

- Коган А. С., Гончар А. М., Такач Г. Л. Удаление и аутопериплантация надпочечников в портальную систему. — Новосибирск, 1982.
- Куликов Л. К. Хирургическое лечение прогрессирующих (тяжелых и злокачественных) форм гипертонической болезни: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — 1989.
- Куликов Л. К. Гипертоническая болезнь: этиология, патогенез и хирургическое лечение. — Иркутск, 1993.
- Майстренко Н. А., Фолин Н. Ф., Ромащенко П. Н., Довганюк В. С. // Современные проблемы эндохирургии и перспективы ее развития: Тез. докл. Всероссийской науч. конф. — М., 1998. — С. 43—44.
- Надпочечниковые и венадпочечниковые феохромоцитомы / Калинин А. П., Казанцева И. А., Полякова Г. А. и др. — М., 1998.
- Созон-Ярошевич А. Ю. Анатомо-клинические обоснования хирургических доступов к внутренним органам. — М.—Л., 1954. — С. 153—166.
- Тончибаев М. А. // Вестн. хир. — 1952. — № 2. — С. 90—91.
- Aird J., Helman P. // Br. Med. J. — 1955. — N 4941. — P. 708—709.
- Clire G. W. // Surg. Gynec. Obstet. — 1932. — Vol. 54. — P. 294—298.
- Ellison E. H. // Am. J. Surg. — 1960. — Vol. 99, N 4. — P. 497—502.
- Franksson C., Hellstrom J. // Acta Chir. Scand. — 1956. — Vol. 3. — P. 54—70.
- Galante M. A., Forwier F. Y., Wood D. A. // J. A. M. A. — 1957. — Vol. 163, N 12. — P. 1011—1014.
- Gottesman L. // Surg. Gynec. Obstet. — 1967. — Vol. 125, N 1. — P. 120—121.
- Grimson K., Emler J., Hamblen E. // Ann. Surg. — 1951. — Vol. 134, N 3. — P. 451—463.
- Hages D., Goldenberg C. // Ibid. — 1961. — Vol. 154, N 12. — P. 38—44.
- Hartenbach W. // Langenbecks Arch. Chir. — 1960. — Bd 296. — S. 291—306.
- Huggins Ch., Bergenshall D. // Cancer Res. — 1952. — Vol. 12. — P. 134—141.
- Klave W. F., Priestley J. T., Roth G. M. // Arch. Surg. — 1954. — Vol. 6. — P. 769—778.
- Lapides J. // Bull. N. Y. Acad. Med. — 1958. — Vol. 34, N 5. — P. 303—310.
- McKeown K. C., Ganguli A. // Br. Med. J. — 1956. — N 4981. — P. 1466—1467.
- Nissen V. // Chirurg. — 1952. — Bd 23, N 4. — S. 169—171.
- Prinz R., Falimirski M. // Textbook of Endocrine Surgery. — Philadelphia; Tokio, 1997. — P. 529—534.
- River L., Silvestein J., Tope N. W. // Am. J. Surg. — 1953. — Vol. 86, N 2. — P. 208—209.
- Roberts M., Latlimer J. // J. A. M. A. — 1961. — Vol. 175, N 2. — P. 391—395.
- Young H. H. A. // Surg. Gynec. Obstet. — 1936. — Vol. 63. — P. 179—188.

Поступила 28.06.99

◆ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.64-007.17-036.1

Л. К. Дзеранова, М. Э. Бронштейн, Е. И. Марова, А. В. Воронцов, А. А. Пищулин, Л. Я. Рожинская, Н. И. Сазонова, Е. В. Ершова

О ПОЛНОЙ ФОРМЕ СИНДРОМА ТЕСТИКУЛЯРНОЙ ФЕМИНИЗАЦИИ С ДИСГЕРМИНОМой В ОДНОМ ИЗ ЯИЧЕК В СОЧЕТАНИИ С ПРОЛАКТИНОМой

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Синдром тестикулярной феминизации, полная форма (СТФп) представляет собой синдром нечувствительности к андрогенам и является наиболее частым типом ложного мужского гермафродитизма. В общей популяции встречается с частотой 1:20 000—1:60 000 [4]. Для пациентов характерен женский фенотип при наличии мужских гонад и кариотип 46,XY. Наружные гениталии женские, вагина укорочена, слепо заканчивается, половое оволосение отсутствует; в пубертате развиваются молочные железы, первичная аменорея. Впервые этот синдром подробно описал G. Morgis в 1953 г. [11]. Дериваты мюллеровых протоков отсутствуют, а дериваты вольфовых протоков могут быть слабо развиты: чаще всего встречаются недоразвитые придатки семенников. Располагаются яички интраабдоминально, в мошонке (при наличии мошоночных грыж) или в больших половых губах. В мошоночных грыжах они обнаруживаются в 50% случаев [10]. СТФп обусловлен нарушением связывания андрогенов со своими рецепторами в периферических органах-мишенях, чаще всего в результате разнообразных мутаций в гене андрогенного рецептора [6]. S. Lumbroso и соавт. [9], K. Ysurugi и соавт. [6, 7] обнаружили также усиление ароматазной активности в фибробластах дермы кожи половых органов.

СТФп может сочетаться с разнообразными заболеваниями, в том числе неэндокринными. Так, описан случай СТФп с диссеминированным гемангиоматозом [12]. Вместе с тем в доступной нам литературе мы не нашли описания случая сочетания СТФп с заболеваниями гипофиза. Мы наблюдали больную с СТФп, у которой почти через 20 лет после установления диагноза была обнаружена пролактинома.

Приводим наблюдение.

Больная С., 46 лет, находилась в отделении нейроэндокринологии с 4 по 10 июня 1998 г. с диагнозом: эндосellarная аденома гипофиза с кистозным компонентом (пролактинома).

Лакторея I. Распространенный остеопороз поясничного отдела позвоночника. СТФп, состояние после кольпопоза из сигмовидной кишки. Гонадэктомия справа (1977 г.), удаление вентрофиксированного тестикула слева.

Больная впервые поступила в отделение нейроэндокринологии ЭНЦ РАМН в апреле 1997 г. с жалобами на периодически возникающие головные боли, боли в спине, в шейном отделе позвоночника, боли в левой половине живота. Из анамнеза: родилась от нормально протекавшей беременности, роды стремительные. При рождении диагностированы двусторонние паховые грыжи. До пубертата росла и развивалась соответственно возрасту. С 14—15 лет стало беспокоить отсутствие появления менструаций, полового и подмышечного оволосения. При обследовании в ЭНЦ РАМН в возрасте 25 лет (1977 г.) по данным пневмопельвиграфии матка и придатки отсутствуют, кариотип 46, XY. На основании клинических данных и данных обследования был поставлен диагноз СТФп. Произведены гонадэктомия справа, вентрофиксация левого тестикула из пахового канала, кольпопоз из сигмы. В течение последующих 20 лет (с 1977 по 1997 г.) наблюдения и лечения больной не проводили. Боли в проекции расположения левого тестикула, головные боли и боли в позвоночнике беспокоили в течение многих лет, усилились за последние 2—3 года до настоящей госпитализации.

При осмотре: рост 167 см, масса тела 76 кг, нормостеническое телосложение, женский фенотип, отсутствие полового и подмышечного оволосения. По органам и системам — без особенностей. В гинекологическом статусе: молочные железы крупные, мягкие, безболезненные, половое и подмышечное оволосение отсутствует, наружные гениталии женские, слизистые оболочки гипотрофичные, влагалище по типу "двустворки", короткий ствол 3—4 см, в начале длинного ствола стеноз.

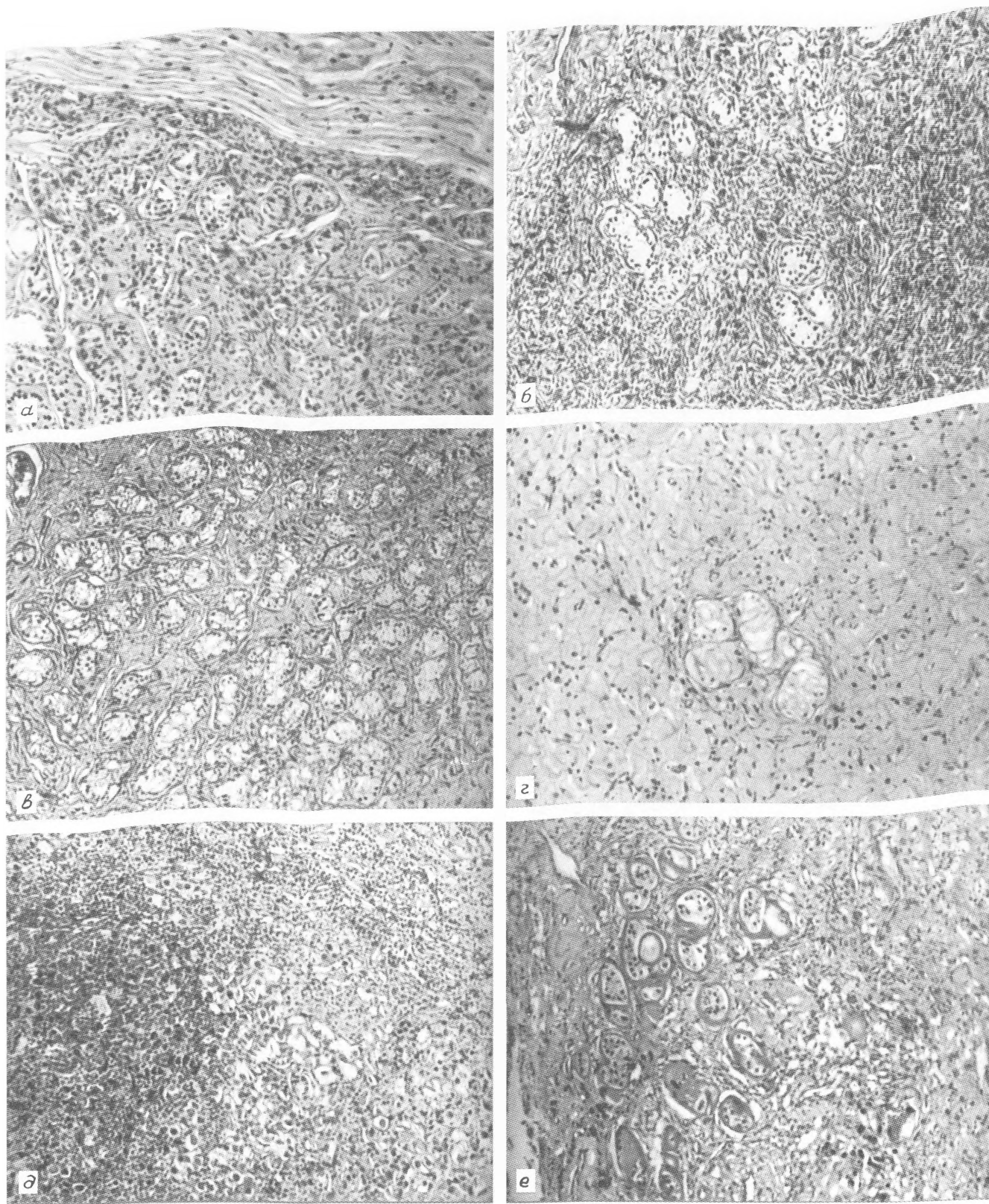


Рис. 1. Морфологические особенности удаленного вентрофиксированного яичка.

a — тубулярная аденома; *б* — немногочисленные мелкие семенные канальцы, выстланные незрелыми клетками Сертоли, среди овариальноподобной стромы; *в* — участок яичка с многочисленными мелкими семенными канальцами без просвета, выстланными незрелыми клетками Сертоли. Клетки Лейдига отсутствуют; *г* — единичные мелкие семенные канальцы, выстланные незрелыми клетками Сертоли с дистрофическими изменениями среди фиброзной соединительнотканной стромы; *д* — участок яичка с многочисленными мелкими семенными канальцами с утолщенной и гиалинизированной базальной мембраной; *е* — дисгерминома, видны многочисленные опухолевые клетки и очаги лимфогнойной инфильтрации.

Рис. 1, *a-e*: ув. 200. Рис. 1, *a-e*: окраска гематоксилином и эозином.

При лабораторном обследовании отмечено снижение уровня гонадотропинов и увеличение уровня тестостерона в крови: ЛГ 0,1 Ед/л (норма 3–12 Ед/л), ФСГ 1,4 Ед/л (норма 1,6–6,6 Ед/л), тестостерон 11,5 нмоль/л (норма 0,07–0,65 нмоль/л).

УЗИ тестикул: правый удален, левый определяется в передней брюшной стенке (в области левого угла послеоперационно-

го рубца) размером $3,8 \times 3,6 \times 1,5$ см, контуры четкие, структура неоднородная, с зонами пониженной эхогенности и мелкими кальцинатами.

На рентгенограммах грудного и поясничного отделов позвоночника умеренно выраженный остеопороз, на рентгенограмме черепа минимально выраженный остеопороз, турецкое седло с

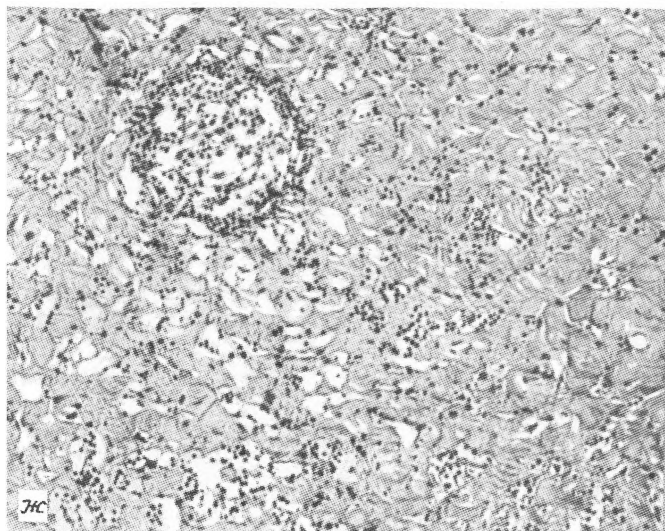


Рис. 1. Морфологические особенности удаленного вентрофиксированного яичка.

жс — участок дисгерминомы с регрессивными изменениями, опухолевые клетки практически отсутствуют; строма склерозирована и инфильтрирована лимфоидными элементами, формирующими и лимфоидный фолликул. Ув. 200, окраска пикрофуксин по ван Гизону.

несколько увеличенным вертикальным размером, дно двухконтурное. В лобном отделе и позади спинки седла — обызвествление твердой мозговой оболочки.

Рентгеноденситометрия: в поясничном отделе позвоночника умеренный остеопороз (L_2-L_4 , $T = -2,5$, 73%; $Z = -3,1$, 70%), в проксимальных отделах бедренной кости остеопении не выявлено.

Компьютерная томограмма (КТ) головного мозга и гипофиза (с внутривенным контрастированием): турецкое седло увеличено в размерах, спинка отклонена кзади и имеет неравномерную толщину, дно турецкого седла несколько вогнуто и имеет волнистый контур. Гипофиз увеличен в размерах и смещен влево и в направлении основной пазухи. Накопления контрастного вещества не выявлено, нельзя исключить изоденсивное образование до 0,9 см. Срединные структуры не смещены. Желудочки умеренно расширены, преимущественно слева. Субарахноидальные пространства без особенностей. Очаговых изменений не выявлено. Отека, кровоизлияния не выявлено. Заключение: нельзя исключить аденому гипофиза, КТ-признаки умеренной энцефалопатии.

При выписке больной были рекомендованы динамическое наблюдение и прием овестина и альфа-Д₃-тева.

В октябре 1997 г., через 6 мес, больная была повторно госпитализирована в ЭНЦ РАМН в гинекологическое отделение с жалобами на боли в области послеоперационного рубца в проекции левого тестикула, сохраняющиеся боли в шейном и поясничном отделах позвоночника. При осмотре: живот при пальпации умеренно болезненный в области вентрофиксированного левого тестикула. Гинекологический статус: молочные железы мягкие, безболезненные, при пальпации — капли молозива (лакторея I), лобковое и подмышечное оволосение отсутствует, наружные половые органы развиты правильно, клитор нормальных размеров.

В связи с болями в области левого вентрофиксированного тестикула, признаками его кальцификации и высоким онкологическим риском 09.10.97 было произведено удаление вентрофиксированного тестикула. Удаленный тестис массой 12,5 г, размером $3,8 \times 2,4 \times 2$ см. Вещество его на разрезе коричневатого-розового цвета, местами зернистого вида. Микроскопически тестис смешанного строения: обнаружены тубулярные аденомы (рис. 1, а); участки овариальноподобной стромы с многочисленными мелкими семенными канальцами, выстланными незрелыми клетками Сертоли (рис. 1, б); фиброзированные участки с "замурованными" единичными такими же семенными канальцами (рис. 1, в), небольшие участки со скоплениями семенных канальцев с утолщенной базальной мембраной (рис. 1, г) и участки с достаточно большим количеством мелких семенных канальцев без просвета, выстланных незрелыми клетками Сертоли (рис. 1, д). Сперматогонии не обнаружены ни в одном из канальцев. Ни зрелые клетки Лейдига, ни их предшественники в исследованных фрагментах удаленного яичка не найдены (данные о морфологических особенностях удаленного в 1997 г. правого яичка отсутствуют); обнаружена дисгерминома и с рег-

рессивными изменениями, и без признаков инфильтративного роста (рис. 1, е, жс). На магнитно-резонансных томограммах (МРТ) головного мозга и гипофиза на T1- и T2-взвешенных изображениях в сагиттальных и фронтальных проекциях в левых отделах аденогипофиза определяется объемное образование размером до 12×10 мм, содержащее кистозный и мягкотканый компонент (аденома гипофиза). Вертикальный размер гипофиза увеличен до 15 мм. Воронка гипофиза отклонена вправо.

На краниограмме отмечаются умеренное увеличение сагиттального размера турецкого седла, двухконтурность его дна. В лобном отделе обызвествление твердой мозговой оболочки. На КТ гипофиза отмечается его увеличение, смещение в области его дна. Заключение: по данным краниографии, КТ и МРТ головного мозга выявляется интраселлярная аденома гипофиза с левым параселлярным и интраселлярным (в пазуху основной кости) ростом, левый задний клиновидный отросток отсутствует.

Гормональный анализ крови: ЛГ 3,7 Ед/л (норма 3—12 Ед/л), ФСГ 1,1 Ед/л (норма 1,6—6,6 Ед/л).

Низкие значения гонадотропинов, нетипичные для синдрома тестикулярной феминизации — СТФ (для него характерны высокие уровни ЛГ и ФСГ), а также изменения, выявленные при краниографии, КТ и МРТ головного мозга, аменорея I и лакторея позволили заподозрить у больной наличие гормонально-активной опухоли гипофиза, что и было подтверждено исследованием уровня пролактина (ПРЛ) — 17 000 мЕд/л (норма 90—540 мЕд/л).

Таким образом, у больной выявлено сочетание СТФ и макроаденомы гипофиза, клинически и гормонально — пролактиномы.

Для лечения гиперпролактинемии был назначен норпролак (квинаголид) в суточной дозе 0,15 мг.

Через 8 мес, в июне 1998 г., при динамическом наблюдении в соматическом статусе — без изменений. На фоне приема норпролака отмечены снижение уровня ПРЛ сыворотки крови и нормализация других гормонов гипофиза, а также уровня тестостерона: ЛГ 4,4 Ед/л (норма 3—12 Ед/л), ФСГ 5,3 Ед/л (норма 1,6—6,6 Ед/л), ПРЛ 330 мЕд/л (норма 90—540 мЕд/л), прогестерон 2,56 нг/мл (норма 2,5—25 нг/мл), тестостерон 0,27 нг/мл (норма 0,07—0,65 нг/мл).

Консультация невропатолога: астеноневротические реакции на фоне эндокринопатии (аденомы гипофиза).

МРТ гипофиза в динамике: картина эндоселлярной аденомы гипофиза с кистозным компонентом. Отмечается пролабирование хиазмальной цистерны в полость турецкого седла (формирование "пустого" турецкого седла). По сравнению с МРТ-исследованием от 10.97 отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров опухоли (объемное образование размером 6×7 см, вертикальный размер гипофиза до 10 мм). МРТ до и после лечения представлены на рис. 2, 3.

УЗИ органов малого таза: матка и яичники не определяются, в их проекции патологических объемных образований нет. В области послеоперационного рубца на передней брюшной стенке патологических объемных образований нет.

На рентгеноденситометрии на фоне приема альфа-Д₃-тева в поясничном отделе позвоночника отмечена положительная динамика (+3% от возрастной нормы), в проксимальном отделе бедренной кости — отрицательная динамика (−3% от возрастной нормы).

Больной было рекомендовано продолжить прием норпролака, овестина, альфа-Д₃-тева. В январе 1999 г. больная поступила в клинику для динамического наблюдения. При поступлении предъявляла жалобы на боли в позвоночнике, головные боли и приливы, генез которых недостаточно изучен. Через 1 мес после самостоятельной отмены норпролака вновь выявлены гиперпролактинемия, нормальный уровень ЛГ и повышенный уровень ФСГ: ПРЛ 1841 мЕд/л (норма 90—540 мЕд/л), ЛГ 10,46 МЕ/л (норма 3—12 МЕ/л), ФСГ 11,76 МЕ/л (норма 1,6—6,6 МЕ/л).

МРТ головного мозга: за прошедшие 6 мес (июнь—январь) динамика размеров опухоли отсутствует, отмечается продолжение формирования полости кисты.

Рентгеноденситометрия: за прошедшие 6 мес в проксимальном отделе бедренной кости отмечается положительная динамика (+7% от возрастной нормы), в поясничном отделе позвоночника — слабоотрицательная динамика (−2% от возрастной нормы).

Больной был назначен абергин 4 мг в сутки, на фоне приема которого через 2 мес уровень ПРЛ нормализовался.

В описанном клиническом случае представляют интерес следующие особенности: обнаружение макроаденомы гипофиза, клинически — пролактиномы с пара- и интраселлярным ростом у больной с СТФ; положительный эффект от терапии

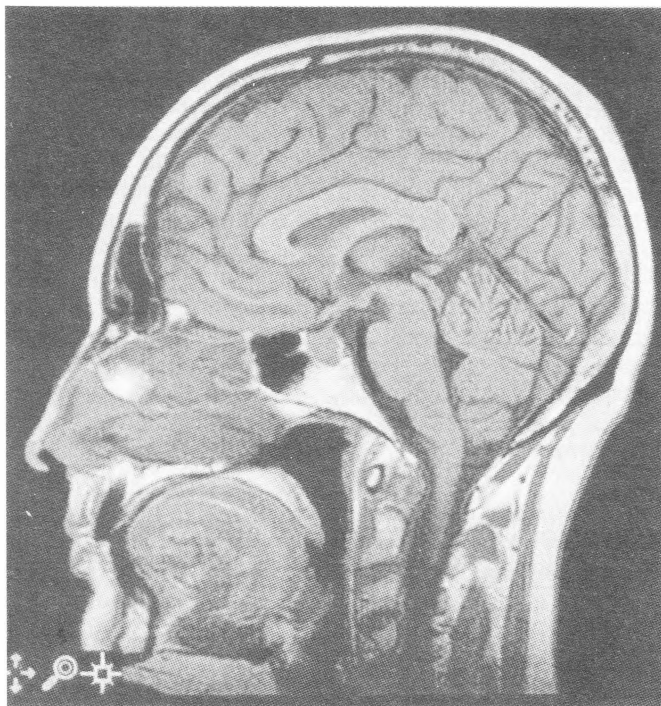


Рис. 2. МРТ головного мозга больной С. до лечения. Image 1—4 (1997 г.).

На T1- и T2-взвешенных изображениях в левых отделах аденогипофиза определяется объемное образование размером до 12×10 мм, содержащее кистозный и мягкотканый компонент (аденома гипофиза). Вертикальный размер гипофиза увеличен до 15 мм. Воронка гипофиза отклонена вправо.

агонистами дофамина (уменьшение головных болей, исчезновение лактореи, нормализация уровня ПРЛ, положительная динамика по данным МРТ головного мозга); обнаружение в удаленном на втором этапе хирургического лечения тестикуле морфологических особенностей, характерных для СТФп у взрослых: небольшого количества мелких семенных канальцев без просвета, без половых клеток, полость которых выстлана незрелыми клетками Сертоли; вместе с тем в яичке отсутствуют клетки Лейдига, гиперплазия которых характерна для СТФ [11, 14], выявлено сочетание тубулярных аденом с дисгерминомой. Среди 40 больных с СТФ, прооперированных в ЭНЦ РАМН за период с 1972 по 1982 г. [1], мы встретили только тубулярные аденомы у части больных и в одном случае — злокачественную сертолиому (больная до настоящего времени жива). Опухолей из половых клеток при СТФ мы не встретили и в последующих наших исследованиях. Приводимый нами случай дисгерминомы в яичке при СТФ в нашей практике первый. В литературе описаны случаи дисгерминомы у взрослых больных с СТФ [3, 13, 18, 19]. Обычно такие опухоли из половых клеток возникают в интраабдоминальных яичках [17]. В нашем случае она возникла в вентрофиксированном яичке.

Как мы уже указывали, для СТФ, особенно полной формы, характерны гиперплазия клеток Лейдига и высокий уровень ЛГ в крови (последний феномен обусловлен нечувствительностью гипоталамо-гипофизарной области к андрогенам) [5, 8, 21]. В описываемом нами случае уровень ЛГ в крови не только не повышен, но, напротив, резко снижен, более того, в удаленном на втором этапе хирургического лечения яичке в участках вне опухоли клетки Лейдига отсутствовали. Поскольку наличие клеток Лейдига в яичке и их функция находятся в прямой зависимости от уровня ЛГ, можно думать, что их отсутствие обусловлено чрезвычайно низким уровнем ЛГ в результате наличия в гипофизе гормонально-активной аденомы, вырабатывающей избыточные количества ПРЛ (пролактиномы). В свою очередь связывание ЛГ со своими рецепторами в клетках Лейдига пролактинзависимо, как было показано на взрослых мужчинах [15, 16] и на экспериментальных животных (крысах, мышах и др.) [2, 20, 22]. Пролактин поддерживает как количество рецепторов ЛГ в яичке, так и их связывающую способность и тем самым оказывает влияние по крайней мере на уровень тестостерона в крови [16]. При этом концентрация рецепторов ЛГ в яичке обусловлена и поддержанием клеток Лейдига в нем. Все эти эффекты пролактина на уровне яичек обусловлены прежде всего наличием в клетках Лейдига и собственных рецепторов ПРЛ. Однако эффекты ПРЛ на уровне яичек зависят от его концентрации и длительности воздействия; длительное действие, осо-

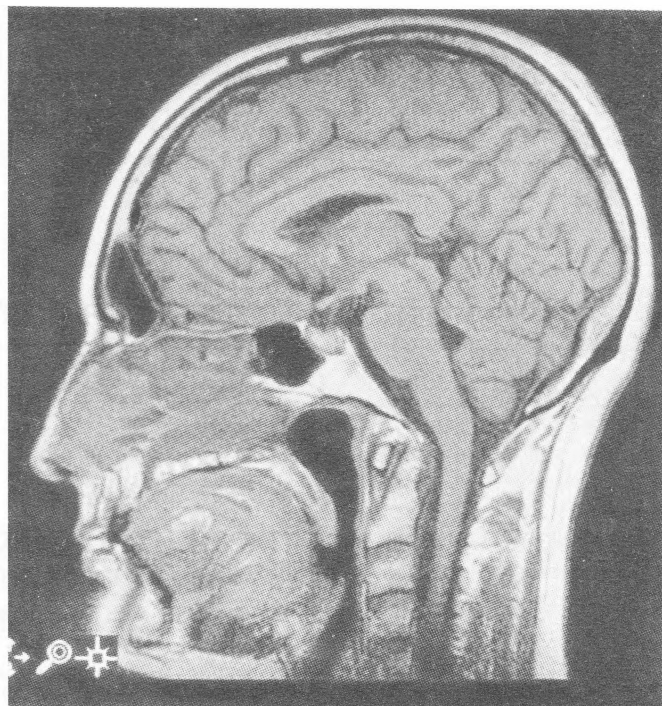


Рис. 3. МРТ головного мозга больной С. после лечения. Image 5—8 (1998 г.).

На T1- и T2-взвешенных изображениях в левых отделах аденогипофиза определяется объемное образование размером 6×7 мм, содержащее кистозный и мягкотканый компонент (аденома гипофиза). Вертикальный размер гипофиза до 10 мм. Воронка гипофиза отклонена вправо. Отмечается пролабирование хиазмальной цистерны в полость турецкого седла (формирование "пустого" турецкого седла). По сравнению с исследованием до лечения отмечена выраженная положительная динамика в виде уменьшения размеров образования.

бенно больших концентраций, не оказывает такого влияния [16]. Не исключено, что хроническое воздействие большого количества ПРЛ, секретируемого пролактиномой, оказывает отрицательное влияние не только на уровень гонадотропинов, что имело место у нашей больной, но и непосредственно на клетки Лейдига и, возможно, на их предшественники, тормозя формирование и ЛГ, и собственных рецепторов, в результате чего тормозится дифференцировка клеток Лейдига, чем и можно, наиболее вероятно, объяснить их отсутствие в яичке у описываемой нами больной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бобохидзе Н. В., Броштин М. Э., Голубева И. В., Юрьева Н. П. // Пробл. эндокринологии. — 1984. — № 6. — С. 28—34.
2. Aragono C., Bohnet H., Friesen H. C. // Acta Endocrinol. (Kbh.). — 1977. — Vol. 84. — P. 402—406.
3. Boyar R. M., Moore R. J., Rosner W. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1978. — Vol. 47. — P. 1116—1122.
4. Delev P., Pacheva S. // Akus. i Ginekol. (Sofia). — 1998. — Vol. 37. — P. 55—57.
5. Faiman C., Winter J. S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1974. — Vol. 39. — P. 631—638.
6. Isurugi K., Hasegawa F., Shibahara N. et al. // Endocr. Jap. — 1996. — Vol. 43. — P. 557—564.
7. Isurugi K., Hasegawa F., Shibahara N. et al. // Panminerva Med. — 1996. — Vol. 43. — P. 557—564.
8. Judd H. L., Hamilton C. R., Barlow J. J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1972. — Vol. 34. — P. 229—234.
9. Lumbroso S., Lobaccaro J. M., Glorget V. et al. // Ibid. — 1996. — Vol. 43. — P. 1984—1988.
10. Migeon C. J., Brown T. R., Fichman K. R. // Pediatr. Adolesc. Endocrinol. — 1981. — Vol. 8. — P. 171—202.
11. Morris G. M. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1953. — Vol. 65. — P. 1192—1211.
12. Nedkova V., Kovacheva K., Tavchen S. et al. // Akus. i Ginekol. (Sofia). — 1996. — Vol. 35. — P. 35—37.
13. O'Connell M. J., Ramsay H. E., Whang Peng Y., Wiernic P. H. // Am. J. Med. Sci. — 1973. — Vol. 265. — P. 321—333.
14. O'Leary J. A. // Fertil. Steril. — 1965. — Vol. 16, N 6. — P. 813—819.
15. Rubin R. T., Poland R. E., Tower B. B. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1976. — Vol. 42. — P. 112—117.

16. Rubin R. T., Poland R. E., Sobel J. et al. // Ibid. — 1978. — Vol. 47, N 2. — P. 447–452.
17. Savage M. C., Lowe D. G. // Clin. Endocrinol. — 1990. — Vol. 32, N 4. — P. 519–533.
18. Scully R. E. // Cancer. — 1970. — Vol. 25. — P. 1340–1356.
19. Scully R. // Pediatr. and Adolesc. Endocrinol. — 1981. — Vol. 8. — P. 203–217.

20. Swerdloff R. S., Odell W. D. // The Testis in Normal and Infertile Men / Eds P. Troen, H. R. Nannkin. — New York, 1977. — P. 395.
21. Zarate A., Canales E. S., Soria J., Carballo O. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1974. — Vol. 119. — P. 971–977.
22. Zipf W. B., Payne A. H., Kelch R. P. // Endocrinology. — 1978. — Vol. 103, N 2. — P. 595–600.

Поступила 24.02.2000

♦ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.12-008.331.1-02:613.863]-092.9

В. В. Булыгина, Л. Н. Маслова, А. Л. Маркель

ФУНКЦИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ В ОНТОГЕНЕЗЕ У КРЫС С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ИНДУЦИРУЕМОЙ СТРЕССОМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ*

Лаборатория генетических основ нейроэндокринной регуляции (зав. — доктор биол. наук Н. Н. Дыгало)
Института цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск

Проведено сравнительное исследование функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы (ГГАС) в ходе развития крыс с наследственной индуцированной стрессом артериальной гипертензией (НИСАГ) и нормотензивных крыс линии Вистар. Укрыс в возрасте 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 и 18 нед методом конкурентного белкового связывания определяли уровень кортикостерона в плазме периферической крови в состоянии покоя и через 1 ч после ограничения подвижности в сетчатых цилиндрах. Обнаружено, что у крыс гипертензивной линии базальный уровень кортикостерона и реакция ГГАС на стресс в ходе онтогенеза ниже, чем у крыс линии Вистар соответствующего возраста. Исключение составляет возраст 4 нед, когда у крыс НИСАГ начинает формироваться гипертензия и их ГГАС проявляет повышенную по сравнению с крысами линии Вистар чувствительность к эмоциональному стрессу, сопряженную с увеличенной реакцией надпочечников на АКТГ. Пониженная реакция ГГАС на эмоциональный стресс у взрослых крыс НИСАГ не связана с нарушением чувствительности надпочечников к АКТГ.

Functional activity of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical system (HPAS) was evaluated over time in rats with hereditary stress-induced arterial hypertension (HSIAH) and normotensive Wistar rats. Peripheral blood plasma corticosterone was measured in rats aged 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, and 18 weeks at rest and after 1-h immobilization in perforated cylinders by competitive protein binding. Basal corticosterone level and HPAS reaction to stress were lower in hypertensive rats than in Wistar rats of the same age. The only exclusion was the age of 4 weeks, when hypertension starts to form in HSIAH rats and their HPAS is more sensitive to emotional stress than that of Wistar rats, this sensitivity being associated with increased adrenal reaction to ACTH. Decreased HPAS reaction to emotional stress in adult HSIAH rats was not associated with disorders in adrenal sensitivity to ACTH.

Среди различных форм генетической предрасположенности к высокому артериальному давлению эссенциальная гипертензия возникает, казалось бы, спонтанно, без видимых внешних причин. Для исследования этого явления широко используется линия крыс со спонтанной артериальной гипертензией (SHR). Однако гипертоническая болезнь у человека наиболее часто появляется в результате взаимодействия генетической предрасположенности и специфических условий [8, 20], среди которых стресс рассматривается как фактор риска [4, 22]. Новая линия крыс с наследственной индуцируемой стрессом артериальной гипертензией (НИСАГ) получена из популяции Вистар селекцией на высокий уровень артериального давления при стрессе и является адекватной моделью стресс-чувствительной артериальной гипертензии у человека [2, 11]. Обязательным компонентом любой стрессовой реакции является активация гипотала-

мо-гипофизарно-адренокортикальной системы (ГГАС), функция которой, как правило, изменена при гипертензии [6, 9]. На основании опытов, проведенных на SHR, и клинических наблюдений возникло предположение о том, что избыток глюкокортикоидов может играть перmissive роль в патогенезе артериальной гипертензии [16, 18, 19]. В отношении крыс НИСАГ известно, что у взрослых животных адренокортикальная реакция на системный стресс не изменена, а на эмоциональный стресс снижена [12, 13]. Однако первые признаки повышенной стрессорной реактивности сердечно-сосудистой системы при измерении артериального давления непрямым методом появляются еще в возрасте 3 нед [13]. В то же время данные о возрастной динамике адренокортикальной функции у крыс линии НИСАГ отсутствуют. Поэтому целью данной работы явилось изучение возрастных закономерностей и особенностей функционирования ГГАС у крыс НИСАГ в ходе развития наследственной стресс-чувствительной артериальной гипертензии.

*Работа поддержана грантом РФФИ № 99-04-50019.