



УДК 615. 363.456 : 616. 45

DOI <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2023.1.13624>

## ДОСЛІДЖЕННЯ ХРОНІЧНОЇ ТОКСИЧНОСТІ ПАРЕНТЕРАЛЬНОЇ ФОРМИ ІНГІБИТОРА ФУНКЦІЇ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ О,П'-ДДД (ХЛОДИТАНУ)

О. В. Сімуров<sup>1</sup>, Я. Г. Бальон<sup>1</sup>, Л. І. Полякова<sup>1</sup>, В. В. Ховака<sup>1</sup>, Н. В. Сімурова<sup>2</sup>,  
В. І. Кравченко<sup>1</sup>

*ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України»<sup>1</sup>, Київ*

*Національний університет харчових технологій<sup>2</sup>, Київ*

*[alex.simurov@gmail.com](mailto:alex.simurov@gmail.com)*

### ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received:  
03.01.2023

Після доопрацювання / Revised:  
07.02.2023

Прийнято до друку / Accepted:  
15.02.2023

### Ключові слова:

хлодитан;  
парентеральна форма;  
гістологічні дослідження;  
хронічна токсичність.

### АНОТАЦІЯ

**Мета роботи.** Експериментальне вивчення хронічної токсичності 5 % розчину для ін'єкцій інгібітора функції надниркових залоз о,п'-ДДД (хлодитану).  
**Матеріали і методи.** Об'єкт дослідження – парентеральна форма о,п'-ДДД. Експеримент проводили на щурах-самцях лінії Вістар протягом 90 днів. На початку дослідження, а також на 14-ту, 30-ту та 90-ту доби проводили аналізи крові та сечі. В кінці експерименту здійснено гістологічні дослідження надниркових залоз, нирок, печінки та серця.

**Результати й обговорення.** Проведено доклінічні дослідження нової лікарської форми препарату о,п'-ДДД та визначено її хронічну токсичність. Гематологічні аналізи крові показали, що вже після 14 діб введення розчинника і розчину препарату спостерігаються значні зміни гематологічних показників (лейкоцитів та тромбоцитів). Оскільки отримані результати для обох чинників подібні, це свідчить, що прояви токсичного ефекту, насамперед, зумовлені дією розчинника. Гістологічні дослідження основних органів тварин виявили значні uszkodження клітин пучкової зони надниркових залоз і невеликі зміни в печінці. Серце і нирки не зазнали uszkodжень.

**Висновки.** Показано, що при довготривалому безперервному введенні препарату відбувається активація гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової системи у відповідь на значне зниження рівня глюкокортикоїдних гормонів внаслідок руйнування продукуючих їх клітин. Гістологічними дослідженнями встановлено, що при перитонеальному введенні розчин о,п'-ДДД справляє специфічний ушкоджувальний вплив на клітини пучкової зони надниркових залоз. Розчин о,п'-ДДД справляє помірний вплив на печінку щурів, серце та нирки не зазнають uszkodжень. Виявлені токсичні ефекти зумовлені, насамперед, дією розчинника.

**Вступ.** На сьогодні одним з найпоширеніших захворювань надниркових залоз є хвороба Іценка – Кушинга та злоякісні пухлини кори надниркових залоз (КНЗ) [1]. У КНЗ синтезуються майже всі стероїдні

гормони, які відіграють винятково важливу роль у регуляції обмінних процесів, а саме: підтриманні гомеостазу, рівня артеріального тиску, в забезпеченні захисних властивостей організму та інших важливих

функцій. Секреція кортикостероїдів знаходиться під постійним контролем передньої частки гіпофізу, яка виробляє адренкортикотропний гормон. Останній стимулює біосинтез гормонів, регулює ріст і розмноження клітин надниркових залоз, підтримує їх морфологічну структуру і функціональну активність. Адренкортикотропна функція гіпофізу, у свою чергу, регулюється ядрами гіпоталамічної ділянки головного мозку, які виробляють кортиколиберин, що надходить у гіпофіз і стимулює секрецію кортикотропіну. Однією з причин хвороби Іценка – Кушинга є аденома гіпофізу, яка виробляє у надмірній кількості гормон кортикотропін, що відповідає за перетворення холестерину в прегненалон, що в подальшому збільшує секрецію кортизолу в надниркових залозах. Тяжкість стану хворого пов'язана як із загальною онкологічною симптоматикою, так із гормональною гіперфункцією, яка може бути самостійною причиною смерті. Тому актуальною залишається проблема лікування зазначених патологій як і з метою усунення гіперфункції гормонів, так і для звільнення хворого від пухлини та її метастазів. Доведено клінічну ефективність застосування інгібіторів КНЗ, які чинять на неї цитотоксичний вплив.

Системний пошук сполук, які б мали адренкортикотропічну активність, розпочався в Україні в НДІ ендокринології та обміну речовин в 1966 р. Серед сотен досліджених аналогів ДДД найбільш ефективним блокатором синтезу кортикостероїдів у корі надниркових залоз виявився орто-, пара-дихлордифенілдиолетан (о,п'-ДДД), який згодом дістав назву "хлодитан". Під його впливом відбувається порушення основних біохімічних реакцій і зміни активності низки ферментів біосинтезу стероїдів у корковій речовині надниркових залоз. Але основною внутрішньоклітинною мішенню препарату є мітохондріальні мембрани та зовнішні мембрани адренкортикоцитів. Після всебічного і ретельного дослідження адренкортикотропічної дії о,п'-ДДД в 1976 р. він був рекомендований для лікування хвороби Іценка – Кушинга, раку кори надниркових залоз, а також для створення моделі експериментального гіперкортицизму. Слід зазначити, що хлодитан (закордонні аналоги – мітотан (США), лізодрен (Італія, Франція)) до цього часу залишається найактивнішим інгібітором КНЗ [1–4]. Він застосовується перорально у вигляді таблеток самостійно або у комплексі з адреналектомією.

Для досягнення стійкого клінічного ефекту хлодитан необхідно застосовувати перорально впродовж декількох місяців, причому курс лікування багаторазовий. Ефективність лікування залежить від індивідуальної реактивності хворого, а також від морфологічного і функціонального стану КНЗ. У частини хворих може виникати резистентність до препарату і в цьому разі без хірургічного втручання не обійтись. Але в більшості випадків (понад 90 %) застосування хлоди-

тану призводить до нормалізації функції надниркових залоз.

Слід відзначити, що препарат застосовують у дозах великих лікувальних дозах (середня добова доза 1–2 г, максимальна – 8–10 г), що зумовлено невисокою його біодоступністю при пероральному використанні [5]. В корі надниркових залоз акумулюється лише 15–17 % хлодитану, решта відкладається в жировій тканині інших органів, що призводить до інтоксикації організму. Часто при використанні високих доз препарату спостерігаються такі ускладнення, як нудота, блювання, свербіння, діарея, атаксія, лейкопенія, артралгія, гінекомастія тощо.

З метою підвищення ефективності хлодитану, зниження його дозування та послаблення побічної дії була розроблена ін'єкційна лікарська форма препарату (5 % розчин о,п'-ДДД у суміші розчинників пропіленгліколю, етилового спирту, N,N-диметилацетаміду у співвідношенні 7:2:1 для внутрішньовенного введення), яка не має світових аналогів [6–8].

Розчин проявляє активність інгібітора функції КНЗ як у культурі кори надниркових залоз людини (in vitro), так і в собак при внутрішньовенному введенні (in vivo), що є визначальним для його застосування [7]. Створено аналітичну нормативну документацію на розчин для ін'єкцій 50 мг/мл відповідно до вимог Державної фармакопеї України [8]. Досліджено гостру токсичність даного розчину і показано, що він є малотоксичним [9]. Важливим етапом впровадження цієї форми в медичну практику є дослідження її безпечності, зокрема, хронічної токсичності.

**Мета роботи** – експериментальне вивчення хронічної токсичності 5 % розчину для ін'єкцій інгібітора функції надниркових залоз о,п'-ДДД (хлодитану).

**Матеріали і методи.** Об'єкт досліджень – 5 % розчин о,п'-ДДД в суміші розчинників: пропіленгліколь, спирт етиловий та N,N-диметилацетамід у співвідношенні 7:2:1. Хронічна токсичність розчинної форми препарату та суміші розчинників досліджувалась на 15 білих статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар при внутрішньочеревному шляху введення, який найбільш наближений до внутрішньовенного його призначення впродовж 90 днів.

Тварини знаходились в контрольованих умовах віварію при 20–25 °С, вологості 60–65 %, на стандартному харчовому раціоні. Дослідження хронічної токсичності проводились згідно з методичними рекомендаціями [10] впродовж 90 діб при щоденному введенні щурам 0,2 мл (терапевтична доза) суміші розчинників або розчину о,п'-ДДД. Контрольній групі щурів вводили відповідно 0,2 мл фізіологічного розчину. Перед початком експерименту та через 14, 30 і 90 діб щурів поміщали в обмінні клітки для збору сечі. В сечі визначали вміст білка, глюкози, ацетону, лейкоцитів та еритроцитів. У ці ж строки з вени відбирали кров для визначення кількості еритроцитів, лейко-

цитів і тромбоцитів. Проведено гістологічні дослідження надниркових залоз, нирок, печінки та серця після введення суміші розчинників та розчину о,п'-ДДД впродовж 90 діб. Через добу після останньої ін'єкції щурів знеживлювали шляхом декапітації під легким ефірним наркозом. Всі маніпуляції з тваринами проводили з дотриманням Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують у експериментальних та наукових цілях (Страсбург, 1986 р.). Серце, печінку, нирки зважували. Фрагменти цих органів та надниркові залози фіксували в розчині Буена, заливали в парафін. Зрізи 5 мкм завтовшки фарбували гематоксиліном і еозином та досліджували за допомогою світлового мікроскопа. Цифрові дані обробляли методом варіаційної статистики з застосуванням критерію Стьюдента.

**Результати й обговорення.** У перші дні тварини перебували під безперервним наглядом. Брали до уваги зовнішній стан, особливості поведінки, приймання їжі і води, інтенсивність і характер рухової активності, стан шкіри. Впродовж усього періоду досліджень жодна піддослідна тварина не загинула, що свідчить про добре перенесення ін'єкційної форми препарату о,п'-ДДД. Під час проведення експерименту у тварин спостерігали поодинокі випадки діареї. Також на початку кожного етапу експерименту у щурів спостерігали підвищення агресивної поведінки (що вочевидь пов'язано з больовим відчуттям від дії розчинника). Через декілька днів потому агресія припинялась і відновлювалась звичайна поведінка. Внаслідок дії препарату на 90-ту добу на місці введення у тварин під шкірою утворилися затвердіння невеликого розміру. Всі піддослідні тварини мали нормальний шерстний покрив, були активні і нормально харчувалися. Введення розчинників так само, як і розчину о,п'-ДДД, не спричинило зміни маси тіла щурів.

На початок експерименту не спостерігали достовірної різниці жодного з показників крові між контрольною та експериментальними групами щурів

( $P > 0,1$ ). У таблиці зведені результати досліджень крові щурів, яким внутрішньочеревно вводили по 0,2 мл фізіологічного розчину, суміші розчинників та розчину о,п'-ДДД. Згідно з отриманими даними, значні зміни гематологічних показників спостерігались уже після 14-денного введення суміші розчинників та розчину о,п'-ДДД, особливо лейкоцитів (збільшення в 2-2,5 раза) та тромбоцитів (збільшення в 2-3 рази). В цей строк дослідження між обома дослідними групами не було достовірної різниці у кількості лейкоцитів, тоді як кількість тромбоцитів у щурів, яким вводили о,п'-ДДД, була значно вищою ( $P < 0,01$ ). При подовженні строку дослідження до 30 діб порівняно з групою щурів, які отримували розчинники, достовірно зростала кількість лейкоцитів ( $P < 0,05$ ) і тромбоцитів ( $P < 0,01$ ). Ця різниця, можливо, відображає значне руйнування кори надниркових залоз в цей період, що викликало зменшення рівня глюкокортикоїдів, які пригнічують імунну систему шляхом зменшення лейкоцитів у крові [12]. Водночас інші показники (кількість еритроцитів, гемоглобін та гематокрит) практично не змінювались впродовж всього експерименту. На 90-ту добу в надниркових залозах під клубочковою зоною виявляли шар дрібних клітин пучкової зони, що мали нормальну будову. Їх поява може свідчити про активацію гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи у відповідь на значне зниження рівня глюкокортикоїдних гормонів внаслідок руйнування продукуючих їх клітин о,п'-ДДД. Заслугує на увагу той факт, що кінцеві показники кількості лейкоцитів та тромбоцитів при введенні суміші розчинників та розчину о,п'-ДДД суттєво не відрізняються. Це свідчить, що прояви токсичного ефекту, насамперед, зумовлені дією суміші розчинників. Результати дослідження субхронічної токсичності ін'єкційної форми препарату о,п'-ДДД представлено в таблиці.

Аналіз сечі щурів (визначали вміст білка, глюкози, ацетону, лейкоцитів та еритроцитів) за вказані вище періоди не виявив суттєвих змін як у контрольній групі,

#### Таблиця

Вплив хронічного застосування ін'єкційної форми препарату о,п'-ДДД на вміст лейкоцитів і тромбоцитів у крові щурів,  $\times 10^9/\text{л}$

Строки досліджень, доби	Фізіологічний розчин		Суміш розчинників ts		Ін'єкційний препарат о,п'-ДДД	
	лейкоцити	тромбоцити	лейкоцити	тромбоцити	лейкоцити	тромбоцити
1	8,54±0,20	683,2±99,5	8,64±0,28	642,2±72,3	7,88±0,44	552,2±35,0
14	8,90±0,22 $P_{1,2} > 0,25$	665,2±22,3 $P_{1,2} > 0,5$	13,24±0,62 $P_{1,2} < 0,001$	905,8±21,1 $P_{1,2} < 0,01$	13,66±0,61 $P_{1,2} < 0,001$	1337,4±81,3 $P_{1,2} < 0,001$
30	9,94±0,29 $P_{1,3} < 0,01$ $P_{2,3} < 0,05$	549,6±35,9 $P_{1,3} > 0,25$ $P_{2,3} > 0,25$	17,32±0,37 $P_{1,3} < 0,001$ $P_{2,3} < 0,001$	1071,8±40,0 $P_{1,3} < 0,001$ $P_{2,3} < 0,01$	18,76±0,41 $P_{1,3} < 0,001$ $P_{2,3} < 0,001$	1995,2±96,9 $P_{1,3} < 0,001$ $P_{2,3} < 0,001$
90	8,22±0,30 $P_{1,4} > 0,25$ $P_{3,4} < 0,01$	533,6±18,6 $P_{1,4} > 0,25$ $P_{3,4} > 0,1$	18,82±0,37 $P_{1,4} < 0,001$ $P_{3,4} < 0,05$	1421,6±84,7 $P_{1,4} < 0,001$ $P_{3,4} < 0,01$	18,12±0,43 $P_{1,4} < 0,001$ $P_{3,4} > 0,25$	1471,4±53,1 $P_{1,4} < 0,001$ $P_{3,4} < 0,001$

так і в дослідних групах, що свідчить про незначний вплив розчинників і о,п'-ДДД на сечовивідну систему при парентеральному застосуванні.

Патологоанатомічний огляд щурів, яким вводили препарат о,п'-ДДД, на відміну від щурів, які отримували лише розчинник, виявив у них наявність спайок між петлями кишечника та прикріплення окремих петель до очеревини. Окремі частки печінки також мали спайки, що призвело до їх деформації.

Гравіметричний аналіз виявив, що маса серця та нирок у дослідних щурів не змінювалась, спостерігалась тенденція до збільшення маси печінки (у контрольних щурів  $(3,5 \pm 0,1)$  г/100 г маси тіла проти  $(4,0 \pm 0,2)$  г/100 г маси тіла у щурів, яким вводили о,п'-ДДД,  $0,05 < P < 0,1$ ).

Гістологічний аналіз надниркових залоз проводили на серединних зрізах, на яких була наявна мозкова речовина і вирізнялись клубочковий, пучковий та сітчастий шари кори. У щурів, що отримували о,п'-ДДД, невелика частина клітин клубочкової зони мала зменшені гіперхромні ядра і вакуолізовану цитоплазму. Структура пучкової зони значно порушувалась внаслідок сильного набухання клітин і зміни їх форми з кубічної або призматичної на округло-полігональну. Клітини пучкової зони зазнавали вакуольної дегенерації. Ядра цих клітин були зморщені, гіперхромні або пікнотичні, цитоплазма грубозерниста, слабко оксифільна. Капіляри пучкової зони були заповнені еритроцитами, нерідко з ознаками стазу крові. У пучковій зоні знаходили локальні скупчення запальних клітин. У розширених судинах сітчастої зони також виявляли лейкоцити та сланжі еритроцитів. На відміну від пучкової, у сітчастій зоні клітини мали нормальну будову – кулясті нормохромні ядра з чіткими ядерцями і гомогенну оксифільну цитоплазму. У надниркових залозах тварин, яким вводили лише розчинник, ядра клітин пучкової зони зберігали нормальну будову – залишалися кулястими нормохромними,

містили чіткі ядерця, клітини були менш вакуолізовані (рис. 1). Це свідчить про вибіркочку ушкоджувальну дію препарату о,п'-ДДД при парентеральному введенні на клітини пучкової зони, посилена проліферація яких і спричинює розвиток хвороби Іценка – Кушинга та КНЗ.

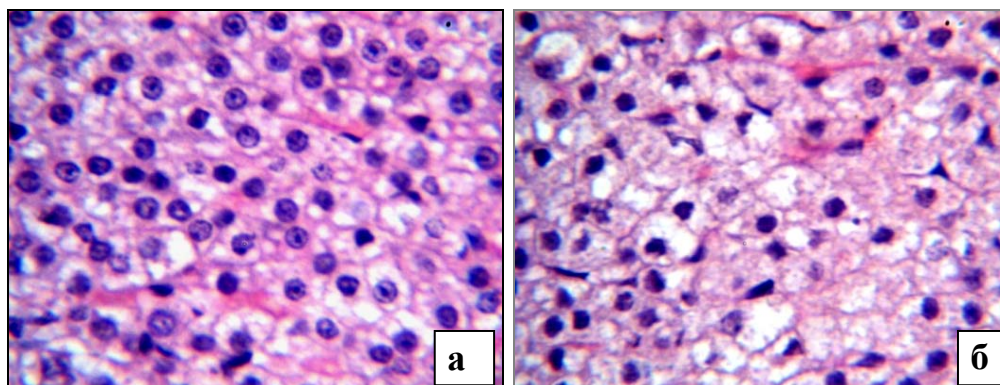
У тварин, яким вводили розчин о,п'-ДДД, вентрально розташовані частки печінки, які, можливо, контактували з введеним розчином, мали товстий край, потовщену капсулу. Значно сильнішою була гіперемія органа. Розташовані по периферії гепатоцити були набряклими, часто мали вакуолізовану цитоплазму і пікнотичні ядра. В цих ділянках порушувалась структура печінкових балок, а клітини містили менше глікогену. Виявлені невеликі ділянки зруйнованих гепатоцитів. Порушення у будові периферичних частин печінки під дією о,п'-ДДД були більш вираженими, ніж у тварин, яким вводили лише розчинник. В центральних ділянках зрізів структура печінки зберігалась нормальною. У дорзально розташованих долях печінки не відмічено порушень будови в периферичних частинах (рис. 2).

Порушень будови серця під впливом розчину о,п'-ДДД або одного розчинника не виявлено. Структура нирок також не зазнавала значних ушкоджень.

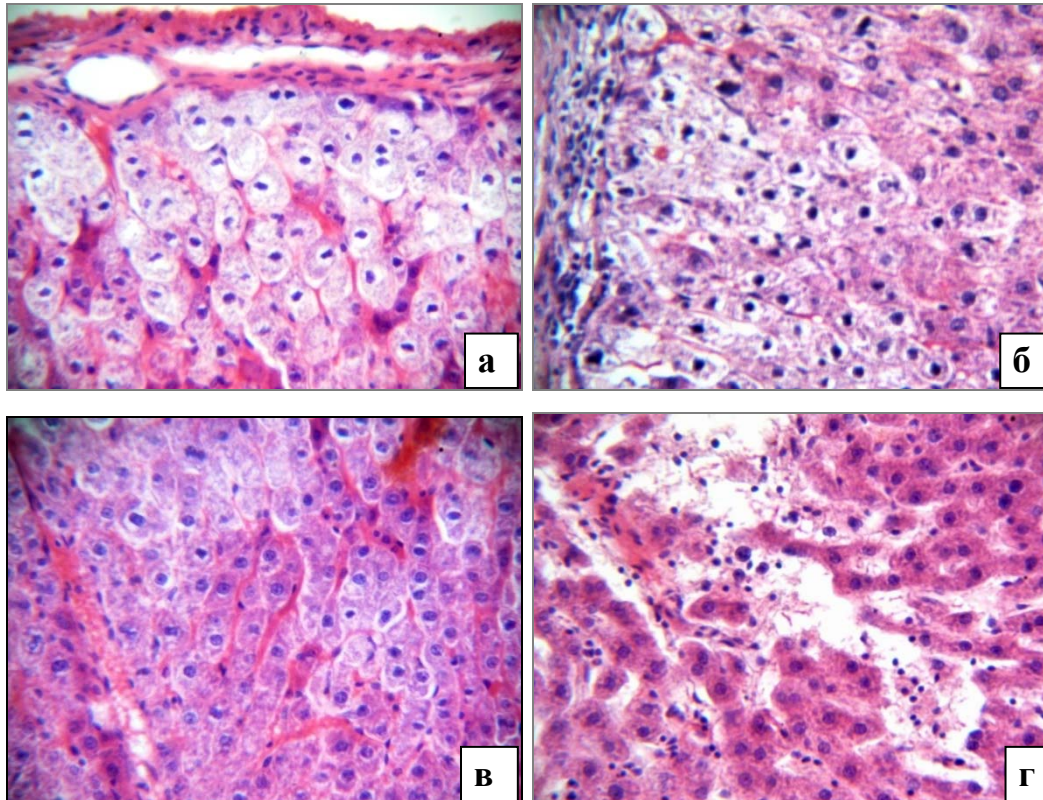
**Висновки.** 1. При внутрішньочеревному введенні розчинника і препарату о,п'-ДДД (хлодитану) впродовж 90 діб виявлені токсичні ефекти, що зумовлені, насамперед, дією розчинника.

2. При довготривалому (90 діб) безперервному введенні препарату відбувається активація гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи у відповідь на значне зниження рівня глюкокортикоїдних гормонів внаслідок руйнування продукуючих їх клітин о,п'-ДДД.

3. Встановлено, що внутрішньочеревне введення розчинника і розчину о,п'-ДДД (хлодитану) впродовж 90 діб не впливає на сечовивідну систему.



**Рис. 1.** Мікрофотографії пучкової зони кори надниркових залоз щурів, яким вводили розчинник або розчин о,п'-ДДД: а – помірно вакуолізовані клітини з нормохромними ядрами в пучковій зоні кори надниркових залоз щура, якому вводили розчинник; б – гіперхромні ядра без ядерця та зморщені ядра в сильно вакуолізованих клітинах пучкової зони щура, яким вводили розчин о,п'-ДДД. Гематоксилін-еозин,  $\times 400$



**Рис. 2.** Мікрофотографії печінки щурів, яким вводили розчинник або розчин о,п'-ДДД: а – вакуолізовані клітини з пікнотичними ядрами у підкапсулярній зоні печінки щура, якому вводили розчинник; б – ушкоджені клітини у підкапсулярній зоні печінки щура, якому вводили розчин о,п'-ДДД; в – гіперемія печінки щура, якому вводили розчин о,п'-ДДД; г – невелика ділянка некрозу гепатоцитів печінки щура, якому вводили розчин о,п'-ДДД. Гематоксилін-еозин,  $\times 400$

4. Гістологічними дослідженнями встановлено, що при перитонеальному введенні розчин о,п'-ДДД має специфічний ушкоджувальний вплив на клітини пучкової зони надниркових залоз. Розчин о,п'-ДДД справляє помірний вплив на печінку щурів. Роз-

чинник також не є індиферентним щодо цих органів.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflict of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

## CHRONIC TOXICITY STUDIES OF PARENTERAL FORM OF INHIBITOR FUNCTION ADRENAL GLANDS O, P'-DDD (CHLODITAN)

O. V. Simurov<sup>1</sup>, Ya. G. Balon<sup>1</sup>, L. I. Polyakova<sup>1</sup>, V. V. Khovaka<sup>1</sup>, N. V. Simurova<sup>2</sup>, V. I. Kravchenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv

<sup>2</sup>National University of Food Technologies, Kyiv

alex.simurov@gmail.com

**The aim of the work.** Experimental study of chronic toxicity of 5 % solution for injection of inhibitor adrenal o,p'-DDD.

**Materials and Methods.** Object of research – parenteral form o,p'-DDD. The experiment was carried out on male Wistar rats for 90 days. At baseline and at 14, 30 and 90 days, the blood and urine tests were performed. At the end of the experiment histological examinations carried out of adrenal, kidney, liver and heart.

**Results and Discussion.** Hematologic blood tests showed that after 14 days of administration of the drug solution of solvent and observed significant changes in hematological parameters (white blood cells, and platelets). This indicates that manifestations the toxic effect is primarily due to the action of the solvent. Histological examination of the main organs of animals found significant damage to the cells of the adrenal zona fasciculata, and small changes in the liver. Heart and kidney damage have not received.

**Conclusions.** At 90-day intraperitoneal injection of the drug in the solvent and o,p'-DDD (chloditan) observed toxic effects, primarily due to the action of a solvent. The long-term (90 days) continuous administration of the drug is an activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal system in response to the significant reduction of glucocorticoid hormones in the destruction of their producing cells. It was demonstrated that the introduction of the solvent and the solution o,p'- DDD (chloditan) did not affect the urinary system. Histological examination established that the introduction of peritoneal solution o, p'-DDD produces a particular damaging effect on the cells of the adrenal zona fasciculata. The solution in the o,p'-DDD has a moderate effect on the liver of rats. The solvent is also not indifferent by these bodies.

**Key words:** chloditan; parenteral form; histological analysis; chronic toxicity.

### Перелік бібліографічних посилань

1. Hatipoglu B. Cushing's syndrome. *J Surg Oncol*. 2012. Vol.106. P. 565–571. <https://doi.org/10.1002/jso.23197>.
2. Інгібітори гормоноутворення в надниркових залозах та їх застосування у клінічній практиці / Тронько М. Д. та ін. *Журн. АМН України*. 2010, № 2. С. 271–287.
3. Лукашеня О. С., Левчук Н. І., Ковзун О. І. Дослідження механізмів цитотоксичної дії адренокортиколітичних та антимиотичних препаратів в адренокортикоцитах людини. *Ендокринологія*. 2019. Т. 24, № 4. С. 331–336. DOI.org/10.31793/1680-1466.2019.24-4.332.
4. Адренокортикальний рак: особливості діагностики та лікування (огляд літератури та власні дослідження) / Кваченюк А. М., Супрун І. С., Негрієнко К. В., Кваченюк Д. А. *Ендокринологія*. 2015. Т. 20, № 3. С. 604–616.
5. Treatment effectiveness of pasireotide on health-related quality of life in patients with Cushing's disease. S. M. Webb, J. E. Ware, A. Forsythe et al *Eur.J.Endocrinol*. 2014 V.171, № 1. P. 89-98. doi: 10.1530/EJE-13-1013.
6. Бальон Я. Г., Резніков О. Г., Тронько М. Д., Сімуров О. В., Вакулєнко Л. І, Точілкина Л. М. Спосіб одержання ін'єкційного розчину 1-(орто-хлорфеніл)-1-(пара-хлорфеніл)-2,2-дихлоретану (хлодитану), який є інгібітором функції кори надниркових залоз : патент України № 94543 ; заявл. 22.05.10 ; опубл. 10.05.11, Бюл. № 2.
7. Інгібіція адренокортикальної функції розчином о,п'-ДДД (хлодитану) / Бальон Я. Г. та ін. *Доп. НАН України*. 2011. № 11. С. 150–155.
8. Бальон Я. Г., Сімуров О. В., Гурєєва С. М. Дослідження хіміко-фармацевтичних властивостей розчину для ін'єкцій інгібітора функції надниркових залоз о,п'-ДДД. *Ендокринологія*. 2012. Т.17, № 2. С. 44–49.
9. Бальон Я. Г., Ховака В. В., Сімуров О. В. Дослідження гострої токсичності парентеральної форми о,п'-ДДД (хлодитану). *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2010. № 3 (16). С. 12–16.
10. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації. Київ : Авіцена, 2001. 528 с.

### References

1. Hatipoglu B. Cushing's syndrome. *J Surg Oncol*. 2012;106: 565-71. <https://doi.org/10.1002/jso.23197>.
2. Tronko MD, Komisarenko IV, Balon YaG, Kvachenyuk AM, Lisenko OG, Simurov OV, Samson OYa. [Inhibitors of hormonal production in the epidermis and their congestion in clinical practice]. *Zhurn AMN Ukr*. 2010;16(2): 271-87. Ukrainian.
3. Lukashenia OS, Levchuk NI, Kovzun OI. [Study of the mechanisms for cytotoxic effects of adrenocorticytic and antimetabolic drugs inhuman adrenocorticytes]. *Endokrynol*. 2019;20(4):331-336. <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2019.24-4.332>. Ukrainian.
4. Kvachenyuk AM, Suprun IS, Negrienko KV, Kvachenyuk DA. [Adrenocortical cancer: diagnostic and curative peculiarities]. *Endokrynol*. 2015;20(3): 604-16. Ukrainian.
5. Webb SM, Ware JE, Forsythe A. Treatment effectiveness of pasireotide on health-related quality of life in patients with Cushing's disease. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(1): 89-98. DOI: 10.1530/EJE-13-1013.
6. Balon YaG, Reznikov OG, Tronko MD, Simurov OV, Vakulenko LI, Tochilkina LM, inventors; State University "Institute of Endocrinology and Metabolism named after V.P. Komisarenka National Academy of Sciences of Ukraine", patent holder. The method of obtaining an injection solution of 1-(ortho-chlorophenyl)-1-(parachlorophenyl)-2,2-dichloroethane (chloditan), which is an inhibitor of the function of the adrenal cortex. Patent of Ukraine No. 94543. 2011 May 10. Ukrainian.
7. Bal'on YaG, Reznikov AG, Tronko MD, Pasteur IP, Simurov AV. [Inhibition of adrenal cortex function with o,p'-DDD (chloditan) in vitro and in vivo]. *Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine*. 2011;11: 150-5. Ukrainian.
8. Balon YaG, Simurov AV, Gureeva SM. [Investigation of the chemical-pharmaceutical properties of the solution

**Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин**  
**Pharmacological researches of biologically active substances**

- for injection of the adrenal gland inhibitor o,p'-DDD.(Chloditan)]. Endokrynol. 2012;20;17(2): 44-9. Ukrainian.
9. Balon YaG, Novaka VV, Simurov OV. [Study of the acute toxicity of the parenteral form of o,p'-DDD (chlo-dithan)]. Farmakol i med toksykol. 2010;3 (16): 12-6. Ukrainian.
10. Stefanov OV, editor. Preclinical research of medicines: Method. Recommendations. [Доклінічні дослідження лікарських засобів] Kyiv: Avicenna; 2001. Ukrainian.

**Відомості про авторів**

**Сімуров О. В.** – старший науковий співробітник відділу епідеміології ендокринних захворювань, канд. хім. наук, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», Київ, Україна. E-mail: alex.simurov@gmail.com, ORCID 0000-0001-5413-0933.

**Бальон Я. Г.** – д. хім. наук, професор, Київ, Україна, e-mail: yaroslavbalon@gmail.com, ORCID 0009-0007-7161-6178.

**Полякова Л. І.** – старший науковий співробітник відділу ендокринології репродукції та адаптації, канд. біол. наук, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», Київ, Україна. E-mail: reznikov39@gmail.com, ORCID 0000-0001-9957-7624.

**Ховака В. В.** – провідний науковий співробітник відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології, канд. мед. наук, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», Київ, Україна. E-mail: haviki33@gmail.com, ORCID 0000-0001-7358-8843.

**Сімурова Н. В.** – доцент кафедри харчової хімії, канд. хім., наук, доцент, Національний університет харчових технологій, Київ, Україна. E-mail: n.v.simurova@gmail.com, ORCID 0000-0003-0310-6153.

**Кравченко В. І.** – завідувач відділу епідеміології ендокринних захворювань, д. мед. наук, професор, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна. E-mail: endocrinolog@ukr.net, ORCID 0000-0003-0867-2023.

**Information about the authors**

**Simurov O. V.** – Senior Researcher of the Department of Epidemiology of Endocrine Diseases, PhD (Chemistry), V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine. E-mail: alex.simurov@gmail.com, ORCID 0000-0001-5413-0933.

**Balon Ya. G.** – DSc (Chemistry), Professor, Kyiv, Ukraine, e-mail: yaroslavbalon@gmail.com ORCID 0009-0007-7161-6178.

**Poliakova L. I.** – Senior Researcher of the Department of Endocrinology of Reproduction and Adaptation, PhD (Biology), V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine. E-mail: reznikov39@gmail.com, ORCID 0000-0001-9957-7624.

**Khovaka V. V.** – Leading Researcher of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, PhD (Medicine), V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine. E-mail: haviki33@gmail.com, ORCID 0000-0001-7358-8843.

**Simurova N. V.** – Associate Professor of the Food Chemistry Department, PhD (Chemistry), National University of Food Technology, Kyiv, Ukraine. E-mail: n.v.simurova@gmail.com, ORCID 0000-0003-0310-6153.

**Kravchenko V. I.** – Head of the Department of Epidemiology of Endocrine Diseases, DSc (Medicine), V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine. E-mail: endocrinolog@ukr.net, ORCID 0000-0003-0867-2023.