



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **83023**

(13) **U**

(51) МПК

G09B 23/28 (2006.01)

A61K 31/03 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 02140	(72) Винахідник(и): Бальон Ярослав Григорович (UA), Резніков Олександр Григорович (UA), Тронько Микола Дмитрович (UA), Сімуров Олексій Володимирович (UA)
(22) Дата подання заявки: 20.02.2013	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 27.08.2013	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 27.08.2013, Бюл.№ 16	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН ІМ. В.П. КОМІСАРЕНКА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ", вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114 (UA)

(54) СПОСІБ МОДЕЛЮВАННЯ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

(57) Реферат:

Спосіб моделювання адренокортикальної недостатності включає введення піддослідним тваринам інгібітора кори надниркових залоз 1-(орто-хлорфеніл)-1-(пара-хлофеніл)-2,2-дихлоретану (хлодитану). Собакам внутрішньовенно вводять 10 мл 5 % розчину цього препарату протягом трьох діб і за зменшенням рівня кортикостероїдів у плазмі крові та їх реакції на адренокортикотропний гормон роблять висновок про досягнення гіпокортицизму.

U
83023
UA

Корисна модель належить до експериментальної медицини, фармакології та патофізіології і може застосовуватись для моделювання аденокортикальної недостатності

Виключення функції надниркових залоз і дослідження його наслідків є загальновизнаним способом вивчення біологічної ролі глікокортикостероїдів (кортизолу і кортикостерону) в організмі людини і тварин та моделювання аденокортикальної недостатності з метою дослідження патогенезу гіпокортицизму, зокрема хвороби Адісона. Крім цього на моделях аденокортикальної недостатності досліджують ефективність кортикостероїдних лікарських засобів, які застосовують для гормональної терапії.

Зазвичай аденокортикальну недостатність моделюють шляхом двобічної адреналектомії, тобто хірургічного видалення обох надниркових залоз [Патофізіологія: підручник / 3-е вид., переробл. і доп. (Ред. М.Н. Зайко, Ю.В. Биць). Розділ XXIV. Патологічна фізіологія ендокринної системи. / К.: Медицина, -2010. - С. 590-623]. Проте вибіркове видалення кіркового шару залоз, який продукує глікокортикостероїди, є технічно неможливим. Водночас із корою надниркових залоз видаляють і мозковий шар, що продукує катехоламіни (адреналін та ін.). Це ускладнює аналіз наслідків елімінації з організму саме кортикостероїдних гормонів, тому що деякі з цих наслідків зумовлені елімінацією катехоламінів.

Відомий спосіб гальмування синтезу глікокортикоїдних гормонів - 11-гідроксикортикостероїдів (кортизолу і кортикостерону), суть якого полягає у введенні лабораторним тваринам метопіроу, який вибірково пригнічує фермент 11-бета-гідроксилазу [Steenburg R.W., Thomasson B.H. / Metabolism.-1965. - V. 14. - P. 253].

Недоліком способу є те, що внаслідок пригнічення ферментативної активності в корі надниркових залоз відбувається накопичення в ній 11-дезоксикортикостерону, якому притаманна мінералокортикоїдна активність. Посилення секреції 11-дезоксикортикостерону призводить до затримки в організмі іонів натрію, втрати іонів калію, гіперволемії та артеріальної гіпертензії. Водночас посилюється синтез 17-гідрокси-11-дезоксикортикостерону, який має глікокортикостероїдну активність і значною мірою компенсує стан аденокортикальної недостатності.

Також відомий спосіб моделювання аденокортикальної недостатності шляхом перорального введення лабораторним тваринам амфенону, який гальмує синтез усіх стероїдних гормонів у надниркових і статевих залозах [Tullner W.W. In: Hormonal Steroids. V.I. N.Y.: Academic Press, 1964. - P. 383; Pollok J.J., La Bella F.S., Krass M.E. / Canad. J. Physiol. Pharmacol.-1966. - V. 44. - P. 557]. Недоліком даного способу є відсутність вибіркості щодо гальмування секреції кортикостероїдів, накопичення прогестерону в надниркових залозах, що зумовлює виникнення прогестигенних ефектів, пригнічення функції щитоподібної залози, зменшення секреції статевих гормонів.

За прототип авторами взятий спосіб моделювання аденокортикальної недостатності шляхом згодовування собакам інгібітора кори надниркових залоз порошку або таблеток 1-(орто-хлорфеніл)-1-(пара-хлорфеніл)-2,2-дихлоретану (о, п'-ДДД, хлодитану). Саме цей вид тварин є чутливим до аденокортиколітичної дії хлодитану, на відміну від щурів, морських свинок та ін. Хлодитан вибірково уражує сітчасту зону кори надниркових залоз, яка синтезує глікокортикостероїди [Комиссаренко В.П., Резников А.Г. Ингибиторы функции коры надпочечных желез. - К.: Наукова думка, 1972].

Недоліком даного способу є недостатнє всмоктування препарату даної форми в травному каналі, через що доводиться вводити велику його кількість (50-100 мг/кг маси тіла на добу) протягом одного-двох тижнів, що є досить затратним та довготривалим процесом; можливість подразнення слизової оболонки шлунку і кишечника; ураження печінки, куди хлодитан безпосередньо потрапляє через ворітну вену печінки.

В основу даної корисної моделі поставлено задачу удосконалити спосіб моделювання аденокортикальної недостатності, а саме застосування розчину препарату інгібітора кори надниркових залоз, який забезпечить вибіркове пригнічення секреції кортикостероїдів, дозволить уникнути гастроінтестинальних ускладнень, зменшити можливий негативний вплив на печінку, у 5 разів знизити дозу препарату, яка необхідна для досягнення стану гіпокортицизму, та зменшити затратність і знизити тривалість дослідження.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі, який включає введення піддослідним тваринам інгібітора кори надниркових залоз 1-(орто-хлорфеніл)-1-(пара-хлорфеніл)-2,2-дихлоретану (хлодитану), згідно з даною корисною моделлю, собакам внутрішньовенно вводять 10 мл 5 %-ного розчину цього препарату протягом трьох діб і за зменшенням рівня кортикостероїдів у плазмі крові та їх реакції на аденокортикотропний гормон роблять висновок про досягнення гіпокортицизму.

Посилань на моделювання аденокортикальної недостатності у тварин шляхом парентерального введення інгібітора кори надниркових залоз у патентній документації і літературних джерелах інформації не виявлено.

Дане рішення стало можливим завдяки дослідженню фармакодинамічних властивостей ін'єкційного розчину о,п'-ДДД (хлодитану).

Спосіб моделювання аденокортикальної недостатності здійснюють наступним чином.

У собак визначають базальний вміст 11-гідроксикортикостероїдів (11-ГОКС) у плазмі крові і проводять тест із стимуляцією аденокортикотропним гормоном (АКТГ). Вводять внутрішньовенно 10 мл 5 % розчину хлодитану, який отриманий за винаходом № 94543 "Спосіб одержання ін'єкційного розчину 1-(орто-хлорфеніл)-1-(пара-хлофеніл)-2,2-дихлоретану (хлодитану). Ведення препарату повторюють у наступні дві доби, після чого виконують повторний тест з АКТГ. Зменшення базального рівня 11-ГОКС у плазмі крові та ослаблення реакції на АКТГ-стимуляцію свідчить про розвиток аденокортикальної недостатності.

Приклад.

Собак (маса тіла $10,2 \pm 0,3$ кг) привчали до станка. Для визначення базального 11-ГОКС забирали натще кров із вени передньої лапи і через ту саму голку вводили синтетичний 1-24-кортикотропін у дозі, еквівалентній 25 МО. Через 1,5 год. повторно відбирали з вени кров для визначення 11-ГОКС і одразу вводили 10 мл 5 % ін'єкційного розчину хлодитану. Центрифугуванням відділяли плазму з цільної крові і зберігали її при 4°C до аналізу. Введення хлодитану повторювали у наступні дві доби (усього три ін'єкції на курс). Виконували повторний тест з синакеном, через 2 тижні брали кров для визначення базального рівня 11-ГОКС. У зразках плазми крові визначали вміст 11-ГОКС флюориметричним методом з використанням як калібрувального стандарту кристалічного кортизолу. Дані дослідження опрацьовували методом варіаційної статистики з використанням критерію t Стюдента (умовний рівень вірогідності $P < 0,05$). Результати наведено в таблиці.

Таблиця

Вплив 5 %-ного розчину хлодитану на рівень 11-ГОКС у плазмі крові собак ($M \pm m$, нмоль/л, $n=5$)

Час визначення показника	Базальний рівень	Після стимуляції синакеном	P
До введення хлодитану	$414,2 \pm 7,3$	$556,0 \pm 38,6$	$P < 0,01$
Через 3 доби після введення хлодитану	$115,8 \pm 7,8$	$166,0 \pm 18,5$	$P < 0,05$
Через 2 тижні після введення хлодитану	$269,0 \pm 15,6$	-	-

Через три доби після введення розчину хлодитану базальний рівень 11-ГОКС зменшився майже у чотири рази ($P < 0,01$), а реакція на синактен - більш ніж у три рази ($P < 0,01$). Стан аденокортикальної недостатності (низький рівень 11-ГОКС у плазмі крові) зберігався протягом двох тижнів.

Таким чином, для відтворення запропонованого способу моделювання аденокортикальної недостатності була необхідна у 5 разів менша кількість хлодитану, ніж за прототипом, що зменшує загальнотоксичні та гепатотоксичні ефекти. Крім цього ін'єкційний спосіб введення хлодитану забезпечує більш точне його дозування, ніж при згодовуванні препарату.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб моделювання аденокортикальної недостатності, що включає введення піддослідним тваринам інгібітора кори надниркових залоз 1-(орто-хлорфеніл)-1-(пара-хлофеніл)-2,2-дихлоретану (хлодитану), який **відрізняється** тим, що собакам внутрішньовенно вводять 10 мл 5 % розчину цього препарату протягом трьох діб і за зменшенням рівня кортикостероїдів у плазмі крові та їх реакції на аденокортикотропний гормон роблять висновок про досягнення гіпокортицизму.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601