

УКРАЇНА



# ПАТЕНТ

НА ВИНАХІД

№ 121595

**N-СТЕАРОЇЛЕТАНОЛАМІН ЯК ЗАСІБ З КОМПЛЕКСНОЮ ДІЄЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ**

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

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на винаходи 25.06.2020.

Заступник Міністра розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України

Д.О. Романович



(19) UA

(51) МПК (2020.01)  
A61K 31/164 (2006.01)  
A61P 25/00

(21) Номер заявки: а 2018 03331  
(22) Дата подання заявки: 30.03.2018  
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.06.2020  
(41) Дата публікації відомостей про заявку та номер бюлетеня: 10.10.2019, Бюл. № 19  
(46) Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: 25.06.2020, Бюл. № 12

(72) Винахідники:  
Гула Надія Максимівна, UA,  
Горідько Тетяна Миколаївна, UA,  
Косякова Галина Василівна, UA,  
Бердишев Андрій Геннадійович, UA,  
Мегедь Олена Федорівна, UA,  
Асмолкова Валентина Сергіївна, UA,  
Макарчук Микола Юхимович, UA,  
Лозова Вікторія Мирославівна, UA,  
Тукаленко Євген Валерійович, UA,  
Бондаренко Олександр Володимирович, UA,  
Тубальцева Ірина Іванівна, UA,  
Коваленко Ольга Анатоліївна, UA

(73) Власник:  
ІНСТИТУТ БІОХІМІЇ ІМ. О.В. ПАЛЛАДІНА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ,  
вул. Леонтовича, 9, м. Київ, 01030, UA

(54) Назва винаходу:

**N-СТЕАРОІЛЕТАНОЛАМІН ЯК ЗАСІБ З КОМПЛЕКСНОЮ ДІЄЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ**

(57) Формула винаходу:

Застосування N-стеароїлетаноламіну як засобу з комплексною дією для лікування хронічного стресу.

Державне підприємство  
«Український інститут інтелектуальної власності»  
(Укрпатент)

Цей паперовий документ ідентичний за документарною інформацією та реквізитами електронному документу з електронним підписом уповноваженої особи Міністерства розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України.

Паперовий документ містить 2 арк., які пронумеровані та прошиті металевими люверсами.

Для доступу до електронного примірника цього документа з ідентифікатором 0360240620 необхідно:

1. Перейти за посиланням <https://sis.ukrpatent.org>.
2. Обрати пункт меню Сервіси – Отримати оригінал документу.
3. Вказати ідентифікатор електронного примірника цього документа та натиснути «Завантажити».

Уповноважена особа Укрпатенту



І.Є. Матусевич

25.06.2020



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **121595** (13) **C2**  
(51) МПК (2020.01)  
**A61K 31/164** (2006.01)  
A61P 25/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ  
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА  
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки: **а 2018 03331**  
(22) Дата подання заявки: **30.03.2018**  
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **25.06.2020**  
(41) Публікація відомостей про заяву: **10.10.2019, Бюл.№ 19**  
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.06.2020, Бюл.№ 12**

(72) Винахідник(и):  
Гула Надія Максимівна (UA),  
Горідько Тетяна Миколаївна (UA),  
Косякова Галина Василівна (UA),  
Бердишев Андрій Геннадійович (UA),  
Мегедь Олена Федорівна (UA),  
Асломкова Валентина Сергіївна (UA),  
Макарчук Микола Юхимович (UA),  
Лозова Вікторія Мирославівна (UA),  
Тухаленко Євген Валерійович (UA),  
Бондаренко Олександр Володимирович (UA),  
Тубальцева Ірина Іванівна (UA),  
Коваленко Ольга Анатоліївна (UA)

(73) Власник(и):  
ІНСТИТУТ БІОХІМІЇ ІМ. О.В. ПАЛЛАДИНА  
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК  
УКРАЇНИ,  
вул. Леонтовича, 9, м. Київ, 01030 (UA)

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:  
UA 77182 C2, 15.11.2006  
UA 85523 C2, 26.01.2009  
UA 85522 C2, 26.01.2009  
UA 98731 C2, 11.06.2012  
UA 104650 C2, 25.02.2014  
Противрипозний ефект N-стеароїлетаноламіну / Гула Н.М. та ін. // Журнал НАМН України. - 2014. - Т. 20. - № 4. - С. 393-401  
Протекторний вплив N-стеароїлетаноламіну за гострої алкогольної інтоксикації у щурів / Гула Н. М. та ін. // Укр. Біохім. Журн. - 2010. - Т. 82. - № 2. - С. 42-52  
Влияние N-пальмитоилэтаноламина и N-стеароилэтаноламина в липосомальной форме на заживление экспериментальных ран кожи / Павлють Т.О. и др. // Новости хирургии. - 2016. - Т. 24. - № 5. - С. 425-435

(54) **N-СТЕАРОІЛЕТАНОЛАМІН ЯК ЗАСІБ З КОМПЛЕКСНОЮ ДІЄЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ**

(57) Реферат:

Винахід належить до фармакології та медицини, а саме до застосування N-стеароїлетаноламіну як засобу з комплексною дією для лікування хронічного стресу.

UA 121595 C2



Винахід належить до біології, фармакології та медицини, а саме до засобів з комплексною дією для лікування хронічного стресу.

Відомо, що стрес значно погіршує якість життя та є однією з ланок патогенезу багатьох захворювань. Тому проблема профілактики та лікування хронічного стресу є актуальною та має велике соціальне значення.

Нині для лікування та профілактики стресу застосовують лікарські препарати з різних фармакологічних і хімічних груп, які запобігають патогенному впливу стресу або послаблюють його дію, а саме: стресопротектори (транквілізатори: феназепам, бенактизин (амізил), триметазин (тріоксазин) та інші; ноотропи: пірацетам,  $\gamma$ -аміномасляна кислота (аміналон) та інші; антидепресанти: імізин (іміпрамін), флуоксетин) та інші; адаптогени (рослинні: рідкі екстракти або настоянки елеутерокока, женьшень та ін.; тваринного походження: пантокрин); ендогенні регулятори (нейропептиди: окситоцин, мелатонін; антиоксиданти: тіотриазолін, токоферолу ацетат, мексидол; нейроамінокислоти: глутамінова кислота, амінооцтова кислота (гліцин), таурин (тауфон); імуностимулятори: тималін, інтерферон, настоянка ехінацеї); органопротектори (церебропротектори: цинаризин (стугерон), вілоцетин (кавінтон), амінофілін (еуфілін); кардіотоніки: корглікон, дигоксин; антиангінальні засоби: нітрогліцерин, ізосорбїду динітрат (ізосорбїд), трентал (пентоксифілін); інгібітори ренін-ангіотензинової системи: еналаприл, лізиноприл, лозартан; ангіопротектори: фенофібрат, ловастатин; гастро- і гепатопротектори: де-нол, силібор, есенціале); симптоматичні засоби (седативні: броміди, магнію сульфат, настоянка валеріани; протиаритмічні: кордарон (аміодарон); протибольові: морфіну гідрохлорид та інші наркотичні анальгетики, кислота ацетилсаліцилова та інші ненаркотичні анальгетики; антигіпертензивні: клофелін, празозин та інші) [1].

Відомо про застосування препарату "Феназепам" - найбільш ефективного та сильного транквілізатора з групи похідних бензодіазепіну, який має анксиолітичну, протисудомну, міорелаксуючу та снодійну дію, як сильного заспокійливого засобу, здатного усувати або пом'якшувати невротичні прояви, страх, тривогу, зменшуючи емоційне напруження та неспокій. Недоліком цього препарату є його здатність посилювати дію снодійних, наркотичних, протисудомних препаратів та етилового спирту, а також порушувати процеси навчання й пам'яті. Крім того, препарат має низку побічних ефектів, серед яких атаксія, сонливість, м'язова слабкість, можливі запаморочення, нудота, запор, порушення координації рухів, порушення менструального циклу, зниження лібідо, головний біль, різні алергічні реакції. При тривалому застосуванні розвивається звикання, яке переходить у залежність. Є застереження щодо застосування препарату "Феназепам" при порушенні функції печінки та нирок, а також необхідно утримуватися від керування автотранспортом і проведенням робіт з іншими механізмами. Препарат не застосовують дітям віком до 18 років [2, 3, 4].

Відомо про застосування антидепресантів як стресопротекторів. Так, застосування препаратів "Іміпрамін" ("Меліпрамін"), (інгібітори зворотного нейронального захвату моноамінів - норадреналіну, дофаміну, серотоніну та інших нейромедіаторів), "Флуоксетин" (селективний інгібітор зворотного нейронального захвату серотоніну), які мають антидепресивну дію, сприяють поліпшенню настрою, появі бадьорості, зменшують відчуття страху та напруження, підвищують загальну та психічну активність. Недоліком даного способу є те, що препарати "Іміпрамін", "Флуоксетин" мають істотні побічні ефекти (наприклад, тремор, парестезія, головний біль, запаморочення, епілептичні напади, екстрапірамідні симптоми, атаксія, міоклонія, розлади мовлення, зміни ЕЕГ, порушення координації, безсоння, нічні марення та інше) та протипоказання (гіперчутливість до діючої речовини, тяжкі захворювання нирок та/або печінки, порушення провідності, аритмія серця та інше), обмеження за віком (не застосовують дітям) [2, 3].

Найближчим аналогом засобу, що заявляється, за лікувальною дією при стресових ситуаціях для зменшення психоемоційного напруження та підвищення соціальної адаптації є препарати на основі природного метаболіту гліцину або амінооцтової кислоти (нейромедіатор гальмівного типу дії та регулятором метаболічних процесів у центральній нервовій системі) - "Гліцин", "Гліцин-Здоров'я", "Гліцисед". Гліцин має гліцин- та ГАМК-ергічну,  $\alpha$ -адреноблокуючу, антиоксидантну дію, регулює діяльність глутаматних (NMDA) рецепторів і, тим самим, поліпшує метаболічні процеси в мозку, виявляє нейропротекторну, антистресову, седативну, снодійну дію. Гліцин сприяє знешкодженню токсичних продуктів окиснення етилового спирту, зменшує потяг до алкоголю й прояви абстинентного синдрому, не спричиняє звикання, легко проникає в більшість біологічних рідин і тканин організму, у тканинах не накопичується, швидко метаболізується до води та вуглекислого газу. Проте недоліком гліцину є протипоказання до застосування препарату при індивідуальній непереносимості, артеріальній гіпотензії, вагітності та в період годування груддю. У разі одночасного застосування гліцину зі снодійними,

транквілізаторами та антипсихотичними засобами посилюється гальмівний ефект на центральну нервову систему. Недоліком препаратів на основі гліцину є й побічні ефекти, які виникають у більшості випадків при індивідуальній підвищеній чутливості, а саме: алергічні реакції (висип, свербіж, кропив'янка, риніт, першіння в горлі, кон'юнктивіт, слабкість), можливий розвиток дислептичних явищ, біль в епігастрії, нудота, головний біль, напруженість, дратівливість та інші. Крім того, при застосуванні препаратів на основі гліцину необхідно дотримуватись обережності при керуванні автотранспортом чи іншими механізмами, а також при виконанні потенційно небезпечних робіт. Препарати застосовують дітям віком від 3 років [2, 3].

Таким чином, існує потреба в нових ефективних, безпечних препаратах з вираженою антистресовою дією, які б не мали побічних ефектів, протипоказань до застосування, були сумісними з будь-якими іншими лікувальними засобами, не викликали звикання та залежності й могли б бути застосовані для профілактики та лікування хронічного стресу в усіх вікових групах населення.

В основу винаходу поставлена задача створення нового ефективного та безпечного засобу з комплексною дією для лікування хронічного стресу який би не викликав звикання та залежності.

Поставлена задача вирішується шляхом застосування N-стеароїлетаноламіну (NSE) як ефективного та безпечного засобу з комплексною дією для лікування хронічного стресу.

NSE - етаноламід стеаринової кислоти - біла кристалічна речовина (брутто-формула  $C_{20}H_{41}NO_2$ ), масна на дотик, без специфічного запаху та смаку, розчинна в неполярних розчинниках та нерозчинна у воді, фізично та хімічно стійка у зовнішньому та внутрішньому середовищі, не виділяє токсичних речовин і не створює вибухонебезпечних сумішей, молекулярна маса 327,545, щільність  $0,9 \pm 0,1 \text{ г/см}^3$ , температура займання  $247,7 \pm 24,0 \text{ }^\circ\text{C}$ , температура кипіння  $486,0 \pm 28,0 \text{ }^\circ\text{C}$  при 760 мм рт. ст. NSE входить до складу біологічних мембран клітин [5, 6].

NSE проявляє мембранопротекторну, антиоксидантну, адаптогенну, антиалергічну, антизапальну дію, не зв'язується з канабіноїдними рецепторами, є нетоксичною речовиною і не чинить побічної дії на організм у разі його застосування, [7, 8, 9, 10].

Антистресову дію NSE на організм щурів за умов розвитку хронічного стресу підтверджують визначенням як низки біохімічних показників, що задіяні у формуванні стрес-реакції організму (кортикостерон, катехоламіни (адреналін, норадреналін, допамін), ТБК-реагуючі продукти, нітрит-аніон, тестостерон), так і фізіологічних показників, що свідчать про стан пам'яті та уваги, а саме рівень дослідницької активності щурів та величина коефіцієнта дискримінації у тесті розпізнавання об'єктів.

Експеримент проводять з використанням моделі хронічного соціального стресу [11] на 74 білих статевозрілих безпородних щурах-самцях (інтактних - 14 щурів, домашників - 30 щурів, інтродерів - 30 щурів): самці-інтродери та інтактні самці - середньою масою  $185 \pm 17 \text{ г}$ , самці-домашники - середньою масою  $350-400 \text{ г}$ . Самців-домашників використовують лише для того, щоб викликати хронічний стрес у самців-інтродерів. Для біохімічних та фізіологічних досліджень використовують тільки інтактних-самців і самців-інтродерів. Щурів ділять на 3 групи: група "Інтактні" - 14 щурів, група "Стрес" (щури, які зазнають хронічного стресу) - 15 щурів і група "Стрес+NSE" (щури, які зазнають хронічного стресу, а потім отримують N-стеароїлетаноламін) - 15 тварин.

Хронічний стрес у щурів груп "Стрес" та "Стрес+NSE" викликають за стандартною методикою [11], для чого щоденно протягом 14 днів проводять 30 хвилинні агоністичні соціальні взаємодії між щурами (інтродером та домашником).

Щурам групи "Стрес+NSE" після розвитку хронічного стресу інтрагастрально вводять NSE в дозі  $50 \text{ мг/кг}$  маси тіла щурів протягом 14 днів.

Антистресову дію засобу, що заявляється, демонструють наступні приклади.

Приклад 1: Вплив NSE на вміст кортикостерону в плазмі крові щурів за умов розвитку хронічного стресу.

У плазмі крові щурів груп "Інтактні", "Стрес" і "Стрес+NSE" визначають вміст кортикостерону методом ELISA з використанням набору реактивів фірми IBL, Німеччина. Після розвитку хронічного стресу вміст кортикостерону в плазмі крові щурів групи "Стрес" зростає майже в 2,5 разу порівняно з нормою (група "Інтактні") (фіг. 1). Інтрагастральне введення NSE в дозі  $50 \text{ мг/кг}$  маси тіла впродовж 14 днів після розвитку хронічного стресу в щурів групи "Стрес+NSE" приводить до нормалізації в плазмі крові вмісту кортикостерону (фіг. 1), що свідчить про здатність NSE до модулювання активності гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи та про його антистресову дію.

Приклад 2. Вплив NSE на вміст тестостерону в плазмі крові щурів за умов розвитку хронічного стресу.

Вміст тестостерону в плазмі крові щурів груп "Інтактні", "Стрес" і "Стрес+NSE" визначають методом ELISA з використанням набору реактивів фірми LDN, Німеччина. У плазмі крові щурів групи "Стрес" викликаний хронічний стрес призводить до зниження на 18 % вмісту тестостерону порівняно зі щурами групи "Інтактні". У групи щурів "Стрес+NSE" після введення їм NSE інтрагастрально в дозі 50 мг/кг маси тіла впродовж 14 днів після розвитку хронічного стресу вміст тестостерону в плазмі крові щурів нормалізується (фіг. 2), що пов'язано зі здатністю NSE компенсувати зміни рівня циркулюючих глюкокортикоїдів (кортикостерону, Приклад 1) та сприяє нормалізації психоемоційного стану тварин.

Приклад 3: Вплив NSE на вміст катехоламінів у плазмі крові щурів за умов розвитку хронічного стресу.

Визначення вмісту катехоламінів (адреналіну, норадреналіну, допаміну) у плазмі крові щурів груп "Інтактні", "Стрес" і "Стрес+NSE" проводять методом ELISA з використанням наборів реактивів фірми IBL, Німеччина. За умов хронічного стресу в плазмі крові щурів групи "Стрес" порівняно з групою "Інтактні" відбувається вірогідне зростання вмісту адреналіну на 34 % (фіг. 3), норадреналіну на 50 % (фіг. 4) та допаміну на 79 % (фіг. 5). Введення NSE інтрагастрально в дозі 50 мг/кг маси тіла впродовж 14 днів після розвитку хронічного стресу в щурів (група "Стрес+NSE") нормалізує в плазмі крові щурів вміст адреналіну, норадреналіну та допаміну (фіг. 3-5), що свідчить про модулювальний вплив NSE на симпатoadреналову вісь та сприяє нормалізації психоемоційного стану щурів.

Приклад 4: Вплив NSE на показники оксидативно/нітрозативного стресу в плазмі крові щурів за умов розвитку хронічного стресу.

В плазмі крові щурів груп "Інтактні", "Стрес" і "Стрес+NSE" проводять визначення показників оксидативно/нітрозативного стресу: вміст ТБК-реагуючих продуктів (МДА) за методом [12] та вміст нітрит-аніонів за методом Грін [13]. Результати експерименту показують, що хронічний стрес призводить до зростання в плазмі крові щурів групи "Стрес" порівняно з групою "Інтактні" вмісту ТБК-реагуючих продуктів на 69 % (фіг. 6) та відповідного зменшення вмісту нітрит-аніону на 33 % (фіг. 7). Введення NSE інтрагастрально в дозі 50 мг/кг маси тіла щурів групи "Стрес+NSE" впродовж 14 днів після розвитку у них хронічного стресу приводить до нормалізації показників вмісту ТБК-реагуючих продуктів та нітрит-аніону порівняно з групою "Інтактні", що свідчить про антиоксидантну та антистресову дію NSE (фіг. 6, 7).

Приклад 5. Вплив NSE на поведінку щурів у тесті розпізнавання об'єктів за умов розвитку хронічного стресу.

Щурів груп "Інтактні", "Стрес" і "Стрес+NSE" тестують у тесті розпізнавання об'єкта [14]. Коефіцієнт дискримінації розраховують як частку від ділення різниці в часі досліджень об'єктів "новий" та "знайомий", на загальний час досліджень. Розраховують величину сумарної тривалості (загальний час) дослідження щурами об'єктів, що слугує показником рівня їхньої дослідницької активності. За хронічного стресу в щурів (група "Стрес") відбувається вірогідне зниження величини коефіцієнта дискримінації на 16 % порівняно з групою "Інтактні" (фіг. 8), при цьому рівень дослідницької активності щурів за умов стресу не змінюється (фіг. 9). Застосування NSE інтрагастрально у дозі 50 мг/кг впродовж 14 днів після розвитку в щурів хронічного стресу (група "Стрес+NSE") приводить до нормалізації величини коефіцієнта дискримінації (фіг. 8) і до вірогідного зростання рівня дослідницької активності щурів на 50 % відносно відповідних значень у щурів групи "Стрес" (фіг. 9). Тобто, ці дані вказують на здатність NSE відновлювати або компенсувати стан пам'яті та уваги, що є свідченням вираженого мнемоторного ефекту та заспокійливої дії NSE.

Таким чином, розроблено засіб з комплексною дією для лікування хронічного стресу.

Експериментально доведено, що NSE, який є активною діючою речовиною засобу, що заявляється, проявляє наступні лікувальні ефекти на організм щурів:

- модулює низку біохімічних показників, що задіяні у формуванні стрес-реакції організму (вміст кортикостерону, тестостерону, адреналіну, норадреналіну, допаміну, ТБК-активних продуктів, нітрит-аніону),

- має виражений мнемоторний ефект - відновлює або компенсує стан пам'яті та уваги,

- сприяє нормалізації психоемоційного стану.

Завдяки своїм потужним фармакологічним та біологічним властивостям, засіб, що заявляється, має ряд переваг, які виділяють його серед аналогів: відсутність звикання, залежності, токсичної дії в дозі, яка пропонується, що дозволяє його застосування для лікування хронічного стресу в різних вікових групах.



Засіб, що заявляється, рекомендовано застосовувати для лікування хронічного стресу перорально у вигляді твердих і рідких лікарських форм для внутрішнього вживання під час або після дії стресового чинника. Він може бути рекомендований до застосування лікування хронічного стресу, викликаного дією соціально-політичних, економічних, травматичних та інших чинників у людей.

Засіб, що заявляється, розроблено та апробовано в відділі біохімії ліпідів Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України спільно з ННЦ "Інститут біології та медицини" Київського Національного Університету імені Тараса Шевченка, м. Київ.

10 Джерела інформації:

1. Фармакологія: підручник для студ. мед. ф-тів /Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І., [та ін.]; за ред. проф. І.С. Чекмана. - Вид. 4-те. - Вінниця: Нова книга, 2017. - 784 с.

2. Довідник Лікарських Засобів зареєстрованих в Україні станом на 11.01.2018 [Електронний ресурс]. Доступ: <https://medhub.info/31246dcb>.

15 3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 15-е изд., испр. и доп. - М: ООО "Издательство Новая Волна", 2005. - 1200с.: ил.

4. Боярчук О.Д. Біохімія стресу: навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. /О.Д. Боярчук; Держ. закл. "Луган. нац. ун-т імені Тараса Шевченка". - Луганськ: Вид-во ДЗ "ЛНУ імені Тараса Шевченка", 2013. - 177 с.

20 5. N-(2-Hydroxyethyl)octadecanamide. Compound Summary for CID 27902 //PubChem Open chemistry database [Електронний ресурс]. Доступ: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/27902#section=Top>.

6. Пат. 81861 UA. Опубл. 11.02.2008. Бюл. № 3.

25 7. Пат. 77182 UA. Опубл. 15.11.2006., Бюл. № 11, з виправл. 2007. Бюл. № 7 та 2007. Бюл. № 13.

8. Пат. 77278 UA. Опубл. 15.11.2006., Бюл. № 11.

9. Пат. 74117 UA. Опубл. 25.10.2012., Бюл. № 20.

30 10. Maccarrone M., Cartoni A., Parolaro D., Margonelli A., Massi P., Bari M., Battista N., Finazzi-Agro A. Cannabimimetic activity, binding, and degradation of stearoyl ethanolamide within the mouse central nervous system. *Mol cell Neurosci.* 2002; 21(1): 126-140.

11. Kudryavtseva N. A sensory contact model for the study of aggressive and submissive behavior in male mice. *Aggress Behav.* 1991; 17(5): 285-291.

35 12. Мельничук С.Д., Кузьменко А.И., Маргитич В.М. и др. Влияние углекислоты на свободно-радикальные процессы в условиях искусственного гипобноза у крыс. *Укр. біохім. журн.* 1998;70(1): 87-94.

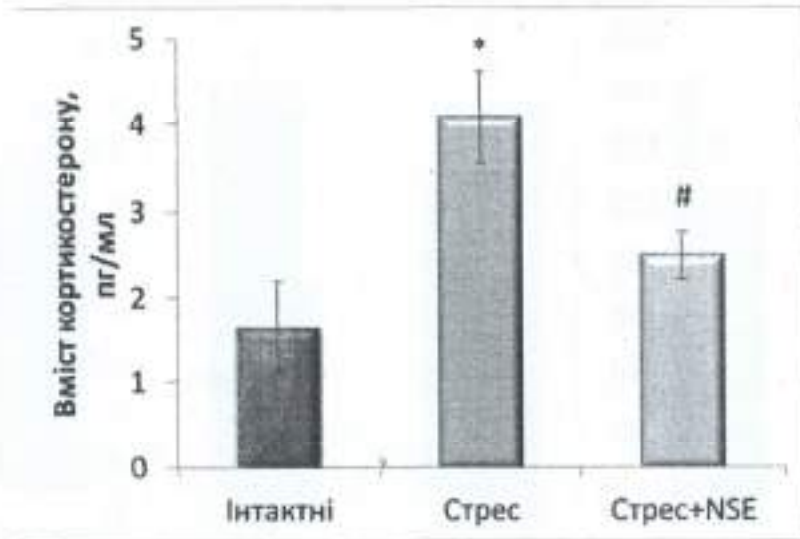
13. Green L.C., David A.W., Glogowski J., Skipper P.L., Wishnok J.S., Tannenbaum S.R. Analysis of nitrate, nitrite and [15N] nitrate in biological fluids. *Anal. Biochem.* 1982; 126(1): 131-138.

14. Antunes M, Biala G. The novel object recognition memory: neurobiology, test procedure, and its modifications. *Cogn Process.* 2012; 13(2): 93-110.

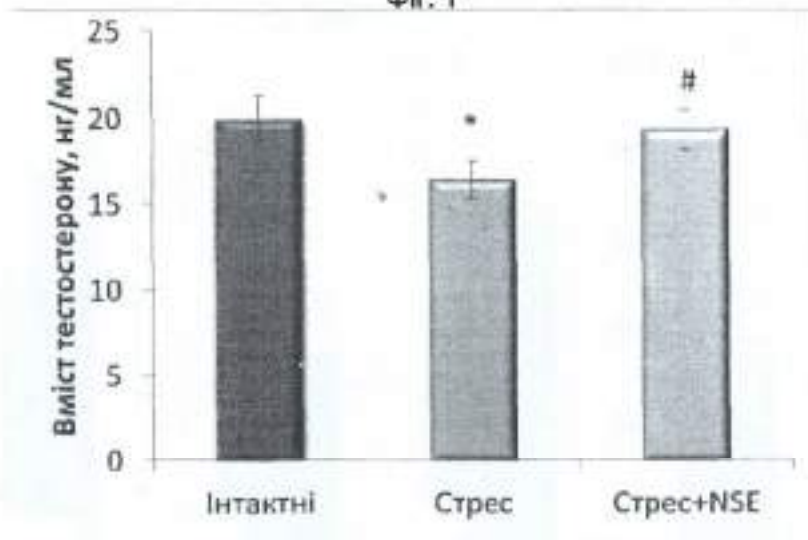
40

#### ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

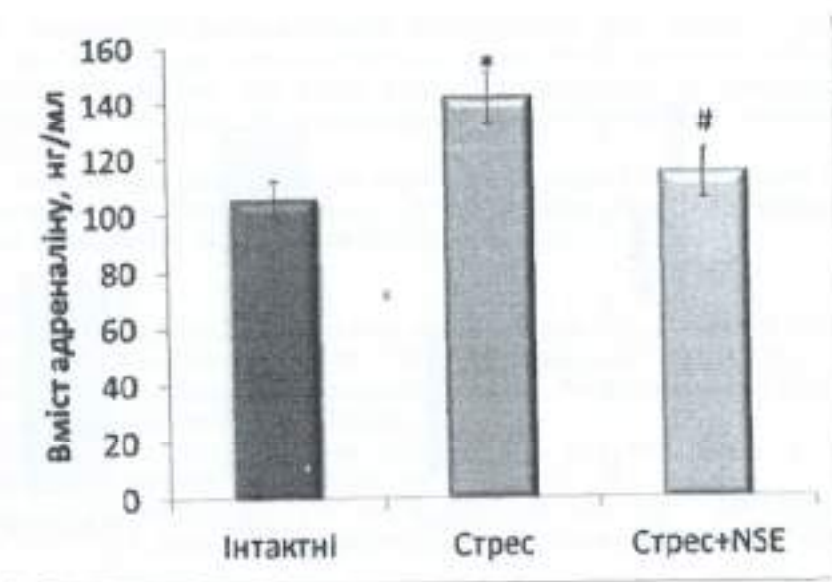
Застосування N-стеароїлетаноламіну як засобу з комплексною дією для лікування хронічного стресу.



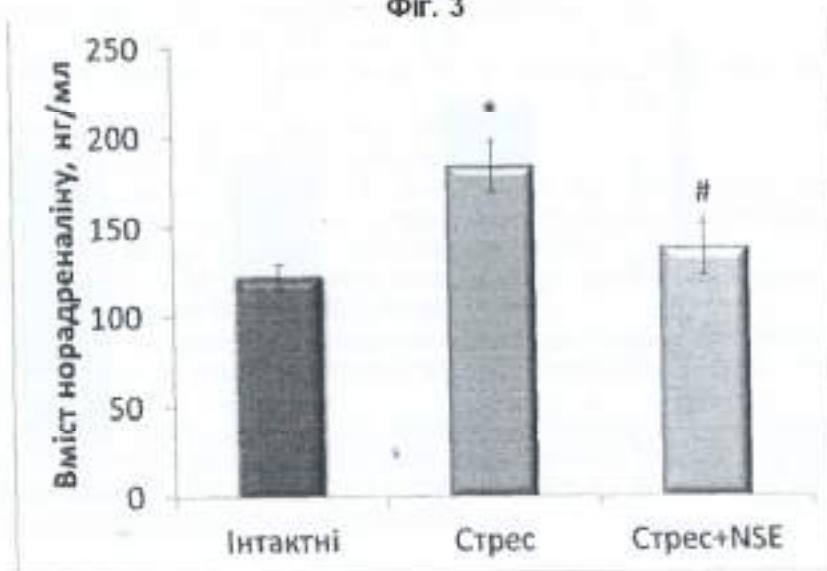
Фіг. 1



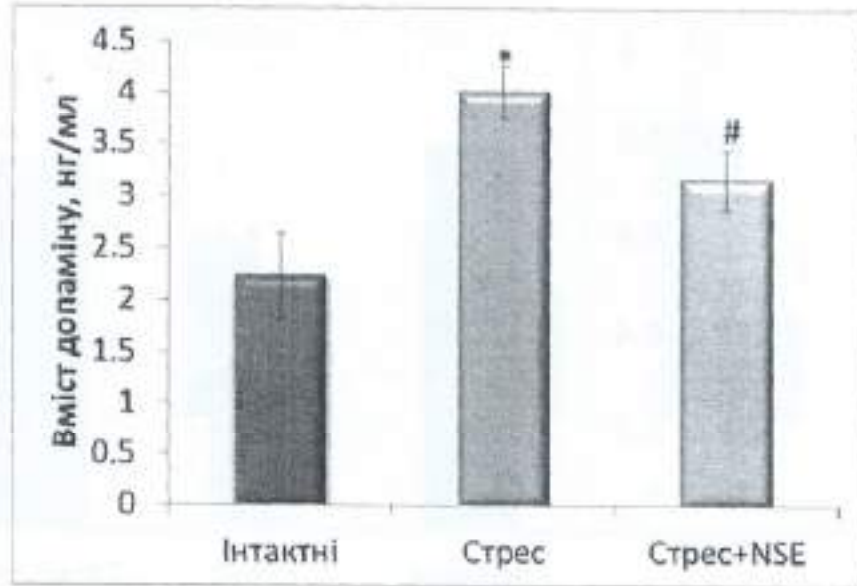
Фіг. 2



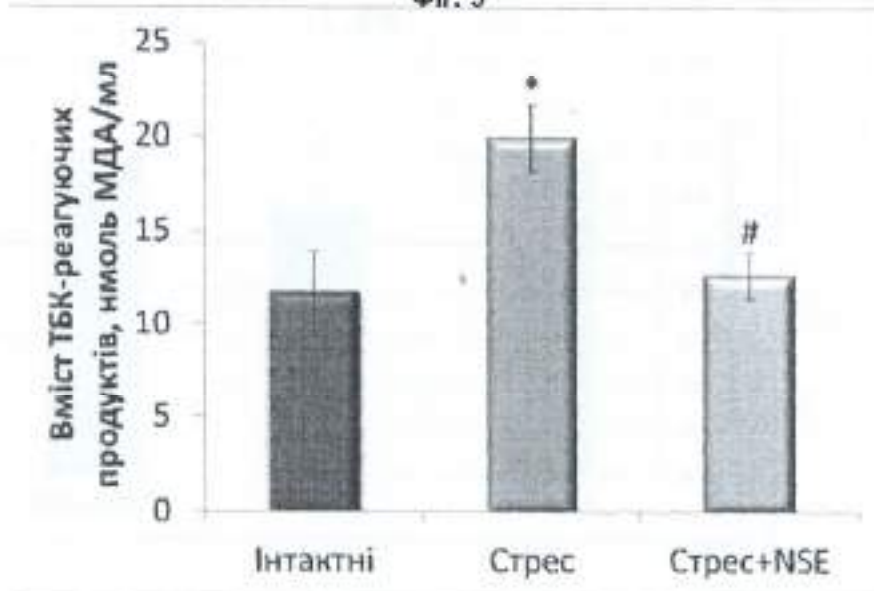
Фіґ. 3



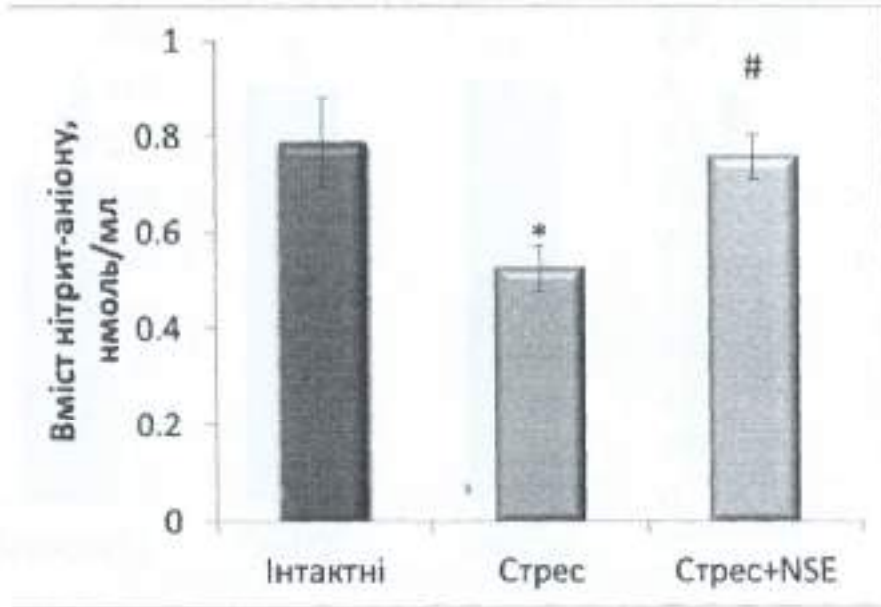
Фіґ. 4



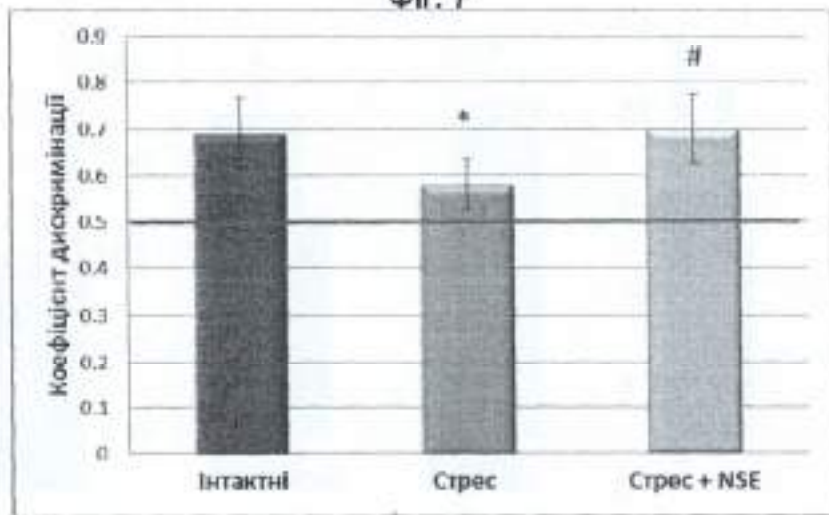
Фіг. 5



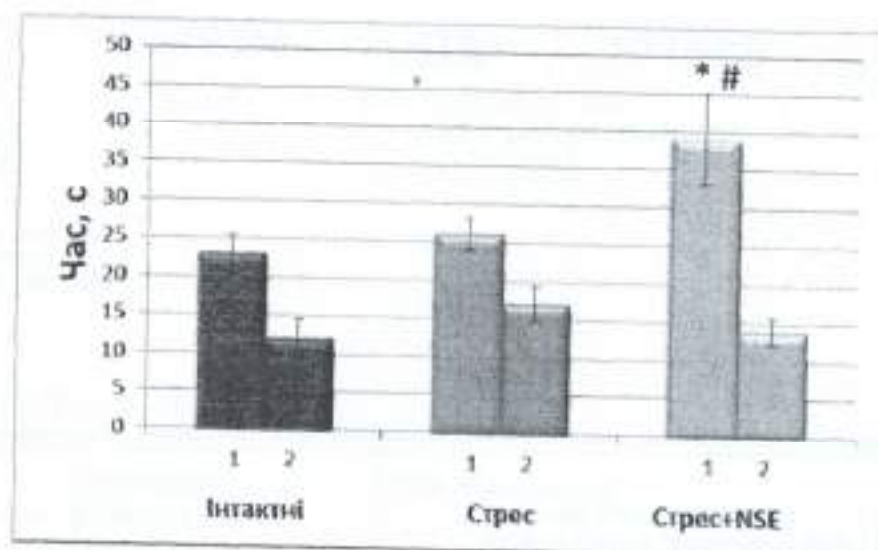
Фіг. 6



Фіг. 7



Фіг. 8



Фіг. 9

Комп'ютерна верстка М. Мацело

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,  
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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