається у багатьох інших судинах [15, 16].

Отже, зважаючи на вищевикладені літературні данні, можна зробити висновок про складний багатокомпонентний механізм констрикторних реакцій ворітної вени печінки у відповідь на АХ. Метою нашого дослідження було з'ясувати чи задіяні адренорецептори ендотелію та ГМК судинних препаратів ВВ шурів у механізмі тонічних скорочень, індукованих ацетилхоліном.

### Матеріали та методи

Дослідження були проведені на дорослих білих безпородних щурах ( $n=60$ ) масою 200-300 гр. У гострому досліді у тварин після евтаназії шляхом застосування надмірної концентрації парів хлороформу відкривали черевну порожнину та видаляли ВВ. Ретельно відпрепаровану від сполучної тканини та периваскулярних сплетень судину закріплювали горизонтально у плексигласовій камері з проточним підігрітим розчином Тіроде. Тут судинні препарати підлягали пасивному розтягненню з силою наближеною до 10 мН та витримувались впродовж 20-30 хвилин. Розчин, температуру якого підтримували в межах 37°C за допомогою термостату, постійно подавали у камеру по проточній системі зі швидкістю 2,5мл/хв. З тією ж швидкістю надходили досліджувані речовини. Скорочення ізольованого фрагменту ВВ реєстрували за допомогою тензометричної установки. У якості датчика реєстрації використовували ємнісний механоелектричний перетворювач, сконструйований дослідно-конструкторським відділом інституту фізіології ім. О.О. Богача. Сигнал механоелектричного перетворювача підсилювався за допомогою підсилювача постійного струму, змонтованого на мікросхемі 140 ЧД8. Далі аналоговий сигнал відцифровували з використанням аналогоцифрового перетворювача (АЦП) і виводили на жорсткий диск і паралельно на монітор персонального комп'ютера для реєстрації та запису даних з використанням програми «PowerGraph ver.2.1» виробництва фірми «ДИСофт» (Росія)

Вимірювання змін тонічного напруження гладеньких м'язів ізольованих сегментів ВВ проводили в абсолютних одиницях міліньютонів (мН). Дендотелізацію судинних препаратів ворітної вени здійснювали шляхом перфузії сапоніну у концентрації 1мг/мл впродовж 10 хвилин.

У роботі були використані: ацетилхолін, норадреналін, фентоламін, обзидан, лабеталол (ВАТ "Здоров'я", Харків), сапонін (Merck, Німеччина).

Сила скорочень досліджуваних судинних препаратів представлена у вигляді  $Me[25\%; 75\%]$  (медіана [верхня квартиль; нижня квартиль]) для непараметричних даних, а для параметричних даних у вигляді  $M\pm S$  (середні значення  $\pm$  середнє квадратичне відхилення). Перевірку на нормальність розподілу здійснювали за критерієм Шапіра-Уїлка. Для статистичної обробки параметричних даних був використаний критерій Левена та t-критерій Ст'юдента для залежних вибірок. Статистичну обробку непараметричних даних здійснювали з використанням тесту Вілксона для залежних вибірок. Розбіжність вважалась статистично значущою при  $p<0,05$ .

Методи гістологічної оцінки зрізів ворітної вени. Для морфологічних досліджень ізольованих препаратів ворітної вени шурів використовували традиційні гістологічні методики. Зрізи завтовшки 5-6 мкм виготовляли на санному мікротомі і закріплювали на предметні скельця за допомогою суміші білок-гліцерин. Забарвлення здійснювали гематоксиліном Бюмера та еозином. Після чого забарвлені зрізи промивали у дистильованій воді, зневоднювали, просвітлювали у двох бензолах та просякали бальзамом і покривали скельцем. Одержані гістологічні препарати ворітної вени у всіх серіях досліді аналізували на світловому мікроскопі. Мікрофотографії судинних препаратів робили за допомогою установки System Microscope з відеокамерою Olympus BX 41hystem.

### Отримані результати та їх обговорення

#### Участь адренорецепторів у ацетилхолін-індукованих реакціях

Існують результати досліджень, що свідчать про існування функціонального зв'язку між холіно- та адренорецепторами у ВВ печінки шурів [17]. У роботах проведених на ізольованих препаратах ворітної вени та *in vivo* показано, що застосування  $\alpha$ - і  $\beta$ - адреноблокаторів пригнічує силу вазомоторних реакцій ВВ, індукованих ацетилхоліном [14]. Тому першим етапом наших досліджень, пов'язаних зі з'ясуванням і підтвердженням участі адренорецепторів у опосередкованні реакцій на ацетилхолін, було вивчення впливу різних концентрацій неселективного блокатора адренорецепторів лабеталолу на АХ-індуковані скорочення ВВ.

У контрольних дослідах АХ ( $2\cdot 10^{-5}$  моль/л) викликав скорочення ворітної вени із силою  $3,7\pm 1,6$  мН ( $n=7$ ). Після застосування лабеталолу у концентрації  $1,4\cdot 10^{-6}$  моль/л індуковані ацетилхоліном реакції ВВ ( $n=7$ ) становили  $3,1\pm 1,9$  мН ( $p<0,05$ ), тобто зменшувались на 16% відносно контролю. У концентрації  $6\cdot 10^{-5}$  моль/л лабеталол пригнічував тонічні скорочення ВВ, викликані АХ, до  $2,2\pm 1,6$  мН ( $p<0,001$ ), таким чином амплітуда скорочення зменшувалась на 40% відносно контролю. Тонічне напруження судинних препаратів під дією АХ на

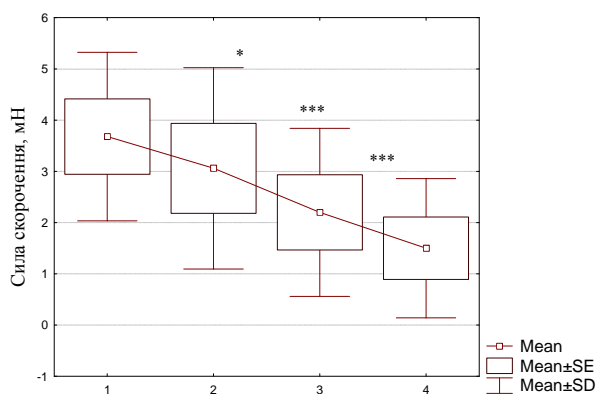
фоні блокади адренорецепторів лабеталолом у концентрації  $3 \cdot 10^{-4}$  моль/л становило  $1,5 \pm 1,1$  мН ( $p < 0,001$ ). Застосування неселективного адреноблокатора у такій концентрації дозволило зменшити тонічне скорочення ВВ під впливом ацетилхоліну на 60% відносно контролю. Дані про середні значення сили скорочень ВВ під дією АХ на тлі блокади адренорецепторів лабеталолом у різних концентраціях подано на рисунку 1.

Після тривалого відмивання (30–40 хвилин) скоротливі реакції вени на АХ поверталися до контрольних значень.

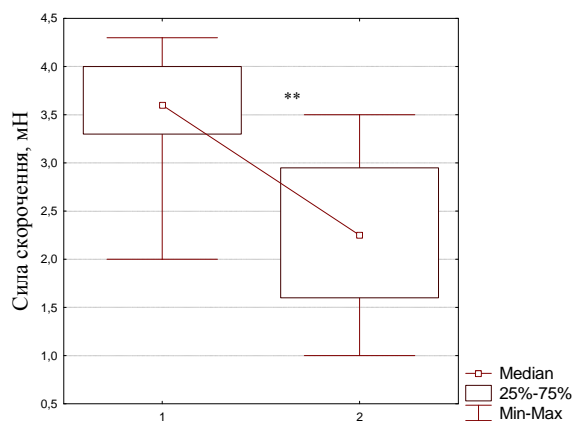
Отримані результати вказують на участь адренорецепторів у механізмі скорочувального впливу ацетилхоліну на ВВ.

У дослідженнях Райс та співавт. [18] констрикторні реакції венозних судин під впливом ацетилхоліну усувалися як атропіном, так і фентоламіном. Подібні результати були отримані і в інших роботах [13, 19]. Нами було досліджено вплив  $\alpha$ -адреноблокатора фентоламіну у концентрації  $4 \cdot 10^{-5}$  моль/л, а також  $\beta$ -адреноблокатора обзидану у концентрації  $3,4 \cdot 10^{-5}$  моль/л на скоротливу активність ворітної вени, індуковану АХ ( $2 \cdot 10^{-5}$  моль/л). Сила скорочення судинних препаратів ( $n=10$ ), індукованих АХ, у контрольних дослідах становила  $3,7$  [3,3;4,0]мН. Після 10-хвилинної перфузії фентоламіном ізольованих препаратів ВВ ( $n=10$ ) рестрували скорочення судини амплітудою  $2,3$  [1,7; 3,3]мН ( $p < 0,01$ ; рис.2).

Таким чином,  $\alpha$ -адреноблокатор фентоламін у досліджуваній концентрації зменшував АХ-індуковані скорочення ВВ на 38%, що свідчить про те, що  $\alpha$ -адренорецептори задіяні у механізмі тонічного скорочення ГМК ворітної вени під впливом ацетилхоліну.



**Рис. 1.** Вплив лабеталолу у різних концентраціях на амплітуду тонічних скорочень інтактних ізольованих препаратів ворітної вени під дією ацетилхоліну: дія ацетилхоліну ( $2 \cdot 10^{-5}$  моль/л), контроль (1); вплив лабеталолу у концентраціях  $1,4 \cdot 10^{-6}$  моль/л (2),  $6 \cdot 10^{-5}$  моль/л (3) та  $3 \cdot 10^{-4}$  моль/л (4) на АХ-індуковані скорочення ізольованої ворітної вени щура ( $n=7$ ); \* -  $p < 0,05$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ .



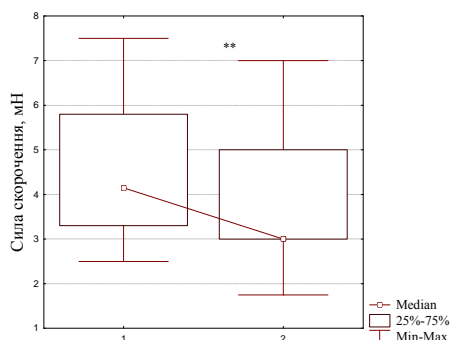
**Рис. 2.** Сила скорочення ізольованих препаратів ворітної вени ( $n=10$ ), індукованих ацетилхоліном до (1) та під час (2) дії фентоламіну ( $4 \cdot 10^{-5}$  моль/л); \*\* -  $p < 0,01$ .

Існують також літературні джерела, які вказують на те, що викликані ацетилхоліном скоротливі реакції ворітної вени частково пригнічуються й  $\beta$ -адреноблокаторами. З метою встановлення участі  $\beta$ -адренорецепторів у опосередкуванні констрикторного впливу АХ на ВВ у даній роботі було досліджено реакції судинних препаратів після фармакологічної блокади  $\beta$ -адренорецепторів обзиданом ( $3,4 \cdot 10^{-5}$  моль/л). Вибір дози обзидану був обумовлений отриманими нами раніше даними про здатність даного блокатора пригнічувати скорочення ВВ під дією АХ у вузькому у діапазоні концентрацій  $3 \cdot 10^{-6}$  –  $3 \cdot 10^{-5}$  моль/л [14].

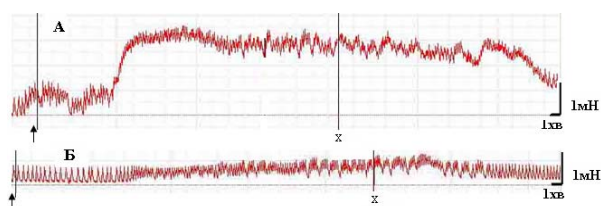
У контрольній серії дослідів ацетилхолін ( $2 \cdot 10^{-5}$  моль/л) викликав скорочення ВВ з силою  $4,2$  [3,3; 5,8]мН ( $n=10$ ). Після аплікації протягом 10 хвилин судинних препаратів розчином обзидану сила АХ-індукованих скорочень ВВ становила  $3$  [3,0;5,0] мН, ( $p < 0,01$ ). Тобто, введення блокатора  $\beta$ -адренорецепторів призводило до зменшення амплітуди скорочень судинних препаратів приблизно на 29%, відносно контролю (рис.3), що свідчить про участь  $\beta$ -адренорецепторів у опосередкуванні констрикторного впливу АХ на ворітну вену.

### Визначення ролі ендотелію у реакціях ворітної вени, індукованих ацетилхоліном

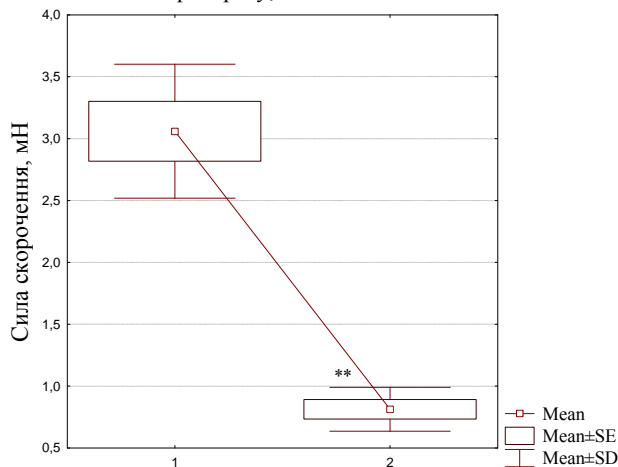
У 1980 році Фурчгот і Завадські повідомили про обов'язкову роль ендотелію у опосередкуванні дії АХ на судини на ацетилхолін [1]. Крім того є судини, ендотеліальні клітини яких здатні під впливом АХ виділяти констрикторні фактори. Така вазоконстрикторна дія АХ виявляється не лише у судинах ворітної системи печінки, але й у нижній порожнистій вені, пупковій, мезентеріальній, легеневій і стегновій венах, базиллярній артерії та ін. [19, 20]. Відомо, що більшість кровоносних судини, які у відповідь на дію АХ розширюються, після деендотелізації реагують на холіноміметик звуженням [22, 23].



**Рис. 3.** Сила скорочень ізольованих препаратів ворітної вени ( $n=10$ ), індукованих ацетилхоліном ( $2 \cdot 10^{-5}$  моль/л) до (1) та під час (2) дії обзидану ( $3,4 \cdot 10^{-5}$  моль/л); \*\* -  $p < 0,01$ .



**Рис. 4.** Оригінальний запис скоротливої активності ізольованого препарату ворітної вени під впливом ацетилхоліну ( $2 \cdot 10^{-5}$  моль/л) до (А) та після (Б) деендотелізації судини сапоніном:  $\uparrow$  - початок введення АХ; X - початок відмивання препарату;



**Рис. 5.** Сила скорочень ізольованих препаратів ворітної вени щура ( $n=15$ ) під дією ацетилхоліну ( $2 \cdot 10^{-5}$  моль/л), до (1) та після (2) їх деендотелізації \*\* -  $p < 0,01$ .

З метою визначення, чи є підвищення судинного тонуру ворітної вени під дією АХ виключно ендотеліозалежним процесом, або ж у таких реакціях задіяні холінорецептори розташовані на ГМК судинних стінок, було проведено деендотелізацію судинних препаратів.

Скоротлива активність препаратів ворітної вени ( $n=15$ ) у контрольних дослідках під впливом

ацетилхоліну становила  $3,0 \pm 0,5$  мН. Деендотелізацію судинних препаратів здійснювали розчином сапоніну протягом 10 хв. Внаслідок видалення ендотелію амплітуда тонічного напруження ВВ на АХ значно зменшилась і становила  $0,8 \pm 0,2$  мН ( $p=0,002$ ), що менше в порівнянні з контролем на 73,5% (рис. 4, 5).

Отримані данні в цій серії дослідів свідчать про те, що до реакції підвищення тонуру ВВ, індукованих ацетилхоліном, залучений ендотеліальний шар судини. Але, той факт, що видалення ендотелію не призводить до повного пригнічення скоротливої активності судинного препарату, свідчить про те, що ацетилхолін діє також безпосередньо на гладеньком'язовий судинний шар ВВ, що спостерігалось у багатьох інших судинах [22, 23].

Отримані результати суперечать даним літератури, які вказують на виключно ендотеліозалежні реакції ВВ, індуковані ацетилхоліном. Тому наші результати могли бути отримані внаслідок неповного видалення ендотеліального шару судинних препаратів розчином сапоніну. З метою перевірки якості деендотелізації було проведено гістологічне дослідження судин.

Так, у препаратів зі збереженим ендотелієм ( $n=7$ ) за умов норми внутрішня оболонка ворітної вени утворена ендотелієм і субендотеліальним шаром у вигляді пухкої сполучної тканини. Ендотелій належить до одношарового однорядного плоского епітелію. Ендотеліальний шар, що вистеляє з внутрішнього боку стінки вени, має вигляд сплющеного шару клітин, які лежать на базальній мембрані.

Ендотеліоцити витягнуті вздовж повздовжньої осі судини і мають звивисті контури, ядра ендотеліоцитів сплющені і витягнуті (рис. 6 А). Після проведення деендотелізації сапоніном було здійснено гістологічне дослідження ( $n=5$ ), яке засвідчило повну деендотелізацію судинних препаратів (рис.6 Б).

**Рис. 6.** Мікрофотографія зрізів ворітної вени щурів контрольної (А) та дослідної (Б) груп. Забарвлення гематоксиліном та еозинном.  $36 \cdot 400$ , Т. intima (1), Т. Media (2), Т. externa (3).

Отримані результати гістологічної оцінки зрізів підтвердили якість деендотелізації судинних препаратів з використанням сапоніну.

### Визначення ймовірної локалізації адренорецепторів, задіяних в реакціях ворітної вени під дією ацетилхоліну

У попередніх дослідках нами було показана участь адренорецепторів у реакціях ВВ на ацетилхолін. Щоб визначити локалізацію адренорецепторів, які беруть участь в опосередкованні АХ-індукованих скорочень ВВ, проводили деендотелізацію судинних препаратів і застосовували блокаду адренорецепторів.

Літературні дані про наявність та локалізацію  $\beta$ -адренорецепторів у печінковому руслі досить суперечливі. Одні дослідники вважають, що даний тип рецепторів є лише в артеріальних судинах печінки та відсутній у венозних, інші стверджують, що  $\beta$ -адренорецептори присутні у венах, але щільність їхнього розподілу значно менша порівняно з такою для  $\alpha$ -адренорецепторів [24, 25].

Після застосування блокатора  $\beta$ -адренорецепторів обзидану ( $3,4 \cdot 10^{-5}$  моль/л) АХ-індуковані скорочення деендотелізованої ВВ становили  $1,3 \pm 0,36$  мН, що вірогідно не відрізняється від контрольних скорочень, які становили  $1,4 \pm 0,46$  мН ( $n=9$ ). Отримані результати можуть свідчити про те що  $\beta$ -адренорецептори, які локалізовані на ГМК ворітної вени, не беруть участі у опосередкованні дії ацетилхоліну на тонус судини.

У серії експериментів на деендотелізованих препаратах ВВ досліджували можливу участь  $\alpha$ -адренорецепторів, локалізованих на ГМК, у механізмі скоротливих реакцій цієї судини на АХ. Експерименти проводили з використанням блокатора  $\alpha$ -адренорецепторів фенотоламіну. Амплітуда скорочення деендотелізованих препаратів ВВ (контроль) становила  $1,3[1,0; 2,0]$  мН. Після попередньої

перфузії судинних препаратів фенотоламіном  $4 \cdot 10^{-5}$  моль/л протягом 10 хв. амплітуда скорочення ВВ дорівнювала  $1,3[0,95; 2,0]$  мН. Статистичний аналіз не виявив відмінностей між контрольними і дослідними скороченнями. Отже, цілком ймовірно, що  $\alpha$ -адренорецептори, які розташовані на ГМК судини, не беруть участі у підвищенні тону деендотелізованих препаратів ВВ під дією ацетилхоліну.

Блокада  $\alpha$ - та  $\beta$ - адренорецепторів ізольованих препаратів ВВ з інтактним ендотелієм спричиняє значне пригнічення ацетилхолін-індукованої тонічної активності судини, тоді як після деендотелізації ВВ блокада не має такого прояву. Очевидно, АХ діє на ендотеліоцити ворітних судин, що призводить до синтезу в цих клітинах констрикторних факторів (ймовірно адреналіну чи норадреналіну), які взаємодіють з адренорецепторами ГМК і зумовлюють їх скорочення, що й призводить до підвищення тону ВВ. Ці результати підтверджують дані, які були отримані у дослідках *in vivo* [14]. В той же час, констрикторна дія ацетилхоліну у ВВ частково зберігається після видалення ендотелію, що свідчить про активацію холінорецепторів, розташованих на ГМК стінок судини. Можливість участі холінорецепторів, локалізованих на гладеньком'язових клітинах судин, у механізмі вазоконстрикторних реакцій підтверджують літературні дані [22, 26].

Результати нашого дослідження ще раз продемонстрували складність природи АХ-індукованих реакцій ворітної вени печінки щура. Ми підтвердили, що у таких реакціях задіяні  $\alpha$ - і  $\beta$ - адренорецептори, розташовані у стінці ворітної вени. Найвірогідніше, що такі реакції опосередковуються констрикторними факторами катехоламінової природи, що, ймовірно, синтезуються і виділяються ендотеліоцитами ворітної вени.

1. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // Nature. – 1980. – Vol. 288, №5789. – P.373-376.
2. Zhou Y., Varadaraj S., Zhao X. Acetylcholine causes endothelium-dependent contraction of mouse arteries // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2005. – Vol. 289, №3. – P. H1027-1032.
3. Rand V. E., Garland C.J. Endothelium-dependent relaxation to acetylcholine in the rabbit basilar artery: importance of membrane hyperpolarization // Br. J. Pharmacol. – 1992. – Vol.106, №1. – P.143-150
4. Янчук П.І., Пасичніченко О.М., Комаренко В.І., Дереза Н.В. Вазоконстрикторна дія ацетилхоліну у ворітному руслі печінки та механізми її реалізації // Вісн. Київ. нац. ун-ту ім. Т.Шевченка. – Серія біологія. – 2004. – Вип. 42-43. – С.39-41.
5. Rothe C.F., Maass-Moreno R. Hepatic venular resistance responses to norepinephrine, isoproterenol, adenosine, histamine, and ACh in rabbits // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 1998. – №274. – P.777-785.
6. Цыбенко В.А., Янчук П.И., Пасичниченко О.М., Комаренко В.И., Приходько Т.П. Исследование вазоконстрикторного эффекта ацетилхолина в венозных сосудах печени // Бюлл. Эксп. Биол. и Мед. - 2007. - Т.143, №3. – С. 258 – 262.
7. Macklin K.D., Maus D.J., Edna F.R. Human vascular endothelial cells express functional nicotinic acetylcholine receptors //JPET. – 1998. – Vol. 287, №1. – P.435-439.
8. Hashimoto T., Yoneda M., Shimada T. Intraportal nicotine infusion in rats decreases hepatic blood flow through endothelin-1 and both endothelin A and endothelin B receptors // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2004. – Vol.196, №1. – P.1-10.
9. Янчук П.І., Приходько Т.П., Пасичніченко О.М. та ін. Механізм скоротливої дії ацетилхоліну на печінкові вени // Фізіологічний журнал – 2011 – Т.57, № 1. – С.21-26.
10. Янчук П.І., Комаренко В.І. Чистов М.Л. З'ясування механізму вазоконстрикторної дії ацетилхоліну у ворітній системі печінки // Механізми фізіологічних функцій в експерименті та клініці. (Тези доповіді конф. присв.100р проф. Я.П.Склярова). – Львів.-2001.-С.50.
11. Sorriento D., Santulli G., Del Giudice C. Endothelial cells are able to synthesize and release catecholamines both in vitro and in vivo // Hypertension. – 2012. – Vol.60, №1. – P.129-136.
12. Ciccarelli M., Santulli G., Campanile A. Endothelial alpha1-adrenoceptors regulate neo-angiogenesis // Br. J. Pharmacol. – 2008. – Vol.153, №5. – P.936-946.
13. Yanchuk P., Prikhodko T., Pasichnichenko O., Terekhov A. Mechanisms of Contractile Action of Acetylcholine on Hepatic Vein // Intern. J. Physiology and Pathophysiology. – 2011. – V.2, N4. – P. 379-387

14. Янчук П.І., Пасічніченко О.М., Комаренко В.І. та ін. Механізми судино-звужувальної дії ацетилхоліну у ворітному руслі печінки // Фізіол. журн. – 2006. – Т.52, №5. – С.23-28.
15. Пасічніченко О.М., Виноградова О.О., Янчук П.І. Ендотелійзалежне скорочення ворітної вени печінки щура під дією ацетилхоліну та норадреналіну // Фізика живого. - 2009. – Т.17, № 2. – С.127-129.
16. *Majed B.H., Khalil R.A.* Molecular mechanisms regulating the vascular prostacyclin pathways and their adaptation during pregnancy and in the newborn // *Pharmacol.Rev.* – 2012. – Vol.64, №3 – P.540-582
17. Манухин Б.Н., Нестерова Л.А. Кинетика реакцій воротной вены печени крысы на катехоламины и ацетилхолин // Физиол. журн. им. И.М.Сеченова. – 1994. – Т.80, №2. – С.68-76.
18. *Rice A.J., Long J.P.* An unusual venoconstriction induced by acetylcholine // *J. Pharmacology and Experimental Therapeutics.* – 1996. – Vol.151. – P.423 – 429.
19. *Walch L., Gascard J. P., Dulmet E., Brink C., Norel X.* Evidence for a M- muscarinic receptor on the endothelium of human pulmonary viens // *Br.J. Pharmacol.* – 2000. – V.130. – P.173 – 178.
20. *De Mey J.G., Vanhoutte P.M.* Heterogeneous behavior of the canine arterial and venous wall: importance of the endothelium // *Circ. Res.* – 1982. – № 51. – P.439–447.
21. *Koo A., Liang I.* Stimulation and blockade of cholinergic receptors in terminal liver microcirculation in rats // *J. Am. Physiol.* – 1979. – Vol.236. – P. 728 – 732.
22. *Ананьев В.Н., Прокопьев Н.Я., Орлов С.А. и др.* Фармакология адрено- и холинорецепторов артериальных сосудов. М.: «Крук». – 1999. – 187 с.
23. *Vallance P.J., Webb D.J.* Vascular endothelium in human physiology and pathophysiology // CRC Press. – 2000. – P.302.
24. *Zavecz J.H., Battarbee H.D.,* Cardiac beta adrenoreceptor-effector coupling in portal vein-stenosed rats // *AJP - Gastrointest. and Liver Physiology.* – 1995. – Vol.268. – P.410 – 415.
25. Янчук П.И., Дубилей Т.А., Цыбенко В.А. Влияние катехоламинов на кровообращение в печени // Биологические науки. – 1990. – № 10. – С. 97 – 104.
26. *Schipke J.D., Heusch G., Deussen A.* Acetylcholine induces constriction of epicardial coronary arteries in anesthetized dogs after removal of endothelium. *Arzneimittelforschung.* – 1985. – Vol.35, №6. – P.926-929.

Отримано: 9 квітня 2014 р.

Прийнято до друку: 27 травня 2014 р.