

© Е. В. НАУМЕНКО, 1933

УДК 616.12-008.331.1-055.5/7-092.9-07: [616.432 + 616.453]-008.6

Е. В. Науменко

ГИПОФИЗАРНО-АДРЕНОКОРТИКАЛЬНАЯ СИСТЕМА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН, Новосибирск

Экспериментальное изучение гипертонической болезни является основным путем к раскрытию механизмов формирования, особенностей течения и поискам возможностей предотвращения одного из наиболее распространенных заболеваний человека. Наибольший интерес в этом аспекте представляют генетические модели [19], поскольку в патогенезе гипертонической болезни значительную роль играет наследственность. В большинстве таких моделей, созданных на крысах путем их длительной селекции на повышенное артериальное давление (АД), повышение его происходит спонтанно, т. е. практически независимо от влияний среды, и определяется в основном генотипом животного (линии GH, LH, MSN и SHR). У таких крыс гипертензия необратима, ее формирование неизбежно для всех особей без исключения.

Вместе с тем хорошо известно, что у человека наряду с наследственной предрасположенностью существенную роль играют факторы среды (факторы риска). Поэтому более адекватными человеческой патологии следует считать модели, в которых развитие артериальной гипертензии обусловлено не только генетическими причинами, но и условиями среды. Например, повышенное содержание поваренной соли в пище крыс явилось провоцирующим фактором в создании таких генетических моделей гипертензии, как DS или SBH [19], а селекция аутбредных крыс линии Вистар, проводимая в условиях эмоционального стресса — одного из ведущих факторов, провоцирующих возникновение гипертонической болезни у человека [12], привела к созданию в нашей лаборатории [5] первой отечественной линии НИСАГ (наследственная, индуцированная стрессом артериальная гипертензия).

Данный обзор охватывает ту часть вопросов, которая касается взаимоотношений гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы (ГГАС) и АД при экспериментальных формах наследственной гипертензии, в частности: каков характер изменений функции ГГАС у разных гипертонических генотипов, в чем причина возникающих гипофизарно-адренокортикальных нарушений, являются ли они ведущими в становлении повышенного АД или появляются вторично как следствие гипертензии?

Взаимодействие ГГАС и сердечно-сосудистой системы

Механизмы регуляции сердечно-сосудистой и адренокортикальной систем тесно связаны и осуществляют взаимную координацию их функций [21, 22]. В передаче афферентной информации с сердечно-сосудистой системы на ГГАС участвуют центры, расположенные в стволовых отделах головного мозга. Их влияние реализуется главным образом через паравентрикулярное ядро (ПВЯ) и супраоптическое ядро (СОЯ) гипоталамуса. Мелкоклеточная часть ПВЯ является основным источником кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ), поступающего в портальный кровоток аденогипофиза, и получает богатую катехоламинергическую иннервацию из структур заднего мозга, тесно связанных с регуляцией АД. Это прежде всего такие норадренергические центры, как сине-пятно варолиева моста (группа нейронов A_6) и каудальная часть ядра одиночного тракта (A_2) в продолговатом мозге. Кроме того, на телах нейросекреторных КРГ-содержащих клеток оканчиваются аксоны адренергических нейронов, расположенных в вентромедиальной области продолговатого мозга (C_1) и его дорсомедиальной части (C_3), а также в ростральной части (C_2) ядра одиночного тракта [49].

Некоторые из указанных центров способны модулировать активность крупноклеточных нейросекреторных нейронов ПВЯ и СОЯ гипоталамуса, в которых синтезируется вазопрессин [49]. Этот гормон, оказывающий действие на кровеносные сосуды и водно-солевой обмен, является в

то же время одним из АКТГ-стимулирующих факторов, потенцируя действие КРГ на кортикотропы аденогипофиза [50] и влияя на экспрессию в нем [35] проопиомеланокортина (ПОМК).

В свою очередь ГГАС посредством гормонов и нейrogормонов действует на сердечно-сосудистую систему. Одной из функций внегипоталамических КРГергических нейронов является активация центров симпатической нервной системы. Введение КРГ в мозг повышает АД и частоту сердечных сокращений [21]. Центры симпатической нервной системы имеют и рецепторы к кортикостероидам. Последние, активируя их, также повышают симпатический тонус [22].

В отличие от введения в головной мозг периферическое введение КРГ сопровождается падением АД и брадикардией [21]. Действие на периферии кортикостероидов сложное. Они способны усиливать сопротивление периферических сосудов, действуя непосредственно на гладкомышечные элементы сосудистой стенки, и увеличивать чувствительность сосудов к другим вазоконстрикторам. АКТГ и кортикостероиды оказывают сложное действие на ренин-ангиотензиновую систему. Ряд влияний глюкокортикоидов связан с повышением синтеза белка липокортина, который ингибирует активность фосфолипазы A_2 , что в свою очередь может нарушать синтез и баланс простагландинов, регулирующих сосудистый тонус. Наконец, глюкокортикоиды, возможно, нарушают нормальное взаимодействие между эндотелиальными и гладкомышечными элементами сосудистой стенки, что сопровождается нарушением сократительных свойств сосудов [22].

ГГАС и наследственная гипертензия

Функция ГГАС изучается почти исключительно на двух моделях — на японской линии крыс SHR со спонтанной гипертонией [48] и на крысах линии НИСАГ [5]. Пожалуй, заслуживает внимания и линия SD; сведения о ней в интересующем нас аспекте скудные, однако у этих крыс патология стероидного метаболизма в надпочечниках сходна с таковой у человека. У крыс SD подъем АД, зависящий от нарушений солевого обмена, рассматривается как следствие, по крайней мере частично, наследственных нарушений в надпочечнике функции цитохрома $P-450_{11\beta/18}$, что сопровождается преимущественным превращением дезоксикортикостерона (ДОК) в 18-ОН-ДОК, а не в кортикостерон. Эти особенности крыс SD привлекают внимание, поскольку у человека гипертония не так уж редко является следствием врожденного нарушения активности надпочечников гидроксилаза. Причину усматривают в генетических дефектах гидроксилазной активности цитохромов $P-450_{17\alpha}$ или $P-450_{11\beta/18}$ [18].

Наибольшее число исследований функции ГГАС проведено на крысах линии SHR. В ранних работах обнаруживали увеличение размеров сетчатой и ретикулярной зон коры надпочечников, повышение в их клетках количества липидов, а в гипофизах увеличение популяции базофилов по сравнению с этими параметрами у нормотонических крыс исходной линии Вистар — Киото (WKY). Исследования показали уменьшение числа гранул в АКТГ-содержащих клетках, что было расценено как свидетельство повышенной секреции данного гормона у крыс SHR [48]. Этим результатам соответствует более поздний анализ иммунореактивных клеток, продуцирующих АКТГ, количество которых и содержание в которых гормона оказались повышенными у крыс этой линии [31].

В ранних работах роль адренокортикальных гормонов в развитии гипертензии пытались также выяснить, удаляя надпочечники. Двусторонняя адреналэктомия неполовозрелых

с еще нормальным АД животных предотвращала последующее развитие гипертензии, а удаление надпочечников у взрослых крыс SHR сопровождалось падением АД [48]. Эти результаты свидетельствовали о важном значении надпочечной железы в развитии и поддержании гипертензии. Однако они не давали возможности дифференцировать роль гормонов мозгового и коркового вещества и выявить значение глюко- и минералокортикоидов. Между тем при гипертензии у человека и животных по крайней мере 10 стероидов, принадлежащих к обеим группам, секретируются в кровь в повышенных количествах [42].

В более поздних работах было установлено, что среди адrenaлэктомированных крыс SHR повышенное АД восстанавливается только у тех особей, у которых регенерирует добавочная адреноренальная ткань [51] или кортиком вводят глюкокортикоиды [26, 51], но не минералокортикоиды [51]. Тем самым демонстрировалась важная роль глюкокортикоидных гормонов в патогенезе и течении гипертензии. Однако этот вопрос оказался значительно сложнее и запутаннее, так как по мере накопления информации появилась масса противоречивых фактов.

Базальный уровень кортикостерона в плазме крови крыс со спонтанной наследственной гипертензией может быть повышен [26, 34, 52], понижен [20, 39, 40] или таким же, как его уровень в плазме нормотензивных контрольных крыс линии WKY [24, 43, 53].

Противоречивые данные получены и при изучении стрессорной реактивности. Например, после кратковременного эфирного [20, 53] или на фоне острого [52] или хронического [34] иммобилизационного стресса пик повышения уровня кортикостерона в крови взрослых крыс линии SHR был ниже, чем у крыс WKY. Однако другие исследователи не выявили различий в реакции ГГАС на иммобилизацию у крыс этих двух генотипов [38, 53], а некоторые [40] обнаружили, что на иммобилизационный, эфирный или тепловой стресс крысы SHR реагируют сильнее, чем крысы WKY.

В особенностях ответной реакции, по-видимому, играет роль характер стрессора. Так, одни и те же авторы находили у крыс линий SHR и WKY одинаковое повышение в крови уровня кортикостерона после холодового стресса, но после стресса, вызванного хэндлингом или электрошоком, уровень гормона в крови у гипертензивных животных оказывался выше, чем у нормотензивных [17].

Функция ГГАС зависит от возраста, хотя и в этом вопросе имеется масса противоречий. Данные, полученные на основе исследований одной возрастной точки [40, 41, 52, 53], имеют весьма ограниченную информативную ценность. Значительно более полная информация получена при изучении нескольких возрастных периодов, особенно при сопоставлении догипертензивного периода онтогенеза с возрастом, когда гипертензия уже возникла. Так, определение содержания кортикостерона и ДОК в крови, оттекающей от надпочечника, не выявило в остром опыте различий между крысами линий SHR и WKY в возрасте 7—8, 11—13 и 22—23 нед [23].

Другие исследователи показали, что начиная с предгипертензивного периода (возраст 4 нед) и до периода устойчивой гипертензии (20 нед) уровень альдостерона в крови постепенно снижается у гипертензивных крыс по сравнению с крысами, у которых давление нормальное. Уровень же кортикостерона постепенно и одинаково повышается у обоих генотипов до 16-недельного возраста. Однако в возрасте 16 нед, несмотря на его повышение, содержание кортикостерона в крови у крыс SHR оказывается ниже, чем у WKY [33].

В онтогенезе изучали и другие гормоны ГГАС и обнаружили, что уровень АКТГ в крови 10- и 20-дневных [14], а также 6-, 7- и 11-недельных [26—28] крыс линий SHR и WKY одинаков. Реакция же АКТГ на внутривенное введение КРГ у 6—7-недельных крыс SHR понижена, но с возрастом эти различия сглаживаются [27]. Наконец, находят зависимость от возраста снижение в головном мозге крыс SHR содержания КРГ [26, 28].

С возрастом отмечены изменения не только базального уровня гормонов, но и реакции ГГАС на стрессоры. По мере развития в надпочечниках крыс SHR продукция кортикостерона, альдостерона, ДОК, а в гипофизе продукция АКТГ в ответ на эфирный или тепловой стресс возрастала сильнее, чем в нормотензивном контроле [40]. Повышение адреноренальной чувствительности совпадало с началом повышения АД, оно происходило между окончанием периода вскармливания (уже у 40-дневных крысят) и 5-м месяцем жизни [32, 40, 41]. Однако этим данным противоречат исследования, в которых обнаружено, что из крыс SHR повышение реакции ГГАС на эфирный стресс происходит только

у неполовозрелых 4-недельных крысят, тогда как в 12- и 16-недельном возрасте реакция на эфир была одинаковой у крыс SHR и WKY [30].

Таким образом, результаты исследования функции ГГАС у крыс со спонтанной гипертензией отличаются значительной противоречивостью. Поэтому неудивительно, что довольно прямолинейный вывод о роли ГГАС как одного из ведущих патогенетических факторов гипертензии, сделанный в начале 80-х годов [32, 33, 40, 41], сменился более осторожным заключением о существенном значении нарушения адреноренальной функции для развития и поддержания высоко-го АД у крыс с наследственной гипертензией [26].

Противоречивость результатов имеет множество причин. В разных лабораториях эксперименты ведутся на разных сублиниях SHR, и в разных популяциях может быть неодинаковая степень инбридинга [43]. Одной из важнейших причин служит неадекватность контроля. Нужно отметить, что проблема адекватности контроля постоянно встает при использовании линейных животных, селекционированных по определенному признаку. В большинстве лабораторий в качестве контроля стремятся использовать крыс исходной линии WKY. Однако ряд исследователей применяет другие генотипы [16, 17, 32, 40, 41], обосновывая это тем, что АД у неполовозрелых WKY не отличается иногда от АД у SHR того же возраста, а у взрослых животных WKY оно хотя и ниже, чем у SHR, однако достоверно выше, чем у крыс Спрейг-Доули [41]. Однако применение в качестве контроля иных, чем WKY, нормотензивных генотипов таит в себе другие опасности. Например, нельзя исключить, что взятые в опыт генотипы отличаются рядом особенностей нейрохимических механизмов, не связанных с регуляцией АД или ГГАС. Тогда, приписывая выявленные межлинейные отличия регуляторным механизмам ГГАС или АД, можно прийти к совершенно ложным выводам.

Результаты экспериментов зависят и от более общих причин, таких как возраст животных, условия их содержания, питания, от применяемых методов определения АД и функции ГГАС. Тем не менее, несмотря на противоречивость данных, можно сделать определенный вывод о нарушении функции ГГАС при наследственной гипертензии, хотя ее роль в этиологии и патогенезе этого заболевания остается неясной.

С середины 80-х годов изучение ГГАС проводится и на другой линии крыс с наследственной гипертензией — НИСАГ, причем обнаружилось довольно значительное сходство изменений в нейроэндокринной системе этих животных и крыс со спонтанной гипертензией.

Определение кортикостерона в крови взрослых крыс линии НИСАГ показало, что, несмотря на повышенное АД, базальный уровень гормона не отличается от такового у крыс исходной линии Вистар. Мягкий эмоциональный стресс вызывал повышение уровня кортикостерона у крыс обоих генотипов. Однако у крыс НИСАГ оно было достоверно меньше, чем в нормотензивном контроле [6, 44]. Эти результаты соответствуют ряду данных, полученных при изучении действия эмоционального стресса на животных со спонтанной гипертензией. У крыс линии SHR реакция ГГАС была пониженной, хотя исходный уровень кортикостерона был таким же, как у крыс WKY [43, 52, 53].

В отличие от эмоционального при системном стрессе (эфир и взятие крови из хвоста) выраженность активации ГГАС у НИСАГ и Вистар была сходной. Эти результаты дали основание предполагать, что причиной ингибирования реакции на эмоциональный стресс явилось нарушение центральных, а не периферических механизмов регуляции. Такое предположение подтвердилось тем, что внутрибрюшинно введенный АКТГ активировал функцию коры надпочечников у крыс НИСАГ и Вистар одинаково [44]. Эти результаты совпадали с фактами, установленными при изучении в сходных опытах функции коры надпочечников у крыс SHR [20].

Помимо изменений уровня кортикостерона в крови, у крыс НИСАГ методом дот-гибридизации в гипофизе выявлено значительное (более чем в 3 раза) снижение экспрессии гена ПОМК. Эти различия не были связаны с изменением количества кодирующих его последовательностей: содержание гена ПОМК в ДНК, выделенной из гипофизов крыс сравниваемых линий, оказалось сходным [3]. Скорее всего это следствие понижения тонуса норадренергических механизмов мозга, регулирующих функцию ГГАС.

Выше указывалось на тесную связь катехоламиновых механизмов мозга, регулирующих ГГАС и АД. Поэтому неудивителен интерес к катехоламинам. К настоящему времени скопилось значительная, хотя порой и противоречивая информация об их нарушениях в мозге крыс SHR. Эти

нарушения проявляются в зависимости от структуры мозга в изменении уровня норадреналина (чаще его падении), адреналина (преимущественно повышении) и в меньшей степени дофамина. Выявляются изменения скорости метаболизма катехоламинов, активности ферментов (чаще его повышение), участвующих в синтезе биогенных аминов (тирозин-гидроксилазы, дофамин- β -гидроксилазы и фенилэтанол-амин-N-метилтрансферазы), и, наконец, изменения чувствительности адrenoцепторов (в первую очередь α_1) в гипоталамусе, варолиевом мосту и продолговатом мозге. Подобные нарушения появляются довольно рано, уже на 3—5-й недели жизни, т. е. еще до начала повышения АД [4, 54]. Поэтому среди исследователей до сих пор продолжают бурные дискуссии по поводу того, являются ли обнаруженные в раннем онтогенезе нарушения катехоламинов ведущей причиной повышения АД или его следствием и каково в этом участие ГГАС. Однако попытки решить эти вопросы путем изучения в одних экспериментах нарушений ГГАС, в других — нарушений катехоламинных механизмов мозга не увенчались успехом, да и сам подход оказался малоперспективным. Например, неодинаковый уровень кортикостерона в крови у крыс SHR и WKY обнаруживается уже в 10-дневном возрасте [14]. Но вместе с тем есть данные, что уже у 1-дневных крысят SHR АД и частота сердечных сокращений достоверно выше, чем у WKY [25]. Понятно, что делать выводы о роли ГГАС в патогенезе гипертензии из подобного рода исследований, проведенных в разное время на разных животных, не представляется возможным.

Комплексные исследования этих систем проводятся на крысах НИСАГ. Оказалось, что у этих животных пониженная реакция на эмоциональный стресс связана с изменениями норадренергических механизмов головного мозга. Введение в боковой желудочек мозга норадреналина сопровождалось достоверно меньшим повышением в крови уровня кортикостерона у крыс НИСАГ по сравнению с крысами Вистар, причем по мере селекции падала чувствительность центральных адrenoцепторов к вводимому медиатору. В то же время введение в аналогичных условиях серотонина или карбохолина вызывало выраженную и сходную у обоих генотипов реакцию ГГАС [6, 44]. Эти результаты свидетельствуют, что селекция крыс на повышенное АД в условиях эмоционального стресса затрагивает норадренергические, но не серотонин- и холинергические механизмы мозга, связанные с регуляцией функции ГГАС.

Последующие эксперименты показали, что речь прежде всего идет о гипоталамических α_1 -адrenoцепторах. Внутривентрикулярное введение агониста α_1 -адrenoцепторов фенилэфрина достоверно повышало уровень кортикостерона в крови у нормотензивных крыс Вистар, но понижало его содержание в крови у крыс НИСАГ. В то же время агонист α_2 -адrenoцепторов клонидин и агонист β -адrenoцепторов изопротилнорадреналин сходно повышали в дозозависимой манере уровень гормона в крови у этих двух генотипов [44]. Следовательно, можно было предположить, что у крыс НИСАГ в гипоталамусе понижена чувствительность или снижено количество α_1 -адrenoцепторов, которые, по современным представлениям [49], активируют секрецию КРГ. Это предположение подтвердилось после того, как радиолигандным методом в гипоталамусе было выявлено понижение плотности α_1 -адrenoцепторов [13]. Сложнее интерпретировать обнаруженное в этих же экспериментах снижение в гипоталамусе количества α_2 -адrenoцепторов. Одинаково выраженная у крыс НИСАГ и Вистар реакция на центральное введение клонидина [44] наводит на мысль об изменении числа α_2 -адrenoцепторов, связанных не с ГГАС, а с АД, поскольку известные гипоталамические норадренергические механизмы его регуляции [29].

У крыс НИСАГ находят изменение числа адrenoцепторов и в более низких отделах мозга. С помощью радиолигандного метода обнаружено повышение числа α_1 -адrenoцепторов в прессорных зонах мозга и снижение числа α_2 - и β -адrenoцепторов в депрессорных [13]. Вместе с тем известно, что центральные α_1 -адrenoцепторы обладают прессорной, а α_2 -адrenoцепторы — депрессорной функцией [15]. Поэтому обнаруженное перераспределение отдельных подтипов адrenoцепторов, которое сопровождалось ослаблением депрессорных и усилением прессорных влияний [36], может быть одной из причин повышения АД у крыс НИСАГ.

Изучение у этих животных катехоламинных показало значительные изменения норадренергической системы мозга. Уровень норадреналина был повышен в коре и понижен в стволовых образованиях (гипоталамусе, среднем, заднем мозге, среднем пятне и области ядра одиночного тракта). Кроме того, у крыс НИСАГ в заднем гипоталамусе, среднем мозге,

варолиевом мосту и продолговатом мозге была снижена скорость обмена норадреналина. Параллельное определение этого амина у крыс НИСАГ и SHR показало сходство изменений в коре, гипоталамусе и заднем мозге [2].

В свое время была высказана гипотеза [54], что у крыс SHR причиной повышения АД является ослабление центральных норадренергических механизмов, ингибирующих тонус симпатической нервной системы. Изучение на крысах линии НИСАГ позволило подтвердить и расширить эти представления благодаря параллельному исследованию механизмов регуляции АД и ГГАС. Интерпретируя полученные результаты в целом, можно прийти к заключению об ослаблении тонуса норадренергической системы в стволе мозга, регулирующей не только АД, но и функцию ГГАС, т. е. о формировании в результате отбора строения катехоламинных систем, сходного с таковым у крыс SHR, несмотря на различия в селекционных критериях, примененных при создании этих генотипов. Если принять во внимание существующие реципрокные отношения между АД и ГГАС [21, 22], с одной стороны, и хорошо известное положение об активирующей ГГАС роли норадренергических, прежде всего гипоталамических, механизмов [49] — с другой, станет понятно, почему на фоне ослабления норадренергического тонуса АД оказывается повышенным, а функция ГГАС — пониженной, что проявляется в ингибировании ее реактивности в условиях эмоционального стресса.

Заключение

Анализ накопленных к настоящему времени данных позволяет представить проблему участия ГГАС в этиологии и патогенезе экспериментальной наследственной гипертензии под новым углом зрения.

Известно, что в основе любого крупного селекционного преобразования лежит перестройка коррелятивных связей в организме и что отбор по какому-либо одному признаку способен привести к изменению других, порой совершенно неожиданных признаков. Не касаясь деталей этой проблемы, отметим, что особенно широкий спектр вторичных изменений проявляется тогда, когда отбор проводится по сложному регуляторному признаку. Ярким примером может служить отбор при доместикации животных. Полагают, что на ранних этапах одомашнивания диких животных селекция проводилась в конечном итоге на стрессоустойчивость к наиболее стрессированному фактору неволи — человеку [1]. Фактически же такая селекция представляет собой не что иное как бессознательный отбор на определенное функциональное состояние нейрорегуляторных систем, в частности серотонинергических [11] и катехоламинергических [9], механизмов головного мозга, участвующих в регуляции агрессивного поведения и стрессорной реактивности животного. Если же говорить точнее, то отбор бессознательно проводился по генам, детерминирующим функцию серотониновой и катехоламинных систем головного мозга.

Исходя из таких представлений и принимая во внимание широкий спектр изменений катехоламинных систем мозга, о которых шла речь выше, можно предположить, что селекция на повышенное АД в условиях эмоционального стресса приводит к глубокой перестройке катехоламинных механизмов регуляции у крыс НИСАГ. Результатом такой перестройки служат проявления вторичных изменений, возникающих во многих физиологических системах, в том числе в ГГАС.

Доказательствами правомочности высказанной гипотезы служит серия выполненных в нашей лаборатории работ, в которых кратковременными воздействиями в определенный период раннего онтогенеза на метаболизм катехоламинов впервые удалось на длительный срок предотвратить нарушения функции ГГАС и АД у генетически предрасположенных к гипертензии животных [8, 10, 37, 45—47]. Оказалось, что у крыс НИСАГ кратковременное усиление в мозге синтеза норадреналина в критический период раннего онтогенеза (21—25-й день жизни), т. е. в период формирования и наибольшей чувствительности центральных катехоламинных механизмов, связанных с регуляцией ГГАС и АД, приводит к их длительной коррекции: у 4—5-месячных крыс НИСАГ полностью восстановились АД и реакция ГГАС на эмоциональный стресс и центральное введение норадреналина. Такие воздействия не влияли на крыс нормотензивной линии Вистар. Длительное восстановление АД и функции ГГАС оказалось связанным с повышением в заднем мозге активности тирозингидроксилазы, увеличением уровня норадреналина в гипоталамусе и продолговатом мозге и со снижением в нем плотности α_1 -адrenoцепторов. В то же время введение в эти же сроки раннего онтогенеза глюкокортикоидов

не оказывало какого-либо длительного влияния на функцию ГГАС и АД.

Несмотря на различие селекционных критериев отбора НИСАГ и SHR, большое, хотя и неполное сходство изменений катехоламиновых механизмов у крыс этих генотипов наводит на мысль, что у крыс японской линии отбор также затрагивал гены, детерминирующие функцию катехоламинергических механизмов, регулирующих АД и ГГАС.

Таким образом, представленные в обзоре данные позволяют выдвинуть гипотезу о том, что при наследственно детерминированной гипертензии, связанной с повышенной чувствительностью сердечно-сосудистой системы к эмоциональному стрессу, в формировании гипертонического статуса решающее значение имеют гены, которые кодируют функцию центральных катехоламинергических механизмов, регулирующих АД и ГГАС [10]. Окончательным доказательством данного положения послужат начатые исследования структуры и экспрессии этих генов [3, 7].

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляев Д. К. // Генетика.— 1987.— Т. 23, № 6.— С. 937—946.
2. Гордиенко Н. И. // Пат. физиол.— 1990.— № 3.— С. 38—40.
3. Дашкевич В. С., Поздняков С. Г., Маркель А. Л., Мертвцов Н. П. // Генетика.— 1991.— Т. 27, № 7.— С. 1158—1161.
4. Маркель А. Л. // Успехи физиол. наук.— 1983.— Т. 14, № 1.— С. 67—84.
5. Маркель А. Л. // Изв. АН СССР.— 1985.— № 3.— С. 466—469.
6. Маркель А. Л., Дыгало Н. Н., Науменко Е. В. // Бюл. exper. биол.— 1986.— № 6.— С. 678—680.
7. Маркель А. Л., Дашкевич В. С., Коцкая А. О. и др. // Нейробиологические аспекты современной эндокринологии.— М., 1991.— С. 33.
8. Науменко Е. В., Маслова Л. Н., Маркель А. Л., Гордиенко Н. И. // Бюл. exper. биол.— 1987.— № 10.— С. 464—466.
9. Науменко Е. В., Попова Н. Л., Иванова Л. Н. // Генетика.— 1987.— Т. 23, № 6.— С. 1011—1025.
10. Науменко Е. В. // Нейробиологические аспекты современной эндокринологии.— М., 1991.— С. 38—40.
11. Попова Н. К., Войтенко Н. Н., Трут Л. Н. // Докл. АН СССР.— 1975.— Т. 223, № 5.— С. 1496—1498.
12. Судаков К. В. Системные механизмы эмоционального стресса.— М., 1981.
13. Шишкина Г. Т., Маркель А. Л., Науменко Е. В. // Генетика.— 1991.— Т. 27, № 2.— С. 279—284.
14. Ardekani A. M., Walker S. J., Donohue S. J. et al. // Life Sci.— 1989.— Vol. 44.— P. 919—925.
15. Bousquet P., Schwartz J. // Biochem. Pharmacol.— 1983.— Vol. 32.— P. 1459—1465.
16. Brown V. R., Hanger R., Fisher L. // Brain Res.— 1988.— Vol. 441.— P. 33—40.
17. Chiuch C. C., McCarty R. // Physiol. Behav.— 1981.— Vol. 26.— P. 85—89.
18. Connell J. M. C., Fraser R. // J. Hypertens.— 1991.— Vol. 9.— P. 93—107.
19. DeJong W. Experimental and Genetics Models of Hypertension (Handbook of Hypertension. Vol. 4).— Amsterdam, 1984.
20. DeVito W. J., Sutterer J. R., Brush F. R. // Life Sci.— 1981.— Vol. 28.— P. 1489—1495.
21. Dunn F., Berridge C. W. // Brain Res. Rev.— 1990.— Vol. 15.— P. 71—100.
22. Fraser R., Davies D. L., Connell J. M. C. // Clin. Endocr.— 1989.— Vol. 31.— P. 701—746.
23. Freeman R. Y., Davis J. O., Varsano-Ahron N. et al. // Circulat. Res.— 1975.— Vol. 37.— P. 66—71.
24. Fukuda N., Honda M., Hatano M. // Jap. Circulat. J.— 1987.— Vol. 51.— P. 556—562.
25. Gray S. D. // Fed. Proc.— 1982.— Vol. 41.— P. 1589—1589.
26. Hashimoto K., Makino Sh., Hirasawa R. et al. // Endocrinology.— 1989.— Vol. 125.— P. 1161—1167.
27. Hattory T., Hashimoto K., Ota Z. // Hypertension.— 1986.— Vol. 8.— P. 386—390.
28. Hattory T., Hashimoto K., Ota Z. // Ibid.— P. 1027—1031.
29. Hayward J. N. // Physiol. Rev.— 1977.— Vol. 57.— P. 574—658.
30. Häusler A., Girard J., Bauman J. B. et al. // Clin. exp. Hypertens.— 1983.— Vol. 5A.— P. 11—19.
31. Häusler A., Oberholzer M., Bauman J. B. // Cell Tissue Res.— 1984.— Vol. 236.— P. 229—235.
32. Iams S. G., McMurtry M. P., Wexler B. // Endocrinology.— 1979.— Vol. 104.— P. 1357—1363.
33. Komanicky P., Reiss D. L., Dale S. L., Melby J. C. // Ibid.— 1982.— Vol. 111.— P. 219—224.
34. Kvetnansky R., Albrecht I., Torda T. et al. // Catecholamines and Stress.— New York, 1976.— P. 237—249.
35. Levin N., Bloom M., Roberts J. L. // Endocrinology.— 1989.— Vol. 125.— P. 2957—2966.
36. Markel A. L., Amstyslavsky S. Y., Naumenko E. V. // Biogen. Amines.— 1987.— Vol. 4.— P. 329—338.
37. Maslova L. N., Markel A. L., Naumenko E. V. // Brain Res.— 1991.— Vol. 546.— P. 55—60.
38. McCarty R., Kopin I. J. // Life Sci.— 1978.— Vol. 22.— P. 997—1006.
39. McCarty R., Kvetnansky R., Lake C. R. et al. // Physiol. Behav.— 1978.— Vol. 21.— P. 951—955.
40. McMurtry J. P., Wexler B. C. // Endocrinology.— 1981.— Vol. 108.— P. 1730—1736.
41. McMurtry J. P., Wexler B. C. // Ibid.— 1883.— Vol. 112.— P. 166—171.
42. Melby J. C., Dale S. L. // J. Endocr.— 1979.— Vol. 81.— P. 93P—106P.
43. Moll D., Dale S. L., Melby J. C. // Endocrinology.— 1975.— Vol. 96.— P. 416—420.
44. Naumenko E. V., Markel A. L., Amstyslavsky S. Y., Dygalo N. N. // Stress: Neurochemical and Humoral Mechanisms.— New York, 1989.— P. 453—460.
45. Naumenko E. V., Maslova L. N., Gordienko N. I. et al. // Develop. Brain Res.— 1989.— Vol. 46.— P. 206—212.
46. Naumenko E. V., Maslova L. N., Markel A. L. // Endocr. exp.— 1990.— Vol. 24.— P. 241—248.
47. Naumenko E. V., Maslova L. N., Shishkina G. T., Markel A. L. // Stress: Neuroendocrine and Molecular Approaches.— New York, 1992.— P. 429—437.
48. Okamoto K. // Int. Rev. exp. Path.— 1969.— Vol. 7.— P. 227—270.
49. Plotsky P. M., Cunningham E. T., Widmaier E. P. // Endocr. Rev.— 1989.— Vol. 10.— P. 437—458.
50. Rivier C., Vale W. // Endocrinology.— 1983.— Vol. 113.— P. 939—942.
51. Ruch W., Baumann J. B., Häusler A. et al. // Acta endocr. (Kbh).— 1984.— Vol. 105.— P. 417—424.
52. Sowers J., Tuck M., Asp N. D., Sollars E. // Endocrinology.— 1981.— Vol. 108.— P. 1216—1221.
53. Yamory U., Oshima A., Okamoto K. // Jap. Heart J.— 1973.— Vol. 14.— P. 162—164.
54. Yamory U. // Handbook of Hypertension.— Amsterdam, 1984.— Vol. 4.— P. 224—239.

Поступила 01.04.92

© М. Ю. ЮНУСОВ, А. А. МУМИНОВ, 1993

УДК 616.681-007.41-032(048.8)

М. Ю. Юнусов, А. А. Муминов

ТЕОРИИ ПАТОГЕНЕЗА КРИПТОРХИЗМА

Ташкентский научный центр хирургии (дир.— акад. В. В. Вахидов) Минздрава Республики Узбекистан

Критерии выбора оптимального срока и метода лечения крипторхизма находятся в прямой зависимости от причин и механизмов, вызвавших ретенцию яичек [6, 8]. Полиэтиологичность этого состояния определяет крипторхизм как одно из

проявлений системного заболевания, охватывающего практически все органы и ткани [4, 5].

Предположение о вероятности наследования неопущения яичек основано на наблюдении семейств, в которых этот