

В. Н. Никитин, Г. А. Нестеренко

## ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТКАНЕВОЙ РЕЦЕПЦИИ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ

Усиленная разработка проблемы специфической рецепции гормонов стала возможной благодаря дальнейшему совершенствованию технических средств и методов исследования: дифференциальное центрифугирование в градиенте плотности сахарозы, фракционирование гелем-фильтрацией, техника равновесного диализа и конкурентного замещения. Подробно описано применение этих методов [57]. Проведено исследование обмена стероидных гормонов в клеточных культурах, в том числе и их взаимодействие с клеточными рецепторами [32]; разработан метод количественного изучения поглощения гормонов тканями и создана математическая модель этого процесса [27]. Описан метод фильтрации, позволяющий количественно определять глюкокортикоид — связывающие специфические белки — рецепторы в цитоплазматических экстрактах из культуры клеток гепатомы и других тканей [52]. С другой стороны, в настоящее время возможно количественное определение концентрации некоторых стероидных гормонов с помощью специфического белкового рецептора, находящегося в цитозоле клеток стенки матки [33]. Стало возможным также определение АКТГ методом конкурентного связывания белком с использованием рецептора из нормальных надпочечников. Этот метод позволяет обнаружить АКТГ в количестве 1 нг [63].

Таким образом, в настоящее время с помощью биохимических методов достигнуты большие успехи в изучении проблемы клеточных рецепторов к стероидам. В ядрах и цитоплазме клеток тканей, чувствительных к гормонам, выявлены и охарактеризованы специальные белковые молекулы, обнаруживающие высокоспецифическое связывающее средство к эстрогенам, андрогенам, минералокортикоидам, глюкокортикоидам и прогестативным стероидам. Тканевая локализация рецепторов очевидно, ответственна за тропность гормонов. Например, глюкокортикоиды, которые не обладают выраженной тропностью действия, соответственно, имеют рецепторы практически во всех тканях: в печени [14, 60], тимocyтах [54], плаценте [64], кишечнике [29], сетчатке [53, 61], сердце [9, 18], легких [21, 22] и т. д.

На основе существующего экспериментального материала построено несколько гипотез о роли гормональных рецепторов. Среди них наиболее принятой сейчас считается гипотеза Иенсена, достаточно полно изложенная в его обзоре [31]. Эта гипо-

В настоящем кратком аспекту проблемы влияния возраста на качество жизни титаноидов в различных условиях есть, и оно очень тесным образом связано с теми, которые в свою очередь являются в, в частности, антропологической активности антропологов, 25, кломифен, ципротерон. Известно, что с возрастом действия, поэтому вопрос воспринимающие данные теоретический и практический. Что же известно в возрасте?

Исследователи исходно характеризовались и другим биохимическим состоянием тканей прямого происхождения. Для этих опытов гепатома [12], индуцируемое эстрадиолом окисление, причин изменения чувствительности тканей к различным веществам. Литвак

теза явилась результатом изучения взаимодействия эстрогенов с их рецепторами, однако многие исследователи показали справедливость её и для взаимодействия глюкокортикоидов со специфическими рецепторами [41, 52, 57]. В общих чертах эта гипотеза выглядит так: вошедшие в клетки стероиды связываются со специфическими цитоплазматическими рецепторами. После этого происходит зависимое от температуры перемещение комплекса гормон-рецептор в ядро. При этом происходит изменение белковой части комплекса гормона с рецептором, в результате чего константа седиментации комплекса изменяется от 3,8 до 5,2 S (по данным Иенсена). Превращенный комплекс приобретает способность связываться с ядрами клеток-мишеней, фиксироваться там на хроматине и стимулировать синтез РНК в этих ядрах. Возможно, что ядерный рецептор идентичен или немного отличается от субъединицы цитоплазматического рецептора. На самом деле, конформация этих рецепторов в гипернионной среде, специфичность, констагта ассоциации, чувствительность по отношению к группам SH, антигенные характеристики, тенденция к агрегации — практически идентичны, по крайней мере это справедливо для рецепторов эстрадиола [44, 47, 57]. По-видимому, как считает Розен [6], необходимо дальнейшее изучение вопроса о природе и взаимодействии рецепторов цитоплазмы и ядра клеток печени в процессе внутриклеточного транспорта кортикостероидов. Необходимо также дальнейшее совершенствование методов исследования белково-гормонального взаимодействия, так как при изучении взаимодействия гормона с рецептором возникает целый ряд проблем, затрудняющих понимание результатов эксперимента. Прежде всего уже на этапе мечения могут происходить некоторые изменения молекулы гормона, нарушающие комплексообразование его с рецептором (мечение йодом), в то же время мечение углеродом не всегда обеспечивает высокую удельную активность метки. Существует возможность связывания не с истинными рецепторами, а захват гормона нерепторными клеточными системами. Одной из существенных трудностей в изучении гормонально-репторного взаимодействия является возможность связывания гормона с системами, метаболизирующими гормон. Возможно также повреждение рецептора во время получения препарата.

В настоящем кратком обзоре будут рассмотрены работы, посвященные возрастному аспекту проблемы специфической рецепции глюкокортикоидов. Сведений о влиянии возраста на качественные и количественные характеристики рецепторов глюкокортикоидов в различных тканях мало, но и они дают возможность убедиться, что это влияние есть, и оно очень существенно. Очевидно, с состоянием циторепторов самым тесным образом связаны нейрогуморальные механизмы регуляции функций организма, которые в свою очередь тесно связаны с возрастом [1, 5, 7]. Без изучения циторепторов и, в частности, их возрастного аспекта невозможно понять механизмы биологической активности антагонистов гормонов, таких как антиэстрогены И-11100, MER-25, кломифен, ципротерон, спиролактон и др., которые могут применяться в клинике. Известно, что с возрастом изменяется чувствительность тканей к гормональным воздействиям, поэтому вопрос о том, как с возрастом изменяются рецепторные молекулы, воспринимающие данный гормональный сигнал, несомненно, представляет большой теоретический и практический интерес.

Что же известно в настоящее время о связи рецепторов стероидных гормонов с возрастом?

Исследователи исходили из посылки Стрелера и Гуссека, что старые животные могут характеризоваться измененной чувствительностью к некоторым гормональным и другим биохимическим стимулам [28]. Показано [10, 12, 13], что степень чувствительности тканей прямо пропорциональна количеству мест связывания стероидного рецептора. Для этих опытов была использована индуцируемая дексаметазоном крысиная гепатома [12], индуцируемая кортизолом тирозинаминотрансфераза [13] и индуцируемое эстрадиолом окисление глюкозы в матке [10]. Следовательно, одной из возможных причин изменения чувствительности тканей в течение онтогенеза может быть изменение способности тканей потреблять или специфически связывать гормоны и другие химические вещества. Литвак и Зингер обнаружили, что такие изменения наблюдаются в

течение раннего периода развития [56]. Печень эмбриона крысы за день до рождения поглощает 1—2% введенного кортизола —  $H^3$ , или в четыре раза меньше, чем печень взрослых животных. Растворимая же фракция клеток печени (цитозол) эмбриона крыс связывает в 11 раз меньше гормона, чем цитозол печени взрослой крысы. К концу первого дня жизни крыс поглощение и связывание кортизола уравнивается с поглощением и связыванием его у взрослых животных. В цитозоле печени взрослых крыс, получавших меченый кортизол, было обнаружено три пика связанного с белком гормона. Это соответствует трем видам белка, обладавшим разной степенью родства к стероиду. I, II и III фракции цитозола взрослых животных связывали соответственно 3—5, 4—10 и 80—90% меченого кортизола. Количество гормона, связанного I фракцией, не менялось с увеличением возраста, II фракция связывала в эмбриональном периоде 68—73%, а III—22—28% кортизола —  $H^3$ . На 16 день постнатального развития связывающая способность второй фракции начинала уменьшаться, а третьей — увеличиваться. Только после достижения возраста 1 мес устанавливалась схема связывания кортизола, сходная с наблюдаемой у взрослых животных. Таким образом, на протяжении онтогенеза в печени крыс происходит смена рецепторов глюкокортикоидных гормонов. Показано, что индуцибельность тирозинаминотрансферазы кортизолом связана прямой зависимостью с количеством стероида, ассоциированного с III видом белка, т. е. со специфическим рецептором стероида [56]. В противоположность этому другие авторы не обнаружили влияния старения на содержание фракций цитозола, связывающих кортикостерон с молекулярным весом 130 000, 95 000, 45 000 и 29 000. Концентрация же последней фракции резко уменьшалась. Эта фракция представляет собой редуказу кольца А стероидов, то есть здесь происходит связывание гормона с системой, метаболизирующей гормон [34].

Некоторые исследователи изучали возможное изменение связывания стероидов последовательно до полового созревания. Выявлена прямая зависимость между стимуляцией синтеза ДНК в слюнной железе изопротеренолом и включением его в слюнные железы *in vitro*. У старых крыс такая стимуляция увеличивается пропорционально уменьшению поглощения железой изопротеренола [50]. Эти же исследователи сделали предварительное наблюдение об увеличенной способности слюнных желез старых крыс концентрировать кортизол на единицу веса *in vitro* [51]. Это наблюдение хорошо согласуется с возрастными изменениями степени индукции кортизолом нарушения ответа ДНК на изопротеренол. Старые животные требуют меньшее количество кортизола, чем молодые, чтобы снизить синтез ДНК. Такие наблюдения также дают возможность предположить, что связывание гормона в различных чувствительных к нему тканях (тканях-мишенях) может быть функцией возраста. Действительно, есть данные об изменениях специфического связывания глюкокортикоидов печенью, жировой тканью, предстательной железой, скелетной мышцей и полушариями мозга крыс на протяжении от 2 до 25 мес. Для всех органов было характерно наличие рецепторов как с низким сродством к кортизолу  $H^3$ , так и с высоким сродством и низкой концентрацией связей. Соответствующие им константы диссоциации были порядка  $10^{-8}$ — $10^{-9}$  и  $10^{-9}$ — $10^{-10}$  моль. Рецепторы первого типа по своим свойствам были аналогичны транскортину плазмы. Связывающие белки второго типа, считает автор, были рецепторами в собственном смысле, отличными от транскортина. Концентрация рецепторов с высоким сродством к глюкокортикоидам уменьшалась с возрастом в расчете на единицу веса органа и концентрацию белка цитозола в мышцах, мозге, жировой ткани эпидидимиса. В печени и в предстательной железе концентрация указанных рецепторов увеличивалась до 13 месяцев, а затем в печени она сохранялась на постоянном уровне, а в простате уменьшалась [49]. Интересно сопоставить эти данные со сведениями о влиянии возраста на концентрацию глюкокортикоидов в органах животных. У морских свинок [17], у крыс [4] в мышцах концентрация кортикостерона с возрастом снижается, а в печени она и в старости сохраняется на высоком уровне. В работе Роса [49] было исследовано также и специфическое связывание глюкокортикоидов плазмой крови в связи с возрастом. У старых животных процент связывания глюкокортикоидов оказался выше, чем у молодых. При изучении способности поглощать и связывать  $H^3$  кортизол лимфоцитами

селезенки мышей установили, что концентрация связывающего

Обнаружено значительной и скелетными мышцами месячными [35]. Отмечено, что в крови кур [38]. Это может быть рующих в крови. В более комплексе прогестерона и дующихся на различных стадиях яйцекладов активно

При инкубации *in vitro* дей, в присутствии  $H^3$ -кортизола. В опытах с печенью, взятой в возрасте 66—80 лет, такие количества могут быть недостаточными и увеличения лизосомальной

Исследование поглощения кортизола гипоталамусом возрастает после 30 дня. Селезенка интенсивно поглощает кортизол. Этот рецептор очень близок к рецептору тестостерона в цитоплазме. Этот рецептор очень близок к рецептору тестостерона в цитоплазме

При изучении поглощения кортизола предстательной железой старых крыс связывающего

Для исследования связывания кортизола кролика изучали связывание кортизола. Обнаружено, что цитозольная фракция кролика содержит рецепторы гормонов в значительном количестве. Следовательно, фетальные рецепторы гормонов коидов [22, 23]. Эти гормоны являются поверхностно-активными фосфолипидными стероидными гормонами, участвующими в зародышевой жизни [11].

Представляется очень интересным изучение связывающего гормона на количественном уровне [20] физиологического уровня кортикостерона: печени 20-дневных крыс и взрослых крыс. Составляла соответствующие большие колебания концентрации рецепторов [20]. Эти очень интересные литературные данные [8, 9] являются причиной такого расхождения

Салгаником и сотр. [10] рецепторов глюкокортикоидов у 20-дневных эмбрионов. Показано, что в 20-дневных эмбрионах меньше  $H^3$ -гидрокортизона, чем в 20-дневных эмбрионах. Причина такого расхождения

селезенки мышей установлено, что в лимфоцитах старых мышей на 60% снижается концентрация связывающих участков [48].

Обнаружено значительное снижение поглощения прогестерона и эстрадиола маточной и скелетными мышцами *in vitro* у 49—72 месячных кроликов по сравнению с 6—13 месячными [35]. Отмечено уменьшение рецептора прогестерона в яйцееводах старых кур [38]. Это может быть обусловлено уменьшением концентрации эстрогенов, циркулирующих в крови. В более ранней работе этих же авторов при изучении связывания комплекса прогестерона и рецепторного белка с хроматином яйцееводов цыплят, находящихся на различных стадиях развития, показано, что на всех стадиях развития хроматин яйцееводов активно связывается с указанным комплексом [58].

При инкубации *in vitro* фракции цитозола, выделенной из гомогената печени людей, в присутствии  $H^3$ -кортизола происходит связывание меченого гормона белками. В опытах с печенью, взятой у людей 30—40 лет, количество  $H^3$ -кортизола, связывающегося с белками цитозола, составляло  $39,0 \pm 5\%$ , а в печени, взятой у людей в возрасте 66—80 лет, такое количество составляло лишь  $13,0 \pm 5\%$  [55]. Однако, эти эксперименты могут быть недостоверны из-за конкурентного связывания эндогенных стероидов и увеличения лизосомальной активности в посмертной печени.

Исследование поглощения 4— $C^{14}$ -кортикостерона тканями крыс в ходе постнатального онтогенеза показало, что поглощение меченого кортикостерона гипофизом и гипоталамусом возрастает в течение первых 12 дней, снижается к 22 дню и снова возрастает после 30 дня. Селезенка, почки, мышцы и печень в раннем постнатальном периоде интенсивно поглощают кортикостерон [36]. Доказано также существование рецептора тестостерона в цитоплазме переднего гипофиза самцов крыс в возрасте 40 дней. Этот рецептор очень близок, если не идентичен, рецептору тестостерона, который находится в органах-мишенях половых гормонов взрослых крыс [59].

При изучении поглощения  $H^3$ -тестостерона изолированными вентральными долями предстательной железы крыс различного возраста установлено, что предстательная железа старых крыс связывает тестостерон менее интенсивно, чем молодых [19].

Для исследования механизма действия глюкокортикоидов в развивающихся легких кролика изучали связывание глюкокортикоидов экстрактами эмбриональных легких. Обнаружено, что цитозольная фракция кроличьих легких содержит специфические рецепторы гормонов в значительно большем количестве, чем цитозольная фракция печени. Следовательно, фетальные легкие представляют собой ткань-мишень для глюкокортикоидов [22, 23]. Эти гормоны, очевидно, имеют большое значение для образования поверхностно-активных фосфолипидов легких [24]. Показано, что концентрация рецепторов стероидных гормонов в фетальных легких увеличивается между 20 и 28 днем зародышевой жизни [11].

Представляется очень важным вопрос о том, как влияет концентрация циркулирующего гормона на количественное определение общего числа рецепторов. Была выбрана [20] физиологическая модель, представляющая разные концентрации эндогенного кортикостерона: печень 19,5—21,5-дневных эмбрионов, 22-дневных эмбрионов, 6-дневных крыс и взрослых крыс. Концентрация кортикостерона в печени у этих животных составляла соответственно: 27,40; 11,91; 0,81 и 4,05 нмоль. Оказалось, что такие большие колебания концентрации кортикостерона не влияют на общее количество рецепторов [20]. Эти очень интересные сведения находятся в противоречии с другими литературными данными [8, 40, 43, 49, 56]. Однако в настоящее время трудно выяснить причину такого расхождения.

Салгаником и сотр. [3] осуществлено исследование относительного количества рецепторов глюкокортикоидов в цитоплазме и хроматине печени взрослых крыс и 19—20-дневных эмбрионов. Показано, что хроматин печени эмбрионов связывает в 10—14 раз меньше  $H^3$ -гидрокортизона, чем хроматин печени взрослых крыс. Способность хроматина связывать гормон повышается по мере роста животного, и к четвертому дню постнатального развития рецепторы хроматина связывают только в 1,6—3 раза меньше  $H^3$ -гидрокортизона, чем рецепторы хроматина, выделенного из печени взрослых крыс. Цитоплазматические рецепторы ткани печени эмбрионов связывают в 1,5 раза

меньше  $H^3$ -гидрокортизона, чем взрослые. Авторы сформулировали представление о том, что образование рецепторов в онтогенезе обеспечивает чувствительность данной ткани к действию гормонов и может быть одним из существенных факторов динамики развития [3]. С другой стороны, появление или исчезновение гормона может вызвать увеличение или уменьшение количества рецептора, что показано при исследовании механизма действия альдостерона [8, 43]. Сходные результаты получены авторами [38], по мнению которых ранним действием  $17\beta$ -эстрадиола на матку неполовозрелых крольчих является образование специфического белка-рецептора, который может служить для удерживания гормона в клетках [40]. К тому же выводу приходят и авторы, изучавшие регуляцию прогестероном содержания рецепторов эстрогена в матке [30] и альдостероном — в почках [15, 16].

Таким образом, на основании небольшого числа работ, посвященных возрастному аспекту специфической рецепции стероидов тканями, можно сделать вывод, что возраст оказывает существенное влияние на количественные, а возможно, и качественные характеристики рецепторов. Быть может, зависимость от возраста изменения связывания стероидных гормонов обусловлены изменениями на уровне цитозольных макромолекул.

Дальнейшее изучение специфической тканевой гормональной рецепции и влияния на нее возраста представляется очень важным для практического создания новых, более активных синергистов и антагонистов кортикостероидов, повышения чувствительности опухолевых клеток к отдельным гормонам и для теоретического развития проблемы старения.

### Литература

1. Држевецкая И. А., Серебрякова А. А. Возрастные особенности гипоталамической регуляции гипоталамико-надпочечниковой системы у крыс.—Пробл. эндокринолог., 1973, 19, № 6, с. 59—62.
2. Комиссаренко В. П. Ингибиторы функции коры надпочечников и значение их для эндокринологии и онкологии.—В кн.: Новое о гормонах и механизме их действия. К., 1977, с. 12—27.
3. Морозова Г. М., Сонич В. В., Салганик Р. И. Формирование в онтогенезе рецепторов глюкокортикоидных гормонов в хроматине и цитоплазме печени крыс.—Онтогенез, 1973, 4, № 2, с. 154—161.
4. Нестеренко Г. А. Вміст кортикостерону в тканинах деяких органів білих щурів різного віку.—ДАН УРСР, 1973, Б, № 2, с. 185—186.
5. Никитин В. Н. Экспериментальные подходы к продлению жизни.—В кн.: Проблемы возрастной физиологии, биохимии и биофизики. К.: Наукова думка, 1974, с. 3—17.
6. Розен В. Б., Смирнова О. В., Волчек А. Г. О комплексировании стероидных гормонов с клеточными рецепторными белками.—Проблемы эндокринологии, 1971, 17, № 5, с. 109—120.
7. Ставицкая Л. И. Гипоталамический CRF и реакция на него аденогипофиза крыс разного возраста. Молекулярные и физиологические механизмы возрастного развития. К.: Наукова думка, 1975, с. 255—260.
8. Шульга В. А., Мертвцов Н. П., Селятицкая В. Г., Колпаков М. Г., Салганик Р. И. Связывание  $H^3$ -альдостерона изолированными ядрами клеток почек и головного мозга крыс при различной интенсивности секреции альдостерона.—В кн.: Итоги научн. работ. Ин-та цитологии и генетики Сиб. отд. АН СССР, Новосибирск, 1974, с. 99—100.
9. Чазов Е. И., Голиков П. П. Стероидные рецепторные белки сердца. I. Состояние глюкокортикоидных рецепторных белков сердца при стрессе и адреналэктомии.—Кардиология, 1974, 14, № 10, с. 5—9.
10. Anderson J. N., Clark J. H., Peck J. Estrogen-induced uterine responses and growth: Relationship to receptor estrogen binding by uterine nuclei.—Endocrinology, 1975, 96, N 1, p. 160—167.
11. Ballard P. L., Baxter J., Higgins S. J., Rousseau G. G., Tomkins G. General presence of glucocorticoid receptors, in mammalian tissues.—Endocrinology, 1974, 94, N 4, p. 998—1002.
12. Baxter J. D., Harris A. W., Tomkins G. M., Cohn M. Glucocorticoid receptors in lymphoma cells in culture: relationship to glucocorticoid killing activity.—Science, 1972, 171, N 3967, p. 189—191.
13. Beato M. M., Kalimi H., Teigelson P. Interaction of glucocorticoids with rat liver nuclei.—Endocrinology, 1974, 94, N 2, p. 377—387.

14. Bellamy D., Leonard 1966, 98, p. 581—586.
15. Castles T., Williams ne.—Proc. Soc. Exptl.
16. Edelman L., Bogoroch on sodium transport.—
17. Farekas A. T. A., Hon content of peripheral 1974, 61, p. 273—276.
18. Funder J. W., Feldma binding of tritiated-de
19. Ghanatian R., Forther old rats.—Gerontologia
20. Giannopoulos G. Effect methasone receptor lev
21. Giannopoulos G., Gor molecular forms associ 246, N 8, p. 2530—2536.
22. Giannopoulos G. Gluco 248, N 11, p. 3876—3883
23. Giannopoulos G., Mula J. Biol. Chem., 1973, 248
24. Giannopoulos G., Mula Endocrinology, 1973, 73
25. Glascock R. F., Hockst by the reproductive org 72, p. 673—682.
26. Grant W. Action of st Biochemistry, 1969, 5, p.
27. Gurpide E., Stollie A. of hormones.—Karolins crinology. 3-rd Sympos January 25—27, p. 247—
28. Gussick D. D. Anomali mesinterpretation of ev Mech. Aging and Develop
29. Henning S. J., Ballard glucocorticoid in intesti N 6, p. 2073—2079.
30. Hsueh A. J. Q., Peck E. progesterone.—Endocrin
31. Jensen E. W., De Somb N 4108, p. 126—134.
32. Kai Lin Lee, Kenney F. linska symposia on Rese um. In vitro Methods in 125.
33. Korenman S. G. Measur ins.—Metabolism, 1973, 2
34. Latham K., Pinch C. E C57BL/6J male mice.—E
35. Lawson L. L., Spilman C uterus and skeletal mus p. 463—471.
36. Macho Y., Alexandrova 4—C<sup>14</sup> by rat tissues di N 3, p. 365—368.
37. Martin D. W., Rousseau of specific proteins.—Me Toxicology, 1973, part 2, p
38. Mayol R., Thayer S. A. immature rat.—Biochemi
39. Morey K. S., Litwack G. tein of rat liver cytosol.—
40. Munch A. Glucocorticoid new evidence, molecular of Biology and Medicine. I
41. O'Malley B. W. Unified h hormone action.—Metabol

14. Bellamy D., Leonard R. A. Actions of corticosteroids on proteolysis.—*Biochem. J.*, 1966, 98, p. 581—586.
15. Castles T., Williamson H. Atimulation in vivo of renal RNA synthesis by aldosterone.—*Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med.*, 1965, 119, p. 308—311.
16. Edelman L., Bogoroch R., Porter G. A. On the mechanism of action of aldosterone on sodium transport.—*Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1964, 54, p. 659—665.
17. Farekas A. T. A., Homoki J., Geller W. M. Influence of sex and age on the cortisol content of peripheral tissues and adrenal glands in the guinea pig.—*J. Endocrinol.*, 1974, 61, p. 273—276.
18. Funder J. W., Feldman D., Edelman J. Glucocorticoid receptors in rat kidney: the binding of tritiated-dexamethasone.—*Endocrinology*, 1973, 92, N 4, p. 1005—1013.
19. Ghanatian R., Fortherby K. Testosterone uptake by prostatic tissue from young and old rats.—*Gerontologia*, 1975, 21, N 4, p. 211—215.
20. Giannopoulos G. Effect of endogenous corticosterone on the determination of dexamethasone receptor levels in rat liver cytosol.—*Steroids*, 1976, 28, N 1, p. 51—66.
21. Giannopoulos G., Gorski J. Estrogen binding protein of the rat uterus. Different molecular forms associated with nuclear uptake of estradiol.—*J. Biol. Chem.*, 1971, 246, N 8, p. 2530—2536.
22. Giannopoulos G. Glucocorticoid receptors in lung. Comm. 1.—*J. Biol. Chem.*, 1973, 248, N 11, p. 3876—3883.
23. Giannopoulos G., Mulay Sh., Solomon S. Glucocorticoid receptors in lung. Comm. 2.—*J. Biol. Chem.*, 1973, 248, N 12, p. 5016—5023.
24. Giannopoulos G., Mulay G., Solomon S. Glucocorticoid receptors in rabbit fetal lung.—*Endocrinology*, 1973, 73, p. 1032—1037.
25. Glascock R. F., Hockstia W. G. Selective accumulation of tritium labelled hexoestrol by the reproductive organs of immature female goats and sheep.—*Biochem. J.*, 1959, 72, p. 673—682.
26. Grant W. Action of steroid hormones at cellular and molecular levels.—*Essays in Biochemistry*, 1969, 5, p. 1—58.
27. Gurpide E., Stollée A., Tseng L. Quantitative studies of tissue uptake and disposition of hormones.—*Karolinska Symposia on Research Methods in Reproductive Endocrinology. 3-rd Symposium. In vitro Methods in Reproductive Cell Biology. 1971, January 25—27*, p. 247—249.
28. Gussick D. D. Anomalies in the tRNA aminoacylation reaction which could lead to misinterpretation of evidence for RNA changes during development and aging.—*Mech. Aging and Develop.*, 1974, 3, N 5—6, p. 301—309.
29. Henning S. J., Ballard P. L., Kretchmer N. A study of the cytoplasmic receptors for glucocorticoid in intestine pre and postweanling rats.—*J. Biol. Chem.*, 1975, 250, N 6, p. 2073—2079.
30. Hsueh A. J. Q., Peck E. J., Clark J. H. Control of uterine estrogen receptor levels by progesterone.—*Endocrinology*, 1976, 98, N 2, p. 438—444.
31. Jensen E. W., De Sombre E. H. Estrogen receptor interaction.—*Science*, 1973, 182, N 4108, p. 126—134.
32. Kai Lin Lee, Kenney F. T. Assessment of hormone action in cultured cells.—*Karolinska symposia on Research Methods in Reproductive Endocrinology. 3-rd Symposium. In vitro Methods in Reproductive Cell Biology. 1971, January 25—27*, p. 109—125.
33. Korenman S. G. Measurement of steroid hormones using intracellular receptor proteins.—*Metabolism*, 1973, 22, N. 8, 1083—1087.
34. Latham K., Pinch C. E. Hepatic glucocorticoid binders in mature and senescent C<sub>57</sub>BL/6J male mice.—*Endocrinology*, 1976, 98, N 6, p. 1480—1489.
35. Lawson L. L., Spilman C. H., Foote R. H. An uptake of progesterone and estradiol by uterus and skeletal muscle of rabbits.—*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1972, 141, p. 463—471.
36. Macho Y., Alexandrova M., Hromadova M., Strbak V. The uptake of corticosterone 4—C<sup>14</sup> by rat tissues during the postnatal ontogenesis.—*Endocrinologie*, 1973, 61, N 3, p. 365—368.
37. Martin D. W., Rousseau G. C., Baxter J. D. Role of steroid hormones in the induction of specific proteins.—*Modern Pharmacology. Vol. 1. Guide Mol. Pharmacology—Toxicology. 1973, part 2*, p. 519—560.
38. Mayol R., Thayer S. A. Synthesis of estrogen-specific proteins in the uterus of the immature rat.—*Biochemistry*, 1970, 9, N 12, p. 2484—2489.
39. Morey K. S., Litwack G. Isolation and properties of cortisol metabolite binding protein of rat liver cytosol.—*Biochemistry*, 1969, 8, p. 4813—4821.
40. Munck A. Glucocorticoid inhibition of glucose uptake by peripheral tissues: old and new evidence, molecular mechanisms and physiological significances.—*Perspectives of Biology and Medicine. 1971, 14, N 2*, p. 265—289.
41. O'Malley B. W. Unified hypothesis for early biochemical sequence of events in steroid hormone action.—*Metabolism*, 1971, 20, N 10, p. 981—988.

42. O'Malley B. W. Mechanism of action of steroid hormones.— *New England J. Med.*, 1971, 284, N 7, p. 370—377.
43. Porter G. A. Mechanism by which spiro lactones inhibit the action of mineralocorticoids on active sodium transport.— *Hormone, Steroids, Proc. 3-rd Int. Congr. Ham-burgh*, 1970, Amsterdam 1971, p. 1016—1021.
44. Puca J. A., Nola E., Sica V., Brescani F. Uterine estrogen receptors.— *Endocrinology*, 1973, N 2, p. 394—399.
45. Robel P. Steroid hormone metabolism in responsive tissues in vitro.— *Acta endocrinol.*, 1971, 67, Suppl. 153, p. 279—299.
46. Rochefort H. Les récepteurs des hormones stéroïdes. Etat actuel de nos connaissances.— *Pathol. Biol.*, 1970, 18, N 15—17/17—18, p. 775—794.
47. Rochefort H., Baulieu E. E. New in vitro studies of oestradiol binding in castrated rat uterus.— *Endocrinology*, 1969, 84, p. 108—116.
48. Roth G. Reduced glucocorticoid responsiveness and receptor concentration in splenic leukocytes of senescent rats.— *Biochim. et biophys. acta*, 1975, 399, N 1, p. 145—156.
49. Roth G. S. Age-related changes in specific glucocorticoid binding by steroid responsive tissues of rat.— *Endocrinology*, 1974, 94, N 1, p. 82—90.
50. Roth G. S., Adehnan R. C. Possible changes in tissue sensitivity in the age-dependent stimulation of DNA synthesis in vivo.— *J. Gerontol.*, 1973, 28, p. 298—301.
51. Roth G. S., Adelman R. C. Cit. by [49].
52. Santi D. V., Sibley C. H., Perriand E. K., Tomkins G. M., Baxter J. D. A filter assay for steroid hormone receptors.— *Biochemistry*, 1973, 12, N 13, p. 2412—2416.
53. Sarkar P. K., Moscona A. A. Nuclear binding of hydrocortisone receptors in the embryonic chick retina and its relationship to glutamic synthetase induction.— *Amer. J. Zool.*, 1973, 15, N 2, p. 241—247.
54. Schaumburg B. P. Investigations on the glucocorticoid binding protein from rat thymocytes.— *Biochim. et biophys. acta*, 1972, 261, N 1, p. 219—235.
55. Singer S., Ito Horoko, Litwach G. H. H<sup>3</sup>-cortisol binding of young and old human liver cytosol proteins in vitro.— *Int. J. Biochem.* 1973, 4, N 24, p. 569—573.
56. Singer S., Litwach G. Effect of age and sex on H<sup>3</sup>-cortisol uptake, binding and metabolism in liver.— *Endocrinology*, 1971, 88, p. 1448—1455.
57. Snart R. S., Sanyal N. N., Agarwal M. K. Binding of corticosterone in rat liver.— *J. Endocrinol.*, 1970, 47, p. 149—158.
58. Spelsberg T. C., Steggles A. W., O'Malley B. Changes in chromatin composition and hormone binding during chick oviduct development.— *Biochim. et biophys. acta*, 1971, 254, N 1, p. 129—134.
59. Thiculan M. L., Mercier M. L., Samperez S., Youan P. Mise en évidence d'un récepteur spécifique de la testostérone dans le cytoplasme de l'hypophyse antérieure du rat male prépubère.— *C. r. Acad. Sci.*, 1974, D 28, N 20, p. 2569—2572.
60. de Venato T., Muldoon T. Interactions between corticosteroids and fractions of mitochondria and nuclei from normal rat liver cells.— *Exp. Cell. Res.*, 1968, 50, p. 338—348.
61. Wiggert B. O., Chader G. J. A glucocorticoid and progesterone receptor in the chick optic tectum.— *J. Neurochem.*, 1975, 24, N 3, p. 585—586.
62. Wira C. R., Rochefort H., Baulieu E. E. Evaluation of tissue steroid binding in vitro.— *Karolinska Symposia on Research Methods in Reproductive Endocrinology. 3-rd Symposium. In vitro Methods in Reproductive Cell Biology. January, 25—27, 1971*, p. 228—246.
63. Wolfson A. K., Odell W. D. A competitive protein binding assay for ACTH using normal adrenal receptor.— *Brain-Pituitary Adrenals Interrelationships*. N. Y., 1973, p. 36—46.
64. Wing M. D., Burton A. T. Studies on corticosterone receptor complexes from mouse placenta.— *Canad. J. Biochem.*, 1974, 52, N 3, p. 190—195.

Кафедра физиологии человека и животных  
и Институт биологии Харьковского университета

Поступила в редакцию  
17.VII 1978 г.

УДК 612.34:616.37

И. В. Шос

## ТЕМПЕРАТУРНА

Исследование завис-  
ведения о их механизм  
ческие явления, по-разно  
ной оценки такой зависи-  
та  $Q_{10}$ . Известно, что  $Q_{10}$   
ций — меньше 2, а физиче-  
На основании велич  
о химической природе н  
дователи прибегают к опи-  
санию чисто физико-химических  
другой [1, 6, 7].

К числу невыясненных  
деление железистыми клет-  
низма перемещения зимо-  
содержимого в просвет а-  
низкие или высокие показ-  
ывающими фрагментами по-

Для исследования эк-  
мельчали ножницами на ф-  
30 мг измельченной ткани  
твора Кребса. Одновремен-  
Кребса при 27° С. После ин-  
них амилазной активности в  
ности (в амилазных едини-  
показателями экстрюзии. Та-  
ние на экстрюзию темпера-  
термостатами с точностью

## Результаты

Инкубирование изме-  
сопровождается потерей тка-  
что свидетельствует о неин-  
мента. В 34 опытах установ-  
10° С приводит к выражен-  
лазы клетками поджелудоч-  
ставляла  $51,12 \pm 2,65$  амилаз-  
амилазы клетками поджелу-  
достигла лишь  $17,16 \pm 1,86$  а-  
амилазная активность в рас-  
ные данные указывают на  
на 10° С с температурным ко-  
О спонтанном высвобо-  
ной железы макромолекуляр-