

# Роль сірководню у регуляції кровообігу в печінці

П.І. Янчук, Л.О. Слободяник

Київський національний університет ім. Тараса Шевченка; E-mail: yanpchuk49@ukr.net

*У гострих дослідях на лабораторних щурах показано, що внутрішньопортальне введення попередника синтезу сірководню L-цистеїну (15 мг/кг) розширює внутрішньопечінкові судини, внаслідок чого системний артеріальний тиск (САТ) і тиск крові у ворітній вені (Твв) вірогідно знижуються на 17,6 і 24,5% відповідно, а швидкість локального кровотоку в печінці (ЛК) та її кровонаповнення (КНП) збільшуються на 28,2 і 24,4% відповідно. При введенні донора сірководню NaHS (7 мг/кг) спостерігались аналогічні за напрямком зміни: САТ і Твв знижувались на 20,8 і 26,2% відповідно, а ЛК і КНП підвищувались на 16,4 та 30,9% відповідно. Введення L-цистеїну на фоні дії блокатора цистатіонін-γ-ліази DL-пропаргілгіцину (11 мг/кг) призводило до підвищення САТ на 20,4%, Твв на 26,6% та зменшення КНП на 21,5% і ЛК в печінці на 11,7% порівняно з вихідними значеннями цих показників. Отже, блокада цистатіонін-γ-ліази не тільки повністю усуває ефекти L-цистеїну, але й зумовлює пригнічення синтезу H<sub>2</sub>S з ендогенних його попередників, що призводить до звуження кровоносних судин печінки і, як наслідок, до підвищення тиску крові в них та зменшення швидкості тканинного кровотоку і об'єму депонованої в органі крові.*

*Ключові слова: сірководень; L-цистеїн; NaHS; печінка; тканинний кровотік; кровонаповнення; портальний тиск.*

## ВСТУП

Впродовж останніх років актуальним є питання щодо ролі газових трансмітерів сірководню (H<sub>2</sub>S), монооксиду азоту (NO) та монооксиду вуглецю (CO) у регуляції функцій організму. Спільним для цих трьох посередників є те, що вони мають унікальні фізико-хімічні властивості та виявляють свою біологічну активність механізмами, які принципово відрізняються від інших сигнальних молекул. Вони здатні легко проникати через клітинні мембрани, взаємодія з внутрішньоклітинними білками здійснюється без участі рецепторів, локалізованих на поверхні клітин, утворення їх реалізується за обов'язкової участі ферментів [1].

Шведським хіміком Карлом Вільгельмом Шееле було вперше синтезовано і описано молекулу H<sub>2</sub>S у 1777 р. [2]. Але особливого значення дослідження його впливу на функціонування організму набули лише в останні

роки [3]. Біологічні ефекти H<sub>2</sub>S пов'язані з регуляцією серцево-судинної, імунної, ендокринної, видільної, сенсорної та нервової систем [4–8]. Однак однією з найважливіших властивостей сірководню є його потужна судинорозширювальна дія [9, 10].

Ендогенний синтез H<sub>2</sub>S відбувається з амінокислоти L-цистеїну, яка може надходити до організму разом з продуктами харчування або утворюватися під час розпаду білків і синтезуватися з L-метіоніну в процесі транссульфування. Існують два головних шляхи катаболізму L-цистеїну. Одним з них є окиснення SH-групи діоксигеназою цистеїну з утворенням цистеїн-сульфінату, який потім може за допомогою декарбоксілювання перетворитися на гіпотаурин або на піруват і сульфід. Другий шлях полягає у видаленні атома сірки з цієї амінокислоти та без її окиснення утворює молекулу сірководню. Каталіз цих процесів здійснюється за допомогою піридоксаль-5'-фосфатзалежних

ферментів – цистатіонін- $\beta$ -синтази (CBS) та цистатіонін- $\gamma$ -ліази (CSE) [1]. За механізмом синтезу сірководню CSE відрізняється від CBS тим, що у першому випадку цистеїн перетворюється в тіоцистеїн, піруват і амоній [11, 12]. А в результаті нефементативного розпаду тіоцистеїну утворюється L-цистеїн та  $H_2S$ . Інший шлях за участю CBS відбувається при конденсації цистеїну з гомоцистеїном, синтезуючи цистатіонін з вивільненням сірководню. Варто зазначити, що ці ферменти поширені в тканинах організму. Проте переважна більшість CBS зосереджена в центральній нервовій системі, а CSE – в серцево-судинній. У деяких органах, наприклад в печінці та нирках, виявлено обидва типи ферментів. Експериментально підтверджено, що порушення синтезу ензимів у печінці, викликає розвиток фіброзу, стеатозу, гіпергомоцистенемії та зміни у регуляції генів, які відповідають за синтез ліпідів залозою [13]. CSE експресується гепатоцитами та зірчастими клітинами печінки [14]. Впливаючи на зірчасті клітини,  $H_2S$  викликає розширення мікросудин в органі. При цирозі печінки, індукованому перетисканням жовчної протоки, експресія CSE пригнічується, знижуючи кількість продукованого сірководню в плазмі крові щурів [15]. Донор сірководню NaHS зумовлює зменшення синтезу жовчі та екскрецію бікарбонатів залозою, тоді як за умов блокади CSE спостерігається протилежний ефект [16].

Незважаючи на поодинокі праці стосовно впливу сірководню на функціонування печінки [17], дія  $H_2S$  на її судинне русло залишається майже не вивченою. Тому метою нашої роботи було дослідити участь сірководню в регуляції печінкового кровообігу у щурів.

## МЕТОДИКА

Дослідження проведені за умов гострого експерименту в умовах *in vivo* на 72 білих лабораторних щурах, нащадках лінії Вістар, обох статей масою 250–350 г. Тварин нарको-

тизували внутрішньоочеревинним введенням розчину уретану (1 г/кг).

Експерименти на тваринах здійснювали відповідно до Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей (Страсбург, 1986), Директиви ЄЕС №609 (1986) та наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р. «Про заходи щодо подальшого вдосконалення організаційних норм роботи з використанням експериментальних тварин».

Системний артеріальний тиск (САТ) та тиск у ворітній вені (Твв) реєстрували електроманометром ЕМТ-31, зміни кровонаповнення печінки – реографічним методом у нашій модифікації [18] за допомогою реографа РГ-4-01, локальний кровотік в печінці – методом кліренсу водню з електрохімічною його генерацією, використовуючи полярограф LP-9. Всі показники записували на реєстраторі Н071.6М.

У дослідженнях використовували препарати, які вводили у ворітну вену в дозах: біологічний субстрат синтезу  $H_2S$  L-цистеїн («Sigma», США) – 15 мг/кг, донор сірководню NaHS («Sigma», США) – 7 мг/кг, інгібітор синтезу  $H_2$  SDL-пропаргілгліцин («Sigma», США) – 11 мг/кг.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою аналітичного пакету Statistica 8.0, використовуючи критерій t Стьюдента для результатів, що мали нормальний розподіл, та критерій Вілкоксона, які не мали нормального розподілу. Результати представляли у вигляді  $M \pm SD$  (середнє значення  $\pm$  середньоквадратичне відхилення). Відмінності між групами вважали вірогідними при рівні значущості  $P < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вплив ендогенного сірководню на кровообіг в печінці вивчали, використовуючи попередник його синтезу L-цистеїн. Вихідні зна-

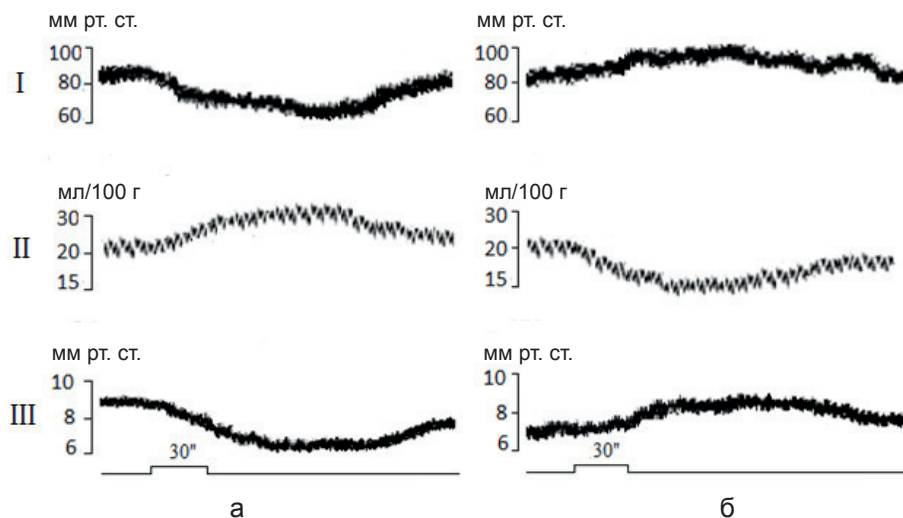
чення досліджуваних показників кровообігу у щурів становили: САТ –  $85,7 \pm 7,3$  мм рт. ст., Твв –  $9,0 \pm 3,1$  мм рт. ст., КНП –  $20,5 \pm 2,2$  мл/100г маси органа, ЛК –  $93,4 \pm 7,3$  мл·хв<sup>-1</sup>·100г. За умов введення L-цистеїну САТ і Твв знижувались на 17,6 і 24,5% (P<0,001) відповідно, а КНП та ЛК у печінці збільшувались на 28,2 та 24,4% (P<0,001) відповідно (рисунок, табл.1).

Аналогічні зміни показників печінкової гемодинаміки спостерігались і під впливом екзогенного сірководню, для чого ми застосували донор сірководню гідросульфід натрію, який у розчині частково дисоціює

з утворенням Na<sup>+</sup> і HS<sup>-</sup>, і надалі – H<sub>2</sub>S. При введенні NaHS вірогідно знижувались САТ і Твв на 20,8 і 26,2% відповідно, а КНП і ЛК підвищувались на 30,9 та 16,4% відповідно (табл. 2).

Отримані нами результати свідчать про те, що як попередник ендогенного синтезу сірководню L-цистеїн, так і його донор NaHS викликають розширення кровоносних судини печінки, внаслідок чого тиск крові в них знижується, а швидкість тканинного кровотоку в органі та його кровонаповнення збільшуються.

Однак кровоносні судини печінки на відміну від переважної більшості інших судин



Вплив внутрішньопортального введення L-цистеїну (15 мг/кг) на системний артеріальний тиск (I), кровонаповнення печінки (II) і тиск у ворітній вені (III) щурів до (а) та після (б) введення DL-пропаргілгліцину (11мг/кг). Примітка: внизу відмітка введення препарату

**Таблиця 1. Зміни системного артеріального тиску (САТ), тиску у ворітній вені (Твв), кровонаповнення печінки (КНП) та локального кровотоку (ЛК) у печінці щурів при внутрішньопортальному введенні L-цистеїну до та на фоні дії DL- пропаргілгліцину (M±SD, n=36)**

Показники	L-цистеїн			L-цистеїн на фоні дії DL-пропаргілгліцину		
	Вихідний рівень	Максимум реакції	Відсоток реакції від вихідного рівня	Вихідний рівень	Максимум реакції	Відсоток реакції від вихідного рівня
САТ, мм рт.ст.	85,7 ± 7,3	70,7 ± 9,7 ***	82,4	90,9 ± 7,3	107,0 ± 10,4 ***	117,7
Твв, мм рт.ст.	9,0 ± 3,1	6,8 ± 2,4 **	75,5	7,2 ± 1,7	9,6 ± 1,4 ***	133,3
КНП,мл/100 г	20,5 ± 2,2	26,3 ± 1,7 ***	128,2	19,6 ± 4,2	16,8 ± 2,1 **	85,7
ЛК,мл·хв <sup>-1</sup> ·100г	93,4 ± 7,3	116,2 ± 11,9 ***	124,4	102,7 ± 17,7	87,0 ± 11,9 ***	84,7

Примітка: тут і в табл. 2 і 3\* P<0,05, \*\*P<0,01, \*\*\*P<0,001 порівнянно з вихідним рівнем

**Таблиця 2.** Зміни системного артеріального тиску (САТ), тиску у ворітній вені (Твв), кровонаповнення печінки (КНП) та локального кровотоку (ЛК) у печінці щурів при внутрішньопортальному введенні NaHS ( $M \pm SD$ ,  $n=22$ )

Показники	Вихідний рівень	Максимум реакції	Відсоток реакції від вихідного рівня
САТ, мм рт.ст.	102,8 $\pm$ 10,6	81,5 $\pm$ 7,8*	79,2
Твв, мм рт.ст.	8,8 $\pm$ 1,3	6,5 $\pm$ 2,1**	75,5
КНП, мл/100 г	22,0 $\pm$ 2,2	28,8 $\pm$ 2,3*	130,9
ЛК, мл $\cdot$ хв <sup>-1</sup> $\cdot$ 100г	75,8 $\pm$ 5,9	88,3 $\pm$ 10,6**	116,4

організму мають певні особливості реагування на дію вазоактивних факторів. Так, ворітні (пресинусоїдні) та венозні (постсинусоїдні) судини органа відповідають звуженням на дію такого типового вазодилатора, як ацетилхолін [19–21]. Нами було показано, що він, звужуючи венозні судини печінки, викликає мобілізацію крові із органа, і розширює сфінктери печінкових вен (ПВ), сприяючи посиленню відтоку депонованої в органі крові. Констрикторні реакції венозних судин печінки на дію ацетилхоліну реалізуються активацією М-холінорецепторів ендотеліоцитів з подальшим залученням посередника, ймовірно, норадреналіну, який активує  $\alpha$ -адренорецептори на гладеньком'язових клітинах (ГМК) цих судин. Розслаблення сфінктерів ПВ здійснюється завдяки виділенню в стінках судин під впливом ацетилхоліну посередника, можливо, адреналіну, який, у свою чергу, активує  $\beta$ -адренорецептори на ГМК ПВ. До останніх реакцій, на нашу думку, може бути частково залучений і монооксид азоту [21].

Як зазначалося вище, ендогенний синтез сірководню у серцево-судинній системі відбувається з амінокислоти L-цистеїну переважно за участю ферменту цистатіонін-

$\gamma$ -ліази. До речі, мРНК CSE виявлено в ендотелії судин і зірчастих клітинах печінки [15]. Не виключається і безпосередній вплив L-цистеїну на тонус ГМК ворітних судин печінки, без перетворення на сірководень [7]. Тому ми вирішили дослідити дію цієї амінокислоти на печінкову гемодинаміку за умов дії селективного інгібітора цистатіонін- $\gamma$ -ліази DL-пропаргілгліцину.

Введення DL-пропаргілгліцину зумовлювало вірогідні зміни досліджуваних показників: підвищення САТ на 17,7% і Твв на 33,3% та зменшення КНП на 14,3% і ЛК на 15,3% у печінці відносно вихідного рівня (табл. 3).

Така реакція судин кровоносного русла печінки свідчить про те, що DL-пропаргілгліцин заблокував дію ферменту CSE, завдяки чому пригнічувався ендогенний синтез сірководню з його попередників, що знаходяться в крові. Внаслідок цього внутрішньопечінкові судини звужилися, що і призвело до підвищення в них тиску і зменшення швидкості тканинного кровотоку в печінці та об'єму депонованої в ній крові.

Введення L-цистеїну на фоні дії DL-пропаргілгліцину призводило до підвищення

**Таблиця 3.** Зміни системного артеріального тиску (САТ), тиску у ворітній вені (Твв), кровонаповнення печінки (КНП) та локального кровотоку в ній (ЛК) при внутрішньопортальному введенні DL-пропаргілгліцину; ( $M \pm SD$ ,  $n=14$ )

Показники	Вихідний рівень	Максимум реакції	Відсоток реакції від вихідного рівня
САТ, мм рт.ст.	90,9 $\pm$ 7,3	107,0 $\pm$ 10,4***	117,7
Твв, мм рт.ст.	7,2 $\pm$ 1,7	9,6 $\pm$ 1,4***	133,3
КНП, мл/100 г	19,6 $\pm$ 4,2	16,8 $\pm$ 2,1**	85,7
ЛК, мл $\cdot$ хв <sup>-1</sup> $\cdot$ 100г	102,7 $\pm$ 17,7	87,0 $\pm$ 11,9***	84,7

САТ на 20,4% ( $P < 0,05$ ), Твв на 26,6% ( $P < 0,01$ ) та зменшення КНП і ЛК на 21,5 і 11,7% відповідно ( $P < 0,01$ ) порівняно з вихідними значеннями цих показників (див. табл.1).

Усунення реакцій у судинному руслі печінки на дію L-цистеїну за умов попереднього введення DL-пропаргілгліцину вказує на те, що ініціюються ці вазодилаторні ефекти сірководнем, який синтезується кровоносними судинами як із введеного ззовні L-цистеїну, так і з попередників  $H_2S$ , що циркулюють у кровоносній системі.

Свій вазодилаторний ефект на ворітні судини печінки  $H_2S$  може здійснювати за рахунок активації АТФ-чутливих калієвих каналів ( $K_{ATP}$ -каналів) [7]. Головним ефектом дії цієї молекули є гіперполяризація – феномен, який не пов'язаний з активацією гуанілатциклази [22]. Сірководень, впливаючи на калієві канали, які чутливі до концентрації аденозинтрифосфату (АТФ), викликає гіперполяризацію мембран ГМК [23, 24]. Причому зв'язування  $H_2S$  з сірковмісними групами білків цих каналів, викликає зміни в їх просторовій конфігурації [25], що призводить до посиленого виходу іонів калію з клітини в міжклітинний простір. Водночас активація  $K_{ATP}$ -каналів супроводжується пригніченням потенціалчутливих кальцієвих каналів L-типу, котрі забезпечують надходження іонів кальцію всередину клітини. Висока внутрішньоклітинна концентрація кальцію є необхідною умовою розвитку скорочення ГМК. Закриття цих каналів спричиняє зменшення концентрації вільного внутрішньоклітинного кальцію [9]. Тому інгібування потенціалзалежних кальцієвих каналів викликає зниження внутрішньоклітинної концентрації кальцію та розслаблення судин.

Отже, сірководень відіграє важливу роль у контролі як печінкового кровообігу, що показано нашими дослідженнями, так і в регуляції гемодинаміки інших судинних регіонів організму, про що свідчать дані Semenikhina та співавт. [7]. Порушення

рівноваги синтезу цього газового трансмітера, ймовірно, викликають виникнення та розвиток патологічних процесів у серцево-судинній системі, зокрема такого важкого захворювання, як портальна гіпертензія. Завдяки своїм фізіологічним властивостям сірководень може бути застосований для корекції зрушень функціонування та захисту кардіоваскулярної системи від пошкоджень при різних її захворюваннях.

## ВИСНОВКИ

1. Як ендогенний, так і екзогенний сірководень бере активну участь у регуляції кровообігу в печінці, свідченням чому є розширення внутрішньопечінкових судин, зумовлене внутрішньопортальним введенням попередника синтезу  $H_2S$  L-цистеїну (15 мг/кг) та його донора NaHS (7 мг/кг), внаслідок чого тиск крові в судинах знижується, а швидкість тканинного кровотоку в органі та його кровонаповнення збільшуються.

2. Блокада цистатіонін- $\gamma$ -ліази за допомогою DL-пропаргілгліцину (11 мг/кг) не тільки повністю усуває ефекти L-цистеїну, але й зумовлює пригнічення синтезу  $H_2S$  з ендогенних його попередників, що призводить до звуження кровоносних судин печінки і, як наслідок, до підвищення тиску крові в них та зменшення швидкості тканинного кровотоку і об'єму депонованої в органі крові.

**П.И. Янчук, Л.А. Слободяник**

## РОЛЬ СЕРОВОДОРОДА В РЕГУЛЯЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ В ПЕЧЕНИ

В острых опытах на лабораторных крысах показано, что внутриворотное введение предшественника синтеза сероводорода L-цистеина (15 мг/кг) расширяет внутриворотные сосуды, вследствие чего системное артериальное давление (САД) и давление крови в воротной вене (Двв) достоверно понижаются на 17,6 и 24,5% соответственно, а скорость локального кровотока в печени (ЛК) и ее кровенаполнение (КНП) увеличиваются на 28,2 и 24,4% соответственно. При введении донора сероводорода NaHS (7 мг/кг) наблюдались аналогичные изменения: САД и Двв понижались на 20,8 и 26,2% соответственно, а ЛК и КНП повышались на 16,4 и 30,9%



соответственно. Введение L-цистеина на фоне действия блокатора цистатионин-γ-лиазы DL-пропаргилглицина (11 мг/кг) приводило к повышению САД на 20,4%, Двв на 26,6% и уменьшению КНП на 21,5% и ЛК в печени на 11,7% в сравнении с исходными значениями этих показателей. Таким образом, блокирование цистатионин-γ-лиазы не только полностью устраняет эффекты L-цистеина, но и вызывает угнетение синтеза H<sub>2</sub>S из эндогенных его предшественников, что приводит к сужению кровеносных сосудов печени и, как следствие, к повышению давления крови в них и уменьшению скорости тканевого кровотока и объема депонированной в органе крови.

Ключевые слова: сероводород; L-цистеин; NaHS; печень; тканевой кровоток; кровенаполнение; портальное давление.

**P.I. Yanchuk, L. A. Slobodianyuk**

### THE ROLE OF HYDROGEN SULFIDE IN REGULATION OF CIRCULATION BLOOD LIVER

It was shown in acute experiments on laboratory rats that intraportal injection of hydrogen sulfide's precursor L-cysteine (15 mg/kg) caused dilatation of the intrahepatic vessels. As a result, systemic blood pressure (SBP) and blood pressure in the portal vein (PVP) significantly decreased on 17,6 and 24,5%, respectively, and the rate of local blood flow in the liver (LF) and its blood filling (BF) increased on 28,2 and 24,4% respectively. Application of hydrogen sulfide donor NaHS (7 mg/kg) resulted in similarly directed changes: SBP and PVP decreased on 20,8% and 26,2% respectively, LF and BF increased on 16,4% and 30,9% respectively. Application of L-cysteine in the conditions of cystathionine-gamma-lyase blockade by DL-propargylglycine led to an increase in SBP on 20,4% and PVP on 26,6% and a decrease of BF on 21,5% and LF in the liver on 11,7% comparing with baseline values of these parameters. So, blockade of cystathionine-gamma-lyase not only completely removed the effects of L-cysteine, but also inhibited synthesis of H<sub>2</sub>S from its endogenous predecessors, which led to vasoconstriction of liver's blood vessels and, consequently, to an increase of blood pressure and a decrease of liver blood flow rate and volume of blood deposited in liver.

Key words: hydrogen sulfide; L-cysteine; NaHS; liver; blood filling; portal pressure.

*Taras Shevchenko National University of Kyiv*

### REFERENCES

1. Wang R. Hydrogen sulfide: the third gas transmitter in biology and medicine. *Antioxidants Redox Signal.* 2010; 12(9):1061-7.
2. Moataz M. Hydrogen sulfide as a gas transmitter. *J Neurochem.* 2010; 113:14-26.
3. Carsten AW. Hydrogen sulfide: a new gaseous signal molecule and blood pressure regulator. *J Nephrol.* 2009; 22:173-6.
4. Han Y, Qin J, Chang X, Yang Zetal. Modulating effect of hydrogen sulfide on gamma-aminobutyric acid B receptor in recurrent febrile seizures in rats. *Neurosci Res.* 2005; 53:216-9.
5. Zhu YZ, Wang ZJ, Ho P et al. Hydrogen sulfide and its possible roles in myocardial ischemia in experimental rats. *J Appl Physiol.* 2007; 102:261-8.
6. Dawe GS, Han SP, Bian JS, Moore PK. Hydrogen sulphide in the hypothalamus causes an ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel-dependent decrease in blood pressure in freely moving rats. *Neuroscience.* 2008; 152:169-77.
7. Semenykhina OM, Bazilyuk OV, Korkach YP, Sagach VF. Mechanisms of hydrogen sulfide effects on contractile activity of vascular smooth muscle in rats. *FiziolZh.* 2011; 57(4):3-12 [Ukrainian].
8. Goshovska YV, Shimanskaya TV, Semenykhina OM, Sagach VF. The effects of donor hydrogen sulfide in cardioprotection. *FiziolZh.* 2012; 6:3-15 [Ukrainian].
9. Xiao Yu Tiana, Wing Tak Wonga et al. NaHS relaxes rat cerebral artery in vitro via inhibition of L-type voltage-sensitive Ca<sup>2+</sup> channel. *Pharmacol Research.* 2012; 65:239-46.
10. Sun Yan, Tang Chao-shu, Du Jun-bao and JIN Hong-fang. Hydrogen sulfide and vascular relaxation. *Chin Med J.* 2011; 124(22):3816-9.
11. Adrienne L, King AL, Lefer DJ. Cytoprotective actions of hydrogen sulfide in ischaemia-reperfusion injury. *Exp Physiol.* 2011; 96(9):840-6.
12. Renga B. Hydrogen sulfide generation in mammals: the molecular biology of cystathionine-beta-synthase (CBS) and cystathionine-gamma-lyase (CSE). *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2011; 10:85-91.
13. Robert K, Nehme J, Bourdon E. et al. Cystathionine beta synthase deficiency promotes oxidative stress, fibrosis, and steatosis in mice liver. *Gastroenterology.* 2005; 128:1405-15.
14. Fiorucci S, Distrutti E, Cirino G, Wallace JL. The emerging roles of hydrogen sulfide in the gastrointestinal tract and liver. *Gastroenterology.* 2006; 131:259-71.
15. Fiorucci S, Antonelli E, Distrutti E. et al. Inhibition of hydrogen sulfide generation contributes to gastric injury caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology.* 2005; 129:1210-24.
16. Fujii K, Sakuragawa T, Kashiba M. et al. Hydrogen sulfide as an endogenous modulator of biliary bicarbonate excretion in the rat liver. *Antioxid. Redox Signal.* 2005; 7:788-794.
17. Sarathi Mania, Wei C. et al. Hydrogen sulfide and the liver. *Nitric Oxide.* 2014; 10:1006-16.
18. Tsybenko VA, Yanchuk PI, Simonenko PN. Application of acute experiments the impedance plethysmography to study liver depositing function. *Fiziol Zh.* 1984; 30(6):756-8 [Russian].
19. Reilly FD, Dimlich RV, Cilento EV, McCuskey RS. Hepatic Microvascular regulatory mechanisms. II. Cholinergic mechanisms. *Hepatology.* 1982; 2(2):230-5.
20. Yanchuk PI, Pasichnichenko OM, Komarenko VI,

- Prikhodko TP, Tsybenko VO. Elucidating mechanisms of acetylcholine constrictor action on the portal vessels. *FiziolZh.* 2006; 52(5):28-33.
21. Yanchuk P, Prikhodko T, Pasichnichenko O, Terekhov A, Tsybenko V. Mechanisms of Contractile Action of Acetylcholine on Hepatic Vein. *Fiziol Zh.* 2011; 57(1):21-26.
22. Melnyk AB, Voloschuk NO, NOPentyuk, Zaichko KO. The role of hydrogen sulphide and aminoacids sulfur-containing in regulation tone of vascular smooth muscle wall the rats. *Neurophysiology.* 2010; 42(2):126-31 [Ukrainian].
23. JangG, WuL, LiangW, WangR. Direct stimulation of K(ATP) channels by exogenous and endogenous hydrogen sulfide in vascular smooth muscle cells. *Mol Pharmacol.* 2005; 68:1757-64.
24. Wai San Cheanga, Wing Tak Wonga, Bing Shenetal. 4-Aminopyridine-sensitive K<sup>+</sup>channels contributes to NaHS-induced membrane hyperpolarization and relaxation in the rat coronary artery. *Vascular Pharmacology.* 2010; 53:94-98.
25. Resnick NL. The third gas. *Chemistry and life.* 2009; 10:40-46[Russian].

*Матеріал надійшов  
до редакції 03.02.2015*