

Хлодитан, митотан, о,п'-ДДД — современные взгляды и оценки

А.С. Микоша,
Е.И. Ковзун,
Н.Д. Тронько

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. В обзоре обобщены клинические и экспериментальные данные исследований, посвященных о,п'-ДДД (митотан, лизодрен). Клинический опыт свидетельствует об эффективности применения о,п'-ДДД при неоперабельном раке коры надпочечных желез. Он используется также для лечения болезни Иценко – Кушинга и гиперкортицизма, обусловленного эктопической секрецией АКТГ. В клетках коры надпочечников о,п'-ДДД вызывает целый ряд структурных и биохимических изменений, обуславливающих подавление синтеза стероидных гормонов и развитие апоптоза. Среди биохимических нарушений, вызываемых о,п'-ДДД в коре надпочечников, особое значение имеет снижение активности ферментов, восстанавливающих NADP, снижение содержания глутатиона и изменение состава и свойств митохондриальных мембран. Вероятно, нарушение биохимических свойств митохондрий лежит в основе аденокортиколитического действия о,п'-ДДД.

Ключевые слова: хлодитан, митохондрии, болезнь Иценко – Кушинга, аденокортикальный рак.

История применения о,п'-ДДД (о,п'-дихлордифенилдихлорэтана) для лечения рака коры надпочечников насчитывает почти 60 лет. Впервые он был применен D.M. Bergenstal и соавт. в 1959 году [1]. За прошедшие десятилетия накоплен значительный клинический опыт лечения этого тяжелого и прогностически неблагоприятного заболевания.

Рак надпочечников — редкое заболевание — в США фиксируется 0,7-1,0 случая на миллион населения в год [2, 3]. Гораздо чаще встречаются болезнь и синдром Иценко – Кушинга, основным патогенетическим элементом которых является ги-

перкортицизм. При болезни, вызываемой аденомами гипофиза, стандартом является хирургическое удаление опухоли. Однако в некоторых случаях операция невозможна. После неудачной операции на гипофизе посредством повторной операции, двусторонней адреналэктомии, радиотерапии можно достичь устранения гиперкортицизма, но успех этих методов и риск их применения оставляют необходимость поисков медикаментозных подходов к лечению синдрома. Медикаментозная терапия может быть использована до операции для оптимизации состояния больных. В этих случаях может использоваться о,п'-ДДД. С начала 60-х годов прошлого столетия описаны немногочисленные случаи использования о,п'-ДДД при болезни Иценко – Кушинга [4, 5].

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

© А.С. Микоша, Е.И. Ковзун, Н.Д. Тронько

В настоящее время о,п'-ДДД используется под торговыми названиями «митотан» или «лизодрен». В СССР он выпускался под названием «хлодитан». Сотрудниками Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко проведена огромная экспериментальная работа по изучению свойств этого препарата и накоплен уникальный клинический опыт его использования. В 1972 году эти исследования были обобщены в фундаментальной монографии В.П. Комиссаренко и А.Г. Резникова [6].

За годы, прошедшие со времени выхода в свет этой монографии, продолжалось экспериментальное изучение и накопление клинического опыта применения о,п'-ДДД, и данный обзор посвящен обобщению этих сведений.

Встреча Европейского общества медицинских онкологов рекомендовала применение митотана во всех случаях, когда существует риск рецидива рака коры надпочечников после операции [7]. Начальная доза митотана — 1,5 г в день, с постепенным повышением дозы через 4-6 дней до 6 г в день. Через 3 недели дозу следует откорректировать по концентрации о,п'-ДДД в плазме и переносимости. Необходимая концентрация в плазме — 14-20 мг/л. Максимальная доза митотана — 12 г в день, но большинство больных не переносит дозу более 8 г в день. Уровень о,п'-ДДД в плазме следует контролировать в начале лечения каждые 2-3 недели, а по достижении плато — каждые 6 недель.

В связи с редкостью рака надпочечников клинический опыт отдельных центров и клиник мал, и обзорные работы обычно являются обобщением результатов исследований различных учреждений [8-13]. Результаты лечения 207 больных в 13 научных учреждениях США обобщены в работе [14]. Использование митотана после операции не приводило к удлинению времени до появления рецидива заболевания или увеличению времени выживания. Многоцентровый ретроспективный анализ лечения 34 больных с запущенным раком надпочечных желез представлен в работе [15]. Уровень о,п'-ДДД в плазме 14-20 мг/л был достигнут у 70% больных спустя 4 месяца и сохранялся более 2 месяцев у 61% леченных. Большинство больных прекратили прием митотана, так как опухоль прогрессировала. Сохранение терапевтического уровня на протяжении по крайней мере двух месяцев позитивно влияло на время

выживания. Проведено сравнение времени после операции до наступления рецидива и общие сроки выживания больных при лечении митотаном [16]. Группа из 63 пациентов после операции получала митотан в дозах, обеспечивающих его уровень в крови 14 мг/л или выше. В группе, в которой этот показатель был ниже, вошли 59 человек. Рецидивы установлены у 22 больных первой группы (о,п'-ДДД \geq 14 мг/л) и у 59 человек второй группы. Поддержание целевой концентрации достоверно удлиняло время возникновения рецидивов — отношение рисков рецидивов составило 0,418 ($p=0,007$). Риск смерти достоверно не изменялся. Группа французских клиницистов, изучив результаты лечения 22 человек, больных раком надпочечников, рекомендуют использовать для лечения дозы митотана от 4 г и выше для скорейшего достижения терапевтической концентрации препарата в крови [17]. Использование высокодозовой стратегии позволяет достичь необходимого уровня о,п'-ДДД за 1 месяц у 27% больных. Неврологические и гематологические проявления токсичности 3-4-й степени отмечены в 13,6% случаев.

Опыт лечения запущенного рака коры надпочечников с использованием двух подходов накоплен в рамках проверки FIRM-АСТ [18]. Использовали комбинации: этопозид-доксорубицин-цисплатин-митотан (28 больных) и стрептозотоцин-митотан (22 человека). Хотя достоверного изменения времени выживания достигнуть не удалось, первый вариант показал лучшую противоопухолевую активность. По результатам анализа 2049 публикаций (2004-2014 гг.) сделано заключение, что при наличии метастазов использование митотана в сочетании с этопозидом, доксорубицином и цисплатином дает лучшие показатели и более длительные ремиссии в сравнении с эффектом комбинации митотан-стрептозотоцин [19].

Описано комбинированное лечение больной, прооперированной в 2009 году по поводу большой карциномы надпочечников [20]. В легких, печени и костях присутствовали метастазы. После операции больная лечилась митотаном в сочетании с карбоплатином и этопозидом. Целевой уровень митотана был достигнут через 4 месяца приема 3 г в день. Через 8 месяцев от начала лечения состояние стабилизировалось, карбоплатин и этопозид были отменены, больная принимала только митотан. Больная была

Огляди

жива на момент написания работы — более 6 лет. В литературе имеются описания редких случаев полного излечения рака надпочечных желез с использованием митотана [21]. Через 2 года после операции у больного был диагностирован метастатический рак III стадии. Больной получал 4 г в день митотана, и содержание о,п'-ДДД в плазме составляло 14-20 мг/л. Полное исчезновение печеночного, медиастинального и ретроперитонеального метастазов установлено через 4 месяца по результатам позитронной эмиссионной томографии и подтверждено через 7 месяцев результатами компьютерной томографии. Повторные исследования на протяжении 10 лет показали отсутствие метастазов.

Так как далеко не всегда опухоль подавляется при лечении митотаном, неоднократно делались попытки найти какие-либо прогностические маркеры, позволяющие предвидеть эффект лечения. В качестве такого предиктора рассматривается рибонуклеотидредуктаза (1.17.4.1) [22]. Этот фермент катализирует синтез дезоксирибонуклеотидов, необходимых для синтеза ДНК. Фермент содержит две субъединицы, кодируемые разными генами. Выраженная экспрессия гена *RRM1* связана с укорочением времени ремиссии и общей продолжительности жизни. У больных с низкой экспрессией *RRM1* лечение митотаном удлиняло время ремиссии, а при высокой экспрессии *RRM1* этот эффект отсутствовал. *In vitro* митотан вызывал значительное повышение транскрипции *RRM1* в клетках SW13, нечувствительных к митотану, но не в клетках H295R, чувствительных к препарату. Более того, подавление *RRM1* посредством специфических микроРНК в клетках SW13 делает их чувствительными к митотану. Авторы предлагают определять *RRM1* в качестве биомаркера, позволяющего прогнозировать ответ раковой опухоли на митотан. В другом исследовании проведен глубокий поиск маркеров, указывающих на чувствительность или резистентность рака коры надпочечников к лекарствам [23]. Результаты показывают, что митотан и цисплатин эффективны в лечении тех больных, у которых установлен низкий уровень белков *RRM1* и *ERCC1* (белок, осуществляющий эксцизионную репарацию нуклеотидов). В качестве маркера рассматривали также *CYP2W1* [24]. Авторы установили высокую экспрессию *CYP2W1* в большинстве опухолей надпочечников — как

доброкачественных, так и злокачественных. Более того, уровень иммунореактивного *CYP2W1* связан в опухолях с гормональной активностью, более дифференцированным фенотипом, а при раке — с лучшим ответом на лечение митотаном. Эти данные позволяют рассматривать *CYP2W1* в качестве возможного маркера, позволяющего прогнозировать ответ опухоли на митотан, используемый в качестве адьювантного или паллиативного препарата.

Анализ злокачественности и транскрипционной программы клеточного цикла раковых клеток показал, что *RRM2* — это ключевой пролиферативный ген и потенциальная мишень лечения [25]. Его можно использовать для диагностики злокачественности в сомнительных случаях. На клетках H295R испытан эффект митотана, 9-цис-ретиноевой кислоты и гемцитабина на экспрессию этого гена. Она не изменялась в присутствии митотана, но активировалась гемцитабином.

Для лечения болезни Иценко — Кушинга операция на гипофизе является основным подходом, но не всегда операция возможна, а после операции ремиссия наблюдается только в 40-90% случаев, даже в специализированных центрах [26]. У некоторых больных операция сопряжена с высоким риском из-за гиперкортицизма, и больные до операции нуждаются в медикаментозном лечении. Митотан иногда используется как альтернатива трансфеноидальной операции.

Значительный клинический опыт лечения болезни Иценко — Кушинга был накоплен клиницистами Института эндокринологии и обмена веществ [27, 28]. Предпринимались попытки комбинированного лечения хлоританом в сочетании с резерпином [29] и ципрогептадином [30]. Однако такие подходы не давали существенных преимуществ по сравнению с монотерапией хлоританом.

Ретроспективный анализ лечения 219 больных митотаном в одном учреждении в период с 1993 по 2009 год представлен в работе [31]. Успех оценивали как нормализацию уровня гидрокортизона в суточной моче. Ремиссия наблюдалась у 48 больных из 67 человек, получавших митотан длительно. Медиана продолжительности лечения — 6,7 месяца, содержание гидрокортизона в крови в период ремиссии — $10,5 \pm 8,9$ мг/л, средняя дневная доза митотана — $2,6 \pm 1,1$ г, а со-

держание о,п'-ДДД в плазме — $10,6 \pm 5,2$ мг/л. Спустя 13,2 месяца у 17 из 24 больных с длительной ремиссией наступил рецидив. У 12 из 48 пациентов в ходе лечения была выявлена гипофизарная аденома, ранее не обнаруживаемая, и больные получили хирургическую помощь. В рекомендациях Европейской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению синдрома Кушинга среди других медикаментов описан о,п'-ДДД [32]. Дозы митотана, необходимые для устранения гиперкортицизма, гораздо ниже доз, используемых для лечения рака: ~ 2,7 г в день — для того, чтобы уровень препарата в крови составлял 8,5 мг/л.

Особое значение имеет митотан в лечении синдрома эктопической секреции АКТГ. Часто удаление источника АКТГ невозможно. Авторы изучили 36 человек, у которых была обнаружена эктопическая секреция АКТГ [33], 23 из них получали о,п'-ДДД. Длительность наблюдения — $8,04 \pm 9,6$ года. Средняя доза о,п'-ДДД составляла $3,3 \pm 1,2$ г, средняя продолжительность лечения — $1,8 \pm 2,1$ года. Экскреция гидрокортизона в период максимального эффекта снизилась от 2603 ± 3443 мкг в сутки до 79 ± 169 мкг в сутки. Экскреция нормализовалась у 21 пациента из 23, наблюдалось улучшение состояния больных, включая проявления диабета, гипертонии и гипокалиемии. Побочные эффекты отмечены в первые 6 месяцев у 7 из 15 больных. Авторы заключили, что при тщательном мониторинге митотан является активным препаратом для лечения синдрома эктопической секреции АКТГ. Недавно опубликован обзор современных взглядов на патогенез гиперкортицизма и его лечение [34].

Механизм воздействия о,п'-ДДД исследовался параллельно с накоплением клинических данных. Уже первоначальные исследования показали, что влияние о,п'-ДДД видоспецифично — надпочечники крыс, мышей, морских свинок и овец резистентны, и только у человека и собак о,п'-ДДД подавляет секрецию кортикостероидов и вызывает атрофию коркового слоя надпочечников. Скармливание о,п'-ДДД собакам вызывает многочисленные биохимические нарушения в адренкортикоцитах, в результате которых подавляется синтез стероидных гормонов и наблюдается атрофия ткани коры. Установлено снижение активности ферментных систем, восстанавливающих NADP — кофактор

гидроксилазных реакций стероидогенеза [35]. NADPH служит донатором водорода для целого ряда ферментов, в частности глутатионредуктазы, поддерживающей необходимый для клеток уровень восстановленного глутатиона. В ткани надпочечников собак, получавших о,п'-ДДД, обнаружено существенное снижение содержания SH-групп [36]. Активность глутатионредуктазы при этом значительно увеличивалась. Это увеличение наблюдалось уже через 24 часа после однократного скармливания о,п'-ДДД в дозе 50 мг на 1 кг массы животного [37]. Повышение активности глутатионредуктазы, вероятно, является компенсаторной реакцией. *In vitro* о,п'-ДДД также активировал глутатионредуктазу надпочечников, но не почек и печени [38].

Хорошо известно участие глутатиона в обезвреживании перекисей, активных форм кислорода и чужеродных соединений. Обезвреживание чужеродных соединений определяет в значительной степени активность многих лекарств и развитие резистентности опухолей к лечебным препаратам. Эти данные обусловили наш интерес к изучению воздействия о,п'-ДДД на активность глутатион-S-трансферазы (2.5.1.18) у животных, чувствительных и резистентных к его адренкортиколитическому действию. Скармливание о,п'-ДДД собакам вызывало снижение активности энзима в надпочечниках, но не меняло ее в печени. Возможно, торможение активности глутатион-S-трансферазы в надпочечниках собак, получавших о,п'-ДДД, объясняет адренкортиколитический эффект препарата. У морских свинок активность повышалась как в надпочечниках, так и в печени [39]. *In vitro* о,п'-ДДД снижал активность глутатион-S-трансферазы в надпочечниках собак и менее активно — в надпочечниках морских свинок. В надпочечниках крыс, которым скармливали о,п'-ДДД, активность глутатион-S-трансферазы также снижалась, но возрастала в печени [40]. Содержание восстановленного глутатиона в этих тканях изменялось противоположным образом — возрастало в надпочечниках и снижалось в печени. Это — типичный ответ печеночной ткани на ксенобиотики.

Неоднократно описаны гистологические и цитологические изменения коры надпочечных желез собак при введении животным о,п'-ДДД. Электронная микроскопия показала набухание митохондрий надпочечных желез уже через

Огляди

2-4 часа после однократного введения о,п'-ДДД собакам. Под влиянием о,п'-ДДД возникали изменения эндоплазматического ретикулаума, появлялись миелоподобные структуры, увеличивались число и размеры аутолизосомных образований [41]. *In vitro* о,п'-ДДД вызывал резкое угнетение дыхания митохондрий печени и почек как собак, так и морских свинок [42]. С помощью электронной микроскопии показано изменение структуры митохондрий, зависимое от концентрации о,п'-ДДД и времени экспозиции [43]. Показано набухание и разжижение крист, появление миелоподобных образований на внутренней митохондриальной мембране. Наблюдалась вакуолизация цитоплазмы. Общее количество митохондрий при повышении концентрации о,п'-ДДД снижалось. Для оценки функции митохондрий определяли мембранный потенциал с помощью красителя JC-1. о,п'-ДДД вызывал снижение мембранного потенциала, более выраженное, чем вызываемое валиномицином, хорошо известным ионофором. Определяли поглощение кислорода митохондриями, выделенными из клеток H295R, обработанных о,п'-ДДД на протяжении 48 часов. Уже концентрация 10 мкМ вызывала достоверное снижение дыхания в присутствии сукцината. Торможение повышалось до 82% при концентрации 50 мкМ. Вестерн-блот анализ показал, что о,п'-ДДД снижает в клетках экспрессию митохондриального анионного канала VDAC в наружной мембране, повышает экспрессию каспазы 3, но не меняет содержания сукцинатдегидрогеназы (комплекса II) во внутренней мембране митохондрий [43].

После создания стабильных культур опухолевых клеток надпочечников многие исследователи стали вести исследования в основном на этих клетках. о,п'-ДДД (10-40 мкМ) угнетал базальную и стимулированную сAMP секрецию гидрокортизона клетками H295, но не вызывал их гибели [44]. Он угнетал базальную экспрессию белков StAR и P450_{sc}. о,п'-ДДД снижал экспрессию мРНК StAR, CYP11A1 и CYP21. Установлено стимулирующее действие о,п'-ДДД на CYP11B1. Добавление сAMP к контрольным образцам усиливало экспрессию стероидогенных генов. о,п'-ДДД (40 мкМ) почти полностью предупреждал эффект сAMP. Авторы заключают, что о,п'-ДДД может угнетать биосинтез кортикостероидов посредством неспецифического взаимодействия с транскрипцией стероидогенных энзимов.

Экспрессия генов в клетках H295R изучена в присутствии о,п'-ДДД в концентрациях, тормозящих стероидогенез, но не снижающих жизнеспособность [45]. Изолированная РНК далее исследовалась с помощью микроарреев. В сравнении с контролем различия установлены в экспрессии 117 генов. Три гена, регулирующих стероидогенез, *HSD3B1*, *HSD3B2* и *CYP21A2* экспрессировались слабее, а четыре — сильнее: *GDF15*, *ALDH1L2*, *TRIB3* и *SERPINE2*. Снижение уровня мРНК цитохромов CYP11A1 и CYP17A1 в клетках H295R при воздействии о,п'-ДДД показано в исследовании [46]. Оказалось, что под влиянием о,п'-ДДД снижается также уровень мРНК регуляторной субъединицы протеинкиназы А (PRKAR1A). Эти изменения объясняют молекулярные механизмы торможения стероидогенеза о,п'-ДДД.

Исследование качественных и количественных изменений морфологии и функции митохондрий в клетках H295R и SW13 проведено в работе [43]. Накопление о,п'-ДДД и о,п'-ДДЕ (метаболит о,п'-ДДД) в клетках H295R зависело от их концентрации в среде (10-100 мкМ) и повышалось пропорционально концентрации. Количество клеток снижалось пропорционально концентрации и времени. Снижение обусловлено комбинированным влиянием на жизнеспособность и пролиферацию. По этим показателям IC₅₀ колебался от 10 до 20 мкМ. Токсический эффект о,п'-ДДД зарегистрирован и на клетках SW13. Оценка апоптоза по аннексину V показала, что экспозиция 48 часов при концентрациях 30 и 50 мкМ о,п'-ДДД приводит к возрастанию процента апоптотических клеток. В клетках увеличивается содержание каспаз 3/7. Активация каспаз 3 и 7 в этих клетках показана также другими исследователями [46]. Влияние о,п'-ДДД на апоптотическую фрагментацию ДНК показано нами *in vitro*. В результате инкубации срезов кортикостеромы в присутствии 50 мкМ о,п'-ДДД апоптоз существенно усиливался [47]. Эффекты о,п'-ДДД особенно четко прослеживаются в условиях активации функции коры надпочечников [48]. Даже в концентрации 5 мкМ о,п'-ДДД предупреждает вход ионов Ca²⁺ в клетки, вызываемый повышением содержания K⁺ в среде. В условиях активации синтеза альдостерона повышенными концентрациями K⁺ о,п'-ДДД существенно угнетал активацию синтеза белка, РНК и ДНК.

На культивируемых клетках линий H295R и SW13 из опухолей надпочечников человека проведен подробный анализ воздействия о,п'-ДДД на дыхание [49]. В клетках обеих линий о,п'-ДДД в концентрации 50 мкМ в 2 раза снижал дыхание на этапе комплекса IV (цитохром С-оксидаза). Активность комплекса II (сукцинат-убихиноноксидоредуктаза) не изменялась. Комплекс III (убихинон-цитохром С-оксидоредуктаза) подавлялся слабо и только в клетках SW13. IC₅₀ для IV комплекса составляет ~67 мкМ. Известно, что цитохромоксидаза включает 13 субъединиц, три из которых кодируются митохондриальным геномом, остальные — ядерным. Соотношение митохондриальной и ядерной субъединиц в транскриптах снижалось в клетках H295R под влиянием о,п'-ДДД на 70%. Сходные результаты получены на клетках SW13. Определение белков показало, что 48-часовая экспозиция снижала на 45-70% количество комплексов IV и I, но не меняла количество белка комплексов II и III [49].

Мы исследовали воздействие о,п'-ДДД при скормливание его собакам на цитохром P450 и адрендоксин методом электронного парамагнитного резонанса [50]. Спустя 24 часа после однократного введения о,п'-ДДД в дозе 50 мг/кг наблюдалось значительное снижение величины сигналов ЭПР. Снижение сигнала цитохрома P450 может быть связано с его разрушением, переходом в высокоспиновое состояние или с восстановлением гема. После троекратного скормливания 100 мг о,п'-ДДД на 1 кг массы животного отмечено полное исчезновение сигнала у большинства собак. Сигнал адрендоксина — одного из компонентов гидроксиллазных комплексов митохондрий надпочечников — спустя 24 часа после однократного введения о,п'-ДДД в дозе 50 мг/кг снижался почти в 2 раза. Трехдневное введение 100 мг/кг о,п'-ДДД снижало этот сигнал в 10 раз. Эти изменения вполне объясняют подавление стероидогенеза, наблюдаемое у собак, получавших о,п'-ДДД.

Представленные выше данные показывают, что основным внутриклеточным объектом действия о,п'-ДДД, очевидно, являются митохондрии. Именно в митохондриях происходят важнейшие реакции стероидогенеза, они осуществляют процессы дыхания и окислительного фосфорилирования. Эти процессы происходят главным образом на мембранах

митохондрий, основными компонентами которых являются холестерол и фосфолипиды [51]. Специфической особенностью надпочечников является высокое содержание в фосфолипидах 7,10,13,16-докозотетраеновой кислоты, получившей название «адреновой». Фосфолипидный состав надпочечных желез человека и собак очень близок, и только содержание сфингомиелина у человека существенно выше [52]. о,п'-ДДД при скормливание собакам (50 мг/кг) изменяет фосфолипидный состав коры надпочечников. Содержание фосфатидилсерина, фосфатидилинозита и сфингомиелина возрастает, а содержание дифосфатидилглицерина и лизофосфатидилэтаноламина снижается. Снижение содержания дифосфатидилглицерина, очевидно, связано с разрушением митохондрий под влиянием о,п'-ДДД [53]. Известно, что дифосфатидилглицерин (кардиолипин) входит в больших количествах в состав мембран митохондрий. Образование комплекса холестерола с цитохромом P450_{sc} зависит от фосфолипидного состава среды, и кардиолипин является наиболее активным фосфолипидом [54]. В 1994 г. на Европейском конгрессе по эндокринологии мы высказали гипотезу о том, что мембраны адренкортикоцитов являются основным местом действия о,п'-ДДД. Растворяясь в липидной фазе мембран, он нарушает их организацию, а изменение физико-химических свойств мембран вызывает повреждение клеток [55]. Возможная последовательность событий представляется следующим образом: 1) накопление о,п'-ДДД в мембранах; 2) повреждение функции мембран (ионные насосы, транспорт электронов, функция мембраносвязанных ферментов); 3) активация перекисных процессов; 4) нарушение синтеза и функции макромолекул продуктами перекисного окисления.

Изучение непосредственного взаимодействия мембран и о,п'-ДДД проведено на униламеллярных мембранах, приготовленных из холестерола и фосфолипидов (фосфатидилхолина, фосфатидилэтанола, фосфатидилсерина) [56]. Содержание о,п'-ДДД составляло 20 молекулярных процентов от фосфолипидов. Установлено, что о,п'-ДДД и о,п'-ДДА (метаболит о,п'-ДДД) связываются с липидными мембранами, встраиваясь в липидно-водное пространство. о,п'-ДДД, но не о,п'-ДДА прямо вызывает нарушение структуры бислоя и увеличивает

Огляди

проницаемость мембраны для полярных молекул. Мы изучили воздействие о,п'-ДДД *in vitro* на процесс набухания митохондрий [57]. После добавления в среду о,п'-ДДД скорость и степень набухания митохондрий надпочечников резко увеличиваются. При постоянном количестве митохондриального белка характер и величина изменений зависят от концентрации о,п'-ДДД. Особенностью процесса набухания, индуцированного о,п'-ДДД, является обратная зависимость от температуры: при повышении температуры степень набухания уменьшается. Этот факт может указывать на образование слабых связей (гидрофобных или Ван-дер-Ваальса) между о,п'-ДДД и липидными компонентами митохондрий — эти связи легко диссоциируют при повышении температуры. Значение мембранных структур в эффектах о,п'-ДДД подтверждается и данными Jacobi J. и соавторов [58]. Авторы исследовали влияние о,п'-ДДД *in vitro* на эритроциты человека. При концентрациях терапевтического уровня в эритроцитах происходила транслокация фосфатидилсерина из внутреннего листка мембраны в наружный. Концентрация Ca^{2+} в клетках при этом существенно возрастала, усиливался гемолиз. В отсутствие Ca^{2+} транслокация фосфатидилсерина, определяемая по связыванию аннексина V, тормозилась. Кроме того, о,п'-ДДД угнетал сморщивание эритроцитов, вызываемое Ca^{2+} .

Большое внимание исследователей, изучающих о,п'-ДДД, привлекли данные об ингибировании стерол-О-ацилтрансферазы (2.3.1.26), часто именуемой АХАТ (ацилКоА: холестеролацилтрансферазой) [59]. В ткани надпочечных желез этот фермент превращает холестерол в его эфиры. Под влиянием о,п'-ДДД в клетках надпочечников накапливается холестерин и свободные жирные кислоты, которые вызывают стресс эндоплазматического ретикулума. В клетках H295 о,п'-ДДД резко повышает экспрессию маркера ретикулярного стресса СНОР (транскрипционный фактор, кодируемый геном *DDIT3*). о,п'-ДДД также активирует два предшествующих стрессу фактора — ХВР1 и eIF2 α . В клетках рака надпочечников экспрессия АХАТ колеблется, и это может определять чувствительность этих клеток к о,п'-ДДД. Так как стресс эндоплазматического ретикулума может активироваться различными соединениями, была изучена возможность синергических эффектов

о,п'-ДДД и ингибиторов протеасом MG132, бортезомиба и карфилзомиба [60]. На клетках H295 оценивали экспрессию мРНК и белков — маркеров эндоплазматического ретикулярного стресса. Показан синергизм о,п'-ДДД и протеасомных ингибиторов. Протеасомные ингибиторы могут рассматриваться как возможные препараты для лечения рака коры надпочечных желез в комбинации с о,п'-ДДД.

Представленные в обзоре данные показывают, что о,п'-ДДД остается наиболее эффективным средством лечения запущенного рака надпочечных желез. Он также может с успехом применяться для лечения некоторых случаев болезни Иценко — Кушинга и атонического гиперкортицизма. Механизм лечебного действия о,п'-ДДД продолжает привлекать пристальное внимание исследователей [61]. В последнее время получены важные результаты, рассмотренные в обзоре, но пока еще механизм не может считаться полностью расшифрованным. Наиболее перспективным направлением анализа механизма действия является изучение мембранных нарушений в клетках коры надпочечников.

Список использованной литературы

1. Bergenstal DM, Lipsett MB, Moy RH, Hertz R. Regression of adrenal cancer and suppression of adrenal function in man by o,p'DDD. Transactions Association American Physicians. 1959;72: 341-50.
2. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, Ladenson PW. Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(6):1853-78.
3. Kerkhofs TM, Verhoeven RH, Van der Zwan JM, Dieleman J, Kerstens MN, Links TP, et al. Adrenocortical carcinoma: a population-based study on incidence and survival in the Netherlands since 1993. Eur J Cancer. 2013;49(11):2579-86.
4. Southren AL, Weisenfeld S, Laufer A, Goldner MG. Effect of o,p'-DDD in a patient with Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1961;21(2):201-8.
5. Bledsoe T, Island DP, Ney RL, Liddle GW. An effect of o,p'-DDD on the extra-adrenal metabolism of cortisol in man. J Clin Endocrinol Metab. 1964;24(12):1303-11.
6. Комиссаренко ВП, Резников АГ. Ингибиторы функции коры надпочечных желез. Київ: Здоров'я, 1972:374 с. (Komissarenko VP, Reznikov AG. Inhibitors of adrenal cortex function. Kyiv: Zdorovya, 1972:374 p.).
7. Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, Haak HR, Porpiglia F, Fassnacht M, et al. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncology. 2012;23 (Suppl. 7):vii131-vii138.
8. Scheingart DE, Doherty GM, Gauger PG, Giordano TJ, Hammer GD, Korobkin M, et al. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. Endocrine-Related Cancer. 2005;12(3):667-80.
9. Veytsman I, Nieman L, Fojo T. Management of endocrine manifestations and the use of mitotane as a chemotherapeutic agent for adrenocortical carcinoma. J Clin Oncol. 2009;27(27):4619-29.
10. Fassnacht M, Kroiss M, Allolio B. Update in adrenocortical carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(12):4551-64.

11. Else T, Kim AC, Sabolch A, Raymond VM, Kandathil A, Caoili EM, et al. Adrenocortical carcinoma. *Endocrine reviews*. 2013;35(2):282-326.
12. McDuffie LA, Aufforth RD. Adrenocortical carcinoma: modern management and evolving treatment strategies. *Intern J Endocr Oncol*. 2016;3(2):161-74.
13. Stigliano A, Cerquetti L, Lardo P, Petrangeli E, Toscano V. New insights and future perspectives in the therapeutic strategy of adrenocortical carcinoma. *Oncology Report*. 2017;37(3):1301-11.
14. Postlewait LM, Ethun CG, Tran TB, Prescott JD, Pawlik TM, Wang TS, et al. Outcomes of adjuvant mitotane after resection of adrenocortical carcinoma: A 13-Institution Study by the US Adrenocortical Carcinoma Group. *J Am Coll Surg*. 2016;222(4):480-90.
15. Maiter D, Bex M, Vroonen L, T'Sjoen G, Gil T, Banh C, et al. Efficacy and safety of mitotane in the treatment of adrenocortical carcinoma: A retrospective study in 34 Belgian patients. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016;77(5):578-85.
16. Terzolo M, Baudin AE, Ardito A, Kroiss M, Leboulleux S, Daffara F, et al. Mitotane levels predict the outcome of patients with adrenocortical carcinoma treated adjutantly following radical resection. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(3):263-70.
17. Mauclere-Denost S, Leboulleux S, Borget I, Paci A, Young J, Al Ghuzlan A, et al. High-dose mitotane strategy in adrenocortical carcinoma: prospective analysis of plasma mitotane measurement during the first 3 months of follow-up. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(2):261-8.
18. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, Baudin E, Haak H, Berruti A, et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *New England J Medicine*. 2012;366(23):2189-97.
19. Mihai R. Diagnosis, treatment and outcome of adrenocortical cancer. *British J Surgery*. 2015; 102(4):291-306.
20. Hescot S, Leboulleux S, Caramella C, Paci A, Lombes M, Berdelou A, et al. Early progression under mitotane and polychemotherapy does not mean failure in adrenocortical carcinoma patient. *Ann. d'Endocrinologie*. 2017;78(1):67-69.
21. El Ghorayeb N, Rondeau G, Latour M, Cohade C, Olney H, Lacroix A, et al. Rapid and complete remission of metastatic adrenocortical carcinoma persisting 10 years after treatment with mitotane monotherapy: case report and review of the literature. *Medicine*. 2016;95(13):e3180.
22. Volante M, Terzolo M, Fassnacht M, Rapa I, Germano A, Sbiera S, et al. Ribonucleotide reductase large subunit (RRM1) gene expression may predict efficacy of adjuvant mitotane in adrenocortical cancer. *Clin Canc Res*. 2012;18(12):3452-61.
23. Millis SZ, Ejadi S, Demeure MJ. Molecular profiling of refractory adrenocortical cancers and predictive biomarkers to therapy. *Biomarkers in cancer*. 2015;17(7):69-76.
24. Ronchi CL, Sbiera S, Volante M, Steinhauer S, Scott-Wild V, Altieri B, et al. CYP2W1 is highly expressed in adrenal glands and is positively associated with the response to mitotane in adrenocortical carcinoma. *PLoS one*. 2014;9(8):e105855.
25. Grolmusz VK, Karázi K, Micsik T, Tóth EA, M száros K, Karvaly G, et al. Cell cycle dependent RRM2 may serve as proliferation marker and pharmaceutical target in adrenocortical cancer. *Am J Cancer Res*. 2016;6(9):2041-53.
26. Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, et al. Treatment of adrenocorticotropic-dependent Cushing's syndrome: A Consensus Statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(7):2454-62.
27. Комиссаренко ИВ, Славнов ВН, Рыбаков СИ, Чебан АК, Лучицкий ЕВ. Терапевтическое действие аденокортикального ингибитора хлодитана при болезни Иценко – Кушинга. *Терапевт. Архив*. 1977;49(1):61-4. (Komissarenko IV, Slavnov VN, Rybakov SI, Cheban AK, Luchitskiy EV. Therapeutic effect of an adrenocortical inhibitor chloditan in Cushing disease. *Terapevt Arkhiv*. 1977;49(1):61-4).
28. Славнов ВН, Лучицкий ЕВ, Комиссаренко ИВ, Чебан АК. Глюкокортикоидная функция надпочечников у больных болезнью Иценко – Кушинга, леченных хлодитаном. *Клин Мед*. 1979;57(1):60-4. (Slavnov VN, Luchitskiy EV, Komissarenko IV, Cheban AK. Glucocorticoid function of the adrenals in patients with Itsenko-Cushing disease treated with chloditan. *Klin Med*. 1979;57(1):60-4).
29. Комиссаренко ИВ, Чебан АК, Рыбаков СИ, Померанцев ЮВ. Результаты лечения болезни Иценко – Кушинга хлодитаном и большими дозами резерпина. *Пробл. эндокринологии*. 1983;29(5):15-8. (Komissarenko IV, Cheban AK, Rybakov SI, Pomerantsev YuV. Results of treatment of Cushing's syndrome with chloditan and large doses of reserpine. *Probl Endokrinol*. 1983;29(5):15-8).
30. Славнов ВН, Валуева ГВ, Лучицкий ЕВ, Комиссаренко ИВ, Чебан АК. Динамика секреции гормонов гипоталамо-гипофизарной системы у больных болезнью Иценко – Кушинга под влиянием комбинированного лечения. *Пробл. эндокринологии*. 1983;29(6):28-32. (Slavnov VN, Valuyeva GV, Luchitskiy YeV, Komissarenko IV, Cheban AK. Dynamics of secretion of hypothalamo-pituitary system hormones in Cushing disease treated by combination therapy. *Probl Endokrinol*. 1983;29(6):28-32).
31. Baudry C, Coste J, Khalil RB, Silvera S, Guignat L, Guibourdenche J, et al. Efficacy and tolerance of mitotane in Cushing's disease in 76 patients from a single center. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(4):473-81.
32. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, et al. Treatment of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(8):2807-31.
33. Donadille B, Groussin L, Waindrop C, Abbas H, Tenenbaum F, Dugue M A, et al. Management of Cushing's syndrome due to ectopic adrenocorticotropic secretion with 1, ortho-1, para'-dichlorodiphenyl-dichloro-ethane: findings in 23 patients from a single center. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):537-44.
34. Stigliano A, Cerquetti L, Toscano V. Il trattamento farmacologico della sindrome di Cushing a etiologia surrenalica. *Recenti Progressi in Medicina*. 2016;107(11):574-81.
35. Комиссаренко ВП, Резников ОГ, Микоша ОС. Сучасні уявлення про механізм дії о,п'-ДДД на функцію кори надниркових залоз. *Фізіол. журн*. 1972;18(5):579-84. (Komissarenko VP, Reznikov AG, Mikosha AS. Modern ideas of the mechanism of o,p'-DDD effect on the adrenal cortex function. *Fiziol. Zhurn*. 1972;18(5):579-84).
36. Комиссаренко ВП, Местечкина АЯ, Микоша АС. Влияние о,п'-дихлордифенилдихлорэтана на активность глутатионредуктазы и содержание SH-групп в надпочечниках собак. *Бюлл. экспер. биол. мед.* 1974;78(7):44-6. (Komissarenko VP, Mestechkina AYa, Mikosha AS. Effect of o,p'-dichlorodiphenyldichloroethane on glutathione reductase activity and on the SH-group content in the adrenals of dogs. *Bull Exper Biol Med*. 1974;78(7):44-6).
37. Комиссаренко ВП, Челнакова ИС, Микоша АС. Активность глутатионредуктазы в надпочечниках и печени собак при введении о,п'-ДДД, пертана и АКТЕ. *Пробл. эндокринологии*. 1978;24(1):95-8. (Komissarenko VP, Chelnakova IS, Mikosha AS. Activity of glutathione reductase in the adrenal glands and the liver of dogs after administration o,p'-DDD, perthane and АСТН. *Probl endokrinol*. 1978;24(1):95-8).
38. Комиссаренко ВП, Челнакова ИС, Микоша АС. Влияние о,п'-дихлордифенилдихлорэтана и пертана in vitro на активность глутатионредуктазы в надпочечниках собак и морских свинок. *Бюлл. экспер. биол. мед.* 1978;85(2):159-61. (Komissarenko VP, Chelnakova IS, Mikosha AS. Effect of o,p'-dichlorodiphenyldichloroethane and perthane in vitro on glutathione reductase activity in the adrenals of dogs and guinea pigs. *Bull Exper Biol Med*. 1978;85(2): 159-61).
39. Челнакова ИС, Микоша АС, Тодор ИН. Анализ влияния хлодитана на глутатион-S-трансферазу в надпочечниках и печени. *Фарм. токсикол.* 1985;48(6):104-6. (Chelnakova IS, Mikosha AS, Todor IN. Analysis of the effect of chloditan on glutathione-S-transferase in the adrenals and liver. *Farm toksikol*. 1985;48(6):104-6).
40. Зорич ПА, Тронько НД, Микоша АС. Изменение активности глутатионтрансферазы, глутатионредуктазы и содержания глутатиона в надпочечниках и печени крыс при воздействии хлодитаном. *Фізіол. журн*. 1994;40(1):86-9. (Zorich PA, Tronko ND, Mikosha AS. Effect of chloditan on the changes of activity of glutathione transferase, glutathione reductase and glutathione content in the adrenal glands and liver in rats. *Fiziol zhurn*. 1994;40(1):86-90).
41. Гордиенко ВМ, Козырицкий ВГ. Изменение ультраструктуры коры надпочечников собаки после кратковременного и длительного введения о,п'-ДДД. *Арх. анат.* 1973;65(7):90-5. (Gordienko VM, Kozyrtskiy VG. Change in the ultrastructure of the dog adrenal cortex following short-term and prolonged administration of o, p'-DDD. *Arkh Anat*. 1973;65(7):90-5).
42. Комиссаренко ВП, Тюленев ВІ, Микоша АС. Вивчення впливу о,п'-ДДД на дихання мітохондрій печінки і нирок. *Укр біохім журн*. 1970;42(6):766-9. (Komissarenko VP, Tiulenev VI, Mikosha AS.

Огляди

- Effect of o,p'-DDD on mitochondria respiration in liver and kidney. Ukr Biokhim Zhurn. 1970;42(6):766-9).
43. Poli G, Guasti D, Rapizzi E, Fucci R, Canu L, Bandinelli A, et al. Morphofunctional effects of mitotane on mitochondria in human adrenocortical cancer cells. *Endocrine-related cancer*. 2013; 20(4):537-50.
 44. Lin CW, Chang YH, Pu HF. Mitotane exhibits dual effects on steroidogenic enzymes gene transcription under basal and cAMP-stimulating microenvironments in NCI-H295 cells. *Toxicology*. 2012;298(1):14-23.
 45. Zsippai A, Szabó DR, Tömböl Z, Szabó PM, Eder K, Pállinger E, et al. Effects of mitotane on gene expression in the adrenocortical cell line NCI-H295R: a microarray study. *Pharmacogenomics*. 2012 Sep;13(12):1351-61.
 46. Lehmann TP, Wrzesicki T, Jagodzicki PP. The effect of mitotane on viability, steroidogenesis and gene expression in NCI-H295R adrenocortical cells. *Molecular medicine reports*. 2013;7(3): 893-900.
 47. Pushkarev VM, Tronko ND, Kostyuchenko NN, Mikosha AS. Effect of o,p'-DDD and Li⁺ on apoptotic DNA fragmentation in conventionally normal and tumour tissues of human adrenal cortex. *Ukr Biokhim Zhurn*. 2007;79(2):44-9.
 48. Mikosha AS, Kostyuchenko NN, Pushkarev VM. In vitro effects of adrenocorticolitic drug, mitotane on the responses of guinea pig adrenal tissue to different K⁺ concentrations. *Exper Oncology*. 1999;21(1):64-9.
 49. Hescot S, Slama A, Lombes A, Paci A, Remy H, Leboulleux S, et al. Mitotane alters mitochondrial respiratory chain activity by inducing cytochrome C oxidase defect in human adrenocortical cells. *Endocrine-related cancer*. 2013;20(3):371-81.
 50. Микоша АС, Береговская НН. Снижение интенсивности сигнала ЭПР цитохрома Р-450, аденодоксина и свободных радикалов под воздействием о,п'-дихлордифенилдихлорэтана в коре надпочечных желез собак. *Пробл эндокринологии*. 1983;29(5):62-5. (Mikosha AS, Beregovskaia NN. Decrease in the intensity of the EPR cytochrome P-450, adrenodoxine and free radical signals in the adrenal cortex of dogs under the effect of o,p'-dichlorodiphenyldichloroethane. *Probl Endokrinol*. 1983;29(5):62-5).
 51. Wang HP, Pfeiffer DR, Kimura T, Tchen TT. Phospholipids of adrenal cortex mitochondria and the steroid hydroxylases: The lipid-environment of cytochrome P-450. *Biochem Biophys Res Commun*. 1974;57(1):93-9.
 52. Микоша АС, Латышев НА. Фосфолипиды коры надпочечных желез человека, собаки и морских свинок. *Укр биохим журн*. 1983;55(2):202-6. (Mikosha AS, Latyshev NA. Phospholipid composition of human, dog and guinea pig adrenal cortex. *Ukr Biokhim Zhurn*. 1983;55(2):202-6).
 53. Микоша АС, Латышев НА. Воздействие хлодитана на фосфолипидный состав надпочечников собак. *Фармакол токсикол*. 1983;46(4):65-8. (Mikosha AS, Latyshev NA. Action of chloditan on the phospholipid composition of the adrenals in dogs. *Farmakol toksikol*. 1983;46(4):65-8).
 54. Lambeth JD. Cytochrome P-450ccc. Cardiolipin as an effector of activity of a mitochondrial cytochrome P-450. *J Biol Chem*. 1981;256(10):4757-62.
 55. Tronko ND, Mikosha AS, Pushkarev VM. Mitotane changes some adrenocortical membrane characteristics. *Eur J Endocr*. 1994;130 (Suppl 2):1.028.
 56. Scheidt HA, Haralampiev I, Theisgen S, Schirbel A, Sbiera S, Huster D, et al. The adrenal specific toxicant mitotane directly interacts with lipid membranes and alters membrane properties depending on lipid composition. *Mol Cell Endocrinol*. 2016 Jun 15;428:68-81.
 57. Микоша АС. Набухание митохондрий надпочечных желез при воздействии о,п'-дихлордифенилдихлорэтана in vitro. *Докл. АН УССР, сер. В*. 1984;7:68-70. (Mikosha AS. Swelling of adrenal mitochondria under the effect of o,p'-dichlorodiphenyl-dichloroethane in vitro. *Dokl. AN UkrSSR, Ser. B*. 1984;7:68-70).
 58. Jacobi J, Lang E, Bissinger R, Frauenfeld L, Modicano P, Faggio C, et al. Stimulation of erythrocyte cell membrane scrambling by mitotane. *Cell Physiol Biochem*. 2014;33(5):1516-26.
 59. Sbiera S, Leich E, Liebisch G, Sbiera I, Schirbel A, Wiemer L, et al. Mitotane inhibits Sterol-O-Acyl Transferase 1 triggering lipid-mediated endoplasmic reticulum stress and apoptosis in adrenocortical carcinoma cells. *Endocrinology*. 2015;156(11):3895-908.
 60. Kroiss M, Sbiera S, Kendl S, Kurlbaum M, Fassnacht M. Drug synergism of proteasome inhibitors and mitotane by complementary activation of ER stress in adrenocortical carcinoma cells. *Hormones and Cancer*. 2016;7(5-6):345-55.
 61. Waszut U, Szyszka P, Dworakowska D. Understanding mitotane mode of action. *J Physiol Pharmacol*. 2017;68(1):13-26.

(Надійшла до редакції 19.07.2017 р.)

Хлодитан, мітотан, о,п'-ДДД – сучасні погляди й оцінки

А.С. Микоша, О.І. Ковзун, М.Д. Тронько

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. В огляді узагальнено клінічні та експериментальні дані досліджень, присвячених о,п'-ДДД (мітотан, лізодрен). Клінічний досвід свідчить про ефективність застосування о,п'-ДДД у хворих із неоперабельним раком кори надниркових залоз. Він використовується також для лікування пацієнтів із хворобою Іценка – Кушинга та гіперкортицизмом, зумовленим ектопічною секрецією АКТГ. У клітинах кори надниркових залоз о,п'-ДДД викликає цілу низку структурних і біохімічних змін, що зумовлюють пригнічення синтезу стероїдних гормонів і розвиток апоптозу. Серед біохімічних порушень, що викликаються о,п'-ДДД у корі надниркових залоз, особливе значення має зниження активності ферментів, які відновлюють NADP, зниження вмісту глутатіону та зміна складу й властивостей мітохондріальних мембран. Імовірно, порушення біохімічних властивостей мітохондрій становить підґрунтя аденокортиколітичної дії о,п'-ДДД.

Ключові слова: хлодитан, мітохондрії, хвороба Іценка – Кушинга, аденокортикальний рак.

Chloditan, mitotan, o,p'-DDD – modern views and evaluations

A.S. Mikosha, E.I. Kovzun, N.D. Tron'ko

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Abstract. Clinical and experimental data of studies on o,p'-DDD (mitotane, lisodren) are summarized in the review. Clinical experience indicates the effectiveness of the o,p'-DDD use in patients with inoperable cancer of the adrenal cortex. It is also used to treat the Itsenko – Cushing's disease and hypercorticism caused by ectopic ACTH secretion. o,p'-DDD causes a number of structural and biochemical changes that cause the suppression of the steroid hormone synthesis and the development of apoptosis in cells of the adrenal cortex. The decrease in the activity of NADP-reducing enzymes, the decrease in glutathione content, and the change in the composition and properties of mitochondrial membranes are of particular importance among the biochemical disorders caused by o,p'-DDD in the adrenal cortex. Probably an impairment of the biochemical properties of mitochondria lies at the basis of the adrenocorticolitic action of o,p'-DDD.

Keywords: chloditan, mitochondria, Itsenko-Cushing's disease, adrenocortical cancer.