

Jacek Wójcikowski\*

## Aktywność esterazy lizosomalnej w niektórych narządach myszy po obciążeniu egzogennym ACTH

### Streszczenie

Badano aktywność esterazy lizosomalnej w mózgu, nadnerczach, jądrach, nerkach i wątrobie samców myszy, którym podawano ACTH jednorazowo w dawce 15 j.m./26g oraz przez okres 7 dni w dawce 7,5 j.m./26g. Oznaczano także aktywność badanego enzymu po wcześniejszym zablokowaniu receptorów benzodiazepinowych za pomocą diazepamu w dawce 0,5 mg/kg masy ciała.

W wyniku przeprowadzonych badań stwierdzono statystycznie istotne zmiany aktywności badanego enzymu zarówno po jednorazowym, jak i wielokrotnym podaniu ACTH. Podanie diazepamu przed iniekcją ACTH istotnie obniżyło aktywność esterazy lizosomalnej. Wydaje się, że aktywność esterazy lizosomalnej może być wskaźnikiem reakcji stresowej.

W pracy dyskutowana jest rola enzymów lizosomalnych jako wskaźników reakcji stresowej, wywołanej podażą ACTH.

### Wstęp

Już w 1914 r. Walter Cannon określił ogół nieswoistych objawów, jakie pojawiają się po zadziałaniu różnych czynników stresotwórczych jako „reakcję nagłej potrzeby”. Hans Selye (1951) stworzył koncepcję teoretyczną, w której uwzględnił współdziałanie wpływów wewnątrzwydzielniczych podczas długotrwałego stresu. Koncepcja ta znana jest jako „ogólny zespół adaptacyjny” (GAS – General Adaptation Syndrome).

---

\* Zakład Fizjologii Zwierząt IB WSP, Kraków.

Istotną rolę w przebiegu reakcji stresowej odgrywają hormony produkowane przez przysadkę i nadnercza. Bates i Garrison (1974) na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzili, że iniekcja ACTH może spowodować w organizmie zmiany charakterystyczne dla stresu. ACTH pobudza korę nadnerczy do produkcji hormonów sterydowych, głównie glikokortykoidów regulujących metabolizm białek i węglowodanów, a także mineralokortykoidów i androgenów (Budziszewska 1992).

Podobnie jak w odniesieniu do większości hormonów peptydowych w działaniu ACTH pośredniczy cAMP (cykliczny-3', 5'-monofosforan). ACTH pobudza aktywność cykazy adenylowej w błonie komórkowej komórek kory nadnerczy, co prowadzi do zjawiska przekształcenia ATP w cAMP. To wzrastające stężenie cAMP wewnątrz komórek przyspiesza przemianę cholesterolu w pregnenolon, podstawowy i ograniczający szybkość reakcji etap sterydogenezy w nadnerczach (Pawlikowski i Lewandowski 1973).

Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że hormon adrenokortykotropowy nasila reakcje lękowe zwierząt poprzez zwiększenie syntezy 5-hydroksytryptaminy (5-HT) w mózgu. Benzodiazepiny, takie jak diazepam i chlordiazepam hamują „lękotwórcze” działanie ACTH (Kostowski 1980).

Z badań przeprowadzonych przez Klasinga (1985), Panina i Majanskiej (1981) wynika, że swoistym zabezpieczeniem komórki przed stresogennymi czynnikami jest przedział lizosomalny. W warunkach stresu zaobserwowali oni zmiany aktywności wielu enzymów lizosomalnych.

Biologiczne znaczenie lizosomów sprowadzić można do roli zawartych w nich enzymów. Stwierdzono, że przestrzeń lizosomalna zawiera około 100 różnego rodzaju białek enzymatycznych, głównie hydrolaz biorących udział w degradacji białkowych, węglowodanowych i lipidowych struktur komórkowych oraz proteoglikanów, tj. związków tworzących się ze zniszczonych błon komórkowych, a więc wszystkich typów substancji, z których zbudowana jest komórka (De Duve 1969).

Podstawową funkcją enzymów lizosomalnych jest wewnątrzkomórkowe trawienie, udział w procesach obronnych, w przebudowie i autolizie komórki, wpływ na procesy wzrostu i podziałów komórkowych, kontrola sekrecji gruczołów dokrewnych oraz regulacja procesów adaptacyjnych w komórce (De Duve 1969, Panin i Majanskaja 1987). Najwyższą aktywność enzymów lizosomalnych stwierdzono w zakresie pH 3,6–5,0 (Barret 1972).

Esteraza lizosomalna (EC 3.1.1.-) w odróżnieniu od innych esteraz nie jest hamowana przez fosforan dwuetylo-paranitrofenolu. Podczas różnicowego wirowania homogenatu esteraza lizosomalna osadza się przy 10000 xg (podobnie jak lizosomy), nie wykazując jednak typowego dla nich zjawiska latencji. Zlokalizowana jest prawdopodobnie w zewnętrznej błonie lizosomów, a optimum jej działania przypada na pH 5,0. Stwierdzono istnienie różnic narządowych w aktywności lipazy i esterazy lizosomalnej (Makadevan i Tappel 1968).

Jako jeden z pierwszych układów komórkowych przedział lizosomalny reaguje włączeniem obronnych mechanizmów w stanach zagrożenia homeostazy ustroju, głównie w przypadku nieprawidłowej gospodarki metabolitowej, w stresie (Panin i Majanskaja 1981, 1987).

W świetle tych informacji interesującym wydaje się prześledzenie wpływu jednorazowych i chronicznych dawek ACTH na aktywność esterazy lizosomalnej w wybranych narządach samców myszy oraz wykazanie ochronnej roli diazepamum jako blokera receptorów benzodiazepinowych.

## **Material i metody**

Badania przeprowadzono na 35 samcach myszy o średnim ciężarze ciała 26g. Zwierzęta podzielono na jedną grupę kontrolną i cztery grupy doświadczalne, po 7 myszy w każdej grupie. Grupę kontrolną stanowiły osobniki nie poddawane działaniu ACTH i diazepamum. Zwierzęta I grupy doświadczalnej otrzymywały domięśniowo diazepamum w jednorazowej dawce 0,5 mg/kg masy ciała. Myszy II grupy doświadczalnej otrzymywały ACTH przez 7 dni w dawce 7,5 j.m. Zwierzęta III grupy doświadczalnej nastrzykiwano ACTH w jednorazowej dawce 15 j.m. Osobnikom IV grupy doświadczalnej podawano w jednorazowej iniekcji diazepamum w dawce 0,5 mg/kg masy ciała, a po upływie dwóch godzin wstrzykiwano ACTH w ilości 15 j.m. Myszy zabijano przez dekapitację po 24 godzinach od czasu ostatniej iniekcji, po czym oznaczano aktywność esterazy lizosomalnej w homogenatach mózgu, nadnerczy, jąder, nerek i wątroby. Uzyskany nadsącz (supernatant) używano do badań enzymatycznych. Aktywność esterazy lizosomalnej oznaczano mikrospektrofotometryczną metodą Barreta (1972). Jednocześnie oznaczano stężenie białka stosując zmodyfikowaną metodę Lowry'ego (Kirschke i Wiederanders 1984). Końcową aktywność esterazy lizosomalnej podano w  $\mu\text{M}/\text{mg}$  białka/h.

Z uzyskanych wyników obliczono średnie arytmetyczne, odchylenie standardowe i średni błąd. Do analizy wyników zastosowano test „t” Studenta-Gosseta ( $p < 0,01$ ).

## Wyniki badań

U zwierząt grupy kontrolnej aktywność esterazy lizosomalnej wynosiła kolejno (wartości podano w  $\mu\text{M}/\text{mg}$  białka/h): 2470 w mózgu, 1245 w nadnerczach, 2420 w jądrach, 3380 w nerkach i 3293 w wątrobie (tab. 1, ryc. 1; tab. 2, ryc. 2).

U osobników, którym podawano jedynie diazepam istotny statystycznie spadek aktywności badanego enzymu nastąpił w mózgu. Zanotowany spadek wyniósł 22,7% w porównaniu do wartości kontrolnej. W pozostałych narządach zanotowane zmiany są statystycznie nieistotne.

Jednorazowa podanie ACTH w dawce 15 j.m. spowodowało statystycznie istotny wzrost aktywności esterazy lizosomalnej we wszystkich badanych narządach w stosunku do wartości kontrolnych o 41,6% w mózgu, 62,5% w nadnerczach, 43,7% w jądrach, 23% w nerkach i 27,3% w wątrobie.

Wielokrotne podawanie ACTH (przez 7 dni) w ilości 7,5 j.m. wywołało wzrost aktywności badanego enzymu w mózgu o 22,7%, nadnerczach o 72%, jądrach o 12% oraz spadek jego aktywności w nerkach o 6% i w wątrobie o 13,5%. Uzyskane wyniki są statystycznie istotne.

Podanie diazepamu przed iniekcją ACTH obniżyło aktywność esterazy lizosomalnej we wszystkich badanych narządach do wartości bliskich wartościom kontrolnym.

Otrzymane wyniki zestawiono w dwóch tabelach (tab. 1 i 2) oraz zilustrowano dwoma wykresami (ryc. 1 i 2).

Tab. 1. Zmiany aktywności esterazy lizosomalnej w mózgu, nadnerczach i jądrach samców myszy po podaniu ACTH i diazepam

Grupa badawcza	Ilość osobn.	Dawka	Ilość iniekcji	Mózg				Nadnercza				Jądra			
				X	SD	% K	„t”	X	SD	% K	„t”	X	SD	% K	„t”
				Kontrola	7	-	-	2471,32	65,23	100	-	1246,83	103,68	100	-
I dośw.	7	diazepam 0,5 mg/kg	1	1910,13	65,07	77	16,09*	1272,36	25,23	102	0,65	2445,70	52,72	101	0,95
II dośw.	7	ACTH 7,5 j.m.	7	3030,71	105,37	123	11,98*	2144,73	109,10	172	15,78*	2712,90	91,97	112	7,58*
III dośw.	7	ACTH 15 j.m.	1	3499,29	168,87	142	15,05*	2025,20	120,67	162	12,95*	3477,17	112,47	144	23,17*
IV dośw.	7	diazepam 0,5 mg/kg po 2h ACTH 15 j.m.	1	2515,11	55,68	102	1,39	1338,48	45,44	107	2,14	2625,14	47,53	108	3,389

X – średnia aktywność esterazy lizosomalnej w  $\mu\text{M}/\text{mg}$  białka/godz.

SD – odchylenie standardowe

% K – procent kontroli

„t” – test „t”

\* – istotnie statystycznie przy  $p \leq 0,01$

**Tab. 2.** Zmiany aktywności esterazy lizosomalnej w nerkach i wątrobie samców myszy po podaniu ACTH i diazepam

Grupa badawcza	Ilość osobn.	Dawka	Ilość iniekcji	Nerki				Wątroba			
				X	SD	% K	„t”	X	SD	% K	„t”
Kontrola	7	–	–	3380,21	133,35	100	–	3293,30	119,40	100	–
I dośw.	7	diazepam 0,5 mg/kg	1	3423,49	115,51	101	0,63	3343,87	66,69	101	0,98
II dośw.	7	ACTH 7,5 j.m.	7	3176,15	111,97	94	3,19*	2847,42	137,29	86	6,48
III dośw.	7	ACTH 15 j.m.	1	4157,55	237,42	123	7,55*	4192,07	229,89	127	9,18
IV dośw.	7	diazepam 0,5 mg/kg po 2h ACTH 15 j.m.	1	3504,67	110,85	104	2,05	3378,64	93,69	103	1,48

X – średnia aktywność esterazy lizosomalnej w  $\mu\text{M}/\text{mg}$  białka/godz.

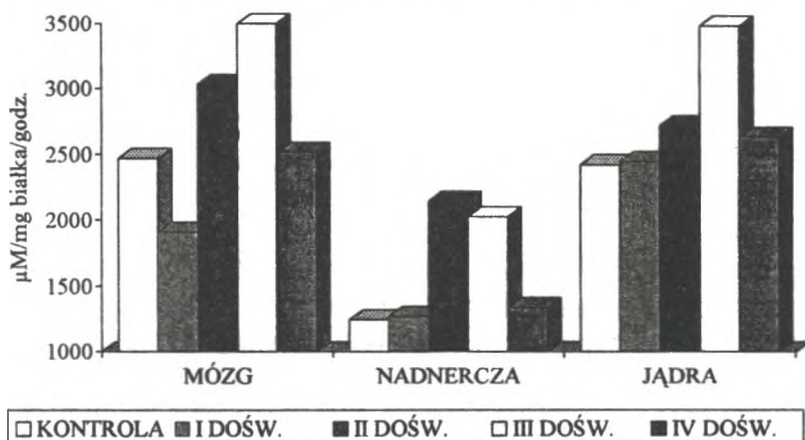
SD – odchylenie standardowe

% K – procent kontroli

„t” – test „t”

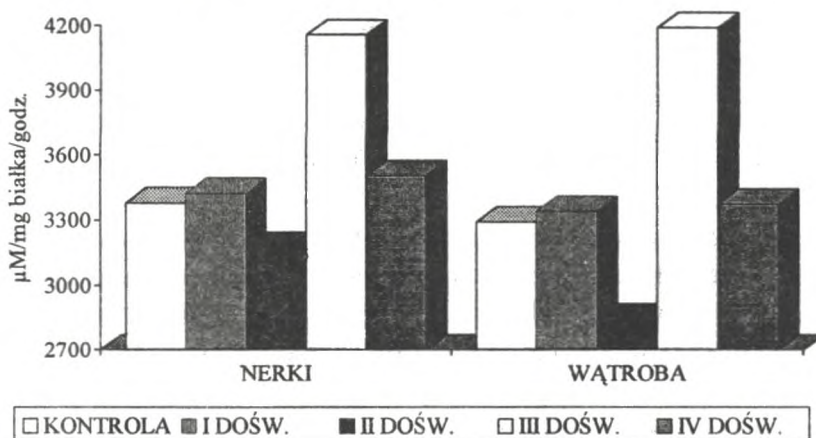
\* – istotne statystycznie przy  $p \leq 0,01$

### AKTYWNOŚĆ ESTERAZY LIZOSOMALNEJ w wybranych narządach samców myszy



**Ryc.1.** Zmiany aktywności esterazy lizosomalnej w mózgu, nadnerczach i jądrach myszy kontrolnych i doświadczalnych. Zwierzęta I Dośw. otrzymywały domięśniowo diazepam w jednorazowej dawce 0,5 mg/kg masy ciała. Myszy II Dośw. otrzymywały ACTH przez 7 dni w dawce 7,5 j.m. na osobnika. Zwierzęta III Dośw. nastrzykiwano jednokrotnie ACTH w ilości 15 j.m. na osobnika. Myszy IV Dośw. otrzymywały diazepam w jednorazowej iniekcji 0,5 mg/kg masy ciała, a po upływie 2h wstrzykiwano ACTH w dawce 15 j.m. na osobnika.

### AKTYWNOŚĆ ESTERAZY LIZOSOMALNEJ w wybranych narządach samców myszy



**Ryc.2.** Zmiany aktywności esterazy lizosomalnej w nerkach i wątrobie myszy kontrolnych i doświadczalnych. Zwierzęta I Dośw. otrzymywały domięśniowo diazepam w jednorazowej dawce 0,5 mg/kg masy ciała. Myszy II Dośw. otrzymywały ACTH przez 7 dni w dawce 7,5 j.m. na osobnika. Zwierzęta III Dośw. nastrzykiwano jednokrotnie ACTH w ilości 15 j.m. na osobnika. Myszy IV Dośw. otrzymywały diazepam w jednorazowej iniekcji 0,5 mg/kg masy ciała, a po upływie 2h wstrzykiwano ACTH w dawce 15 j.m. na osobnika.

## Dyskusja

Analiza uzyskanych wyników wykazała, że jednorazowe, jak i wielokrotne dawki ACTH wywołują statystycznie istotne zmiany aktywności esterazy lizosomalnej w badanych narządach. Natomiast diazepam poprzez zablokowanie receptorów benzodiazepinowych redukuje nasilenie reakcji stresowej, efektem czego jest spadek aktywności badanego enzymu do wartości bliskich kontrolnym.

Stres powoduje uruchomienie mechanizmów regulacyjnych, decydujących o zachowaniu ciągłości przemian metabolicznych, związanych ze wzrastającym zapotrzebowaniem na energię (Moberg 1985).

Klasing (1985) uważa przedział lizosomalny za główne miejsce wewnątrzkomórkowych procesów katabolicznych. Stabilność organizmu w stresie zależy w znacznym stopniu m.in. od reaktywności enzymatycznych kompleksów komórkowych, a jak wiadomo proces degradacji białka jest niezbędnym czynnikiem regulującym metabolizm komórki poprzez różną szybkość jego syntezy i rozkładu (Mildvan 1974). De Duve (1969) lizosomalnym proteazom, głównie zaś katepepsynom, przypisuje istotną rolę inicjującą degradację białka w warunkach stresu. Lizosomy uważane są za kluczowe miejsce katabolizmu białek, w związku z występowaniem w nich aktywnych proteaz o szerokim zakresie działania pH.

Do niedawna panował pogląd, że oksydacyjny rozkład kwasów tłuszczowych zachodzi wyłącznie w mitochondriach. Dziś już wiadomo o enzymatycznej  $\beta$  – oksydacji kwasów tłuszczowych w obrębie lizosomów komórek zwierzęcych. Proces ten ma charakter degradacyjny i zachodzi w wakuolach przedziału lizosomalnego. Wakuole autofagowe są miejscem rozkładu trójglicerydów, jak również tworzących istotę zrębu struktur plazmatycznych lipoprotein, nieco wcześniej ulegających proteolizie. Większość białek komórkowych to gliko- i lipoproteiny. Całkowita degradacja wymaga współdziałania odpowiednich enzymów proteolitycznych, glikozydaz i dodatkowo esteraz lizosomalnych (Bieńkowski 1983). Badania Korniszewskiego i Korotkiewicza (1987) wskazują na efekt działania ACTH w procesie lipolizy, w warunkach zagrożenia homeostazy ustroju np. w stresie. Pod wpływem tego hormonu, w obecności jonów wapnia następuje w tkance tłuszczowej wzrost zawartości nieestryfikowanych kwasów tłuszczowych, które są uwalniane do środowiska w obecności lipaz i esteraz. Działanie ACTH w procesie lipolizy odbywa się za pośrednictwem cAMP.



Wydzielane pod wpływem ACTH nadnerczowe hormony sterydowe (głównie glikokortykoidy, a także mineralokortykoidy i androgeny) wywierają bezpośrednie i swoiste działanie na prawie wszystkie komórki ssaków. Działanie to jest związane z indukcją syntezy białek, przede wszystkim enzymatycznych (Malbon, Rapiejko, Watkins 1988). Jak wiadomo, istotą komórkowej odpowiedzi na glikokortykoidy jest aktywacja genów i pobudzenie produkcji białek przez komórkę. Geny podlegające regulacji i dające się indukować pod wpływem glikokortykoidów są zawarte w specjalnych obszarach DNA.

Obszary DNA, które ulegają indukcji przez glikokortykoidy są inne w każdym typie komórki – glikokortykoidy mogą więc indukować różne geny w różnych typach komórek. Geny te zawierają nie tylko informację o strukturze kodowanego przez nie białka, ale także sekwencje regulacyjne: odcinek zwany promotorem (inicjujący proces transkrypcji) oraz sekwencje wiążące receptor sterydowy i sekwencje określające maksymalną szybkość ekspresji genu (Colbert i Young 1986).

Wewnątrz komórki glikokortykoidy łączą się z białkiem receptorowym. Wiązanie to ma charakter niekowalencyjny i jest związane z wzajemnymi oddziaływaniami hydrofobowymi, prowadzącymi do usunięcia wody związanej z obiema łączącymi się cząsteczkami (Walters 1985). Związanie białka receptorowego z jego agonistą prowadzi do zmiany konformacji przestrzennej receptora. Dopiero wówczas kompleks hormon-receptor staje się aktywny oraz ulega dalszej aktywacji. Jej mechanizm jak dotąd nie został poznany. Wiadomo jedynie, że zmienia się ładunek elektryczny receptora, być może ulega on fosforylacji. Aktywacja prowadzi w każdym razie do zmniejszenia masy cząsteczkowej kompleksu hormon-receptor.

W cytoplazmie obecne są związki regulujące proces aktywacji – niskocząsteczkowy modulator i inhibitor, który jest cząsteczką o dużej masie.

Aktywowany kompleks hormon-receptor ma zdolność wiązania się z chromatyną jądrową. Kompleks ten przyłącza się do określonej sekwencji DNA. Miejsca te nazwano akceptorami (Alexis 1987). Podkreśla się również udział niektórych metali ( $Zn^{2+}$ ) w tym procesie (Berg 1986). Związanie aktywnego kompleksu hormon-receptor z DNA inicjuje syntezę mRNA. Aktywowana jest także synteza rRNA. Na matrycy mRNA syntetyzowane są białka pośredniczące w odpowiedzi na bodziec glikokortykosteroidowy, w tym także białka enzymatyczne (Alexis 1987).

Wzrost aktywności esterazy lizosomalnej w mózgu, jądrach, wątrobie i nerkach po jednorazowej iniekcji ACTH wydaje się być wynikiem wzmożonej syntezy badanego enzymu w tych narządach.

Największy wzrost aktywności esterazy lizosomalnej w II jak i III grupie doświadczalnej zwierząt zanotowano w nadnerczach. W stresie wywołanym podażą egzogennej ACTH nadnercza jako pierwsze reagują aktywacją procesów metabolicznych mających na celu złagodzenie działania czynnika stresotwórczego (Panin i Majanskaja 1981, Klasing 1985).

Pod wpływem dużych dawek ACTH lub przedłużonego stresu może dojść w tkankach do labilizacji błon lizosomalnych i „wyjścia” enzymów poza obręb lizosomu. Tak duża aktywność esterazy lizosomalnej może być też wynikiem intensywniejszej przemiany oksydacyjnej kwasów tłuszczowych oraz syntezy *de novo* tego enzymu w stresie (Panin i Majanskaja 1981).

Chroniczna dawka ACTH spowodowała mniejszy wzrost aktywności esterazy lizosomalnej w mózgu i jądrach w porównaniu do wartości uzyskanych po jednorazowej iniekcji tego hormonu. Jest to prawdopodobnie wynikiem podania mniejszych dawek ACTH oraz zwiększeniem oporności na stres będącej wyrazem reakcji adaptacyjnych organizmu (Kniażewski i Paluch 1982).

Spadek aktywności badanego enzymu w wątrobie i nerce po chronicznej dawce ACTH wydaje się być wynikiem anabolizującego działania kortykotropiny na białko w tych narządach, efektem czego jest wzrost jego syntezy. Istotną rolę może odgrywać stabilizujący wpływ nadnerczowych glikokortykoidów na błonę lizosomalną. W tym wypadku dochodziłoby do pobudzenia syntezy białek nierozpuszczalnych i substancji strukturalnych błony lizosomalnej. Odkładające się w niej białka powodowałyby jej pogrubienie i wzmocnienie (Panin i Majanskaja 1987, Malbon, Rapiejko, Watkins 1988, Beato 1989).

Po zablokowaniu receptorów benzodiazepinowych diazepamem zanotowano spadek aktywności badanego enzymu, do wartości bliskich kontrolnym. Przeciwlękowe, a tym samym zmniejszające nasilenie reakcji stresowej działanie diazepamu związane jest z hamowaniem obrotu 5-hydroksytryptaminy. Innym efektem działania diazepamu jest jego oddziaływanie sedatywne i nasenne wynikające z zapobiegania wzrostowi obrotu noradrenaliny oraz obniżenia poziomu dopaminy (Kostowski 1980).

Mechanizm działania benzodiazepin związany jest z przekaznictwem w neuronach GABA-ergicznych. Diazepam nasila wrażliwość błonowych

receptorów dla GABA i w ten sposób zwiększa działanie tego neuroprzekaznika (Kostowski 1980, Rewerski i Janicki 1982).

Reasumując można stwierdzić, że stres uruchamia mechanizmy regulacyjne, które utrzymują intensywność syntezy i aktywność istniejących już enzymów na optymalnym poziomie.

Wydaje się także, że aktywność esterazy lizosomalnej może być wskaźnikiem reakcji stresowej.

## Literatura

- Alexis M.N., 1987, *Glucocorticoids new insights into their molecular mechanism*. TIPS 8: 10–11.
- Barret A., 1972, *Lysosomal enzymes w „Lysosomes”*. A Laboratory Handbook. Dingle J. (wyd.), 46–135.
- Bates R., Garrison M., 1974, *Hormonal intractions among GH, ACTH, cortisol and dexamethazone upon size of kidney, liver and adrenal*. Proc. soc. Exp. Biol. Med., 156, 725–731.
- Beato M., 1989, *Steroid hormone* In: *Endocrinologie*. Ed. Hesch R.D., Urban & Schwarzenberg, Monachium – Vien – Baltimore 396–409.
- Bieńkowski R., 1983, *Intracellular degradation of newly synthesized secretory proteins*. Biochem. J., 214, 1–10.
- Budziszewska B., 1992, *Regulacja wydzielania ACTH*. Wykłady monograficzne IF PAN w Krakowie, 4–18.
- Colbert R.A., Young D.A., 1986, *Glucocorticoid - induced mRNA in rat thymic lymphocytes: rapid primary effects specific for glucocorticoid*. Endocrinology, 119: 2598–2605.
- De Duve C., 1969, *Lysosomes in retrospect in „Lysosomes in Biology and Pathology”*. Dingle J., Fell H. (wyd.) Amsterdam, V, 1, 1–10.
- Kirschke H., Wiederanders B., 1984, *Methoden zur Aktivitätsbestimmung von Proteinases*. Martin – Luther Universität Halle – Wittenberg Wissenschaftliche Beiträge, Halle/Salle 11.
- Klasing C., 1985, *Influence of stress on protein metabolism*. „Animal Stress”. Amer. Physiol. Soc. Bethesda, Maryland, 269–281.
- Kniażewski B., Paluch A., 1982, *Stres a układ wewnątrzwydzielniczy*. Pol. Tyg. Lek., T. XXXVII, 4–8, 139–141.
- Korniszewski L., Korotkiewicz M., 1987, *Metabolizm trójglicerydów tkanki tłuszczowej*. Postępy Biochemii, 13, 3, 421–437.

- Kostowski W., 1980, *Mechanizm działania leków anksjolitycznych z grupy benzodiazepin*. Ter. i Lek. T. XXX, 1, 19–25.
- Makadevan S., Tappel A., 1968, *Lysosomal lipase of rat liver and kidney*. J. Cell. Physiol., 70–85.
- Malbon C.C., Rapiejko P.J., Watkins D.C., 1988, *Permissive hormone regulation of hormone – sensitive effector systems*. TIPS 9: 33–36.
- Mildvan A., 1974, *Mechanizm of enzyme action*. Ann. Rev. Biochem., 43, 357–365.
- Moberg G., 1985, *Animal Stress*. Amer. Ph. Physiol. Soc. Bethesda, Maryland, 12, 52–61.
- Panin L. Majanskaja J., 1981, *Lizosomy w usłowijach stressa*. Usp. Sowrem. Biologii., 64, 82–89.
- Panin L. Majanskaja J., 1987, *Lizosomy, ich rola w adaptacji i odbudowie*. Nauka, Nowosybirsk.
- Pawlikowski M., Lewandowski J., 1973, *Cykliczny adenozyno-3', 5'-monofosforan jako wewnątrzkomórkowy mediator działania hormonów*. Endokrynol. Pol., 24, 2, 105–132.
- Rewerski W., Janicki P., 1982, *Receptory benzodiazepinowe*. Pol. Tyg. Lek., T. XXX, 38, 1141–1143.
- Selye H., 1951, *The General Adaptation Syndrome and the gastrointestinal disease of adaptation*. American Journal of Proctology, 2, 167–182.
- Walters M.R., 1985, *Steroid hormone receptors and the nucleus*. Endocr. Rev., 6: 512–543.