

© М. И. БАЛАБОЛКИН, Е. М. КЛЕБАНОВА, 2000

УДК 616.379-008.64-06:616.13/.161-092

М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова (Москва)

## РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ДИАБЕТА (ЛЕКЦИЯ)

Сосудистые осложнения сахарного диабета являются основной причиной инвалидизации больных и летальности. Вот почему усилены многочисленные научные лабораторий и ученых направлены на выяснение механизмов патогенеза этих нарушений.

Результаты многих исследований и, в частности, DCCT (The Diabetes Control and Complication Trial) свидетельствуют о том, что гипергликемия является одной из основных причин развития поздних сосудистых осложнений диабета. Хроническая гипергликемия инициирует развитие изменений в сосудистой стенке с помощью нескольких механизмов: путем активации полиолового пути метаболизма глюкозы, гликозилирования различных белков, окислительного стресса и др.

Еще в 1987 г. S. Wolff и соавт. одними из первых показали, что основная роль в развитии сосудистых осложнений диабета принадлежит неферментативному аутоокислительному гликозилированию и окислительному стрессу, вызванному нарушением углеводного обмена. Указанные нарушения способствуют усилению процессов перекисидации липидов и изменению качественных характеристик липопротеидов с их накоплением в пенистых клетках, что является основой атеросклеротического поражения крупных сосудов. Модифицированные липопротеиды также принимают участие в повреждении эндотелиальных клеток, способствуя развитию микроангиопатии. К сожалению, до настоящего времени не существует методов, позволяющих непосредственно определять уровень окислительного стресса в организме. В связи с этим состояние окислительного стресса и вызванные им нарушения и различные повреждения белков организма определяются косвенно по содержанию различных гликоокисленных продуктов, к которым относятся белковые карбонилы, липидные пероксиды и различные вещества, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой.

Свободнорадикальное окисление липидов является неотъемлемой частью многих жизненно важных процессов, таких как перенос электрона флавиновыми элементами, обновление состава липидов биомембран, окислительное фосфорилирование в митохондриях, митогенез, проведение нервного импульса и др. Продуктами перекисного окисления липидов (ПОЛ) являются предшественники простагландинов и их производных — тромбоксанов и простациклина. Постоянно протекающие в клеточных мембранах реакции перекисидации способствуют обновлению их липидного состава и поддержанию соответствующей активности всех липидзависимых мембраносвязанных ферментов, к которым относятся практически все ферментные системы организма. Процессы ПОЛ представляют собой цепную реакцию и включают инициирование, удлинение, разветвление, обрыв цепей окисления. Основная роль в инициировании перекисных реакций принадлежит активным формам кислорода, таким как супероксидный радикал, синглетный кислород, гидроксильный радикал. Избыточное образование продуктов ПОЛ оказывает повреждающее действие на уровне клеток, и их цитотоксичность связана с накоплением перекисей липидов в липопротеидах высокой плотности (ЛПВП). При этом свободные радикалы участвуют в деструкции многих клеток, включая эндотелий. Как известно, окислительные процессы в организме связаны с использованием кислорода по двум путям: по оксидозному, или основному, сопряженному с образованием АТФ, который и является главным источником энергии, и по оксигенозному, характеризующемуся включением кислорода в молекулу окисляемого субстрата. При втором пути отсутствует полное восстановление кислорода до воды и образуются активные формы кислорода: супероксидный анион, перекись водорода, гидроксильный радикал. Последние активно реагируют с фосфолипидами и прежде всего с арахидоновой и докозгексаеновой кислотами мембран с образованием продуктов перекисного окисления. При распаде образовав-

шихся гидроперекисей появляется избыток свободных радикалов ( $RO^{\cdot}$ ), несущих неспаренный электрон. Соединяясь с молекулой кислорода, они образуют новый радикал ( $RO_2^{\cdot}$ ), который и называется перекисным.

Перекисные радикалы затем вступают во взаимодействие с молекулами жирных кислот, образуя высокотоксичные гидроперекиси ( $ROOH$ ) и новый свободный радикал. Этот процесс протекает лавинообразно с увеличением концентрации свободных радикалов, которые затем снова формируют цепи окисления. Эта практически цепная реакция прерывается лишь взаимодействием с антиоксидантами.

Обладая высокой реактогенной способностью, свободные радикалы вступают в реакции с ненасыщенными жирными кислотами, являющимися компонентом мембранных фосфолипидов, в результате чего возникают новые цепи окисления, а в зонах наибольшей активности липоперексидации возникают каналы пассивной проницаемости, через которые свободно проходят ионы и вода. Диееновые конюгаты, являющиеся первичными продуктами ПОЛ, относятся к токсичным метаболитам, которые оказывают повреждающее действие на липопротеиды, белки, ферменты и нуклеиновые кислоты. Дальнейшими продуктами ПОЛ являются альдегиды и кетоны (малоновый диальдегид и др.), которым принадлежит важная роль в синтезе простагландинов, протестерона и других стероидов. В результате взаимодействия диальдегидов со свободными группами мембранных соединений образуются конечные продукты ПОЛ (основание Шиффа и др.), непрерывное накопление которых дестабилизирует мембрану и способствует деструкции клетки.

Беспредельное увеличение количества свободных радикалов и гидроперекисей липидов должно было бы привести к быстрому разрушению клеточных структур, но в естественных условиях этого не происходит благодаря наличию в организме сложной и многокомпонентной системы биоантиоксидантов и естественных антиоксидантов, способных ингибировать свободнорадикальное окисление липидов. При нормальных условиях в организме сохраняется равновесие между скоростью ПОЛ и активностью антиоксидантной системы (витамины Е, С, В, супероксиддисмутаза — СОД, каталаза, глутатионтрансфераза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза и др.), что является одним из основных показателей гомеостаза.

Избыточное образование продуктов ПОЛ, как отмечено выше, оказывает цитотоксическое действие, что проявляется повреждением мембран эритроцитов, лизосом. При этом изменяется структура мембран клеток вплоть до их разрыва, ингибируется активность цитохромоксидазы.

Считается, что свободные радикалы участвуют в патогенезе многих заболеваний (по данным некоторых авторов, этот перечень включает 100 различных болезней), в том числе ревматоидного артрита, геморрагического шока, язвенного колита, атеросклероза, синдрома приобретенного иммунодефицита и др. Более того, свободные радикалы прямо или опосредованно участвуют в механизмах некроза и апоптоза, т. е. процессах, регулирующих длительность существования тканей, органов и систем организма, в процессах старения организма и в конечном счете в контроле длительности жизни организма.

Учитывая, что свободные радикалы вовлечены в механизмы патогенеза многих патологических состояний, а не только сахарного диабета и его сосудистых осложнений, необходимо остановиться более подробно на вопросах их генерации, участия в биологических реакциях и их инактивации.

Свободные радикалы были открыты в конце прошлого столетия. К настоящему времени их описано более 8000. Свободные радикалы являются высокоактивными соединениями, которые образуются в физиологических условиях как вторичные продукты в процессе метаболизма, а также другими путями, включая редокс-реакции, осуществляемые путем одноэлектронного переноса; гомолиз инициаторных молекул, обладающих слабой ковалентной связью; радиолит; фотолит; термолит.

Многие ксенобиотики, включая различные лекарственные препараты, алкоголь и др., метаболизируются в нашем организме, генерируя свободные радикалы. Несмотря на большое разнообразие их происхождения и структуры, свободные радикалы подразделяются на 3 большие группы: 1) радикалы реактивного кислорода (ROS); 2) радикалы реактивного азота (RNS); 3) радикалы реактивного хлора (RCS).

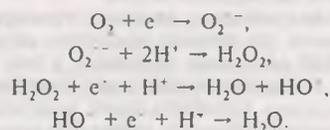
Многие свободные радикалы являются цитотоксическими и приводят к развитию патологических состояний. Однако свободнорадикальные реакции необходимы для образования многих жизненно важных ферментов, а также для нормальной функции иммунной системы и ее компонентов (нейтрофилы, макрофаги и другие иммунокомпетентные клетки), т. е. для формирования адекватного иммунного ответа. Установлено, что при воспалении фагоцитами и Т-лимфоцитами (Т-киллерами) активно образуются такие свободнорадикальные соединения, как  $O_2^{\cdot-}$ , HOCl и NO $\cdot$ , которые оказывают выраженное бактерицидное и противоопухолевое действие. Этот цитотоксический эффект свободнорадикальных соединений, который в норме выполняет защитную функцию (ликвидация патогенных микроорганизмов и мутантных клеток), при определенных состояниях (например, при избыточном образовании свободных радикалов, дефектах антиоксидантной системы) вследствие неконтролируемой их "утечки" может приводить к необратимым повреждениям молекул белков, липидов и нуклеиновых кислот.

Свободные радикалы также абсолютно необходимы для активации многих транскрипционных факторов, участвующих в экспрессии генов, а также осуществляют трансдукцию гормональных и клеточных сигналов. Многие свободные радикалы, если они образуются в избытке, проявляют цитотоксические свойства, повреждая как одиночные молекулы, так и мембраны клеток, клетки, ткани и органы. При этом развивается окислительный стресс и происходит последующее лавинообразное образование свободных радикалов, приводящее к дальнейшей деструкции на клеточном и органном уровнях.

При физиологических условиях в организме имеется постоянный баланс между уровнем свободных радикалов (оксидантов) и активностью системы антиоксидантной защиты. Окислительный стресс сопровождается нарушением равновесия между указанными системами с увеличением количества оксидантов, вызывающих повреждение биологических молекул в клетках, что ведет к повышению их содержания в биологических средах и тканях организма. Соединения или вещества, представляющие собой такие поврежденные биологические молекулы (белки, липиды и др.), служат маркерами окислительного стресса.

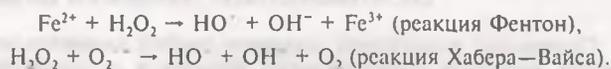
Как уже отмечалось выше, радикалы представляют собой гетерогенную группу, но наибольшее их количество относится к соединениям реактивного кислорода, таким как кислородные радикалы и нерадикальные соединения. Все представители этих соединений являются окислительными и легко конвертируются в радикалы.

Молекулярный кислород является наиболее распространенным и важным электронным акцептором. Обычно в митохондриях кислород восстанавливается 4 электронами до воды. В некоторых случаях это восстановление происходит более медленно путем моноэлектронного переноса. Этот вид реакции протекает следующим образом:



В ходе этих реакций образуются очень реакционноспособные супероксидные ( $O_2^{\cdot-}$ ) и гидроксильные ( $HO\cdot$ ) радикалы, вызывающие повреждения клеток. При физиологических условиях лишь 5–6% потребляемого кислорода восстанавливается до супероксидных радикалов. При определенных условиях супероксидный радикал может восстанавливаться до гидроксильного радикала, который, хотя и считается более слабым окислительным агентом, в биологических системах обладает даже более выраженной реакционной способностью по сравнению с  $O_2^{\cdot-}$ . В кислой среде супероксидный радикал может превращаться в гидропероксид или гидропероксидный радикал ( $HO_2\cdot$ ), который также обладает более выраженной способностью, чем супероксидный радикал ( $O_2^{\cdot-}$ ), повреждать мембраны клеток. Это связано с тем, что он лучше, чем супероксидный радикал, проникает в гидрофобные области мембраны.

К реактивным радикальным соединениям кислорода относятся супероксид ( $O_2^{\cdot-}$ ), гидроксил ( $OH\cdot$ ), пероксид ( $RO_2\cdot$ ), алкоксил ( $RO\cdot$ ), гидропероксид ( $HO_2\cdot$ ), а к реактивным нерадикальным соединениям кислорода — перекись водорода ( $H_2O_2$ ), гипохлорная кислота (HOCl), гипобромная кислота (HOBr), озон ( $O_3$ ), синглетный кислород ( $^1O_2$  или  $^1\Delta_g$ ). Гипохлорная кислота и перекись водорода, относящиеся к реактивным нерадикальным соединениям, в присутствии ионов железа ( $Fe^{2+}$ ) или супероксидного анион-радикала ( $O_2^{\cdot-}$ ) способны быстро распадаться с образованием  $HO\cdot$ :



К реактивным радикальным соединениям азота относятся монооксид азота ( $NO\cdot$ ), диоксид азота ( $NO_2\cdot$ ), к реактивным нерадикальным соединениям азота — азотистая кислота ( $HNO_2$ ), нитрозильный катион ( $NO^+$ ), нитроксильный анион ( $NO^-$ ), тетроксид диазота ( $N_2O_4$ ), триоксид диазота ( $N_2O_3$ ), пероксинитрит ( $ONOO^-$ ), нитрилкатион ( $NO_2^+$ ), алкилпероксинитриты ( $ROONO$ ). Пероксинитрит относят к реактивным соединениям кислорода и азота. К реактивным радикальным соединениям хлора относится атомный хлор ( $Cl\cdot$ ), а к реактивным нерадикальным соединениям хлора — гипохлорная кислота (HOCl), хлор ( $Cl_2$ ), нитрил хлорида ( $NO_2Cl$ ).

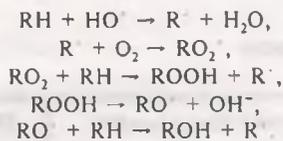
Все свободные радикалы, как отмечено выше, имеют на внешней орбите неспаренный электрон, а для устойчивого состояния каждая молекула должна содержать на наружной орбитали два электрона. В связи с этим второй, недостающий электрон свободные радикалы захватывают из других молекул. Именно этим объясняется повышенная реакционная способность свободных радикалов. Супероксидные радикалы активируют ПОЛ. При взаимодействии с полиненасыщенными жирными кислотами супероксидный радикал в результате цепной реакции вызывает разрушение мембранных структур.

Таким образом, определенное количество свободных радикалов образуется постоянно в физиологических условиях. Однако при определенных условиях образование реактивных радикальных соединений увеличивается, что и приводит к окислительному стрессу. Причины, приводящие к окислительному стрессу, многочисленны. Это различные повреждения (травмы и др.), инфекции, избыточное УФ-облучение, повышение уровня экзогенных и эндогенных токсинов, перегревание и резкое охлаждение организма, ишемическая реперфузия и др. Перечисленные состояния сопровождаются активированием различных ферментных систем (активация циклооксигеназы, конверсия ксантиндегидрогеназы в оксидазу и др.), высвобождением гем-белков (миоглобин, гемоглобин, цитохромы), которые реагируют с пероксидами и стимулируют свободнорадикальные повреждения различных клеток. Повреждения митохондрий сопровождаются повышенной утечкой электронов и образованием  $O_2^{\cdot-}$ ,  $H_2O_2$ . Повышается внутриклеточный уровень ионизированного кальция, и это в свою очередь стимулирует  $Ca^{2+}$ -зависимые нуклеазы и  $Ca^{2+}$ -кальмодулинзависимую NO-синтазу с повышением образования NO, что создает возможность для ускоренного образования ONOO. Таким образом, активирование всех перечисленных процессов способствует развитию окислительного стресса.

Супероксидные радикалы активируют ПОЛ. Фосфолипиды, которые являются основными соединениями клеточной мембраны, вследствие их высокой ненасыщенности легко подвергаются повреждающему действию свободных радикалов. При их взаимодействии с полиненасыщенными жирными кислотами (свободные радикалы — супероксидный, гидроксильный и гидропероксидный) в результате цепной реакции происходит разрушение мембранных структур.

Последовательность таких реакций может быть представлена следующим образом. Вначале молекула ненасыщенного липида (RH) взаимодействует с гидроксильным радикалом, приводя к образованию алкильных соединений липидов (R $\cdot$ ). Последние практически мгновенно реагируют с кислородом, в результате чего возникают активные гидропероксидные радикалы ( $RO_2\cdot$ ). Гидропероксидные радикалы окисляют новые молекулы липидов (RH) с образованием нестойких липидных гидропероксидов (ROOH), которые в присутствии металлов переменной валентности (железо и др.) разлагаются на гидроксильный радикал и алкоксильный радикал ( $RO\cdot$ ), а последний в свою очередь способствует дальнейшему свободнорадикальному окисле-

нию фосфолипидов. ПОЛ или пероксидация липидов может быть представлено в виде соответствующих реакций:

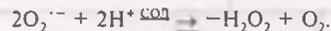


В процессе ПОЛ образуются вторичные соединения (липидные гидропероксиды, диеновые альдегиды — соединения альдегидной природы, к которым относятся малоновый диальдегид и 4-гидроксиноненаль). Альдегидные группы этих соединений вступают в реакцию с аминогруппами белков и нуклеотидов, что приводит к нарушению структуры и функции таких молекул.

Исследованиями последних лет установлено, что окислительный стресс, сопровождающийся значительным увеличением уровня свободных радикалов и приводящий к повышению ПОЛ, блокирует синтез белка и нуклеиновых кислот, подавляет гликолиз и способствует разобщению окислительного фосфорилирования, ингибирует активность некоторых ферментов (глюкозо-6-фосфатазы, аденилатциклазы и др.), что вызывает нарушение функции многих тканей. Указанные изменения могут возникать в организме в тех случаях, когда скорость образования свободных радикалов превышает нейтрализующую способность ферментов антиоксидантной системы организма.

Антиоксидантная система организма представлена несколькими группами соединений: 1) ферментами — СОД, глутатионпероксидазой, каталазой, селензависимым глутатионом, тиоредоксин-гидропероксидазой, метионинсульфоксид-редуктазой, пероксидисмугтазой; 2) фитонутриентами — витаминами С и А, семейством токоферолов ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - и  $\delta$ -токоферолы, 4 соединения токотриенолов), каротенами (около 500 соединений), флавоноидами и полифенолами (около 5000 соединений), селением и различными микроэлементами, тиоктовой и липоевой кислотой и ее восстановленной формой липоатом (в восстановлении липоевой кислоты участвует несколько ферментов — глутатионредуктаза, тиоредоксинредуктаза и липамиддегидрогеназа); 3) секвестрантами металлов — альбумином, трансферрином, ферритином, гемопексином; 4) другими антиоксидантами — билирубином, глутатионом, таурином, убихиноном (убихинол, убифенол), уратами.

Наиболее активными из группы ферментов являются металлопротеины, обладающие активностью СОД. В зависимости от содержания металлов СОД подразделяются на: содержащие медь и цинк (Cu и Zn-Cu/Zn-СОД); содержащие марганец (Mn-Mn-СОД); содержащие железо (Fe-Fe-СОД). СОД, содержащая медь и цинк, локализуется в растворимой фракции клеток, а содержащая марганец — в митохондриях. Функция СОД заключается в восстановлении  $\text{O}_2^\cdot$  до  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Указанная реакция протекает следующим образом:



Образовавшаяся в процессе реакции перекись водорода затем разлагается при участии фермента каталазы до воды и кислорода:



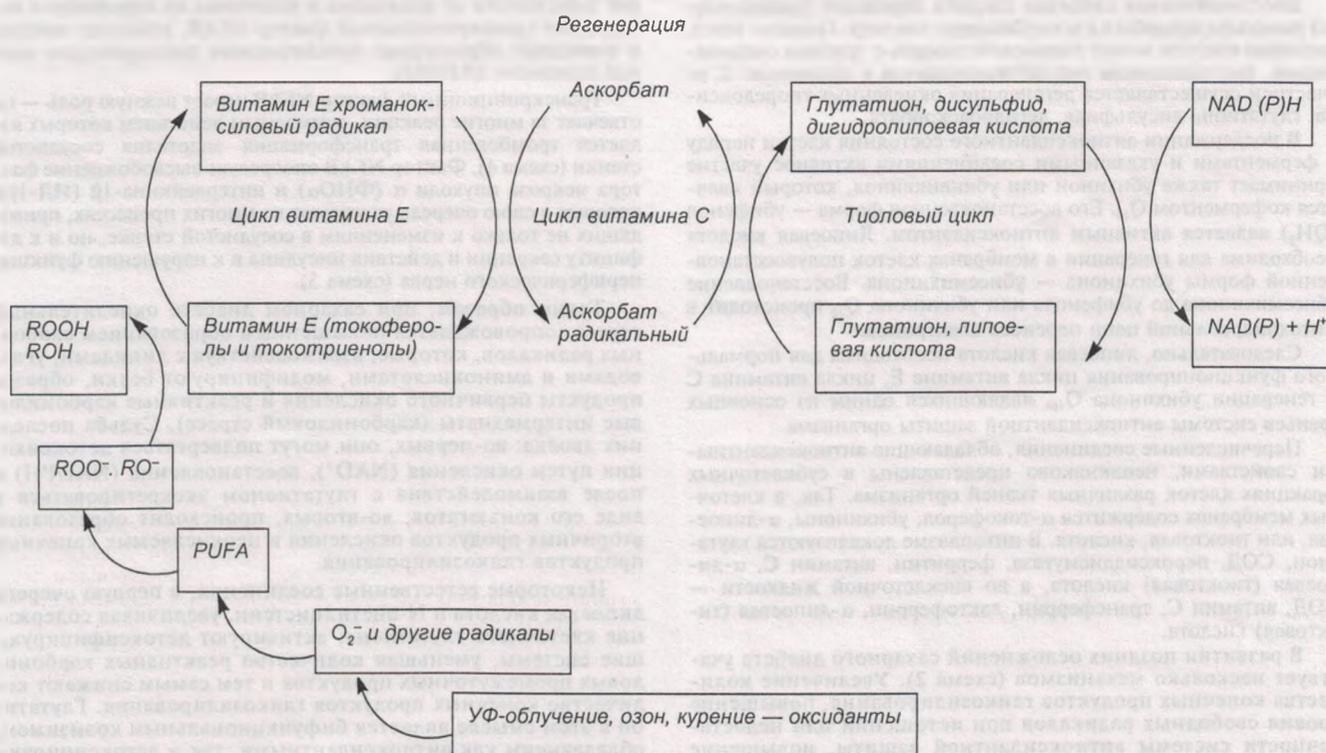
Указанная реакция является своего рода первой линией защиты от избытка свободных радикалов и, как правило, обеспечивает "обезвреживание" свободных радикалов в клетке. Если же эта защитная мера недостаточна и происходит образование  $\text{HO}^\cdot$ , который осуществляет окисление полиненасыщенных жирных кислот (PUFA), то такие липидные радикалы вступают во взаимодействие с естественным антиоксидантом — витамином Е.

Установлено, что в организме постоянное количество витамина Е поддерживается сложной системой, которая в свою очередь включает 3 синхронно работающих цикла: цикл витамина Е, цикл витамина С и тиоловый цикл (схема 1).

Как видно на схеме 1, витамин Е ( $\alpha$ -токоферол) гасит свободные радикалы окисленных полиненасыщенных жирных кислот, являясь "ловушкой" для радикалов, т. е. перехватывает свободный электрон, образуя хромоноксильный или феноксильный радикал витамина Е. Образовавшийся феноксильный или хромоноксильный радикал витамина Е представляет потенциальную угрозу для возможного нового окисления полиненасыщенных жирных кислот. Инактивация или рециклирование (регенерация) витамина Е осуществляется с помощью двух механизмов: путем взаимодействия двух феноксильных радикалов и путем взаимодействия с аскорбиновой кислотой (аскорбатом) с образованием радикалов аскорбата и полностью окисленной формы витамина С — дегидроаскорбата. Восстановление радикалов аскорбата и дегидроаскорбата, т. е. регенерация в аскорбиновую кислоту, осу-

Схема 1

Активация антиоксидантной системы окислительным стрессом (по L. Packer с модификацией)



Роль окислительного стресса в патогенезе осложнений сахарного диабета

Дефицит инсулина или инсулинорезистентность



ществляется в митохондриях при участии митохондриальной NADH-цитохром b<sub>5</sub>-редуктазы или митохондриальной NADH-семидегидроаскорбатредуктазы, а в цитозоле клетки — при участии цитозольной NADPH-дегидроаскорбатредуктазы или цитозольной глутатин-дегидроаскорбатредуктазы.

Указанная регенерация радикалов аскорбата в аскорбиновую кислоту происходит при обязательном участии тиолового цикла или цикла липоевой кислоты. Липоевая кислота является уникальным соединением, так как ее восстановительный потенциал (-320 мВ) даже ниже, чем у глутатиона (-280 мВ). Восстановленная форма липоевой кислоты способна в отсутствие ферментов принимать участие в регенерации витамина С, который, как указано выше, является эссенциальным для генерации витамина Е.

Свидетельством участия липоевой кислоты в регенерации витамина Е является исследование М. Podda и соавт. (1994 г.), в котором показано, что мыши, содержащиеся на диете, лишенной витамина Е, быстро теряли массу тела и погибали. При добавлении в пищу липоевой кислоты из расчета 1,65 г на 1 кг массы тела животные сохраняли нормальную двигательную активность, снижение их массы тела и других признаков недостаточности витамина Е не отмечалось.

Восстановленная липоевая кислота переводит (рециклирует) радикалы аскорбата в аскорбиновую кислоту. Помимо этого, липоевая кислота может взаимодействовать с другими соединениями, восстанавливая пул антиоксидантов в организме. С ее участием осуществляется регенерация окисленных тиоредоксина, глутатиона дисульфида, дегидроаскорбата.

В поддержании антиоксидантного состояния клетки наряду с ферментами и указанными соединениями активное участие принимает также убихинон или убиквинол, который является коферментом Q<sub>10</sub>. Его восстановленная форма — убифенол (QH<sub>2</sub>) является активным антиоксидантом. Липоевая кислота необходима для генерации в мембранах клеток полувосстановленной формы убихинона — убисемихинона. Восстановление убисемихинона до убифенола или убихинона Q<sub>10</sub> происходит в митохондриальной цепи переноса электронов.

Следовательно, липоевая кислота необходима для нормального функционирования цикла витамина Е, цикла витамина С и генерации убихинона Q<sub>10</sub>, являющихся одним из основных звеньев системы антиоксидантной защиты организма.

Перечисленные соединения, обладающие антиоксидантными свойствами, неодинаково представлены в субклеточных фракциях клеток различных тканей организма. Так, в клеточных мембранах содержится α-токоферол, убихиноны, α-липоевая, или тиоктовая, кислота. В цитоплазме локализуются глутатион, СОД, пероксидисмутаза, ферритин, витамин С, α-липоевая (тиоктовая) кислота, а во внесклеточной жидкости — СОД, витамин С, трансферрин, лактоферрин, α-липоевая (тиоктовая) кислота.

В развитии поздних осложнений сахарного диабета участвует несколько механизмов (схема 2). Увеличение количества конечных продуктов гликозилирования, повышение уровня свободных радикалов при истощении или недостаточности системы антиоксидантной защиты, повышение

активности полиолового пути метаболизма глюкозы и изменения синтеза простаноидов способствуют развитию нерегулируемого окислительного стресса, который через активирование транскрипционного фактора Nf-kB непосредственно изменяет функцию многих генов, ответственных за синтез белков, являющихся компонентами клеток сосудистой стенки и других тканей организма.

Установлено, что в механизмах повышения окислительного стресса при диабете участвует не только гипергликемия, но и гиперинсулинемия. Доказано, что хроническая гипергликемия через повышение скорости аутоокисления глюкозы увеличивает образование свободных радикалов, увеличивает процессы гликозилирования, приводит к избыточному образованию окисленных белков, а повышенная активность полиолового пути обмена глюкозы способствует истощению запасов NADPH. Гиперинсулинемия активирует симпатическую нервную систему и вызванное катехоламином образование свободных радикалов, а через вызванное катехоламином повышение уровня НЭЖК повышает образование свободных радикалов и снижает уровень глутатиона (одного из важных водорастворимых антиоксидантов). Схема участия свободных радикалов в патогенезе сосудистых осложнений представлена на схеме 3. Свободные радикалы вне зависимости от механизма и источника их образования активируют транскрипционный фактор Nf-kB, ускоряют апоптоз и повышают образование окислительных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).

Транскрипционный фактор Nf-kB играет важную роль — он отвечает за многие реакции, суммарным действием которых является тромбогенная трансформация эндотелия сосудистой стенки (схема 4) Фактор Nf-kB опосредует высвобождение фактора некроза опухоли α (ФНОα) и интерлейкина-1β (ИЛ-1β), которые в свою очередь участвуют во многих процессах, приводящих не только к изменениям в сосудистой стенке, но и к дефициту секреции и действия инсулина и к нарушению функции периферического нерва (схема 5).

Таким образом, при сахарном диабете окислительный стресс сопровождается повышенным образованием свободных радикалов, которые, взаимодействуя с липидами, углеводами и аминокислотами, модифицируют белки, образуя продукты первичного окисления и реактивные карбонильные интермедиаты (карбонильный стресс). Судьба последних двояка: во-первых, они могут подвергаться детоксикации путем окисления (NAD<sup>+</sup>), восстановления (NADPH) и после взаимодействия с глутатионом экскретироваться в виде его конъюгатов; во-вторых, происходит образование вторичных продуктов окисления и неокисляемых конечных продуктов гликозилирования.

Некоторые естественные соединения, в первую очередь липоевая кислота и N-ацетилцистеин, увеличивая содержание клеточного глутатиона, активируют детоксицирующие системы, уменьшая количество реактивных карбонильных промежуточных продуктов и тем самым снижают количество конечных продуктов гликозилирования. Глутатион в этом смысле является бифункциональным коэнзимом, обладающим как антиоксидантными, так и детоксицирующими свойствами.

Образование свободных радикалов и их участие в патогенезе сосудистых осложнений (по P. Rosen и соавт. с модификацией)

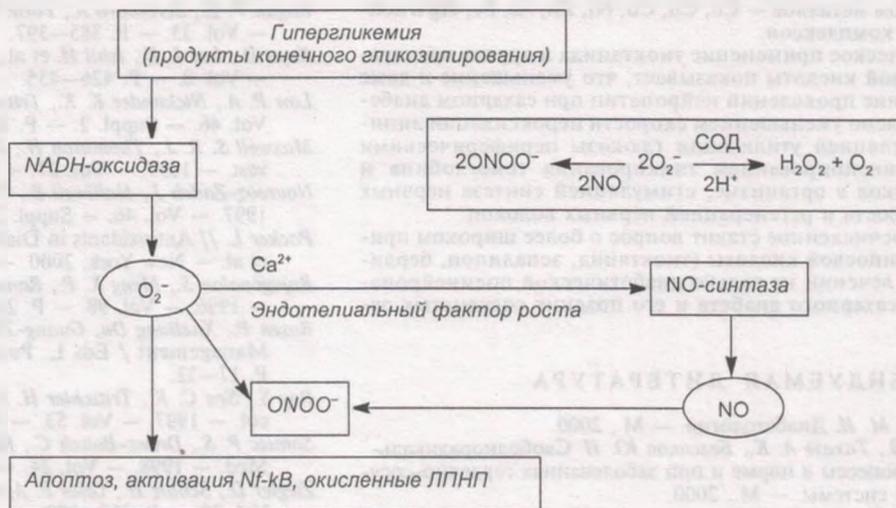
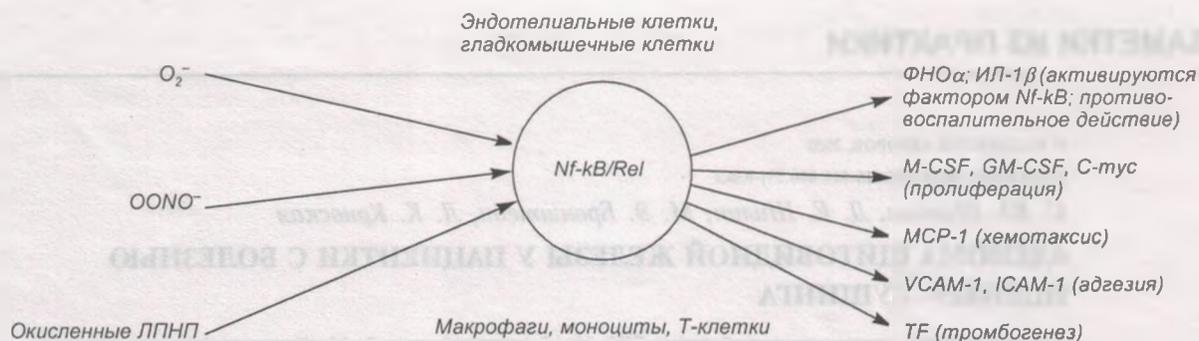


Схема 4

Участие ядерного фактора (Nf-kB) в трансформации эндотелия (по P. Rosen и соавт. с модификацией)



Примечание. Факторы роста: M-CSF — моноцит-колониестимулирующий фактор; GM-CSF — гранулоцит-моноцит-колониестимулирующий фактор; MCP-1 — моноцит-хемоаттрактантный белок; VCAM-1 — белок I адгезии сосудистых клеток; ICAM-1 — внутриклеточная адгезивная молекула I; TF — тканевой фактор.

шими свойствами, т. е. защищает клетки от окислительного и карбонильного стресса.

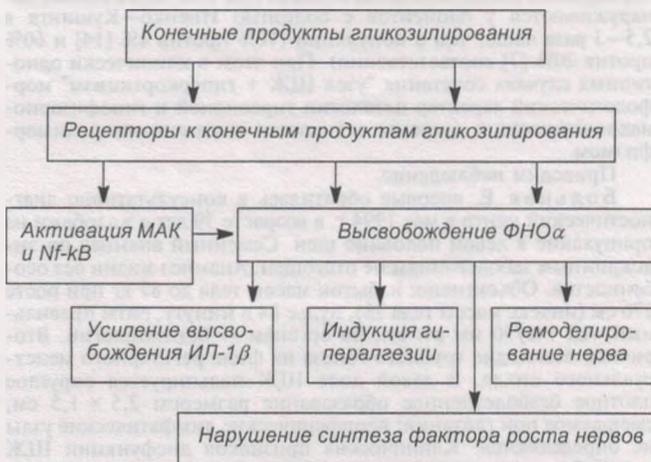
Одной из основных задач при лечении сахарного диабета является борьба с окислительным стрессом и его производным — карбонильным стрессом. В связи с этим особое значение в лечении диабета имеет достаточное и своевременное применение антиоксидантных веществ (витамины E, A, C, липоевая кислота). Если антиоксидантная значимость витаминов E и C известна и эти препараты довольно широко применяются в клинической практике, то значимость липоевой кислоты как антиоксидантного соединения до последнего времени недооценивалась.

Выше отмечалось, что нормальная функция цикла витаминов E и C возможна лишь при достаточном количестве липоевой кислоты в организме. Более того, показано, что после взаимодействия инсулина со своим рецептором для трансдукции биологического действия инсулина наличие липоевой кислоты обязательно. Она принимает участие на уровне субстрата инсулинового рецептора I в активации киназ и образования белков p85 и p110 (белки сигнальных путей действия инсулина) и в последующей активации фосфатидилинозитол-3-киназного пути.

Тиоктовая, или липоевая, кислота в чистом виде была получена в 1951 г. Позднее было установлено, что она представлена в качестве кофактора во многих многоферментных комплексах, которые катализируют окислительное декарбонирование многих α-кетокислот (пируват, α-кетоглутарат и др.). Липоевая кислота (одна из ее лекарственных форм представлена препаратом тиоктацидом) является мощным природным антиоксидантом. Этот универсальный "чистильщик" свободных радикалов осуществляет свое влияние как в клеточной мембране, так и в клеточной цитоплазме. При уча-

Схема 5

Роль ФНОα в нарушении функции нерва



Примечание. МАК — митогенактивированная киназа.

стии липоевой кислоты происходят регенерация и восстановление других антиоксидантов в организме (цикл витаминов E и C). Уникальность химической структуры липоевой кислоты позволяет осуществлять ее регенерацию самостоятельно, без

участия других соединений. Она оказывает протективное действие и предупреждает повреждение ДНК свободными радикалами; ингибирует активацию транскрипционного фактора  $\text{Nf-kB}$ , вызванную окислительным стрессом, является хелатором металлов —  $\text{Co}$ ,  $\text{Cu}$ ,  $\text{Cd}$ ,  $\text{Ni}$ ,  $\text{Zn}$ ,  $\text{As}$ ,  $\text{Fe}$ ,  $\text{Hg}$  и действует как комплексон.

Клиническое применение тиоктацида и других препаратов липоевой кислоты показывает, что уменьшение и даже исчезновение проявлений нейропатии при сахарном диабете обусловлено уменьшением скорости перекисидации липидов, стимуляцией утилизации глюкозы периферическими тканями, ингибированием гликирования гемоглобина и других белков в организме, стимуляцией синтеза нервных факторов роста и регенерацией нервных волокон.

Все перечисленное ставит вопрос о более широком применении липоевой кислоты (тиоктацид, эспалипон, берлитион) при лечении не только диабетической полинейропатии, но и сахарного диабета и его поздних сосудистых осложнений.

#### РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Балаболкин М. И. *Диабетология*. — М., 2000.  
Ланкин В. З., Тихазе А. К., Беленков Ю. Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. — М., 2000.  
Bierhaus A., Chevion S., Chevion M. et al. // *Diabetes*. — 1997. — Vol. 46. — P. 1481–1490.

- Halliwell B., Gutteridge J. M. C. *Free Radicals in Biology and Medicine*. — 3-rd Ed. — Oxford, 1999. — P. 23.  
Halliwell B. // *Antioxidants in Diabetes Management* / Eds L. Packer et al. — New York, 2000. — P. 33–52.  
Kagan V. E., Serbinova A., Forte T. et al. // *J. Lipid Res.* — 1992. — Vol. 33. — P. 385–397.  
Koya D., Lee I. K., Ishii H. et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 1997. — Vol. 8. — P. 426–435.  
Low P. A., Nickander K. K., Tritschler H. J. // *Diabetes*. — 1997. — Vol. 46. — Suppl. 2. — P. S38–S42.  
Maxwell S. R. J., Thomason H., Sandler D. et al. // *Eur. J. Clin. Invest.* — 1997. — Vol. 27. — P. 484–490.  
Nourooz-Zadeh J., Halliwell B., Tritschler H. J. et al. // *Diabetes*. — 1997. — Vol. 46. — Suppl. 2. — P. 20–23.  
Packer L. // *Antioxidants in Diabetes Management* / Eds L. Packer et al. — New York, 2000. — P. 1–15.  
Rajagopalan S., Meng X. P., Ramasamy S. et al. // *J. Clin. Invest.* — 1996. — Vol. 98. — P. 2572–2579.  
Rosen P., Xueliang Du, Guang-Zhi Sui. // *Antioxidants in Diabetes Management* / Eds L. Packer et al. — New York, 2000. — P. 17–32.  
Roy S., Sen C. K., Tritschler H. J., Packer L. // *Biochem. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 53. — P. 393–399.  
Samiec P. S., Drews-Botsch C., Flagg E. W. et al. // *Free Rad. Biol. Med.* — 1998. — Vol. 24. — P. 699–704.  
Ziegler D., Schatz H., Gries F. A. et al. // *Diabetes Care*. — 1997. — Vol. 20. — P. 369–373.

Поступила 05.07.00

#### ◆ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2000

УДК 616.453-008.61-06:616.441-006.55]-036.1

С. Ю. Шилина, Д. Е. Шилин, М. Э. Бронштейн, Л. К. Кривская

### АДЕНОМА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТКИ С БОЛЕЗНЬЮ ИЦЕНКО—КУШИНГА

Консультативно-диагностический центр ГКБ № 15 (главный врач О. М. Филатов) Москва, кафедра эндокринологии детского и подросткового возраста (зав. — проф. Э. П. Касаткина) Российской медицинской академии последипломного образования Минздрава РФ, Москва

В литературе имеются немногочисленные наблюдения, указывающие на повышенную частоту узловых патологий щитовидной железы (ЩЖ) при синдроме тотального гиперкортицизма [3, 6, 8—13, 15—17]. По некоторым сведениям, пальпируемые образования и нодулярные изменения при УЗИ этого органа обнаруживаются у пациентов с болезнью Иценко—Кушинга в 2,5—3 раза чаще, чем в популяции (10% против 4% [14] и 60% против 20% [7] соответственно). При этом в клинически однотипных случаях сочетания "узел ЩЖ + гиперкортицизм" морфологический характер патологии тиреоидной и гипофизарно-надпочечниковой системы отличается выраженным полиморфизмом.

Приводим наблюдение.

Больная Е. впервые обратилась в консультативно-диагностический центр в мае 1994 г. в возрасте 39 лет с жалобами на припухание в левой половине шеи. Семейный анамнез по эндокринным заболеваниям неотягощен. Анамнез жизни без особенностей. Объективно: избыток массы тела до 87 кг при росте 176 см (индекс массы тела 28), пульс 84 в минуту, ритм правильный, АД 140/90 мм рт. ст., по органам — без патологии. Вторичное бесплодие трубного генеза на фоне регулярного менструального цикла. В левой доле ЩЖ пальпируется округлое плотное безболезненное образование размером 2,5 × 1,5 см, смешанное при глотании; периферические лимфатические узлы не определяются. Клинических признаков дисфункции ЩЖ нет. Лабораторно в гемограмме и биохимическом анализе крови отклонений не выявлено, углеводный обмен не нарушен, эутиреоз подтвержден нормальными уровнями тиреотропного гормона (1,2 мЕд/л), тироксина (125 нМ/л) и трийодтиронина (1,18 нМ/л), антитела к тиреоглобулину и микросомальному антигену не обнаружены. При УЗИ выявлен гипозоногенный однородный узел левой доли ЩЖ размером 24 × 16 × 13 мм с ровными контурами на фоне нормального тиреоидного объема

и сохранной структуры окружающей ткани, без увеличения регионарных лимфатических узлов. Произведена тонкоигольная пункционная биопсия узла, по результатам которой установлены цитологические признаки фолликулярной опухоли ЩЖ: 30.08.94 выполнена резекция левой доли ЩЖ. При гистологическом исследовании: фолликулярная аденома ЩЖ, в одном из ее участков — очаг озлокачествления, имеющий строение фолликулярного рака, с врастанием в капсулу по периферии узла. В течение года после операции на фоне приема 100 мкг L-тироксина сохранялось хорошее самочувствие.

Через 14 мес больная повторно обратилась с жалобами на утомляемость, угнетенное настроение, потливость, эпизоды учащенного сердцебиения и повышения АД до 180/100 мм рт. ст., сухость во рту, боли в позвоночнике, прибавку в массе на 8 кг. При осмотре — ожирение I степени (масса тела 95 кг; индекс массы тела 30,7), луноликость, перераспределение подкожной клетчатки по верхнему типу без *striae distensae*, на коже — единичные очаги красного плоского лишая; синусовая тахикардия до 104 в 1 мин; АД 180/95 мм рт. ст., клиническая картина эутиреоза. При обследовании выявлены гипергликемия натощак 10,2 ммоль/л на фоне аглюкоз- и аке-тонурии, увеличение концентрации адренокортикотропного гормона (АКТГ) (21 пМ/л при норме 2—10 пМ/л) и пролактина (856,6 мЕд/л при норме до 620 мЕд/л) в сыворотке крови в утренние часы, повышение уровня кортизола (в 9 ч 646 и 680 нМ/л при норме 130—630 нМ/л) с нарушением его суточного ритма (в 22 ч 475 нМ/л при норме 130—270 нМ/л), избыточная экскреция свободного кортизола с мочой (936 нМ/сут при норме 120—400 нМ/сут). На рентгенограммах грудного и поясничного отделов позвоночника — признаки диффузного остеопороза тел позвонков без компрессии, на снимках черепа — остеопороз и нечеткость спинки турецкого седла (имеющего нормальные размеры,