

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 1(17)

2017 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)

Журнал зарегистрирован Министерством информации Республики Беларусь, Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 07.04.17.
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 85 экз.
Усл. печ. л. 21,48. Уч.-изд. л. 12,1.
Зак. 44.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины и
экологии человека»
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в КУП
«Редакция газеты
«Гомельская праўда»
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., доцент)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор, зам. гл. редактора),
В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беяковский
(д.м.н., профессор), Н.Г. Власова (д.б.н., доцент, научный редактор),
А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веякин (к.б.н., доцент),
В.В. Евсеенко (к.п.с.н.), С.В. Зыблева (к.м.н., отв. секретарь),
С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаев (к.м.н., доцент),
А.Н. Лызикив (д.м.н., профессор), А.В. Макарич (к.м.н., доцент),
С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), Э.А. Надыров (к.м.н., доцент),
И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент),
Э.А. Повелица (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент),
И.П. Ромашевская (к.м.н.), М.Г. Русаленко (к.м.н.), А.Е. Силин (к.б.н.),
А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), А.Н. Цуканов (к.м.н.),
Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент)

Редакционный совет

В.И. Жарко (зам. премьер-министра Республика Беларусь, Минск),
А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург),
Д.А. Базыка (д.м.н., профессор, Киев), А.П. Бирюков (д.м.н., профессор, Москва),
Е.Л. Богдан (Начальник Главного управления организации медицинской помощи Министерства здравоохранения),
Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва),
И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва), Ю.Е. Демидчик (д.м.н., член-корреспондент НАН РБ, Минск),
М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва),
К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург),
Н.Г. Кручинский (д.м.н., Минск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (Минск),
В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Ф.И. Тодуа (д.м.н., академик НАН Грузии, Тбилиси),
Н.Д. Тронько (д.м.н., профессор, Киев), В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск),
Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Е. Шевчук (к.м.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Адрес редакции 246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: mbp@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека», 2017

№ 1(17)

2017

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Обзоры и проблемные статьи

- А.М. Кравченко, Е.Г. Малаева**
Острая на хроническую печеночная недостаточность 6
- Е.Г. Попов, Г.Н. Фильченков, Т.И. Милевич, И.А. Чешик**
Физиология стероид-транспортных белков крови (обзор) 13
- А.И. Свирновский, В.В. Пасюков, Д.В. Кравченко, Н.Ф. Федуро, О.В. Сергиевич, И.Б. Тарас, Э.Л. Свирновская**
Клональная эволюция лейкозных клеток и химиорезистентность 24

Медико-биологические проблемы

- Е.Л. Богдан, А.Н. Стожаров, А.В. Рожко, И.В. Веялкин, С.Н. Никонович, П.И. Моисеев, А.Е. Океанов**
Анализ заболеваемости раком щитовидной железы в Республике Беларусь 29
- Г.Л. Бородина**
Алгоритм медицинской реабилитации пациентов с саркоидозом органов дыхания 42
- Н.Г. Власова**
Ранжирование территории радиоактивного загрязнения по плотности загрязнения, дозе облучения, соотношению доз внешнего и внутреннего облучения 50
- Н.Г. Власова, Л.А. Чунихин, Д.Н. Дроздов**
Радиационная обстановка в Республике Беларусь 58
- Е.А. Дрозд**
О факторах, оказывающих влияние на формирование дозы внутреннего облучения 64
- А.А. Морозова, Е.М. Кадукова**
Научное обоснование и приоритеты создания специализированных пищевых продуктов для диетотерапии больных сахарным диабетом 2 типа 70

Reviews and problem articles

- A. Kravchenko, E. Malaeva**
Acute on chronic liver failure 6
- E.H. Popoff, G.N. Filchenkov, T.I. Milevich, I.A. Chesnyk**
Physiology of steroid-specific transport proteins in blood (review) 13
- A. Svirnovski, V. Pasiukov, D. Kravchenko, N. Feduro, O. Sergievich, I. Taras, E. Svirnovskaya**
Clonal evolution of leukemia cells and chemoresistance 24

Medical-biological problems

- E.L. Bogdan, A.N. Stozharov, A.V. Rozhko, I.V. Veilkin, S.N. Nikonovich, A.E. Okeanov, P.I. Moiseev**
Thyroid Cancer Incidence in the Republic of Belarus 29
- H.L. Baradzina**
Algorithm of medical rehabilitation in pulmonary sarcoidosis patients 42
- N.G. Vlasova**
Ranking the radioactive contaminated territory in density of soil contamination, dose, contribution to the dose of external and internal components 50
- N.G. Vlasova, L.A. Chounikhin, D.N. Drozdov**
Radiation situation in Belarus 58
- E.A. Drozd**
The individual doses of internal exposure as a function of occupational status of population living in radioactively contaminated territories 64
- A.A. Morozova, E.M. Kadukova**
Scientific basis and priorities of the specialized food for diet therapy of patients of type 2 diabetes 70

В.В. Шибельский, Т.Я Шевчук Особенности физического развития мужчин зрелого возраста при действии неблагоприятных экологических условий	78	V. Pshybelskyi, T. Shevchuk Features anthropometric indices and physical development in men of mature age under adverse environmental conditions	
А.П. Романюк, Т.Я. Шевчук Особенности амплитудно-временных характеристик вызванных потенциалов у спортсменов во время концентрации внимания	85	A. Romaniuk, T. Shevchuk Features amplitude-time characteristics of evoked potentials in sportsmen during concentration attention	
А.Л. Чеховский Оценка радоноопасности некоторых населенных пунктов Лиозненского района	93	A.L. Chekhovskij Evaluation radon danger some settlements Liozno district	
Л.Н. Эвентова, В.С. Аверин, А.Н. Матарас, Ю.В. Висенберг Мониторинг доз внешнего облучения населения Республики Беларусь в отдалённом периоде после аварии на ЧАЭС	100	L.N. Eventova, V.S. Averin, A.N. Mataras, Yu.V. Visenberg External dose monitoring for population of Belarus in the remote period after the Chernobyl accident	

Клиническая медицина**Clinical medicine**

Р.В. Авдеев, А.С. Александров, Н.А. Бакунина, А.С. Басинский, А.Ю. Брежнев, И.Р. Газизова, А.Б. Галимова, В.В. Гарькавенко, А.М. Гетманова, В.В. Городничий, А.А. Гусаревич, Д.А. Дорофеев, П.Ч. Завадский, А.Б. Захидов, О.Г. Зверева, И.Н. Исакوف, И.Д.Каменских, У.Р. Каримов, И.В. Кондракова, А.В. Куроедов, С.Н. Ланин, Дж.Н. Ловпаче, И.А. Лоскутов, Е.В. Молчанова, З.М. Нагорнова, О.Н. Онуфрийчук, С.Ю. Петров, Ю.И. Рожко, А.В. Селезнев, А.С. Хохлова, И.В. Шапошникова, А.П. Шахалова, Р.В. Шевчук Структурно-функциональные диагностические критерии в оценке вероятности наличия подозрения на глаукому и начальной стадии глаукомы	105	R.V. Avdeev, A.S. Alexandrov, N.A. Bakunina, A.S. Basinsky, A.Yu. Brezhnev, I.R. Gazizova, A.B. Galimova, V.V. Garkavenko, A.M. Getmanova, V.V. Gorodnichy, A.A. Gusarevitch, D.A. Dorofeev, P.Ch. Zavadsky, A.B. Zakhidov, O.G. Zvereva, I.N. Isakov, I.D. Kamenskikh, U.R. Karimov, I.V. Kondrakova, A.V. Kuroyedov, S.N. Lanin, Dzh.N. Lovpache, I.A. Loskutov, E.V. Molchanova, Z.M. Nagornova, O.N. Onufriychuk, S.Yu. Petrov, Yu.I. Rozhko, A.V. Seleznev, A.S. Khohlova, I.V. Shaposhnikova, A.P. Shahalova, R.V. Shevchuk Structural and functional diagnostic criteria in assessing the probability of suspected glaucoma and the early-stage glaucoma	
Т.В. Бобр, О.М. Предко, Н.А. Бурдоленко, Е.В. Пархомович Особенности локализации и распространенность регматогенных периферических витреохориоретинальных дистрофий	118	T.V. Bobr, O.M. Predko, N.A. Burdolenko, E.V. Parhomovich Features of localization vitreochorioretinal of rhegmatogenous peripheral retinal degeneration	
А.В. Воропаева, О.В. Карпенко, А.Е. Силин, Е.В. Бредихина, В.Н. Мартинков Влияние полиморфизма генов IL-1 и IL-4 на развитие хронического гастрита и рака желудка	123	A. Voropayeva, O. Karpenko, A. Silin, E. Bredikhina, V. Martinkov Gene polymorphism influence of the IL-1 and IL-4I in the development of chronic gastritis and gastric cancer	

Л.А. Державец Информативность опухолевых маркеров для оценки степени распространения рака мочевого пузыря	128	L.A. Derzhavets Performance of tumor markers for assessing bladder cancer spread	
О.А. Иванцов, Н.Н. Усова, Т.М. Шаршакова Приверженность к лечению и ожидаемая эффективность терапии пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения инсультных стационаров г. Гомеля	135	O. A. Ivantsov, N.N. Usova, T.M. Sharshakova Adherence to the treatment and the expected effectiveness of therapy patients with stroke in the Gomel hospitals	
Н.Г. Кадочкина Сравнительная клиническая эффективность карведилола и бисопролола в лечении ишемической болезни сердца у пациентов с сахарным диабетом 2 типа	140	N.G. Kadochkina Comparative clinical efficacy of carvedilol and bisoprolol in the treatment of coronary heart disease within the patients with diabetes mellitus type 2	
Л.И. Крикунова, В.И. Киселева, Л.С. Мкртчян, Г.П. Безяева, Л.В. Панарина, Л.В. Любина, И.А. Замулаева Папилломавирусная инфекция у женщин, подвергшихся радиоактивному воздействию вследствие аварии на Чернобыльской АЭС	146	L.I. Krikunova, V.I. Kiseleva, L.S. Mkrtychyan, G.P. Bezyaeva, L.V. Panarina, L.V. Lyubina, I.A. Zamulaeva Papillomavirus infection in women exposed to radiation following the Chernobyl accident	
А.С. Подгорная Эффективность левоноргестрелсодержащей внутриматочной системы и гистерорезектоскопической абляции эндометрия в лечении аденомиоза	154	A.S. Podgornaya Efficiency of levonorgestrel-releasing intrauterine system and hysteroresectoscopic endometrial ablation in adenomyosis treatment	
С.В. Петренко, Т.В. Мохорт, Н.Д. Коломиец, Е.В. Федоренко, Е.Г. Мохорт, Б.Ю. Леушев, О.А. Бартошевич, Г.Е. Хлебович Динамика йодного обеспечения и показателей тиреоидной системы в группах риска по йододефициту в сельских регионах Беларуси	163	S.V. Petrenko, T.V. Mokhort, N.D. Kolomiets, E.V. Fedorenko, E.G. Mokhort, B.Y. Leushev, O.A. Bartoshevich, G.E. Chlebovich Dynamic of iodine supplementation and thyroid system indexes in the iodine deficiency risk groups from rural areas	

Обмен опытом

Г.Я. Брук, А.А. Братилова, А.В. Громов, Т.В. Жеско, А.Н. Кадука, М.В. Кадука, О.С. Кравцова, И.К. Романович, Н.В. Титов, В.А. Яковлев Развитие единой системы оценки и прогноза доз облучения населения, проживающего в реперных населенных пунктах приграничных территорий Союзного государства, пострадавших вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС	168
Правила для авторов	176

Experience exchange

G.Ya. Bruk, A.A. Bratilova, A.V. Gromov, T.V. Zhecko, A.N. Kaduka, M.V. Kaduka, O.S. Kravtsova, I.K. Romanovich, N.V. Titov, V.A. Yakovlev Development of unified system for estimating and forecasting irradiation doses of population living in the reference settlements of the border areas of the Union State affected due to the Chernobyl accident	
---	--

ФИЗИОЛОГИЯ СТЕРОИД-ТРАНСПОРТНЫХ БЕЛКОВ КРОВИ (ОБЗОР)*Институт радиобиологии НАН Беларуси, г. Гомель, Беларусь*

В обзоре представлены новые материалы экспериментального и теоретического характера, касающиеся аспектов физиологии специфических стероид-транспортных белков крови, а именно, тестостерон-связывающего глобулина (ТеСГ) и кортизол-связывающего глобулина (КСГ, транскортин). Экспериментально установлено, что распад комплексов стероид-транспортных белков крови (ТеСГ, КСГ) происходит после целевой доставки гормонов тканям-мишеням в венозной крови, что сопровождается исчезновением у них кооперативности взаимодействия со своими лигандами. При этом экспонируются все гормон-связывающие центры, однако если сродство КСГ к глюкокортикоидам повышается, то у ТеСГ аффинность к андрогенам снижается. Высказано обоснованное предположение о том, что при физических нагрузках и развивающемся при этом кислородном долге в кровообращении образование лактата может служить дополнительным адаптационным механизмом для обеспечения работающих мышц анаболическими стероидами (в частности, тестостероном).

Авторами показано, что общее определение содержания тестостерона в венозной крови с помощью РИА-наборов является комплексным тестом оценки физиологически активного количества данного гормона доступного тканям-мишеням в артериальной крови и равно концентрации молекул ТеСГ в кровообращении после достижения пубертатного возраста.

Ключевые слова: андрогены, тестостерон, тестостерон-связывающий глобулин (ТеСГ), транскортин

Введение

Точная регуляция доставки и клиренса стероидных гормонов в крови организма теплокровных осуществляется специализированными транспортными гликопротеинами. В отношении андрогенов (А: андростендион, андростерон, дигидротестостерон [ДГТ], тестостерон [Т] и др.) эти функции выполняет тестостерон-связывающий глобулин (ТеСГ, имеющий и другие названия, например, глобулин связывающий половые гормоны, ГСПГ). В отношении глюкокортикоидов (гидрокортизон [кортизол], кортикостерон и др.) функции доставки и клиренса выполняет транскортин (кортикостероид-связывающий глобулин, КСГ) [1, 5-10]. Физико-химическим свойством стероид-специфичных транспортных белков крови является способность их молекул (мономеров) к конфор-

мационным перестройкам с формированием димерных, гомодимерных и тетрамерных комплексов (что показано как *in vitro*, так и в крови *in vivo*) [9, 15, 23]. Соответственно меняется степень кооперативности их взаимодействия с лигандом, измеряемая как коэффициент Хилла (η_{Hill}) [9, 26]. Значения $\eta_{\text{Hill}}=1$ характеризует *in vitro* наличие мономерного белка с одним центром связывания для молекулы стероида; показатели $\eta_{\text{Hill}}=1,2\div 1,9$ свидетельствуют о гетерогенной «популяции» стероид-транспортного белка (после обработки сыворотки крови активированным углем), то есть смеси димерных и гомодимерных комплексов данного гликопротеина; присутствие тетрамерных форм гликопротеина увеличивает кооперативность связывания гормона-лиганда до $\eta_{\text{Hill}} \rightarrow 2,1\div 2,5$ и подразумевает ассоциацию 4-х мономеров (например, при взаимодействии 2-х димеров ТеСГ) [9, 22, 30].

В ходе этих конформационных перестроек могут изменяться число центров связывания (сайтов [мест] посадки) гормона (B_{\max}) и аффинность (степень сродства) к гормону (то есть значения равновесных констант ассоциации, K_d) [5-9, 11, 15, 17, 18, 26].

С учётом вышеизложенного целью данной работы явилось изучение в экспериментальных условиях поведения характеристик специальных стероид-транспортных белков крови, а именно, тестостерон-связывающего глобулина (ТеСГ) и кортизол-связывающего глобулина (КСГ, транскортин) и выяснение их физиологического значения.

Материал и методы исследования

В работе использовали: 5- α -дигидро-/1,2,6,7- $[^3\text{H}_4]$ -тестостерон ($[^3\text{H}]$ -ДГТ; удельная активность 2760 ТБк/моль), («Изотоп», Россия); аprotинин, активированный уголь Norit А, декстран Т70 («Sigma», США); сцинтилляционную жидкость ЖС-8 («Монокристаллреактив», Украина) и другие реактивы марки «х.ч.».

Проверку радиохимической чистоты меченого андрогена проводили методом тонкослойной хроматографии на силуфол в системах, рекомендованных изготовителем, в том числе в системе «хлороформ/метанол/этилацетат» (70:10:30).

Анализ гормон-связывающих характеристик ТеСГ [8, 26].

Ранее установлено, что в крови основным белком, специфически и с высоким сродством взаимодействующим с молекулами E_2 , является эстроген-связывающий гликопротеин (ЕСГ), – белок по своим физико-химическим свойствам существенно отличающийся от другого секстероид-связывающего гликопротеина (ССГ) крови, – ТеСГ, причем ЕСГ практически не взаимодействует с $[^3\text{H}]$ -ДГТ; также ТеСГ с меньшим на два порядка сродством связывает молекулы E_2 [25]. Эти особенности позволили нам применять лиганд $[^3\text{H}]$ -ДГТ для определения характеристик именно ТеСГ [8, 26].

Образцы сыворотки крови получены (8:00) при стандартных медицинских обследованиях пациентов в клинике Могилевского филиала «БелНИИ экологической и профессиональной патологии» в ходе совместного с Министерством здравоохранения выполнения научного раздела Государственной программы Республики Беларусь по преодолению последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС: «Зависимость биологических эффектов ионизирующей радиации в малых дозах от функционального состояния нейрогормональной регуляции организма» (ГР № 19961866). Сыворотку подвергали анализу сразу или помещали в пробирки типа «Эппендорф», замораживали в жидком азоте и хранили при 50 $^{\circ}\text{C}$ ниже нуля (до использования) [6-9].

Проведенные оценки временной динамики взаимодействий ТеСГ с андрогеном-лигандом $[^3\text{H}]$ -ДГТ при разных температурах инкубации и определения количественных и качественных характеристик ТеСГ в изучаемых образцах плазмы и сыворотки крови показали идентичность результатов при использовании их непосредственно, а также при однократном замораживании/оттаивании и позволили оптимизировать рутинные процедуры анализа характеристик данного гликопротеина. Был выбран следующий стандарт измерений для полноты определения концентрации ТеСГ: аликвоты образцов сыворотки (после освобождения от эндогенного гормона обработкой 15 мин декстран-покрытым активированным углем в 2,0 мл буфера (20 мМ трис-НСl, 10% глицерин, аprotинин – 10 5 МЕ/л, рН 7,4) выдерживали 12 мин при 24 $^{\circ}\text{C}$ с $[^3\text{H}]$ -ДГТ (для насыщения ТеСГ гормоном) в диапазоне «физиологических» концентраций ($T_{\text{add}} \downarrow 0,2\div 4,0$ нМ, и далее инкубировали в течение 90 мин при 4 $^{\circ}\text{C}$ (для стабилизации «равновесия» в системе инкубации). Последовательность операций была следующей: в пробирки вносили 1,0 мл буфера, затем 0,1 мл раствора $[^3\text{H}]$ -ДГТ в буфере, далее: 0,1 мл буферного раствора – в пробах без подавления специфического связывания $[^3\text{H}]$ -ДГТ и 0,1 мл рас-

твора немеченого ДГТ (200-кратный избыток) – в пробах с подавлением специфического связывания [^3H]-ДГТ. Реакцию начинали внесением 0,6 мл разведенного образца анализируемой сыворотки крови в буфере. После инкубации не связавшийся с белками ДГТ удаляли при 4°C трёхминутной адсорбцией активированным углем Norit А (конечная концентрация 0,5 %), покрытым Т70 (9:1), внесением в 1,8 мл инкубационной системы 0,2 мл суспензии Norit А. Далее уголь осаждали (3 мин 5000 g), аликвоты надосадка по 0,5 мл отбирали во флаконы из бескальевого стекла, добавляли 10 мл ЖС-8 и измеряли радиоактивность на β -счетчике «Mark-III» («Tracor Analytic», США). Величины специфического связывания [^3H]-ДГТ-гормона ($B = B_{sp}$) измеряли как разность между общим (B_t) и неспецифическим (B_{nsp}) его связыванием в системе. Концентрацию белка определяли по Лоури. Концентрации сайтов специфического связывания ТеСГ (B_{max} , М или фмоль/мг белка), равновесные константы диссоциации и ассоциации ($K_d = 1/K_a$, М), а также коэффициенты кооперативности Хилла для ТеСГ-связывания [^3H]-ДГТ (η_{Hill}), рассчитывали в координатах Скетчарда и Хилла [7-9, 26] с использованием программы SigmaPlot 12. Для анализа результатов применяли вариационно-статистический метод с определением степени достоверности различий между средними величинами (опыт vs контроль). Статистическая обработка данных заключалась в: а) оценке параметричности выборки (критерий Колмогорова-Смирнова); б) в случае параметричности выборок использовались t-критерий Стьюдента; в) в случае непараметричности – критерий Мана-Уитни (Mann-Whitney U-test). Обработка данных проводилась с использованием статистического пакета «STATISTICA 6.0». Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

Как было установлено в ходе исследований [9], А-специфичный гликопротеин

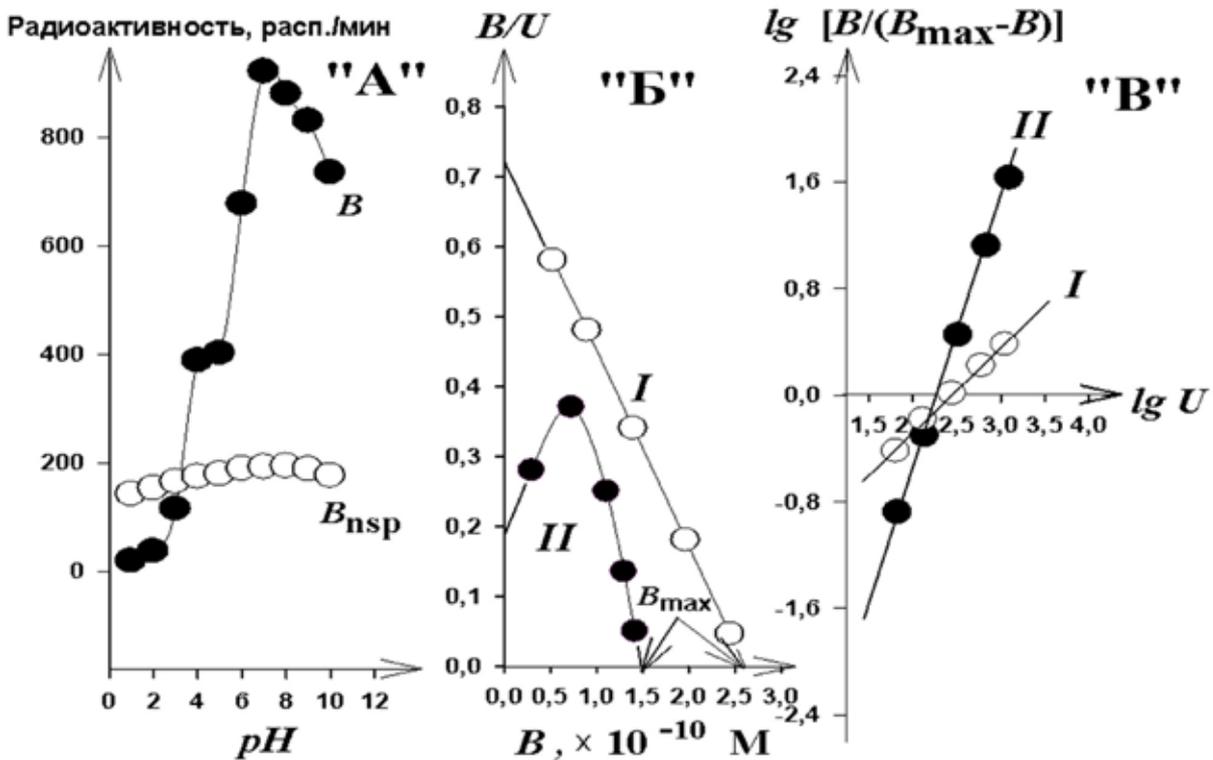
(ТеСГ), благодаря своей «конформационной пластичности» и в зависимости от физиологических условий, также может находиться в кровяном русле в условиях применения в эксперименте хроматографии и электрофореза венозной сыворотки крови в разных состояниях: тетрамерном (8 S, 188÷214 кДа); мономерном (3 S, 46÷53 кДа); димерном (5 S, 94÷107 кДа, соответственно, с одним гормон-связывающим центром у гетеродимера «ТеСГ-Т-ТеСГ» или двумя связывающими центрами для Т у гомодимера «Т-ТеСГ-ТеСГ-Т»). Выяснено, что в процессе деполимеризации из ТеСГ удаляется неконкурентный ингибитор (фактор полимеризации), приводящий к комплексованию мономеров ТеСГ [9, 26].

Процесс полимеризации транспортно-го белка ТеСГ моделируется *in vitro* (рисунок 1) с использованием оксигенации разведенных (:180) образцов крови с мономеризованным ТеСГ.

Экспериментальная оксигенация образцов сыворотки и плазмы крови *in vitro* достигалось внесением в систему инкубации «ТеСГ+ [^3H]-ДГТ» перекиси (H_2O_2), которая быстро распадается на H_2O и O_2 под действием эндогенной каталазы.

Внесение в среду H_2O_2 (0,1-; 0,3-; 0,5%) с последующей инкубацией (1 ч, 0÷4°C) приводило к тем же результатам по параметрам ТеСГ в опыте ($K_a \sim 6,75 \times 10^9 \text{ M}^{-1}$; $B_{max} \sim 68,0 \times 10^{-9} \text{ M}$; $\eta_{Hill} \sim 2,0$) в сравнении с контролем ($K_a \sim 2,3 \times 10^9 \text{ M}^{-1}$; $B_{max} \sim 136,0 \times 10^{-9} \text{ M}$; $\eta_{Hill} \sim 1,0$). При этом было показано, что полимеризация (образование тетрамеров из мономеров ТеСГ) приводит к высвобождению в среду инкубации половины от общего количества связанного транспортным белком тестостерона (который в эксперименте сорбировался активированным углем) [7, 8].

Для каждого вида транспортного белка, естественно, свойственны свои индивидуальные особенности поведения. Например, интересно, что выдерживание в открытом сосуде анализируемой сыворотки крови на холоду при 0°C в течение 5 ч сохраняет КСГ в олигомеризованном состоянии и с отри-



«А» – специфическое (B) и неспецифическое (B_{nsp}) связывания [³H]-ДГТ (4,22 нМ) с ТеСГ при разных рН = -lg[H⁺]. «Б» и «В» – эффект H₂O₂ (10⁻⁵ М) на связывание [³H]-ДГТ с ТеСГ в координатах Скотчарда и Хилла: U – несвязанный [³H]-ДГТ (T_{add}-B), T_{add} = 0,20÷4,22 нМ. Скорость разложения H₂O₂ на H₂O и O₂ катализой 1 мл крови ↑5÷8 г/с; I – контроль, II – опыт. Сыворотка (♂ 56 лет) разведена в 180 раз (белок = 0,39 мг/мл).

Рисунок 1 – Влияние рН и оксигенации среды на свойства ТеСГ человека [7, 8, 9]

цательной кооперативностью к связываемому лиганду ($\eta_{\text{Hill}} = 0,68$). Это согласуется с участием молекул кислорода (O₂) в моделируемом процессе олигомеризации молекул транспортного белка. В то же время КСГ способен к полимеризации при выделении [23]. Так, удаление глюкокортикоидов из комплекса с белком с помощью гель-фильтрации (↓ на 87 %) при 23°C вызывает агрегацию мономерных молекул КСГ (образование димерных, гомодимерных и тетрамерных форм [«КСГ»-комплексов] с разными коэффициентами седиментации Сведберга: 4÷5,4÷6,8÷8,15 S). При этом полимеризация сопровождается снижением сродства КСГ к стероиду с одновременным падением концентрации мест связывания (экранированием сайтов посадки гормона). Внесение в среду инкубации кортикоидов извне приводит к деполимеризации КСГ [13]. И если после 15 мин *in vitro* инкубации образцов сыворотки крови в системе «полимеризованный КСГ+[³H]-

глюкокортикоид» (при 0°÷4°C и насыщающей концентрации лиганда) у транспортно-го белка детектируется отрицательная кооперативность связывания гормона ($\eta_{\text{Hill}} = 0,58$), то увеличение длительности инкубации до 60 мин приводит к мономеризации и исчезновению отрицательной кооперативности ($\eta_{\text{Hill}} = 1,0$) у КСГ.

Интересным является подход к изучению процессов деполимеризации белков крови с помощью простого метода разведения (дилуции). При дилуции выделенных образцов сыворотки и плазмы крови наблюдается мономеризация транспортного белка и, в случае например, транскортина, она сопровождается возрастанием прочности связи глюкокортикоидов с этим транспортным белком при увеличении количества мест связывания – экспонированием сайтов посадки гормона на данном белке. С применением этого метода, например, было установлено, что разведение «нативной» сыворотки буферным раство-

ром с 1:15 до 1:310 приводит к увеличению сродства транскортина к [3H]-кортизолу: у молодых крыс-самцов в 24 раза, тогда как у старых – только в 9 раз [5]. Таким образом, можно видимо выявлять изменения транспортногo потенциала крови [9].

Анализ (рисунок 2) показывает, что диссоциация (деполимеризация) тетрамерных молекул ТеСГ *in vitro* (с образованием его гомодимеров) достигается разведением сыворотки крови от :4 до :25 ($\eta_{\text{HIII}} = 2,50 \rightarrow 1,93$). Увеличение степени дилуции *in vitro* до :100 (судя по значениям $\eta_{\text{HIII}} = 1,93 \rightarrow 1,2$) приводит к распаду гомодимерных комплексов ТеСГ в димерные. Дальнейшая мономеризация (разведение сыворотки крови до 200 раз) сопровождается не только «исчезновением» позитивной кооперативности ($\eta_{\text{HIII}} = 1,0$), но и снижением до двух раз у ТеСГ сродства к андрогену-лиганду, а также экспонированием, также до 2-х раз, раннее заблокированных центров связывания гормона в одной из субъединиц димера данного гликопроте-

ина. Этот процесс имеет место и *in vivo*, например, в условиях венозной крови, где тетрамерные комплексы ТеСГ артериальной крови распадаются или трансформируются в димеры, а затем превращаются в гомодимеры с открытием заблокированных ранее участков посадки гормона при прохождении димерных комплексов через капиллярную сеть, синтезирующих стероид желез. Это обеспечивает загрузку ТеСГ вновь секретируемыми из надпочечников и семенников стероидными молекулами для рециркуляции, т.е. повторения циклов доставки гормонов (после оксигенации в лёгких) через кровяное русло к клеткам-мишеням, в том числе к рецепторам андрогенов, локализованных «наготове» в их наружных мембранах [9, 19].

Разнохарактерность поведения ТеСГ и КСГ при полимеризации, видимо указывает на существование для них разных по функциональной принадлежности модуляторов (регуляторных факторов по-разному изменяющих кооперативность

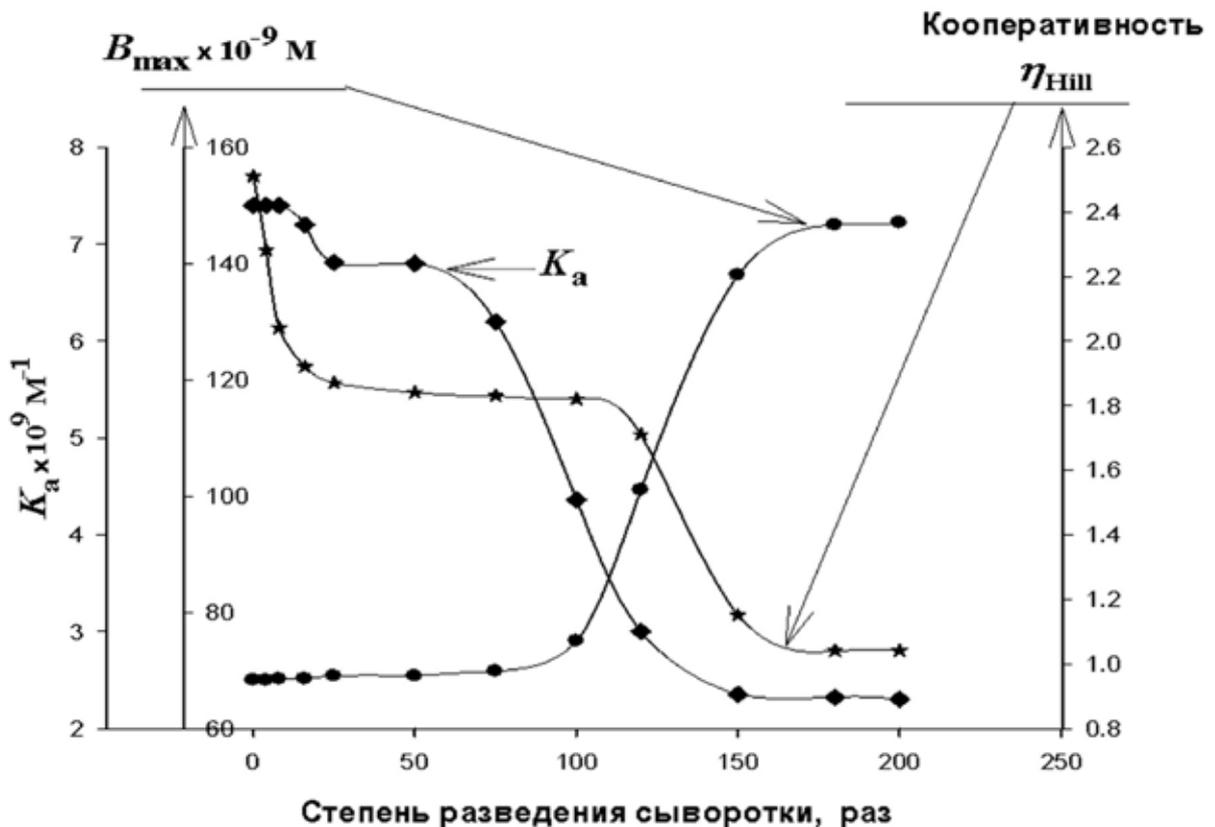


Рисунок 2 – Изменения параметров ТеСГ человека в зависимости от степени разведения сыворотки крови (пул от ♂♂ 8 лет) [6, 9]

и средство данных белков к своим лигандам). Выяснено, что процесс полимеризации (тетрамеризации) *in vivo* имеет важное физиологическое значение и контролируется регуляторным фактором (модулятором конформации транспортного белка). Процесс комплексования как ТеСГ, так и КСГ происходит в легких при оксигенации крови вдыхаемым кислородом воздуха [9]. Смысл комплексования в том, чтобы обеспечить образование физиологически активных форм ТеСГ и КСГ – только их димерные и тетрамерные комплексы передают «стероидный сигнал» внутрь живых клеток (через мембранный рецептор к ТеСГ, RTeСГ 174 кДа) [27, 28].

Печень человека, как установлено ранее, поглощает десалированный ТеСГ и «взамен» (через какое-то время) синтезирует и секретирует в кровь новый функциональный мономер ТеСГ [9, 20]. Эти несодержащие тестостерона молекулы ТеСГ с венозной кровью поступают в лёгкие, и в процессе оксигенации образуют димерные комплексы ТеСГ₂ [9]. В то же время тетрамеризация ТеСГ из ранее образованных гомодимеров венозной крови при оксигенации, «создаёт свободный пул» молекул Т, который взаимодействует с димерным комплексом ТеСГ в межклеточном пространстве и связывается с рецептором на наружной плазматической мембране (ПМ) клетки, что хорошо согласуется с данными опубликованными ранее [20].

Образование комплексов ТеСГ (тетрамеризация, с закрытием половины центров связывания гормона и выделением при этом до 50 % ранее связанных молекул Т) может явиться частью механизма поставки гормона в артериальную кровь при её оксигенации, что согласуется с результатами исследований [9]. В этих исследованиях данный эффект первоначально выявлен на изолированном лёгком благодаря его перфузии физиологическим раствором с меченым тестостероном [16]. При одновременной вентиляции ткани атмосферным кислородом было установлено, что после 2-мин интервала времени выход мече-

ного Т из лёгкого (при пересчете на цельную кровь с учетом предыдущего разведения) составил ~50 % от исходного. Остальная часть андрогенов задерживались в ткани, а затем выходила в виде конъюгированных форм Т – его метаболитов [9, 16].

Не менее интересные данные, проливающие свет на «полимеризацию» мономерных молекул ТеСГ получены в опытах с различными концентрациями (градиентами) ионов водорода (в буферном растворе в качестве андрогена-лиганда использовали [³H]-ДГТ). Установлено, что по сравнению с исходными параметрами ($B_{\max} = 42,0 \times 10^{-9}$ М; $\eta_{\text{Hill}} = 1,0$) при концентрации ионов водорода в инкубационной среде в пределах pH 6,2÷6,8 ТеСГ увеличивал свою кооперативность до значения $\eta_{\text{Hill}} = 1,91$ с 2-кратным снижением концентрации сайтов посадки ($B_{\max} = 21,0 \times 10^{-9}$ М), что свидетельствовало об экранировании каждого второго центра связывания А в тетрамере. При снижении кислотности до pH 7,2÷7,6 сохраняется положительная кооперативность андроген-белкового взаимодействия ($\eta_{\text{Hill}} = 1,86$), но с восстановлением экспозиции центров связывания гормона до контрольных величин ($B_{\max} = 39,0 \times 10^{-9}$ М), что характерно для образования гомодимеров ТеСГ [9]. Из полученных результатов экспериментов следует, что при pH 6,8÷6,2 полимеризация молекул ТеСГ сравнима с результатами полученных параметров с участием в среде инкубации 0,3 % H₂O₂, что соответствует оксигенированному раствору и pH артериальной крови в анаэробных условиях у спортсменов [1, 24].

В совокупности, результаты исследований указывают на легочную ткань как на «первоначальную мишень» для стероидных гормонов, причем лёгкие являются и одним из главных «столпов» эндокринной системы организма, поскольку количество и объем потребляемого кислорода регулируют уровень «способного к высвобождению» гормона-стероида (или так называемого «свободного гормона») в артериальной крови доставляемого клеткам организма транспортными гликопротеинами «по эстафете» [9, 14, 28]. Это

согласуется с исследованиями, где возникновение кислородного долга [21] при максимальной физической нагрузке спортсменов сопровождалось повышением общего уровня Т крови на 30 % с одновременным увеличением концентрации лактата до 9 мМ (по сравнению с $1\div 2$ мМ в норме). При погашении «кислородного долга» в организме спортсмена концентрация молочной кислоты снижалась (параллельно с нормализацией уровня Т) до исходных величин. Отмечено, что подъем уровня лактата увеличивает кислотность крови (снижает рН до 6,8 и более), что, согласуется с образованием *in vivo* обладающих позитивной кооперативностью ($\eta_{\text{III}} = 2,0\div 2,5$) тетрамерных комплексов (ТеСГ-Т-ТеСГ)₂ с передачей при этом в ткани-мишени (мышцы) до 50 % молекул ранее связанного транспортным белком тестостерона. Недостаток молекул O₂ в артериальной крови при физической нагрузке большой мощности *in vivo* видимо компенсируется и синтезом лактата (\downarrow рН для образования из гомодимеров ТеСГ в их тетрамерные комплексы в легочных капиллярах) с целью обеспечения работающих мышц дополнительным количеством свободных молекул Т. Полагаем, что накопление лактата при недостатке молекул O₂ в кровообращении является своеобразным адаптационным механизмом для обеспечения работающих мышц тестостероном. Наша гипотеза подтверждается эффектами введения в кровь синтетических анаболиков в спортивной практике значительно увеличивающих сократительную способность работающих мышц при «анаэробных» состояниях [1]. С другой стороны, не без основания можно считать, что чувство утомления работающих мышц наступает не только с увеличением концентрации молочной кислоты (снижающим уровни рН крови), но вызывается и дефицитом молекул андрогенов в работающих мышцах атлетов. В эксперименте задание в инкубационной системе рН $6,8\div 6,5$ *in vitro* сопоставимо с рН, возникающими при достижении максимальной концентрацией лактата в артериальной крови при «анаэробных состояниях» спортсменов после интенсивной физической на-

грузки. Это можно использовать для скрининга фармпрепаратов, стимулирующих образование из гомодимерных комплексов ТеСГ в тетрамерные комплексы (в которых экранируется [блокируется] каждый второй гормон-связывающий центр) – механизма, обеспечивающего целевую доставку андрогенов в клетки-мишени и их анаболические эффекты.

В свете новых фактов неудивительно усомниться в правомочности традиции оценивать уровень циркулирующих «свободных» андрогенов в кровообращении по индексу «свободного» гормона (free androgen index, FAI), принимаемому равным отношению величины концентрации общего тестостерона [Т] к величине концентрации его специализированного транспортного белка [ТеСГ] [9]. Поясним эту мысль простейшим примером. Так, согласно [7, 9] в венозной крови взрослых мужчин наблюдается варьирование концентраций: Т $11\leftrightarrow 33$ нМ (при $T_{\text{cp.}} \sim 22$ нМ) и ТеСГ $17\leftrightarrow 71$ нМ (при $TeC_{\text{cp.}} \sim 44$ нМ). Отсюда FAI [%] может составлять $(22:44) \times 100 = 50$. Это значение FAI согласуется с результатами исследований [24], в которых показано, что потребление Т тканями-мишенями приводит к заметному снижению его общей концентрации в венозной крови (по сравнению с артериальной), причём величина этой артерио-венозной разницы = FAI. Следовательно, более правильным будет считать FAI индексом количества андрогенов возможных к высвобождению в свободной форме из ТеСГ и целевой или «эстафетной» передачи в клетки через мембранные рецепторы к ТеСГ (именно в этом смысле FAI отражает общее количество биологически активного гормона).

На участие кислорода в формировании FAI в легочной ткани *in vivo* указывают и исследования, в которых установлено, что вентиляция легких в единицу времени уменьшается с 20-летнего возраста по 80-летний на ~ 40 % [2], а при этом также и коэффициент использования O₂ (процентное отношение разности концентраций O₂

в артериальной и венозной крови к общему его содержанию в артериальной крови) у стариков в 1,5 раза ниже, чем у молодых людей. И, в этом же возрастном диапазоне (18→80 лет) показано снижение уровней Т в венозной крови на те же 40 % [9].

Средние показатели концентраций для ТеСГ и Т в венозной крови здоровых мужчин составляют 46 нМ и 22 нМ, и соответственно, это использовались для объяснения присутствия в венозной крови только димерных комплексов (ТеСГ-Т-ТеСГ) [9].

Если учесть выводы из исследований [11, 17, 18] о циркуляции в венозной крови преимущественно димера ТеСГ с экранированием одного из сайтов связывания андрогена (А), то определяемая *in vitro* по меченому [³А], например, РИА-наборов концентрация Т в 2 раза ниже реальной концентрации молекул его транспортного белка.

Умеренная физическая нагрузка для пожилых лиц на велоэргометре (согласно данным лечебно-диагностического центра «Эндоклиринг», Москва, ул. Краснопруденская д. 12) сопровождалась повышением в крови концентрации молекул Т на 40 % (↑8,8 нМ) и молекул ТеСГ на 19 % (↑8,74 нМ). Следовательно, умеренная физическая нагрузка привела к увеличению у пожилых лиц в венозной крови как молекул Т, так и молекул ТеСГ к одним и тем же величинам в соотношениях 1:1. Установленное соотношение указывает на 100% присутствие молекул Т в кровообращении только в комплексе с молекулами ТеСГ (подтверждая, что две молекулы ТеСГ «объединены» одной молекулой Т), следовательно, реальная концентрация в крови молекул ТеСГ = 2×8,74=17,5 нМ. Таким образом, не мешало бы уточнить прежние зарубежные оценки [9, 10], декларирующие распределение Т в венозной крови таким образом: ~50 % Т связано с ТеСГ; 45÷48 % Т – связано преальбумином, орозомукоидом, альбумином и эритроцитами; до 2÷5 % Т представляет фракцию «свободного» гормона.

При замерах [ТеСГ] с помощью [³А] *in vitro* эндогенные стероиды предвари-

тельно удаляются активированным углем. Последующее насыщение ТеСГ меченым гормоном-лигандом [³А] на графиках Скетчарда и Хилла выявляет положительную кооперативность молекул ТеСГ ($\eta_{\text{Hill}} \sim 2$) в отношении связываемого [³А] в составе гомодимера (2ТеСГ+2А). При этом следует учесть, что условия методики (разведение, обработка активированным углём) приводят к удалению из системы инкубации (т.е. из предсуществующего димера Т-ТеСГ₂) ингибитора (который до этого блокировал второй центр связывания А [9, 11, 26]), что способствует присоединению другого регуляторного фактора – модулятора положительной кооперативности теперь уже в гомодимерном комплексе «Т-ТеСГ₂-Т» [9]. Анализы, дающие результат измерений кооперативности ТеСГ с $\eta_{\text{Hill}} \sim 2,2 \div 2,6$ (и более) подтверждают наши данные [9] о формировании в артериальной крови при оксигенации тетрамеров ТеСГ типа «Т-ТеСГ₄-Т». Исчезновение позитивной кооперативности ($\eta_{\text{Hill}} 2,5 \rightarrow 1,4 \div 1,0$) транспортного белка в отношении связывания А-лиганда свидетельствует о распаде тетрамеров ТеСГ и образовании их димеров – «ТеСГ-Т-ТеСГ» [9, 11, 17, 26] в венозной крови. Приведенные рассуждения подкрепляют нашу гипотезу о том, что: «Уровень концентрации [Т] (определяемого, например, набором РИА) в венозной крови зеркально отражает концентрацию биологически активного Т (способного к мобилизации) в артериальной крови, а уровень [Т] в венозной крови умноженный на 2 есть уровень концентрации молекул ТеСГ *in vivo*» после наступления у мужчин полового созревания. Представление о распределении Т в венозной крови, определяемое электрофоретически (~50 % Т связано с ТеСГ; 45÷48 % Т – связано преальбумином, орозомукоидом, альбумином и эритроцитами; до 2÷5 % Т представляет фракцию «свободного» гормона) следует отнести к показателям в артериальной крови после оксигенации при возникновении тетрамерного комплекса ТеСГ *in vivo*.

Причиной появления при электрофоретических и хроматографических методах исследования параметров распределения связанных форм Т в венозной крови являются условия, обусловленные инкубацией и разгонкой меченого транспортного белка ($[^3\text{H}]\text{-A-TeCG}$) при температуре $\sim 0^\circ\text{C}$, когда растворимость молекул O_2 возрастает (с $16 \div 23$ мл/л [$7,1 \div 10,2$ мМ] при 20°C до $25 \div 36$ мл/л [$11,2 \div 16,1$ мМ] при $0 \div 4^\circ\text{C}$) [3, 4]. Вероятно, увеличение оксигенации инкубационного раствора кислородом (O_2) до 30 % способствует трансформации части образованных гомодимерных комплексов «TeCG-T-TeCG» после обработки сыворотки венозной крови активированным углём при 0°C и дальнейшего «разгона» белков при этой низкой температуре превращает часть этих гомодимеров в тетрамеры типа $(\text{T-TeCG})_4$. Тетрамерный комплекс, как изложено выше при оксигенации может трансформироваться в комплекс « $\text{T}_2\text{-TeCG}_4$ » с высвобождением в инкубационный раствор до 50 % «свободных» молекул Т, где они связываются с альбумином и орозомукоидом сыворотки крови (кажущееся появление 2÷5 % «свободного» Т) [9]. Аналогичная закономерность присуща и взаимоотношениям других транспортных белков со своими лигандами: глюкокортикоидами, минералокортикоидами, тироидами, прогестинами.

Выводы

1. Стероид-транспортные белки крови проявляют способность из мономеров образовывать димеры и тетрамеры под действием регуляторных факторов (модуляторов конформации и молекул кислорода [O_2]), однако при этом их поведение различается:

а) комплексообразование молекул глюкокортикоид-транспортного белка (транскортина, КСГ) сопровождается возникновением отрицательной кооперативности между гормон-связывающими центрами в данном белке с одновременным уменьшением аффинности и блокировкой доступа к части сайтов посадки стероида

на транспортном гликопротеине.

б) комплексообразование молекул андроген-транспортного белка (TeCG) сопровождается возникновением положительной кооперативности между гормон-связывающими центрами андрогена с одновременным увеличением аффинности и экранированием части специфических сайтов посадки стероида у данного гликопротеина.

2. Концепция «активности свободного (несвязанного) гормона» требует пересмотра в связи с обнаружением новых факторов. Так установлено, что только димерные и тетрамерные комплексы транспортных белков после оксигенации венозной крови передают «стероидный сигнал» внутрь живых клеток после узнавания специальными рецепторами к ним, локализованными на плазматической клеточной мембране.

3. Распад тетрамеризованных стероид-транспортных белков крови (TeCG, КСГ) происходит после целевой доставки гормонов тканям и завершается в венозной крови, сопрягаясь с исчезновением у TeCG и КСГ кооперативности взаимодействия со своими лигандами. При этом экспонируются все гормон-связывающие центры, однако если сродство КСГ к глюкокортикоидам повышается, то у TeCG аффинность к андрогенам снижается.

4. Образование лактата при недостатке молекул O_2 в кровообращении может служить дополнительным адаптационным механизмом для обеспечения работающих мышц резервным тестостероном.

5. Общее содержание тестостерона в венозной крови *in vitro* есть «зеркальное отражение» количества возможных к высвобождению (биологически активных) молекул данного гормона в артериальной крови. Таким образом, определение общего содержания молекул стероида в венозной крови (с помощью РИА-наборов) может служить комплексным тестом оценки потенциального количества «биоактивного» гормона в артериальной крови и концентрации молекул TeCG в кровообращении у мужчин (после их полового созревания).

Библиографический список

1. Виру, А.А. Гормональные механизмы адаптации и тренировки / А.А. Виру; отв. ред. М.И. Митюшов. – Л.: Наука, 1981. – 155 с.
2. Коркушко, О.В. Возрастные изменения в дыхательной системы при старении / О.В. Коркушко, Д.Ф. Чеботарёв, Н.Д. Чеботарёв // Укр. пульмонологич. ж-л. – 2005. – № 3. – С. 36-41.
3. Никандров, В.Н. Ингаляция кислородно-гелиевой смеси / В.Н. Никандров, О.Н. Жук, Е.В. Домашевич // Наука и инновации (Мн.). – 2012. – № 10 (116). – С. 59–61.
4. Осипов, В.П. Основы искусственного кровообращения / под ред. В.П. Осипова. – М.: Медицина, 1976. – С. 8.
5. Попов, Е.Г. Тестостерон- и кортикостерон-связывающая способность транспортных белков крови при старении организма / Е.Г. Попов, Г.Н. Фильченков // Актуальные вопросы современной эндокринологии и иммунологии: материалы Всесоюзн. конф., Харьков, 18-19 июня 1986. – Харьков: Изд. ХГУ, 1986. – Т. 2. – С. 31.
6. Попов, Е.Г. Дисфункции сексстероидсвязывающего глобулина крови и возможности их фармакологической коррекции / Е.Г. Попов // Актуальные вопросы эндокринологии: сб. трудов Междунар. науч. конф., Минск, 18-19.11.1999. – Мн.: МИГ-МИ, 1999. – С. 149-151.
7. Попов, Е.Г. Анализ молекулярных характеристик сексстероид-связывающего гликопротеина крови человека и возможности их фармакологической коррекции / Е.Г. Попов, Л.Ф. Клундук // Вопр. биол. мед. фарм. химии. – 2001. – № 3. – С. 50-54.
8. Попов, Е.Г. Молекулярные характеристики тестостерон-связывающего глобулина крови и возможности их регуляции / Е.Г. Попов, А.Н. Капич // Биомедицинская химия. – 2008. – Т. 54, № 3. – С. 349-360.
9. Попов, Е.Г. Андрогены, андроген-специфичные белки и ионизирующая радиация: монография / Е.Г. Попов. – Мн.: ИООО «Право и экономика», 2013. – 221 с.
10. Розен, В.Б. Основы эндокринологии / В.Б. Розен; под ред. О.В. Смирновой. – М.: МГУ, 1994. – 384 с.
11. Resolution of the human sex hormone-binding globulin dimer interface and evidence for two steroid-binding sites per homodimers / G.V. Avvakumov [et al.] // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276, № 37. – P. 34453-34457.
12. Ciccolo, J.T. Resistance training for the prevention and treatment of chronic disease / J.T. Ciccolo, W.J. Kraemer (Eds.) // Boca Raton (FL, USA): CRC Press, Taylor & Francis, 2014, 273 p.
13. Chader, G.J. Steroid-protein interaction / G.J. Chader, N. Rust, Burton // J. Biol. Chem. – 1972. – Vol. 247, № 20 – P. 6581-6588.
14. Ding, V.D.H. Sex hormone-binding globulin mediates prostate androgen receptor action via a novel signaling pathway / V.D.H. Ding [et al.] // Endocrinology. – 1998. – Vol. 139, № 1. – P. 213-218.
15. Grishkovskaya, I. Steroid ligands bind human sex hormone-binding globulin in specific orientations and produce distinct changes in protein conformation / I. Grishkovskaya [et al.] // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277, № 35. – P. 32086-32093.
16. Hartiala, J. Metabolism of testosterone in the isolated perfused rat lungs / J. Hartiala, P. Uotila, W. Nienstedt // J. Steroid Biochem. – 1976. – Vol. 7, № 6-7 – P. 527-533.
17. Hammond, G.L. Sex hormone-binding globulin/androgen-binding protein: steroid-binding and dimerization domains / G.L. Hammond, W.P. Bocchinfuso // J. Steroid Biochem. & Mol. Biol. – 1995. – Vol. 53, № 1-6 – P. 543-552.
18. Hammond, G.L. Diverse roles for sex hormone-binding globulin in reproduction / G.L. Hammond // Mol. Cell. Endocrinol. – 2011. – Vol. 85, № 3. – P. 431-441.
19. Activation of membrane androgen receptors potentates the antiproliferative effects of paclitaxel on human prostate cancer cells / M. Kampa [et al.] // Mol. Cancer Therapy. – 2006. – Vol. 5, № 5. – P. 1342-1351.
20. Sex hormone binding globulin is synthesized in target cells / S.M. Khan [et al.] // J. of Endocrinology. – 2002. – Vol. 175, № 1. – P. 113-120.

21. Hormonal responses to consecutive days of heavy-resistance exercise with or without nutritional supplementation / W.J. Kraemer [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 1998. – Vol. 85, № 4. – P. 1544-1555.
22. Levitzki, A. Cooperativity in associating proteins. Monomer-dimer equilibrium coupled to ligand binding / A. Levitzki, J. Schlessinger // *Biochemistry.* – 1974. – Vol. 13, № 25. – P. 5214-5219.
23. Mueller, U.V. Polymerization of human transcortin in plasma / U.V. Mueller, J.M. Potter // *J. Steroid Biochemistry.* – 1984. – Vol. 20, № 6. – P. 1261-1266.
24. Testosterone response after resistance exercise in women: influence of regional fat distribution / B.C. Nindi [et al.] // *Int. J. Sport. Nutr. Exerc. Metab.* – 2001. – Vol. 11, № 4. – P. 451-465.
25. O'Brien, T.J. A plasma/serum estrogen-binding protein distinct from testosterone-binding globulin / T.J. O'Brien, M. Higashi, W.E. Kanasugi // *J. Clin. Endocr. Metab.* – 1982. – Vol 54, № 4, P. 793-797.
26. Popoff, E.H. The effect of ionising radiation on testosterone binding globulin characteristics: Correction of the protein's parameters by lipid polyene complexes of fungus *Laetiporus sulfureus* / E.H. Popoff, A.N. Kapich // *Int. J. Radiat. Biol.* – 2010. – Vol. 86, № 3. – P. 238-251.
27. Binding of sex-hormone-binding globulin (SHBG) to testicular membranes and solubilized receptors / C.S. Porto [et al.] // *Mol. & Cell. Endocrinol.* – 1992. – Vol. 89, № 1-2. – P. 33-38.
28. Receptors for androgen-binding proteins: internalization and intracellular signaling / C.S. Porto [et al.] // *J. Steroid Biochem. & Mol. Biol.* – 1995. – Vol. 53, № 1-6. – P. 561-565.
29. Androgen and estrogen signaling at the cell membrane via G-proteins and cyclic adenosine monophosphate / W. Rosner [et al.] // *Steroids.* – 1999. – Vol. 64, № 1-2. – P. 100-106.
30. Wolfer, G.K. Cooperativity of ligand binding as a function of monomer-dimer equilibrium parameters and acceptor concentration / G.K. Wolfer, J.L. Nail, D.B. Rippon // *J. Protein Chem.* – 1987. – Vol. 6, № 5. – P. 441-454.

E.H. Popoff, G.N. Filchenkov, T.I. Milevich, I.A. Cheshyk

**PHYSIOLOGY OF STEROID-SPECIFIC TRANSPORT
PROTEINS IN BLOOD (review)**

The review deals with new approach in studies of physiological aspects in behavior of specific steroid transport blood proteins, namely, testosterone-binding globulin (TeBG) and cortisol-binding globulin (CBG, transcortin). Authors established experimentally that the dissociation of steroid transport proteins complexes occurs after the target delivery of steroid hormones in venous blood. It accompanied by disappearance of TeBG & CBG cooperative properties and exhibition of all hormone binding sites on these transport proteins.

Authors hypothesized that lactate molecules accumulation (e.g. at the shortage of O₂ molecules in the bloodstream during physical exercises) can serve as an additional adaptive mechanism to ameliorate providing of working muscles with testosterone by TeBG.

According the data obtained the determination of total testosterone concentration in venous blood using RIA kits can is a voluble test for assessment of the physiologically active hormone in the arterial blood (that can be freed by TeBG and taken by target tissues) and mirror the concentration of TeBG molecules in the circulation at puberty.

Key word: *androgens, testosterone, testosterone-binding globulin; corticosteroid-binding globulin, transcortin*

Поступила: 28.02.17