

УДК 615.27+612.014.48:616.155:615.849

А. А. Чумак¹✉, А. Г. Бердишев², Г. В. Косякова², В. В. Талько¹, Н. М. Гула²¹Державна установа “Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України”,²Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна Національної академії наук України, вул. Леонтовича, 9, 01601, Київ, Україна

ПОТЕНЦІЙНІ МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ N-СТЕАРОЇЛЕТАНОЛАМІНУ В РАДІАЦІЙНІЙ МЕДИЦИНІ

Новий клас біологічно активних речовин – N-ацилетаноламінів з властивостями ендogenous каннабіноїдів розглянуто з точки зору перспективного використання в радіаційній медицині як в гострий період для профілактики і лікування променевих уражень, так і віддалений період для терапії наслідків впливу іонізуючого випромінювання.

Ключові слова: N-ацилетаноламіни, N-стеароїлетаноламін, іонізуюче випромінювання.*Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2015. Вип. 20. С. 137–146.*А. А. Chumak¹✉, А. G. Berdyshev², G. V. Kosyakova², V. V. Talko¹, N. M. Gula²¹State Institution “National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, 53 Melnikov Str, 04050, Kyiv, Ukraine²Palladin Institute of Biochemistry. National Academy of Sciences of Ukraine, 9, Leontovich Str., 01601, Kyiv, Ukraine

Potential use of N-stearoylethanolamine in radiation medicine

A new class of biologically active compounds - N-acylethanolamines with properties of endogenous cannabinoids are considered in the terms of promising use in radiation medicine both in the acute phase for the prevention and treatment of ionizing radiation damage and in remote period for the treatment of the effects of exposure.

Key words: N-acylethanolamines, N-stearoylethanolamine, ionizing radiation.*Problems of radiation medicine and radiobiology. 2015;20:137-146.*

Протягом останніх десятиріч доведено ключову роль ліпідів загалом та жирних кислот зокрема у життєдіяльності клітини. Ліпіди служать важливими структурними та функціональними компонентами біологічних мембран, енергетичним субстратом клітини, беруть участь у реакціях сигнальної трансдукції, екзо- та ендоцитозу тощо.

Ліпідом людини та інших теплокровних за умов розвитку патологічних станів закономірно відповідає формуванням дисбалансу жирних кислот у вигляді парадоксального зростання відсоткового вмісту поліненасичених жирних кислот, переважно за рахунок арахідонової кислоти, на тлі підвищеного рівня загального холестеролу в біологічних структурах. Встановлено, що зростання рівня моногідроксильованих жирних кислот у мононуклеарах периферичної крові учасників ліквідації аварії на Чорнобильській

Recent decades proved the key role of lipids in general, and fatty acids particularly in the life of the cell. Lipids are important structural and functional components of biological membranes, energy substrate of cells, participating in reactions of signal transduction, exo- and endocytosis and the like.

Human's and other warm-blooded animals' lipids in pathological conditions naturally responds by the formation of an imbalance of fatty acids in the form of paradoxical increase in the percentage of polyunsaturated fatty acids, mainly due to arachidonic acid, against the background of elevated levels of total cholesterol in biological structures. It was established that growth of monohydroxylated fatty acids content in peripheral blood mononuclear cells of the liquidators of Chornobyl disaster is

✉ Чумак Анатолій Андрійович, e-mail: ananch@ukr.net

АЕС є функцією поглинутої дози іонізуючої радіації та асоціюється з імунним дисбалансом [1].

Довголанцюжкові ліпіди з незвичайною хімічною структурою – N-ацилетаноламіни (NAE) та їх попередники – N-ацилфосфатидилетаноламіни (NAPE) були вперше виявлені в Інституті біохімії ім. О.В. Палладіна в клітинах нейробластоми миші C1300 N18 [2]. До складу NAE можуть входити насичені, мононенасичені та поліненасичені жирнокислотні залишки, при цьому той чи інший ефект NAE залежить від хімічної структури їх ацильного залишку [3].

Вказані дослідження передували відкриттю існування канабіноїдних рецепторів на рівні плазматичної мембрани нейронів [4].

Першим описаним ендogenous лінгандом канабіноїдних рецепторів був анандамід (N-арахідоноїлетаноламін) [5]. Після цього почали накопичуватися дані про те, що здатність активувати канабіноїдні рецептори притаманна лише NAE з поліненасиченими ацильними залишками. Ендogenous ліганди канабіноїдних рецепторів (КР) отримали узагальнююче найменування “ендоканабіноїди”.

Описані два типи рецепторів до ендоканабіноїдів – КР1 і КР2. Рецептори КР1 виявлені в різних структурах мозку, у клітинах жирової тканини (адипоцитах) і в шлунково-кишковому тракті. Рецептори КР2 знаходяться на периферичних клітинах, зокрема в клітинах імунної системи. КР1 і КР2 належать до суперродина рецепторів, сполучених з G-білком [6–11].

У мозку канабіноїдний рецептор КР1 опосередковує більшість поведінкових актів канабіноїдних препаратів. Сигнальні події, ініційовані цим рецептором, включають закривання Ca^{2+} -каналів, розкриття K^{+} -каналів, гальмування активності аденілатциклази і стимулювання протеїнкіназ. Ці сигнальні шляхи можуть модулювати синаптичну передачу інформації та генну експресію в нейронах. Важливою функцією канабіноїдних рецепторів є регуляція утворення гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК). У гіпокампі канабіноїди можуть модулювати пластичність і, відповідно, впливати на навчання і пам'ять. У базальних гангліях канабіноїди модулюють моторні функції, а в задньому мозку агоністи канабіноїдів можуть впливати на відчуття болю. Виявилось, що в усі ці функції залучається пригнічення вивільнення ГАМК. Ендоканабіноїди можуть також пригнічувати вивільнення глутамату в збуджувальних синапсах у гіпокампі, мозочку та інших ділянках мозку, впливають на вивільнення інших нейротрансмітерів, таких як ацетилхолін та біогенні аміни. При нервовій активності ендоканабіноїди знижують

the function of absorbed dose of ionizing radiation and is associated with immune imbalance [1].

Long-chain lipids with an unusual chemical structure – N-acylethanolamines (NAE) and their predecessors – N-phosphatidylethanolamines (NAPE) were first discovered at the Palladin Institute of Biochemistry in mouse neuroblastoma cells C1300 N18 [2]. The structure of NAE may include saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acid residues with a particular NAE effect depending on the chemical structure of acylic residue [3].

These studies preceded the opening of cannabinoid receptors existing at the plasma membrane of neurons [4].

Anandamide (N-arahidonoyiletanolamin) was the first described endogenous cannabinoid receptor ligand [5]. Then evidences began to accumulate data that ability to activate cannabinoid receptors is characteristic only to NAE with polyunsaturated acyl residues. Endogenous ligands of cannabinoid receptors (CR) were generalized under the name “endocannabinoids.”

Two types of receptors for endocannabinoids were described – CR1 and CR2. CR1 receptors were found in different structures of the brain, fat cells (adipocytes) and in the gastrointestinal tract. CR2 receptors located on peripheral cells, including cells of the immune system. CR1 and CR2 belong to the superfamily of receptors connected to G-protein [6–11].

In the brain cannabinoid CD1 receptor mediates most behavioral acts of cannabinoid drugs. Signal events initiated by this receptor include closing Ca^{2+} -channels, opening of K^{+} -channels, inhibition of adenylate cyclase activity and stimulation of proteinkinases. These signaling pathways may modulate synaptic information transfer and gene expression in neurons. An important function of cannabinoid receptors is the regulation of the formation of gamma-aminobutyric acid (GABA). In the hippocampus cannabinoids can modulate plasticity and, accordingly, may affect learning and memory. In basal ganglia cannabinoids modulate motor functions, and in the hindbrain cannabinoid agonists can influence on the sensation of pain. It turned out that in all these functions was involved inhibition of GABA release. EC may also inhibit the release of glutamate in the excitatory synapses in the hippocampus, cerebellum and other parts of the brain, affecting the release of other neurotransmitters, such as acetylcholine and biogenic amines. In nervous activity EC reduce

м'язову гіперактивність, виділення пролактину, лютеїнізуючого гормону і гормону росту. Загалом, ендоканабіноїди гальмують як процеси активації, так і гальмівні процеси в нервових клітинах. Вони беруть участь у модуляції відповіді на запалення шляхом інгібування активності індукбельної ізоформи NO-синтази [12–17]. Ендоканабіноїдна система (ЕКС) модулює використання складових речовин їжі, діючи в окремих мезолімбичних ділянках мозку. У гіпоталамусі агоністи КР1-рецепторів є найважливішою ланкою регуляції апетиту та всмоктування поживних речовин. Як анандамід, так і 2-ацилгліцерол, здатні до стимулювання харчової поведінки. Вони регулюють процеси, що лежать в основі одержання задоволення від споживання їжі.

ЕКС активна і в периферичних тканинах, зокрема адипоцитах, гепатоцитах, шлунково-кишковому тракті та скелетних м'язах. У цілому, ЕКС бере участь у різних фізіологічних функціях, багато з яких стосуються систем відновлення після стресу та підтримки гомеостатичної рівноваги. Ендоканабіноїди включаються до нейропротекції, регуляції рухової активності та керування деякими фазами обробної пам'яті, впливають на роботу серцево-судинної системи та органів дихання, регулюючи частоту серцевих скорочень, артеріальний тиск і бронхіальні функції. Крім того, ендоканабіноїди активують важливі антипроліферативні механізми в пухлинних клітинах, модулюють імунну і запальну відповіді [18–22].

Хоча NAE з насиченими ацильними залишками не мають здатності активувати канабіноїдні рецептори, вони проявляють канабіміметичну дію. Крім того, виявилось, що синтез та метаболізм насичених і ненасичених NAE відбувається за однаковими біохімічними механізмами. Тому NAE з насиченим жирнокислотним ланцюжком мають бути включені до класу ендоканабіноїдів [23].

На відміну від більшості зарубіжних досліджень NAE, ацильні залишки яких утворені поліненасиченими жирними кислотами, в Україні дослідницькі роботи зосередились на NAE з насиченими жирнокислотними ланцюгами. Стійкість цих сполук і відносна простота синтезу та відсутність психотропної дії відкривали перспективу створення на їх основі фармакологічних засобів різної спрямованості.

Пряму мембранотропну дію NAE з насиченим вуглеводневим ланцюгом було продемонстровано вперше. Доведено, що NAE пригнічують вхід одновалентних катіонів через вератридин-активовані натрієві канали, активують Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазу плазматичної мембрани [24], інгібують вільнорадикальне окислен-

muscle hyperactivity, prolactin, luteinizing hormone and growth hormone secretion. In general EC suppress both processes of activation and inhibitory processes in the nerve cells. They are involved in modulation of response to inflammation by inhibiting the activity of inducible isoform of NO-synthase [12–17]. Endokanabinoid system (ECS) modulates use of food constituents, acting in some areas of the mesolimbic brain. In the hypothalamus agonists of CR1 receptors are an essential element of the regulation of appetite and nutrient absorption. Booth anandamide and 2-acylglycerol are capable to stimulate feeding behavior. They regulate processes underlying receiving pleasure from eating.

ECS is active also in peripheral tissues, including adipocytes, hepatocytes, gastrointestinal tract and skeletal muscles. In general, it is involved in various physiological functions, many of which relates to recovery from stress and maintain homeostatic balance. EC are included to neuroprotection, regulation of motor activity and management of certain phases of processing memory, affect the cardiovascular and respiratory system, regulating heart rate, blood pressure and bronchial functions. In addition, the EC activate significant antiproliferative mechanisms in tumor cells, modulate immune and inflammatory responses [18–22].

Although the NAE with saturated acyl residues do not have the ability to activate cannabinoid receptors, they show cannabinoid mimetic effects. In addition, it appears that the synthesis and metabolism of saturated and unsaturated NAE is realized by the same biochemical mechanisms. That is why the NAE with saturated fatty acid chain should be included in the class of endocannabinoids [23].

Unlike most foreign studies of NAE, which acyl residues are formed by polyunsaturated fatty acids, in Ukraine researches are focused on the NAE with saturated fatty acid chains. The stability of these compounds, relative ease of synthesis and no psychotropic effects opened perspective to create on their basis the pharmacological agents of various kinds.

Direct membranotropic action of NAE with saturated hydrocarbon chain has been demonstrated for the first time. It was proved that the NAE inhibit entry of monovalent cations through veratridin-activated sodium channels, activate Ca^{2+} , Mg^{2+} -ATPase of plasma membrane [24], inhibit free radical oxida-

ня ліпідів [25, 26], проявляють виражену антизапальну дію [27–30]. Вперше було показано, що дія насичених NAE активно пов'язана з функціональною активністю гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової, опіатної та NO-систем [31].

Один з представників насичених NAE – N-стеароїлетаноламін (NSE), – досить детально був досліджений в експериментах на опромінених щурах.

За умов введення самцям щурів в дозі 50 мг/кг протягом 10 днів до одноразового зовнішнього опромінення в дозі 2 Гр або 14 днів після опромінення NSE запобігав втраті маси вилочкової залози та зменшував кількість циркулюючих імунних комплексів, переважно крупнодисперсних. Проглядалась тенденція до зменшення ступеня нейтропенії та відносного лімфоцитозу [32].

Опромінення тварин (2 Гр) порівняно з інтактними не впливало істотно на фосфоліпідний склад мікросом серця, але в печінці зростали рівні фосфатидилетаноламіну, фосфатидилінозитолу і фосфатидилсерину на фоні зниження вмісту сфінгомеліну. При дослідженні співвідношення плазмалогенної і діацильної форм фосфатидилхоліну і фосфатидилетаноламіну зміни виявлені лише в мікросомах печінки. Жирнокислотний спектр фосфоліпідів мікросомної фракції серця під впливом іонізуючого випромінювання змінювався значно менше, ніж жирнокислотний склад фосфоліпідів мікросом печінки. Введення тваринам NSE призводило до збільшення у структурах, які досліджувалися, кількості деяких ненасичених жирних кислот, почасти арахідонової, і до незначного підвищення в печінці рівня вільного холестеролу, що розцінювалось як захисний процес, спрямований на ущільнення мембран при їх ушкодженні [33].

Досліджено розподіл структурного аналога N-стеароїлетаноламіну екзогенного N-([9,10-3H]-пальмітоїл)етаноламіну (NPE) в мозку щурів та зміни ліпідного складу мозку під впливом γ -опромінення (2 Гр) і можливість застосування NPE як протектора та адаптогена [34].

Після перорального введення міченого NPE виявлено, що він накопичується в гіпоталамусі, гіпофізі та надниркових залозах щурів, причому в мозку накопичується 0,95 % від введеної кількості мітки [35].

Через два тижні після γ -опромінення в мозку щурів спостерігаються значні зміни в ліпідному складі. Зокрема, вміст пальмітинової кислоти у фосфоліпідах мозку та вміст плазмалогенної форми фосфатидилхоліну зростає, тоді як кількість вільного холестеролу та діацильної форми фосфатидилхоліну

of lipids [25, 26] show a pronounced anti-inflammatory effect [27–30]. For the first time it was shown that the effects of saturated NAE are actively associated with functional activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal, opiate and NO-systems [31].

One representative of saturated NAE – N-stearoylethanolamine (NSE), – was investigated in detail in experiments on exposed rats.

When introduced to male rats at a dose of 50 mg/kg for 10 days before a single external irradiation at a dose of 2 Gy or 14 days after exposure NSE prevented weight loss of thymus gland and reduced the number of circulating immune complexes, preferably large-dispersed. A tendency to reducing the degree of neutropenia and relative lymphocytosis was discernible [32].

Exposure of animals (2 Gy) versus no effect in intact ones did not substantially influenced on phospholipid composition if heart microsomes, but increased levels of liver phosphatidylethanolamine, phosphatidylinositol and phosphatidylserine against the background of sphingomyelin reduction. In the study of plasmalogene and diacyl forms ratio of phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine changes were found only in liver microsomes. Fatty acid spectrum of phospholipid of heart microsomal fraction under the influence of ionizing radiation has changed much less than phospholipid fatty acid composition of liver microsomes. Introduction NSE to animals led to an increase in investigated structures some amount of unsaturated fatty acids, arachidonic partly, and the slight increase in liver levels of free cholesterol, that was considered as a protective process aimed to sealing damaged membranes [33].

The distribution of the structural analogue of NSE exogenous N-([9,10-3H]-palmitoyl) ethanolamine (NPE) in rat brain and changes in brain lipid composition under the influence of γ -irradiation (2 Gy) and the applicability of NPE as a protector and adaptogen were studied [34].

It was found that after oral administration of labeled NPE it accumulates in the hypothalamus, pituitary and adrenal glands of rats, at that brain accumulates 0.95 % of the administered label [35].

Two weeks after γ -irradiation in rat brain there were significant changes in the lipid composition. In particular, the content of palmitic acid in the brain and phospholipids content plasmalogenic form of phosphatidylholine increases, while the amount of free cholesterol and diacyl form of

знижується. Рівень 11-ОН-кортикостероїдів (11-ОКС) у крові опромінених щурів порівняно з контрольними тваринами знижувався. Введення NSE протягом 10 днів перед опроміненням запобігало перерозподілу діацильної та плазмалогенної форми фосфатидилхоліну та нормалізувало рівень 11-ОКС, а введення NSE протягом 14 днів після опромінення зумовлювало нормалізацію рівня вільного холестеролу мозку.

Таким чином, накопичення міченого NPE в мозку свідчить про проникнення цієї сполуки через гематоенцефалічний бар'єр, що передбачає певну роль насичених N-ацилетаноламінів у функціонуванні мозкових структур, зокрема в регуляції стресової відповіді організму гіпоталамо-гіпофізарно-адреновою системою.

Введення NSE опроміненим щурам виявляє адаптогенний ефект відносно змін у ліпідному складі мозку та рівні 11-ОКС спричинених впливом γ -опромінення та зумовлює модифікацію жирнокислотного складу фосфоліпідів [34]. Одноразове зовнішнє опромінення самок щурів у дозі 2,0 Гр викликало незначне зростання вмісту загального білка, значне падіння каталазної активності, порівняно з інтактними тваринами, підвищення активності супероксиддисмутази та значне зниження активності глутатіонпероксидази з підвищеним рівнем ТБК-активних продуктів. В опромінених самок щурів значно підвищувались рівні прогестерону, відбувались незначні зміни концентрації естрадіолу та більш ніж у 3 рази зростала концентрація 11-оксикортикостероїдів.

NSE в дозі 50,0 мг/кг маси тіла в опромінених самок відновлював каталазну активність до рівня в інтактних тварин, але тільки за умов застосування його після опромінення, суттєво не впливав на активність супероксиддисмутази і незалежно від застосування до чи після радіаційного впливу зумовлював зростання глутатіонпероксидазної активності в 2,7–3 рази. Під впливом NSE нормалізувались рівні прогестерону і 11-оксикортикостероїдів, інші показники не зазнавали суттєвих змін [36].

Встановлено, що введення NSE здатне гальмувати процеси пероксидного окислення ліпідів. Попереднє введення NSE 50 мг/кг протягом 7 днів щурам, тотально одноразово опроміненим в дозі 6 Гр, запобігає змінам активності основних ферментів антиоксидантного захисту (супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази) та підвищенню концентрації ТБК-активних продуктів у плазмі крові [37].

phosphatidylcholine reduced. The level of 11-OH corticosteroids (11-OCS) in the blood of exposed rats compared to control animals decreased. Consumption of NSE within 10 days prior to irradiation prevented redistribution of diacyl and plasmalogenic forms of phosphatidylcholine and normalized level of 11 OCS, and the introduction of NSE within 14 days after irradiation resulted in normalization of free cholesterol in the brain.

Thus, the accumulation of labeled NPE in the brain proves for the penetration of the compound through the blood-brain barrier, providing the role of saturated N-acylethanolamines in the functioning of brain structures, including the regulation of stress response in the body of the hypothalamic-pituitary-adrenal system.

Introduction of NSE to irradiated rats reveals adaptogenic effect regarding to changes in the lipid composition of the brain and 11 OCS levels induced by the influence of γ -exposure and leads to a modification of the fatty acid composition of phospholipids [34]. A single external irradiation of female rats at a dose of 2.0 Gy caused a slight increase of total protein, a significant drop of catalase activity compared to the intact animals, increase of superoxide dismutase activity and a significant decrease in activity of glutathionperoxidase with increased levels of TBA-active products. In the exposed female rats progesterone levels were increased significantly, minor changes of estradiol concentrations combined with more than 3-fold increased concentration of 11-oxicorticosteroids.

NSE at a dose of 50.0 mg/kg body weight in exposed females restored catalase activity to the levels in intact animals, but only in condition of application after irradiation, did not significantly affected the activity of superoxide dismutase and regardless of the application before or after radiation exposure predetermined 2,7–3 times growth of glutathionperoxidase activity. NSE induced normalization of levels of progesterone and 11-oxicorticosteroids, other indicators have not experienced significant changes [36].

The introduced NSE is able to inhibit lipid peroxidation processes. Introduction of NSE 50 mg/kg to rats 7 days before single total irradiation at a dose of 6 Gy, prevents major changes in the activity of antioxidant enzymes (superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase), and increasing concentrations of TBA-active products in plasma [37].

При зменшенні дози NSE до 10 мг/кг при тому ж режимі введення до та після одноразового тотально-го опромінення тварин в дозі 6,0 Гр зберігалися його радіозахисні властивості за показниками концентрації в плазмі крові ТБК-активних продуктів, нітрит-аніону та активністю каталази, хоча за показниками периферичної крові спостерігалось сповільнення відновних процесів. Виявлені також захисні властивості NSE при його введенні в дозі 10,0 мг/кг маси тварин до та після індукції емоційно-больового стресу.

Однак за умов введення NSE перед комбінованою дією іонізуючого випромінювання в дозі 6,0 Гр і стресу проявлялися радіосенсибілізуючі властивості препарату: збільшення концентрації ТБК-активних продуктів та вмісту нітрит-аніону [38].

Таким чином, при подальшому відпрацюванні доз і режимів застосування NSE може бути корисним як запобіжний препарат для пом'якшення інтенсивності радіаційних ушкоджень і лікування в ранньому періоді після опромінення, так і в якості радіосенсибілізуючого засобу під час променевої терапії злоякісних новоутворень, характерних для віддаленого періоду після радіаційного впливу.

Окрім використання в схемах променевого лікування, NSE може бути застосований як лікарський засіб у супроводжуючій протипухлинній терапії для гальмування росту неоплазми і для корекції токсичних проявів протипухлинної терапії цитостатичними препаратами [39].

Віддалений період після опромінення, як свідчать результати досліджень після аварії на Чорнобильській АЕС, характеризується розвитком не тільки онкологічної патології, але й широкого спектру соматичних захворювань, при яких можуть бути використані такі позитивні властивості NSE, як кардіопротекторні [14, 40–41], антидіабетичні [42–46], протизапальні [47], здатність пригнічувати алергічні реакції негайного і сповільненого типу [48–50], протівірусна активність [51].

В даний час NSE перебуває на етапі доклінічних досліджень. Можна сподіватися на перспективу його широкого застосування, в тому числі в радіаційній медицині.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Monohydroxylated fatty acid content in peripheral blood mononuclear cells and immune status of people at long times after the Chernobyl accident / A. Chumak, C. Thevenon, N. Gulaya [et al.] // *Radiat. Res.* – 2001. – Vol. 156, no. 5. – P. 476–487.

Decrease of the NSE dose to 10 mg/kg with the same application mode before and after a single total irradiation dose of 6.0 Gy maintained its radioprotective properties in animals according to the indexes of plasma concentrations of TBA-active products, nitrite anion and catalase activity, although by the indexes of peripheral blood slowing of recovery processes was observed. Protective properties of NSE at a dose of 10.0 mg / kg were revealed when applied before and after induction in animal emotionally-painful stress.

However, NSE administrated before combined influence of ionizing radiation at a dose of 6.0 Gy with stress manifested its radiosensitising properties by increasing the concentration of TBA-active products and nitrite anion content [38].

Thus, the future perfection of doses and modes of application allows NSE to be useful as a preventive agent for mitigating the intensity of radiation damage and treatment in the early period after exposure, and as a mean of radiosensitization during radiation therapy of malignant tumors characteristic for the late period after radiation exposure.

In addition to use in radiation treatment schemes, the NSE can be used as a pharmacologic agent in the accompanying anticancer therapy to inhibit the growth of neoplasms and correct toxic manifestations of cytotoxic drugs anticancer therapy [39].

Remote period after irradiation, according to the results of studies after the accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant, which is characterized by the development of not only oncological diseases, but also a wide range of somatic diseases, for treatment of which can be used such positive properties of NSE, as cardioprotective [14, 40–41] antidiabetic [42–46], anti-inflammatory [47], the ability to inhibit allergic reactions of immediate and delayed type [48–50], antiviral activity [51].

Currently the NSE is at the stage of pre-clinical studies of the drug development. We can hope for the future of its widespread use, including in radiation medicine.

REFERENCES

1. Chumak A, Thevenon C, Gulaya N, Guichardant M, Margitich V, Bazyka D, et al. Monohydroxylated fatty acid content in peripheral blood mononuclear cells and immune status of people at long times after the Chernobyl accident. *Radiat Res.* 2001;156(5):476-87.

2. Changes in lipid composition of neuroblastoma C1300 N18 cell during differentiation / N. M. Gulaya, G. L. Volkov, V. M. Klimashevsky [et al.] // *Neuroscience*. – 1989. – Vol. 30, no. 1. – P. 153–164.
3. Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress / A. C. Howlett, C. S. Breivogel, S. R. Childers [et al.] // *Neuropharmacology*. – 2004. – Vol. 47, Suppl 1. – P. 345–358.
4. Cannabinoid receptor localization in brain / M. Herkenham, A. B. Lynn, M. D. Little [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1990. – Vol. 87. – P. 1932–1936.
5. The peripheral cannabinoid receptor: adenylate cyclase inhibition and G protein coupling / M. Bayewitch, T. Avidor-Reiss, R. Levy [et al.] // *FEBS Lett.* – 1995. – Vol. 375, no. 1-2. – P. 143–147.
6. Хаспеков Л. Г. Эндогенная каннабиноидная система и ее защитная роль при ишемическом и цитотоксическом повреждении нейронов головного мозга / Л. Г. Хаспеков, М. Ю. Бобров // *Нейрохимия*. – 2006. – Т. 23, № 2. – С. 85–105.
7. Anandamide inhibits Chk2 and activates Chk1 leading to cell cycle arrest in human breast cancer cells / C. Laezza, S. Pisanti, E. Crescenzi, M. Bifulco // *FEBS Lett.* – 2006. – Vol. 580, no. 26. – P. 6076–6082.
8. Postsynaptic localization of CB2 cannabinoid receptors in the rat hippocampus / A. Brusco, P. Tagliaferro, T. Saez, E. S. Onaivi // *Synapse*. – 2008. – Vol. 62. – P. 944–949.
9. Evidence for bidirectional endocannabinoid transport across cells membranes / A. Chicca Marazzi J, Nicolussi S, Gertsch J. // *J. Biol. Chem.* – 2012. – Vol. 287(41). – P. 34660–34682.
10. Ultrastructural localization of neuronal brain CB2 cannabinoid receptors / A. Brusco, P. Tagliaferro, T. Saez, E. S. Onaivi // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2008. – Vol. – 1139. – P. 450–457.
11. Modulation of excitability, membrane currents and survival of cardiac myocytes by N-acylethanolamines / O. I. Voitychuk, V. S. Asmolikova, N. M. Gula [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2012. – Vol. 1821, No 9. – P. 1167–1176.
12. Вплив N-стеароїлетаноламіну на активність ензимів антиоксидантного захисту та вміст стабільних метаболітів NO в гонадах та плазмі крові щурів з початковими стадіями стрептозотозиндукованого цукрового діабету / Т. М. Горідько, Г. В. Косякова, А. Г. Бердишев [та ін.] // *Укр. біохім. журн.* – 2012. – Т. 84, № 3. – С. 37–44.
13. Косякова Г. В. Вплив N-стеароїлетаноламіну на NO-синтазний шлях утворення оксиду азоту та фосфоліпідний склад мембран еритроцитів щурів із стрептозотозинним діабетом / Г. В. Косякова, Н. М. Гула // *Укр. біохім. журн.* – 2007. – Т. 79, № 6. – С. 53–59.
14. Гула Н. М. Вплив N-стеароїлетаноламіну на NO-синтазний шлях генерації оксиду азоту в аорті та серці щурів із стрептозотозин-індукованим діабетом / Н. М. Гула, Г. В. Косякова, А. Г. Бердишев // *Укр. біохім. журн.* – 2007. – Т. 79, № 5. – С. 153–158.
15. Вплив N-стеароїлетаноламіну на рівень стабільних метаболітів NO та різних патологічних станів, що супроводжуються оксидативним стресом / Н. М. Гула, Г. В. Косякова, Н. Л. Кіндрок, Т. О. Хмель // *Укр. біохім. журн.* – 2005. – Т. 77, № 3. – С. 113–119.
16. Особливості перетворення L-аргініну за окисним (NO-синтазним) шляхом в еритроцитах хворих на природжені вади серця, що усклад-
2. Gulaya NM, Volkov GL, Klimashevsky VM, Govseeva NN, Melnik AA. Changes in lipid composition of neuroblastoma C1300 N18 cell during differentiation. *Neuroscience*. 1989;30(1):153-64.
3. Howlett AC, Breivogel CS, Childers SR, Deadwyler SA, Hampson RE, Porrino LJ. Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. *Neuropharmacology*. 2004;47 Suppl 1:345-58.
4. Herkenham M, Lynn AB, Little MD, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, Rice KC Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;87:1932-6.
5. Bayewitch M, Avidor-Reiss T, Levy R, Barg J, Mechoulam R, Vogel Z. The peripheral cannabinoid receptor: adenylate cyclase inhibition and G protein coupling. *FEBS Lett*. 1995 Nov 13;375(1-2):143-7.
6. Khaspekov LG, Bobrov MYu. [The endogenous cannabinoid system and its protective role in ischemic damage and cytotoxic brain neurons]. *Neurochemistry (Moscow)*. 2006;23(2):85-105.
7. Laezza C, Pisanti S, Crescenzi E, Bifulco M. Anandamide inhibits Chk2 and activates Chk1 leading to cell cycle arrest in human breast cancer cells. *FEBS Lett*. 2006;580(26):6076-82.
8. Brusco A, Tagliaferro P, Saez T, Onaivi ES. Postsynaptic localization of CB2 cannabinoid receptors in the rat hippocampus. *Synapse*. 2008;62(12):944-9. doi: 10.1002/syn.20569.
9. Chicca A, Marazzi J, Nicolussi S, Gertsch J. Evidence for bidirectional endocannabinoid transport across cells membranes. *J Biol Chem*. 2012;287(41):34660-82. doi: 10.1074/jbc.M112.373241.
10. Brusco A, Tagliaferro P, Saez T, Onaivi ES. Ultrastructural localization of neuronal brain CB2 cannabinoid receptors. *Ann NY Acad Sci*. 2008;1139:450-7. doi: 10.1196/annals.1432.037.
11. Voitychuk OI, Asmolikova VS, Gula NM, Sotkis GV, Galadari S, Howarth FC, et al. Modulation of excitability, membrane currents and survival of cardiac myocytes by N-acylethanolamines. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Sep;1821(9):1167-76. doi: 10.1016/j.bbailip.2012.05.003.
12. Goridko TM, Kosyakova GV, Berdyshev AG, Bazylyanska VR, Margitich VM, Gula NM. [The influence of N-stearoylethanolamine on the activity of antioxidant enzymes and on the level of stable NO metabolites in the rat testes and blood plasma at the early stages of streptozotocine induced diabetes]. *Ukr Biokhim Zh*. 2012;84(3):37-44. Ukrainian.
13. Kosiakova GV, Gulaya NM. [The N-stearoylethanolamine effect on the NO-synthase way of nitrogen oxide formation and phospholipid composition of erythrocyte membranes in rats with streptozotocine diabetes]. *Ukr Biokhim Zh*. 2007;79(6):53-9. Ukrainian.
14. Gula NM, Kosyakova GV, Berdyshev AG. [The effects of N-stearoylethanolamine on the NO-synthase way of NO generation in the aorta and heart of streptozotocin-induced diabetic rats]. *Ukr Biokhim Zh*. 2007;79(5):153-8. Ukrainian.
15. Gula NM, Kosyakova GV, Kindruk NL, Khmel TO. [The influence of N-stearoylethanolamine at the level of stable NO metabolites under different pathological conditions which are accompanied by oxidative stress]. *Ukr Biokhim Zh*. 2005;77(3):113-9. Ukrainian.

- нені легеневою гіпертензією / М. Ф. Зінковський, Н. М. Гула, О. М. Довгань, Г. В. Косякова // Серцево-судинна хірургія. – 2004. – Вип. 12. – С. 110–113.
17. Ультраструктура тромбоцитів и дисфункція NO-системи у больных с ревматоидным артритом / В. П. Коваленко, А. С. Гавриш, Н. М. Гулая, О. В. Сергиенко [та ін.] // Український медичний часопис. – 2001. – № 3(21). – С. 129–132.
18. The Endocannabinoid System: Pivotal Orchestrator of Obesity and Metabolic Disease / W. Mazier, N. Saucisse, B. Gatta-Cherifi, D. Cota // Trends Endocrinol. Metab. – 2015. – Vol. 26(10). – P. 524–537.
19. The evolving role of the endocannabinoid system in gynaecological cancer / T. Ayakannu, A. H. Taylor, J. M. Willets, J. C. Konje // Hum. Reprod. Update. – 2015. – Vol. 21(4). – P. 517–535.
20. The endocannabinoid system and sex steroid hormone-dependent cancers [Electronic resource] / T. Ayakannu, A. H. Taylor, T. H. Marczylo [et al.] // Int. J. Endocrinol. – 2013. – Vol. 2013. – Art. ID 259676. – Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/259676>
21. Marion-Letellier R. Polyunsaturated fatty acids and inflammation / R. Marion-Letellier, G. Savoye, S. Ghosh // IUBMB Life. – 2015. – Vol. 67, Iss. 9. – P. 659–736.
22. Regulation of inflammation by cannabinoids, the endocannabinoids 2-arachidonoyl-glycerol and arachidonoyl-ethanolamide, and their metabolites / C. Turcotte, F. Chouinard, J. S. Lefebvre, N. Flamand // J. Leukoc. Biol. – 2015. – Vol. 97(6). – P. 1049–1070.
23. Schmid H. H. Cannabinoid receptor-inactive N-acylethanolamines and other fatty acid amides: metabolism and function / H. H. Schmid, E. V. Berdyshev // Prostaglandins. Leukot. Essent. Fatty. Acids. – 2002. – Vol. 66(2–3). – P. 363–376.
24. Влияние N-пальмитоилэтаноламина на энергозависимый транспорт Ca²⁺ во внутриклеточных структурах миомеритрии и их фосфолипидный состав / Н. М. Гулая, Л. Г. Бабич, С. Г. Шлыков [и др.] // Укр. біохім. журн. – 1997. – Т. 69, № 5-6. – С. 75–84.
25. Parinandi N. L. Effects of long-chain N-acylethanolamines on lipid peroxidation in cardiac mitochondria / N. L. Parinandi, H. H. Schmid // FEBS Lett. – 1988. – Vol. 237, no. 1-2. – P. 49–52.
26. Long-chain N-acylethanolamines inhibit lipid peroxidation in rat liver mitochondria under acute hypoxic hypoxia / N. M. Gulaya, A. I. Kuzmenko, V. M. Margitich [et al.] // Chem. Phys. Lipids. – 1998. – Vol. 97. – P. 49–54.
27. Antiinflammatory action of endocannabinoid palmitoylethanolamide and the synthetic cannabinoid nabilone in a model of acute inflammation in the rat / S. Conti, B. Costa, M. Colleoni [et al.] // Br. J. Pharmacol. – 2002. – Vol. 135, no. 1. – P. 181–187.
28. N-stearoylethanolamine suppresses the pro-inflammatory cytokines production by inhibition of NF- κ B translocation [Electronic resource] / A. G. Berdyshev, H. V. Kosiakova, O. V. Onopchenko [et al.] // Prostaglandins Other Lipid Mediat. – 2015. – Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2015.05.001>.
29. Вплив N-стеароїлетаноламіну на рівень 11-оксикортикостероїдів і цитокінів IL-1 β , IL-6 та TNF α у щурів за неспецифічного запалення при термічному опіку шкіри / О. Д. Жуков, А. Г. Бердишев, Г. В. Косякова [та ін.] // Укр. біохім. журн. – 2014. – Т. 86, № 3. – С. 88–97.
16. Zin'kovskiy MF, Gula NM, Dovhan OM, Kosyakova GV. [Features of converting L-arginine by oxidative (NO-synthase) way in red blood cells by patients with congenital heart defects that complicated pulmonary hypertension]. Cardiovascular Surgery. 2004;(12);110-3. Ukrainian.
17. Kovalenko VP, Havrysh AS, Gula NM, Sergiienko OV, Klubova AF, Kindzerskaia OL, et al. [Ultrastructure platelet and NO-system dysfunction in patients with rheumatoid arthritis]. Ukrainskyi medychnyi chasopys. 2001;3(21);129-32. Russian.
18. Mazier W, Saucisse N, Gatta-Cherifi B, Cota D. The endocannabinoid system: pivotal orchestrator of obesity and metabolic disease. Trends Endocrinol Metab. 2015;26(10):524-537.
19. Ayakannu T, Taylor AH, Willets JM, Konje JC. The evolving role of the endocannabinoid system in gynaecological cancer. Hum Reprod Update. 2015;21(4):517-35.
20. Ayakannu T, Taylor AH, Marczylo TH, Willets JM, Konje JC. The endocannabinoid system and sex steroid hormone-dependent cancers. Int J Endocrinol [Internet]. 2013 Nov;2013:259676[about 14 p.]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/259676>
21. Marion-Letellier R, Savoye G, Ghosh S. Polyunsaturated fatty acids and inflammation. IUBMB Life. 2015 Sep;67(9):659-67. doi: 10.1002/iub.1428.
22. Turcotte C, Chouinard F, Lefebvre JS, Flamand N. Regulation of inflammation by cannabinoids, the endocannabinoids 2-arachidonoyl-glycerol and arachidonoyl-ethanolamide, and their metabolites. J Leukoc Biol. 2015;97(6):1049-70.
23. Schmid HH, Berdyshev EV. Cannabinoid receptor-inactive N-acylethanolamines and other fatty acid amides: metabolism and function. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2002;66(2-3):363-76.
24. Gula NM, Babych LG, Shlykov SG, Margitych VM, Govseeva NN, Klimashevsky VM, Kosterin SA. [The effect of N-palmitoyl on energy-dependent Ca²⁺ + transport in myometrial intracellular structures and phospholipid composition]. Ukr Biokhim Zh. 1997;69(5-6):75-84. Russian.
25. Parinandi NL, Schmid HH. Effects of long-chain N-acylethanolamines on lipid peroxidation in cardiac mitochondria. FEBS Lett. 1988;237(1-2):49-52.
26. Gulaya NM, Kuzmenko AI, Margitich VM, Govseeva NM, Melnichuk SD, Goridko TM, Zhukov AD. Long-chain N-acylethanolamines inhibit lipid peroxidation in rat liver mitochondria under acute hypoxic hypoxia. Chem Phys Lipids. 1998;97:49-54.
27. Conti S, Costa B, Colleoni M, Parolaro D, Giagnoni G. Antiinflammatory action of endocannabinoid palmitoylethanolamide and the synthetic cannabinoid nabilone in a model of acute inflammation in the rat. Br J Pharmacol. 2002;135(1):181-7.
28. Berdyshev AG, Kosiakova HV, Onopchenko OV, Panchuk RR, Stoika RS, Hula NM. N-stearoylethanolamine suppresses the pro-inflammatory cytokines production by inhibition of NF- κ B translocation. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2015 May 18. pii: S1098-8823(15)00053-2. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2015.05.001.

30. Effect of N-stearoylethanolamine on free amino acid levels in rat plasma and liver with burn / A. G. Berdyshev, N. M. Gulaya, A. A. Chumak, N. L. Kindruk // *Biochemistry (Moscow) Suppl. Series B. Biomedical Chemistry*. – 2011. – Vol. 5, No. 1. – P. 44–50.
31. N-ацилетаноламіни – новий клас природних адренотропних модуляторів / О. Д. Жуков, М. В. Артамонов, В. М. Клімашевський [та ін.] // *Укр. біохім. журн.* – 2000. – Т. 72, № 2. – С. 24–27.
32. Імуномодулюючий вплив N-стеароїлетаноламіну в опромінених щурів / Н. Л. Кіндрук, М. В. Артамонов, Н. М. Гула, А. А. Чумак // *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології*. – 2002. – Вип. 2, № 41. – С. 33–39.
33. Вплив N-стеароїлетаноламіну на ліпідні компоненти мікросом печінки та серця за дії на щурів іонізуючого випромінювання / М. В. Артамонов, О. Д. Жуков, Т. М. Горідько [та ін.] // *Укр. біохім. журн.* – 2003. – Т. 75, № 4. – С. 81–90.
34. Incorporation of labelled N-acylethanolamine (NAE) into rat brain regions in vivo and adaptive properties of saturated NAE under x-ray irradiation / M. Artamonov, O. Zhukov, I. Shuba [та ін.] // *Укр. біохім. журн.* – 2005. – Т. 77, № 6. – P. 51–62.
35. Жуков О. Д. Розподіл N-(/1-14C/-пальмітоїл) етаноламіну в тканинах щурів / О. Д. Жуков // *Укр. біохім. журн.* – 1999. – Т. 71, № 4. – С. 124–125.
36. Effects of N-stearoylethanolamin in irradiated female rats / A. Berdyshev, T. Khmel, G. Kosyakova [et al.] // *Abstract 14th International Congress of Radiation Research “The Chernobyl impact on health and environment – a quarter century later”*. Satellite symposium, September 2-3, 2011, Kyiv. – Kyiv : [s. n.], 2011. – P. 23.
37. Ефекти N-стеароїлетаноламіну на систему антиоксидантного захисту в опромінених щурів / Т. М. Горідько, Є. А. Гудзь, А. А. Чумак [та ін.] // *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. – 2011. – Вип. 16. – С. 284–291.
38. Експериментальне дослідження радіомодифікуючих властивостей N-стеароїлетаноламіну за умов комбінованої дії іонізуючого випромінювання і стресу / Л. П. Дерев'янка, М. В. Шелковський, В. В. Талько [та ін.] // *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. – 2013. – Вип. 18. – С. 322–329.
39. Органоспецифічні антиоксидантні ефекти N-стеароїлетаноламіну в самців мишей з карциномою Льюїса в умовах інтоксикації доксорубіцином / Є. А. Гудзь, Н. М. Гула, Т. М. Горідько [та ін.] // *Укр. біохім. журн.* – 2013. – Т. 85, № 2. – С. 33–39.
40. Ліпідний склад і скорочувальна активність ізольованого серця щурів за постішемичної реперфузії та за умов впливу насичених довголанцюжкових N-ацилетаноламінів / В. В. Фролькіс, М. В. Артамонов, О. Д. Жуков [та ін.] // *Укр. біохім. журн.* – 2000. – Т. 72, № 1. – С. 56–63.
41. Захисний вплив N-пальмітоїлетаноламінів у розвиток експериментальної ішемії серця щурів, що викликана вазопресиноном / Н. М. Гула, В. М. Маргітч, Т. М. Горідько [та ін.] // *Журн. АМН України*. – 1996. – Т. 22, № 4. – С. 712–721.
42. N-stearoylethanolamine restores pancreas lipid composition in obesity-induced insulin resistant rats / O. V. Onopchenko, G. V. Kosiakova, M. Oz [et al.] // *Lipids*. – 2015. – Vol. 50, no. 1. – P. 13–21.
29. Zhukov OD, Berdyshev AG, Kosiakova HV, Klimashevsky VM, Goridko TM, Mehed OF, Gula NM. [N-stearoylethanolamine effect on the level of 11-hydroxy-corticosteroids, cytokines IL-1 β , IL-6 and TNF α in rats with nonspecific inflammation caused by thermal burn of skin]. *Ukr Biokhim Zh.* 2014;86(3):88-97. Ukrainian.
30. Berdyshev AG, Gulaya NM, Chumak AA, Kindruk NL. Effect of N-stearoylethanolamine on free amino acid levels in rat plasma and liver with burn. *Biochemistry (Moscow) Suppl. Series B Biomedical Chemistry*. 2011;5(1):44-50.
31. Zhukov OD, Artamonov MV, Klimashevsky VM, Govseeva NN, Marhitych VM, Gula NM. [N-acylethanolamines - a new class of natural adrenotropnyh modulators]. *Ukr Biokhim Zh.* 2000;72(2):24-27. Ukrainian.
32. Kindruk NL, Artamonov MV, Gula NM, Chumak AA. [Immunomodulating effect of N-stearoylethanolamine in irradiated rats]. *Problems of ecological and medical genetics and clinical immunology*. 2002;2(41):33-9. Ukrainian.
33. Artamonov MV, Zhukov OD, Goridko TM, Klimashevsky VM, Marzeniuk OP, Gula NM. [N-stearoylethanolamine effects on lipid components of microsomas of liver and heart in rats under the influence of ionizing radiation]. *Ukr Biokhim Zh.* 2003;75(4):81-90. Ukrainian.
34. Artamonov M, Zhukov O, Shuba I, Storozhuk L, Khmel T, Klimashevsky V, Mikosha A, Gula N. Incorporation of labelled N-acylethanolamine (NAE) into rat brain regions in vivo and adaptive properties of saturated NAE under x-ray irradiation. *Ukr Biokhim Zh.* 2005;77(6):51-62.
35. Zhukov OD. [Distribution of N - (/ 1-14C / -palmitoyl) ethanolamine in rat tissues]. *Ukr Biokhim Zh.* 1999;71(4):124-5. Ukrainian.
36. Berdyshev A, Khmel T, Kosyakova G, Gorid'ko T, Talko V, Chumak A, Gula N. Effects of N-stearoylethanolamin in irradiated female rats. In: *Abstract 14th International Congress of Radiation Research “The Chernobyl impact on health and environment - a quarter century later”*. Satellite symposium; 2011 Sept 2-3; Kyiv, Ukraine. Kyiv; 2011. p. 23
37. Gorid'ko TM, Gudz EA, Chumak AA, Berdyshev AG, Kosiakova GV. [N-stearoylethanolamine effects in the antioxidant protection of irradiated rats]. *Probl Radiac Med Radiobiol.* 2011;16:284-91. Ukrainian.
38. Derevianko LP, Shelkovsky MV, Tal'ko W, Atamaniuk NP, Frolova NO, Kosyakova GV, et al. [Experimental study of radiomodifying properties of N-stearoylethanolamine under a combined impact of ionizing radiation and stress]. *Probl Radiac Med Radiobiol.* 2013;18:322-9. Ukrainian.
39. Gudz IaA, Gula NM, Gorid'ko TM, Bashta YuM, Voyeikov AI, Berdyshev AG, et al. [Antitoxic and antioxidant effects of N-stearoylethanolamin in the content of nanocomposite complex with doxorubicin in organs of mice with Lewis carcinoma]. *Ukr Biokhim Zh.* 2013;85(2):97-104. Ukrainian.
40. Frolkis W, Artamonov MV, Zhukov OD, Klimashevsky VM, Marhitych VM, Gula NM. [Lipid composition and contractile activity of isolated rat heart under post-ischemic reperfusion injury and

43. Вплив N-стеароїлетаноламіну на ліпідний склад плазми крові щурів з експериментальною інсулінорезистентністю / О. В. Онопченко, Г. В. Косякова, В. М. Клімашевський, Н. М. Гула // Укр. біохім. журн. – 2015. – Т. 87, № 1. – С. 23–29.
44. Вплив N-стеароїлетаноламіну на фосfolіпідний склад печінки щурів з інсулінорезистентністю, спричиненою аліментарним ожирінням / О. В. Онопченко, Г. В. Косякова, Т. М. Горідько [та ін.] // Укр. біохім. журн. – 2014. – Т. 86, № 1. – С. 101–110.
45. The effect of N-stearoylethanolamine on cholesterol content, fatty acid composition and protein carbonylation level in rats with alimentary obesity-induced insulin resistance / O. V. Onopchenko, G. V. Kosiakova, E. F. Meged' [et al.] // Ukr. Biokhim. Zh. – 2014. – Vol. 86, № 6. – P. 119–128.
46. Вплив N-стеароїлетаноламіну на активність ензимів антиоксидантного захисту, вміст продуктів ПОЛ і нітрит-аніона в плазмі крові та печінці щурів з індукованою інсулінорезистентністю / О. В. Онопченко, Г. В. Косякова, Т. М. Горідько [та ін.] // Укр. біохім. журн. – 2013. – Т. 85, № 5. – С. 88–96.
47. Протизапальний ефект N-стеароїлетаноламіну на експериментальну опікову травму у щурів / Н. М. Гула, А. А. Чумак, А. Г. Бердишев [та ін.] // Укр. біохім. журн. – 2009. – Т. 81, № 2. – С. 107–116.
48. Вплив N-стеароїлетаноламіну на реакцію гіперчутливості сповільненого типу / Н. М. Гула, А. А. Чумак, О. Ф. Мегедь [та ін.] // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2005. – Вип. 1(64). – С. 71–76.
49. Імуносупресивні властивості N-стеароїлетаноламіну – стабільної сполуки з канабіміметичною дією / Н. М. Гула, А. А. Чумак, О. Ф. Мегедь [та ін.] // Укр. біохім. журн. – 2008. – Т. 80, № 1. – С. 57–67.
50. Кардиопротекторный эффект N-стеароилэтанолamina при анафилактическом шоке у морских свинок / Н. М. Гулая, А. Г. Бердышев, А. А. Чумак [та ін.] // Биомедицинская химия. – 2009. – Т. 55, вып. 6. – С. 743–749.
51. Протигрипозний ефект N-стеароїлетаноламіну / Н. М. Гула, А. А. Чумак, С. Л. Рибалко [и др.] // Журн. НАМН України. – 2014. – Т. 20, № 4. – С. 393–401.
- exposure conditions for long-chain saturated N-acyl-ethanolamines]. Ukr Biokhim Zh. 2000;72(1):56-63. Ukrainian.
41. Gula NM, Marhitych VM, Goridko TM, Govseeva NM, Puhach BV, Klimashevsky VM, Frolkis W. [Protective effect of N-palmitoy-letanolamin in the development of experimental cardiac ischemia rats caused vasopressin]. Zhurnal Akademii Medychnykh Nauk Ukrainy. 1996;22(4):712-21. Ukrainian.
42. Onopchenko O.V., Kosiakova G.V., Oz M., Klimashevsky V.M., Gula N.M. N-Stearoylethanolamine restores pancreas lipid composition in obesity-induced insulin resistant rats. Lipids. 2015;50(1):13-21.
43. Onopchenko OV, Kosiakova GV, Klimashevsky VM, Gula NM. [The effect of N-stearoylethanolamine on plasma lipid composition in rats with experimental insulin resistance]. Ukr Biokhim Zh. 2015;87(1):23-9. Ukrainian.
44. Onopchenko OV, Kosiakova GV, Goridko TM, Klimashevsky VM, Gula NM. [The effect of N-stearoylethanolamine on liver phospholipid composition in rats with insulin resistance caused by alimentary obesity]. Ukr Biokhim Zh. 2014;86(1):101-10. Ukrainian.
45. Onopchenko OV, Kosiakova GV, Meged EF, Klimashevsky VM, Hula NM. The effect of N-stearoylethanolamine on cholesterol content, fatty acid composition and protein carbonylation level in rats with alimentary obesity-induced insulin resistance. Ukr. Biokhim. Zh. 2014;86(6):119-28.
46. Onopchenko OV, Kosiakova GV, Goridko TM, Berdyshev AG, Meged OF, Hula N. M. [The effect of N-stearoylethanolamine on the activity of antioxidant enzymes, content of lipid peroxidation products and nitric oxide in the blood plasma and liver of rats with induced insulin resistance]. Ukr Biokhim Zh. -2013;85(5):88-96. Ukrainian.
47. Gula NM, Chumak AA, Berdyshev AG, Meged' EF, Goridko TM, Kindruk NL, et al. [Anti-inflammatory effects of N-stearoylethanolamine on experimental burn wound in rats]. Ukr Biokhim Zh. 2009;81(2):107-16. Ukrainian.
48. Gula NM, Chumak AA, Meged' EF, Kindruk NL, Zhukov OD. [The effect of N-stearoylethanolamine on delayed type hypersensitivity reaction]. Problems of ecological and medical genetics and clinical immunology. 2005;1(64):71-6. Ukrainian.
49. Gula NM, Chumak AA, Meged' EF, Gorid'ko TM, Kindruk NL, Berdyshev AG. [Immunosuppressive properties of N-stearoylethanolamine a stable compound with cannabimimetic properties characteristics]. Ukr Biokhim Zh. 2008;80(1):57-67. Ukrainian.
50. Gula NM, Berdyshev AG, Chumak AA, Meged' EF, Kindruk NL, Gorid'ko TM. [Cardioprotective effect of N-stearoylethanolamine under the anaphylactic shok in guinea pigs]. Biomeditsinskaya khimia. 2009;6:743-9. Russian.
51. Gula NM, Chumak AA, Rybalko SL, Diadiun ST, Asmolkova VS, Berdyshev AG, et al. [Anti-influenza effect of N-stearoylethanolamine]. Zhurnal Natsionalnoi Akademii Medychnykh Nauk Ukrainy. 2014;20(4):393-401. Ukrainian.