



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **130232** (13) **C2**
(51) МПК (2025.01)

A61K 31/164 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 9/00

A61P 3/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2022 04578**

(22) Дата подання заявки: **05.12.2022**

(24) Дата, з якої є чинними
права інтелектуальної
власності: **25.12.2025**

(41) Публікація відомостей
про заявку: **05.06.2024, Бюл.№ 23**

(46) Публікація відомостей
про державну
реєстрацію: **24.12.2025, Бюл.№ 52**

(72) Винахідник(и):

**Гула Надія Максимівна (UA),
Косякова Галина Василівна (UA),
Горідько Тетяна Миколаївна (UA),
Бердишев Андрій Геннадійович (UA),
Мегедь Олена Федорівна (UA),
Клімашевський Віталій Мар'янович (UA),
Квітницька-Рижова Тетяна Юріївна (UA),
Михальський Сергій Анатолійович (UA),
Луговський Сергій Павлович (UA)**

(73) Володілець (володільці):

**ІНСТИТУТ БІОХІМІЇ ІМ. О.В. ПАЛЛАДИНА
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК
УКРАЇНИ,**

вул. Леонтовича, 9, м. Київ, 01054 (UA)

(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:

UA 122252 C2, 12.10.2020

UA 121595 C2, 25.06.2020

UA 85523 C2, 26.01.2009

UA 77182 C2, 15.11.2006

**OKSANA TKACHENKO et al. The effect of N-
stearoylethanolamine on the adipocyte fatty
acid composition of different age rats with
obesity-induced insulin resistance.
Biochemistry, Genetics and Molecular Biology.
2020. P. 10-23**

**O. V. ONOPCHENKO et al. The effect of N-
stearoylethanolamine on cholesterol content,
fatty acid composition and protein
carbonylation level in rats with alimentary
obesity-induced insulin resistance. Ukr.
Biochem. J. 2014. Vol. 86. No. 6. P. 119-128**

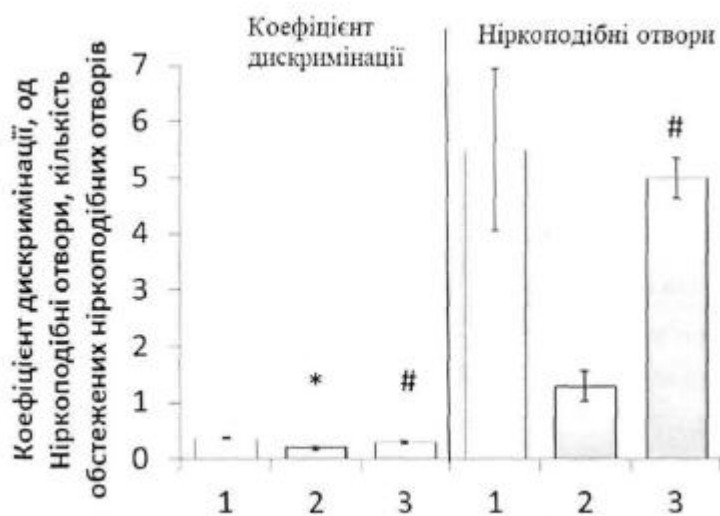
(54) GERIATRICHNYI ZASIB Z KOMPLEKSONOJU DIJU DLYA POKRASHCHENNYA YAKOSTI ZHITTYA V POXILOMU VICI

(57) Реферат:

Винахід належить до біології, фармакології, медицини та ветеринарії, конкретно до геріатрії, а саме до засобів з комплексною геріатричною дією для лікування/коригування й профілактики ряду патологічних станів та покращення якості життя в похилому віці. Засіб містить N-стеароїлетаноламін (NSE), який проявляє ряд лікувальних/коригувальних та профілактичних ефектів на старий організм, а саме: сприяє нормалізації когнітивних функцій; модулює низку біохімічних показників - сприяє нейтралізації токсичного впливу вільних радикалів, зниженню рівня маркерів запалення, нормалізації ліпідного обміну, відновленню

UA 130232 C2

фосфоліпідного профілю тканин серця та структур головного мозку; сприяє зменшенню вікових змін в тканинах серця та головного мозку.



Фіг. 1

Винахід належить до біології, фармакології, медицини та ветеринарії, конкретно до геріатрії, а саме до засобів з комплексною геропротекторною дією для коригування й профілактики ряду патологічних станів та покращення якості життя в похилому віці.

Старіння - природний незворотній процес, що супроводжується негативними змінами в організмі на всіх рівнях життєдіяльності - молекулярно-генетичному, клітинному, регуляторному. Існують численні фактори та захворювання, що значно прискорюють цей процес. Це, насамперед, кардіоваскулярні захворювання, рак, цукровий діабет, хронічний стрес, хронічні запальні процеси, когнітивні розлади, деменція, нейродегенерація тощо, які істотно погіршують якість життя осіб похилого віку.

На сьогодні відомо понад двісті сполук та препаратів-геропротекторів, які сповільнюють процес старіння організму, зміцнюючи його імунітет, поліпшуючи метаболізм, підвищуючи стресостійкість та компенсаторні можливості, знижуючи ризик виникнення вікових хвороб, та застосовуються для полегшення патологічних станів впродовж передчасного старіння, а саме: антиоксиданти, гіполіпідемічні засоби, сенолітики, адаптогени, регулятори сигнальних шляхів і метаболізму та інші. Їхні різні види мають профілактичну дію і можуть застосовуватись як молодими, так і літніми людьми [1].

Відомо, що для лікування та профілактики найбільш розповсюджених кардіоваскулярних вікових захворювань натеper найчастіше застосовують гіполіпідемічні лікарські препарати (стати́ни, фібрати, секвестранти жовчних кислот та ангіопротектори), механізм дії яких спрямовано на різні ланки патогенезу. Але, не зважаючи на відносну ефективність застосування цих лікарських засобів, всі вони мають ряд протипоказань та побічні дії, що обмежують їх використання особами похилого віку, зокрема розлади функціонування органів травлення, алергічні реакції. Так на тлі монотерапії статинами (аторвастин, симвастатин, ловастатин), а також в комбінації їх із фібратами (фенофібрат, трайкор) найнебезпечнішим побічним ефектом для літніх людей є рабдоміоліз. Існують застереження щодо доцільності прийому статинів літнім особам у віці після 70-ти років. Застосування фібратів збільшує ризики розвитку панкреатиту, емболії легеневої артерії, тромбозу глибоких вен. Прийом секвестрантів жовчних кислот (коlestирамін, коlestипол) викликає підвищену втомлюваність, свербіння шкіри, гіпергідроз, втрату апетиту [2-4].

Відомо, що ангіопротектори (кверцетин, корвітол, тіоцетам, емоксил та інші) завдяки своїм антиоксидантним, антизапальним, мембраностабілізуючим властивостям знижують проникність капілярів. Але їх прийом також може супроводжуватись побічними реакціями з боку нервової, імунної та серцево-судинної систем, а саме: запаморочення, головний біль, тремор, шум у вухах, парестезія кінцівок, алергічні реакції, тахікардія, біль за грудиною, задишка [5, 6].

Відомо, що істотним ускладненням якості життя літніх людей є вікові порушення когнітивних функцій, що може бути ознакою нейродегенеративних захворювань. Для полегшення патофізіологічних та біохімічних порушень в нервовій клітині застосовують нейропротектори - засоби, що захищають, покращують та адаптують структури головного мозку впродовж впливу різних негативних факторів. Серед них виділяють групу ноотропів, до яких, у першу чергу, відносять пірацетам та його гомологи, ніцерголін, вінпоцетін, нимодипін, трентал, фезам, рилутек, оксирол та інші. Найбільш важливим проявом дії цих засобів є - активація інтелектуальних та мнестичних функцій. Вони стимулюють передачу збудження в центральних нейронах, полегшують передачу інформації між півкулями головного мозку, покращують енергетичні процеси та кровопостачання мозку. Ноотропні засоби широко застосовують у геріатричній практиці, коли вікові зміни діяльності мозку створюють основу для подальшого розвитку певного захворювання. Але їх застосування має низку побічних ефектів щодо серцево-судинної та центральної нервової систем — різке зниження артеріального тиску, брадикардія або тахікардія, тремор, головний біль, підвищена збудливість або депресія, сонливість, розлади з боку шлунково-кишкового тракту, алергічні реакції тощо [7, 8].

Відомо, що застосування літніми людьми протидіабетичних засобів, зокрема "Метформіну (Глюкофаж)", запобігає таким ускладненням цукрового діабету як нейрозапалення та розвиток порушень когнітивних функцій. Окрім гіпоглікемічного ефекту Метформін пригнічує синтез прозапальних цитокінів, знижує активність ацетилхолінестерази, гальмує утворення пероксинітриду, пригнічує розвиток та прогресування хвороби Альцгеймера, знижує частоту деменції та покращує пізнавальні функції літніх людей, хворих на діабет. Проте цей засіб протипоказаний за гострого метаболічного ацидозу, ниркової, печінкової та серцевої недостатності, захворюваннях, що можуть призвести до розвитку гіпоксії тканин, за підвищеної чутливості до діючої речовини. Недоліком його застосування є наявність побічних ефектів - нудота, блювання, діарея, болі в животі, порушення смаку, відсутність апетиту, шкірні реакції, що включають еритему, свербіж, кропив'янку, порушення показників функції печінки [9].

Найближчим аналогом засобу, що заявляється є лікарський засіб Венокор. Для препарату Венокор (етилметилгідроксипіридин сукцинат) заявлено багато терапевтичних ефектів: нейро- та кардіопротекторні, ноотропний, антиоксидантний, антигіпоксичний, протисудомний та інші, що дозволяє застосування його для лікування та профілактики патологічних станів нервової і

серцево-судинної систем у людей похилого віку. Однак існують протипоказання щодо застосування Венокору — порушення функцій печінки та нирок. Окрім того, його застосування може супроводжуватись тахікардією, підвищенням або зниженням артеріального тиску, головним болем, порушенням координації руху, нудотою, алергією [10].

В основу винаходу, що заявляється, поставлена задача створення нового ефективного та

безпечного засобу з вираженою комплексною геропротекторною дією, а саме: нейтралізацією токсичного впливу вільних радикалів, нормалізацією метаболічних процесів при порушенні функцій серцево-судинної та нервової систем у процесі старіння організму.

Задачу вирішують шляхом використання N-стеароїлетаноламіну (NSE) як ефективного і безпечного засобу з комплексною терапевтичною дією для коригування та профілактики патологічних станів у процесі старіння організму, який має мембранопротекторну, антиоксидантну, адаптогенну, антиалергійну, антизапальну, антиамнестичну, антистресову, протівірусну дію, має гіпоглікемічні та ангіопротекторні властивості, не зв'язується з канабіноїдними рецепторами, не спричиняє розвитку звикання та залежності, є нетоксичною речовиною в діапазоні концентрацій, що застосовуються, без побічної дії на організм у разі його застосування [11-21].

NSE - етаноламід стеаринової кислоти, кристалічна речовина білого кольору з брутто-формулою - $C_{20}H_{41}NO_2$, масна на дотик, без специфічного запаху та смаку, розчинна в неполярних розчинниках і нерозчинна у воді, фізично та хімічно стійка в зовнішньому і внутрішньому середовищах, не виділяє токсичних речовин і не створює вибухонебезпечних сумішей, молекулярна маса 327,545, щільність $0,9 \pm 0,1$ г/см³, температура займання $247,7 \pm 24,0$ °C, температура кипіння $486,0 \pm 28,0$ °C при 760 мм рт. ст.; входить до складу біологічних мембран клітин [22, 23].

Ефективність геріартричної дії засобу, що заявляється, його кардіо-, нейропротекторні та інші ефекти підтверджуються визначенням ряду фізіологічних, біохімічних та морфологічних параметрів у молодих та старих щурів, а саме:

- стан пам'яті та когнітивні здібності - за результатами поведінкових тестів "Розпізнавання нового об'єкту" та "Відкрите поле";

- інтенсивність оксидативно/нітрозативного стресу, антиоксидантний потенціал та рівень запальних процесів - за вмістом продуктів, що реагують із тіобарбітуровою кислотою (ТБК-активних продуктів), нітрит аніону, прозапальних цитокінів та активності ензимів антиоксидантного захисту в крові;

- ліпідний обмін - за ліпопротеїновим профілем, вмістом триацилгліцеролів у крові та вільного холестеролу в тканинах головного мозку;

- фосфоліпідний профіль тканин серця та мозку - за вмістом індивідуальних фосфоліпідів та за співвідношенням їх діацильної та плазмалогенної форм;

- стан холінергічної нейромедіаторної системи організму - за активністю ацетилхолінестерази та вмісту ацетилхоліну в тканинах мозку;

- вікові зміни тканин серця та головного мозку - за морфофункціональними показниками їхніх гістологічних препаратів.

Умови проведення експерименту для всіх прикладів. Для визначень кожного експериментального параметру, що підтверджує геріартричну дію засобу, що заявляється, використовують дві групи білих безпородних щурів-самців: першу групу утримують в умовах віварію на стандартному раціоні до досягнення ними віку 18 міс. (n=20), другу групу становлять молоді білі безпородні щури-самці віком 4 міс. (n=10); в обох групах проводять визначення кожного експериментального параметру; після досягнення старими щурами віку 18 міс. їх розділяють на дві групи: експериментальну та контрольну за віком (n=10 у кожній групі); старим щурам експериментальної групи на стандартному раціоні віварію щоденно протягом 10 днів вводять per os водну суспензію засобу, що заявляється, у дозі 50 мг/кг маси тіла, контрольна за віком група старих щурів залишається на стандартному раціоні віварію; після закінчення терміну введення засобу, що заявляється, повторно визначають кожний з експериментальних параметрів. Усі маніпуляції з тваринами проводять згідно з Міжнародною конвенцією роботи з тваринами та Законом України „Про захист тварин від жорстокого поводження”, тварин виводять із експерименту під CO₂-наркозом [24].

Геріартричну дію засобу, що заявляється, підтверджують наступні приклади.

Приклад 1. Визначення впливу засобу, що заявляється, на когнітивні функції та

дослідницьку активність старих щурів.

Старих і молодих щурів тестують у поведінкових тестах "Розпізнавання нового об'єкту" та "Відкрите поле" з метою оцінки в них стану пам'яті та когнітивних здібностей.

Для оцінки когнітивних функцій (функцій гіпокамп-опосередкованої пам'яті в щурів) використовують тест "Розпізнавання нового об'єкту" [25]. Реєструють тривалість дослідження щурами об'єктів як на етапі дослідження, так і на етапі вибору. Стан пам'яті визначають за коефіцієнтом дискримінації (КД), що є відношенням тривалості дослідження щурами нового об'єкту до тривалості дослідження щурами відомого та нового об'єктів. За результатами цього тесту у старих щурів погіршується короткострокова пам'ять - значення КД у старих щурів вірогідно знижується відносно значення КД у молодих щурів (фіг. 1), тобто, старі щури надають перевагу дослідженню вже відомого (старого) об'єкту або одночасному дослідженню нового і старого об'єкту. Під впливом засобу, що заявляється, в умовах експерименту цього тесту у старих щурів зростає значення КД, тобто старі щури надають перевагу дослідженню нового об'єкту, що свідчить про покращання їх короткострокової пам'яті (фіг. 1).

Для оцінки дослідницької активності щурів використовують тест "Відкрите поле" [26]. Поведінка щурів у тесті змінюється залежно від рівнів їхньої тривожності та активності. Різновидом орієнтовно-дослідницької поведінки щурів є кількість обстежених ніркоподібних отворів - показник ніркового рефлексу. Цей показник характеризує пізнавальну активність щурів і є обернено пропорційним до рівня їх тривожності. За експериментальними даними цього тесту у старих щурів середнє значення кількості обстежень ніркоподібних отворів вірогідно нижче, ніж у молодих контрольних щурів; у старих щурів, під впливом засобу, що заявляється, в умовах експерименту цей показник зростає (фіг. 1), що вказує на підвищення їх дослідницької активності.

Отже, покращення стану пам'яті, когнітивних здібностей і дослідницької активності старих щурів під дією засобу, що заявляється, свідчить про виражену нейропротекторну дію та профілактику розвитку нейродегенеративних хвороб похилого віку.

Приклад 2. Визначення впливу засобу, що заявляється, на інтенсивність оксидативно/нітрозативного стресу, антиоксидантного потенціалу та вмісту маркерів запалення в крові старих щурів.

Проводять визначення параметрів інтенсивності оксидативно/нітрозативного стресу (вміст ТБК-активних продуктів і нітрит-аніонів) [27, 28]; антиоксидантного потенціалу (активність ензимів антиоксидантного захисту - супероксиддисмутази (СОД), каталази (КАТ) та глутатіонпероксидази (ГП)) [29-31]; вмісту маркерів запалення (прозапальних цитокінів – IL1-beta та TNF alpha) з використанням імуноензимних комерційних наборів, наприклад, "Invitrogen Rat IL1beta ELISA Kit" та "Invitrogen Rat TNF alpha ELISA Kit" (Thermo Fisher Scientific, Австрія) у плазмі крові молодих щурів, старих щурів, і старих щурів після прийому ними засобу, що заявляється, в умовах експерименту.

За експериментальними даними в плазмі крові старих щурів порівняно з молодими щурами зменшується активність ензимів антиоксидантного захисту СОД, КАТ і ГП (таб.1); після введення старим щурам засобу, що заявляється, в умовах експерименту активність ензимів антиоксидантного захисту СОД, КАТ та ГП нормалізується (таб.1).

Таблиця 1

Активність ензимів антиоксидантного захисту
в плазмі крові молодих та старих щурів ($M \pm m$, $n=10$)

Назви параметрів, одиниці вимірювання	Групи щурів		
	Молоді щури	Старі щури	Старі щури + засіб, що заявляється
СОД, ум.од./хв на мг протеїну	2963,18±307,39	2136,67±183,25*	3081,68±353,24#
КАТ нмоль/хв на мг протеїну	0,68±0,04	0,54±0,04*	0,66±0,05#
ГП, нмоль/хв на мг протеїну	30,37±2,91	23,73±1,02*	31,94±3,05#

Примітка: * - $P < 0,05$ відносно групи "Молоді щури"; # - $P < 0,05$ відносно групи "Старі щури".

За експериментальними даними в плазмі крові старих щурів порівняно з молодими щурами

відбувається вірогідне зростання вмісту ТБК-активних продуктів та нітрит-аніону (фіг. 2). Засіб, що заявляється, в умовах експерименту сприяє нормалізації в плазмі крові старих щурів вмісту ТБК-активних продуктів і нітрит-аніону (фіг. 2), що свідчить про збільшення антиоксидантного потенціалу та зменшення генерації оксиду азоту, тобто сприяє нейтралізації токсичного впливу вільних радикалів в організмі старих щурів.

У сироватці крові старих щурів порівняно з молодими щурами вірогідно зростає вміст прозапального цитокіну ILI-beta, вміст прозапального цитокіну TNFa залишається без змін. Під дією засобу, що заявляється, в умовах експерименту в сироватці крові старих щурів нормалізується вміст прозапального цитокіну ILI-beta та зменшується вміст прозапального цитокіну TNFa (фіг. 3), що свідчить про зниження запального процесу.

Отже, засіб, що заявляється, проявляє антиоксидантну та антизапальну дію в організмі старих щурів.

Приклад 3. Визначення впливу засобу, що заявляється, на ліпопротеїновий профіль та вміст триацилгліцеролів у крові старих щурів.

Проводять визначення параметрів ліпопротеїнового профілю (ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) і ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) та вмісту триацилгліцеролів у крові щурів за допомогою комерційних наборів, наприклад, "Тригліцериди Ф", "Холестерин-HDL Ф" та "Холестерин-LDL Ф" ("Філісіт-діагностика", Україна). За експериментальними даними в сироватці крові старих щурів вміст ЛПНЩ є вірогідно вищим, а вміст ЛПВЩ істотно нижчим за їх відповідні значення у молодих щурів, що свідчить про збільшення атерогенного потенціалу у старих щурів (фіг. 4); вміст триацилгліцеролів при цьому не змінюється (фіг. 5). Під впливом засобу, що заявляється, в умовах експерименту в крові старих щурів нормалізується вміст як ЛПНЩ, так і ЛПВЩ, а також вірогідно знижується вміст триацилгліцеролів (фіг. 4, 5), що свідчить про його антиатерогенну дію.

Приклад 4. Визначення впливу засобу, що заявляється, на фосфоліпідний склад міокарду старих щурів.

Проводять визначення фосфоліпідного складу міокарду (основних фосфоліпідів (ФЛ) - фосфатидилхоліну (PC), фосфатидилетаноламіну (PE), дифосфатидилгліцеролу (DPG), сфінгомієліну (SM), фосфатидилінозиту (PI), фосфатидилсерину (PS), лізофосфатидилхоліну (LPC), лізофосфатидилетаноламіну (LPE)) молодих і старих щурів [32-34]. За експериментальними даними в серці старих щурів порівняно з молодими щурами знижується вміст усіх основних ФЛ (фіг. 6). Введення старим щурам засобу, що заявляється, в умовах експерименту сприяє збільшенню вмісту всіх основних ФЛ у тканинах серця, що вказує на активування їх синтезу de novo (фіг. 6) і є підтвердженням кардіопротекторної дії засобу, що заявляється.

Приклад 5. Визначення впливу засобу, що заявляється, на активність ацетилхолінестерази та вміст ацетилхоліну в фронтальній корі й гіпокампі головного мозку старих щурів.

Проводять визначення активності ацетилхолінестерази (AXE) в гомогенаті гіпокампу та фронтальної кори мозку щурів з використанням тест-добірки реактивів, наприклад, Acetylcholinesterase Activity Assay Kit (Sigma, США), вміст ацетилхоліну у фронтальній корі й гіпокампі головного мозку щурів - з використанням тест-добірки реактивів, наприклад, "Choline/acetylcholine Quantification Kit » (Sigma, США).

За експериментальними даними в гіпокампі та фронтальній корі головного мозку старих щурів у порівнянні з молодими щурами, активність AXE вірогідно компенсаторно знижується. Під впливом засобу, що заявляється, за умов експерименту у старих щурів посилюється компенсаторне зниження активності AXE (фіг. 7), що в такий спосіб сприяє відновленню рівнів ацетилхоліну як у гіпокампі, так і у фронтальній корі головного мозку щурів.

За експериментальними даними у старих щурів порівняно з молодими щурами є вірогідне зниження вмісту ацетилхоліну у фронтальній корі та гіпокампі головного мозку (фіг. 8). Під впливом засобу, що заявляється, за умов експерименту у старих щурів зростає вміст ацетилхоліну у фронтальній корі головного мозку до рівня, що був виявлений у молодих щурів, при цьому в гіпокампі старих щурів вміст ацетилхоліну зростає незначно (фіг. 8). Отже, отримані результати вказують на виражену нейропротекторну дію засобу, що заявляється, яка проявляється в компенсаторному впливі на стан холінергічної нейромедіаторної системи організму.

Приклад 6. Визначення впливу засобу, що заявляється, на вміст вільного холестеролу в гіпокампі головного мозку старих щурів.

Проводять визначення вмісту вільного холестеролу в гіпокампі головного мозку щурів. Щоб отримати фракцію вільного холестеролу ліпідний екстракт, отриманий за методом [32], розділяють методом одновимірної мікротонкошарової хроматографії на платівках, наприклад,

"Sorbfil" (Росія). Так, на хроматографічні платівки розміром 6 × 9 см наносять аліквоту ліпідного екстракту і проводять хроматографію в системі розчинників гексан: діетиловий ефір: льодяна оцтова кислота (85: 15: 1). Зону вільного холестеролу знімають з платівки і переносять у підготовлену мікроколону та елюють діетиловим ефіром. Після випарювання розчинника сухий залишок холестеролу піддають аналізу на газорідинному хроматографі, наприклад, Carlo Erba (Італія) з полум'яно-іонізаційним детектором на скляній колонці (0,5 м з внутрішнім діаметром 3 мм), заповнену сорбентом, наприклад, Chimalite W (80-100 mesh) (Японія) та просиненою 1,5 % рідкою фазою OV-1 ("Shimadzu", Японія), при температурі інжектора і детектора 250° С і 270° С відповідно та запрограмованій температурі 180-250° С (10° С/хв). Кількісне визначення холестеролу проводять за калібрувальною кривою стандарту холестеролу.

За експериментальними даними вміст вільного холестеролу в гіпокампі мозку старих щурів знижений порівняно з аналогічним показником у молодих щурів (фіг. 9). Введення старим щурам засобу, що заявляється, за умов експерименту вірогідно відновлює вміст вільного холестеролу в гіпокампі головного мозку старих щурів (фіг. 9), що є свідченням його нейропротекторної дії.

Приклад 7. Визначення впливу засобу, що заявляється, на фосфоліпідний склад гіпокампу та фронтальної кори головного мозку старих щурів.

Проводять визначення фосфоліпідного складу гіпокампу та фронтальної кори головного мозку щурів - основних фосфоліпідів - PC, PE, DPG, SM, PI, PS, LPC, LPE [32-34]. За експериментальними даними у старих щурів виявлено різноспрямовані зміни вмісту основних фосфоліпідів у гіпокампі та фронтальній корі головного мозку порівняно з їх вмістом у молодих щурів (фіг. 10, 11). Введення засобу, що заявляється, старим щурам за умов експерименту відновлює вміст основних фосфоліпідів, а, отже, носить адаптивно-відновлювальний характер.

Приклад 8. Визначення впливу засобу, що заявляється, на вміст діацильної та плазмалогенної форм фосфоліпідів у гіпокампі та фронтальній корі головного мозку старих щурів.

Проводять визначення вмісту діацильної (фосфатидилетаноламіну (PE) та фосфатидилхоліну (PC)) та плазмалогенної (фосфатидилетаноламіну (PEpl) та фосфатидилхоліну (PCpl)) форм фосфоліпідів - у гіпокампі та фронтальній корі головного мозку щурів [32, 35]. За експериментальними даними у гіпокампі та корі головного мозку старих щурів порівняно з молодими щурами вміст плазмалогенної форми (PE) є істотно меншим, а вміст діацильної форми PE більшим (фіг. 12). При цьому, вміст PC та PCpl не зазнає змін (фіг. 12). Під впливом засобу, що заявляється, в умовах експерименту у старих щурів нормалізується рівень як плазмалогенної, так і діацильної форми PE, що є підтвердженням нейропротекторної дії на організм старих щурів засобу, що заявляється.

Приклад 9. Визначення впливу засобу, що заявляється, на морфологію тканин серця та головного мозку старих щурів.

Проводять визначення морфології тканин серця щурів [36]. Для приготування гістологічних препаратів використовують 10 % забуферений формалін, етанол та парафін типу 6 (наприклад, Richard-Allan Scientific, США). Гістологічні зрізи виготовляють за допомогою мікротома, наприклад, MICROM HM325. Препарати фарбують гематоксилін-еозином. Аналіз гістологічних препаратів проводять із використанням системи аналізу зображень із використанням мікроскопа, наприклад, Olympus BX51 (Японія) з програмним забезпеченням Olympus DP-Soft 3.2. Виділений гіпокамп головного мозку щурів фіксують у 10 % нейтральному формаліні, проводять через розчини спирту зростаючої концентрації та ксилолу до парафінових (наприклад, парапласт тип 6, Richard-Allan Scientific, США) блоків за стандартною методикою. Гістологічні зрізи гіпокампу забарвлюють за Нісслем толудіновим синім у суміші з крезил-фіолетом. Отримані гістологічні препарати вивчають і фотографують при збільшенні x40, x100, x200 та x400 з використанням системи аналізу зображень мікроскопу, наприклад, Olympus BX51 (Японія) з програмним забезпеченням Olympus DP-Soft 3.2. За експериментальними даними у міокарді старих щурів порівняно з молодими щурами відбувається посилення запальних процесів із утворенням кальцифікатів зі зміною проникності стінки судин і пошкодженням ендотелію та накопиченням гіаліну в периваскулярному просторі (фіг. 13). Введення засобу, що заявляється, старим щурам в умовах експерименту зменшує прояви запалення, нормалізує проникність судинної стінки та усуває відкладення гіаліну, що свідчить про протекторну дію засобу, що заявляється, на тканини серця старих щурів (фіг. 13).

За експериментальними даними в гіпокампі старих щурів порівняно з молодими щурами значно зростає відсоток гіперхромних нейронів, вакуолізованих як нейронів, так і гліоцитів (значна частина з яких може бути в стані апоптозу), а також відсоток явищ перичелюлярного і

перикапілярного набряку (фіг. 14). Введення старим щурам засобу, що заявляється, в умовах експерименту приводить до значного зменшення кількості гіперхромних нейронів та зниження відсотку вакуолізованих клітин (фіг. 14), що свідчить про зменшення проявів вікових метаболічних змін у цих клітинах головного мозку.

Отже, введення старим щурам засобу, що заявляється, сприяє позитивним морфо-функціональним змінам у тканинах серця та структурах головного мозку, що є свідченням кардіо- та нейропротекторної дії цього засобу.

Таким чином, створено засіб з комплексною геріартричною дією для лікування/коригування та профілактики патологічних станів, що виникають в організмі у похилому віці, прийом якого в

рекомендованій дозі:

- покращує стан пам'яті, когнітивні здібності та дослідницьку активність, тобто чинить виражену нейропротекторну дію та профілактику розвитку нейродегенеративних хвороб;

- нормалізує в плазмі крові активність ензимів антиоксидантного захисту супероксиддисмутази, каталази та глутатіонпер оксид ази, вміст нітрит-аніону та продуктів окисної модифікації ліпідів - ТБК-активних продуктів, вміст прозапальних цитокінів - ILI-beta та TNFa, що є проявом збільшення антиоксидантного потенціалу й нейтралізації токсичного впливу вільних радикалів, зменшенню запалення, тобто проявленням антиоксидантної та антизапальної дії;

- нормалізує в крові вміст ЛПНЩ, ЛПВЩ та триацилгліцеролів, що свідчить про антиатерогенну дію;

- активує синтез основних фосфоліпідів у тканинах серця de novo, що є підтвердженням кардіопротекторної дії;

- нормалізує вміст ацетилхоліну у фронтальній корі головного мозку, відновлює вміст вільного холестеролу в гіпокампі головного мозку, нормалізує рівень плазмалогенної та діацильної форм фосфатидилетаноламіну у гіпокампі та фронтальній корі головного мозку, що свідчить про виражену нейропротекторну дію;

- відновлює вміст основних фосфоліпідів, а, отже, проявляє адаптивно-відновлювальну дію;

- зменшує у тканинах серця прояви запалення, нормалізує проникність судинних стінок, усуває відкладення гіаліну, сприяє позитивним віковим морфо-функціональним змінам у тканинах серця та структурах головного мозку, що свідчить про протекторну дію на тканини серця та головного мозку, що є підтвердженням кардіо- й нейропротекторної дії цього засобу.

Завдяки своїм потужним фармакологічним та біологічним властивостям, засіб, що заявляється, відрізняється рядом переваг над аналогами, а саме:

- наявністю антиоксидантної, антизапальної, мембранопротекторної, адаптогенної, антиамнестичної, антистресової, противірусної дії, гіпоглікемічних та ангіопротекторних властивостей;

- відсутністю побічної дії на організм, звикання, залежності, токсичної та алергенної дії в заявленій дозі, відсутністю зв'язування з канабіноїдними рецепторами.

Засіб, що заявляється, рекомендовано для лікування/коригування та профілактики патологічних станів у похилому віці в дозі 50 мг/кг маси тіла для внутрішнього вживання.

Засіб, що заявляється розроблено та апробовано у відділі біохімії ліпідів Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України та в лабораторії морфології та цитології ДУ "Інституту геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова" НАМН України.

Підписи до фігур креслення

Фіг. 1. Коефіцієнт дискримінації та кількість обстежених ніркоподібних отворів у молодих і старих щурів: 1- Молоді щури; 2 - Старі щури; 3 - Старі щури + Засіб. * - $P < 0,05$ відносно групи "Молоді щури". # - $P < 0,05$ відносно групи "Старі щури".

Фіг. 2. Вміст продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-активних продуктів) та нітрит-аніону в плазмі крові молодих і старих щурів: 1- Молоді щури; 2 - Старі щури; 3 - Старі щури + Засіб. * - $P < 0,05$ відносно групи "Молоді щури"; # - $P < 0,05$ відносно групи "Старі щури".

Фіг. 3. Вміст ILI-beta та TNFa в плазмі крові молодих і старих щурів. 1 - Молоді щури; 2 - Старі щури; 3 — Старі щури + Засіб. * - $P < 0,05$ відносно групи "Молоді щури"; # — $P < 0,05$ відносно групи "Старі щури".

Фіг. 4. Вміст ліпопротеїнів низької (ЛПНЩ) та високої (ЛПВЩ) щільності в сироватці крові молодих і старих щурів. 1— Молоді щури; 2-Старі щури; 3-Старі щури + Засіб; *- $P < 0,05$ відносно групи "Молоді щури"; # - $P < 0,05$ відносно групи "Старі щури".

Фіг. 5. Вміст триацилгліцеролів (ТГ) в сироватці крові молодих і старих щурів. 1—Молоді щури; 2-Старі щури; 3-Старі щури + Засіб; * - $P < 0,05$ відносно групи "Молоді щури"; # - $P < 0,05$ відносно групи "Старі щури".

Фіг. 6. Вміст фосфоліпідів різних класів у міокарді молодих і старих щурів. PC -

фосфатидилхолін; SM - сфінгомієлін; PS - фосфатидилсерин; DPG - дифосфатидилгліцерол; PI - дифосфатидилінозитол; LPC - лізофосфатидилхолін; PE - фосфатидилетаноламін; LPE - лізофосфатидилетаноламін. * - $P < 0,05$ відносно групи "Молоді щури"; # - $P < 0,05$ відносно групи "Старі щури".

5 Фіг. 7. Активність АХЕ в фронтальній корі та гіпокампі головного мозку молодих і старих щурів: 1 - Молоді щури; 2 - Старі щури; 3 - Старі щури + Засіб; * - $P < 0,05$ відносно групи "Молоді щури"; # - $P < 0,05$ відносно групи "Старі щури".

Фіг. 8. Вміст ацетилхоліну у фронтальній корі та гіпокампі головного мозку молодих і старих щурів: 1 - Молоді щури; 2 - Старі щури; 3 - Старі щури + Засіб; * - $P < 0,05$ відносно групи "Молоді щури"; # - $P < 0,05$ відносно групи "Старі щури".

10 Фіг. 9. Вміст вільного холестеролу в гіпокампі головного мозку молодих і старих щурів. 1 - Молоді щури; 2 - Старі щури; 3 - Старі щури + Засіб; * - $P < 0,05$ відносно групи "Молоді щури". # - $P < 0,05$ відносно групи "Старі щури".

15 Фіг. 10. Вміст фосфоліпідів різних класів у фронтальній корі головного мозку молодих і старих щурів. PC - фосфатидилхолін; SM - сфінгомієлін; PS - фосфатидилсерин; DPG - дифосфатидилгліцерол; PI - дифосфатидилінозитол; LPC - лізофосфатидилхолін; PE - фосфатидилетаноламін; LPE - лізофосфатидилетаноламін. * - $P < 0,05$ відносно групи "Молоді щури"; # - $P < 0,05$ відносно групи "Старі щури".

20 Фіг. 11. Вміст фосфоліпідів різних класів у гіпокампі головного мозку молодих і старих щурів. PC - фосфатидилхолін; SM - сфінгомієлін; PS - фосфатидилсерин; DPG - дифосфатидилгліцерол; PI - дифосфатидилінозитол; LPC - лізофосфатидилхолін; PE - фосфатидилетаноламін; LPE - лізофосфатидилетаноламін. * - $P < 0,05$ відносно групи "Молоді щури"; # - $P < 0,05$ відносно групи "Старі щури".

25 Фіг. 12. Вміст діацильної та плазмалогенної форм фосфоліпідів у гіпокампі та фронтальній корі головного мозку молодих і старих щурів. * - $P < 0,05$ відносно групи "Молоді щури". # - $P < 0,05$ відносно групи "Старі щури".

Фіг. 13. Морфологія ділянки міокарду лівого і правого шлуночка старого щура (забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 400$).

Фіг. 14. Кількість вакуолізованих та гіперхромних клітин у гіпокампі молодих і старих щурів.

30 Джерел Інформації:

1. I.Georges E. Janssens, Riekelt H. Houtkoope. Identification of longevity compounds with minimized probabilities of side effects // Biogerontology. - 2020.-№ 21. -P. 709-719.

2. <https://compendium.com.ua/info/33926/atorvastatin/>

3. <https://compendium.com.ua/info/171384/trajkor/>

35 4. <https://compendium.com.ua/dec/260858/275444/COLESTYRAMINUM>.

5. Shepherd J., Blauw G.J., Murphy MB. et al. Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial // Lancet. — 2002.- № 360. - P. 1623-1630.

6. <https://compendium.com.ua/dec/281727/кверцетин>.

40 7. Бурчинський С.Г. Синдром помірних когнітивних розладів та шляхи його фармакологічної корекції // Укр.мед.часопис. - 2020. - 5(139) -IX-X. online umj/com.ua

8. Пашковська Н.В. Когнітивні порушення при цукровому діабеті типу 2: роль гіпоглікемізуючої терапії // Міжнародний ендокринологічний журнал.- 2018. - № 14(1). – С. 76-85.

9. <https://compendium.com.ua/info/69554/80015-80016/metforminum/>

45 10. <https://compendium.com.ua/info/281085/venokor/>

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

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

13. Пат. 85522 UA. Опубл. 26.01.2009., Бюл. №2.

50 14. Пат. 85523 UA. Опубл. 26.01.2009, Бюл. №2.

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

16. Пат. 104650 UA. Опуб. 25.02.2014., Бюл. №4.

17. Пат. 119380 UA. Опубл 10.06.2019, Бюл. №11.

18. Пат. 119584 UA. Опубл. 10.07.2019, Бюл. №13.

55 19. Пат. 121595 UA. Опубл. 25.06.2020, бюл. №12.

20. Пат. 122252 UA. Опубл. 12.10.2020, бюл. №19.

21. Maccarrone M, Cartoni A, Parolaro D, Margonelli A, Massi P, Bari M, Battista N, Finazzi-Agro A. Cannabimimetic activity, binding, and degradation of stearoylethanolamide within the mouse central nervous system// Mol cell Neurosci. -2002. -№ 21(1).-P. 126-140.

60 22. 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>

23. Пат.81861 UA. Опыл. 11.02.2008. Бюл. №3.

24. Brosnan R.J., Eger E.I., Laster M.J., Sonner J.M. Anesthetic properties of carbon dioxide in the rat // *Anesth Analg.* - 2007. - №105(1). - P. 103-106.

25. Antunes M., Biala G. The novel object recognition memory: neurobiology, test procedure, and its modifications // *Cognitive processing.* - 2012. - V. 13, №2.-P. 93-110.

26. Калугев А. Стресс, тревожность и поведение. Актуальные проблемы моделирования тревожного поведения у животных / Калугев А.В. - К. - 1998.

27. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах — М.: Наука, 1972. — 252 с.

28. Green L.C., David A. W., Glogowski J. et al. Analysis of nitrate, nitrite and [15N] nitrate in biological fluids // *Anal. Biochem.* - 1982. - V. 126, № 1. - P. 131-138.

29. Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте // *Лаб. дело.* - 1991, №10. - С. 9-13.

30. Переслегина И. А. Активность антиоксидантных ферментов слюны здоровых детей // *Лаб. дело.* - 1989. - № 11. - С. 20-23.

31. Королюк М. Л., Иванова Л. И., Майорова И. Г. и др. Метод определения активности каталазы // *Лаб. дело.* - 1988. - № 1. - С. 16-18.

32. Bligh E.G., Dyer W.I. A rapid method of total lipid extraction and purification // *Can. J. Biochem. Physiol.* - 1959.-№ 37 (8). - P. 911-917.

33. Bligh E.G., Dyer W.I. A rapid method of total lipid extraction and purification // *Can. J. Biochem. Physiol.* - 1959.- № 37 (8). - P. 911-917.

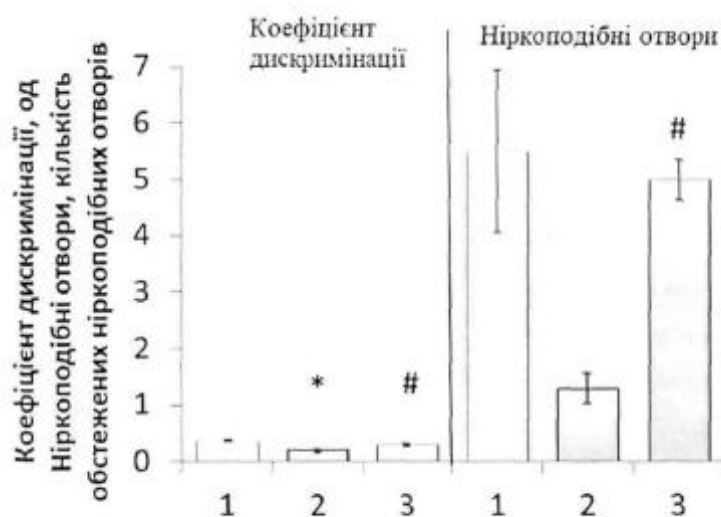
34. Vaskovsky V.E., Kostetsky E.Y., Vasendin I.M. A universal reagent for phospholipid analysis//*J. Chromatogr.* - 1975.-№ 114. - P. 129-141.

35. Vaskovsky V.E., Dembitzky V.M. Determination of plasmalogen contents of phospholipid classes by reaction micro-thin-layer chromatography // *J. Chromatogr.* - 1975.-Vol. 115.- P. 645-647.

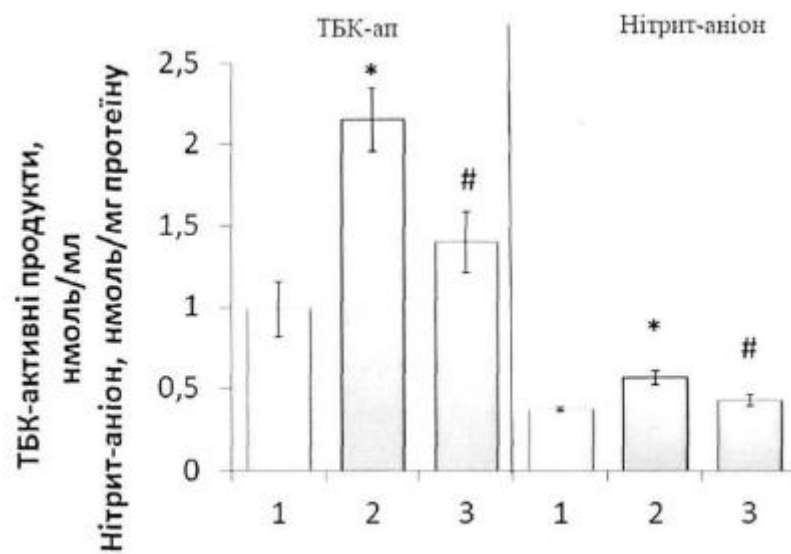
36. Гістологія з технікою гістологічних досліджень: навчальний посібник / Т.В. Вахнюк. - К.: ВСВ "Медицина", 2017. - 256 с.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

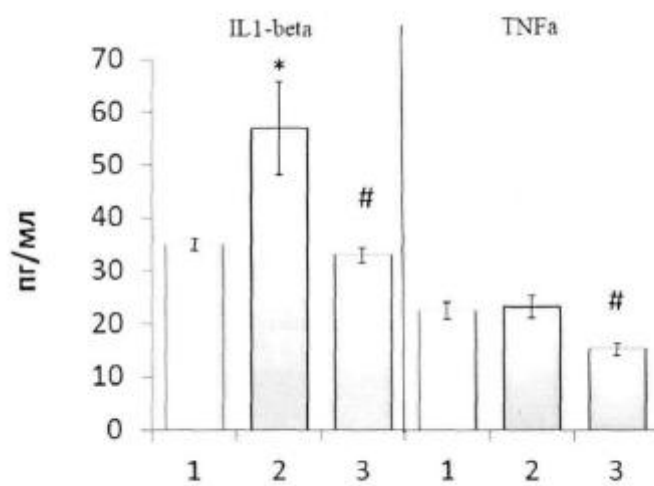
N-стеароїлетаноламін як засіб з комплексною дією для покращення якості життя в похилому віці.



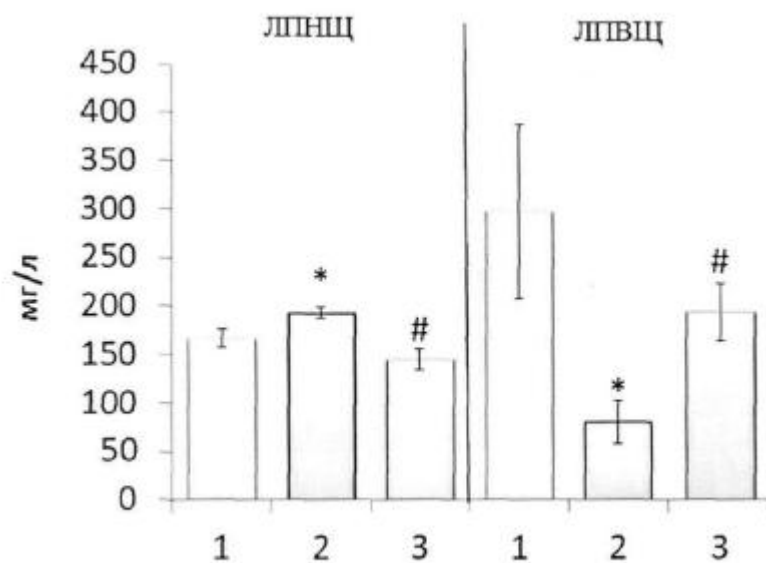
Фиг. 1



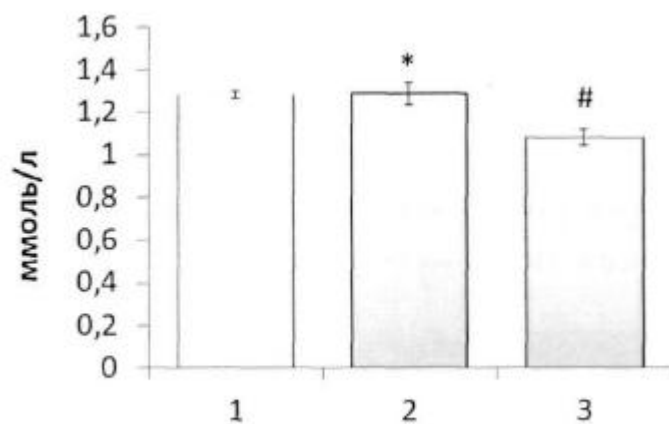
Фіг. 2



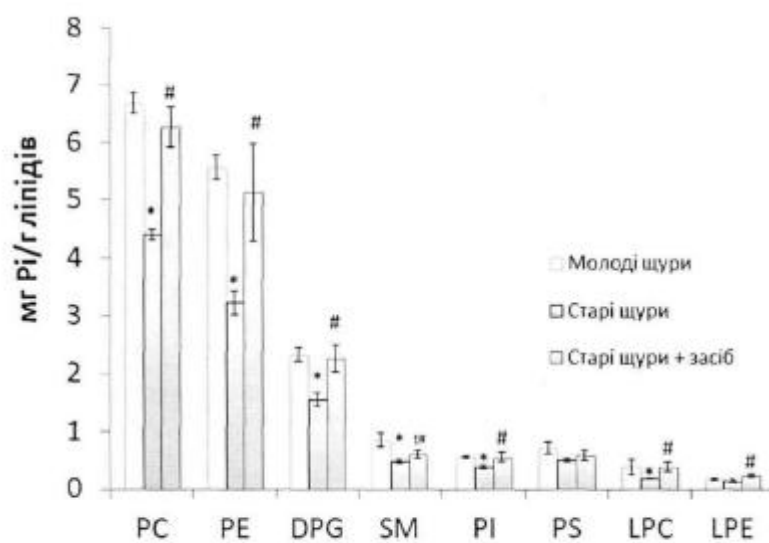
Фіг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6

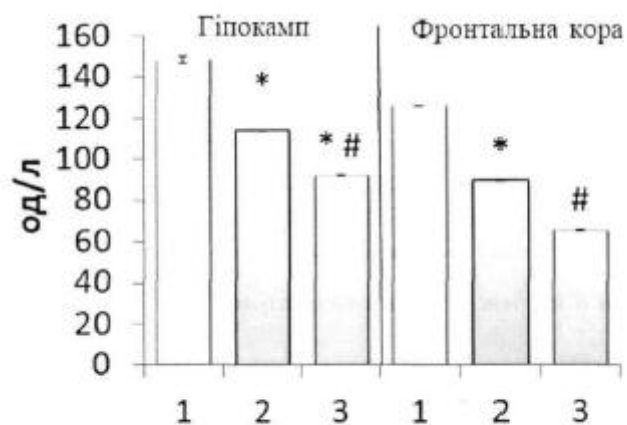


Fig. 7

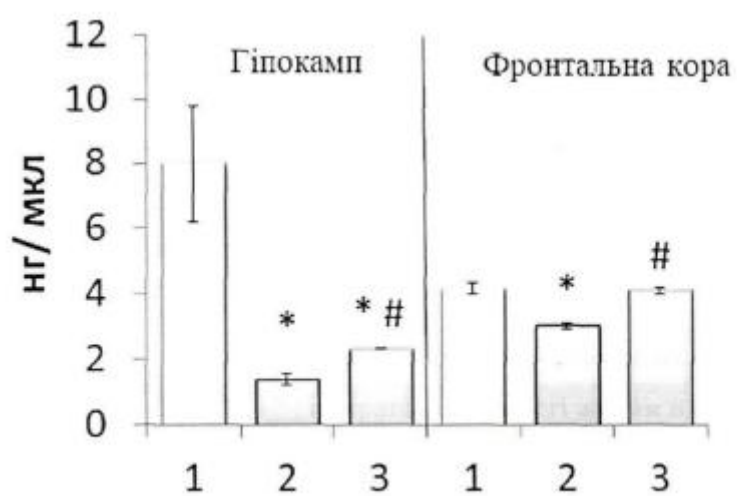


Fig. 8

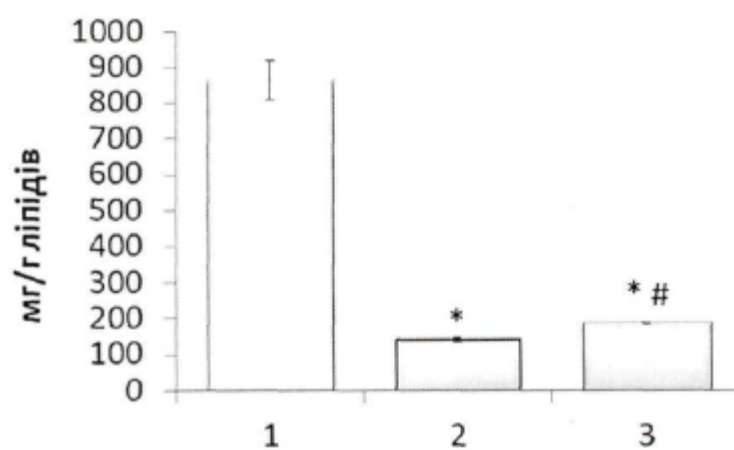
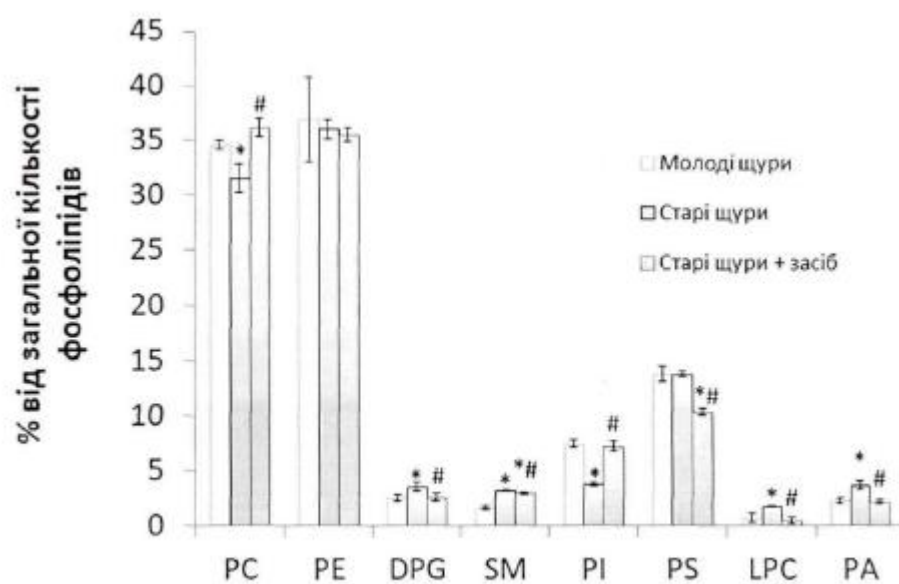
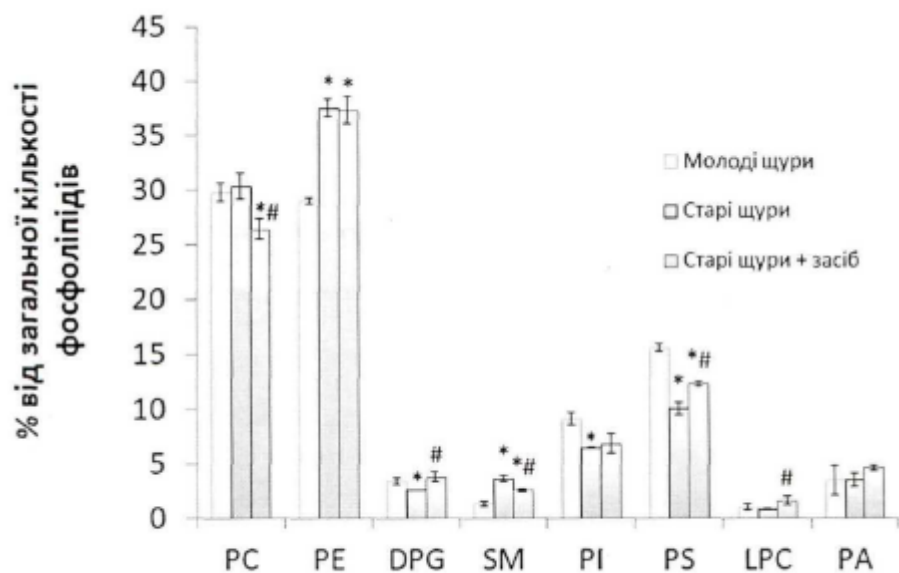


Fig. 9



Фіг. 10



Фіг. 11

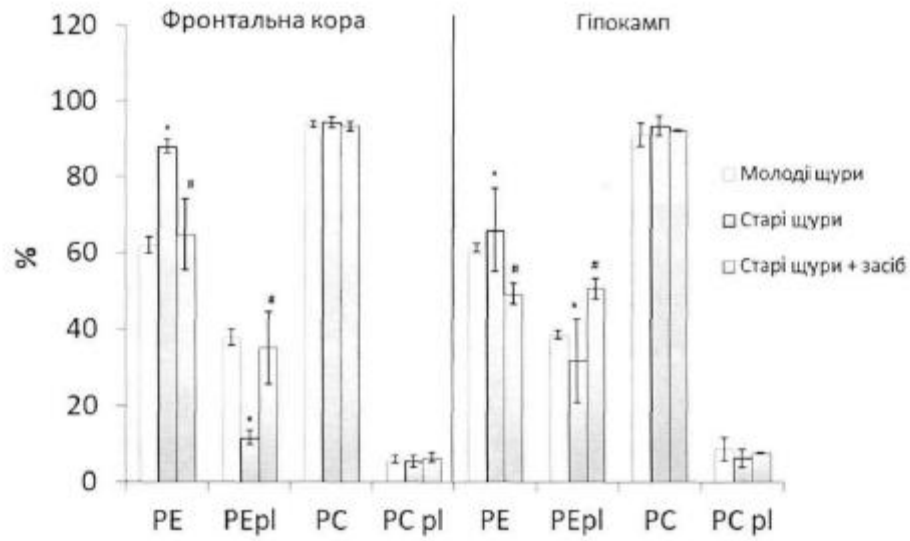


Fig. 12

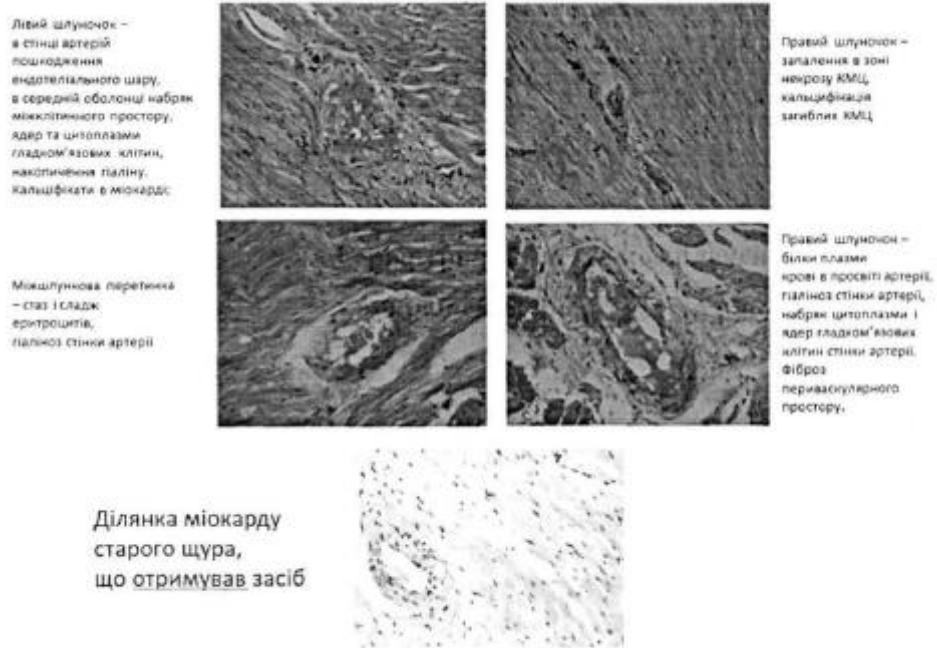
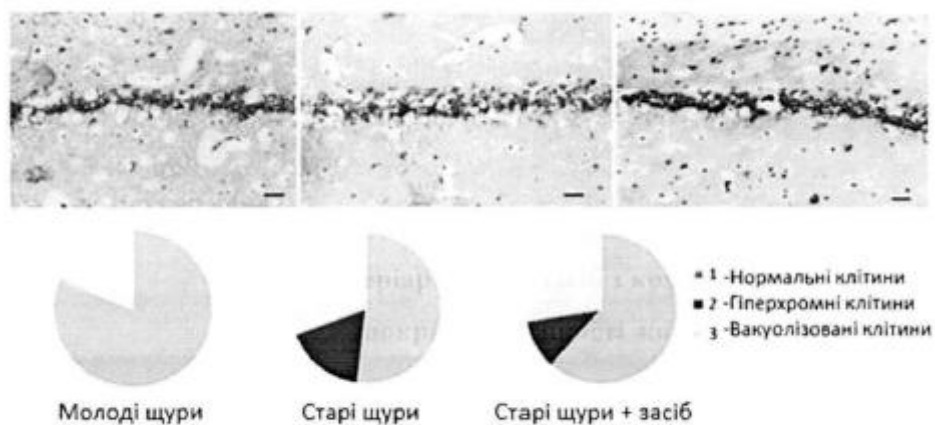


Fig. 13



Фіг. 14