

## СИНТЕЗ БЕСФОСФОРНЫХ ПИРИДИНСОДЕРЖАЩИХ ГЛИЦЕРОЛИПИДОВ С ПРОСТОЙ ЭФИРНОЙ СВЯЗЬЮ

С. Г. Романова, аспирант, В. Г. Романов, студент,  
Н.В. Плявник, ассистент, Г. А. Серебренникова, профессор,  
\*А. А. Штиль, профессор

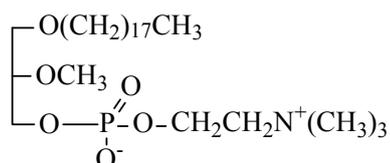
кафедра Химии и технологии биологически активных соединений  
им. Н.А. Преображенского МИТХТ им. М.В. Ломоносова

\*Государственное учреждение Российский онкологический  
научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН

Описан синтез новых бесфосфорных глицеролипидов с простой эфирной связью, содержащих пиридиниевые основания в полярном домене. Показано, что данные соединения обладают высокой цитотоксической активностью для клеточных линий лейкоза человека K562 и рака толстой кишки HCT116.

**Ключевые слова:** синтез, бесфосфорные глицеролипиды, цитотоксическая активность.

Создание новых химических соединений с расширенным спектром биологического действия является актуальной задачей биоорганической химии. В последние годы большое внимание уделяется неприродным представителям катионных бесфосфорных глицеролипидов алкильного типа – потенциальным противоопухолевым агентам. Этот класс веществ получен химической модификацией высокоактивного фосфорсодержащего глицеролипида – эдельфозина (1-октадецил-2-метил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин, Et-18-OMe), известного избирательным цитотоксическим действием по отношению к различным линиям раковых клеток [1, 2]:

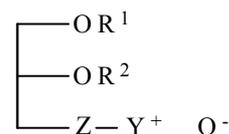


Edelfosine (Et-18-OMe)

Эдельфозин нарушает клеточный цикл и запускает программу гибели опухолевых клеток. Бесфосфорные аналоги не уступают эдельфозину по биохимическим свойствам, обладая схожей цитотоксичностью и вызывая преимущественную гибель опухолевых клеток при отсутствии мутагенного эффекта [3, 4].

Ранее внимание исследователей было сфокусировано на пиридиниевых производных различных классов веществ с широким спектром биологической активности. Так, известно, что пиридинсодержащие химические агенты вызывают цитотоксические эффекты *in vitro* и *in vivo* [5–7]. Однако, такие соединения оказываются малоселективными, поражая как опухолевые, так и нормальные клетки и ткани [8].

С целью снижения общей токсичности создают липосомальные формы биологически активных препаратов, а также химически модифицируют структуру соединений. В нашей лаборатории разработаны актуальные на сегодняшний день методы получения бесфосфорных катионных глицеролипидов с простой эфирной связью, представляющих собой новый класс потенциальных противоопухолевых агентов. Гетероциклические производные катионных липидов класса алкильных бесфосфорных соединений синтезированы впервые в соответствии с общими требованиями, предъявляемыми к структуре таких веществ [9–11]:

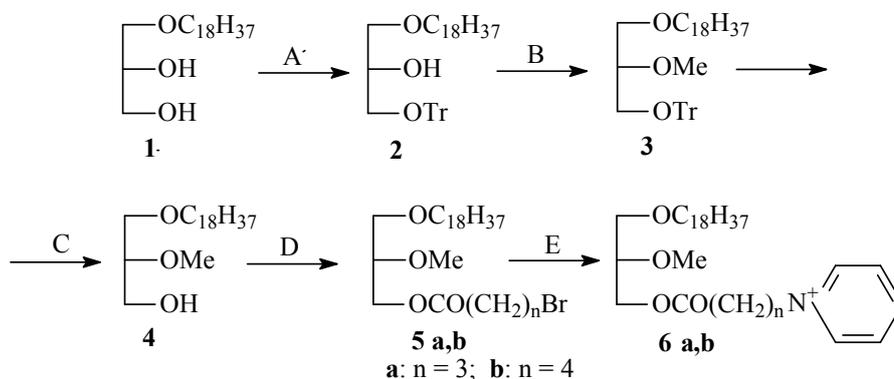


Необходимыми условиями для проявления противоопухолевой активности являются: наличие длинноцепного углеводородного остатка ( $R^1$ ) ( $C_{10}$ – $C_{20}$ ) при атоме С(1) глицеринового скелета, присоединенного посредством простой эфирной, тиоэфирной или амидной связи; при С(2) атоме важно наличие короткоцепной алкоксигруппы ( $OR^2$ ), состоящей из ( $C_1$ – $C_4$ ) углеводородных атомов. Спейсерная группа (Z) может отсутствовать или представлять собой соединительную группу алкильного, ацильного или амидного типа ( $C_1$ – $C_8$ ). Катионная «головка» ( $Y^+$ ), представленная, как правило, аммониевым или сульфониевым фрагментами, входящими в состав амина, часто содержит небольшие ( $C_1$ – $C_3$ ) углеводородные заместители. В качестве противоиона ( $Q^-$ ) может выступать галоген или тозилный

остаток.

Данная работа посвящена созданию глицеролипидов с простой эфирной связью **6a** и **6b**, содержащих в качестве катионной

«головки» пиридиниевое основание, присоединенное к глицериновому скелету через спейсерные группы различной длины (см. схему 1).



**A:** TrCl/Py, CHCl<sub>3</sub>; **B:** CH<sub>3</sub>I, бензол, KOH; **C:** (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiCl, силикагель, CHCl<sub>3</sub>; **D:** Br(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COCl, Py/CHCl<sub>3</sub>; **E:** Py.

Схема 1.

Исходным соединением для синтеза служил *rac*-1-О-октадецил-2-О-метилглицерин **4**, в свою очередь полученный в три стадии из *rac*-1-О-октадецилглицерина (**1**). При помощи реакции ацилирования хлорангидридами 4-броммасляной и 5-бромвалериановой кислот синтезированы соединения **5a** и **5b**, содержащие спейсерные участки длиной в три и четыре метиленовых звена. Введение в молекулу диглицерида катионной «головки» осуществляли путём кватернизации пиридина полученными бромсодержащими производными. Синтез проводили в пиридине в течение 4.5 ч при 80 °С. Выход целевых соединений схемы **6a** и **6b** составил 85 и 81%, соответственно; количества наработанных липидов достаточны для биологических испытаний. Структура синтезированных пиридинсодержащих аналогов эдельфозина подтверждена данными масс-спектрометрии и <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопии.

Противоопухолевая активность синтезированных соединений была протестирована на клеточных линиях K562 (лейкоз человека) и НСТ116 (рак толстой кишки). Колориметрический МТТ-тест [12] показал, что соединения **6a** и **6b** оказывают цитотоксическое действие на опухолевые клетки обеих линий. Цитотоксичность новых соединений для клеток линии K562 сопоставима с таковой эдельфозина (9.4 мкМ) и составила 12.1 и 12.8 мкМ для **6a** и **6b** соответственно. Для линии НСТ116 IC<sub>50</sub> пиридинсодержащих аналогов эдельфозина **6a** и **6b** составила 2.4 и 2.3 мкМ соответственно, в то время как сам

эдельфозин, как известно [13], не оказывает цитотоксического эффекта на эти клетки.

Цитотоксический эффект для **6a** и **6b** мало зависит от длины спейсерного участка глицеролипидов. В пределах рекомендованной длины можно предположить, что структурным элементом, важным для проявления цитотоксичности, является катионная «головка».

Выявленная биологическая активность вновь синтезированных соединений позволяет на данном этапе исследований считать их перспективными для дальнейшего изучения в качестве цитотоксических агентов в химиотерапии опухолевых заболеваний.

Таким образом, нами синтезированы новые бесфосфорные пиридинсодержащие глицеролипиды с простой эфирной связью. Обнаружено наличие высокого цитотоксического эффекта пиридинсодержащих аналогов эдельфозина по отношению к клеточной линии НСТ116. Новые соединения вызывают гибель опухолевых клеток человека K562 в диапазоне концентраций, сходном с таковым для эдельфозина.

### Экспериментальная часть

#### Приборное оборудование и реактивы

В работе использовали перегнанные растворители и реагенты отечественного (Химмед, Акрус) и зарубежного (Merck, Германия) производства. Хроматографическое выделение и очистку веществ проводили на силикагеле Kieselgel 60 (40–63 мкм, Merck).

Идентификацию веществ осуществляли при помощи тонкослойной хроматографии на

пластинах Sorbfill ПТСХ-АФ-В-УФ (Россия) – для соединений (1)–(4), Watman (Merck, Германия) – для соединений 5a, 5b и Kieselgel 60 (Merck, Германия) – для 6a, 6b. Вещества обнаруживали при помощи раствора фосфорно-молибденовой кислоты с последующим прокаливанием. Для ТСХ применяли следующие системы: хлороформ (А); петролейный эфир–диэтиловый эфир, 4 : 1 (Б); хлороформ–метанол, 4 : 1 (В).

<sup>1</sup>H-ЯМР спектры регистрировали на импульсном Фурье-спектрометре «Bruker MSL-200» (200 МГц) в дейтерохлороформе (CDCl<sub>3</sub>); внутренний стандарт – тетраметилсилан.

Масс-спектрометрия выполнена на приборе Finnigan MAT 900XL-TRAP (San Jose, CA, USA) методом ESI.

#### Клеточные линии и условия культивации

Клеточные линии K562 (клетки лейкоза человека) и НСТ116 (клетки рака толстой кишки человека) были выращены в культуральной среде DMEM (RPMI-1640, с добавлением 5% эмбриональной телячьей сыворотки), содержащей 2 мМ L-глутамина, 100 ед./мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина).

#### Методики и протоколы

##### Химический синтез

Соединение 1 было получено по известной методике, описанной ранее [9, 10].

**rac-1-О-Октадецил-3-О-тримилглицерин (2).** К охлаждённому до –5 °С раствору 2.58 г (7.5 ммоль) *rac*-1-О-октадецилглицерина (1) в 40 мл безводного хлороформа добавляли 5 мл пиридина. Реакционную массу выдерживали при перемешивании 6 ч, порционно вводя в реакцию 2.58 г (9.2 ммоль) тримилхлорида. Далее реакционную массу промывали 1% HCl (3x50 мл), водой (6x50 мл) до pH 7. Водный слой промывали хлороформом (30 мл). Объединённый органический экстракт сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали, к сухому остатку приливали 40 мл гексана, осадок отфильтровывали, маточный раствор упаривали досуха и хроматографировали на силикагеле, элюируя петролейным эфиром, затем хлороформом. Выход: 5.14 г (65.9%). Т. пл. 56–58 °С (лит. т. пл. 59–61 °С [14]). Найдено, %: С 81.97; Н 10.01. С<sub>40</sub>H<sub>58</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 81.92; Н 9.98.

**rac-1-О-Октадецил-2-О-метил-3-О-тримилглицерин (3).** К раствору 3.246 г (5.5 ммоль) *rac*-1-О-октадецил-3-О-тримилглицерина (2) в 17 мл безводного бензола добавляли 2.17 г (38.8 ммоль) порошкообразного КОН. Реакционную смесь перемешивали при 100 °С

в течение 24 ч с азеотропной отгонкой воды (0.1 мл); к охлаждённой реакционной массе добавляли 2.4 мл (2.561 г, 38.8 ммоль) метилиодида и перемешивали при 50 °С в течение 150 ч. Далее реакционную массу отделяли от неорганических примесей фильтрованием, упаривали, добавляли 40 мл диэтилового эфира. Органическую фазу промывали водой (2x25 мл), водный слой – эфиром (15 мл), сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали. Получали 2.8 г технического продукта, R<sub>f</sub> 0.7 (А), который вводили в следующую стадию синтеза без предварительной очистки.

**rac-1-О-Октадецил-2-О-метилглицерин (4).** К раствору 2.8 г (4.66 ммоль) *rac*-1-О-октадецил-2-О-метил-3-О-тримилглицерина (3) в 30 мл безводного хлороформа добавляли при охлаждении (–5 °С) и перемешивании 9.5 г активированного (150 °С, 8 ч) силикагеля, затем раствор 3 мл триметилхлорсилана (23.94 ммоль) в 20 мл безводного хлороформа. Реакционную массу перемешивали 1.5 ч при 0 °С. Добавляли 30 мл смеси H<sub>2</sub>O–Py, 2 : 1 и перемешивали в течение 1 ч, после чего отфильтровывали силикагель, отделяли водную фазу, промывали хлороформом (10 мл). Органические фазы объединяли и промывали 1% HCl (2x25 мл) до pH < 7, затем водой (4x30 мл), сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали. К сухому остатку добавили 30 мл гексана, осадок отфильтровывали, маточный раствор упаривали. Целевой продукт выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя хлороформом. Получали 1.13 г вещества (59% в расчете на соединение 1). R<sub>f</sub> 0.23 (А). Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР (δ, м.д.): 0.83 (3H, т, J=6.8 Гц, ((CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>CH<sub>3</sub>); 1.24 (30H, ушир.с, (CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>CH<sub>3</sub>); 1.49–1.56 (2H, м, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3.31 (1H, м, СНОСН<sub>3</sub>); 3.36 (3H, с, ОСН<sub>3</sub>); 3.48–3.52 (4H, м, СН<sub>2</sub>ОСН<sub>2</sub>; СН<sub>2</sub>ОН). Найдено, %: С 73.64; Н 12.90. С<sub>22</sub>H<sub>46</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 73.68; Н 12.93.

**Хлорангидрид 5-бромвалериановой кислоты.** 1.018 г (5.62 ммоль) 5-бромвалериановой кислоты растворили в 0.8 мл безводного хлороформа и добавили 4.1 мл (6.687 г, 56.2 ммоль) хлористого тионила. Реакционную массу выдерживали в течение 24 ч при 20 °С, после чего растворитель и избыток хлористого тионила удаляли в вакууме. Далее вещество вводили в синтез без дополнительной очистки.

**Хлорангидрид 4-броммасляной кислоты** получали, как описано для хлорангидрида 5-бромвалериановой кислоты, из 1.184 г (7.35 ммоль) 4-броммасляной кислоты и 5.5 мл (8.971 г, 75.4 ммоль) хлористого тионила.

**rac-1-О-Октадецил-2-О-метил-3-О-(5-бромпентаноил)глицерин (5b).** К охлажденному до 0 °С раствору 0.29 г (0.81 ммоль) *rac*-1-октадецил-2-метилглицерина (**4**) в 0.5 мл безводного хлороформа добавляли 0.5 мл пиридина и по каплям, при перемешивании, раствор 0.22 мл хлорангидрида 5-бромвалериановой кислоты (0.22 г, 1.2 ммоль) в 1.5 мл безводного хлороформа. Смесь перемешивали 30 мин при 0 °С, добавляли 20 мл хлороформа, промывали 1% HCl (3×25 мл), водой (2×25 мл) и сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Остаток хроматографировали, элюируя хлороформом. Получили 0.379 г целевого продукта **5b** (91.2%). *R<sub>f</sub>* 0.66 (Б). Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР (δ, м.д.): 0.86 (3H, т, J=6.9 Гц, ((CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>CH<sub>3</sub>)); 1.23 (30H, ушир.с, (CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>CH<sub>3</sub>); 1.47–1.59 (2H, м, ОСН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>); 1.71–1.91 (4H, м, ((СН<sub>2</sub>)<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>Br)); 2.35 (2H, т, J=6.9 Гц, ОСОСН<sub>2</sub>); 3.35–3.46 (7H, м, СН<sub>2</sub>ОСН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>; СНОСН<sub>3</sub>; СН<sub>2</sub>Br); 3.60 (3H, с, ОСН<sub>3</sub>); 4.07 (1H, дд, J=5.8 Гц, J=10.6 Гц, СНН<sub>а</sub>ОСО); 4.25 (1H, дд, J=3.9 Гц, J=10.6 Гц, СНН<sub>б</sub>ОСО).

**rac-1-О-Октадецил-2-О-метил-3-О-(4-бромбутаноил)глицерин (5a).** Соединение **5a** получали как описано для соединения **5b**, исходя из 0.285 г (0.79 ммоль) *rac*-1-О-октадецил-2-О-метилглицерина (**4**) и 0.12 мл (0.20 г, 1.26 ммоль) хлорангидрида 4-броммасляной кислоты. Получили 0.365 г целевого продукта **5a** (90.6%). *R<sub>f</sub>* 0.64 (Б). Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР (δ, м.д.): 0.84 (3H, т, J=6.9 Гц, ((CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>CH<sub>3</sub>)); 1.20 (30H, ушир.с, (CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>CH<sub>3</sub>); 1.45–1.58 (2H, м, ОСН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>); 1.75–1.89 (2H, м, СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>Br); 2.36 (2H, т, J=6.9 Гц, ОСОСН<sub>2</sub>); 3.33–3.46 (7H, м, СН<sub>2</sub>ОСН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>; СНОСН<sub>3</sub>; СН<sub>2</sub>Br); 3.58 (3H, с, ОСН<sub>3</sub>); 4.08 (1H, дд, J=5.8 Гц, J=10.6 Гц, СНН<sub>а</sub>ОСО); 4.23 (1H, дд, J=3.9 Гц, J=10.6 Гц, СНН<sub>б</sub>ОСО).

**rac-N-{4-[(2-Метокси-3-октадецилокси)-пропил]-оксипентаноилпиридиний-бромид (6a).** 0.107 г (0.2 ммоль) *rac*-1-О-октадецил-2-О-метил-3-О-(4-бромбутаноил)-глицерина (**5a**) растворили в 2.2 мл безводного пиридина. Реакционную смесь выдерживали при 80 °С при периодическом перемешивании в течение 3.5 ч, затем избыток растворителя удаляли в вакууме. Остаток хроматографировали (элюент: хлороформ–метанол, 9 : 1), получали 0.87 г целевого продукта **6a** (85%). *R<sub>f</sub>* 0.31 (В). *m/z*: 508.1 [M]<sup>+</sup>. Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР (δ, м.д.): 0.82 (3H, т, J=6.9 Гц, ((CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>CH<sub>3</sub>)); 1.24 (30H, ушир.с, (CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>CH<sub>3</sub>); 1.46–1.56 (2H, м, ОСН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>); 1.70–1.88 (4H, м, ((СН<sub>2</sub>)<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>N<sup>+</sup>)); 2.40 (2H, т, J=6.9 Гц, ОСОСН<sub>2</sub>); 3.45–3.47 (5H, м, СН<sub>2</sub>ОСН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>; СНОСН<sub>3</sub>); 3.58 (3H, с, ОСН<sub>3</sub>); 3.72–3.82 (2H, м, (СН<sub>2</sub>)<sub>3</sub>СН<sub>2</sub>N<sup>+</sup>); 4.09

(1H, дд, J=5.9 Гц, J=11.8 Гц, СНН<sub>а</sub>ОСО); 4.26 (1H, дд, J=4.2 Гц, J=11.8 Гц, СНН<sub>б</sub>ОСО); 7.96–8.12 (2H, м, N<sup>+</sup>β-СН); 8.32–8.50 (1H, м, N<sup>+</sup>γ-СН); 9.32–9.48 (2H, м, N<sup>+</sup>α-СН).

**rac-N-{5-[(2-Метокси-3-октадецилокси)-пропил]-оксипентаноилпиридиний-бромид (6b).** Соединение **6b** получали как описано для соединения **6a**, исходя из 0.098 г (0.18 ммоль) *rac*-1-О-октадецил-2-О-метил-3-О-(5-бромпентаноил)глицерина (**5b**), растворённого в 2.0 мл безводного пиридина. После хроматографической очистки получили 0.79 г целевого продукта **6b** (81%). *R<sub>f</sub>* 0.33 (В). *m/z*: 520.2 [M]<sup>+</sup>. Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР (δ, м.д.): 0.84 (3H, т, J=6.9 Гц, ((CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>CH<sub>3</sub>)); 1.22 (30H, ушир.с, (CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>CH<sub>3</sub>); 1.44–1.58 (2H, м, ОСН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>); 1.72–1.86 (4H, м, ((СН<sub>2</sub>)<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>N<sup>+</sup>)); 2.41 (2H, т, J=6.9 Гц, ОСОСН<sub>2</sub>); 3.46–3.48 (5H, м, СН<sub>2</sub>ОСН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>; СНОСН<sub>3</sub>); 3.52 (3H, с, ОСН<sub>3</sub>); 3.70–3.78 (2H, м, (СН<sub>2</sub>)<sub>3</sub>СН<sub>2</sub>N<sup>+</sup>); 4.08 (1H, дд, J=5.9 Гц, J=11.8 Гц, СНН<sub>а</sub>ОСО); 4.22 (1H, дд, J=4.2 Гц, J=11.8 Гц, СНН<sub>б</sub>ОСО); 7.92–8.02 (2H, м, N<sup>+</sup>β-СН); 8.28–8.48 (1H, м, N<sup>+</sup>γ-СН); 9.30–9.47 (2H, м, N<sup>+</sup>α-СН).

#### Биологические испытания

Для выявления цитотоксических свойств синтезированных соединений использовали стандартную методику проведения МТТ-теста [12].

Клетки K562 или НСТ116 помещали в лунки 96-луночного планшета (5000 клеток в 190 мкл культуральной среды DMEM (RPMI-1640)). Вносили 10 мкл раствора исследуемых веществ в культуральной среде, приготовленных *ex tempore* серийными разведениями из исходного раствора в диметилсульфоксиде (10 мМ). Каждую концентрацию липида изучали с 4-х кратной статистикой. Контролем служили клетки без препарата. Клетки инкубировали 72 ч при 37 °С, 5% CO<sub>2</sub>, в увлажненной атмосфере. За 2 ч до окончания инкубации в лунки вносили по 20 мкл (100 мкг) водного раствора МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолиний бромид). После окончания инкубации культуральную среду отбирали, клетки ресуспендировали в 100 мкл ДМСО и измеряли оптическую плотность раствора при длине волны 540 нм. Процент клеток, выживших при действии конкретной дозы липида, подсчитывали как частное от деления средней оптической плотности в лунках после инкубации с данной дозой к средней оптической плотности контрольных лунок (значения последних приняты за 100%).

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ (№ 07-03-00632-а).

## ЛИТЕРАТУРА:

1. Lohmeyer, M. Growth arrest versus direct cytotoxicity and the importance of molecular structure for the *in vitro* anti-tumor activity of ether lipids / M. Lohmeyer, R. Bittman. // Br. J. Cancer. – 1995. – Vol. 72. – P. 277–286.
2. Alkyl-lysophospholipids as anticancer agents and enhancers of radiation-induced apoptosis / G. A. Ruiter, M. Verheij, S. F. Zerp, van W. J. Blitterswijk. // Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. – 2001. – Vol. 49. – P. 415–419.
3. Selective destruction of human leukemic cells by alkyl-lysophospholipids / R. Andreesen, M. Modollet, H. U. Weltzien, H. Eibl, H. Common, W. Lohr, P.G. Munder. // Cancer Res. – 1978. – Vol. 38. – P. 3894–3899.
4. Induction of apoptosis in human leukemic cells by ether lipid 1-octadecyl-2-methyl-*rac*-glycero-3-phosphocholine. A possible basis for its selective action / L. Diomedea, F. Colotta, B. Piovani, E. J. Modest, M. Salmona. // Int. J. Cancer. – 1993. – Vol. 53. – P.124–130.
5. Analogues of platelet activating factor. Antagonists of PAF containing an aromatic ring linked to a pyridinium ring / M.P. Trova, A. Wissner, M. L. Carroll, S. S. Kerwar, W. C. Pickett, R. E. Schaub, L. W. Torley, C. A. Kohler // J. Med. Chem. – 1993. – Vol. 36, № 5. – P. 580–590.
6. Pernak, J. Synthesis and antimicrobial activities of new pyridinium and benzimidazolium lipids compounds / J. Pernak, J. Rogoza, I. Mirska. // J. Med Chem. – 2001. – Vol. 36, № 4. – P. 313–320.
7. Structure–function relationships of alkyl-lysophospholipid analogs containing a pyridinium ring on selective antitumor activity / W. R. Vogler, A. C. Olson, J. Hajdu, M. Shoji, R. Raynor, J. F. Kuo. // Lipids. – 1993. – Vol. 28, № 6. – P. 511–516.
8. Sensitivity of K562 and HL-60 cells to Edelfosine, an ether lipid drug / B. A. Wagner, G. R. Buettner, L. W. Oberley, C. P. Burns // Cancer Res. – 1998. – Vol. 58. – P. 2809–2816.
9. Константинова, И. А. Положительно заряженные липиды: структура, методы синтеза, применение / И. Д. Константинова, Г. А. Серебренникова // Успехи химии. – 1996. – Т. 65, № 6. – С. 581–598.
10. Синтез катионных липидов алкильного типа с короткоцепными заместителями при атоме С(2) глицеринового скелета / И. Д. Константинова, Н. М. Зайцева, И. П. Ушакова, Г. А. Серебренникова // Изв. АН. Сер. хим. – 1994. – №. 10. – С. 1826–1830.
11. Плявник, Н. В. Синтез катионных глицеролипидов алкильного типа с функциональными группами в полярном домене / Н. В. Плявник, М. А. Маслов, Г. А. Серебренникова // Биоорган. химия. – 2004. – Т. 30, № 5 – С. 507–511.
12. Mossman, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation. / T. Mossman // J. Immunol. Methods. – 1983. – Vol. 89. – P. 271–277.
13. Berdek, W. E. Clinical phase I pilot study of the alkyl lysophospholipid derivative ET-18-OCH<sub>3</sub> / W. E. Berdek, U. Fink, J. Rastetter // Lipids. – 1987. – Vol. 22. – P. 967–969.