

Я. В. Ганіткевич

ВИВЧЕННЯ ФІЗІОЛОГІЧНОЇ ДІЇ
ПОВЕРХНЕВО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

Успіхи у вивченні мембранних утворень, досягнуті в останні роки, застосування нових методів фізико-хімічних та біохімічних досліджень, а також стрімкий розвиток фізико-хімії поверхневих явищ створили передумови для дослідження поверхневих явищ в організмі та вивчення фізіологічної дії поверхнево активних речовин (ПАР).

Сучасні дані дозволяють розглядати поверхні мембран як границі фаз структурованих молекул біополімерів і водної фази високодисперсної системи — складного розчину або гелю у виді цитоплазми, тканинної рідини чи плазми крові. Міжфазні поверхні виявляються також у складних дисперсних системах біологічних рідин.

Водночас в організмі є ряд інгредієнтів, які мають дифільну будову молекули і яким властива висока поверхнева активність. До таких речовин, які на відміну від синтетичних ПАР (детергентів тощо) можна назвати поверхнево активними речовинами організму, належать жовчні кислоти і легеневі сурфактанти, стероїдні гормони та вітаміни, білкові речовини і нуклеїнові кислоти, жирні кислоти і фосфоліпіди. В цих речовин, як у всяких ПАР, виявляються гідрофобна та гідрофільна групи або частини молекули; для них характерні вибірна адсорбція на границі фаз, певна орієнтація молекул, здатність до утворення поверхневих мономолекулярних шарів, формування міцел тощо. Очевидно, що концентрація ПАР на мембранних утвореннях внаслідок їх здатності до адсорбції повинна значно перевищувати їх вміст в об'ємній фазі, тобто в плазмі крові, тканинній рідині, цитоплазмі. В той же час для ПАР характерна висока здатність до взаємодії з біополімерами, причому міжмолекулярні взаємодії можуть приводити до конформаційних переходів полімерних молекул.

Все це привело нас до постановки питання про значення поверхнево активних молекул у тих процесах, які протікають на поверхні клітинних мембран та на міжфазних поверхнях дисперсних систем організму. Це питання може становити значний практичний інтерес, якщо буде знайдена можливість впливати через ПАР на перебіг мембранних процесів та на стан дисперсних систем.

Слід відзначити, що спроби з'ясувати значення поверхневого натягу в фізіології робилися вже давно [43, 45, 46, 48]. В 20—30 рр. була виконана велика кількість досліджень з вивченням поверхневого натягу біологічних рідин в експериментальних та клінічних умовах. Однак відсутність правильного методологічного підходу, низький методичний рівень, недостатній рівень теорії поверхневих явищ стали перешкодою для успішного розвитку цих досліджень.

В останні два десятиріччя, разом з широким впровадженням ПАР у народне господарство, з розвитком теорії та методів дослідження поверхневих явищ, став швидко зростати інтерес біологів до ПАР і процесів на границі фаз. Про це переконливо свідчать публікації у вітчизняній та зарубіжній літературі ряду монографій і збірників з цих питань [2, 30, 32, 39, 44, 49]. Проте, досі мало уваги приділяється питанням фізіологічної ролі ПАР, значенню поверхнево активних властивостей молекул у фізіологічних процесах, поверхневим силам, які діють на границях фаз в організмі.

Протягом минулих п'яти років колектив кафедри фізіології людини і тварин Чернівецького університету зосередив свої зусилля на вивченні питань фізіологічної ролі ПАР. Предметом дослідження стали такі ПАР організму, як жовчні кислоти, легеневі сурфактанти та фосфоліпіди, їх фізико-хімічні властивості та дія на фізіологічні процеси, а також вплив на фізіологічні процеси рослинних і синтетичних ПАР.

Дослідження ПАР організму. Найбільш поширеним фізико-хімічним методом дослідження ПАР є метод мономолекулярних шарів або моношарів. Цим методом одержані найповніші дані про поверхнево активні властивості білків, ліпідів, жовчних кислот, легневих сурфактантів [30, 32, 37, 44]. Цінність даного методу полягає в тому, що він дозволяє одержувати на певній підкладці (дистильована вода, розчини солей та кислот) тонкий, в одну молекулу шар строго орієнтованих молекул ПАР, подібний до того, який утворюється на границі фаз в організмі. При зменшенні площі моношару, стисканні його, орієнтовані молекули зближуються та взаємодіють своїми групами, що

відбивається певним чином на величині тиску моношару. Криві залежності тиску від площі моношарів дозволяють характеризувати і порівнювати ПАР при такій малій їх кількості, яка ще недоступна біохімічному дослідженню.

В останні роки найбільшу увагу дослідників привертають ПАР легенів — легеневі сурфактанти. Нами проведене дослідження сурфактантів, екстрагованих з легенів щурів [12]. Одержані закономірні криві зміни тиску при зменшенні початкової площі до 20% та при розширенні моношару і встановлена залежність властивостей моношарів від хімічного складу підкладки, її активної реакції (рН), температури, а також від об'єму нанесеного екстракту.

Одержані дані дозволяють судити про вплив різних умов на формування моношарів на границях фаз в організмі та можуть бути корисними для характеристики ПАР організму.

Водночас, привертає увагу той факт, що, поряд з легенями, екстракти і гомогенати інших органів та тканин також містять ПАР, які знижують поверхневий натяг та здатні утворювати моношари. При вивченні поверхневого натягу з допомогою модифікованої нами [6] методики Ребіндера виявлено, що ПАР гомогенатів органів і тканин можуть істотно не змінювати динамічного поверхневого натягу; більш чутливим показником є статичний поверхневий натяг, величина якого знижується в порівнянні з динамічним на 15—30% [4]. Найрізкіше знижують статичний поверхневий натяг ПАР гомогенатів нирок і печінки, меншою мірою — легенів, селезінки і головного мозку; найменше діють ПАР гомогенатів серцевого і скелетного м'язів. Досліджувані ПАР гомогенатів значно сильніше діють на міжфазний натяг на границі вода — вазелінове масло.

ПАР екстрактів головного мозку, печінки і м'язів здатні утворювати моношари, для яких криві тиску — площі за формою та вираженістю гістерезису близькі до кривих для легеневих сурфактантів [14]. Рівень тиску моношарів вказує на високий вміст ПАР в екстрактах головного мозку і печінки, дещо нижчий — у скелетних м'язах щурів.

Значний інтерес становило дослідження характеристики ПАР, що міститься в рідині внутрішнього середовища організму [8]. Встановлено, що ПАР плазми крові тварин і людини, які знижують статичний поверхневий натяг в середньому на 20%, адсорбуються на границі з повітрям за певною закономірною кривою протягом 5—10 хв. Подібно діють на поверхневий та міжфазний натяг ПАР спинномозкової рідини людини та собаки. ПАР лімфи собаки знижують поверхневий натяг на 10% нижче від ПАР плазми крові. Порівняння ПАР плазми крові та кровозамінних розчинів показало, що для останніх характерний переважно нижчий рівень поверхневого натягу і менший діапазон динамічного і статичного поверхневого натягу [8, 26]. Значно вищий за плазму крові поверхневий натяг має поліглюкін. Інші кровозамінники за наростанням дії ПАР на поверхневий натяг розташовуються в такому порядку: желатиноль, амінокровін, БК-8, розчин гідролізину, гідролізат казеїну.

Дослідження секретів і екстрактів травних залоз виявило, що поряд з жовчю в усіх інших травних соках — слині, шлунковому, панкреатичному і кишковому соці — також знаходяться ПАР [9]. ПАР травних соків нерізно знижують динамічний поверхневий натяг, більші зміни виявлені з боку статичного поверхневого натягу, ще сильніше знижується міжфазний натяг. Для травних соків (за винятком жовчі) характерна значна різниця між динамічним і статичним поверхневим натягом. Криві залежності поверхневого натягу від часу утворення поверхні вказують на швидку адсорбцію ПАР жовчі; відносно швидко здійснюється також адсорбція ПАР слини, шлункового і панкреатичного соку, значно повільніше — кишкового соку. Мономолекулярні шари ПАР шлункового соку при їх стисканні та розширенні виявляють закономірні криві тиску — площі, які, проте, за своїм рівнем і ступенем гістерезису відрізняються від ПАР тканинних екстрактів і гомогенатів [14].

ПАР екстрактів тканини слинних залоз, слизової шлунка і кишечника діють на поверхневий натяг меншою мірою, ніж ПАР секретів цих залоз. Поверхневий натяг ПАР екстракту тканини панкреатичної залози значно нижчий, ніж панкреатичного соку; екстракти тканини печінки мають поверхневий натяг значно вищий, ніж жовч. В більшості випадків поверхневий натяг екстрактів залоз нижчий, ніж скелетних м'язів.

Отже, жовч не є єдиним травним секретом, що містить ПАР, — вони входять до складу секретів усіх травних залоз та знаходяться в їх тканинах. Отже, проведені дослідження підтверджують наявність ПАР у рідинах внутрішнього середовища (кров, спинномозкова рідина, лімфа), в усіх травних соках, у тканинах травних залоз та інших органів.

Виникає питання про шляхи виведення ПАР з організму. Дослідження сечі людини показали, що в ній закономірно виявляються ПАР [14]. ПАР сечі утворюють моношари, які дають характерні криві тиску — площі і виявляють петлю гістерезису. Властивості моношарів ПАР сечі залежать у великій мірі від рН підкладки.

Виявлені істотні зміни ПАР організму при деяких фізіологічних і патологічних станах. Значне надходження ПАР в протікаючий розчин спостерігається при перфузії серця і кровоносних судин [8]. Під впливом адреналіну настає різке зниження поверхневого натягу перфузату, що вказує на посилений вихід ПАР при гормональній стиму-

ляції органів. Вміст ПАР у шлунковому соці собак зростає під впливом глюкокортикоїдів. Значні зміни ПАР сечі виявлені у хворих на нефрити та сечо-кам'яну хворобу. Властивості моношарів ПАР екстрактів легених, а також мозку, печінки і м'язів змінюються в умовах експериментальної затримки жовчі у щурів [14].

На основі одержаних даних нами висловлена думка про те, що присутність ПАР властива як легеневій тканині й жовчі, так і іншим тканинам і рідинам організму [14]. Можна вважати, що ПАР утворюються в процесі метаболізму в клітинах і тканинах, беруть участь у фізіологічних проявах життєдіяльності, зазнають метаболічних перетворень та виводяться з організму.

Враховуючи тканинне походження ПАР, які виявляються в екстрактах і гомогенатах органів та в біологічних рідинах, ми запропонували розглядати їх як тканинні сурфактанти. До тканинних сурфактантів належать, очевидно, дифільні молекули білків і ліпідів, поліпептидів і нуклеїнових кислот, жовчних та жирних кислот, стероїдних гормонів та вітамінів, які характеризуються високою поверхневою активністю.

Яке значення ПАР організму або тканинних сурфактантів, зокрема, яке їх відношення до фізіологічних процесів? Відповіді на це питання можна чекати від дослідів з вивченням дії ПАР на функції органів і систем, клітин і тканин.

Дослідження фізіологічної дії ПАР організму. Вивчення дії поверхнево активних інгредієнтів організму провадили в модельних дослідах, на ізольованих органах, в гострих та хронічних експериментах на тваринах. Як ПАР організму, нами були обрані одні з найбільш характерних і відомих ПАР — жовчні кислоти; в частині дослідів використовували також жирні кислоти та лецитин.

Враховуючи поверхневу активність цих речовин, їх здатність адсорбуватися на границі фаз, особливий інтерес становить з'ясування їх дії на функціональні поверхні, якими в організмі є насамперед, поверхні клітинних мембран. Слід відзначити, що жовчні кислоти виявляють особливо високу здатність до взаємодії з ліпідами, які є одним із головних компонентів клітинних мембран. Добре відомі факти руйнування мембран, їх дезінтеграції та солюбілізації, які спостерігаються при дії високих концентрацій жовчних кислот та інших ПАР. Залишається однак нез'ясованим питання про дію на клітинні мембрани малих концентрацій жовчних кислот, близьких до їх вмісту в організмі.

Одним з поширених об'єктів для дослідження мембранних явищ є еритроцитарні мембрани. Гемоліз еритроцитів при дії жовчних кислот та інших ПАР вважається типовим проявом дезінтегруючої дії на клітинні мембрани.

Проведені нами дослідження [25] виявили значні відмінності гемолітичної дії шести препаратів холанових кислот. За наростанням гемолітичного ефекту жовчні кислоти розташовуються в такому порядку: дегідрохольова, літохольова, хольова, глікохольова, холеїнова, дезоксихольова. Водночас встановлено, що малі концентрації жовчних кислот, які самі не виявляють гемолітичної дії, впливають на стійкість еритроцитарної мембрани до інших гемолітиків. Дезоксихолат, холат, глікохолат і холеїнат натрію знижують хімічну (лужну) резистентність еритроцитів, тоді як літохолат натрію підвищує її. При дії жовчних кислот у малих концентраціях зростає проникнення води і транспорт глюкози в еритроцити, підвищується їх осмотична резистентність, зростає активність мембранної АТФази [20]. Важливим фактом є встановлення впливу ПАР на електричні властивості поверхні еритроцитів [17], а саме, підвищення електрокінетичного дзета-потенціалу еритроцитів. Дані цих дослідів свідчать про значний вплив малих концентрацій ПАР на фізико-хімічні властивості поверхневої мембрани та структуру подвійного електричного шару на поверхні клітин.

ПАР в малих концентраціях спричиняють виразний вплив на мембрани збудливих клітин. Проведені нами раніше дослідження [7] показали виразну нейротропну дію жовчних кислот та виявили певну кореляцію між їх дією на збудливі системи та ступенем зниження міжфазного натягу на границі вода — вазелінове масло. Встановлена тоді дія жовчних кислот на М-, Н-холінореактивні [3, 5] та інші медіаторні системи свідчать про виразний вплив їх на хеморецепторні мембрани.

Під впливом ПАР змінюються трансмембранні електричні явища. Перфузія слинних залоз виноградного слимака розчином глікохолату натрію ($1 \cdot 10^{-5}$ г/мл) викликає таке ж підвищення мембранного потенціалу залозистих клітин, яке виникає при дії ацетилхоліну [23].

Особливо різко змінюються під впливом жовчних кислот синаптичні потенціали м'язових волокон [1]. Перфузія нервово-м'язового препарату жаби розчином з жовчними кислотами ($1 \cdot 10^{-4}$ г/мл) приводить до збільшення амплітуди потенціалу кінцевої пластинки (ПКП).

Значно змінюється при дії препаратів ПАР проникність багатoshарових клітинних мембран [41]. В досліді на сечовому міхурі жаби, який функціонально нагадує кінцеві відділи ниркових каналців ссавців, додавання малих концентрацій жовчних кислот може різко впливати на транспорт води, зумовлений градієнтом концентрацій. Глікохолат натрію (0,3 мМ) збільшує транспорт води, діючи подібно до антидіуретичного гормону (АДГ). Виявлене гальмування транспорту води при одночасній дії гліко-

холату натрію і хлористого заліза, що діє як інгібітор гіалуронідази. Це дозволяє розглядати збільшення проникності при дії глікохолату як наслідок активування гіалуронідази і посиленої деполімеризації гіалуронових структур міжклітинної речовини. Водночас інша холанова кислота у вигляді холату натрію виявляє гальмівний вплив на транспорт води та ослаблює дію АДГ. Одержані дані становлять певний інтерес з точки зору можливості використання препаратів жовчних кислот у практиці для регуляції діурезу.

В дослідях з введенням жовчних кислот тваринам виявлено їх вплив на функціональний стан залоз внутрішньої секреції та гормональну регуляцію функцій [40].

Ін'єкції жовчних кислот щурам викликають виразний гіпоглікемічний ефект. Дезоксихолат натрію знижує рівень глікемії на 16%, глікохолат натрію — на 13%. На фоні введення жовчних кислот змінюється дія інсуліну: гіпоглікемічний ефект стає більш вираженим і тривалішим.

Гістофізіологічні дослідження показали, що тривале повторне введення жовчних кислот приводить до підвищення інсуліноутворювальної та інсуліновидільної функції β -клітин острівцевого апарату підшлункової залози [24]. Подібні зміни виявлені у тварин з експериментальною обтураційною жовтяницею [42] і при затримці жовчі. Особливо важливим нам видається той факт, що у тварин, у яких накладанням фістули жовчної протоки, викликали тривалу втрату жовчі, виникають зміни протилежної спрямованості. Слід припускати, що в механізмі дії жовчних кислот на ендокринні залози, а також на ефекти гормонів, істотну роль відіграють викликані жовчними кислотами зміни функціонального стану мембран інкреторних клітин та мембранних рецепторів органів-мішеней.

Великі міжфазні поверхні, поряд з мембранами, характерні для дисперсних систем організму. Постає питання про роль ПАР організму в утворенні стабільних колоїдних систем біологічних рідин, в яких у водних розчинах знаходиться велика кількість ліпідів, нерозчинних або малорозчинних у воді. У процесі травлення відбувається їх розчинення та транспорт через ряд мембран, перехід через цитоплазму та плазму крові. В модельних дослідях *in vitro* нами одержані нові дані про роль поверхнево активних жовчних кислот у травленні жирів. Якщо розчинення жирних кислот шляхом їх зв'язування з жовчними кислотами добре відоме, то питання про розчинення жовчними кислотами тригліцеридів неясне. Згідно сучасних уявлень, розчинення з допомогою ПАР нерозчинних у воді компонентів відбувається шляхом міцелярної солюбілізації [30, 47]. Вивчення процесу солюбілізації жирів проводили рефрактометричним методом в умовах струшування розчинів протягом 50 год при 37°С [19]. Для дослідження були взяті рослинні олії — маслинова, соняшникова і кукурудзяна. Жовчні кислоти застосовували в концентраціях, вищих за критичну концентрацію міцелоутворення (ККМ), яку визначали методом поверхневого натягу та методом електропровідності. При повному насиченні розчину жовчних кислот маслиною олією холанові кислоти здатні солюбілізувати у воді 0,3—0,6 г олії на 100 мл розчину. Солюбілізуюча здатність жовчних кислот наростає в ряду: дезоксихольова, літохольова, глікохольова, хольова. Високу солюбілізуючу здатність виявляють холеїнові кислоти.

Отже, в процесі травлення, поряд із здатністю зв'язувати і розчиняти жирні кислоти, жовчні кислоти можуть також здійснювати міцелярне розчинення нейтральних жирів — тригліцеридів. Слід гадати, що виявлена здатність жовчних кислот до солюбілізації тригліцеридів відіграє істотну роль у їх транспорті в кишечнику та в процесі переходу в кров хіломікронів.

Значний інтерес становить питання про стан холестерину в біологічних рідинах. Хоч сам холестерин у воді нерозчинний, у плазмі крові та в жовчі він знаходиться в досить високих концентраціях. Проблема фізико-хімічних механізмів розчинення холестерину в рідинах організму тим більше актуальна, що відкладання холестерину в стінках судин, а також утворення холестеринових конкрементів у жовчі можна розглядати як своєрідний перехід розчинного холестерину в нерозчинний стан.

Солюбілізація холестерину жовчними та жирними кислотами досліджувалася нами [21] з допомогою методів рефрактометрії та фотоелектроколориметричного визначення за реакцією Лібермана — Бурхарда. Міцелярні розчини натрієвих солей жовчних і жирних кислот уже в перші години досліді викликають інтенсивну солюбілізацію холестерину у воді. Протягом 40 год кількість солюбілізованого холестерину наближається до граничної величини і становить 18—30 мг/100 мл [28].

При застосуванні розчинів жовчних кислот різної концентрації одержані дані про механізм солюбілізації. Незначна величина солюбілізації холестерину при концентрації холанових кислот нижче ККМ різко зростає після досягнення ККМ. Це свідчить про те, що розчинення холестерину поверхнево активними солями жовчних кислот відбувається в основному за рахунок внутріміцелярної солюбілізації.

Рідини організму становлять багатокомпонентні дисперсні системи. В зв'язку з цим особливо цікавим є питання про розчинення холестерину сумішами ПАР. Дослідження в цьому напрямку показали, що на солюбілізацію холестерину жовчними і жирними кислотами впливають добавки лецитину, альбуміну, а також збільшення кон-

центрації солей (хлористого натрію). Дальше поглиблене вивчення солюбілізації холестерину полікомпонентними сумішами ПАР організму матиме, без сумніву, значення для з'ясування умов розчинення холестерину та його осадження із колоїдних розчинів в організмі й може бути корисним при розробці методів профілактики і лікування жовчно-кам'яної хвороби.

Проведені дослідження свідчать про високу фізіологічну активність жовчних кислот, а також жирних кислот і лецитину. Виникає питання про специфічність їх дії, про те, наскільки ефекти жовчних кислот зумовлені структурою і специфічними властивостями молекул, а наскільки — їх дифільною будовою та поверхнево активними властивостями. Факти високої активності жовчних кислот, дія їх у дуже малих концентраціях, здатність до вибіркої адсорбції на поверхні мембран свідчать на користь припущення про важливе значення поверхнево активних властивостей. Однак переконливу відповідь на це питання можуть дати експерименти з вивченням дії інших ПАР на фізіологічні процеси.

Дослідження фізіології дії синтетичних та рослинних ПАР. В останні роки бурхливий розвиток хімії ПАР дав змогу синтезувати тисячі нових препаратів. Значна частина їх використовується в народному господарстві, в різних галузях промислового виробництва, в побуті, як миючі засоби — детергенти. Деякі синтетичні ПАР виявляють значну біологічну дію, зокрема використовуються як інсектицидні, фунгіцидні, гербіцидні та бактерицидні засоби. Особливо виразна антимікробна дія властива багатьом аніон-активним ПАР та катіонактивним четвертинним амонієвим сполукам. Щодо тваринного організму ряд синтетичних ПАР — детергентів спричиняють певну токсичну дію [38]. Водночас такі ПАР, як твіни, спени, плуроніки, жиророзкурки навіть у великих дозах вважаються фізіологічно індиферентними та широко використовуються у фармацевтичній практиці [27, 36]. Ряд ПАР, головним чином неповних ефірів жирних кислот і спиртів або цукрів, застосовуються як емульгатори в харчовій промисловості при виготовленні маргаринів, майонезів, морозива, кондитерських виробів. При всьому цьому дія синтетичних ПАР на фізіологічні процеси майже зовсім не вивчена.

Для з'ясування питання про фізіологічну дію синтетичних ПАР нами проведені дослідження з препаратами різних груп (за здатністю до дисоціації та зарядом активного іона) і різної хімічної природи. Досліджені аніонактивні ПАР: додецилсульфат натрію, тритон X-100 (суміш алкіларильових ефірів багатоатомних спиртів з органічними сульфокислотами, фірми Шугарт), аланат і сульфопон, натрієві солі сульфокислот, одержані з нафти катіонактивні ПАР: бісчетвертинні амонієві сполуки — етоній [дихлорид етилен-1,2-біс (N-диметилкарбодецоксиметил) амоній] і додеконій [дихлорид гексаметилен-1,6-біс (N-диметилкарбодецоксиметил) амоній], поліемульгатор (ПЕМ) М-4-Е (поліелектроліт, синтезований на основі полі-4-вінілпіридину і бромистих алкілів); неіоногенні ПАР: твін-80 (олеїновий ефір поліоксиетиленсорбітолу), октиловий спирт; амфолітні ПАР: поліамфоліти ЕВМ-4 і ЕВМ-5 П.

Оскільки для синтетичних ПАР, як правило, характерна виразна гемолітична дія, ми насамперед дослідили вплив малих концентрацій ПАР на стан еритроцитарних мембран. Встановлено, що твін-80 у концентрації $1 \cdot 10^{-4}$ — $1 \cdot 10^{-5}$ г/мл, а також додавання октилового спирту і силіконового масла може знижувати хімічну резистентність еритроцитів, значно прискорює перехід глюкози з оточуючого середовища в еритроцити, підвищує активність мембранної АТФази [20, 25]. Виразну гемолітичну дію виявляє поліемульгатор М-4-Е [33]. Під впливом препаратів ПАР зростає дзета-потенціал еритроцитів [17]. Найбільш виразну дію виявляє тритон X-100; достовірні зміни викликають твін-80, додецилсульфат натрію, октиловий спирт. Катіонактивний етоній не впливає на величину поверхневого потенціалу еритроцитів.

При дії твіну-80 ($1 \cdot 10^{-5}$ г/мл) на слинні залози молюска спостерігається різке підвищення МП секреторних клітин; більші концентрації змін не викликають [23]. В дослідях на міоневральних синапсах кравецького м'яза жаби в малій концентрації твін-80 викликає повільне, нерізде підвищення ПКП; при дії більших концентрацій твіну-80 істотних змін не виникає [1].

На багатошарових клітинних мембранах сечового міхура жаби препарати тритону-X-100 і етонію підвищують транспорт води, викликаний осмотичним градієнтом, дуже сильно виражену дію виявляє додецилсульфат натрію [41]. Дослідження з хлорним залізом виявили гальмування ефекту додецилсульфату натрію, що вказує на активацію ним гіалуронідази. Водночас твін-80 та поліамфоліт ЕВМ-5П приводять до сповільнення транспорту води стінкою сечового міхура.

Введення тваринам синтетичних ПАР викликає зміни функціонального стану залоз внутрішньої секреції [40]. Після внутріочеревинної ін'єкції додецилсульфату (10 мг/кг) вміст аскорбінової кислоти в надниркових залозах щурів зменшується на 29%. Препарати додецилсульфату натрію, тритону X-100 і твіну-80 підсилюють та пролонгують гіпоглікемічну дію інсуліну.

Виявлені значні зміни фізіологічних процесів під впливом ПАР рослинного походження — сапоніну. Сапонін у малих концентраціях підсилює лужний гемоліз еритроцитів [25], дещо підвищує дзета-потенціал еритроцитарної мембрани [17]. При дії

сапоніну збільшується величина МП секреторних клітин слинних залоз молюска [23] та значно зростає транспорт води багат шаровою мембраною сечового міхура жаби [41]. Введення щурам сапоніну приводить до збільшення глюкокортикоїдної активності надниркових залоз.

Зміни функцій тваринного організму виявлені при тривалому введенні з кормом малих доз препаратів ПАР. Підкормка молодих щурів протягом місяця сульфопоном значно прискорює ріст і розвиток піддослідних тварин [35]. При повторних введеннях препаратів синтетичних ПАР відзначене підвищення функціональної активності інсулярного апарата підшлункової залози [42]. Все це дозволяє припускати, що стимуляція росту тварин синтетичними ПАР пов'язана з підсиленням анаболічних процесів, що є наслідком підвищення функціональної активності підшлункової залози, надниркових залоз, а також гіпофіза і щитовидної залози.

При дослідженні солюбілізуючої дії синтетичних ПАР встановлено, що додецилсульфат натрію і твін-80 виявляють високу здатність до солюбілізації тригліцеридів, а також холестерину [28]. Величина солюбілізації холестерину зростає в ряду: поліамфоліт ЕВМ-4, поліамфоліт ЕВМ-5П, твін-80, етоній, додецилсульфат натрію і становить 25,0—40,0 мг/100 мл. Зростає солюбілізація холестерину також з підвищенням температури. Виразна солюбілізація холестерину виявлена при дії поліемальгатора М-4-Е [33]. Досліди з різними концентраціями синтетичних ПАР показали, що солюбілізація холестерину відбувається як за рахунок внутріміцелярного розчинення, так і шляхом утворення водорозчинних комплексних сполук [22].

Особливо важливим видається той факт, що додавання до ПАР організму синтетичних ПАР — додецилсульфату натрію, етонію, твіну-80, поліемальгатора і поліамфоліту дозволяє впливати на процес солюбілізації холестерину. Найбільш активну солюбілізуючу дію виявляє суміш: глікохолат+дезоксигхолат натрію+додецилсульфат натрію [28]. Можна сподіватися, що дослідження в цьому напрямку дозволяють знайти спосіб застосування нетоксичних препаратів ПАР для управління процесами солюбілізації холестерину в організмі.

Одержані дані спростовують поширену думку про індиферентність для організму ряду нетоксичних ПАР. Малі дози і концентрації цих ПАР викликають значні зрушення на молекулярному і клітинному рівні, і лише завдяки пластичності та адаптації функціональних систем ці зрушення не завжди приводять до помітних функціональних змін в цілому організмі.

Проведені дослідження дії ПАР організму, синтетичних та рослинних ПАР на фізіологічні процеси виявили їх високу фізіологічну активність. При порівнянні дії різних ПАР привертає увагу схожість фізіологічних ефектів жовчних кислот, синтетичних ПАР та сапоніну, яка спостерігається в більшості дослідів. На цій підставі можна зробити висновок, що у фізіологічній дії ПАР організму важливе значення належить поверхнево активним властивостям молекул, завдяки чому речовини різної хімічної природи і структури, але з подібними гідрофільно-гідрофобними властивостями, викликають схожі фізіологічні ефекти. Водночас певне значення має структура молекули, оскільки близькі за властивостями холанові кислоти (наприклад, вільні та кон'юговані) можуть спричинити різну фізіологічну дію.

Схожість ефектів жовчних кислот, лецитину і синтетичних ПАР відзначена в біохімічних процесах при дослідженні їх активуючої дії на мембранні ферменти [31, 49] та транспорт іонів [50]. Цікаво, що нещодавно вказано [34] на схожість у дії поліефірних ПАР (тритону X-100, ігепалу) та переносника іонів через мембрани — поліенового антибіотика валіноміцину, що дозволяє чекати в цьому напрямку нові несподівані відкриття.

Слід припустити, що схожість фізіологічної дії ПАР організму і синтетичних ПАР зумовлена подібністю їх молекулярних механізмів дії. Дані молекулярної біології та фізхімії ПАР дозволяють вважати, що в основі фізіологічної дії ПАР лежить їх висока здатність до хімічної та фізичної взаємодії з білковими та іншими макромолекулами, особливо з біополімерами мембран. Відомо, що ПАР, завдяки здатності до утворення адсорбційних мономолекулярних шарів, можуть різко змінювати властивості поверхні; під впливом ПАР змінюється кінетика процесів переходу речовини через міжфазні поверхні, змінюються умови молекулярної взаємодії на поверхні розділу фаз. Висока здатність ПАР до міжмолекулярної взаємодії з білками та іншими полімерами за рахунок гідрофобних, водневих, іонних, електростатичних зв'язків та Ван-дер-ваальсових сил приводить до виникнення конформаційних переходів макромолекул. В свою чергу, зміни третинної структури білкових та інших макромолекул безпосередньо виявляються в зміні їх ферментних, транспортних та інших властивостей [34].

Звідси ПАР організму можна розглядати як своєрідні стабілізатори третинної структури білків та інших біополімерів. Такі уявлення відповідають новим даним про стабілізуючу дію на мембрани нейротропних та інших фізіологічно активних препаратів, для яких характерна висока поверхнева активність [29, 37].

Одержані експериментальні дані та сучасні уявлення про властивості ПАР дозволяють зробити висновок про важливу роль ПАР організму в механізмах регуляції

функцій і, особливо, в саморегуляції мембранних процесів, таких як активність мембранних ферментів, транспорт речовин, у забезпеченні стабільності дисперсних систем біологічних колоїдів [10]. Жовчні кислоти, як одні з типових продукованих гепатоцитами ПАР організму, можна розглядати як важливі інгредієнти внутрішнього середовища, як фактори гомеостазу, які завдяки здатності утворювати мономолекулярні адсорбційні шари та взаємодіяти з білками і ліпідами, спричиняють виразний вплив на перебіг мембранних процесів та на функції органів і систем. В цьому відношенні жовчовидільна функція печінки здійснює роль регулятора постійності жовчних кислот у внутрішньому середовищі організму [11, 15].

Дані про міжфазні поверхні в організмі та виразну фізіологічну дію ПАР дають підстави для того, щоб із фізичних та хімічних процесів — основ життєдіяльності — виділити поверхневі явища в організмі [13, 16]. Під поверхневими явищами ми розуміємо ті фізико-хімічні та біологічні процеси на границях фаз клітинних структур і рідких дисперсних систем організму, в яких визначальне значення мають поверхневі сили та поверхнево активні властивості молекул. Це поняття підкріплює якісну специфіку процесів, які не вичерпуються фізичними і хімічними закономірностями та в яких діють закони фізхімії поверхневих явищ.

Застосування в фізіології методів і теорії поверхневих явищ, дослідження механізмів регуляції в організмі метаболізму ПАР, вивчення взаємодії цих ПАР із синтетичними та рослинними ПАР та впливу їх на поверхневі явища в організмі дає можливість з'ясувати нову грань фізико-хімічних основ фізіологічних процесів та знаходити нові способи управління функціями організму.

Л і т е р а т у р а

1. Байдан Л. В., Владимірова І. А., Ганиткевич Я. В. Влияние некоторых поверхностно активных веществ на синаптические потенциалы мышечных волокон.— В кн.: Физиологическая роль поверхностно активных веществ. Тез. докл. симпозиума, Черновцы, 1975, 9—11.
2. Васильев Ю. М., Маленков А. Г. Клеточная поверхность и реакции клетки, Л., 1968.
3. Ганиткевич Я. В. Влияние желчи и ее основных составных частей на Н-холинореактивные системы скелетных мышц.— Бюлл. exper. биол. и мед., 1964, 57, 8, 78—82.
4. Ганиткевич Я. В. Поверхностно активные вещества организма и их изменения при нарушении желчевыделения.— Физиология и патология пищеварения, Докл. научн. конф., Львов, 1965, 41—44.
5. Ганиткевич Я. В. Влияние желчи и ее составных частей на М-холинореактивные системы гладких мышц.— Бюлл. exper. биол. и мед., 1966, 9, 66—69.
6. Ганиткевич Я. В. К методике определения поверхностно активных веществ в медико-биологических исследованиях.— Лабораторное дело, 1967, 1, 27—29.
7. Ганиткевич Я. В. Значение желчи для деятельности нервной системы.— В сб.: Материалы IX Всес. совещания по физиол. пищеварения, Тез. докл. Л., 1967, 1, 58—59.
8. Ганиткевич Я. В. О поверхностно активных веществах внутренней среды организма.— В сб.: Материалы VIII съезда Укр. физиол. об-ва, Львов, 1968, 94—95.
9. Ганиткевич Я. В. Поверхностно активные свойства секретов и экстрактов пищеварительных желез.— В сб.: Материалы докл. III Укр. конф. по физиол. и патол. пищеварения, Одесса, 1969, 32—33.
10. Ганиткевич Я. В. Роль поверхностно активных веществ (ПАВ) организма в нервно-гуморальной регуляции функций.— In: XII Zjazd Polskiego Fizjologicznego Towarzystwa — Streszcz. i referaty Komunik., Olsztyn., 1972, 68—69.
11. Ганиткевич Я. В. Нові аспекти фізіології жовчовиділення.— Фізіол. журн., АН УРСР, 1975, 21, 5, 690—697.
12. Ганиткевич Я. В. Свойства тонких мономолекулярных слоев легочных сурфактантов.— Реферативная информация. Биология, Киев, 1975, IX, 7.
13. Ганиткевич Я. В. Проблема поверхностных явлений в организме и физиологической роли поверхностно активных веществ.— В кн.: Физиологическая роль ПАВ, Тез. докл. Всес. симпозиума, Черновцы, 1975, 3—5.
14. Ганиткевич Я. В. Исследование поверхностно активных свойств тканевых сурфактантов.— В кн.: Физиологическая роль поверхностно активных веществ, Тез. докл. Всес. симпозиума, Черновцы, 1975, 28—30.
15. Ганиткевич Я. В. Желчные кислоты, как факторы гомеостазу.— В кн.: Физиологическая роль поверхностно активных веществ, Черновцы, 1975, 30—32.
16. Ганиткевич Я. В. Surface Phenomena in Organism and Physiological Role of Surface Active Substances.— In: XIII Congress of the Polish Physiological Society, Abstracts of lectures and free Communication. Supplement. Gdańsk, 1975, 4—5.

17. Ганіткевич Я. В., Божескова Т. М. Зміни електричних властивостей поверхні еритроцитів під впливом деяких поверхнево активних речовин.— *Фізіол. журн. АН УРСР*, 1975, 21, 1, 84—89.
18. Ганіткевич Я. В., Байдан Л. В., Владимірова І. А. Влияние некоторых поверхностно активных веществ на синаптические потенциалы мышечных волокон.— В кн.: *Физиологическая роль поверхностно активных веществ*, Тез. докл. Всес. симпозиума, Черновцы, 1975, 9—11.
19. Ганіткевич Я. В., Гришина М. Г. К изучению роли желчи в пищеварении.— *Физиол. и патол. пищеварения*, Материалы научн. конф., Одесса—Кишинев, 1972, 13—14.
20. Ганіткевич Я. В., Гришина М. Г. До вивчення ролі поверхнево активних речовин (ПАР) організму в діяльності клітинних мембран.— В кн.: *IX з'їзд Укр. фізіол. т-ва, Тези доповідей*, Київ, 1972, 84—85.
21. Ганіткевич Я. В., Гришина М. Г. Физико-химические свойства и солюбилизирующая способность натриевых солей желчных кислот и некоторых синтетических ПАВ.— *Реферативная информация*, Биология, Киев, 1973, вып. VII, 6.
22. Ганіткевич Я. В., Гришина М. Г., Руди В. П. Солюбилизация холестерина натриевыми солями желчных и жирных кислот и другими поверхностно активными веществами.— *Реферативная информация*, Биология, Киев, IX, 1975, с. 18—19.
23. Ганіткевич Я. В., Клевець М. Ю., Белаш А. А. Зміни мембранного потенціалу секреторних клітин під впливом препаратів поверхнево активних речовин.— *Фізіол. журн. АН УРСР*, 1976, XXII, 4, с. 503—506.
24. Ганіткевич Я. В., Сандуляк Л. І., Хролинская Р. Е. Гипогликемическое действие желчных кислот и его механизмы.— *Реферативная информация*, Биология, Киев, 1974, VIII, 17—18.
25. Ганіткевич Я. В., Шкурган П. И. Исследование гемолитического действия желчных кислот и других поверхностно активных веществ.— *Реферативная информация*, Биология, Киев, 1972, вып. VI, 31.
26. Ганіткевич Я. В., Янчий Р. И. Характеристика поверхностно активных веществ кровезамещающих растворов.— *Реферативная информация*, Биология, Киев, 1973, VII, 7.
27. Глузман М. Х., Башура Г. С., Цагарейшвили Г. В. Поверхностно активные вещества и их применение в фармации, Тбилиси, 1972.
28. Гришина М. Г. Солюбилизация холестерина поверхностно активными веществами организма, синтетическими ПАВ и их смесями.— В кн.: *Физиологическая роль поверхностно активных веществ*, Тез. докладов Всес. симпозиума, Черновцы, 1975, 35—36.
29. Действие физиологически активных соединений на биологические мембраны, М., 1974.
30. Измайлова В. Н., Ребиндер П. А. Структурообразование в белковых системах, М., 1974.
31. Кірсенко О. В., Демченко П. О., Вавілова Г. Л., Ярошенко Н. А., Кравцов О. Вивчення взаємодії поверхнево активних речовин із мембранними структурами мозку та їх Mg^{2+} , Na^{+} , K^{+} -АТФазною активністю.— *Укр. біохім. журн.*, 1974, 46, 3, 300.
32. Мономолекулярные слои, М., 1956.
33. Мурачев В. Б., Маргаритова М. Ф., Ганіткевич Я. В. О физиологическом действии катионоактивного полиэмульгатора.— В кн.: *Физиологическая роль поверхностно активных веществ*, Тез. докл. Всес. симпозиума, Черновцы, 1975, 73.
34. Овчинников Ю. А., Иванов В. Р., Шкроб А. М. Мембрано-активные комплексоны, М., 1974.
35. Остапович М. В., Пендерецкая А. Г., Черненко Л. И. Сравнительная характеристика физиологического действия подкормок молодых крыс поверхностно активными веществами.— В кн.: *Физиологическая роль поверхностно активных веществ*, Тез. докл. Всес. симпозиума, Черновцы, 1975, 77—78.
36. Сало Д. П., Овчаренко Ф. Д., Круглицкий Н. Н. Высокодисперсные минералы в фармации и медицине, Киев, 1969.
37. Прянишникова Н. Т. Влияние анестезирующих веществ на мономолекулярные слои липидов нервной ткани.— *Фармакол. и токсикол.*, 1970, 33, 2, 178.
38. Сахаров Ю. И. О гигиенической оценке синтетических поверхностно активных веществ.— *Вопросы питания*, 1974, 1, 64—69.
39. Уголев А. М. Мембранное пищеварение, Л., 1972.
40. Хролинская Р. Е. К вопросу о влиянии поверхностно активных веществ на эндокринные железы.— В кн.: *Физиологическая роль поверхностно активных веществ*, Тез. докл. Всес. симпозиума, Черновцы, 1975, 110—111.
41. Хролинская Р. Е. Изменение проницаемости биологических мембран под действием поверхностно активных веществ.— В кн.: *Физиологическая роль поверхностно активных веществ*, Тез. докл. Всес. симпозиума, Черновцы, 1975, 111—112.

42. Шевчук И. А., Сандуляк Л. И. Морфофизиологические исследования поверхностных клеточных мембран и влияние некоторых поверхностно активных веществ.— В кн.: Физиологическая роль поверхностно активных веществ, Тез. докл. Всес. симпозиума, Черновцы, 1975, 117—118.
43. Bayliss N. Interfacial forces and phenomena in Physiology, London, 1923.
44. Biological Horizons in Surface Science, New-Orlean, 1973.
45. Du Nouy L., Surface equilibria of biological and organic colloids, New-York, 1926.
46. Herčik F. Oberflächenspannung in der Biologie und Medizin, Dresden, 1934.
47. Mc Bain M. E., Hutchinson E. Solubilization and related phenomena, New-York, 1955.
48. Traube I. Die Theorie des Oberflächendrucks und ihre Bedeutung für die Physiologie, 1910.
49. Trigg D. J. Some Aspects of the Role of Lipids in Lipid-Protein Interactions and Cell Membrane Structure and Function.— In: Recent Progress in Surface Science, New-York, — London, 1970, 3, 273—290.
50. Brierley G. P., Jurkowitz M., Merola A. J., Scott K. M. Ion Transport by Heart Mitochondria. XXV Activation of Energy—Linked K^+ Uptake by Nonionic Detergents.— Arch. Bioch., a. Biophys., 1972, 152, 2, 744—754.

Кафедра фізіології людини
і тварин Чернівецького університету

Надійшла до редакції
28.I 1976 р.