

НОВІ АСПЕКТИ ФІЗІОЛОГІЇ ЖОВЧОВИДІЛЕННЯ

Я. В. Ганіткевич

Кафедра фізіології людини і тварин Чернівецького університету

Протягом останніх 15—20 років одержано дані, які свідчать про необхідність значного перегляду і розширення уявлень про процеси жовчовиділення. Якщо раніше основне місце у фізіології жовчовиділення посідали дослідження нервової та гуморальної регуляції секреції й виходу жовчі [1, 23, 38, 41, 48, 54 та ін.], то зараз все більшу увагу привертають питання хімізму жовчі та її фізіологічного значення.

Нові уявлення з фізіології жовчовиділення розвиваються в таких трьох основних напрямках: 1) вивчення метаболізму та вмісту в організмі жовчних кислот, їх кишково-печінкового кругообороту та значення жовчовидільної функції; 2) дослідження ролі жовчі в діяльності системи травлення; 3) дослідження ролі жовчі в діяльності інших систем організму та з'ясування механізмів фізіологічної дії жовчних кислот.

Жовчні кислоти, їх метаболізм, кишково-печінковий кругообіг та вміст в організмі

Використання сучасних методів дослідження дозволило одержати нові дані про вміст жовчних кислот в організмі. У людини і у хребетних виявлено понад 30 похідних холанової кислоти, які відрізняються стереоізомерією, кількістю і розташуванням ОН груп, наявністю кетогруп, кон'югованими амінокислотами [61, 70, 73, 127, 133]. Найбільш закономірно в жовчі виявляють такі холанові кислоти, як глікохолеву, глікодезоксихолеву, глокохенодезоксихолеву, таурохолеву, тауродезоксихолеву, таурохенодезоксихолеву, літохолеву та ін. [33, 40, 50, 83, 112]. Таким чином в жовчі завжди виявляється певний набір або «спектр» холанових кислот, характерний для даного виду.

Холанові кислоти, які у фізико-хімічному відношенні — суть напівколіїдні поверхнево-активні речовини (ПАР), знаходяться в жовчі переважно у вигляді міцел [62, 69, 77, 84, 89]. До складу міцел може входити 30—60 молекул холанових кислот, молекулярна вага яких становить 11000—22000. Утворення міцел настає при досягненні певної критичної концентрації (ККМ), яка для натрієвих солей найбільш поширених жовчних кислот становить 12—13 ммоль/л [17, 32, 81, 90]. В той же час більшість жовчних кислот входить до складу білково-ліпідного комплексу, який у собак включає також пігменти і фосфоліпіди жовчі [5, 44, 45, 46, 122]. Спочатку вважали, що комплексні сполуки з жовчними кислотами утворюються під час перебування жовчі в жовчному міхурі [94, 128], однак пізніше ліпідні комплекси були виявлені в печінковій жовчі, а значить вони формуються в основному в процесі секреції жовчі гепатоцитами.

Після надходження жовчі в кишечник, ферменти кишкових мікроорганізмів гідролізують парні жовчні кислоти і відщеплюють від молекули холевой кислоти гідроксильні групи. В результаті дії мікрофлори в кишечнику, переважно в товстих кишках, утворюються і виділяються з екскрементами такі жовчні кислоти, яких звичайно не знаходять у жовчі, в тому числі кетохоланові, 3 β -окси-5 β -холанова, 3 β -12 α -діокси-5 β -холанова та інші, причому деякі з цих кислот ще досі точно не ідентифіковані [84, 105, 106].

Більшість жовчних кислот всмоктуються в кишечнику в незмінному стані та здійснюють кишково-печінковий кругообіг. Всмоктування відбувається переважно в кінцевому відділі тонкого кишечника, де переходить у кров 85—90% всіх жовчних кислот; лише 10—15% змінених мікрофлорою холанових кислот виводяться з організму з екскрементами [70, 88, 97, 111, 130]. У людини і в більшості тварин в каналцях нефрону відбувається повна реабсорбція жовчних кислот, так що в сечі вони в нормальних умовах відсутні. Отже, активна діяльність печінки, кишечника і нирок спрямована на максимальне збереження в організмі кількості жовчних кислот і забезпечення умов для їх повторного, багаторазового використання в процесі кишково-печінкової циркуляції. Це свідчить, що організм дуже економно використовує жовчні кислоти як високоцінні речовини.

Загальний вміст жовчних кислот в організмі або їх пул, визначений за допомогою радіоактивних ізотопів, становить у людини 4—5 г, у щура — 15 мг, у миші — 5 мг [68, 70, 78]. Велика частина жовчних кислот знаходиться постійно в кишечнику; в початковому відділі тонкої кишки концентрація їх становить 250—400 мг% [89]. Водночас зараз уже можна вважати безсумнівним, що жовчні кислоти постійно знаходяться в крові, а також можуть виявлятися в тканинах організму. Новими методами дослідження в плазмі крові різних організмів виявлено 0,5—3,0 мг% кислот; в тому числі холеву, дезоксихолеву, хенодезоксихолеву тощо [21, 25, 26, 42, 72, 112, 113, 118].

Більшість жовчних кислот плазми крові знаходяться в зв'язаному стані з білками, переважно з альбумінами, і в меншій мірі з α - і β -глобулінами. Найбільш активно зв'язується з альбумінами літохолева кислота, менше — дезоксихолева, найменше — холева. Близько 15% жовчних кислот плазми крові знаходяться у вільному стані [108, 117]. Слід припустити, що в транспорті жовчних кислот певну участь беруть ліпопротеїни, а також еритроцити та їх мембрани, на яких жовчні кислоти здатні адсорбуватися та з якими активно взаємодіють [18, 75].

За допомогою радіоактивних ізотопів встановлено, що 2,2% всіх жовчних кислот організму знаходяться поза шлунково-кишковим трактом [88]. Оскільки жовчні кислоти можуть проникати крізь еритроцитарні та інші мембрани, то слід припускати можливість їх проникнення в тканини і клітини та встановлення певної рівноваги між жовчними кислотами крові, з одного боку, та жовчними кислотами тканинної рідини і клітин, з іншого боку. Однак різні тканинні бар'єри по-різному проникні для жовчних кислот. В умовах механічної жовтяниці, коли насамперед зростає вміст жовчних кислот у крові, найбільше їх виявляється в нирках та в стінці кишечника, тобто в тих тканинах, які здатні до активної резорбції жовчних кислот; значно нижчий вміст холатів у м'язовій тканині та в тканині легенів [21].

Жовчні кислоти, які надходять з кишечника в кров, постійно підлягають резорбції печінковими клітинами та знову виділяються з жовчю в кишечник, замикаючи коло циркуляції. Безпосередні дослідження виявили, що вміст жовчних кислот у периферичній крові значно нижчий, ніж у крові, що відтікає від кишечника. Якщо в крові портальної вени мавп виявлено 0,73 мг% холатів, то в периферичній крові їх усього 0,13 мг%, тобто майже в шість разів менше [112].

Після резорбції з крові жовчні кислоти зазнають метаболізму в гепатоцитах. Тут діють ферментні системи, які перетворюють більшу частину дезоксихолевої кислоти на холеву, кон'югують вільні жовчні кислоти з гліцином та таурином, приєднують до моно- і діоксихоланових кислот гідроксильну групу [69, 120]. Частина жовчних кислот, потрапивши з кишечника, виділяється печінкою в незмінному стані. В зв'язку з цим в жовчі відрізняють «первинні» жовчні кислоти, вироблені або перетворені в печінці, та «вторинні», що зазнали змін у кишечнику при дії бактеріальних ферментів і в такому вигляді циркулюють в організмі.

Основна частина виділюваних печінкою жовчних кислот, а саме близько 85% їх, походить з крові, і лише 15% продукується безпосередньо в печінці ферментними системами гепатоцитів із холестерину та ацетату натрію [69, 71, 110]. Процес синтезу нових жовчних кислот залежить від впливів нервової системи та ендокринних залоз, але основну роль в його регуляції відіграє рівень концентрації жовчних кислот у портальній крові. Експериментально встановлено, що чим вищий рівень концентрації жовчних кислот в притікаючій до печінки крові портальної вени, тим менше їх синтезується гепатоцитами і навпаки [31, 70]. Отже, в організмі діє механізм саморегуляції продукції жовчних кислот, в основі якого лежить негативний зворотний зв'язок між рівнем холатів у притікаючій крові та процесами синтезу їх в гепатоцитах. Цей механізм підтримує продукцію жовчних кислот на такому рівні, який відповідає кількості виведених через кишечник жовчних кислот та компенсує ці фізіологічні їх втрати.

Слід відзначити важливу роль у кругообороті жовчних кислот систем активного транспорту їх, які, на нашу думку, можна назвати «холатовими насосами». В нижніх відділах тонкого кишечника «холатовий насос» забезпечує транспорт жовчних кислот з порожнини кишечника в кров. Цей активний транспорт холатів припиняється в атмосфері азоту, знижується в умовах пригнічення окисних процесів [91, 96]. «Холатовий насос» гепатоцитів постійно здійснює «помпвання» жовчних кислот із крові в жовч проти концентраційного градієнта та зумовлює стабільний низький рівень жовчних кислот у крові. В канальцях нефрону дія «холатового насоса» забезпечує повну реабсорбцію жовчних кислот з ультрафільтрату плазми крові.

Оскільки жовчні кислоти постійно переносяться кров'ю, знаходяться в плазмі та здатні проникати крізь тканинні бар'єри, їх можна розглядати як нормальні компоненти внутрішнього середовища організму, як фактори гомеостазу. Такий погляд на складники жовчі як фактори внутрішнього середовища був вперше висловлений нами в 1956 р. [20] та підтверджується як дослідженнями нашої лабораторії, так і працями інших авторів. Наведені вище матеріали про хімізм та циркуляцію в організмі жовчних кислот дозволили нам розвинути нові уявлення про значення жовчовидільної

функції печінки [14]. В процесі жовчовиділення гепатоцити, які здійснюють резорбцію жовчних кислот з протікаючої крові, підтримують тим самим постійну невисоку концентрацію холатів крові — фізіологічну холатемію. Шляхом вибіркової резорбції первинних і вторинних жовчних кислот плазми крові, дальшого їх перетворення в процесі метаболізму, продукції та секреції жовчних кислот з жовчю, діяльність печінки зумовлює також певний якісний склад жовчних кислот у плазмі крові, а тим самим у внутрішньому середовищі організму і в тканинах.

Таким чином, в процесі жовчовиділення печінка підтримує постійну концентрацію і певний якісний склад жовчних кислот у внутрішньому середовищі організму, що слід вважати однією з її важливих обмінних, гомеостатичних функцій.

Роль жовчі в процесах травлення

Сучасні дослідження свідчать про те, що значення жовчі в шлунково-кишковому тракті виходить далеко за рамки давніх загальноприйнятих поглядів про її емульгуючу та бактерцидну дію, участь в активації панкреатичної ліпази, всмоктуванні жирних кислот, стимуляції моторики кишечника. Насамперед слід відзначити, що жовчні кислоти як поверхневоактивні речовини мають здатність солюбілізувати нерозчинні або мало розчинні у воді компоненти, що відіграє важливу роль у забезпеченні колоїдної стабільності жовчі, а також у процесах, які відбуваються в порожнині кишечника. В основі солюбілізації лежить, головним чином, явище внутріміцелярного розчинення [35]. Вважають, що міцелярна солюбілізація холатами жирних кислот і моногліцеридів є обов'язковим етапом всмоктування харчових жирів у кишечнику [74, 89, 93]. Холати здатні також до солюбілізації нейтральних тригліцеридів рослинних масел [16].

У стимулюючій дії жовчних кислот на процес всмоктування жирів відіграє істотну роль їх здатність утворювати вискодисперсні емульсії та впливати на метаболізм жирів у слизовій оболонці тонкого кишечника [76]. Додавання жовчних кислот сприяє сильно виявлену дію на процеси всмоктування, розподіл в крові та в органах і метаболізм холестерину [92, 124]. Важливо, що різні похідні холанової кислоти значно відрізняються своєю дією і можуть викликати протилежно спрямовані зміни холестеринового обміну [67, 112]. Жовчні кислоти стимулюють всмоктування в кишечнику мінеральних солей, вітамінів, багатьох лікарських препаратів [116, 131]. Водночас, виділення жовчних кислот у процесі утворення жовчі відіграє важливу роль у формуванні електролітного складу жовчі, в обміні натрію, калію, кальцію, фосфорних сполук, ліпідів [29, 30, 52, 62].

Досить складним є вплив жовчних кислот на ферментативні процеси в кишечнику. Жовчні кислоти виразно прискорюють гідроліз панкреатичною ліпазою тригліцеридів до дигліцеридів, але водночас пригнічують гідроліз дигліцеридів до моногліцеридів, що пов'язують з їх впливом на стійкість комплексу ферменту з гліцеридами [82]. Під впливом жовчних кислот прискорюється розщеплення трипсину гемоглобіну та гальмується гідроліз желатину; розщеплення фібрину не змінюється [98, 104]. Таурохолат і дезоксихолат (0,001 М розчин) прискорюють самоперетравлювання трипсину, мабуть, шляхом електростатичної взаємодії та зміни конформації ферментного білка [43]. Гальмування жовчними кислотами активності пепсину не залежить від рН середовища [64]. Отже, дія жовчних кислот на активність ферментів травного тракту залежить від розщеплюваного субстрату, характеру зв'язків (тут має значення денатурація білків та утворення комплексних сполук білків і ліпідів з жовчними кислотами).

Нові дослідження виявили вибіркиму дію жовчних кислот на кишкову мікрофлору. Найбільш виразно гальмує ріст бактерій літохолева кислота, слабше діють дезоксихолева та хенодезоксихолева, найменш активною є холева кислота [57, 80].

Роль жовчі в травленні не обмежується процесами, які протікають у порожнині кишечника. Коливання вмісту жовчних кислот в організмі та їх препарати впливають на секреторну функцію шлункових залоз, підшлункової залози, кишкових залоз, на тонус і моторику шлунково-кишкового тракту [9, 36, 39, 95, 99]. Жовчні кислоти беруть безпосередню участь у пригніченні шлункової секреції після прийому жирів [24, 55, 100], стимулюють виділення гормонів шлунково-кишкового тракту [107].

Значна роль належить жовчним кислотам у процесах, що протікають на границі фаз, на поверхні мембрани ентероцитів. При дії жовчних кислот спостерігається значне стимулювання пристінкового гідролізу крохмалю на поверхні тонкого кишечника [59, 60]. Дані про стан пристінкового травлення в умовах порушення циркуляції жовчі в організмі [4, 63] дозволяють гадати, що для пристінкового травлення важливе значення має не тільки присутність жовчі в кишечнику, але також вміст жовчних кислот в організмі, зокрема в тканинах кишечника.

Таким чином, жовчні кислоти виявляють складну, різносторонню дію на процеси, що відбуваються в порожнині шлунково-кишкового тракту і на мембрані кишкової стінки, а також на механізми регуляції секреторної і моторної функції травного апарата.

Роль жовчних кислот в діяльності інших систем та механізми їх фізіологічної дії

Сучасні дані свідчать про істотний вплив жовчі та її компонентів — жовчних кислот на діяльність різних систем організму.

Давно відома гемолітична дія жовчі. Однак ряд нових фактів вказують на більш складний і різносторонній вплив жовчних кислот на систему крові.

Проведені нами дослідження [18] виявили при дії малих концентрацій жовчних кислот зміни проникності еритроцитарної мембрани та розподілу речовин між еритроцитами і середовищем. Більшість похідних холанової кислоти стимулюють перехід води і глюкози в середину еритроцитів, підвищують їх осмотичну та хімічну резистентність.

Під впливом малих концентрацій холанових кислот змінюється структура подвійного електричного шару на мембрані еритроцитів та значно збільшується їх поверхневий електрокінетичний потенціал [15]. Жовчні кислоти впливають на процеси згортання крові та виявляють фібринолітичну дію розчиняючи фібрин S [79, 123].

В умовах збільшення або зменшення вмісту в організмі жовчних кислот виникають значні зміни процесів кровотворення. Якщо для затримки жовчі у собак і кроликів найбільш характерними є збільшення кількості ретикулоцитів та активація еритропоетичної функції кісткового мозку [53, 65], то при виведенні жовчі з організму у собак виникають явища «ахолічної анемії» гіпохромного характеру [2, 34]. Ін'єкції малих доз жовчних кислот можуть привести до появи молодих форм еритроцитів та лейкоцитів і різко виявленого лейкоцитозу. Все це дозволяє висловити припущення, що жовчні кислоти, які циркулюють у крові, беруть участь у регуляції кровотворення та здійснюють функцію фізіологічних стимуляторів гемопоєзу.

Давно описана брадикардія при дії токсичних концентрацій жовчі. Водночас, в ряді досліджень відзначено позитивний хронотропний та інотропний ефект малих концентрацій жовчі та жовчних кислот [115, 129]. Була висловлена гіпотеза про холати, як «гормони, що регулюють роботу серця» [66]. В мікроелектрофізіологічних дослідженнях встановлено, що дезоксихолат і холат натрію викликають збільшення величини і, особливо, тривалості потенціалу дії м'язових волокон серця щура, причому, ефект їх нагадує дію серцевих глікозидів [85, 86]. Однак позитивний ефект холанових кислот на роботу серця виявлявся далеко не в усіх дослідженнях.

Наші роботи [12] показали, що ефект жовчних кислот на серце залежить від способу їх введення. На ізольоване за Штраубом серце жовчні кислоти і жовч у малих концентраціях не діють, а у великих — спричиняють пригнічуючий вплив, насамперед, на процес проведення збудження. Зате при введенні жовчних кислот (0,07—0,7 мг%) у перфузат ізольованого за Саймом серця спостерігається різке тривале збільшення висоти серцевих скорочень. Підсилюючий ефект холатів особливо виявлений після тривалої роботи ізольованого серця, коли амплітуда скорочень може зростати до 300% відходного рівня. Біохімічна близькість жовчних кислот і серцевих глікозидів, схожість їх фізико-хімічних властивостей та фізіологічного ефекту дозволяє говорити про глікозидоподібну дію на серце малих концентрацій холанових кислот. Можна припускати, що таку глікозидоподібну дію виявляють циркулюючі в організмі жовчні кислоти, що є однією з їх фізіологічних функцій.

Істотно впливають жовчні кислоти на видільну функцію нирок. Додаткове введення холанових кислот, особливо дегідрохолевої, виявляє значний діуретичний ефект. Однак у період короткотривалої затримки жовчі в організмі сповільнюється виведення з організму води і солей та розвивається гідратація всіх органів і тканин, крім мозку [56, 114].

Експериментальні дослідження показують, що циркулюючі в організмі жовчні кислоти можуть впливати на інкреторні процеси в ендокринних залозах, а також змінювати чутливість органів-мішеней до гормонів. В дослідях з експериментальною жовтяницею Г. Сельє [119] прийшов до висновку, що затримка жовчі викликає збільшення секреції АКТГ та глюкокортикоїдів. В умовах збільшення вмісту жовчних кислот в організмі може стимулюватись також виділення адреналіну, вазопресину, інсуліну [101, 126, 132]. Виведення жовчі з організму приводить до розвитку морфофункціональних змін у гіпофізі, щитовидній залозі, підшлунковій залозі, статевих залозах [28, 51].

Введення невеликих доз жовчних кислот збільшує у експериментальних тварин виділення з калом нейтральних стероїдів, викликає тічку у кастрованих щурів, попереджує розвиток паратиреопривної тетанії [67, 87, 109, 132]. В експериментах на тваринах і на ізольованих органах похідні холанової кислоти можуть змінювати чутливість тканин і організму до дії глюкокортикоїдів, катехоламінів, окситоцину, інсуліну.

Результати наших досліджень [19] показують, що затримка жовчі та введення в організм щурів жовчних кислот стимулюють утворення інсуліну в β -клітинах острівця апарата підшлункової залози, тоді як виведення жовчі з організму приводить до зниження інсуліноутворення. З боку надниркових залоз також має місце підвищене виведення в кров глюкокортикоїдів і знижений синтез катехоламінів в умовах збільшення вмісту жовчних кислот в організмі. При виведенні жовчі сповільнюється виведення глю-

кортикоїдів з клітин надниркових залоз та знижується синтез норадреналіну. Ці дані дозволяють припустити, що циркулюючі в організмі жовчні кислоти стимулюють утворення і виведення інсуліну та виведення глюкокортикоїдів, а, можливо, також і інших інкретів залоз внутрішньої секреції.

На особливу увагу заслуговують дані про значення жовчі для діяльності нервової системи, її роль у нервовій регуляції функцій. Давно відомі «холемічні» психози та різного роду нервово-психічні розлади у хворих із затримкою жовчі [22, 58], проте зв'язок їх із збільшенням вмісту жовчних кислот у крові досі залишається спірним.

Проведені нами систематичні дослідження [7, 8, 11, 49] виявили закономірні зміни функціонального стану різних відділів нервової системи при збільшенні та при зменшенні вмісту жовчі в організмі. Короткочасна затримка жовчі приводить до різкого збільшення величини умовних слиновидільних рефлексів, посилення електричної активності блукаючих і симпатичних нервів, сповільнення акомодатії нервово-м'язового апарату. При виведенні жовчі з організму виникають протилежно спрямовані зміни: різко знижуються умовні рефлексі, слабшає імпульсація вегетативних нервів, наростає швидкість акомодатії. Додаткове введення в організм жовчі або малих доз жовчних кислот діє подібно до короткочасної затримки жовчі. Слід особливо підкреслити, що в період втрати жовчі введення жовчі або жовчних кислот (через шлунок, пряму кишку, внутрішньо) відновлює порушену діяльність півкуль головного мозку. На основі цих даних нами була висловлена думка, що жовч є фактором внутрішнього середовища організму, який виявляє закономірний вплив на функціональний стан кори головного мозку [20].

Досліди на ізольованих органах [10] підтвердили високу нейротропну активність жовчних кислот. Виявилось, що холати в малих концентраціях (0,007—10 мг%) здатні змінювати збудливість хемореактивних медіаторних систем. Менші концентрації жовчних кислот переважно підвищують збудливість Н- та М-холінореактивних і адренореактивних систем; більші концентрації пригнічують ці, а також серотоніночутливі та гістаміночутливі хемореактивні системи. Дія окремих похідних холанової кислоти на хемореактивні системи значно відрізняється [13].

Для з'ясування механізмів фізіологічної дії жовчних кислот особливо важливе значення має вивчення їх впливу на клітинні мембрани, як пограничні утворення, багаті на дифільні молекули фосфоліпідів. Холат і дезоксихолат натрію в концентрації 0,5—2% виявляють типову для детергентів дію, що полягає в солюбілізації мембран нейронів, м'язових волокон, бактерій, ядер та інших внутріклітинних мембран [3, 6, 27, 121]. Цікаво, що при такій дезагрегації мембрани мицелярними розчинами холатів на субординці або ліпопротеїдні комплекси останні зберігають в значній мірі ферментивні властивості та після виділення жовчних кислот здатні до реконструкції і можуть відтворювати мембранну структуру, близьку до початкової [6, 125]. В менших концентраціях (0,1% і менше), коли холати перебувають в молекулярно-дисперсному стані, вони, подібно до інших аніонних ПАВ, здатні підвищувати активність Mg^{++} , Na^{+} та K^{+} АТФази субклітинних фракцій [37].

Наші дослідження [14, 18] виявили зміни мембранних процесів при дії ще менших концентрацій жовчних кислот (0,001—0,01%). Під впливом холатів змінюється мембранний транспорт речовин, переважно збільшується мембранний потенціал м'язових і залозистих клітин, істотно змінюється функціональний стан еритроцитарної мембрани (про що йшлося раніше), зростає активність мембранної АТФази еритроцитів. Дія жовчних кислот на мембранні процеси залежить від структури молекули холанових кислот та від їх поверхнево-активних властивостей.

Аналіз наведених матеріалів дозволяє висловити припущення, що активація мембранних ферментів і зв'язаних з ними мембранних процесів є однією з функцій жовчних кислот, які в малих концентраціях постійно знаходяться у внутрішньому середовищі організму. В цьому відношенні жовчовиділення можна розглядати як одну з ланок складного процесу, важливою функцією якої є підтримання гомеостазу жовчних кислот та забезпечення через них активації рівня мембранних процесів і підтримання певного функціонального стану збудливих систем організму, залоз внутрішньої секреції, системи крові, кровотворення тощо.

Дані фізико-хімії про взаємодію ПАВ і полімерних молекул [35, 47] дозволяють вважати, що в основі високої фізіологічної та біохімічної активності жовчних кислот лежить різко виявлена їх здатність до взаємодії з білками і ліпідами, основними компонентами біомембран. Взаємодія холанових кислот з біополімерами мембран за рахунок сил Вандерваальса і водневих зв'язків, ковалентного та іонного зв'язку, а також за рахунок хімічних зв'язків може змінювати вторинну і третинну структуру білків і ліпідів. Конформаційні переходи мембранних біополімерів, які при цьому виникають, відбуваються на властивостях мембран, активності мембранних ферментів та інших мембранних процесах.

Ряд питань фізіології жовчовидільної системи потребують всебічного поглибленого вивчення, причому одним із першочергових завдань є з'ясування фізико-хімічних та молекулярних процесів у дії жовчних кислот. Дослідження в цьому напрямку необхідні для сучасного рівня розвитку фізіології жовчовиділення та клінічної фізіології й патофізіології гепато-біліарної системи.

Література

1. Бакурадзе А. Н., Николаева Г. М.—В сб.: Физиол. и патол. желчеобр. и желчевыд., Матер. к симпозиуму, Л., 1965, 7.
2. Барнова М. В., Топурия Ш. Р.—В кн.: Труды Ин-та перелив. крови, Тбилиси, 1954, 2—3, 67.
3. Боровягин В. Л.—Биофизика, 1971, 16, 746.
4. Булбук Г. А.—Радиобиология, 1967, 7, 3, 411.
5. Василевская Л. С.—Вопр. питания, 1965, 3, 47.
6. Владимиров Ю. А., Поглазов А. Ф.—В кн.: Биологические мембраны, М., 1973, 7.
7. Ганіткевич Я. В.—Фізіол. журн. АН УРСР, 1955, 1, 45.
8. Ганіткевич Я. В.—Фізіол. журн. АН УРСР, 1959, 5, 5, 586.
9. Ганіткевич Я. В.—В кн.: Тези конфер. по пробл. фізіол. і патол. органів травлення. Івано-Франківськ, 1964, 17.
10. Ганіткевич Я. В.—Бюлл. экспер. биол. и мед., 1964, 57, 8, 78.
11. Ганіткевич Я. В.—В кн.: Тез. докл. XXI совещ. по пробл. высш. нерв. деят., М.—Л., 1966, 86.
12. Ганіткевич Я. В.—В сб.: Гипертонич. болезнь, атеросклероз и коронарная недостаточность, Львов, 1966, 76.
13. Ганіткевич Я. В.—Фармакол. и токсикол., 1971, 6, 316.
14. Ганіткевич Я. В.—В кн.: Тез. докл. II конгр. об-ва физиол. наук, София, 1974, 12.
15. Ганіткевич Я. В., Божескова Т. М.—Фізіол. журн. АН УРСР, 1975, 21, 1, 84.
16. Ганіткевич Я. В., Гришина М. Г.—В кн.: Матер. научн. конф. физиол. и патол. пищеварения, Одесса—Кишинев, 1972, 13.
17. Ганіткевич Я. В., Гришина М. Г., Руди В. П.—Рефер. информ. Биология, Киев, 1973, 7, 6.
18. Ганіткевич Я. В., Грішина М. Г., Токарик Е. Ф., Хролінська Р. Ю., Шкурган П. І.—В кн.: Тези доп. IX з'їзду укр. фізіол. тов-ва, Київ, 1972, 84.
19. Ганіткевич Я. В., Сандуляк Л. И., Хролинская Р. Ю.—Рефер. информ. Биология, Киев, 1974, 8, 17.
20. Ганіткевич Я. В., Склярів Я. П.—Журн. высш. нервн. деят., 1956, 6, 6, 855.
21. Ганіткевич Я. В., Карбач Я. І., Ковтун Т. Д.—Укр. біохім. журн., 1974, 46, 5, 658.
22. Головченко А. Н.—В кн.: Матер. конф. по вопр. электрофизиол. нерв. системы, Киев, 1960, 130.
23. Горшкова С. М., Курцин И. Т.—Механизм желчевыделения, Л., 1967.
24. Гречишкіна А. П.—Физиол. журн. СССР, 1958, 44, 3, 219.
25. Громашевська Л. Л., Неборацько В. С.—Укр. біохім. журн., 1969, 41, 5, 561.
26. Громашевская Л. Л., Неборацько В. С., Счастливцев В. Н.—Лаб. дело, 1971, 4, 195.
27. Дядюша Г. П., Гіммельрейх Н. Г.—Укр. біохім. журн., 1971, 43, 1, 118.
28. Елькина А. В.—В кн.: Труды Томского ун-та, сер. биол., 1956, 143, 237.
29. Есипенко Б. Е., Жалило Л. И., Костромин А. П.—В кн.: Матер. конфер. Физиол. и патол. пищеварения, Кишинев, 1972, 35.
30. Замычкина К. С., Гродзенский Д. Э.—В кн.: Физиол. и патол. желчеобразования и желчевыделения, Л., 1965, 46.
31. Замычкина К. С., Крюкова Л. В.—Бюлл. экспер. биол. и мед., 1967, 63, 4, 28.
32. Захарченко В. Н., Ларионов С. М.—В кн.: Структура и функция биол. мембран, М., 1971, 167.
33. Иванов А. И.—Лаб. дело, 1973, 8, 504.
34. Иванова Р. К.—В кн.: Труды Томского ун-та, 1956, 143, 257.
35. Измайлова В. Н., Ребиндер П. А.—Структурообразование в белковых системах, М., 1974.
36. Кадиров У. З.—Пат. физиол. и экспер. терапия, 1970, 14, 2, 60.
37. Кірсенко О. В., Демченко П. О., Вавілова Г. Л., Ярошенко Н. А., Кравцов О. В.—Укр. біохім. журн., 1974, 46, 3, 300.
38. Клімов П. К.—Механизмы регуляции функций желчевыделительной системы, Л., 1969.
39. Ларин Е. Ф.—В кн.: Труды Томского ун-та, сер. биол., 1956, 143, 207.
40. Лежава Д. И.—Лаб. дело, 1969, 1, 38.
41. Медяник І. А.—Вікові закономірності регуляції функцій печінки, Львів, 1958.

42. Мещерская К. А., Бородина Г. П.— Фармакол. и токсикол., 1962, 25, 1, 44.
43. Мосолов В. В., Лушников Е. В., Афанасьев П. В.— Докл. АН СССР, 1967, 174, 1, 230.
44. Народецкая Р. В., Нестерин М. Ф.— Вопр. питания, 1968, 5, 46.
45. Недзвецкий С. В., Федоров В. М.— Бюлл. exper. биол. и мед., 1967, 64, 7, 56.
46. Нестерин М. Ф., Народецкая Р. В., Шлыгин Г. К.— Бюлл. exper. биол. и мед., 1965, 60, 7, 56.
47. Овчинников Ю. А., Иванов В. Р., Шкроб А. М.— Мембрано-активные комплексы, М., 1974.
48. Петровский Ю. А.— Внешняя секреция печени (физиол., патол. и фармакол. желчеотделения), Львов, 1947.
49. Питык Н. И., Ганиткевич Я. В.— Патол. физиол. и exper. терапия, 1968, 12, 1, 81.
50. Попова Р. А., Рипатти П. О., Бехтерева З. А., Каган Т. Б.— Лаб. дело, 1969, 11, 664.
51. Плакидина Т. В.— В кн.: Труды IV Павловской конф. Томского мед. ин-та, Томск, 1954, 173.
52. Романенко В. Д.— Физиол. журн. СССР, 1972, 58, 9, 1448.
53. Русинова В. В.— В кн.: Труды Молотовского мед. ин-та, 1950, 24—25, 249.
54. Скакун М. П.— Зовнішньосекреторна функція печінки і жовчогінні засоби, Київ, 1964.
55. Скляров Я. П.— Желудочная секреция, Киев, 1961.
56. Сулаквелидзе Т. С.— В сб.: Труды Северо-Осет. мед. ин-та, 1963.
57. Султанов З. З.— Журн. микробиол. и иммунол., 1970, 7, 129.
58. Тареев Е. М., Тареева П. Е.— В кн.: Болезни печени и желчных путей, М., 1965, 306.
59. Уголев А. М.— Пристеночное (контактное) пищеварение, М.—Л., 1963.
60. Уголев А. М.— Мембранное пищеварение, Л., 1972.
61. Физер Л., Физер М.— Стероиды, М., 1964.
62. Шлыгин Г. К., Василевская Л. С.— Бюлл. exper. биол. и мед., 1967, 44, 11, 46.
63. Юнусов А. Ю., Кадыров У. З., Рахимов Х.— В кн.: Пробл. физиол. чelов. и животн. в усл. жаркого климата, Ташкент, 1965, 176.
64. Яременко М. С.— Врач. дело, 1959, 6, 651.
65. Archdeacon J., Markesbery W., Binford B.— Am. J. Physiol., 1961, 200, 6, 1207.
66. Asher L.— Schweiz. Med. Wochschr., 1926, 56, 38, 921.
67. Behr W., Baker G., Penney D.— J. Nutr., 1963, 79, 4, 523.
68. Bener W., Behr M., Bharathi R.— Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1966, 122, 3, 881.
69. Bergström S.— Proc. I Internat. Pharmacol. Meet., Pergamon-Press, 1963, 2, 1.
70. Bergström S., Danielsson H.— Control. Lipid. Metabol., N. Y., 1963, 63.
71. Bjorkhem J., Einarsson K., Hellers G.— Eur. J. Clin. Investig., 1973, 3(6), 459.
72. Boyd G., Eastwood M., McLean N.— J. Lipid Res., 1966, 1, 83.
73. Carey J.— J. Clin. Investig., 1964, 46, 4, 490.
74. Cheney F., Burke V., Clark M., Senior J.— Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1970, 133, 212.
75. Croes R., Ruysen R.— Nature, 1953, 4358, 846.
76. Danielsson H.— Amer. J. Clin. Nutr., 1963, 12, 3, 214.
77. De Palma R., Hubay Ch., Levey S.— JAMA, 1966, 195, 11, 943.
78. Einarsson K., Hellström K.— Clin. Sci. Mol. Med., 1974, 46 (2), 183.
79. Fleming W., Norman Ph.— Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1960, 104, 4, 636.
80. Floch M., Gershengoren W., Diamond S., Hersh T.— Am. J. Clin. Nutr., 1970, 23, 8.
81. Fontell K.— Surface chemistry, Copenhagen, 1965, 252.
82. Fritz P., Melius P.— Canad. J. Bioch. a. Physiol., 1963, 41, 719.
83. Gregg J., Poley J.— Am. J. Physiol., 1966, 211, 5, 1147.
84. Gustafsson B.— Scand. J. Gastroenterol., 1968, 3, 625.
85. Güth V., Helde K.— Pflüg. Arch. Ges. Physiol., 1963, 276, 6, 579.
86. Helde K., Güth V.— Zeitschr. Biol., 1965, 115, 1, 20.
87. Hellström K.— Acta Physiol. Scand., 1965, 63, 1—2, 21.
88. Hellström K., Sjövall J.— Lipid Res., 1962, 3, 4, 405.
89. Hofmann A.— Gastroenterol., 1965, 48, 4, 484.
90. Hofmann A., Small D.— Ann. Rev. Med., 1967, 18, 333.
91. Holt P.— Am. J. Physiol., 1964, 297, 1, 1.

92. Hunt R., Leweile G., Sauberlich H.—Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1964, 2, 277.
93. Johnston J., Borgström B.—Bioch. Biophys. Acta, 1964, 84, 412.
94. Juniper K.—Am. Surg., 1958, 24, 1, 45.
95. Kuroyanagi J., Chiles T., Necheles H.—Am. J. Physiol., 1962, 203, 2, 241.
96. Lack L., Weiner I.—Amer. J. Physiol., 1961, 200, 2, 313.
97. Lack L., Weiner I.—Federat. Proc., 1963, 22, 6, 1334.
98. Laporte J., Tremolieres J.—C. R. Soc. Biol., 1964, 158, 5, 971.
99. Laurence B., Simmonds W.—Austral. J. Biol. a. Med. Sci., 1963, 41, 4, 343.
100. Menguy R.—Am. J. Digest. Dis., 1960, 5, 9, 792.
101. Mitchell A., Spellberg M.—Le malattie del fegato, Roma, 1959, 839.
102. Mosbach E., Zomzely C., Kendall F.—Chromatography Arch. Bioch. Biophys., 1954, 48, 95.
103. Nagaschima H.—Folia Pharmacol. Japan, 1959, 55, 5, 991.
104. Noll H.—Biochem. Ztschr., 1953, 324, 1, 6.
105. Norman A., Bergman S.—Acta Chem. Scand., 1960, 14, 18, 1781.
106. Norman A., Widström O.—Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1964, 117, 2, 442.
107. Oberhelman H., Woodward E., Zubiran J., Dragstedt L.—Am. J. Physiol., 1952, 169, 3, 738.
108. Olivecrona Tn., Sjövall J.—Acta Physiol. Scand., 1959, 46, 2—3, 284.
109. Overby, Fredrickson R.—J. Nutrition, 1961, 75, 3, 347.
110. Peric-Golia L., Russel J.—Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1961, 106, 1, 177.
111. Playonst M., Isselbacher J.—J. Clin. Investig., 1964, 43, 3, 467.
112. Portman O., Shah S.—Arch. Bioch. a. Bioph., 1962, 86, 516.
113. Reiners Ch.—Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1951, 76, 4, 757.
114. Riffero D., Bongioanni M.—Arch. Sci. Med., 1960, 109, 3, 257.
115. Risi H.—Arch. Intern. Pharmacol. et Therapie, 1935, 52, 17, 32.
116. Robinson H., Kelley K., Lehman E.—Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1964, 115, 1, 112.
117. Rudman D., Kendall F.—J. Clin. Investig., 1957, 36, 4, 538.
118. Schulze G., Stiernspetz I.—Deutsch. Arch. Klin. Med., 1960, 206, 133.
119. Selye H.—Ann. Rheumatic Diseases, 1954, 13, 2, 102.
120. Sipperstein M.—Federat. Proc., 1955, 14, 282.
121. Tanaka R.—J. Neurochem., 1969, 16, 1301.
122. Thuredorn E.—Nature, 1963, 197, 1301.
123. Tillman R., O'Neal R.—Circulat. Res., 1960, 8, 2, 423.
124. Treadwell C., Swell L., Vahouny G.—Federat. Proc., 1962, 21, 6, 903.
125. Triggle D.—Recent Progress in Surface Science, N. Y., 1970, 3, 273.
126. Trzebski A.—Bull. Acad. Polonaise Sci., 1956, 4, 75.
127. Tschesche R., Reuber R.—Hoppe-Seyler Thierfeld, Handbuch der Physiol. u. Patol. Chem. Analyse, 1955, 3, 2, 1409.
128. Verschure J., Mijnlief P.—Clin. Chem. Acta, 1956, 1, 2, 154.
129. Wakim K., Essex H., Mann F.—Am. Heart J., 1939, 18, 2, 171.
130. Weiner I., Lack L.—Am. J. Physiol., 1962, 202, 1, 155.
131. Yamada N.—J. Japan. Soc. Food. a. Nutr., 1960, 12, 391.
132. Yanagisawa I.—J. Bioch., 1959, 46, 6, 733.
133. Ziller S., Jr., Houser A., Elliott W.—Steroids, 1974, 23, 2, 221.

Надійшла до редакції
25.II 1975 р.