



УКРАЇНА

(19) UA (11) 43489 (13) U  
(51) МПК (2009)  
A61K 31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

**ОПИС**  
**ДО ПАТЕНТУ**  
**НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) ЗАСТОСУВАННЯ 1-АДАМАНТИЛЕТИЛОКСИ-3-МОРФОЛІНО-2-ПРОПАНОЛ ГІДРОХЛОРИДУ ЯК ЗАСОБУ, ЩО ВИБІРКОВО СТИМУЛЮЄ ФУНКЦІЮ ПУЧКОВОЇ ЗОНИ КОРИ НАДНИРНИКІВ**

1

2

(21) u200814782

(22) 22.12.2008

(24) 25.08.2009

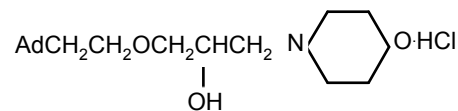
(46) 25.08.2009, Бюл.№ 16, 2009 р.

(72) ДРАЧУК ОЛЬГА ПЕТРІВНА, СТЕПАНЮК  
ГЕОРГІЙ ІВАНОВИЧ, БІКТИМІРОВ ВІКТОР ВАСИ-  
ЛЬОВИЧ, КОРОТКИЙ ЮРІЙ ВАСИЛЬОВИЧ

(73) ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ ІМ.М.І.ПИРОГОВА

(57) Застосування 1-адамантилетилокси-3-

морфоліно-2-пропанол гідрохлориду



як засобу, що вибірково стимулює функцію пучко-  
вої зони кори наднирників.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме - до фармакології, і стосується використання засобу із здатністю вибірково стимулювати пучкову зону кори наднирників для лікування захворювань, що потребують терапії глюкокортикостероїдами.

Центральним ланцюгом в здійсненні пристосувальних реакцій в організмі при впливі різноманітних чинників оточуючого середовища (стреси, дія різних температур, гіпокінезія тощо) є ендокринна система і наднирники, зокрема. Адже завдяки їх гормонопродукуючій функції здійснюється регуляція обміну речовин та функціонування багатьох органів та систем, які, зрозуміло, при гормональній недостатності кори надниркових залоз грубо порушуються (Измайлова Т.Д., Петричук С.В., Агейкин В.А., Кузнецова Е.Ю. Изменения адаптации и их коррекция у детей грудного возраста с постгипоксическими изменениями центральной нервной системы // Вестник нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского. - 2001. - №2. С.127-132; Боднар П.М. Эндокринология - К.: Здоров'я, 2002. - С.303-317.)

При гіпокортицизмі широко використовуються тривалі, часто пожиттєві, курси замісної терапії глюко- та мінералокортикоїдами, які можуть призвести до ряду побічних ефектів (симптомокомплексу Іценко-Кушинга, гіперглікемії, остеопорозу, загострення виразкової хвороби шлунку та 12-палої кишки, зниження імунітету тощо) та пригнічення синтезу власних гормонів корою наднирників, що небезпечно виникненням атрофії надниркових залоз (Череватов Б.Г. Применение

глюкокортикоидов при системных заболеваниях соединительной ткани // Український ревматологічний журнал. - 2001. - №1 (3). - С.43-45; Яременко О.Б. Глюкокортикоиды в ревматологии: современная номенклатура дозовых режимов и рациональное применение // Український ревматологічний журнал. - 2002. - №3 (9). - С.20-26; Самойлов А. Нерешенные вопросы адекватной терапии недостаточности глюкокортикоидной функции // Новая медицина тысячелетия. - 2007. - №2 -3. - С.17-20). Для профілактики останнього ускладнення та з метою перешкодити розвитку „синдрому відміни” можливе одночасне використання кортикотропіну. Недоліком такої схеми є велика кількість побічних ефектів кортикотропіну: затримка в організмі води, іонів натрію та хлору з розвитком набряків та підвищенням артеріального тиску, тахікардія, надлишкове підсилення білкового обміну з негативним азотистим балансом, збудження, безсоння та інші порушення ЦНС, помірний гірсутизм, порушення менструального циклу, можливі затримка рубцювання ран, виразкування слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, явища цукрового діабету (Машковский М.Д. Лекарственные средства - М., Новая волна, 2006. - 1206с.). Велика частка таких негативних наслідків зумовлена, перш за все, дією кортикотропіну на всі шари кори наднирників, тобто його невибірковою дією. Тому створення нового лікарського засобу, який би не був аналогом глюкокортикоїдів і мав вибірково стимулюючу дію на гормонопродукуючу функцію кори наднирників могло б полегшити лікування багатьох вище перерахованих патологій та попередити небажані

(19) UA (11) 43489 (13) U

ускладнення терапії.

В основу корисної моделі "Застосування 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанол гідрохлориду як засобу, що вибірково стимулює функцію пучкової зони кори наднирників" поставлено завдання пошуку речовини та створення на її основі препарату, який спроможний вибірково стимулювати синтез глюкокортикоїдних гормонів, що продукуються в пучковому шарі кори наднирників.

Вказана задача вирішується застосуванням відомої сполуки 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанол гідрохлориду (лабораторний шифр ЮК-1), як засобу, що вибірково стимулює функцію пучкової зони кори наднирників.

Дію сполуки ЮК-1 оцінювали за її впливом на морфологічну картину кори наднирників та рівень кортизолу в крові щурів після 15-денної гіпокінезії. Досліди проводили на 21 нелінійному білому щурові масою 160-220г, розподілених на 3 групи: 1 - інтактні тварини, 2 - тварини, що знаходились в умовах 15-денної гіпокінезії (контроль), 3 - тварини, які на тлі гіпокінезії отримували сполуку ЮК-1 внутрішньоочеревинно щоденно двічі на добу в дозі 2,8мг/кг, яка становить близько 1% її ЛД<sub>50</sub> (Драчук О.П., Опаренюк О.А., Полова Н.А. Оцінка актопротекторної дії деяких похідних адамантану // Мат. наук. конф. студентів та молодих вчених з міжнародною участю, Вінниця 25-26 березня 2004р. - Вінниця, 2004. - С.309). Гіпокінезію (ГК) у щурів відтворювали шляхом їх утримання в індивідуальних дерев'яних пеналах протягом 15 днів (по 16 год/добу), після чого здійснювали забій тварин та взяли наднирників для морфологічного дослідження, а крові - для визначення в ній рівня кортизолу. Масу наднирникових залоз (в мг) визначали на торсійних вагах. Органи фіксували в 10% нейтральному формаліні, промивали в проточній воді, проводили через батарею спиртів зростаючої міцності і заливали в парафін. Зрізи фарбували гематоксиліном і еозином і вивчали в світловому мікроскопі.

Кров центрифугували, після чого в отриманій сироватці кортизол визначали кількісно за допомогою тесту Access Cortisol, що базується на методі конкурентного зв'язування імуноферментного аналізу. Цифрові дані обраляли за допомогою методів варіаційної статистики з визначенням t-критерію Ст'юдента. Вірогідними вважали зміни показників при  $p < 0,05$ .

Результати дослідження

При мікроскопічному дослідженні наднирників щурів контрольної групи встановлено, що загальна структура наднирників збережена, чітко виділяються два шари - кірковий та мозковий. Між шарами спостерігається тонкий прошарок сполучної тканини.

Кірковий шар представлений трьома зонами: клубочковою, пучковою та сітчастою.

Клубочкова зона виражена нерівномірно. Її клітини полігональної форми, утворюють дрібні клубочки. Ядра клітин нормо- та гіперхромні. Цитоплазма клітин просвітлена. Вогнищево цитоплазма клітин дрібнозерниста та містить дрібні вакуолі.

Пучкова зона чітко виражена. Ендокриноцити

пучкової зони мають еозинофільну цитоплазму. Частина клітин з вакуолізованою цитоплазмою (Фіг.1). Ядра клітин округлої форми, нормо- та гіперхромні. Незначна кількість клітин "некротизована". Поодинокі ендокриноцити двох'ядерні. Подекуди виявляються некротично змінені ендокриноцити. У всіх полях зору в темних високоактивних клітинах відмічається низький вміст ліпідів, представлений, головним чином, дрібнодисперсною пиловидною зернистістю.

Фіг.1. Ендокриноцити пучкової зони наднирників з вакуолізованою цитоплазмою у щура при гіпокінезії. Забарвлення гематоксиліном та еозином. X-400.

Клітини сітчастої зони мають переважно полігональну форму, в розмірах дещо менші, ніж ендокриноцити пучкової зони. Цитоплазма клітин просвітлена, в багатьох вогнищах - вакуолізована. Ядра клітин нормо-, гіпохромні.

Кровоносні судини кіркового шару наднирників переважно гіперемовані.

В мозковому шарі виявляється два види клітин. Це клітини із світлою і темною цитоплазмою. Епінефроцити полігональної форми, більш великих розмірів. В цитоплазмі таких клітин спостерігаються дрібні гранули. Норепінефроцити мають темну цитоплазму і більш насичені дрібнозернистими гранулами. Інтерстицій мозкового шару повнокровний, набряклий. Кровоносні судини гіперемовані, кровоносні капіляри розширені.

Таким чином, при гіпокінезії відмічається посилення функції клубочкової і пучкової зони кори наднирників, що свідчить про підвищений синтез клітинами альдостерону та глюкокортикоїдів. Реакція кіркового шару наднирників є віддзеркаленням стресової реакції організму.

При застосуванні похідного адамантану ЮК-1 в наднирниках щурів морфологічні зміни в різних частинах виражені в різній мірі.

В кірковому шарі відмічається розширення клубочкової зони. Клітини зони гіпертрофовані і утворюють великі клубочки. Цитоплазма їх просвітлена, вакуолізована. Ядра клітин збільшені в розмірах, нормохромні. Часто виявляються двох'ядерні клітини. Незначна кількість ендокриноцитів некротизована. Відмічалось покращення структури ендокриноцитів. Переважна більшість клітин збережена. Клітини збільшені в розмірах. Ядра клітин нормохромні. Цитоплазма просвітлена, вакуолізована.

На межі між клубочковою та пучковою зонами спостерігали підвищену проліферацію клітин.

Сполука ЮК-1 суттєво впливала на пучкову зону. Під її впливом ендокриноцити пучкової зони за структурно-функціональними особливостями не відрізнялись від таких в порівнянні з інтактними тваринами. Звертала на себе увагу поява значної кількості клітин з темною цитоплазмою. Клітини формували чіткі пучки. Значна кількість клітин двох'ядерні. Значно зменшувалась поширеність "мікронекрозів" (Фіг.2).

Фіг.2. Ендокриноцити пучкової зони з темною цитоплазмою, двох'ядерні клітини у щура при гіпокінезії в умовах застосування ЮК-1. Забарвлення гематоксиліном та еозином. X-400.

Ендокриноцити сітчастої зони та мозкового шару наднирників не відрізнялись від таких в порівнянні з інтактними тваринами.

Таким чином, відмічається вибіркова дія 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанол гідрохлориду (сполуки ЮК-1) на структуру наднирників. Сполука ЮК-1 сприяє підвищенню функціональної активності клубочкової та пучкової зон кіркової речовини наднирників. Однак досліджува-

на речовина має підвищену тропність до клітин пучкової зони, оскільки сприяє проліферації клітин на межі клубочкової та пучкової зон, а також збільшує в останній кількість клітин з темною цитоплазмою, для яких є характерним активний синтез гормонів.

Результати морфологічного дослідження корелюють з динамікою показників маси наднирників щурів в заданих умовах експерименту (табл. 1).

Таблиця 1

Вплив сполуки ЮК-1 на масу наднирників щурів після 15-денної гіпокінезії (M+m, n=7)

Умови досліджу	Маса наднирників (мг)	Динаміка, %
Інтактні	31,8±1,2	-
Гіпокінезія (контроль)	18,7±0,6 <sup>#</sup>	-41 <sup>i</sup>
Гіпокінезія + ЮК-1	24,0±1,5*	+28 <sup>k</sup>

Примітки:

1. \* -  $p \leq 0,05$  відносно контролю;
2. <sup>#</sup> -  $p \leq 0,05$  відносно інтактних тварин.
3. <sup>i</sup> - динаміка відносно інтактних тварин;
4. <sup>k</sup> - динаміка відносно контролю.

Так, якщо у інтактних тварин середня маса наднирників становила 31,8±1,2мг, то після 15-денної гіпокінезії цей показник виявився вірогідно меншим на 41%. На фоні застосування сполуки ЮК-1 спостерігалось вірогідне збільшення маси

наднирників майже на 30% порівняно з контрольною групою.

Про спроможність сполуки ЮК-1 стимулювати функцію пучкової зони кори наднирників свідчать також зміни рівня кортизолу в крові щурів (табл. 2).

Таблиця 2

Вплив сполуки ЮК-1 на рівень кортизолу в крові щурів після 15-денноїгіпокінезії (M+m, n=7)

Умови досліджу	Рівень кортизолу в крові (мкг/дл)	Динаміка, %
Інтактні	0,57±0,04	-
Гіпокінезія (контроль)	0,29±0,01 <sup>#</sup>	-49 <sup>i</sup>
Гіпокінезія + ЮК-1	0,53±0,04*	+83 <sup>k</sup>

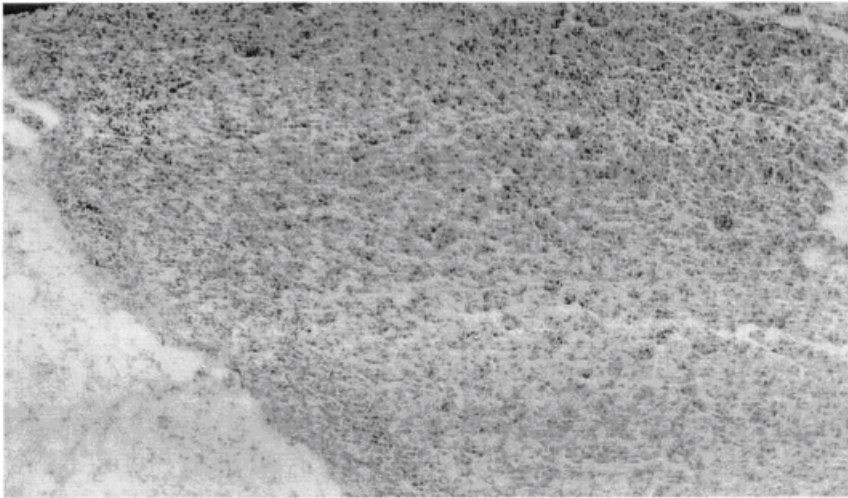
Примітки:

1. \* -  $p < 0,05$  відносно контролю;
2. <sup>#</sup> -  $p < 0,05$  відносно інтактних тварин.
3. <sup>i</sup> - динаміка відносно інтактних тварин;
4. <sup>k</sup> - динаміка відносно контролю.

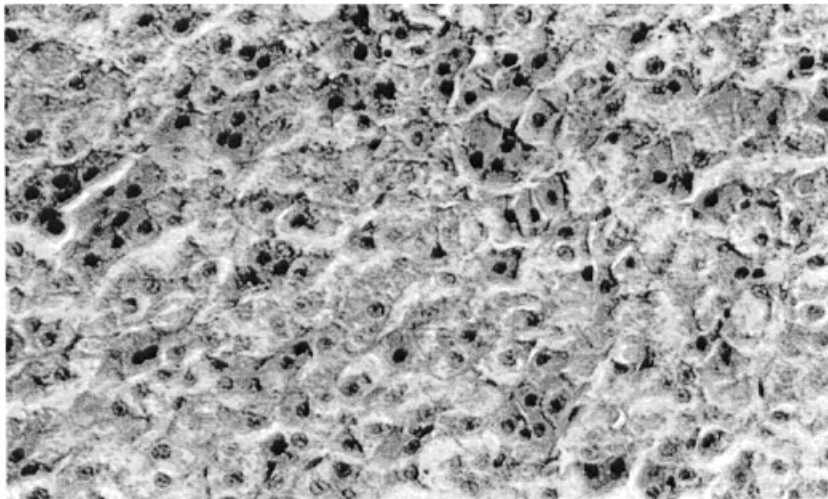
Встановлено, що в крові інтактних тварин середній рівень кортизолу становив 0,57±0,04мкг/дл. Під впливом 15-денної гіпокінезії (контроль) цей показник вірогідно зменшувався в середньому на 49% порівняно з інтактною групою (див. табл. 2). Введення похідного адамантану ЮК-1 на тлі гіпокінезії сприяло вірогідному зростанню концентрації кортизолу крові на 83% відносно контролю. При

цьому рівень кортизолу практично сягав показника інтактної групи.

Таким чином, 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлорид (сполука ЮК-1) проявляє вибірково здатність стимулювати гормонопродукуючу функцію пучкової зони кори наднирників, про що свідчать дані морфологічного та біохімічного дослідження.



Фіг. 1



Фіг. 2