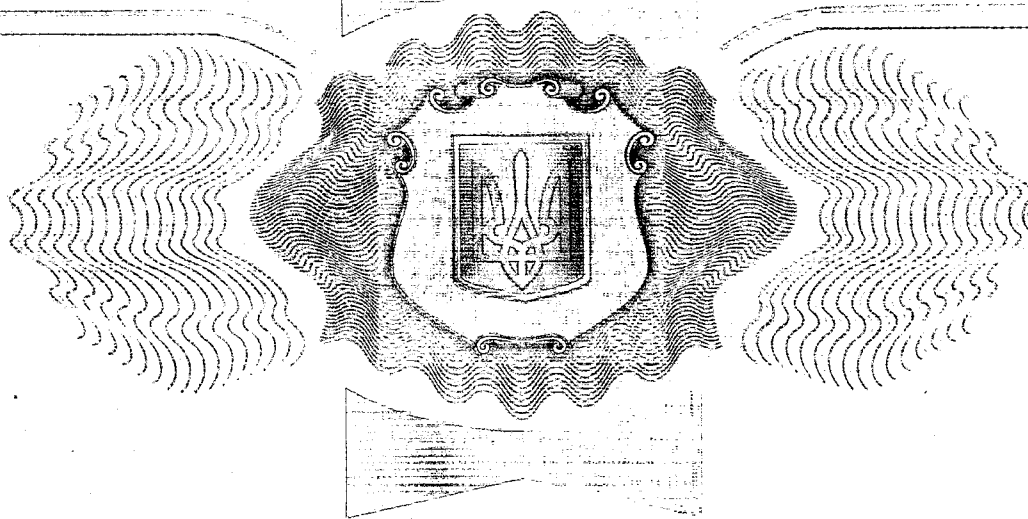


113
УКРАЇНА

UKRAINE 75



ПАТЕНТ

НА ВИНАХІД

№ 77278

**ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПРИГНІЧЕННЯ АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ ТА
НЕСПЕЦИФІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ, СПОСІБ ЙОГО
ОДЕРЖАННЯ І СПОСІБ ЙОГО ВИКОРИСТАННЯ**

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на винаходи
15 листопада 2006 р.

Голова Державного департаменту
інтелектуальної власності

М.В. Паладій



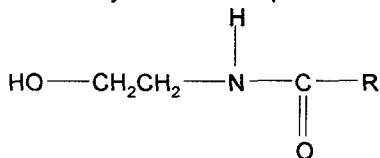
(21) Номер заявки:	20041008401	(72) Винахідники:	Гула Надія Максимівна (UA), Комісаренко Сергій Васильович (UA), Чумак Анатолій Андрійович (UA), Артамонов Михайло Вікторович (UA), Жуков Олександр Дмитрович (UA), Мегедь Олена Федорівна (UA), Петрова Юлія Іванівна (UA), Кіндрок Надія Леонідівна (UA)
(22) Дата подання заявки:	15.10.2004	(73) Власник:	Інститут біохімії ім. О.В.Палладіна Національної академії наук України, вул. Леонтовича, буд. 9, м. Київ, 01601, Україна, UA
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	15.11.2006		
(46) Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня:	15.11.2006, Бюл. № 11		

(54) Назва винаходу:

ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПРИГНІЧЕННЯ АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ ТА НЕСПЕЦИФІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ, СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ І СПОСІБ ЙОГО ВИКОРИСТАННЯ

(57) Формула винаходу:

1. Застосування N-стеароїлетаноламіну (2-(N-октадеканоїл)аміноетанолю) із загальною формулою:

де R - вуглеводневий ланцюг стеаринової кислоти (C_{18:0}),

як препарату для пригнічення алергічних реакцій та неспецифічного запалення, а саме для пригнічення алергічних реакцій сповільненого типу, насамперед, контактної гіперчутливості у відповідь на дію простих хімічних чинників, алергічні реакції негайного типу (анафілаксія), з метою фармакотерапії алергічних дерматитів різного генезу, неспецифічних запальних процесів, відторгнення алотрансплантантів, при опіках, а також для комплексної терапії захворювань, у патогенезі та лікувальних схемах яких можуть розвиватись алергічні реакції у людини та тварин.

2. Спосіб одержання N-стеароїлетаноламіну (2-(N-октадеканоїл)аміноетанолю), який відрізняється тим, що реакцію конденсації етаноламіну та стеаринової кислоти проводять при температурі 130°C протягом 60 хв. у відкритій ємності.

3. Спосіб застосування N-стеароїлетаноламіну (2-(N-октадеканоїл)аміноетанолю), як препарату для пригнічення алергічних реакцій та неспецифічного запалення, який відрізняється тим, що препарат вводять в організм перорально, парентерально, трансдермально в дозах 0,5-65 мг на 1 кг маси тіла до або під час, або після ушкоджуючого впливу.

Винахід відноситься до біології та медицини і може бути застосований в людей та тварин, а саме як лікарський засіб N-стеароїлетаноламін (N-CEA, 2-(N-октадеканоїл)-аміноетанол), торговельна марка - МЕСТАБ, здатний пригнічувати алергічні реакції сповільненого типу, насамперед, контактну гіперчутливість у відповідь на дію простих хімічних чинників, алергічні реакції негайного типу (анафілаксія), застосовується при фармакотерапії алергічних дерматитів різного генезу, неспецифічних запальних процесів, відторгненні аллотрансплантатів, при опіках, а також для комплексної терапії захворювань, у патогенезі та лікувальних схемах яких можуть розвиватись алергічні реакції.

Відомий препарат "Супрастин" (Suprastin), який застосовується при алергічних захворюваннях, має антигістамінну та периферичну антихолінергічну активність. Недоліком застосування препарату є побічні явища: загальна слабкість, шлунково-кишкові розлади, сонливість, а також неможливість використання препарату хворим на глаукому, гіпертрофію передміхурової залози, виразку шлунка [1].

Відомий препарат "Фенкарол" (Phencarolum), застосовується для пригнічення та полегшення перебігу алергічних реакцій. Недоліком цього препарату є його протипоказання при застосуванні у хворих з патологіями серцево-судинної системи, шлунково - кишкового тракту (виразки шлунка та дванадцятипалої кишки), захворювань печінки, а також не призначають препарат жінкам при вагітності [1].

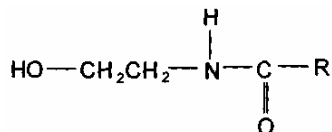
Відомо спосіб застосування сполук класу каннабіноїдів (алкалоїди маріхуани - тетрагідроканнабінол та каннабідіол), які, маючи антиоксидантні та нейропротекторні властивості, зменшують прояв запальних процесів [2]. Недоліком цього способу є те, що алкалоїди маріхуани належать до сполук, здатних викликати наркотичну залежність.

Відомо спосіб застосування ендogenous лінганду каннабіноїдних рецепторів - анандаміду або N-арахідоноїлетаноламіну (N-(2-додекатетраеноїл)-аміноетанолу), для пригнічення імунологічно опосередкованого запалення. На відміну від алкалоїду маріхуани - тетрагідроканнабінолу, N-арахідоноїлетаноламін має менший аддиктивний потенціал [3]. Недоліком даного способу є те, що N-арахідоноїлетаноламін є нестабільною сполукою, оскільки легко окислюється та втрачає свою фармакологічну активність.

Найбільш близьким за технічним рішенням є винахід "N-ацильні похідні аміноспиртів як місцеві аутокоїди, що використовуються для лікування аутоімунних процесів". Даний винахід запропоновано для попередження та лікування патологій ссавців, включаючи нейрогенні набряки, викликані дегрануляцією тучних клітин. Недоліком даного прототипу є те, що N-ацильні похідні аміноспиртів рекомендовані для терапевтичного застосування лише у разі дегрануляції та проліферації тучних клітин, яка відбувається внаслідок травматичного, токсичного, дисметаболічного або інфекційного ушкодження периферичних нервів [4].

В основу винаходу поставлена задача знайти ефективний та дешевий препарат, що одержується з вітчизняної сировини, та має фізичну та хімічну стійкість у зовнішньому та внутрішньому середовищі; здатний пригнічувати алергічні реакції сповільненого та негайного типів, позитивно впливати на неспецифічні запальні процеси, опіки, алергічні дерматити. Крім того, здатний коригувати і компенсувати порушення ліпідного обміну клітин та тканин, зокрема стани, що супроводжуються накопиченням в тканинах сполук з високою атерогенним потенціалом - ефірів холестеролу та інгібувати вільнорадикальні процеси у клітинах та тканинах.

Задача вирішується шляхом застосування гідроксиетиламідів жирної кислоти, а саме - N-CEA формули:



де R - C₁₇H₃₅, -

вперше як препарату для пригнічення і лікування алергічних реакцій та неспецифічного запалення.

Ця сполука здатна модифікувати та стабілізувати ліпідний склад клітинної мембрани, модулювати метаболізм, як за умов активації процесів пероксидного окиснення ліпідів, так і без неї, що і складає основу антиалергічних та протизапальних фармакотерапевтичних властивостей пропонованого препарату.

N-CEA, - дрібнодисперсний кристалічний порошок білого кольору, масний на дотик, без специфічного запаху та смаку, розчинний в органічних розчинниках, нерозчинний у воді, не виділяє токсичних речовин і не створює вибухонебезпечних сумішей. Температура плавлення складає 98-101°C.

Запропонований фармакоактивний препарат може бути застосований у вигляді твердих, рідких та м'яких лікарських форм для внутрішнього та зовнішнього вживання.

Спосіб застосування N-CEA, полягає у введенні до організму (перорально, парентерально, трансдермально) до, під час або після ушкоджуючого впливу.

Відомі способи одержання N-CEA шляхом прямого синтезу з моноетаноламіну та стеаринової кислоти [5]. Спосіб одержання антиалергічного та протизапального препарату, що заявляється, базується на реакції конденсації етаноламіну та стеаринової жирної кислоти при температурі 130°C протягом 120хв. у відкритій ємності з наступною перекристалізацією з ацетону і сушкою при кімнатній температурі до встановлення постійної маси продукту. Спосіб дає можливість отримувати стабільну активну речовину з чітко заданими властивостями з відносно дешевої сировини, що має значні переваги перед заявленим способом.

Спосіб одержання N-CEA подібний до описаного у винаході [5], але відрізняється тим, що реакцію конденсації етаноламіну та стеаринової жирної кислоти проводять при температурі 130°C протягом 120хв. у відкритій ємності без використання атмосфери азоту. Крім того, зниження температури дає змогу отримати препарат з більшим виходом, хоча і збільшує час реакції.

В колбу вносять 26,8г стеаринової кислоти та 5,0г етаноламіну, нагрівають протягом 60хв. при температурі 130°C. Реакційну масу охолоджують, розчиняють у мінімальному об'ємі ацетону, нагріваючи його до температури 50°C і знову охолоджують одержаний розчин (для кристалізації). Осад відфільтровують, промивають невеликою кількістю охолодженого ацетону. Продукт перевіряють на чистоту

методом тонкошарової хроматографії, у разі необхідності кристалізацію повторюють. Вихід продукту -12,7г (40%).

Приклад 1

Вплив N-CEA на алергічну реакцію сповільненого типу.

Для дослідів брали статевозрілих мишей обох статей масою 15-20 грамів. За алерген слугувала проста хімічна сполука - динітрохлорбензол (ДНХБ). Сенсibilізацію проводили нанесенням однієї краплі 2% розчину ДНХБ в ацетоні на шкіру черевця миші.

Водну суспензію N-CEA в дозі 0,5 або 50мг на 1кг маси вводили перорально щодня, починаючи від дня сенсibilізації до нанесення провокуючої дози ДНХБ. Через 8 діб тварини отримували провокуючу дозу ДНХБ (по 1 краплі 0,5% розчину ДНХБ в ацетоні на кожен бік правого вуха). Реакцію оцінювали через 24 години. Під ефірним наркозом мишей декапітували, відрізували обидві вушні раковини по межі волосяного покриву, зважували і вираховували процент збільшення маси дослідного вуха в порівнянні зі здоровим контралатеральним, оцінюючи, таким чином, інтенсивність алергічної реакції гіперчутливості сповільненого типу [6] (табл.1).

Таблиця 1

Інтенсивність алергічної реакції гіперчутливості сповільненого типу при застосуванні N-CEA (M±m, n=11)

№ групи	Сенсibilізація, (ДНХБ, 2%-й розчин в ацетоні)	N-CEA, мг на 1кг маси тіла	Інтенсивність реакції гіперчутливості сповільненого типу (%)
1	+	Контроль	26,52±5,36
2	+	0,5	24,94±4,47
3	+	50	12,86±3,08*

* - зміни порівняно з контролем вірогідні, P<0,05

Дані, представлені в таблиці 1, свідчать про пригнічення реакції гіперчутливості сповільненого типу у мишей під впливом суспензії N-CEA в дозі 50мг на 1кг маси тіла. В концентрації 0,5мг на 1кг маси тіла пригнічуючий вплив N-CEA не виявлявся.

Вважається, що оксид азоту (NO) так, як і гістамін, є одним з медіаторів алергії та запалення. Відомо, що гіперпродукція оксиду азоту за таких станів супроводжується вазодилаторним ефектом та збільшенням проникності судин [7, 8]. Як показано в таблиці 2, під впливом N-CEA, в плазмі крові мишей за реакції гіперчутливості сповільненого типу спостерігається дозозалежне зменшення вмісту NO₂⁻ - одного зі стабільних метаболітів оксиду азоту.

Таблиця 2

Вплив N-CEA на вміст NO₂⁻ у плазмі крові мишей (M±m, n=10)

№ групи	N-CEA, мг на 1кг маси тіла	Вміст NO ₂ ⁻ , пмоль/мг білка
1	Інтактні	202,82±20,41
2	Контроль (ДНХБ)	356,50±70,79*
3	ДНХБ + N-CEA, 0,5	253,74±51,64**
4	ДНХБ + N-CEA, 50	199,56±28,19**

* - зміни порівняно з інтактними вірогідні, P<0,05

** - зміни порівняно з контролем вірогідні, P<0,05

Такий вплив N-CEA свідчить про те, що препарат певним чином може нормалізувати тонус мікросудин, і тим самим зменшує інтенсивність реакції гіперчутливості сповільненого типу.

Приклад 2

Вплив N-CEA на алергічну реакцію негайного типу (анафілактичну реакцію).

Досліди проводилися на морських свинках-самцях вагою 300-400г. Сенсibilізацію проводили введенням 0,2мл кінської сироватки підшкірно в праву пахову ділянку. Перорально вводили водну суспензію N-CEA в дозі 0,65мг на 1кг маси тіла або 65мг на 1кг маси тіла протягом 14 днів від дня сенсibilізації. Провокацію алергічної реакції негайного типу здійснювали на п'ятнадцятий день шляхом внутрішньочеревинного введення 1мл кінської сироватки. У морських свинок, що не одержували N-CEA вже через кілька секунд спостерігали типові прояви алергічних реакцій негайного типу: неспокійна поведінка, утруднене дихання, кашель, характерне почісування мордочки лапками, порушення координації рухів, судоми. Смерть наступала через 3-4 хвилини. Морські свинки, які отримували водну суспензію N-CEA в дозі 0,65мг на 1кг маси тіла, гинели через 8-10 хвилин, а ті, яким вводили водну суспензію N-CEA в дозі 65мг на 1кг маси тіла, жили і їх забій проводили через 20 хвилин після ін'єкції алергену.

Відомо, що за алергічних реакцій інтенсифікація процесів перекисної деструкції ліпідів і білків, нагромадження їх токсичних продуктів викликає пошкодження не тільки в "шокових органах" (легені, серце), але й в інших, зокрема, в печінці. Остання, як відомо, відіграє центральну роль у багатьох метаболічних та імунних процесах [9, 10].

Вплив N-CEA на вміст продуктів перекисного окислення ліпідів та білків у печінці морських свинок за анафілаксії представлено в таблиці 3.

Таблиця 3

Вплив N-CEA на вміст продуктів перекисного окислення ліпідів та білків у печінці морських свинок за анафілаксії (M±m, n=5)

№ групи	Група тварин	Вміст перекисів ліпідів, мМ/г тканини	Вміст 2,4-динітрофенілгідрозонів, мМ/г тканини
1	Інтактні	2,77±0,75	25,24±2,12
2	Контроль (сенсibilізація)	5,89±0,63*	36,28±2,97*
3	Сенсibilізація + N-CEA, 0,65мг на 1кг маси тіла	2,22±0,14**	34,34±1,61
4	Сенсibilізація + N-CEA 65мг на 1кг маси тіла	1,38±0,40**	30,81±0,64

* - зміни порівняно з інтактними вірогідні, P<0,05

** - зміни порівняно з контролем вірогідні, P<0,05

Як свідчать дані таблиці 3, N-CEA знижує інтенсивність процесів перекисного окислення ліпідів та білків у гомогенатах печінки морської свинки за анафілаксії. Максимальна інгібуюча дія спостерігалась при застосуванні препарату в дозі 65мг на 1кг маси тіла.

Не виключено, що такий інгібуючий вплив запропонованого препарату на утворення токсичних продуктів окисної деструкції ліпідів та білків у печінці за анафілаксії може бути зумовлений його вбудовуванням у мембрани клітин та модифікацією внаслідок цього їх фізико-хімічних властивостей.

Отже, результати вищевикладених експериментів дають нам підставу запропонувати N-CEA для попередження та пригнічення алергічних реакцій сповільненого та негайного типу.

Приклад 3

Вплив N-CEA на процес загоєння експериментальної опікової рани у щурів.

Досліди проводили на білих безпородних щурах вагою 250-300г. Опікову рану викликали шляхом прикладання на депільовану шкіру спини протягом 15 секунд металічної пластинки нагрітої до температури 100°C під загальним ефірним знеболюванням. Тварини розділили на чотири групи, в кожній по 5 щурів. Тварини першої групи (контроль) не одержували лікування, тварини другої групи мали аплікації розчинника (вазелинової олії). У тварин третьої та четвертої груп місце опіку протягом 7 днів змащували розчинами N-CEA: 1мг/мл або 10мг/мл відповідно і спостерігали за процесом загоєння експериментальної опікової рани. Відмічено, що вже наступного дня опікова рана, яку змащували N-CEA, була покрита струпом, тоді як необроблена рана мала вигляд суцільного пухиря з рідиною. Рани, оброблені N-CEA, незалежно від концентрації, загоювалися швидше в порівнянні з тими, які змащувалися лише вазелиновою олією.

Відомо, що опікова травма супроводжується не тільки первинним ушкодженням шкіри, але й метаболічними порушеннями в усьому організмі, в 9 тому числі і в імунікомпетентних органах. Спостерігається імуніологічна перебудова організму, що характеризується зростаючою сенсibilізацією мікробними і тканинними антигенами з включенням Т-опосередкованої і Т-незалежної імунної відповіді, формується так званий вторинний імунідефіцитний стан, що супроводжується активацією утворення деструктивних факторів - вільних радикалів кисню та оксиду азоту [11].

Дані таблиць 4 та 5 ілюструють вплив N-CEA на утворення токсичних компонентів перекисного окиснення ліпідів (продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-продукти), та на синтез нітрит-аніону - стабільного метаболіту оксиду азоту в гомогенатах тимусу.

Таблиця 4

Вплив N-CEA на вміст ТБК-продуктів у тимусі щурів за опіку (M±m, n=5)

№ групи	Умови досліджу	Вміст ТБК-продуктів, мкмоль/мг ліпідів
1	Опік	225,66±47,54
2	Опік + олія	165,74±54,29*
3	Опік + N-CEA, 1мг/мл	64,89±5,01*
4	Опік + N-CEA, 10мг/мл	61,06±12,47*

* - зміни порівняно з опіком вірогідні, P<0,05

Таблиця 5

Вплив N-CEA на вміст нітрит-аніону в тимусі щурів за опіку (M±m, n=5)

№ групи	Умови досліджу	NO ₂ ⁻ , нмоль/г тканини
1	Опік	27,12±3,29
2	Опік + олія	64,00±11,93*
3	Опік + N-CEA, 1мг/мл	61,68±16,43*
4	Опік + N-CEA, 10мг/мл	22,18±3,24

* - зміни порівняно з опіком вірогідні, P<0,05

Представлені результати свідчать, що N-CEA перешкоджає накопиченню вказаних токсичних продуктів перекисного окиснення ліпідів та оксиду азоту в тимусі щурів і сприяє тим самим гальмуванню запального процесу, який, як відомо, супроводжує опік.

Отже, N-CEA може бути запропонований для прискорення загоєння опікової рани.

Приклад 4.

Вплив N-CEA на проліферацію та розвиток гібридомних клітин.

Гібридомні клітини являють собою гібрид між клітинами гібридоми SP2/0 та нормальним В-лімфоцитом миші. Клітини гібридами інкубували в середовищі RPMI-1640 з додаванням 10% ембріональної сироватки корови. До інкубаційного середовища додавали N-CEA у вигляді суспензії в розрахункових концентраціях $1 \cdot 10^{-8}$ - $1 \cdot 10^{-4}$ М. Клітини інкубували впродовж 5 діб. Після цього до клітин додавали 3-[4,5-диметилпітазол-2-іл]-2,5-дифенілтетразолію бромід (ММТ) і після 6 год. інкубації проводили колориметрування формазазу, що утворився. Сіль тетразолію редукується до формазазу тільки метаболічно-активними клітинами, тому вимірювання ММТ вказує виключно на живі та метаболічно-активні клітини.

З одержаних даних (Фіг.1) добре видно, що N-CEA у дозозалежний спосіб інгібує проліферацію клітин гібридами. Такий ефект N-CEA може бути результатом мембранотропного впливу на мембрани клітин [12], і, як наслідок, N-CEA змінює активність мембранопов'язаних ферментів "сукцинат-тетразоліум редуктазної" системи, що метаболізує ММТ до формазазу. Ця система локалізована в мітохондріальних мембранах, вона є одним з елементів електронно-транспортного ланцюга. Інша мембранопов'язана система, що метаболізує ММТ, локалізована у цитоплазмі.

Крім того, не виключено, що N-CEA діє як сигнальна сполука і впливає на системи кіназ (МАР, РКС тощо), які є залученими у регуляцію клітинного циклу [13].

Таким чином, N-CEA дозозалежно інгібує проліферацію гібридомних клітин.

Приклад 5.

Вплив N-CEA на проліферацію нормальних В-лімфоцитів вивчали у суспензії спленоцитів, які культивували на середовищі RPMI-1640 з додаванням 10% ембріональної сироватки корови. Для активації проліферації В-лімфоцитів до інкубаційного середовища додавали антитіла до активаційної молекули CD-40. N-CEA у вигляді суспензії додавали до інкубаційного середовища в розрахункових концентраціях $1 \cdot 10^{-8}$, $1 \cdot 10^{-6}$ та $1 \cdot 10^{-4}$ М. Проліферацію та розвиток клітин оцінювали за включенням радіоактивного [3 H]-тимідину. Клітини інкубували впродовж 2 діб.

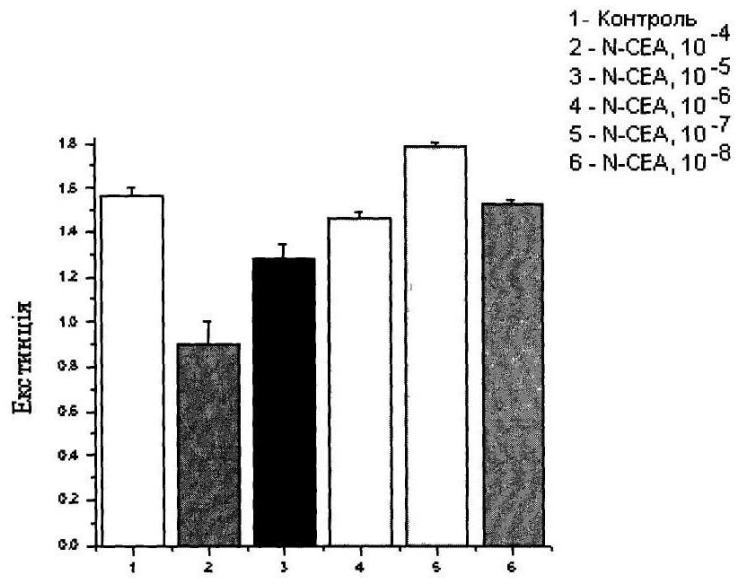
Як видно з отриманих результатів (Фіг.2), препарат N-CEA концентраційно-залежно зменшує включення радіоактивного тимідину в В-лімфоцити, що вказує на зниження синтезу ДНК.

Таким чином, інгібування проліферації нормальних В-лімфоцитів під дією N-CEA може пояснити механізм антиалергенного впливу препарату. При зменшенні проліферації клітин може зменшуватися і синтез IgE, які відіграють провідну роль у виникненні та розвитку алергічних реакцій негайного типу.

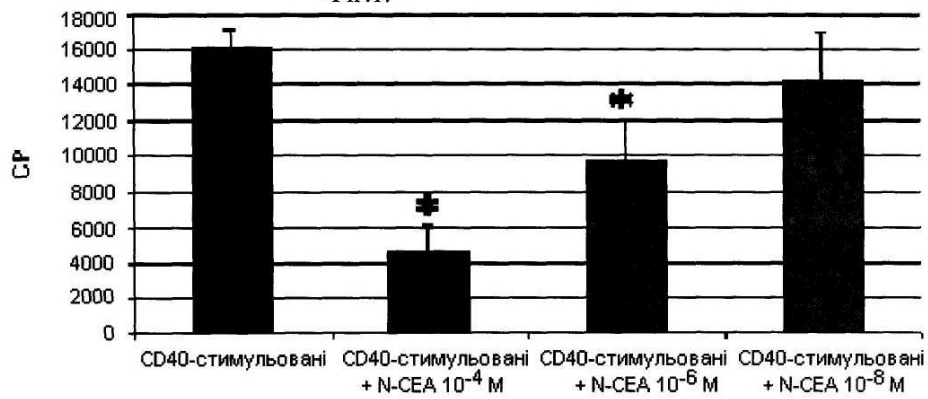
Таким чином, проведені дослідження виявили виражені фармакологічні властивості запропонованого препарату N-CEA і можуть служити обґрунтуванням для застосування його як терапевтичного засобу для пригнічення або профілактики алергічних реакцій сповільненого та негайного типу, для прискорення загоєння опікової рани, гальмування процесів запалення.

Джерела інформації, які взяті до уваги при складанні заявки

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2т. - 14-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2000. - 540с.
2. Пат. 6,630,507 США 7МПК А61К031/35. Cannabinoids as antioxidants and neuroprotectants / A.J. Hampson, J. Axelrod, M. Grimaldi. - Опубликовано. 7.10.2003.
3. Aceto M.D., Scates S.M., Razdan R.K., Martin B.R. Anandamide, an endogenous cannabinoid, has a very low physical dependence potential // J Pharmacol Exp Ther. - 1998. - 287(2). - P.598-605.
4. Пат. 5,506,224 США 7МПК А61К031/16; А61К031/38; А61К031/455; А61К031/575; N-acyl-derivatives of aminoalcohols active as local autacoids and useful in the therapy of autoimmune processes. / Delia Valle. - Опубликовано. 9.10.1997.
5. Пат. 5,679,667 США 7МПК А61К031/555; А61К031/56; А61К031/44; А61К031/385; А61К031/38; А01N037/12. Aminoalcohols-N-Acyl derivatives as therapeutic agents against the neurogenic endoneural edema of the peripheral nerve. / Delia Valle F., Lorenzi S. - Опубликовано. 21.10.1997.
6. Богданова А.Ш. Влияние противовоспалительных средств и иммуностимуляторов на повышенную чувствительность замедленного типа. / Антибиотики и медицинская биотехнология. - 1987. - Т. XXII. - №2. - С.148-150.
7. Маеда Х., Акаике Т. Оксид азота и кислородные радикалы при инфекции, воспалении и раке // Биохимия. - 1998. - 63 (7). - С.1007-1019.
8. Стокле Ж.К., Мюгле Б., Андриацитохайна Р., Клещев А. Гиперпродукция оксида азота в патофизиологии кровеносных сосудов // Биохимия. - 1998. - 63 (7). - С.976-983.
9. Halliwell B., Cuttidge J.M. Free radicals in biology and medicine / Oxford: Clarendon Press. - 1986. - 346p.
10. Бабіч В.І. Характеристика перекисного окислення ліпідів тканин внутрішніх органів при анафілаксії за умови дії гіпермагнітного поля // Фізіол. журн. - 1996, 42. - №5-6. - С.66-71.
11. Григорьева Т.Г. Ожоговая болезнь // Международный медицинский журнал. - 2002. - №2. - С.53-60.
12. Гула Н.М., Мікоша О.С., Жуков О.Д., Челнакова І.С. Вплив N-ацилетаноламінів на функції кори наднирників. // Укр. Біохім. Журн. - 2001. - 73(1). - С.96-100.
13. Berdyshev E.V., Schmid P.C., Krebsbach R.J., Hillard C.J., Huang C, Chen N., Dong Z., Schmid H.H. Cannabinoid-receptor-independent cell signalling by N-acylethanolamines. // Biochem J. - 2001 - 360 (Pt 1). - P.67-75.



Фиг.1.



Фиг.2.