

УДК 612.453.018:612.82:612.432/434

В. П. Комиссаренко, В. И. Кравченко

ПОГЛОЩЕНИЕ И РЕЦЕПЦИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ НЕРВНОЙ И ГИПОФИЗАРНОЙ ТКАНЯМИ И ИХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Первые сведения о поглощении кортикостероидов структурами мозга содержатся в работах, в которых изучали распределение этих гормонов в тканях. Среди различных органов мозг характеризуется, пожалуй, наименьшим поглощением меченых гормонов — кортизола и кортикостерона [4, 15, 16, 73]. Исследования с помощью метода автордиографии, в которых производились сагиттальные срезы вдоль всего тела животных, показали незначительное поглощение H^3 -кортизола в тканях мозга с некоторым преобладанием в гипофизе [36].

Максимальное количество C^{14} -кортизола обнаруживалось в мозге сразу после внутривенной инъекции гормона и составляло 0,09% от вводимого количества, а отношение максимальной радиоактивности в мозге и тканевой в плазме — 0,032. Вслед за снижением содержания меченого гормона в плазме происходило его уменьшение в мозге [73]. Хотя распределение глюкокортикоидов в тканях в большинстве случаев изучали на интактных животных, у которых структуры, поглощающие глюкокортикоиды, заполнены эндогенным гормоном, эти работы показали, что кортикостероиды довольно быстро поступают из плазмы в мозг и выводятся из него. На основании этого можно было сделать вывод, что обнаруженные изменения являются либо следствием обратного поступления гормона в кровь, либо его метаболизма. Учитывая низкую обменяемость кортикостероидов в мозге [14, 83], параллелизм между содержанием их в мозговой ткани и плазме [20, 21], следует признать вероятным первое предположение.

Характерно, что распределение H^3 -кортикостерона и половых стероидов различно. Через 2 ч после системного применения H^3 -кортикостерона у адреналэктомированных крыс только в гиппокампе наблюдалась более высокая радиоактивность, чем в крови. При этом большая часть радиоактивности была обусловлена неизмененным кортикостероном. Концентрация радиоактивности в гипоталамусе, коре мозга и других областях была намного ниже, чем в гиппокампе [56]. Автордиографические исследования подтвердили аккумуляцию меченых кортикостероидов гиппокампальной областью крыс.

Значительное накопление меченого кортикостерона в области гиппокампа отмечалось и у других видов животных. У обезьян распределение активности, рассчитанное на единицу ДНК в ядрах клеток, было следующим: гиппокамп > перегородка мозга > миндалина > гипоталамус > средний мозг > передняя доля гипофиза. Характер поглощения меченого кортизола и кортикостерона различными участками мозга был одинаков, хотя уровень его отличался [32]. У уток после внутривенного введения меченого кортикостерона или прогестерона наблюдалась преимущественная локализация метки в перегородке мозга, гиппокампе, гиперстриатуме, септomezенцефальном и квинтофронтальном трактах. В нейронах гипоталамуса и других отделов мозга включение стероидов было очень низким. Высокое содержание метки, однако, ниже, чем в высших отделах центральной нервной системы, обнаруживалось в гипофизе [75]. У собак наибольшее содержание меченого H^3 -кортизола выявлялось в гипоталамических ядрах [25], а у морских свинок — в гипофизе [17].

Исследования с помощью клеточного фракционирования показали наличие двух растворимых фракций цитозольного и клеточного ядерного связывания в гиппокампальной, гипоталамо-преоптической области или цельном мозге [57]. Наивысшее связывание H^3 -кортикостерона в мозге крыс обнаружено в гиппокампе. Авторадиографические исследования подтвердили высокую концентрацию связывающих участков для H^3 -кортикостерона в нейронах гиппокампа, перегородке, миндалинах и показали, что местонахождение гормона в субклеточных фракциях зависит от длительности экспозиции H^3 -кортикостерона в организме. Через 15 мин он локализовался в основном в цитоплазме, через 30 мин — в цитоплазме и ядрах, при большей экспозиции отмечалось его преобладание в ядрах [76].

В опытах с введением крысам кортикостерона выявлено его наивысшее связывание в цитозольной фракции гиппокампа. Однако, исследования *in vitro* обнаружили почти идентичную способность цитозола связывать гормон в гиппокампе, перегородке и коре мозга [87].

В настоящее время известны некоторые свойства цитозольных белков. Фракция, связывающая кортикостерон в гиппокампальной, гипоталамо-преоптической области или цитозоле всего мозга не является кортикостероид связывающим белком плазмы (транскортином), т. к. она обнаруживается в мозге после интенсивной его перфузии декстран-солевыми растворами. Кроме того, в отличие от последнего, она преципитируется протаминсульфатом [59], имеет сульфгидрильные группы, необходимые для связывания гормона [60], связывает не только кортикостерон, но и синтетические глюкокортикоиды, такие как дексаметазон и триамцинолон [23, 43, 59], при электрофорезе в полиакриламидном геле, при низкой ионной силе мигрирует более медленно [59].

При сопоставлении цитозольных белков мозга с другими рецепторными белками оказалось, что в исследованиях методом иммунодиффузии антитела к связывателю-2 — специфическому глюкокортикоидному рецептору печени давали полосу преципитации с цитозолом мозга, которая совпадала с полосой для связывателя-2 [54]. Это предполагало наличие в мозге белка, подобного связывателю-2. Однако, если связыватель-2 имеет высокое сродство к дексаметазону, то в мозге дексаметазон слабо конкурирует с меченым кортикостероном [35].

Цитозольные белки мозга обладают высоким сродством к кортикостерону ($K_{диссоц.} = 3,8 \cdot 10^{-9}$ моль) и низкой емкостью (количество мест связывания $n = 0,47$ пмоль/мг белка). Они также связывают дексаметазон, но с несколько более низким сродством и емкостью ($K_{диссоц.} = 2,5 \cdot 10^{-9}$ моль, $n = 0,24$ пмоль/мг белка) [88].

Конкурентные исследования *in vitro* с внесением нерадиоактивных стероидов показали высокую степень специфичности рецепторов. Кортикостерон, кортизол и дезоксикортикостерон связывались наиболее эффективно, в то время как эстрадиол и тестостерон почти не связывались. Учитывая глюкокортикоидную биологическую активность, следует отметить, что вопреки ожиданиям, дексаметазон не конкурирует с кортикостероном за места связывания, в то время как 11-дезоксикортизол, относительно неактивный кортикостероид, конкурировал за места связывания [35]. Связывание меченого кортикостерона тормозилось также предварительным введением крысам кортизола, кортизона или 11-дезоксикортикостерона, в то время как ни эстрадиол, ни тестостерон не оказывают заметного влияния на этот процесс [34].

Различия поведения комплекса цитозольного рецептора из ткани гиппокампа мозга крыс с кортикостероном и дексаметазоном при хроматографии на биогеле А-5 м и ионнообменнике ДЕ-52 дали возможность предполагать наличие двух очень близких популяций макромолекул, связывающих кортикостероиды [44].

В цитозоле гипофиза крыс выявлены макромолекулы двух типов, специфически связывающие глюкокортикоиды. Первый тип рецепторов по некоторым своим свойствам подобен описанным цитозольным связывающим белкам; обладал способностью связывать как кортикостерон, так и дексаметазон, осаждался при 33% насыщения сульфатом аммония. Размеры их молекул превышали размеры молекул транскортина и адсорбировались на колонках с ДНК-целлюлозой. Макромолекулы второго типа совпадали по своим размерам с молекулами плазменного транскортина, и также как тран-

скортин не проявляли сродства к дексаметазону, не осаждались при 33% насыщения сульфатом аммония, не проявляли никакого сродства к ДНК [45, 48]. В соответствии с этими данными, высказывается предположение, что первый тип белков является рецептором глюкокортикоидов, при участии которого гормоны оказывают свой эффект, второй является транскортином внутриклеточного происхождения, с помощью которого модулируется эффект глюкокортикоидов на активность гипофиза путем изменения взаимодействия стероида с рецепторами. Белки, связывающие кортикостероиды, обнаружены в цитозоле гипофиза крупного рогатого скота [92]. Рецептор связывал дексаметазон с высоким сродством ($K_{диссоц.} \sim 6 \cdot 10^{-9}$ моль и ограниченной емкостью ($n \sim 0,3$ пмоль/мг белка). За места связывания в рецепторе конкурировали немеченные дексаметазон, кортизол, кортикостерон, прогестерон ДОК и альдостерон. Рецепторный белок разрушался при нагревании до 60° при обработке этилмаленимидом или проназой, и имел коэффициент седиментации $\sim 7 S$. При повышении температуры до 20—45° комплекс рецептор-дексаметазон обратимо диссоциировал, при 2° связывание стабильно.

Связывание меченых кортикостероидов цитозольными белками мозга в значительной степени зависит от содержания эндогенных кортикостероидов. Цитозольные связывающие участки заполнены более полно при суточном пике секреции кортикостерона, чем при его спаде [87]. Исключение надпочечниковой секреции адrenaлэктомией приводило к увеличению цитозольного связывания почти в восемь раз [35, 86]. Изучение динамики изменения цитозольно-ядерного связывания в гиппокампе после удаления надпочечников показывает его возрастание через 2—6 ч, которое продолжалось до 11—12 ч. После 24 ч многие исследователи отмечают дальнейшее увеличение связывания кортикостерона [61, 69], некоторые же — его снижение [51]. Тиреоидэктомия и гипофизэктомия, которые предотвращали увеличение способности сыворотки связывать кортикостероиды после адrenaлэктомии не оказывали такого действия на связывание кортикостерона белками мозга [61].

Очищенные ядра из гиппокампа крыс содержали в пять раз большую концентрацию метки, чем миндалины и в десять раз — чем гипоталамус [59]. Значительное количество радиоактивности, извлеченной из ядер клеток, было связано с белками [58]. В меньших концентрациях, чем в гиппокампе, происходило связывание в коре мозга, гипоталамусе, среднем мозге, гипофизе и у других видов [31, 32].

Заслуживает внимания то, что H^3 -кортикостерон подобно H^3 -эстрадиолу прикрепляется к связывающим участкам без какого-либо метаболического превращения [43, 59, 95]. Связанный в ядре H^3 -кортикостерон может быть извлечен в виде высокомолекулярного комплекса с белком путем высаливания осадка изолированных ядер. Исследования со срезами гиппокампа показывают, что поглощение гормонов клеточными ядрами зависит от температуры. Связывание ядрами в пять раз выше при 25° чем при 0° С, для цельных срезов оно выше только в два раза [60].

Выявлены некоторые особенности взаимоотношений цитозольного связывания глюкокортикоидов с клеточным ядерным. Обнаружено, что H^3 -прогестерон связывается цитозольными белками и не взаимодействует с ядерными, а немеченный прогестерон, введенный животному, может тормозить клеточное ядерное связывание H^3 -кортикостерона вследствие заполнения им цитозольных связывающих участков [60].

Эти данные указывают на обязательное связывание кортикостерона цитозольным белком для его прохождения в клеточное ядро и согласуются с концепцией транслокации цитозольно-гормонального комплекса к компонентам клеточного ядра [39, 70].

При рассмотрении вопроса связывания кортикостероидов структурами мозга и специфики их действия чрезвычайно важным представляется решение проблемы, являются ли связывающие кортикостероиды ткани мозга мишенями для этих гормонов. Характерно, что ткани-мишени при контакте с соответствующим гормоном способны накапливать его против градиента концентрации и содержат механизмы, опосредующие действие гормона. В тканях, не являющихся мишенями, такие механизмы отсутствуют или в них действуют механизмы инактивации, и содержание гормона обычно невысо-

кое. На первый взгляд, ибо в них, по сравнению с гормонами, концентрация. Однако, если транскортином [66, 68] ное возражение будет ищего и реагирующего о том, что определенные кортикостероиды. Вызываем [1, 2, 5, 6, 7, 94] подтвер-

Заполнение связывающих участков приводит к зависимости связывания от концентрации гормона. Влияют на то, что полная оккупация рецепторов кортикостероидом может быть достигнута. Поэтому большинство исследований на адrenaлэктомии основано на неадекватности св-х гормональных и негормональных тканей.

Количественное исследование связывания на отдельных участках мозга предполагает, что в основе взаимодействия гормонов с рецепторами мозга лежит не только взаимодействие с рецепторами, но и взаимодействие с компонентами цитозольно-ядерного комплекса. Поэтому при увеличении концентрации гормона в сыворотке крови и в тканях мозга и в крови предполагать, что в основе рецепции этих гормонов лежит взаимодействие с компонентами цитозольно-ядерного комплекса. Отсюда следует, что рецепция гормонов является функцией не только кортикостероидов на мозг, но и взаимодействия с компонентами цитозольно-ядерного комплекса.

Значение связывания гормонов с компонентами цитозольно-ядерного комплекса для регуляции их действия на органы-мишени является предметом исследования. После длительного введения гормонов в организм наблюдается повышение уровня кортикостероидов в крови, что имеет важное значение для действия на органы-мишени. Связывание кортикостероидов с компонентами цитозольно-ядерного комплекса на возможность конкуренции с другими гормонами [51] и раскрывает возможности гипоталамической системы.

Рассмотрение процесса связывания кортикостероидов с компонентами цитозольно-ядерного комплекса и рецепции гипоталамической системы животных [11, 49] и выявление цитозольных рецепторов гормонов имеет важное значение в процессе исследования механизмов действия гормонов в тканях крыс, возрастало влияние гормонов на стрессорные факторы связывающих глюкокорти-

кое. На первый взгляд, ткани мозга по своим критериям не отвечают тканям-мишеням, ибо в них, по сравнению с концентрацией глюкокортикоидов в крови, содержание этих гормонов намного ниже, и мы не видим поступления гормона против градиента концентрации. Однако, если учесть, что значительная часть кортикостероидов крови связана транскортином [66, 68] и вести сравнение с уровнем свободного гормона, то приведенное возражение будет не столь существенным. Наличие же специфически воспринимающего и реагирующего на глюкокортикоиды рецептора в ядрах клеток свидетельствуют о том, что определенные отделы мозга являются своеобразными мишенями для глюкокортикоидов. Вызываемые же этими гормонами эффекты со стороны нервной ткани [1, 2, 5, 6, 7, 94] подтверждают данное предположение.

Заполнение связывающих участков эндогенными гормонами и вытекающая отсюда зависимость связывания меченого кортикостерона от уровня их в организме, определяют то, что полная рецепторная способность белков мозга по отношению к глюкокортикоидам может быть измерена лишь при отсутствии этих гормонов в организме. Поэтому большинство исследований рецепторной способности белков мозга выполнено на адреналэктомированных животных. Этим же обстоятельством, по-видимому, объясняется неизученность связывания кортикостероидов белками мозга при различных гормональных и негормональных воздействиях.

Количественное сравнение величин связывания и поглощения кортикостероидов отдельными частками мозга показывает значительное превалирование последних. Это предполагает, что в основе накопления кортикостероидов в тканях мозга лежит не только взаимодействие с рецепторными структурами мозга, но и их растворение в субстанциях мозгового вещества. Повышение включения меченого кортикостерона в ткани мозга при увеличении вводимого его количества [73] подтверждает участие процесса растворения гормона в его аккумуляции мозгом. Учитывая большое содержание липоидных веществ в мозге и способность кортикостероидов растворяться в липидах, следует предполагать, что в основе процесса аккумуляции кортикостероидов мозгом лежат — рецепция этих гормонов цитозольными и ядерными рецепторами и растворение в липоидных веществах. Относительно значения этих процессов, можно считать, что если рецепция гормонов является ведущим моментом для осуществления эффекта кортикостероидов на мозг, то их аккумуляция в мозге, вследствие растворения, вероятно, подготавливает мозговые ткани к восприятию глюкокортикоидов.

Значение связывания кортикостероидов белками в процессах гипоталамо-гипофизарной регуляции их продукции привлекает внимание исследователей с момента выявления плазменного связывания этих гормонов транскортином. Обнаружено, что если после длительного введения АКТГ крысам, потерявшим способность отвечать на стрессовое воздействие, инъекцировали транскортин, то на введение формалина развивалось повышение уровня кортикостерона в плазме. Эти и другие данные [10, 40] показывают важное значение плазменного связывания кортикостероидов белками в процессах их действия на органы-мишени и центральной регуляции их образования. Сопоставление связывания кортикостероидов транскортином и аккумуляции их гиппокампом указывает на возможность конкуренции между внеклеточным и внутриклеточным связыванием [51] и раскрывает возможный механизм участия транскортина в регуляции гипоталамо-гипофизарной системы.

Рассмотрение процессов регуляции выделения АКТГ и, в связи с этим, образования кортикостероидов представляется особенно интересным с точки зрения обнаруженной аккумуляции и рецепции этих гормонов структурами мозга. Несовершенство регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на ранних этапах онтогенеза животных [11, 49] и выявленное у новорожденных крыс довольно малое содержание цитозольных рецепторов глюкокортикоидов во всех областях мозга предполагают их важное значение в процессах этой регуляции. К 32 дню жизни количество рецепторов в тканях крыс возрастало в два-три раза, достигая максимума, к этому времени устанавливалась адекватная реакция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на стрессорные факторы [69]. У стареющих крыс (24—26 мес) количество участков, связывающих глюкокортикоиды в нейронах роговицы головного мозга, существенно

уменьшается, по мнению авторов, это приводит к снижению чувствительности к глюкокортикоидам в процессе старения [77].

В регуляции гипоталамико-надпочечниковой системы доказано участие различных отделов мозга: гипоталамуса [24, 41, 71, 80, 84, 91], миндалин [12, 28], перегородки [81, 82, 90], гиппокампа и др. [8, 49, 65, 78]. Обнаружение в этих отделах цитозольных белков, избирательно связывающих кортикостероиды и реагирующих на изменение уровня циркулирующих гормонов, сопоставимо с предположением, что связывание гормона белками мозга является регулирующим фактором в отрицательной обратной системе регуляции выделения АКТГ. Наивысшее связывание обнаружено в гиппокампе, что указывает на его особую роль в регуляции.

Однако, повышенное или сниженное связывание кортикостерона определенной областью мозга еще не является доказательством ее доминирующей роли в контроле гипоталамико-гипофизарно-надпочечниковой функции, т. к. накопление кортикостерона может быть отражением особой чувствительности структуры мозга к действию гормона, проявляющейся изменением сугубо обменных процессов в данном участке без включения регуляторных систем. В то же время незначительное поступление гормона в особо чувствительные элементы может включать контролирующие системы.

Поэтому важно физиологическое сопоставление между содержанием связанных в структурах мозга кортикостероидов и функционированием всей системы. Такие исследования, выполненные с введением крысам различных количеств кортикостероидов и определением их связывания в гиппокампе и секреции АКТГ аденогипофизом подтвердили значение гиппокампального связывания стероидов в регуляции АКТГ [79]. Эти результаты привлекают особое внимание в связи с другими данными об участии гиппокампа в контроле секреции кортикостероидов [22, 47, 65].

Отношение процессов связывания кортикостероидов структурами гиппокампа, миндалин, перегородки, некоторых гипоталамических образований к другим функциям лимбической системы: регуляции висцеральной и вегетативной деятельности [46, 63], формированию эмоционального поведения [42, 72], участие в механизмах памяти [67], восприятие обоняния [18], торможение переднего мозга [33], противодействие активности восходящей ретикулярной формации и коры [29] еще не изучено. В последнее время все более выясняется значение глюкокортикоидов в поведенческих реакциях [93]. Дальнейшие исследования в этом направлении позволяют более полно представить целостность нервно-гуморальных регуляций в организме.

Литература

1. Банищев В. М., Столяров Г. В. Психические изменения, вызванные кортизоном и АКТГ.— Ж. невропатол. и психиатрии, 1958, 58, № 10, с. 1269—1274.
2. Баранов В. Г. Болезни эндокринной системы и обмена веществ.— Л.: Медгиз, 1955.— 300 с.
3. Борисова Л. Я., Симановский Л. Н. Содержание кортикостерона в различных тканях в процессе адаптации к гипоксии.— Физиол. журн. СССР, 1971, 57, № 12, с. 1817—1819.
4. Држевецкая А. А., и др. Гипоталамическая регуляция гипофизарно-надпочечниковой системы на разных стадиях постнатального онтогенеза.— В кн.: Новые исследования по возрастной физиологии. М., 1975, с. 48—51.
5. Комиссаренко В. П. Гормоны и головной мозг.— В кн.: Гормоны и головной мозг. К.: Наукова думка, 1968, с. 5—13.
6. Малышенко Н. М. Действие кортикостероидов на гипоталамо-ретикуло-лимбические образования головного мозга.— Успехи физиол. наук, 1976, 7, № 2, с. 88—115.
7. Митюшов М. И. и др. Гормоны коры надпочечников и центральная нервная система.— Л.: Наука, 1970.— 160 с.
8. Центральная регуляция функций эндокринных желез.— М.: Медицина, 1971.— 215 с.
9. Эскин И. А. Возрастные особенности реакции гипофиза и коры надпочечников на состояние напряжения (стресс).— В кн.: Регуляция вегетативн. и анималн. функций в онтогенезе. М.— Л.: Наука, 1966, с. 71—80.
10. Acs Z., Stark E. The role of transcortin in the regulation of corticotropin secretion.— Endocrinology, 1973, 56, N 2, p. 317—318.
11. Alexandrova M., Macho L. Plasma corticosterone during postnatal ontogenesis in

12. rats: comparison of 68, N 1, p. 66—73.
12. Allen J. P., Allen J. P. rat.— Neuroendocrinol.
13. Anderson N., Frane ne receptor.— Endocr.
14. Axelrod L. R. Cort. Int. Congr., Hambur
15. Bellamy B. D., Phi rat tissues.— J. Bioc
16. Bottoms G., Toetsch brain, thymus, hear N 2, p. 662—665.
17. Bottoms G., Stiith A pigs after ^3H -hydro p. 1133—1136.
18. Broca P. Цит. по: Ж
19. Brooksbank B. W., Estimation of cortico or disease.— Psychol.
20. Butte J. C., Kakihan brain.— J. Endocrinol
21. Carroll B. J., Heath 1975, 97, N 2, p. 290
22. Casady R. L., Taylor corticosteroid levels 1976, 20, N 1, p. 68—7
23. Chytil F., Toft D. Cor 19, N 12, p. 2877—2880
24. Davidson G., Jones L. in «basal» and «stress corticoid implantation.
25. Eik-Nes K. B., Brizze (1,2- ^3H)-cortisol intra
26. Eisenfeld A. J., Axelrod and Exper. Therapeutics
27. Eisenfeld A. J. Character. Anat. Neuroendocrin
28. Ellendorff F., Macleod natal hormone exposure
29. Endroczi E., Lissak R. in the activation and i
30. Gerlach J., McEwen B. of hippocampus with co
31. Gerlach J., McEwen B. 56th annual meeting. At
32. Gerlach J., McEwen B. pituitary retain radioa
33. Grasty E., Lissak K. Brain Res., 1976, 103, N 3, p. 409—430
34. Grosser B., Stevens W. sol.— J. Neurochem. 1971
35. Grosser B., Stevens W. from rat brain cytosol.—
36. Hanngren A., Hansson with ^{14}C -cortison and ^{14}C
37. Henkin R. e. a. Presence nervous system of the ca
38. Kakihana R., Blum S. response in mice plasm
39. Karlson P. Genaktivierun phys. Kl., 1975, N 11, p. 14
40. Keller N., Richardson U. corticosteroids: in vivo in

- rats: comparison of protein-binding and fluorometric method.—*Endocrinologie*, 1976, 68, N 1, p. 66—73.
12. Allen J. P., Allen C. F. Amygdalar participation in tonic ACTH secretion in the rat.—*Neuroendocrinology*, 1975, 19, N 2, p. 115—125.
 13. Anderson N., Franestil D. Corticoid receptors in rat brain: evidence for an aldosterone receptor.—*Endocrinology*, 1976, 98, N 3, p. 676—684.
 14. Axelrod L. R. Corticosteroid metabolism in the brain.—*Hormon. steroids Proc. 3-rd Int. Congr.*, Hamburg, 1970, Amsterdam, 1971, p. 774—783.
 15. Bellamy B. D., Phillips J. G., Chester I. J., Ruth A. L. The uptake of cortisol by rat tissues.—*J. Biochem.*, 1962, 85, N 3, p. 537—545.
 16. Bottoms G., Toetsch D. Subcellular distribution of the (³H)corticosterone fraction in brain, thymus, heart, and liver of the rat.—*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1967, 124, N 2, p. 662—665.
 17. Bottoms G., Stith R., Burger R. Distribution of radioactivity in different tissues of pigs after ³H-hydrocortisone injection.—*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1969, 132, p. 1133—1136.
 18. Broca P. Цит. по: Аликметс Л. Функциональное значение и фармакология лимбической системы.—*Ж. невропатол. и психиатрии*, 1964, 64, № 8, с. 1241—1248.
 19. Brooksbank B. W., Brammall M. A., Cunningham A. E., Shaw D. M., Camps F. E. Estimation of corticosteroids in human cerebral cortex after death by suicide, accident, or disease.—*Psychol. Med.*, 1972, 2, N 1, p. 56—65.
 20. Butte J. C., Kakihana R., Noble E. Circadian rhythm of corticosterone levels in rat brain.—*J. Endocrinology*, 1976, 68, N 2, p. 235—239.
 21. Carroll B. J., Heath B., Garrett D. Corticosteroids in brain tissue.—*Endocrinology*, 1975, 97, N 2, p. 290—300.
 22. Casady R. L., Taylor A. N. Effect of electrical stimulation of the hippocampus upon corticosteroid levels in the freelybehaving, non-stressed rat.—*Neuroendocrinology*, 1976, 20, N 1, p. 68—78.
 23. Chytil F., Toft D. Corticoid binding component in rat brain.—*J. Neurochemistry*, 1972, 19, N 12, p. 2877—2880.
 24. Davidson G., Jones L., Levine S. Feedback regulation of adrenocorticotropin secretion in «basal» and «stress» conditions: acute and chronic effects of intrahypothalamic corticoid implantation.—*Endocrinology*, 1968, 86, N 4, p. 655—664.
 25. Eik-Nes K. B., Brizzee K. R. Concentration of tritium in brain tissue of dogs given (1,2-³H)-cortisol intravenously.—*Biochim. Biophys. Acta*, 1965, 97, p. 320—333.
 26. Eisenfeld A. J., Axelrod J. Selectivity of estrogen distribution in tissues.—*J. Pharm. and Exper. Therapeutics*, 1965, 150, p. 469—475.
 27. Eisenfeld A. J. Characteristics of steroid hormone receptors in brain and pituitary.—*Anatom. Neuroendocrinol. Basel* e. a. 1974, p. 52—61.
 28. Ellendorff F., Macleod N., Dyer R. Amygdala—hypothalamic transmission after neonatal hormone exposure:—*Pflüger. Arch.*, 1976, 362, Suppl., p. 38.
 29. Endroczi E., Lissak R. The role of the mesencephalon, diencephalon and archicortex in the activation and inhibition of the pituitary—adrenocortical system.—*Acta physiol. Sci. Hung.*, 1960, 17, p. 39—55.
 30. Gerlach J., McEwen B. Rat brain binds adrenal steroid hormone: radioautography of hippocampus with corticosterone.—*Science*, 1972, 175, N 4026, p. 1133—1136.
 31. Gerlach J., McEwen B., Pfaff D., Ferin M., et al. Program of the endocrine society 56th annual meeting. Atlanta, Ga, 1974, abstract N 370.
 32. Gerlach J., McEwen B., Pfaff D., et al. Gells in regions of rhesus monkey brain and pituitary retain radioactive estradiol, corticosterone and cortisol differentially.—*Brain Res.*, 1976, 103, N 3, p. 603—612.
 33. Grastyan E., Lissak K., Madarasz I., Donhajfer H. Hippocampal electrical activity during the development of conditioned reflexes.—*Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1959, 11, N 3, p. 409—430.
 34. Grosser B., Stevens W., Bruenger F., Reed D. Corticosterone binding by rat brain cytosol.—*J. Neurochem.* 1971, 18, N 9, p. 1725—1732.
 35. Grosser B., Stevens W., Reed D. Properties of corticosterone-binding macromolecules from rat brain cytosol.—*Brain Res.*, 1973, 57, p. 387—395.
 36. Hanngren A., Hansson E., Sjostrand S. et al. Autoradiographic distribution studies with ¹⁴C-cortison and ¹⁴C-cortisol.—*Acta endocrin. (Kbh.)*, 1964, 47, p. 95—104.
 37. Henkin R. e. a. Presence of corticosterone and cortisol in the central and peripheral nervous system of the cat.—*Endocrinology*, 1968, 82, N 5, p. 1058—1061.
 38. Kakihana R., Blum S., Kessler S. Developmental study of pituitary-adrenocortical response in mice plasma and brain corticosterone determination after histamine stress.—*J. Endocrinology*, 1974, 60, p. 353—358.
 39. Karlson P. Genaktivierung durch hormone.—*Nachr. Akad. Wiss. Gottingen. II Math.-phys. Kl.*, 1975, N 11, p. 141—149.
 40. Keller N., Richardson U., Yates F. Protein binding and the biological activity of corticosteroids: in vivo induction of hepatic and pancreatic alanine aminotransferases.

- by corticosteroids in normal and estrogen-treated rats.—*Endocrinology*, 1969, 84, N 1, p. 49—62.
41. Kendall J., Grimm Y., Shimshak G. Relation of cerebrospinal fluid circulation to the ACTH-Suppressing effects of corticosteroid implants in the rat brain.—*Endocrinology*, 1969, 85, N 2, p. 200—209.
 42. King F. Effects of septal and amygdaloid lesions on emotional behavior and conditioned avoidance responses in the rat.—*J. nerv. ment. Dis.*, 1958, 126, N 1, p. 57—63.
 43. De Kloet H. R., Wallach G., McEwen B. Differences in corticosterone and dexamethasone binding to rat brain and pituitary.—*Endocrinology*, 1975, 96, N 3, p. 598—609.
 44. De Kloet E. R., McEwen B. S. Differences between cytosol receptor complexes with corticosterone and dexamethasone in hippocampal tissue from rat brain.—*Biochim. et biophys. acta*, 1976, 421, N 1, p. 124—132.
 45. De Kloet E. R., McEwen B. S. A putative glucocorticoid receptor and a transcortin-like macromolecule in pituitary cytosol.—*Biochim. et biophys. acta*, 1976, 421, N 1, p. 115—123.
 46. Klüver H. Brain mechanisms and behavior with special reference to rhinencephalon.—*J. Lancet*, 1952, 72, p. 567—574.
 47. Knizley H. The hippocampus and septal area as primary target sites for corticosterone.—*J. Neurochem.*, 1972, 19, N 12, p. 2737—2745.
 48. Koch B., Lutz B., Briaud B., Mialhe C. Sex difference in glucocorticoid binding to the adenohypophysis.—*Hormone and Metab. Res.*, 1976, 8, N 5, p. 402.
 49. Lanier L., Van Hartesveldt C., Weis B., Isaacson R. Effects of differential hippocampal damage upon rhythmic and stress-induced corticosterone secretion in the rat.—*Neuroendocrinology*, 1975, 18, N 2, p. 154—160.
 50. Lassman M., Murbow P. Deficiency of deoxycorticosterone binding protein in the hypothalamus of rats resistant to deoxycorticosterone induced hypertension.—*Endocrinology*, 1974, 95, N 6, p. 1541—1546.
 51. Lemaire I., Dupont A., Bastarache E., Labrie F., Fortier C. Some characteristics of corticosterone uptake by the dorsal hippocampus and the adenohypophysis in the rat.—*Can. J. Physiol. and Pharmacol.*, 1974, 52, N 3, p. 451—457.
 52. Leavitt W., Friend J., Robinson J. Estradiol: specific binding by pituitary nuclear fraction in vitro.—*Science*, 1969, 165, p. 496—498.
 53. Lengvari I., Liposits Zs. Diurnal changes in endogenous corticosterone content of some brain regions of rats.—*Brain Res.*, 1977, 124, N 3, p. 571—575.
 54. Litwack G., Filler R., Rosenfield S., Lichtash N., Wishman C., Singer S. Liver cytosol corticosteroid binder E 11, a hormone receptor.—*J. biol. Chem.*, 1973, 248, p. 7481—7486.
 55. McEwen B., Weiss J., Schwartz L. Selective retention of corticosterone by limbic structures in rat brain.—*Nature (Engl.)*, 1968, 220, N 5170, p. 911—912.
 56. McEwen B., Weiss J., Schwartz L. Uptake of corticosterone by rat brain and its concentration by certain limbic structures. *Brain Res.*, 1969, 16, N 2, p. 227—241.
 57. McEwen B., Weiss J., Schwartz L. Retention of corticosterone by cell nuclei from brain regions of adrenalectomized rats.—*Brain Res.*, 1970, 17, N 3, p. 471—482.
 58. McEwen B., Plapinger L. Association of ³H-corticosterone-1,2 with macromolecules extracted from brain cell nuclei.—*Nature, Lond.*, 1970, 226, p. 263—265.
 59. McEwen B., Magnus C., Wallach G. Soluble corticosterone-binding macromolecules extracted from rat brain.—*Endocrinology*, 1972, 90, N 1, p. 217—226.
 60. McEwen B., Wallach G. Corticosterone binding to hippocampus: nuclear and cytosol binding in vitro.—*Brain Res.*, 1973, 57, N 2, p. 373—386.
 61. McEwen B., Wallach G., Magnus C. Corticosterone binding to hippocampus immediate and delayed influences of the absence of adrenal secretion.—*Brain Res.*, 1974, 70, N 2, p. 321—334.
 62. McEwen B., Kloet R., Wallach G. Interactions in vivo and in vitro of corticoid and progesterone with cell nuclei and soluble macromolecules from rat brain regions and pituitary.—*Brain Res.*, 1976, 105, N 1, p. 129—136.
 63. Maclean P. D. Psychosomatic disease and «visceral brain», recent developments bearing on Papez theory of emotion.—*Psychosom. Med.*, 1949, 11, p. 338—353.
 64. Maclusky N., Turner B., McEwen B. Corticosteroid binding in rat brain and pituitary cytosols: resolution of multiple binding components by polyacrylamide gel based isoelectric focusing.—*Brain Res.*, 1977, 130, N 3, p. 564—571.
 65. McYowan-Sass B., Timiras P. The hippocampus and hormonal cyclicity.—*Hippocampus*. New York—London, 1975, p. 355—374.
 66. Mills I. Protein-binding of adrenocortical hormones.—In: *Adrenal Cortex*. London, 1961, p. 47—55.
 67. Milner B., Penfield W. The effect of hippocampal lesions on recent memory.—*Tr. Am. Neur. Ass.*, 1956, 82, p. 42—48.
 68. De Moor P., Heirwegh K., Heremans J., Declercq-Raskin M. Protein binding of corticoids studied by gel filtration.—*J. Clin. Invest.*, 1962, 41, N 4, p. 816—827.

69. Olpe H. R., McEwen B. S. Glucocorticoid and pituitary: ontogenetic changes.—*Endocrinology*, 1975, 96, N 1, p. 121—128.
70. O'Malley B., Means A. F. Effects of corticosterone on the development of the rat.—*Endocrinology*, 1974, 183, p. 610—620.
71. Palkovits M., Makara G., Szentpeteri S. Effect of corticosterone on the response to adrenocortical response to stress.—*Endocrinology*, 1975, 96, N 3, p. 280—288.
72. Papez J. W. Visceral brain, its functions.—*Dis.*, 1958, 126, N 1, p. 40—56.
73. Peterson N., Chaikoff I. Uptake of corticosterone by the rat brain.—*J. Neurochem.*, 1966, 13, N 2, p. 124—132.
74. Rees H., Stumpf W., Sar M. Corticosterone binding in rat brain and pituitary.—*Endocrinology*, 1975, 96, N 2, p. 292—300.
75. Rees H., Abel J., Jr., Haak J. Corticosterone binding in the brain of the rat (*Anas platyrhynchos*).—*Endocrinology*, 1975, 96, N 2, p. 292—300.
76. Rees H., Grosser B., Stevens W. Corticosterone binding in the brain of the rat.—*Endocrinology*, 1975, 96, N 2, p. 293—300.
77. Roth G. Reduced glucocorticoid binding in the brain of rats.—*Brain Res.*, 1975, 97, N 1, p. 1—10.
78. Rotsztein W., Blaudet A., Robitaille R. Lesions on the circadian rhythm of corticosterone binding by the receptor following infusion of corticosterone.—*Endocrinology*, 1975, 97, N 1, p. 1—10.
79. Rotsztein W., Normand M., LaPlante E. Corticosterone binding by the receptor following infusion of corticosterone.—*Endocrinology*, 1975, 97, N 1, p. 1—10.
80. Saffran M., Schally A., Ben-Ner D. Corticosterone binding by the receptor in the adenohypophysis by a neuropeptide.—*Endocrinology*, 1975, 97, N 1, p. 1—10.
81. Seggie J., Uhler I., Brown G. Corticosterone binding in the rat.—*Neuroendocrinology*, 1975, 97, N 1, p. 1—10.
82. Seggie J., Shaw B., Uhler I., Brown G. Corticosterone binding in normal, sham-operated and adrenalectomized rats.—*Endocrinology*, 1975, 97, N 1, p. 1—10.
83. Sholiton L. e. a. Metabolism of corticosterone.—*Metabolism*, 1965, 14, N 1, p. 1—10.
84. Slusher M., Roberts S. Fractionation of corticosterone.—*Endocrinology*, 1954, 95, N 1, p. 1—10.
85. Stark E., Acs Zs., Palkovits M. Corticosterone binding in the nervous system of the rat.—*Endocrinology*, 1975, 97, N 1, p. 1—10.
86. Stevens W., Grosser B., Reed D. Corticosterone binding in the rat.—*Endocrinology*, 1975, 97, N 1, p. 1—10.
87. Stevens W., Reed D., Erickson J. Corticosterone binding in the rat.—*Endocrinology*, 1975, 97, N 1, p. 1—10.
88. Stevens W., Reed D., Grosser B. Corticosterone binding in the rat.—*Endocrinology*, 1975, 97, N 1, p. 1—10.
89. Touchstone J., Griffin J., Kasperk D. Corticosterone binding in the rat.—*Endocrinology*, 1975, 97, N 1, p. 1—10.
90. Uhler I., Seggie J., Brown G. Corticosterone binding in the rat.—*Endocrinology*, 1975, 97, N 1, p. 1—10.
91. Vermees I., Telegdy G. The role of corticosterone in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis.—*Neurophysiol. and Behaviour*, 1975, 6, p. 25—56.
92. Watanabe H. Binding of glucocorticoids to cytosol.—*J. Steroid Biochem.*, 1977, 85, Suppl. N 214, p. 9—18.
93. Wied D. de. Pituitary adrenal axis.—*Endocrinology*, 1975, 97, N 1, p. 1—10.
94. Woodberry D., Varnadakis A. E. Corticosterone binding in the rat.—*Endocrinology*, 1975, 97, N 1, p. 1—10.
95. Zigmund R., McEwen B. Selective binding of corticosterone to brain regions of the ovariectomized rat.—*Endocrinology*, 1975, 97, N 1, p. 1—10.

Киевский институт эндокринологии и обмена веществ

84. Olpe H. R., McEwen B. S. Glucocorticoid binding to receptor-like proteins in rat brain and pituitary: ontogenetic and experimentally induced changes.— *Brain Res.*, 1976, 105, N 1, p. 121—128.
70. O'Malley B., Means A. Female steroid hormones and target cell nuclei.— *Science*, 1974, 183, p. 610—620.
71. Palkovits M., Makara G., Stark B. Hypothalamic region and pathways responsible for adrenocortical response to surgical stress in rats.— *Neuroendocrinology*, 1976, 21, N 3, p. 280—288.
72. Papez J. W. Visceral brain, its component parts and their connections.— *J. nerv. ment. Dis.*, 1958, 126, N 1, p. 40—56.
73. Peterson N., Chaikoff I. Uptake of intravenously-injected ($4\text{-}^{14}\text{C}$) cortisol by adult rat brain.— *J. Neurochem.*, 1963, 10, p. 17—23.
74. Rees H., Stumpf W., Sar M. Autoradiographic studies with H^3 -dexamethasone in the rat brain and pituitary.— *Anatom. Neuroendocrinol. Basel.* e. a. 1974, p. 262—269.
75. Rhees R., Abel J., Jr., Haak D. Uptake of tritiated steroids in the brain of the duck (*Anas platyrhynchos*). An autoradiographic study.— *Gen. and Comp. Endocrinol.*, 1972, 18, N 2, p. 292—300.
76. Rhees R., Grosser B., Stevens W. Effect of steroid competition and time on the uptake of (H^3) corticosterone in the rat brain. An autoradiographic study.— *Brain Res.*, 1975, 83, N 2, p. 293—300.
77. Roth G. Reduced glucocorticoid binding site concentration in cortical neuronal perikarya from senescent rats.— *Brain Res.*, 1976, 107, N 2, p. 345—354.
78. Rotsztein W., Blaudet A., Roberge A., Lalonde J., Fortier C. Effect of midbrain raphe lesions on the circadian rhythm of corticosterone secretion and the corticotropic response to adrenalectomy in the rat.— *Exp. Brain Res.*, 1975, 23, Suppl., p. 179.
79. Rotsztein W., Normand M., Lalonde J. Relationship between ACTH release and corticosterone binding by the receptor sites of the adenohypophysis and dorsal hippocampus following infusion of corticosterone at a constant rate in the adrenalectomized rat.— *Endocrinology*, 1975, 97, N 1, p. 223—230.
80. Saffran M., Schally A., Benety B. Stimulation of the release of corticotropin from the adenohypophysis by a neurohypophyseal factor.— *Endocrinology*, 1955, 57, N 4, p. 439—444.
81. Seggie J., Uhler I., Brown G. Adrenal stress responses following septal lesions in the rat.— *Neuroendocrinology*, 1974, 16, N 3—4, p. 225—236.
82. Seggie J., Shaw B., Uhler I., Brown G. Baseline 24-hour plasma corticosterone rhythm in normal, sham-operated and septally lesioned rats.— *Neuroendocrinology*, 1974, 15, N 1, p. 51—61.
83. Sholiton L. e. a. Metabolism of cortisol- 4-C^{14} and cortison- 4-C^{14} by rat brain homogenates.— *Metabolism*, 1965, 14, p. 1122—1127.
84. Slusher M., Roberts S. Fractionation of hypothalamic tissue for pituitary-stimulating activity.— *Endocrinology*, 1954, 55, N 3, p. 245—254.
85. Stark E., Acs Zs., Palkovits M., Polly G. Corticosteroid receptors in the central nervous system of the rat.— *Acta physiol. Acad. Sci. hung.*, 1975 (1977), 46, N 2, p. 115—124.
86. Stevens W., Grosser B., Reed D. Corticosterone-binding molecules in rat brain cytosols: regional distribution.— *Brain Res.*, 1971, 35, p. 602—607.
87. Stevens W., Reed D., Erickson S., Grosser B. The binding of corticosterone to brain proteins diurnal variation.— *Endocrinology*, 1973, 93, N 5, p. 1152—1156.
88. Stevens W., Reed D., Grosser B. Binding of natural and synthetic glucocorticoids in rat brain.— *J. Steroid Biochem.*, 1975, 6, p. 521—527.
89. Touchstone J., Griffin J., Kasparow M. Cortisol from Human nerve.— *Science*, 1963, 141, p. 1275—1281.
90. Uhler I., Seggie J., Brown G. The effect of septal lesion on the threshold of adrenal stress response.— *Neuroendocrinology*, 1974, 14, N 6, p. 351—355.
91. Vermes I., Telegdy G. The role of serotonergic transmission in the regulation of hypothalamo-pituitary-adrenal function.— *Results in Neurochem., Neuroendocrinol., Neurophysiol. and Behaviour, Neuroparmacol., Neuropathol., Cybern. Budapest, Akad. kiado.*, 1975, 6, p. 25—56.
92. Watanabe H. Binding of glucocorticoid hormones in bovine hypothalamic and pituitary cytosol.— *J. Steroid Biochem.*, 1975, 6, N 1, p. 1113—1119.
93. Wied D. de. Pituitary adrenal system hormones and behaviour.— *Acta endocrinol.*, 1977, 85, Suppl. N 214, p. 9—18.
94. Woodberry D., Varnadakis A. Effect of steroids on the central nervous system.— *Methods in Hormone Research*, 1966, 5, p. 1—10.
95. Zigmund R., McEwen B. Selective retention of oestradiol by cell nuclei in specific brain regions of the ovariectomized rat.— *J. Neurochem.*, 1970, 17, p. 889—899.

Киевский институт эндокринологии
и обмена веществ

Поступила в редакцию
25.IV 1978 г.