

# ІСТОРІЯ БІОХІМІЇ

doi: <http://dx.doi.org/10.15407/ubj87.04.123>

## ВИНАХІДНИЦЬКА ДІЯЛЬНІСТЬ ВІДДІЛУ БІОХІМІЇ ЛІПІДІВ ІНСТИТУТУ БІОХІМІЇ ім. О. В. ПАЛЛАДІНА НАН УКРАЇНИ

В. М. ДАНИЛОВА, Р. П. ВІНОГРАДОВА, Г. В. КОСЯКОВА, А. Г. БЕРДИШЕВ

*Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, Київ;  
e-mail: valdan@biochem.kiev.ua*

З метою вирішення негайних питань клітинної біології в Інституті біохімії наприкінці 1980 р. було створено лабораторію культури клітин, яка згодом була реорганізована у відділ біохімії ліпідів.

У 1980–1990-х роках у відділі було розроблено та запроваджено комплексний підхід щодо вивчення хімії та функціональної ролі ліпідів в організмі. У співпраці з іншими групами науковців, зокрема з Росії (керівник – професор В. С. Васьковський, Інститут біології моря РАН) та Франції (керівник – професор М. Лагард, департамент біохімії та фармакології, INSERM – INSA, м. Ліон) було розроблено, удосконалено та уніфіковано методологію хроматографічного аналізу жирних кислот, фосфоліпідів та інших складних ліпідів, виділених із біологічних об'єктів. Це дало змогу досягти високого відтворення результатів, уникнути помилок, пов'язаних з автоокисленням та декомпозицією ліпідів, і, як наслідок, одержати надійні результати наукових досліджень.

У відділі біохімії ліпідів уперше було виявлено важливу закономірність формування дисбалансу жирних кислот в умовах хронічних патологічних станів у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, ішемічною хворобою серця, ра-



*Завідувач – Надія Максимівна Гула,  
чл.-кор. НАН та НАМН України,  
доктор біологічних наук, професор*

ком щитовидної залози тощо: парадоксальне зростання відсоткового вмісту поліненасичених жирних кислот, переважно, завдяки арахідоновій кислоті на тлі підвищеного рівня загального холестеролу в біологічних структурах. Встановлено, що підвищення рівня моногідроксильованих жирних кислот у мононуклеарах периферичної крові ліквідаторів аварії на ЧАЕС є наслідком поглинутої дози іонізуючої радіації, яка асоціюється з імунним дисбалансом. Таким чином, саме в Україні вперше було започатковано

комплексне вивчення ліпідому людини і тварин, що майже на два десятиліття випередило створення міжнародної програми вивчення ліпідому. Актуальність і важливість цих розробок полягає в тому, що вони дозволили не тільки поглибити фундаментальні знання з біології людини і тварин, але й привели до розробки нових фармакологічних засобів для впливу на низку патологічних станів.

Завдяки описаному вище комплексному підходу вже на початку 1980-х років у лабораторії культури клітин під керівництвом Н. М. Гулої в клітинах нейробластоми миші C1300 N18 було виявлено ліпіди з незвичайною хімічною структурою – N-ацилетаноламін (NAE) та його попе-

редник – N-ацилфосфатидилетаноламін (NAPE). Із того часу розпочалася широкомасштабна робота з вивчення функціональної ролі вищезгаданих малополярних ліпідів у клітині.

Дослідженнями співробітників лабораторії вперше одержано дані щодо антиоксидантного ефекту NAE, його негативного інотропного ефекту на серцевий м'яз, що позитивно впливає на збереження функціональної активності міокарда в умовах гострої ішемії/реперфузії; стимулюючого впливу на активність eNOS, внаслідок чого покращується кровопостачання та зменшується ураження міокарда тощо.

Було сформульовано гіпотезу про те, що накопичення цих сполук відіграє захисну роль і спрямоване на мінімізацію ушкодження міокарда в умовах його гострої ішемії.

На початку досліджень не було відомо яким чином NAPE та NAE здійснюють свій біологічний ефект – чи внаслідок зв'язування зі специфічними рецепторами, чи позарецепторним шляхом. Згодом науковцями відділу біохімії ліпідів було одержано результати щодо прямої мембранотропної та мембранопротекторної дії NAE.

До складу NAE можуть входити насичені, мононенасичені та поліненасичені жирні кислоти. Паралельно із закордонними дослідниками було показано, що той чи інший ефект NAE залежить від хімічної структури їх ацильного залишку.

У подальшому основним об'єктом досліджень відділу стали NAE з насиченими жирнокислотними ланцюгами.

Так, у відділі вперше продемонстровано пряму мембранотропну дію NAE з насиченим вуглеводневим ланцюгом. Доведено, що NAE пригнічує транспорт одновалентних катіонів крізь вератридинактивовані натрієві канали, активує  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ -АТФазу плазматичної мембрани (результати було одержано академіком НАНУ С. О. Костеріним та його колегами), інгібує вільнорадикальне окислення ліпідів, впливає на диференціацію клітин, виявляє виражену антизапальну дію. Вперше показано, що дія насичених NAE активно пов'язана з функціональною активністю гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової, опіатної та NO-систем.

У 1988 р. групою W. A. Devane було відкрито існування канабіноїдних рецепторів на рівні

плазматичної мембрани нейронів, а в 1992 р. – ендогенний ліганд цих рецепторів – анандамід (N-арахідоноїлетаноламін). Почали накопичуватися дані про те, що довголанцюжкові NAE з поліненасиченими ацильними залишками, але не з насиченими ацильними залишками, здатні активувати канабіноїдні рецептори.

Термін «ендоканабіноїди» запропоновано у 1995 р. Він позначає всі ендогенні ліганди канабіноїдних рецепторів. Результати досліджень колективу відділу біохімії ліпідів показали, що NAE з насиченим ацилом виявляють канабіноїдміметичну дію (здійснюють ефекти, подібні до ендоканабіноїдів), хоча і не активують канабіноїдні рецептори. Крім того, насичені та ненасичені NAE синтезуються та метаболізуються за однаковими біохімічними механізмами. На підставі цього Н. М. Гула та співробітники вважають, що до ендоканабіноїдів слід включити також і NAE з насиченим жирнокислотним ланцюгом.

Наведені вище факти дозволили припустити, що ендоканабіноїди з насиченим ацилом можуть бути використані для розробки лікарських засобів із цитопротекторним механізмом дії. Науковцями відділу було взято до уваги декілька важливих обставин. По-перше, основними N-ацильними залишками NAPE, які накопичуються в тканині серця за гострого інфаркту міокарда, є пальмітат, стеарат та олеат, частка яких сягає до 80% у загальній структурі NAPE. По-друге, NAE утворюється в кількості, необхідній для виявлення кардіопротекторної дії лише через декілька годин після гострого коронарного спазму, тому існує необхідність забезпечити раннє надходження цієї сполуки в зону ушкодження міокарда, що, вочевидь, дозволило б мінімізувати ступінь незворотного ушкодження серцевого м'яза. У зв'язку з цим у відділі вперше в світі було розроблено лікарський засіб N-ацилетаноламін, що містить насичені жирнокислотні ланцюги, – N-пальмітоїлетаноламін (NPE) та N-стеароїлетаноламін (NSE) для лікування гострого коронарного синдрому та ішемічних/реперфузійних ушкоджень міокарда. Результати фармакологічних досліджень NAE в умовах гострої ішемії/реперфузії міокарда та печінки в щурів продемонстрували його високу ефективність та безпечність. Так, наприклад,  $\text{LD}_{50}$  для N-пальмітоїлетаноламіну за введення

мишам і щурам *per os* становить понад 5000 мг на кг (IV клас небезпечності згідно з ГОСТом 12.1.007-76).

Співробітниками відділу біохімії ліпідів під керівництвом чл.-кор. НАН і НАМН України Н.М. Гулої вперше в світі опубліковано роботу про антиаритмогенний ефект NAE в умовах гострої ішемії міокарда, що супроводжувалося відновленням порушеного ліпідного складу тканини серця (В. В. Фролькіс, М. В. Артамонов та ін., 2000 р.). Було показано, що введення NAE знижує рівень лізофосфоліпідів, накопичення яких асоціюється з розвитком аритмій, у серцевому м'язі в умовах ішемії (Т. М. Горідько, В. М. Маргітич та ін., 1996 р.).

Таким чином, одержані у відділі біохімії ліпідів дані засвідчили, що NAE виявляє виражений кардіопротекторний та антиаритмічний ефекти.

Наразі підписано договір про запровадження в серійне виробництво на потужностях одного із провідних фармацевтичних виробників України – ВАТ «Фармак» N-ацилетаноламіну як лікарського засобу для лікування гострого коронарного синдрому, в т.ч. гострого інфаркту міокарда, а також ішемічної хвороби серця. Основна мета застосування препарату – зниження летальності від серцево-судинних хвороб, особливо серед осіб працездатного віку.

Крім того, було виявлено можливість застосування NAE в розчинах-консервантах для зберігання ізольованих органів з метою зменшення деструктивних змін їх та підвищення життєздатності. Ці дані увійшли до патенту України «Застосування N-ацилетаноламінів як лікарських засобів та спосіб їх використання» [1].

Протекторні властивості NSE було виявлено і на моделі гострого отруєння етанолом у щурів. З'ясовано, що під час гострої інтоксикації етанолом у тканині печінки щурів відбувається порушення окислювального гомеостазу, яке супроводжується накопиченням продуктів пероксидного окислення ліпідів та недостатньою ефективністю функціонування ензимів антиоксидантного захисту, змінюється склад як загальних, так і індивідуальних жирних кислот фосфоліпідів. Виявлено також зміни вмісту оксиду азоту в мозку, плазмі та еритроцитах. Результати досліджень показали, що за цих умов NSE виявляє виражені антиоксидантні та

гепатопротекторні властивості. Завдяки впливу на активність ензимів антиоксидантного захисту, гальмуванню надмірного утворення продуктів ПОЛ, корегуванню вмісту як загальних, так й індивідуальних жирних кислот у складі фосфоліпідів та вмісту NO в патологічно змінених тканинах він активує розвиток адаптивно-компенсаторних механізмів, забезпечуючи захист структурно-функціональної цілісності мембран клітин.

Результати цих досліджень стали основою для розробки засобу для профілактики та зняття алкогольної інтоксикації за використання NSE (патент України «Засіб для профілактики та зняття алкогольної інтоксикації») [2].

За моделювання цукрового діабету 1-го типу (стрептозотоцинова модель) та 2-го типу (інсулінорезистентність, спричинена аліментарним ожирінням) у щурів було встановлено, що NSE виявляє виражену гіпоглікемічну дію, а також відновлює чутливість до інсуліну в тканинах інсулінорезистентних щурів.

Результати досліджень показали, що NSE відновлює фосфоліпідний і жирнокислотний склад печінки, зменшує розвиток стеатозу підшлункової залози (О. В. Онопченко, Г. В. Косякова, 2013–2014 рр.).

Встановлено ангіо- та кардіопротекторну дію NSE, що полягає в інгібуванні активності індукцибельної ізоформи NO-синтази та активації конститутивної ізоформи ензиму в клітинах та органах кардіоваскулярної системи щурів із стрептозотоциновим діабетом (Г. В. Косякова, А. Г. Бердишев, 2007 р.). Цей ефект NSE має важливе значення для профілактики ускладнень цукрового діабету, серед яких саме судинні ускладнення є причиною високої інвалідності хворих на цукровий діабет.

Результати досліджень створили підґрунтя для розробки лікарського засобу на основі NSE для терапії цукрового діабету та його ускладнень (патент України «Застосування N-стеароїлетаноламіну як лікарського засобу для терапії цукрового діабету I та II типів») [3].

Дослідження впливу NSE на перебіг алергічних реакцій сповільненого та негайного типу, проведеного співробітниками відділу (О. Ф. Мегедь, А. Г. Бердишев, Н. Л. Кіндрок, О. Д. Жуков, А. А. Чумак, 2003–2012 рр.) показали, що NSE уповільнює розвиток алергічних реакцій (запобігає зростанню рівня гістаміну,

зменшує підвищену за анафілаксії активність конститутивної NO-синтази в серці морських свинок, нормалізує рівні нітританіона), усуває порушення про/антиоксидантної рівноваги (нормалізує вміст ТБК-активних продуктів і активність глутатіонпероксидази, каталази та супероксиддисмутази), а також модулює ліпідний склад тканин органів-мішеней. Застосування NSE значно (на 70%) підвищує рівень виживання тварин за анафілактичного шоку. Встановлено, що дія NSE також призводить до пригнічення реакції гіперчутливості сповільненого типу і до дозозалежного пригнічення активації та проліферації нормальних Т- і В-лімфоцитів *in vitro*. Під час дослідження впливу NSE на розвиток неспецифічного запалення за експериментального опіку в щурів вперше було показано, що NSE здатен прискорювати процес загоювання термічної опікової рани завдяки інгібуванню продукції прозапальних цитокінів (TNF $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ ), нормалізації вмісту вільних жирних кислот та стабільного метаболіту оксиду азоту – нітританіона й активності конститутивної та індукційної NO-синтази, а також усуненню дисбалансу між процесами вільнорадикального окислення ліпідів і активністю ензимів антиоксидантного захисту в плазмі, еритроцитах, печінці та селезінці.

Ці факти дозволили вперше охарактеризувати NSE як сполуку з адаптогенними і захисними властивостями, що зумовлює прискорення процесів загоювання опікової рани і зниження рівня вираженості біохімічних змін за опікової хвороби.

За результатами досліджень отримано патент України «Препарат для пригнічення алергічних реакцій та неспецифічного запалення, спосіб його одержання і спосіб його використання» [4].

Наразі продовжується вивчення механізмів протизапальної дії N-стеароїлетаноламіну, зокрема досліджується можлива участь ядерних рецепторів PPAR в реалізації ефектів NSE (Г. В. Косякова, А. Г. Бердишев).

Результати проведених досліджень стали основою фундаментальної роботи «Новий клас біологічно активних ліпідів – N-ацилетаноламіни (відкриття, вивчення та практика застосування)», за яку авторський колектив у складі: Гула Надія Максимівна, Костерін Сергій Олексійович, Клімашевський Віталій Мар'янович, Горідько

Тетяна Миколаївна, Косякова Галина Василівна, Бердишев Андрій Геннадійович, Чумак Анатолій Андрійович, Маргітич Віктор Михайлович відзначено державною премією України в галузі науки і техніки (2010 р.)

Відкриті у відділі біохімії ліпідів адаптогенні і захисні властивості N-стеароїлетаноламіну заклали засади для досліджень щодо можливості використання цього ліпіду й у протипухлинній терапії.

Багаторічні експериментальні дослідження (Т. В. Хмель, Є. А. Гудзь, 2006–2010 рр.) виявили протипухлинні властивості N-стеароїлетаноламіну. Зокрема, було показано, що NSE гальмує ріст та метастазування карциноми Льюїса у мишей. Одночасно було виявлено, що NSE істотно зменшує токсичний вплив протипухлинного препарату «Цисплатину» на організм тварин-пухлиноносіїв. Результати цих досліджень захищено патентом України «Застосування N-стеароїлетаноламіну в супроводжувальній протипухлинній терапії» [5].

У подальшому було виявлено антиоксидантну дію NSE за дії широкоживаного протипухлинного препарату доксорубіцину. Доксорубіцин разом із цитостатичною дією на клітини пухлини ушкоджує тканини серця й печінки, що нерідко призводить до смерті пацієнтів від серцевого нападу чи цирозу печінки. Вперше встановлено, що за введення NSE відбувається нормалізація рівнів сечовини і креатиніну (клінічні маркери ушкодження нирок), а також активності аспаратамінотрансферази та аланінаміно-трансферази в крові, зростання яких обумовлене як розвитком пухлини, так і дією доксорубіцину, що свідчить про нефро-, гепато- та кардіопротекторні ефекти NSE. При цьому NSE не зменшував цитотоксичну дію цисплатину та доксорубіцину на клітини пухлин.

Показана здатність NSE модулювати продукцію цитокінів TNF $\alpha$  та IL-10 (що є прогностичними маркерами в умовах розвитку онкологічного процесу) в мишей з карциномою Льюїса за дії доксорубіцину.

Виявлення антиоксидантної дії NSE дало поштовх для створення препарату комплексної дії, в складі якого крім протиракового антибіотика доксорубіцину був присутній NSE.

Для доставки такого препарату до клітин-мішеней було використано наночастинки полімерного носія на основі полівінілпіролідону,



*Лауреати Державної премії України в галузі науки і техніки 2010 р. Зліва направо: В. М. Маргітич, Г. В. Косякова, Н. М. Гула, Т. М. Горідько, А. А. Чумак, В. М. Клімашевський, С. О. Костерін, А. Г. Бердишев*

запропонованого фахівцями університету «Львівська політехніка» (д.х.н. О. С. Заїченко та співробітники, 2010 р.).

У 2010–2014 рр. у відділі біохімії ліпідів у співпраці з науковцями лабораторії регуляції проліферації клітин та апоптозу Інституту біології клітини НАН України (чл.-кор. НАНУ Р. С. Стойка та співр.) одержано пріоритетні дані щодо протипухлинної дії хіміотерапевтичних препаратів (доксорубіцин) за умов їх доставки новими нанокompatивними носіями, функціоналізованими N-ацилетаноламинами (NAEs). Було досліджено ефекти як окремих складових композита (N-стеароїлетаноламіну, N-пальмітоїлетаноламіну та доксорубіцину), так й їх комбінацій в експериментах як *in vitro* (на ракових клітинах людини і тварин), так і *in vivo* на нормальних тваринах та тваринах-пухлиноносцях.

Вивчення властивостей нанокompatивних комплексів показало, що іммобілізація NSE та доксорубіцину на полімерному носії дозволяє: 1) ефективно долати стійкість пухлинних клітин до хіміотерапії; 2) зберігати цитопротекторну

активність NAEs *in vitro*; 3) істотно підвищувати протипухлинну активність доксорубіцину.

У дослідженнях *in vivo* встановлено, що функціоналізація композита NSE дозволяє істотно зменшити токсичний вплив доксорубіцину на організм тварин-пухлиноносців, не знижуючи при цьому його цитостатичного ефекту на пухлину. Цитостатичний ефект композита виявляється у разі значно меншої концентрації доксорубіцину в складі композита порівняно з дією одного доксорубіцину. При цьому застосування N-стеароїлетаноламіну (NSE) в складі композита на моделях експериментальної лімфоми і лейкозу в мишей приводило до повного одужання тварин-пухлиноносців.

Таким чином, поєднання N-стеароїлетаноламіну і доксорубіцину на одній платформі доставки ліків у вигляді нанокompatива дозволяє одночасно вирішити дві принципові проблеми хіміотерапії онкохворих – 1) зниження ефективної дози хіміотерапевтичного агента та 2) захист нормальних клітин організму від побічних ефектів цих ліків завдяки моле-

кулам цитопротектора NAE. Це свідчить про значні перспективи застосування доксорубіцин-NSE-нанокмпозитних комплексів у клінічній практиці.

Наразі триває підготовка до оформлення міжнародного патенту щодо застосування композиції доксорубіцину, функціоналізованого N-стеароїлетаноламіном для лікування онкологічних хворих.

Іншим напрямом досліджень відділу біохімії ліпідів було розпочате у 2010 р. разом з лабораторією експериментальної хіміотерапії вірусних інфекцій Інституту епідеміології і інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України (зав. лаб. д. мед. н., проф. С. Л. Рибалко) вивчення протівірусної активності NSE.

Несподівано цікаві результати було одержано за дослідження протигрипозної дії NSE. Зокрема, показано, що N-стеароїлетаноламін блокує репродукцію вірусу грипу штаму H1N1 *in vitro*, а також виявляє виражену профілактичну та лікувальну дію в умовах грипозної пневмонії в мишей.

Причому індекс ефективності NSE в дозі 0,08 мкг/кг маси тіла був вищим на 23% за значення цього показника в озельтамівіру (діючої речовини широковживаного протигрипозного препарату «Таміфлю») за його дози 10 тис. мкг/кг. Встановлено, що в основі такої дії N-стеароїлетаноламіну лежить його антигем-аглютинуюча та антинейрамінідазна активність та здатність індукувати синтез інтерферонів у відповідь на грипозну інфекцію. Результати досліджень захищено патентами України: «Застосування N-стеароїлетаноламіну як речовини з активною антигрипозною, антивірусною, антинейрамінідазною, інтерфероніндукуючою та антигем-аглютинуючою дією та засіб для профілактики та лікування грипозної інфекції»; «Засіб з антинейрамінідазною та інтерфероніндукуючою дією для профілактики та лікування грипозної інфекції»; «Застосування N-стеароїлетаноламіну як речовини з активною антигрипозною дією» [6–8].

В 2013–2014 рр. у відділі біохімії ліпідів у співпраці зі співробітниками лабораторії фізіології Державної установи «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України» було розпочато дослідження протекторної дії N-стеароїлетаноламіну за когнітивних порушень у свавців. Так, на моделі

скополамінової амнезії щурів було одержано попередні дані щодо здатності NSE покращувати пам'ять та когнітивну функцію в старих щурів. Біохімічні дослідження показали, що NSE за холінергічного дефіциту, змодельованого введенням скополаміну, здатен модулювати активність ацетилхолінергестери в плазмі крові тварин. Одержані дані біохімічних досліджень свідчать про протекторний вплив NSE на стан біологічних мембран і стан про/антиоксидантної рівноваги, що створює передумови для подальших досліджень можливості застосування NAE для лікування і профілактики когнітивних порушень у свавців.

Проаналізовані вище багаторічні дослідження NAE дали можливість співробітникам відділу біохімії ліпідів запропонувати для впровадження у виробництво п'ять найперспективніших розробок, які захищено патентами України на винаходи, а саме:

1. «Застосування N-ацилетаноламінів як лікарських засобів та способів їх використання».

2. «Препарат для пригнічення алергічних реакцій та неспецифічного запалення, спосіб його одержання і спосіб використання».

3. «Спосіб одержання N-ацилетаноламінів» [9].

4. «N-стеароїлетаноламін як лікарський засіб у супроводжувачій протипухлинній терапії».

5. «Застосування N-стеароїлетаноламіну як лікарського засобу для терапії цукрового діабету I та II типу».

У 2009 р. Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна і ВАТ «Фармак» (м. Київ) підписали ліцензійну угоду на надання останньому виключної ліцензії на використання вищенаведених п'яти винаходів, захищених патентами України.

Авторами проведено фармакологічні (гострий коронарний синдром), фармакокінетичні та токсикологічні дослідження N-стеароїлетаноламіну у піддослідних тварин (шлях введення пероральний); розроблено тверду лікарську форму N-стеароїлетаноламіну у вигляді капсул.

В той же час фахівцям ПАТ «Фармак» завдяки численним кропітким дослідженням вдалося розробити наукоємну технологію одержання водорозчинної форми N-стеароїлетаноламіну для внутрішньовенного введення, який може

бути застосованим у лікуванні гострого коронарного синдрому.

Незважаючи на складний фінансово-економічний стан, наразі на ВАТ «ФАРМАК» завершено стадію доклінічних випробувань і розпочато підготовку до першої фази клінічних випробувань препарату «N-ацилетаноламін».

А науковці відділу біохімії ліпідів Інституту біохімії продовжують досліджувати механізми біологічної дії N-ацилетаноламінів з метою створення інших лікарських засобів на основі цих унікальних сполук.

### References

1. Pat. 77182 UA, ICP: A 61 P 9/10 (2006.01), A 61 K 31/20 (2006.01). Use of N-acylethanolamines as drugs and the method of their use / Gula N.M., Margitych V.M., Goridko T.M., Artamonov M.V., Zhukov O.D., Klimashevsky V.M.; declarant and patentee Palladin Institute of Biochemistry of NAS of Ukraine. – N 2003123067 ; appl. 30.12.2003 ; publ. 15.11.2006, Bul. N 11; publ. 27.08.2007, Bul. N 13.
2. Pat. 74117 UA, ICP: A 61 K 31/13 (2006.01), A 61 P 25/32 (2006.01), A 61 P 39/06 (2006.01). Remedy for prophylaxis and removal of alcohol intoxication / Hula N.M., Goridko T.M., Kosiakova G.V., Berdyshev A.G., Klimashevsky V.M., Komisarenko S.V.; declarant and patentee Palladin Institute of Biochemistry of NAS of Ukraine. – N u201013598 ; appl. 16.11.2010 ; publ. 25.10.2012, Bul. N 20.
3. Pat. 85523 UA, ICP (2009) A 61 K 31/164, A 61 P 3/10 (2008.01). Use of N-stearoylethanolamine as a remedy for therapy of diabetes mellitus of I and II types / Hula N.M., Kosiakova G.V., Berdyshev A.G.; declarant and patentee Palladin Institute of Biochemistry of NAS of Ukraine. – N a200708180; appl. 18.07.2007 ; publ. 26.01.2009, Bul. N 2.
4. Pat. 77278 UA, ICP (2006) A 61 K 31/13, A 61 P 37/08 (2006.01). Preparation to inhibit allergic reactions and nonspecific inflammation, method of its production and method of its use / Gula N.M., Komisarenko S.V., Chumak A.A., Artamonov M.V., Zhukov O.D., Meged O.F., Petrova Yu.I., Kindruk N.L.; declarant and patentee Palladin Institute of Biochemistry of NAS of Ukraine. – N 20041008401 appl. 15.10.2004 ; publ. 15.11.2006, Bul. N 11.
5. Pat. 85522 UA, ICP (2009) A 61 K 31/164, A 61 P 35/00. N-stearoylethanolamine as a remedy in accompanying tumor therapy / Hula N.M., Khmel T.O., Klimashevsky V.M., Berdyshev A.G., Gudz E.A.; declarant and patentee Palladin Institute of Biochemistry of NAS of Ukraine. – N a200707176 ; appl. 18.07.2007 ; publ. 26.01.2009, Bul. N 2.
6. Pat. 104650 UA, ICP A 61 P 31/12 (2006/01), A 61 K 31/164 (2006/01). Use of N-stearoylethanolamine as a substance with active anti-flu, antiviral, antineuromididase, interferon-inducing and anti-heagglutinating effect for prophylaxis and therapy of influenza infection / Hula N.M., Asmolkova V.S., Rybalko S.L., Diadiun S.T., Starosila D.B., Komisarenko S.V., Chumak A.A.; declarant and patentee Palladin Institute of Biochemistry of NAS of Ukraine. – N a201205950; appl. 16.05.2012 ; publ. 25.11.2013, Bul. N 22.
7. Pat. 75632 U UA, ICP7 C 12 P 19/04 (2006.01), A 61 K 45/00. Remedy with antineuromididase and interferon-inducing effect for prophylaxis and therapy of influenza infection / Hula N.M., Asmolkova V.S., Rybalko S.L., Diadiun S.T., Starosila D.B., Komisarenko S.V., Chumak A.A., Berdyshev A.G.; declarant and patentee Palladin Institute of Biochemistry of NAS of Ukraine. – N u201205951 ; appl. 16.05.2012; publ. 10.12.2012, Bul. N 23.
8. Pat. 79010 U UA, ICP (2013.01): C 12 P 19/00 (2006/01), A 61 K 45/00. Use of N-stearoylethanolamine as a substance with active anti-influenza effect / Hula N.M., Asmolkova V.S., Rybalko S.L., Diadiun S.T., Starosila D.B., Komisarenko S.V., Chumak A.A., Berdyshev A.G.; declarant and patentee Palladin Institute of Biochemistry of NAS of Ukraine. – N u201210932; appl. 16.05.2012 ; publ. 10.04.2013, Bul. N 7.
9. Pat. 81861 UA, ICP (2006) C 07 C 215/00, C 07 C 229/02 (2007.01). Method of production of N-acylethanolamines / Gula N.M., Margitych V.M., Goridko T.M., Artamonov M.V., Zhukov O.D., Klimashevsky V.M.; declarant and patentee Palladin Institute of Biochemistry of NAS of Ukraine. – N a200607519 ; appl. 06.07.2006 ; publ. 11.02.2008, Bul. N 3.

Отримано 17.06.2015