

- following laparoscopic adrenalectomy for large solid adrenal cortex tumors // World J. Surg. — 2006. — Vol. 30, № 5. — P.893-898.
58. Ramos-Medina A., Que F.G. Adrenocortical carcinoma presenting as a retroperitoneal abscess: an unusual presentation of a rare tumor // Endocr. Pract. — 2007. — Vol. 13, № 5. — P.567-570.
  59. Ribeiro R.C., Michalkiewicz E.L., Figueiredo B.C. Adrenocortical tumors in children // Braz. J. Med. Biol. Res. — 2000. — Vol. 33, № 10. — P.1225-1234.
  60. Roman S. Adrenocortical carcinoma // Curr. Opin. Oncol. — 2006. — Vol. 18, № 1. — P.36-42.
  61. Sandrini R., Ribiero R.C., DeLacerda L. Extensive personal experience — childhood adrenocortical tumors // J. Clin. Endocrin. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P.2027-2031.
  62. Sasano H., Nakamura M. An immunohistochemical analysis of surrogate markers for potential target specific therapy // 2<sup>nd</sup> Annual International Adrenal Cancer Symposium: Clinical and Basic Science, Ann Arbor. — Michigan, 2008. — P.51.
  63. Schulick R.D., Brennan M.F. Long-term survival after complete resection and repeat resection in patients with adrenocortical carcinoma // Ann. Surg. Oncol. — 1999. — Vol. 6, № 8. — P.719-726.
  64. Schulte K.M., Mengel M., Heinze M., et al. Complete sequencing and messenger ribonucleic acid expression analysis of the MEN 1 gene in adrenal cancer // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P.441-448.
  65. Seki M., Nomura K., Hirohara D., et al. Changes in neoplastic cell features and sensitivity to mitotane during mitotane-induced remission in a patient with recurrent, metastatic adrenocortical carcinoma // Endocr. Relat. Cancer. — 1999. — Vol. 6. — P.529-533.
  66. Shapiro B., Britton K.E., Hawkins L.A., Edwards C.R.W. Clinical experience with <sup>75</sup>Se selenomethylcholesterol adrenal imaging // Clin. Endocrinol. — 1981. — Vol. 15. — P.19-27.
  67. Shen W.T., Sturgeon C., Duh Q.Y. From incidentaloma to adrenocortical carcinoma: the surgical management of adrenal tumors // J. Surg. Oncol. — 2005. — Vol. 89, № 3. — P.186-192.
  68. Stojadinovic A., Hoos A., Nissan A., et al. Adrenocortical carcinoma clinical, morphologic, and molecular characterization // J. Clin. Oncol. — 2003. — Vol. 34. — P.54-64.
  69. Sullivan M., Bojkan M., Hodges C.V. Adrenal cortical carcinoma // J. Urol. — 1978. — Vol. 120. — P.660-665.
  70. Suyano K., Beppu T., Isiko T. Spontaneous rupture of adrenocortical carcinoma // Am. J. Surg. — 2007. — Vol. 194, № 1. — P.77-78.
  71. Van Slooten H., Moolenaar A.J., van Seters A.P., Smeenk D. The treatment of adrenocortical carcinoma with o,p'-DDD: prognostic implications of serum level monitoring // Eur. J. Cancer Clin. Oncol. — 1984. — Vol. 20, № 1. — P.47-53.
  72. Vassilopoulou-Sellin R., Schultz P. Adrenocortical carcinoma: a clinical outcome at the end of the 20th century // Cancer. — 2001. — Vol. 92, № 5. — P.1113-1121.
  73. Vierhapper H., Nowotny A., Mostbeck G., Waldhauser W. Effect of suramin in a patient with adrenocortical carcinoma // Lancet. — 1989. — Vol. 1, № 8648. — P.1207-1208.
  74. Wangberg B., Khorram-Manesh A., Jasson S., et al. Favorable long-term survival in adrenocortical carcinoma using aggressive surgery and mitotane — a single centre experience // 2<sup>nd</sup> Annual International Adrenal Cancer Symposium: Clinical and Basic Science, Ann Arbor. — Michigan, 2008. — P.97.
  75. Weiss L.M., Medeiros L.J., Vickery A.L. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma // Am. J. Pathol. — 1989. — Vol. 13. — P.202-206.
  76. Wood B.J., Abraham J., Hvizda J.L., et al. Radiofrequency ablation of adrenal tumors and adrenocortical carcinoma metastasis // Cancer. — 2003. — Vol. 97, № 3. — P.554-560.
  77. Wooten M.D., King D.K. Adrenal cortical carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and review of the literature // Cancer. — 1993. — Vol. 72. — P.3145-3155.
  78. Yun M., Kim W., Alnafisi N., et al. <sup>18</sup>F-FDG PET in characterizing adrenal lesions detected on CT or MRI // J. Nucl. Med. — 2001. — Vol. 42. — P.1795-1799.
  79. Zancanella P., Pianovski M.A., Oliveira B.H. Mitotane associated with cisplatin, etoposide, and doxorubicin in advanced childhood adrenocortical carcinoma: mitotane monitoring and tumor regression // J. Pediatr. Hematol. Oncol. — 2006. — Vol. 28, № 8. — P.513-524.

Адрес для переписки:

129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2

Бритвин Тимур Альбертович — д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения хирургической эндокринологии ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, e-mail: britvint@mail.ru

© БЕССОНОВА Л.О., ВЕРЛАН Н.В., КОЛЕСНИЧЕНКО Л.С. — 2008

## РОЛЬ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА В АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЕ ПРИ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ ГИПОКСИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

Л.О. Бессонова, Н.В. Верлан, Л.С. Колесниченко

(Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра клинической фармакологии, зав. — к.м.н., доц. Н.В. Верлан; Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра биоорганической и бионеорганической химии, зав. — д.м.н., проф. Л.С. Колесниченко)

**Резюме.** В статье представлен обзор данных литературы по влиянию перекисного окисления липидов (ПОЛ) и оксидативного стресса, активных форм кислорода (АФК) на развитие полиорганной патологии гипоксического генеза (сочетание хронической обструктивной болезни легких и хронической ишемии мозга) у больных старшей возрастной группы. Дана оценка роли системы глутатиона в предупреждении развития процессов свободнорадикального окисления. **Ключевые слова:** свободные радикалы, оксидативный стресс, патогенез, глутатион, антиоксидантная защита, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая ишемия мозга.

## THE ROLE OF SYSTEM OF GLUTATHIONE IN ANTIOXIDATIVE PROTECTION IN COMBINATIONAL PATHOLOGY OF HYPOXIC GENESIS

L.O. Bessonova, N.V. Verlan, L.S. Kolesnichenko

(Irkutsk State Institute for Postgraduate Studies, Irkutsk State Medical University)

**Summary.** The article deals with the review of literature data on the participation of peroxide oxidation of lipids (POL), active forms of oxygen (AFO), oxidative stress in the poliorgan pathology development of hypoxic genesis (the combination of chronic obstructive pulmonary disease and chronic cerebral ischemia) in patients of old age group. The assessment of glutathione system role in the prevention of free-radical oxidation process development has been presented.

**Key words:** free radicals, oxidative stress, pathogenesis, glutathione, antioxidant defence.

Поиск эффективных методов предупреждения и лечения состояний с полиморбидным фоном является одной из важнейших медико-социальных проблем. Это обусловлено увеличением продолжительности жизни

населения, а также все возрастающим омоложением контингента больных, страдающих болезнями, в патогенезе которых прослеживается гипоксический компонент. Исследования последних лет показали, что свобод-

норадикальное окисление (СРО) играет ключевую роль в патогенезе многих заболеваний, в том числе в патологии респираторной системы, сопровождающейся бронхообструктивным синдромом (бронхиальная астма, пневмонии, бронхиты, рак легкого и др.) [1,2]. Особое значение СРО имеет при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Свободные радикалы и активные формы кислорода образуются в основном при последовательном присоединении электронов к кислороду и в процессе свободнорадикального перекисного окисления липидов (ПОЛ) [3].

Известно, что в норме активные формы кислорода (АФК) (пероксид водорода, гипохлорит, кислородные радикалы – супероксид и гидроксил) играют важную роль во многих жизненно важных процессах в организме. Они участвуют в биоэнергетических процессах, поддержании гомеостаза, окислении и детоксикации экзо- и эндогенных соединений, обладают микробиоцидными свойствами, влияют на иммунитет. Защиту от повреждающего действия АФК обеспечивают в первую очередь специальные антиоксидантные ферменты: супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, ферменты редокс-системы глутатиона. В норме в системе оксиданты–антиоксиданты сохраняется равновесие. Нарушение этого баланса в пользу оксидантов приводит к развитию так называемого оксидативного стресса. Он выражается в избыточной продукции АФК и недостаточности антиоксидантной защиты [3,8]. Неконтролируемая генерация АФК и их производных вызывает повреждение белков, нуклеиновых кислот, ферментов, биомембран и в конечном итоге приводит к развитию патологических состояний. Недостаток радикалов также влияет на жизненно важные функции организма. Нарушение стабильности СРО рассматривается в настоящее время как универсальный, неспецифический механизм патогенеза, лежащий в основе различных заболеваний.

В принципе, любые органы и ткани могут пострадать от оксидативного повреждения. Однако легкие наиболее уязвимы в этом отношении, так как в них повышена возможность реализации свободнорадикальных реакций. В отличие от других органов, респираторная ткань непосредственно подвергается действию кислорода – инициатора окисления, а также оксидантов, содержащихся в загрязненном воздухе (озон, диоксиды азота и серы и т.д.)

Общепризнано, что основными факторами риска ХОБЛ являются курение, недостаточность антитрипсина, воздействие вредных факторов внешней среды (инфекции, пыли, газов). Обнаружено, что курение ускоряет развитие эмфиземы у лиц с врожденным дефицитом антитрипсина [8]. Это связано с тем, что оксиданты инактивируют ингибиторы протеаз, повышается активность эластазы, которая повреждает органы дыхания, разрушая эластин, белки экстрацеллюлярной мембраны и сурфактанта.

Таким образом, оксиданты формируют дисбаланс в системе протеолиз–антипротеолиз.

Оксидативному стрессу у больных с ХОБЛ могут способствовать инфекции дыхательных путей. Прежде всего, инфекции содействуют активации и рекрутированию фагоцитирующих клеток в легкие. Микроорганизмы (*Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*) обнаруживаются у больных с ХОБЛ даже в

период ремиссии. Они способны стимулировать продукцию АФК фагоцитами. Деструкция ткани легких обусловлена и прямой токсичностью АФК [5,6,7,8].

Оксиданты не только повреждают молекулы (белки, липиды, нуклеиновые кислоты), но также опосредуют множество процессов, инициирующих развитие ХОБЛ: повреждают фибробласты, снижают активность сурфактанта, стимулируют образование тромбосана, повышают проницаемость эпителия, ухудшают функцию ресничек и т.д. Универсальной реакцией на воздействие этих факторов риска является хроническое воспаление – главная причина всех функциональных и морфологических проявлений ХОБЛ.

В воспалительном процессе участвуют практически все клеточные элементы, а наибольшее значение придается фагоцитирующим клеткам (нейтрофилы, макрофаги, эозинофилы), обладающим мощными специализированными системами генерации АФК [1]. Имеющиеся данные позволяют выстроить следующую последовательность окислительных реакций при активации фагоцитирующих клеток. Стимулированный фагоцит продуцирует супероксиды, которые образуют  $H_2O_2$ . И супероксид, и пероксид водорода могут сами принимать участие в модификации макромолекул. Кроме того, из них образуются более сильные окислители – гидроксил, гипохлорит и пероксинитрит, которые способны повреждать белки, липиды, нуклеиновые кислоты. Модификация белков меняет их антигенные свойства, а окисление липидов (особенно арахидоновой кислоты) приводит к появлению хемоаттрактантов, увеличивающих миграцию фагоцитов [1,4].

Таким образом, активация фагоцитов самопроизвольно усиливается, и в очагах воспаления может сформироваться порочный круг воспаления. В мокроте и жидкости бронхоальвеолярного лаважа у курящих больных ХОБЛ обычно выявляется повышенное количество нейтрофилов. Аккумуляции клеток способствуют следующие причины. Оксиданты табачного дыма вызывают полимеризацию актина нейтрофилов и снижают их деформируемость. Снижение деформируемости способствует застреванию нейтрофилов в капиллярах легких и их адгезии к эндотелию. Адгезия клеток сопровождается генерацией АФК. Затем нейтрофилы мигрируют через межэндотелиальные пространства, которые увеличиваются под действием оксидантов [9]. Гигантское скопление активированных нейтрофилов в капиллярной сети альвеол приводит к оксидативному стрессу, под действием которого происходит разрушение структурных элементов альвеол и формирование эмфиземы. Альвеолярным макрофагам отводится центральная роль в развитии ХОБЛ. Альвеолярные макрофаги курящих людей спонтанно выделяют повышенное количество  $H_2O_2$ , что связывают с их активацией и усилением оксидативного стресса. Альвеолярные макрофаги курильщиков выделяют в 2 раза больше  $O_2^-$ , чем клетки некурящих [4,9]. При ХОБЛ генерация радикалов альвеолярных макрофагов резко возрастает. Эозинофилия периферической крови идентифицируется как фактор риска развития обструкции дыхательных путей. При ХОБЛ обнаруживается увеличение числа эозинофилов в биоптатах бронхов и уровня эозинофильного катионного протеина. Обратимость обструкции у больных с тяжелой дыхательной недостаточностью и эмфиземой

коррелирует с эозинофилией бронхов [8]. Это позволило предположить, что эозинофилы могут вносить существенный вклад в развитие оксидативного стресса в легких. Действительно, *in vitro* они генерируют больше супероксида, чем нейтрофилы или альвеолярные макрофаги. АФК в эозинофилах образуются посредством эозинофильной пероксидазы, высвобождаемой из гранул при воздействии оксидантов.

Наличие сочетанных соматических болезней характерно для большинства терапевтических больных в пожилом и старческом возрасте. Основными причинами полиморбидности являются тенденция к всеобщему постарению населения, «омоложение» и хронизация болезней, возрастающая роль повреждающих факторов внешней среды [3]. В значительной степени это относится к сочетанию ХИМ, ишемической болезни сердца (ИБС) и ХОБЛ, которые составляют более 75% в структуре заболеваемости больных старших возрастных групп.

Таким образом, в настоящее время накоплено много данных об изменении состояния СРО при ХОБЛ. Своевременное выявление и коррекция изменений СРО во многих случаях помогают предотвратить прогрессирование заболевания [2]. Организм человека располагает вариантами адаптации сложных биохимических систем (антирадикальной защиты, репарации поврежденных биологических молекул и т.д.), во многом определяющих чувствительность к действию повреждающих агентов. К их числу относится и система глутатиона [1,9]. Она принимает участие в реализации целого ряда важнейших физиологических процессов: детоксикации и антиоксидантной защиты; в регуляции тиолдисульфидного равновесия; в сохранении оптимального состояния и функций биологических мембран; в обмене ряда эйкозаноидов — простагландинов и лейкотриенов [8]. Глутатион выступает и в качестве резерва цистеина в клетке; оказывает регулирующее влияние на синтез белков теплового шока; принимает участие в реализации механизмов программируемой клеточной гибели [6,7].

На сегодняшний день нет единой трактовки количественного влияния глутатиона. Разные позиции (увеличение, уменьшение GSH) преподносятся как позитивные. Целесообразность его накопления в ишемизированных тканях имеет двоякую интерпретацию. С одной стороны, выраженное антиоксидантное действие

GSH позволяет предполагать, что он выполняет исключительно защитную роль при ишемии головного мозга. В пользу этой теории говорят экспериментальные данные, полученные на моделях ишемии головного мозга с последующей реперфузией [10]. С другой стороны, исследуется защитное действие низких концентраций глутатиона. Возможны следующие причины нейропротекторного эффекта снижения уровня GSH. Глутатион — потенциальный резерв нейротоксичных аминокислот глутамата и цистеина, которые при ишемии головного мозга участвуют в повреждении нейронов [11,12]. При ишемии головного мозга концентрация внеклеточного GSH возрастает, что увеличивает ишемическое повреждение нейронов и эксцитотоксичность [12]. Важная роль глутатиона и ферментов его метаболизма в защите от ишемических повреждений головного мозга подтверждена рядом экспериментальных исследований. Но использованный при этом подход не включал комплексную оценку изменений всех показателей системы глутатиона при различных формах и стадиях церебральной ишемии. Клинических же наблюдений по этой проблеме крайне мало. Накопленный клинический материал лишь позволяет выделить данную систему как компонент антиоксидантной защиты в организме и фактор влияния на формирование защитных приспособительных реакций, включающихся при сочетанной патологии гипоксического генеза.

Важное достоинство системы глутатиона — осуществление редокс-контроля за своей функциональной активностью. Поддержка этого свойства лекарственными воздействиями, возможно, необходима при критических состояниях, при выраженном полиморбидном фоне. Нет данных о возрастных аспектах состояния системы глутатиона, о возможностях определения исхода заболеваний при полиморбидной патологии и прогноза ответа на лечение. Не сформировано единого мнения о конкретных механизмах реализации антигипоксического эффекта ряда фармакологических агентов, входящих в состав стандартных схем фармакотерапии.

Отсутствие в литературе комплексной характеристики факторов, ассоциированных с развитием сочетанных гипоксических повреждений, четких рекомендаций по фармакологической коррекции этих состояний у лиц старших возрастных групп, предопределяет интерес к данному вопросу.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Владимиров Ю.А.* Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестник РАМН. — 1998. — 7. — С.3-51.
2. *Владимиров Ю.А.* Активные формы кислорода и азота: значение для диагностики, профилактики и терапии // Биохимия. — 2004. — Т. 69. Вып. 1. — С.53-66.
3. *Григорьева Н.Ю.* Влияние предуктала МВ на показатели ишемии и контрактильности миокарда, гемодинамику малого круга кровообращения у больных стабильной стенокардией, ассоциированной с хронической обструктивной болезнью легких // Нижегородский мед. журнал. — 2003. — № . — С.4.
4. *Зенков Н.К., Ланкин В.З., Мещикова Е.Б.* Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологические аспекты. — М.: Наука / Интерпериодика, 2001. — 343 с.
5. *Катикова О.Ю.* Болезни печени в пожилом возрасте: клинические проявления, особенности патогенеза, лечение // Клинич. геронтология. — 2004. — № 7. — С.17.
6. *Кулинский В.И.* Биохимические аспекты воспаления // Биохимия. — 2007. — Т. 72. — С.733-746.
7. *Кулинский В.И.* Биохимические основы воспаления // Сиб. мед. журнал (Иркутск). — 2007. — Т. 68, № 1. — С.95-100.
8. *Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н.* Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Кардиология. — 2000. — № 7. — С.45-50.
9. *Уклістая Е.А., Трубников Г.А., Панов А.А., Журавлев Ю.И.* Интаоксиданты и антигипоксанты в комплексном лечении больных хроническим бронхитом // Южно-Российский мед. журнал. — 1998. — № 4. — С.24.
10. *Comhair S.A., Erzurum S.C.* The regulation and role of extracellular glutathione peroxidase // Antioxid. Redox Signal. — 2005. — Vol. 7. — P.72-79.
11. *Cutler R.G.* Oxidative stress and aging: catalase is a longevity determinant enzyme // Rejuvenation. Res. — 2005. — Vol. 8. — P.138-140.
12. *Zimmerman C., Winnefeld K., Streck S., et al.* Antioxidant status in acute stroke patients and patients at stroke risk // Eur. Neurol. — 2004. — Vol. 51, № 3. — P.157-61.

Адрес для переписки:

664079, Иркутск, м/р Юбилейный, 100, ИГИУВ

Верлан Надежда Вадимовна — заведующая кафедрой клинической фармакологии, доцент