

**УДК 664.959:577.11**

**Н.А. Латышев<sup>1</sup>, С.П. Касьянов<sup>1</sup>, Ю.Г. Блинов<sup>2\*</sup>**

<sup>1</sup> Институт биологии моря им. А.В. Жирмунского ДВО РАН,  
690059, г. Владивосток, ул. Пальчевского, 17;

<sup>2</sup> Тихоокеанский научно-исследовательский рыбохозяйственный центр,  
690091, г. Владивосток, пер. Шевченко, 4

### **АЛКИЛ-ГЛИЦЕРИНОВЫЕ ЭФИРЫ МОРСКИХ ОРГАНИЗМОВ: СТРУКТУРА, РАСПРЕДЕЛЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ**

Рассмотрены практически все области биологии и фармакологии, связанные с функциями простых эфиров — алкил-глицеринов и их производных — и возможностями их действия на разрешение различных патологий. Обсуждаются происхождение, биосинтез и распределение простых эфиров в животном мире, в особенности у морских организмов. Детально рассмотрена биологическая активность алкильных липидов, показаны множественные пути их метаболизма, взаимодействие с ферментативными системами и рецепторами, влияние на сосудистую систему и гемопоз, иммунный ответ, проникновение через гематоэнцефалический барьер и связанные с этим терапевтические возможности. Приведены результаты успешного применения алкил-глицеринов при онкологических заболеваниях, лучевых поражениях, иммунодефицитных состояниях, инфекционных патологиях и др. Применение алкил-глицеринов и препаратов на их основе для улучшения здоровья предполагается как одно из самых перспективных среди лечебных методик, использующих природные соединения.

**Ключевые слова:** алкил-глицериновые эфиры, 1-О-алкил-глицерины, батилловый спирт, химилловый спирт, селахилловый спирт, жир печени акулы, морские гидробионты, биологическая активность, иммуномодуляция, рак, гематоэнцефалический барьер, протеинкиназа С.

**Latyshev N.A., Kasyanov S.P., Blinov Yu.G.** Alkyl glycerol ethers of marine organisms: structure, distribution, and biological activity // *Izv. TINRO.* — 2012. — Vol. 169. — P. 261–277.

Functions of alkyl glycerol ethers and their derivatives and possibilities of their directive effects on various pathologies are overviewed for all relative fields of biology and pharmacology. The ethers origin, biosynthesis, and distribution over animals are discussed, in particular for marine organisms. Biological activity of alkyl lipids is considered in details, multiple ways of their metabolism and interaction with fermentative systems and receptors are shown, their influence on vascular system and hemopoiesis is characterized, immune response and penetration through blood-brain barrier are described, and concerned therapeutic possibilities are determined. Examples of successful

---

\* Латышев Николай Алексеевич, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, e-mail: latyshev65@yandex.ru; Касьянов Сергей Павлович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, e-mail: serg724@yandex.ru; Блинов Юрий Григорьевич, доктор биологических наук, профессор, заместитель директора, e-mail: y-blinov@tinro.ru.

application of the alkyl glycerol ethers for cancer diseases, radiation injuries, immunodeficiency, infectious diseases, and some other cases are presented. Application of the ethers and preparations on their basis for medical treatment is considered as one of the most prospective medical methods based on natural compounds. The ethers strengthen hemopoietic function of marrow without its excessive stimulation, that's why they could be considered as one of the most important physiological factors that maintain normal functioning of the mammals immune system. They are successively applied for rehabilitation treatment of cancer (suppression of the cancerous growth, decreasing of metastasis, limitation of blood vessels growth in the tumor, pain relieving), radiation injuries, immunodeficiency, infectious diseases, and some other cases. Specific structure of the ethers molecules allows them to penetrate the blood-brain barrier and to ease access to central nervous system for other medicines that enhance effectiveness of traditional methods of medical treatment. The ethers extracted from lipids of marine origin could be widely applied in the practice of various pathologies rehabilitation.

**Key words:** alkyl glycerol ether, 1-*O*-alkyl-glycerol, batyl alcohol, chymil alcohol, selachyl alcohol, shark liver oil, marine organism, biological activity, immunomodulation, cancer, blood-brain barrier, protein kinase C.

## Введение

Липиды морских гидробионтов привлекают пристальное внимание медицины как источники биологически активных веществ, в первую очередь *n*-3 полиненасыщенных жирных кислот (*n*-3 ПНЖК). Однако истощение запасов большинства объектов традиционного морского промысла и вовлечение в него, ранее не использовавшихся объектов стимулирует исследования, направленные на детальное изучение биологически активных веществ, содержащихся в гидробионтах, а также на оценку безопасности их включения в питание населения и применения в качестве лечебных и профилактических средств. Среди морских объектов Тихого океана перспективным сырьем для производства лекарственных препаратов являются, например, ракообразные и моллюски. В состав суммарной липидной фракции названных типов гидробионтов, помимо *n*-3 ПНЖК, входят необычные липиды — 1-*O*-алкил-диацил-глицерины (АДАГ) — соединения, образованные жирными кислотами и жирными спиртами. Так, в липидах гепатопанкреаса камчатского краба содержится около 10 %, а в липидах пищеварительной железы командорского кальмара — до 50 % АДАГ (Hayashi et al., 1985; Касьянов и др., 2010). Но биологические свойства алкил-диацил-глицеринов изучены сравнительно меньше, чем свойства известных соединений — *n*-3 ПНЖК, фосфолипидов и др. Это может быть определенным препятствием при реализации программ безотходной переработки гидробионтов и значительно уменьшить рыночный потенциал добываемого сырья.

Целью настоящего обзора было обобщить существующий массив информации, относящейся к данному виду соединений, и показать особенности биологического действия алкил-глицериновых эфиров и их производных на больных и здоровых пациентах, на моделях с различными патологиями у экспериментальных животных, а также оценить дальнейшие перспективы их применения в медицинской практике.

## Результаты и их обсуждение

### *Обзор биологической активности алкил-глицеринов*

Алкил-глицерины (АГ), или простые эфиры глицерина, широко представлены в различных организмах, живущих на Земле (Magnusson, Haraldsson, 2011), они являлись основным структурным элементом клеток эволюционно самых ранних организмов. Подтверждением служит факт, что липиды клеток наиболее древних организмов, сохранившихся до настоящего времени, археобактерии, состоят только из простых эфиров глицерина, связанных с изопреноидными спир-

тами (Sprott, 1992). Как полагают, это связано с тем, что алкил-глицерины — археол (archaeol) и салдархеол (caldarcheol), которые были главными липидами клеточных мембран, устойчивы в кислой и щелочной среде и не окисляются кислородом даже при температурах порядка 95 °С (Koga, Morii, 2005). Изменения условий окружающей среды и эволюционное развитие организмов требовали новых свойств биологических мембран, что способствовало замене простой эфирной связи ( $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ ) на винильную ( $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-$ ), а затем на сложноэфирную ( $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-$ ), а также превращению фосфоновой (P-C) связи в фосфатную (P-O-C) (Куликов, Музя, 1997). Многочисленные исследования, выполненные в наше время, показали, что в живых организмах, и прежде всего в морских жирах, АДАГ присутствуют в нейтральных липидах в виде алкил-диацил-глицеринов, АДАГ, и в полярных фосфор-содержащих аналогах (Mangold, Malins, 1960). Биологические функции нейтральных и полярных алкильных липидов в живых организмах существенно различаются. АДАГ у водных организмов выполняют функции запасных жиров, а у свободно плавающих рыб, ввиду малого удельного веса, являются альтернативой плавательного пузыря. Среди полярных алкил-содержащих липидов одними из наиболее важных являются 1-О-алкил-2-ацетил-sn-глицеро-3-фосфатидилхолины. Это группа универсальных сигнальных посредников, найденная в организме человека в очень низких концентрациях, участвует в регуляции воспалительных и репродуктивных процессов (Roudebush et al., 2005). По характеру биологического воздействия они были классифицированы как фактор активации тромбоцитов (ФАТ) (Benveniste, Vargaftig, 1983).

Основные различия между индивидуальными АДАГ заключаются в структуре алкильного радикала, который может иметь боковые заместители — метокси-группу или двойную связь в 4-м положении спиртового радикала — енильные производные (Snyder, 1999). В литературе часто встречаются разночтения в названии АДАГ. Например — алкил-диацил-глицерины, 1-О-алкил-диацил-глицерины, алкокси-диацил-глицерины. Алкил-глицерины непосредственно в свободном виде в природных источниках не существуют, для их получения необходимы химические модификации, позволяющие удалить из 2-го и 3-го положения молекулы АДАГ жирные кислоты (Iannitti, Palmieri, 2010) (рис. 1).

АДАГ найдены у многих морских организмов, но только жиры печени хрящевых рыб (акулы, скаты, химеры) являются основным, наиболее богатым источником природных алкильных липидов. Однако не у всех видов акул в составе жира содержатся АДАГ. Исследования показали, что только у глубоководных видов акул, активно мигрирующих по глубине, АДАГ, наряду со скваленом и триглицеридами, являются преобладающими липидами жира печени (Tsuji moto,

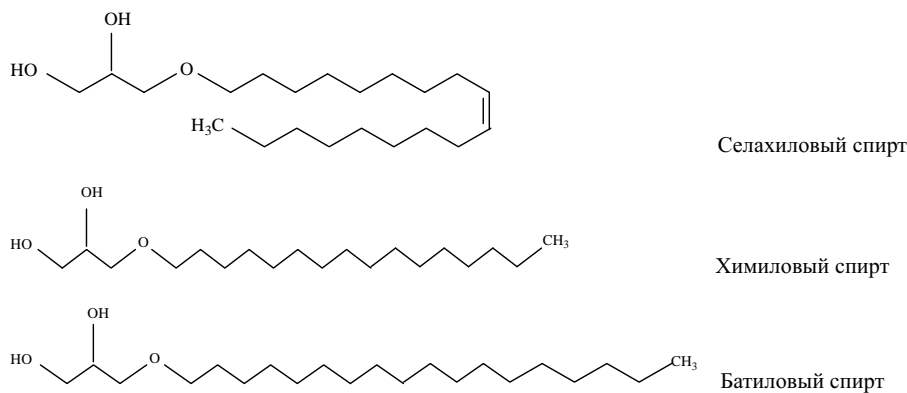


Рис. 1. Химическая структура нейтральных алкил-глицеринов, выделенных из природных АДАГ

Fig. 1. Structure of neutral alkyl-glycerols from natural ADAG

Toyama, 1922; Deprez et al., 1990; Bakes, Nichols, 1995; Wetherbee, Nichols, 2000; Pethybridge et al., 2010). Количество АДАГ является переменной величиной не только между видами, но и среди особей одного и того же вида. Как полагают, эта изменчивость может быть связана с различными факторами окружающей среды, такими как глубина обитания и время года (Jayasinghe et al., 2003).

#### *Биосинтез и распределение в животном мире*

Биосинтез простых эфиров глицерина (рис. 2) был исследован главным образом на клетках млекопитающих. Исходным соединением для биосинтеза *de novo* является дигидроацетонфосфат, который ацилируется асул-СоА с ферментом дигидроацетонфосфат-ацилтрансферазой в пероксисомах в sn-1 положении глицерина. Затем происходит замена ацильного радикала на алкильную группу пероксисомальным мембрансвязанным ферментом (De Vet et al., 2000). Далее кето-группа дигидроацетонфосфата восстанавливается до гидроксильной группы в sn-2 положении глицерина с последующим ацилированием с асул-СоА. Дальнейшая трансформация 1-О-алкил-2-ацил-глицерофосфата осуществляется ферментом фосфогидролазой, при этом образует ключевой продукт в цепи биосинтеза как нейтральных, так и полярных алкильных производных (Paltauf, 1971, 1983). 1-О-алкил-2-ацил-глицерин может метаболизировать по двум механизмам: образовывать нейтральные АДАГ или под действием фермента этаноламин-фосфотрансферазы с кофактором цитидил-дифосфо-этанол амином образовывать фосфорсодержащие плазманил-этанол амины (Snyder, 1999). Последние под действием Δ1-десатуразы с цитохромом b5 превращаются в плазманил-этанол амины или плазмалогены (Brites et al., 2004). Тем не менее биосинтез плазмалоген-холина до настоящего времени не ясен, хотя ранее радиоизотопные исследования показали, что плазмалоген-холин является результатом превращения плазмалоген-этанол амина. Как полагают, это происходит под действием мембрансвязанной фосфолипазы D, которая может проявлять и трансферазную активность, обменивая этаноламин в молекуле этаноламин-плазмалогена на холин.

Состав алкильного радикала в АДАГ был подробно исследован в жире печени акул отряда Squaliformes, в липидах телеостов, морских беспозвоночных и в клетках злокачественных опухолевых тканей. В таблице показан состав алкильной группы в основных природных источниках. Алкильные радикалы, как правило насыщенные или мононенасыщенные с числом атомов углерода от 14 до 22, составляют более 90 % суммы всех радикалов в АДАГ. Нечетные, полиненасыщенные и разветвленные радикалы встречаются в незначительных количествах. Алкильные радикалы короче C-14 найдены только у некоторых рыб в количестве менее 2 %, в то время как C-24-радикалы были обнаружены в молоке и костном мозге человека. Диеновые АДАГ имеют главным образом морское происхождение. Разветвленные алкильные цепи распространены в молоке жвачных животных (Hallgren et al., 1974a), где они составляют приблизительно 10 % суммы всех радикалов. Нечетные спирты (до 32 %), включая 21 % 1-О-пентадецил-глицерина, были найдены у планктонного организма *Clione limacina* (Phleger et al., 1997). Самым распространенным в жире печени глубоководных акул (Kawata et al., 1971; Deprez et al., 1990; Bakes, Nichols, 1995) является селациловый спирт (радикал — 18:1n-9), его содержание колеблется от 40 до 76 %. Сравнение состава алкильной цепи в АДАГ жира печени и мышц катрана *Squalus acanthias* (Malins et al., 1965) показало, что мышечный жир имеет большее количество радикала 16:0 по сравнению с жиром печени. Наибольшее отличие от хрящевых видов рыб по радикалу 16:0, как главному алкильному компоненту жира, имеют кальмар *Beryteuthis magister* и представитель зоопланктона *Clione limacina* (Hallgren et al., 1974b). У млекопитающих в составе АДАГ преобладают радикалы 18:0 и 18:1, которые составляют до 80 % общей суммы (см. таблицу).

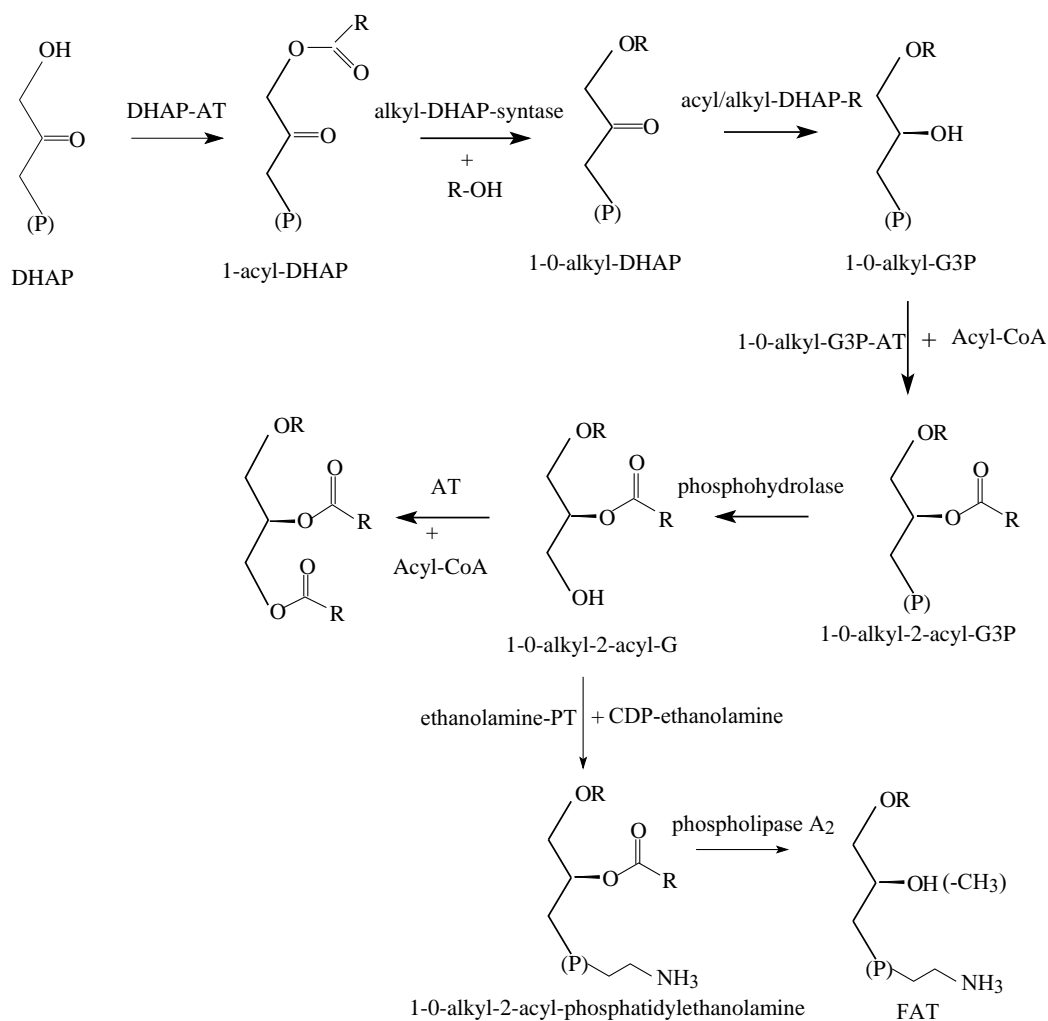


Рис. 2. Метаболизм алкил-глицериновых эфиров  
 Fig. 2. Alkyl glycerol ethers metabolism

Состав алкильных радикалов нейтральных алкил-глицеринов  
 из природных источников (Iannitti, Palmieri, 2010)  
 Composition of alkyl radicals of neutral alkyl-glycerols  
 of natural origin (Iannitti, Palmieri, 2010)

Алкильный радикал	Костный мозг человека	Молоко человека	Жир гренландской акулы	Кальмар
14:0	—	—	2,0	0,7
15:0 <sup>a</sup>	—	—	0,7	0,3
16:0	29,4	23,9	9,1	58,3
16:1	—	Следы	10,8	0,5
17:0 <sup>a</sup>	7,6	3,6	3,6	1,9
18:0	24,6	22,8	2,8	7,6
18:1	16,7	33,8	59,4	23,2
18:2	—	1,4	1,6	—
19:0 <sup>a</sup>	6,1	2,4	1,5	1,1
20:0	2,9	1,6	—	—
20:1	3,2	2,3	6,2	3,4
22:0	0,7	0,7	—	—
22:1	5,1	3,4	2,2	—
24:0	—	2,1	—	—

<sup>a</sup> Антеизо.

Исследования показали, что состав алкильной части в АДАГ и в фосфолипидах с простой эфирной связью, как правило, сходен, что может служить свидетельством единого пути биосинтеза алкилсодержащих липидов (Wykle et al., 1979). Тем не менее в некоторых работах (Reichwald-Hacker, 1983; Hartvigsen et al., 2006) показано, что асул-СоА-редуктазы, роль которых — синтез спиртов из соответствующих ЖК, быстрее восстанавливают кислоты 16:0, 18:0 и 18:1, чем насыщенные короткоцепочечные жирные кислоты или ПНЖК.

#### *Алкильные липиды и плавучесть морских животных*

Кроме выполнения функций регуляции процессов в клеточных мембранах и источника энергии, АДАГ в печени некоторых глубоководных акул играют существенную роль в поддержании нейтральной плавучести при вертикальных перемещениях. Различные глубоководные виды акул, например отряда Squaliformes, накапливают в печени большое количество липидов с малой плотностью типа сквалена (плотность 0,86 г/мл) и АДАГ (плотность 0,89 г/мл). Сквален и АДАГ обеспечивают соответственно на 80 и 14 % бóльшую подъемную силу в морской воде, чем триглицериды (плотность 0,92 г/мл), являющиеся наиболее распространенной формой хранения липидов у животных. Малинс и Барон (Malins, Barone, 1970) показали, что количество АДАГ в жире печени акулы *S. acanthias* подвержено значительным колебаниям, и предположили, что метаболизм АДАГ связан с ролью печени как гидростатического органа. Они искусственно увеличили массу тела акулы *S. acanthias* и через 50 ч сравнили содержание ТГ и АДАГ в печени и других органах. Результаты показали, что количество АДАГ быстро и значительно увеличивалось во всех органах акулы. Поскольку у акулы отсутствует плавательный пузырь, то синтез АДАГ является компенсаторным механизмом в контроле ее плавучести.

#### *Биологическая активность алкильных липидов*

Исследования биологической активности алкилсодержащих липидов начались сравнительно недавно. Брохулт и Холмберг (Brohult, Holmberg, 1954; Brohult, 1963), используя неомыляемую часть жиров костного мозга теленка в качестве препарата, содержащего АГ, наблюдали ускорение созревания белых кровяных клеток в процессе курса радиотерапии при детской лейкемии. Эта работа показала, что АГ можно использовать при лучевой терапии различных злокачественных опухолей (Brohult et al., 1977, 1979). При этом у пациентов, принимавших АГ, снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов в крови было менее выражено и частота появления постлучевых свищей снижалась более чем в 2 раза. Именно эти работы дали начало многочисленным медико-биологическим исследованиям АГ.

Спектр биологической активности нейтральных алкильных липидов разнообразен, что связывают с высокой метаболической активностью АГ. Уже в ранних работах (Snyder, Wood, 1968, 1969) было показано необычное распределение алкильных липидов в клетках злокачественных опухолей. Анализ на содержание 1-О-алкил- и 1-О-алкил-1-енильных эфиров в нейтральных и полярных липидах в 17 видах злокачественных опухолей человека показал, что в опухолевых клетках, как правило, содержание АГ было бóльшим, чем в здоровых клетках из тех же органов (Snyder, Wood, 1969). Аналогичные результаты получены на животных, где в привитых опухолях мышей и крыс обнаружили более высокие уровни простых эфиров, и особенно нейтральных, чем в здоровых тканях (Snyder, Wood, 1968). В клетках гепатоклеточной карциномы человека уровень АГ был в среднем выше, чем в ткани без опухоли или в здоровой печени. При этом было отмечено необычное распределение индивидуальных АГ. Так, химильный спирт доминировал в карциноме, и соотношение между самыми распространенными АГ — химильным, батильным и селахильным спиртами — в опухоли

вых клетках составляло 2:1:1, в то время как в нормальных клетках это соотношение было 1:2:2 (Lin et al., 1978). Высокие уровни содержания холин-плазмалогена отмечены в злокачественных тканях легких (Merchant et al., 1991) и в различных опухолях мозга (Albert, Anderson, 1977). С другой стороны, у пациентов с острой миелогенной лейкемией уровень плазманил-фосфотидилхолинов в холиновой фракции фосфолипидов составлял 10–20 % по сравнению с 42 % в нормальных полиморфоядерных лейкоцитах (Chabot et al., 1990). Кроме того, уровни плазманил-фосфотидилхолинов в лейкемических клетках положительно коррелировали со степенью клеточной дифференцировки. В связи с вышеизложенными фактами в 80-е гг. XX века популярной была идея использовать алкильные липиды в качестве маркеров злокачественных опухолей. Однако более поздние работы по анализу нейтральных и полярных простых эфиров опухолевых клеток не позволили сделать однозначных выводов о роли алкильных производных в раковых клетках. По этой причине невозможно использовать относительное увеличение уровня простых эфиров при диагностике рака, однако очевидно, что в опухолевых клетках происходят изменения, связанные с метаболизмом простых эфиров, и прежде всего с незначительным увеличением уровней 1-*O*-алкил- и 1-*O*-алкил-1-енильных эфиров глицерина и состава ЖК в sn-2 положении алкильных фосфолипидов. Вероятно, это является следствием изменений в активности ферментов биосинтеза простых эфиров в опухолевых клетках, которые зависят от вида опухоли и являются защитной реакцией клетки на неконтролируемый рост раковой опухоли (Magnusson, Haraldsson, 2011).

#### *Алкильные липиды и вторичные мессенджеры*

Как показано на рис. 2, биосинтез нейтральных АДАГ сопряжен с биосинтезом 1-*O*-алкил-глицеро-фосфолипидов на стадии образования 1-*O*-алкил-2-ацилглицерина в таких клетках, как моноцитоподобные клетки линии ТНР-1 (Nichami et al., 1997), эндотелиальные клетки (Marigny et al., 2002), или тромбоцитах (Pédrono et al., 2004a). В эндотелиальных клетках 1-*O*-алкил-глицеро-фосфолипиды под действием фосфолипазы С трансформировались в 1-*O*-алкил-2-ацилглицерин (Marigny et al., 2002) — аналог диацилглицерина, являющегося ингибитором протеинкиназы С. В моноцитоподобных клетках линии ТНР-1 под действием фосфолипазы А<sub>2</sub> образуется 1-*O*-алкил-глицеро-фосфатидилхолин, предшественник ФАТ (Nichami et al., 1997). Увеличение включения 1-*O*-алкил-2-ацилфосфатидилхолина в фосфолипиды мембран также способствует усилению биосинтеза активных аналогов ФАТ при окислении ненасыщенных ЖК во 2-й позиции глицерина (Kamido et al., 2002; Hartvigsen et al., 2006).

#### *Алкильные липиды и индуцируемая активность сперматозоидов*

Обнаружено, что сперматозоиды продуцируют ФАТ, представителя полярных алкильных липидов, и этот посредник играет важную роль в физиологии спермы (Fukuda et al., 1994; Kraus et al., 1994). Поскольку АДАГ являются предшественником ФАТ, то опосредованно могут оказывать действие на функции спермы. Действительно, в результате выдерживания спермы *in vitro* со смесью природных АГ возрастала подвижность, выживаемость и скоростные параметры сперматозоидов. Кроме того, при такой обработке сперма обладала лучшей способностью к оплодотворению при искусственном осеменении (Cheminade et al., 2002), и это применяли для многих видов млекопитающих. Исследования *in vivo* показали, что пероральный прием 40 г/день жира акулы или 1 г чистых АГ в течение 28 дней достоверно улучшает подвижность и выживаемость сперматозоидов свиней (Mitre et al., 2004).

Жир акулы в качестве пищевой добавки (32 г/сут) вводили в диету 12 беременным и кормящим свиноматкам для определения влияния на рост и иммунный

статус потомства (Mitre et al., 2004). После приема жира свиноматки имели более высокий уровень эритроцитов и гемоглобина в крови, возрастали концентрации иммуноглобулина IgG, АГ и п-3 ПНЖК в молоке. У поросят также повышались уровни лейкоцитов и IgG. Жир акулы (вид не указан) в качестве пищевой добавки также вводили в диету супоросным и лактирующим свиноматкам. Было отмечено его положительное влияние на иммунный статус помета, что связывали с повышением концентрации АДАГ в молоке свиноматок (Mitre et al., 2004).

#### *Алкильные липиды и иммунитет*

Нейтральные и полярные алкилсодержащие липиды значительно активизируют цитотоксические макрофаги, что приводит к усилению Fc-рецепторного фагоцитоза естественных киллеров, макрофагов и нейтрофилов. Это повышает гуморальный иммунный ответ организма и отдалляет реакцию гиперчувствительности (Berdel et al., 1980). Установлено, что батилловый и селахиловый спирты стимулируют гемопоэз — мощное усиление эритропоэза, тромбоцитоза и гранулоцитоза в костном мозге животных после радиационного облучения (Edlund, 1954; Osmond et al., 1963). Было исследовано влияние диеты, содержащей природные АГ в концентрации от 10 до 250 пмоль, на лактирующих крыс для изучения изменений иммунных реакций у их потомства. После 10 дней кормления молоком у потомства значительно возросло количество периферийных гранулоцитов и уровень иммуноглобулинов IgG и IgM в плазме. Это исследование показало, что АГ в крысином молоке играют важную роль в развитии иммунного ответа у новорожденных крысят (Oh, Jadhav, 1994). Однако при обработке *in vitro* перитональных клеток самок мышей синтетическим додецил-глицерином в течение 30 мин было отмечено значительное увеличение концентрации IgG, в то время как уровень IgM не изменялся. При этом культивирование макрофагов с АГ не повышало их активности (Nomma et al., 1990).

Ямамото с соавторами (Yamamoto et al., 1988) отмечали, что инъекция в кровь небольшого количества (10–100 нг) синтетического додецил-глицерина (радикал 12:0) мышам *in vivo* приводила к возрастанию Fc-рецепторной опосредованной активации макрофагов уже на 5-й день приема. Наиболее эффективной дозой препарата был прием 5 нг/кг массы животных. Введение батилового спирта в еще более низких концентрациях вызывало аналогичную активацию макрофагов. Это исследование показывает, что положительное влияние АГ как химиотерапевтических агентов стимулирует фагоцитарную активность макрофагов опосредованно, через Fc-рецептор.

Исследовали роль алкил-глицеринов, выделенных из жира акулы (состав радикалов 14:0 — 0,7 %; 16:0 — 9,1; 16:1n-7 — 12,5; 18:1n-7 — 4,8; 18:1n-9 — 68,1 %), на кальций-сигнальную систему в Jurkat-клетках (культура клеток линии Т-лимфоцитов для исследования острого лейкоза, Т-клеточной сигнальной системы, а также для обнаружения различных рецепторов хемокинов, восприимчивых к вирусным заболеваниям, в частности ВИЧ). В эксперименте в бескальциевом буфере чистые АГ повышали внутриклеточную концентрацию Ca<sup>2+</sup>, доказывая, что АГ способны индуцировать переток Ca<sup>2+</sup> через открытие кальциевых каналов. Это исследование показало, что верапамил, который является ингибитором кальциевых каналов L-типа, не оказывает эффекта на транспорт кальция при введении АГ. АГ частично снимают ингибирование N-конотоксина, который является блокатором N-типа и активирует перенос Ca<sup>2+</sup> (до 39 % максимальной скорости), через изменение мембранного потенциала. Таким образом, представлены доказательства, что АГ увеличивают приток Ca<sup>2+</sup> в Jurkat-клетках, возможно, через модулирование проницаемости кальциевых каналов (Pédroño et al., 2004b).

Шоржевский с соавторами (Tchórzewski et al., 2002) показали, что лечение препаратами АГ из жира печени акулы нормализует уровень клеток природных киллеров, продуцируя активные формы кислорода, необходимого для образова-



ния лейкоцитов в периферической крови у людей, страдающих активной формой ревматоидного артрита.

Палмблад с соавторами (Palmlblad et al., 1990) оценили, в какой степени различные чистые АГ могут инициировать функциональный ответ нейтрофилов. Было изучено действие как нейтральных, так и полярных алкильных липидов. ФАТ был самым мощным по способности образовывать оксидативный ответ, затем следовал синтетический 1-О-гексадецил-2-метокси-глицеро-3-ФХ. Лизо-ФАТ, батилловый и химилловый спирты проявляли слабую активность. ФАТ был также наиболее активным липидом, существенно повышающим уровень внутриклеточного  $Ca^{2+}$ . Исследователи заключили, что все используемые в эксперименте алкильные липиды стимулировали функциональный ответ нейтрофилов. ФАТ показал в равных условиях наибольший потенциал из всех исследованных алкильных форм липидов как в кальциевом ответе, так и в функциональном ответе нейтрофилов. Некоторые другие холинсодержащие фосфолипиды с простой эфирной связью повышали активность кальциевых каналов, но не давали оксидативного эффекта.

Было проведено (Tchórzewski et al., 2005) исследование влияния препарата “Биомагін 570” из жира акулы (50 % нейтральных АДАГ) на уровень С1q, CD4/CD8 — факторов, характеризующих иммунный статус организма. Пациенты с ревматоидным артритом получали Биомагін 570 по 3 г/сут в течение 30 дней. Препарат повышал уровни С1q, CD4/CD8 в 1,3–1,8 раза, при этом увеличивалась поляризация лимфоцитов, секреция цитокина Th1 и наблюдалось активное образование нейтрофилов. Побочных эффектов не выявлено. Сделано заключение, что Биомагін 570 является безопасным препаратом, эффективно поддерживающим врожденный иммунитет, и может быть использован как терапевтическое средство для лечения людей с нарушениями в иммунной системе.

#### *Алкильные липиды в онкологии*

Одним из наиболее интересных свойств АГ оказалась их противоопухолевая активность. Сравнительное исследование потребления природных нейтральных АГ и жира печени акулы *per os* мышами с карциномой легких Льюиса (Pédrono et al., 2004c) показало, что чистые АГ снижали метастазирование на  $64 \pm 8$  %, тогда как эффект от жира составил  $30 \pm 9$  % по сравнению с контролем. АГ также уменьшали общее содержание плазмалогенов в опухолях, в то время как жир не показал какого-либо эффекта. На 5-й день приема АГ в опухоли понизился фактор фон Виллебранда (маркер эндотелиальных клеток), что свидетельствует об антиангиогенном (снижение образования новых кровеносных сосудов) действии АГ. Следовательно, чистые АГ снижают васкуляризацию и распространение рака опухолей у мышей.

В другой работе (Најімогаді et al., 2010) по выявлению противоракового эффекта очищенного жира акулы, содержащего 10 % АДАГ и витамины А, D, Е, животным вводили внутривентриально различное количество жира — 50,0, 10,0, 5,0, 2,5 и 0,1 мкг/кг/сут. Эксперименты показали, что дозы 50 и 10 мкг/кг/сут оказывали наибольший эффект на гиперчувствительность замедленного типа уже спустя 48 ч после введения жира. Повышалось количество CD8+ лимфоцитов и усиливалось образование  $\gamma$ -интерферона, наблюдалось снижение скорости роста опухоли. При введении жира в количестве 5,0 и 2,5 мкг/кг/сут снижение скорости роста опухоли проявлялось слабо. Эти результаты свидетельствуют, что жир акулы может быть использован для профилактики и лечения раковых заболеваний и эффект от его приема зависит от дозы.

В эксперименте для оценки влияния АГ на апоптоз раковых клеток (Krotkiewski et al., 2003) использовали клеточные линии карциномы яичников человека (OVP-10), рака молочной железы (MCF-7) и 3 клеточные линии рака простаты (DU-145, PC-3 и PCA-2b). Клетки обрабатывались препаратом “Есомер”,

содержащим 20 % АГ и 3 % метокси-производных нейтральных АГ в дозе от 0,1 мг/мл до LD-50. В клетках простаты DU-145, PC-3 и PCA-2b обнаружено значительное увеличение апоптотных клеток даже при небольших дозах — 0,5 и 0,1 мг/мл, в то время как в клетках рака молочной железы отмершие клетки появлялись только после введения достаточно высоких концентраций препарата. Это исследование показало, что процессы апоптоза/некроза, вызванные препаратом “Есомег” у трех дифференцированных клеточных линий рака простаты и молочной железы, проходят с высокой скоростью. Однако такого эффекта не наблюдалось на клетках рака яичников.

В сравнительном изучении влияния выделенных из жира печени акулы индивидуальных АГ и нативного жира печени акулы, содержащего 25 % АДАГ, на рост опухоли, легочные метастазы и васкуляризацию карциномы легкого Льюиса (3LL) у мышей (Pédroño et al., 2004a–c) было показано, что и жир и чистые АГ уменьшали 3LL-привитую карциному соответственно на 29 и 26 % по сравнению с контролем. Лечение жиром печени акулы вызывало снижение легочных метастаз на 31 %, в то время как АГ — на 64 %. Следует отметить, что обработка АГ приводила к существенному сокращению кровеносных сосудов в опухоли. Поэтому проявляющийся противоопухолевый эффект АГ исследователи (Pédroño et al., 2004c) объясняют в первую очередь их антиангиогенной активностью в клетках опухоли. Также замечено, что противораковая активность зависела от состава алкильных радикалов. Так, селаксоловый спирт (радикал 18:1n-9) и АГ с радикалом 16:1n-7 в наибольшей степени подавляли рост опухоли и снижали число метастаз у мышей, привитых 3LL клетками, по сравнению с 16:0- и 12:0-АГ (Deniau et al., 2010).

Педроню с соавторами (Pédroño et al., 2007) исследовали влияние смеси нейтральных АГ (радикалы: 14:0 — 0,7 %, 16:0 — 9,1, 16:1n-7 — 12,5, 18:1n-9 — 68,1, 18:1n-7 — 4,8, другие — 4,8 %) на пролиферацию основного фактора роста фибробластов (bFGF) стимулированных эндотелиальных клеток. Нейтральные АГ метаболизировали в несколько липидов, которые могли влиять на передачу сигнала, а именно в алкил-фосфатидную кислоту и ее лизо-производные: алкил-фосфатидил-холин, алкил-фосфатидил-инозит и алкил-моноацил-глицерин. АГ влияли на рост клеток эндотелия без цитотоксических эффектов, снижали пролиферацию клеток в зависимости от концентрации и времени через ингибирование фактора bFGF.

Интересные результаты были получены несколькими группами исследователей при тестировании нейтральных метокси-производных АГ. Так, было показано (Wang et al., 1999), что метокси-АГ могут угнетать доброкачественные или дифференцированные фенотипы клеточных линий трех видов рака толстой кишки человека. Метокси-АГ ингибировали рост всех трех типов клеток в одинаковой степени, 80 % ингибирования роста клеток наблюдалось при добавлении их в концентрации 25 ммоль. При этом усиливалось образование эмбрионального антигена во всех трех клеточных линиях и продуцировался раковый эмбриональный антиген в количестве 5 нг/10<sup>6</sup> клеток. Усиление образования антигена наблюдалось и в клетках, обработанных 10 или 50 ммоль метокси-АГ. Максимальная его индукция (8 нг/10<sup>6</sup> клеток) была выявлена, когда клетки обрабатывали 50 ммоль метокси-АГ. Кроме того, было показано, что метокси-АГ снижают порог чувствительности раковых новообразований при радиотерапии и могут использоваться в качестве сопутствующего эффективного метода при лечении рака.

Аналогичные результаты были получены при обработке 2 клеточных линий рака простаты человека — LnCap и DU-145 (Reynolds et al., 2000). В этом исследовании метокси-АГ ингибировали рост раковых клеток в равной степени с концентрацией ингибирования от 93 мкмоль для LnCap до 97 мкмоль для DU-145, в то время как значения концентрации ингибирования для фенилбутирата составили для тех же клеток соответственно 1,3 и 7,3 ммоль. Метокси-АГ угнетали

пролиферацию, прикрепление и рост обеих линий клеток простаты человека. Исследователи связывают противоопухолевый эффект метокси-АГ с активацией макрофагов, а также с увеличением продукции цитокинов, таких как интерлейкин-12 (IL-12) и  $\gamma$ -интерферон. Считается, что увеличение количества и активация макрофагов являются основой в первичной противоопухолевой защите, в то время как  $\gamma$ -интерферон и Т-клетки, продуцирующие лимфокины, тормозят развитие многих видов раковых клеток либо непосредственно, либо воздействуя на другие механизмы иммунной системы (Ucer et al., 1987). Другое возможное объяснение противоопухолевой активности АГ может заключаться в накоплении 1-О-алкильных групп в опухолевых клетках, имеющих низкую алкил-монооксигеназную активность, что приводит к накоплению этих липидов в мембранах клеток и в конечном итоге к их гибели (Hoffman et al., 1984).

#### *АГ и гематоэнцефалический барьер*

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) выполняет функцию высокоселективного фильтра, через который из кровеносного русла в мозг поступают питательные вещества, а в обратном направлении выводятся продукты обмена нервной ткани. Вместе с тем наличие ГЭБ затрудняет лечение многих заболеваний центральной нервной системы, так как представляет серьезное препятствие на пути адресной доставки лекарственных препаратов.

Дифференциальная проницаемость ГЭБ в отсутствие и в присутствии 200 мМоль 1-О-пентил-глицерина исследована как на безопухолевых крысах, так и на животных с привитой С6 глиомой. В качестве лекарственного препарата был использован метотрексат — препарат, применяемый при химиотерапии рака, а в качестве маркеров АГ при опосредованном открытии ГЭБ были использованы флуоресцентные метки. Исследования показали, что 1-О-пентил-глицерин увеличивает проникновение метотрексата в ткани опухоли головного мозга (Erdlenbruch et al., 2003a). В другом исследовании (Erdlenbruch et al., 2003b), на здоровых самцах крыс, была выявлена эффективность и зависимость преодоления ГЭБ от структуры нейтральных АГ. Наиболее перспективными являются пентил- и гексил-глицерины. Эффекты были сравнены с нарушениями ГЭБ при использовании гипертонического маннита или введении в сонную артерию брадикинина. Отмечено, что все АГ, выделенные из природных объектов, вызывали увеличение проницаемости ГЭБ для метотрексата в мозг по сравнению с внутриартериальным введением одного метотрексата. Концентрация метотрексата в тканях мозга увеличивалась до 300 раз, в зависимости от концентрации вводимого АГ. Однако через 5–120 мин свойства ГЭБ восстанавливались, что связывали со скоростью метаболизма АГ. В экспериментах на культурах клеток и при введении в сонную артерию животных не было выявлено каких-либо признаков токсичности. Таким образом, введение в сонную артерию АГ представляет новые терапевтические возможности для преодоления ограниченного доступа лекарств в центральную нервную систему.

#### *Антимикробная и антибактериальная активность алкил-глицеринов*

Простые эфиры жирных кислот с многоатомными спиртами — широко распространенные антимикробные агенты, среди которых монолаурил-глицерин известен как наиболее активный (Kabara et al., 1977; Kabara, 1979). Однако недавно было показано, что додецил-АГ имеет значительно более высокий потенциал из-за высокой метаболической и химической стабильности простой эфирной связи. Считается, что додецил-АГ оказывает антибактериальное действие через высвобождение и активацию протеаз и ингибирование синтеза пептидогликана в клеточных стенках бактерий. Бриссет с соавторами (Brissette et al., 1986) использовали *Streptococcus mutans* ВНТ для изучения ответа додецил-АГ на ингибирование роста. *S. mutans* ВНТ устойчив к пенициллину и ряду других клеточ-

ных ингибиторов на основе антибиотиков, так как все они стимулируют синтез липидов, блокируя этим клеточный лизис. Додецил-АГ ингибирует включение глицерина в биосинтез липидов *S. mutans* ВНТ при концентрациях 10–20 мкг/мл, блокируя развитие микроорганизма.

Хейнс с соавторами (Haynes et al., 1994) тестировали бактерицидные и противогрибковые свойства додецил-АГ по отношению к дрожжам *Candida* и *Cryptococcus*, которые являются основными микроорганизмами, вызывающими грибковые инфекции у больных СПИДом. Было исследовано действие АГ на *Cryptococcus neoformans* (6 штаммов), *Cryptococcus albidus* (1 штамм), *Cryptococcus laurentii* (1 штамм) и на микроорганизмы из рода *Candida*: *Candida albicans* (1 штамм), *Candida tropicalis* (2 штамма) и *Candida parapsilosis* (2 штамма). Исследователи установили, что додецил-АГ ингибировал рост всех видов дрожжей *Candida* и *Cryptococcus* и эффект был синергичен с амфотерицином В. При этом додецил-АГ снижал минимальную ингибирующую концентрацию амфотерицина в 80 раз. Другие АГ с длиной алкильной цепи от С-8 до С-18 также проявили синергизм с амфотерицином. Однако нейтральные АГ не проявили синергизма с водорастворимым антигрибковым соединением флюконазолом, подтверждая тем самым, что гидрофобные свойства амфотерицина В играют ключевую роль в синергизме.

#### *Влияние алкил-глицеридов на протеинкиназу С*

Протеинкиназа С (ПКС) играет важную роль как медиатор клеточных ответов на внешние факторы, т.е. осуществляет трансдукцию сигнала. Эта функция имеет большое значение для ряда различных клеточных процессов, включая регулирование клеточной адгезии, рост и дифференцировку клеток (Nishizuka, 1986; Dekker, Parker, 1994). Известно, что существует прямая корреляция между способностью эфиров форбола избирательно активировать ПКС и вызывать образование опухолей (Nishizuka, 1984). Высокие уровни ПКС обнаружены в клетках опухоли молочных желез, легких и желудка. Исходя из этого можно предположить, что некоторые ПКС-изоформы могут быть потенциальными мишенями при лечении некоторых видов рака (Maskay, Twelves, 2003). ПКС — семейство серин/треониновых киназ, состоящих по крайней мере из 12 изоформ, функции которых заключаются в фосфорилировании некоторых белков, вовлеченных в различные клеточные процессы. Активация определенного рецептора внеклеточных сигнальных молекул связана с активацией фосфолипазы С, гидролизующей мембран-связанный фосфатидилинозит-4,5-бисфосфат с образованием двух вторичных мессенджеров — 1,2-диацил-глицерина, который остается в мембране клеток, и инозитол-1,4,5-трифосфата, уходящего в цитозоль. Последний стимулирует освобождение ионов  $Ca^{2+}$  из эндоплазматического ретикула в цитозоль и вызывает перемещение неактивной цитозольной ПКС в цитоплазму, где она активируется диацил-глицерином (Neumans et al., 1987; Alberts et al., 1994). Диацил-глицерин играет центральную роль в ПКС-регуливании роста клеток, замечено, что его концентрация повышается в пролиферативных клетках (Warne et al., 1995). Нейтральные АГ являются ингибиторами ПКС, поскольку в 1-м положении глицерина вместо ацильной группы находится алкильный радикал. В культуре клеток почки собаки нейтральные АГ вызвали ингибирование ПКС. 1-*O*-dodecyl-АГ снижал активность ПКС в нестимулированных клетках и блокировал активацию ПКС эфирами форбола. Кроме того, АГ активно влияли на скорость роста клеток и, накапливаясь в клетках почек собаки, пролонгировали эффект ингибирования (Warne et al., 1995).

Ингибирующие свойства чистых АГ были показаны на очищенной ПКС с синтетическими 1-*O*-гексадецил- и 1-*O*-октадецил-АГ и со смесью природных АГ, имеющих 1-*O*-алкильные цепи до С-22 и С-24 (Warne et al., 1995). Интересно, что ацильный аналог химилового спирта, т.е. 1-*O*-пальмитоил-глицерин, проявил

очень низкую ингибирующую способность к ПКС, а диалкил-глицерин — 1,2-О-гексадецил-глицерин не влиял на ее активность (McNeely et al., 1989).

Ингибирование ПКС нейтральными АГ и алкенильными аналогами фосфолипидов было выполнено на эндотелиальных клетках аорты свиньи (Marigny et al., 2002). На основе этих экспериментов был сделан вывод, что антираковые свойства АГ могли быть следствием ингибирования некоторых ПКС-изоформ в клетках опухоли, поскольку различные ее изоформы вовлечены в метастазирование опухоли. Ранее было показано, что ингибирование ПКС-изоформ препятствовало развитию опухоли в эндотелиальных клетках у мышей (Yoshiji et al., 1999). Другие исследователи (Pédroño et al., 2004a–c) отмечали, что именно нейтральные АГ, выделенные из жира печени акул, были ответственны за антиангиогенные свойства жира печени акулы в клетках карциномы легкого Льюиса у мышей. Они же указывали, что АГ повышали проводимость эндотелиальных клеток, возможно, из-за изменений в цитоскелете при их слипании, что могло приводить к ингибированию роста опухоли.

### Заключение

Результаты исследований ясно демонстрируют, что применение АГ вызывает адекватный ответ организма, заключающийся в усилении его защитных функций — кроветворной, иммуностимулирующей и антиоксидантной. Очевидно, что эти факторы следует рассматривать как одни из самых главных при оценке терапевтического действия препаратов, предназначенных для регуляции нарушений различных систем организма.

Несомненно, важные данные получены многими исследовательскими коллективами, обнаружившими усиление гемопоеза при назначении АГ, причем, по мнению ряда авторов, они нормализуют функцию костного мозга, не вызывая ее избыточной стимуляции, поэтому их стоит считать одними из главных физиологических факторов, поддерживающих нормальное функционирование иммунной системы животных и человека. В связи с этим АГ успешно применяют в реабилитационной терапии при лечении рака (подавление роста опухоли, снижение метастазирования, сокращение роста кровеносных сосудов в опухоли, уменьшение боли), лучевых поражений, иммунодефицитных состояний, инфекционных патологий и др. В виду особенностей строения молекулы АГ и их производных они способны преодолевать гематоэнцефалический барьер, при этом облегчая доступ к центральной нервной системе другим сопутствующим лекарствам, что увеличивает эффективность уже существующих методов лечения.

Таким образом, подтверждены важные защитные свойства АГ на организм млекопитающих, в частности человека. Настоящие данные позволяют предположить широкое использование АГ, выделенных из морских липидов, в реабилитационной практике различных патологий.

### Список литературы

**Касьянов С.П., Латышев Н.А., Светашев В.И. и др.** Фармакологические эффекты биологически активной добавки к пище на основе моноалкилглицеринов // Тихоокеан. мед. журн. — 2010. — № 2. — С. 32–35.

**Куликов В.И., Музя Г.И.** Алкоксиглицеролипиды и фактор активации тромбоцитов: эволюция и функция в клетке // Биохимия. — 1997. — Т. 62, № 10. — С. 1288–1294.

**Albert D.H., Anderson C.E.** Ether-linked glycerolipids in human-brain tumors // Lipids. — 1977. — Vol. 12. — P. 188–192.

**Alberts B., Bray D., Lewis J. et al.** Cell signaling // Molecular Biology of the Cell. — N.Y. : Garland Publishing, 1994. — P. 721–785.

**Bakes M.J., Nichols P.D.** Lipid, fatty acid and squalene composition of liver oil from six species of deep-sea sharks collected in southern Australian waters // Comp. Biochem. Physiol. B. — 1995. — Vol. 110. — P. 267–275.

**Benveniste J., Vargaitig B.B.** Platelet-activating factor: an ether lipid with biological activity // *Ether Lipids: Biochemical and Biomedical Aspects*. — N.Y. : Academic Press, 1983. — P. 355–376.

**Berdel W.E., Bausert W.R., Weltzien H.U. et al.** The influence of alkyl-lysophospholipids and lysophospholipid activated macrophages on the development of metastasis of 3-Lewis lung carcinoma // *Eur. J. Cancer*. — 1980. — Vol. 16. — P. 1199–1204.

**Brissette J.L., Erlinda A., Cabacungan E.A., Pieringer R.A.** Studies on the antibacterial activity of dodecylglycerol. Its limited metabolism and inhibition of glycerolipid and lipoteichoic acid biosynthesis in *Streptococcus mutans* BHT // *J. Biol. Chem.* — 1986. — Vol. 261. — P. 6338–6345.

**Brites P., Waterham H.R., Wanders R.J.A.** Functions and biosynthesis of plasmalogens in health and disease // *Biochim. Biophys. Acta*. — 2004. — Vol. 1636. — P. 219–231.

**Brohult A.** Alkylglycerols and their use in radiation treatment // *Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.* — 1963. — Vol. 24 (Suppl. 223). — P. 1–99.

**Brohult A., Brohult J., Brohult S., Joelsson I.** Effect of alkylglycerols on the frequency of injuries following radiation therapy for carcinoma of the uterine cervix // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 1977. — Vol. 56. — P. 441–448.

**Brohult A., Brohult J., Brohult S., Joelsson I.** Effect of alkylglycerols on the frequency of fistulas following radiation therapy for carcinoma of the uterine cervix // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 1979. — Vol. 58. — P. 203–207.

**Brohult A., Holmberg J.** Alkylglycerols in the treatment of leucopenia caused by irradiation // *Nature*. — 1954. — Vol. 174. — P. 1102–1103.

**Chabot M.C., Greene D.G., Brockschmidt J.K. et al.** Etherlinked phosphoglyceride content of human leukemia cells // *Cancer Res.* — 1990. — Vol. 50. — P. 7174–7178.

**Cheminade C., Gautier V., Hichami A. et al.** 1-O-Alkylglycerols improve boar sperm motility and fertility // *Biol. Reprod.* — 2002. — Vol. 66. — P. 421–428.

**De Vet E.C.J.M., Hilkes Y.H.A., Fraaije M.W., van den Bosch H.** Alkyldihydroxyacetone phosphate synthase. Presence and role of flavin adenine dinucleotide // *J. Biol. Chem.* — 2000. — Vol. 275. — P. 6276–6283.

**Dekker L.V., Parker P.J.** Protein kinase C — a question of specificity // *Trends Biochem. Sci.* — 1994. — Vol. 19. — P. 73–77.

**Deniau A.L., Mosset P., Pedrono F. et al.** Multiple beneficial health effects of natural alkylglycerols from shark liver oil // *Mar. Drugs*. — 2010. — Vol. 8. — P. 2175–2184.

**Deprez P.P., Volkman J.K., Davenport S.R.** Squalene content and neutral lipid composition of livers from deep-sea sharks caught in Tasmanian Waters // *Aust. J. Mar. Fresh. Res.* — 1990. — Vol. 41. — P. 375–387.

**Edlund T.** Protective effect of *d,l*- $\alpha$ -octadecylglycerol ether in mice given total body x-irradiation // *Nature*. — 1954. — Vol. 174. — P. 1102.

**Erdlenbruch B., Alipour M., Fricker G. et al.** Alkylglycerol opening of the blood-brain barrier to small and large fluorescence markers in normal and C6 glioma-bearing rats and isolated rat brain capillaries // *Brit. J. Pharmacol.* — 2003a. — Vol. 140. — P. 1201–1210.

**Erdlenbruch B., Jendrossek V., Eibl H., Lakomek M.** Transient and controllable opening of the blood-brain barrier to cytostatic and antibiotic agents by alkylglycerols in rats // *Exp. Brain Res.* — 2003b. — Vol. 135. — P. 417–422.

**Fukuda A., Roudebush W.E., Thatcher S.S.** Platelet-activating factor enhances the acrosome reaction, fertilization *in vitro* by subzonal sperm injection and resulting embryonic development in the rabbit // *Hum. Reprod.* — 1994. — Vol. 9. — P. 94–99.

**Hajimoradi M., Daneshmandi S., Hassan Z.M.** Effect of shark liver oil on nitric oxide production and MTT reduction by peritoneal macrophages from BALB/c mice // Available online: [http://www.mums.ac.ir/shares/research/sazagar1/64-70\(41\).pdf](http://www.mums.ac.ir/shares/research/sazagar1/64-70(41).pdf) (Accessed on 19 June 2010).

**Hallgren B., Niklasson A., Stallberg G., Thorin H.** On the occurrence of 1-O-alkylglycerols and 1-O-(2-methoxyalkyl)-glycerols in human colostrum, human milk, cow's milk, sheep's milk, human red bone marrow, red cells, blood plasma and a uterine carcinoma // *Acta Chem. Scand. B*. — 1974a. — Vol. 28. — P. 1029–1034.

**Hallgren B., Niklasson A., Stallberg G., Thorin H.** On the occurrence of 1-O-(2-methoxyalkyl)-glycerols and 1-O-phytanyl-glycerol in marine animals // *Acta Chem. Scand. B*. — 1974b. — Vol. 28. — P. 1035–1040.

**Hartvigsen K., Ravandi A., Harkewicz R. et al.** 1-*O*-alkyl-2-(*-oxo*)-acyl-sn-glycerols from shark oil and human milk fat are potential precursors of PAF mimics and GHB // *Lipids*. — 2006. — Vol. 41. — P. 679–693.

**Hayashi K., Okawa Y., Kawasaki K.** Liver lipids of gonatid squid *Berryteuthis magister*: a rich source of alkyl glyceryl ethers // *Bull. Japan. Soc. Sci. Fish.* — 1985. — Vol. 51, № 9. — P. 1523–1526.

**Haynes M.P., Buckley H.R., Higgins M.L., Pieringer R.A.** Synergism between the antifungal agents amphotericin B and alkyl glycerol ethers // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1994. — Vol. 38. — P. 1523–1529.

**Heymans F., Da Silva C., Marrec N. et al.** Alkyl analogs of diacylglycerols as activators of protein kinase C // *FEBS Lett.* — 1987. — Vol. 218. — P. 35–40.

**Hichami A., Duroudier V., Leblais V. et al.** Modulation of platelet-activating-factor production by incorporation of naturally occurring 1-*O*-lkyglycerols in phospholipids of human leukemic monocyte-like THP-1 cells // *Eur. J. Biochem.* — 1997. — Vol. 250. — P. 242–248.

**Hoffman D.R., Hadju J., Snyder F.** Cytotoxicity of PAF and related alkyl-phospholipid analogs in human leukaemia cells, polymorphonuclear neutrophils, and skin fibroblasts // *Blood*. — 1984. — Vol. 63. — P. 545–552.

**Homma S., Millman I., Yamamoto N.** A serum factor for macrophage activation after *in vitro* dodecylglycerol treatment of mouse lymphocytes // *Immunol. Cell Biol.* — 1990. — Vol. 67. — P. 137–142.

**Iannitti T., Palmieri B.** An update on the therapeutic role of alkylglycerols // *Mar. Drugs*. — 2010. — Vol. 8. — P. 2267–2300.

**Jayasinghe C., Gotoh N., Wada S.** Variation in lipid classes and fatty acid composition of salmon shark (*Lamna ditropis*) liver with season and gender // *Comp. Biochem. Physiol. B*. — 2003. — Vol. 134. — P. 287–295.

**Kabara J.J.** Fatty acids and derivatives as antimicrobial agents—A Review // *The pharmacological effect of lipids*. — IL, USA : AOCS, 1979. — P. 1–14.

**Kabara J.J., Vrable R., Lie Ken Jie M.S.F.** Antimicrobial lipids: Natural and synthetic fatty acids and monoglycerides // *Lipids*. — 1977. — Vol. 12. — P. 753–759.

**Kamido H., Eguchi H., Ikeda H. et al.** Core aldehydes of alkyl glycerophosphocholines in atheroma induce platelet aggregation and inhibit endothelium-dependent arterial relaxation // *J. Lipid Res.* — 2002. — Vol. 43. — P. 158–166.

**Kayama M., Tsuchiya Y., Nevenzel J.C.** Glyceryl ethers of some shark liver oils // *Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish.* — 1971. — Vol. 37. — P. 111–118.

**Koga Y., Morii H.** Recent advances in structural research on ether lipids from archaea including comparative and physiological aspects // *Biosci. Biotech. Biochem.* — 2005. — Vol. 69. — P. 2019–2034.

**Kraus C.S., Gervasi G., Fori G., Baldi E.** Effect of platelet-activating factor on motility and acrosome reaction on human spermatozoa // *Hum. Reprod.* — 1994. — Vol. 9. — P. 471–476.

**Krotkiewski M., Przybyszewska M., Janik P.** Cytostatic and cytotoxic effects of alkylglycerols (Ecomer) // *Med. Sci. Monit.* — 2003. — Vol. 9. — P. 131–135.

**Lin H.J., Ho F.C., Lee C.L.** Abnormal distribution of *O*-alkyl groups in the neutral glycerolipids from human hepatocellular carcinomas // *Cancer Res.* — 1978. — Vol. 38. — P. 946–949.

**Mackay H.J., Twelves C.J.** Protein kinase C: a target for anticancer drugs? // *Endocr-Relat. Cancer*. — 2003. — Vol. 10. — P. 389–396.

**Magnusson C.D., Haraldsson G.G.** Ether lipids // *Chem. Phys. Lipids*. — 2011. — Vol. 164. — P. 315–340.

**Malins D.C., Barone A.** Glyceryl ether metabolism. Regulation of buoyancy in dogfish *Squalus acanthias* // *Science*. — 1970. — Vol. 167. — P. 79–80.

**Malins D.C., Wekell J.C., Houle C.R.** Composition of the diacyl glyceryl ethers and triglycerides of the flesh and liver of the dogfish (*Squalus acanthias*) // *J. Lipid Res.* — 1965. — Vol. 6. — P. 100–105.

**Mangold H., Malins D.C.** Fractionation of fats, oils, and waxes on thin layers of silicic acid // *JAOCS*. — 1960. — Vol. 37. — P. 383–385.

**Marigny K., Pedrono F., Martin-Chouly C.A.E. et al.** Modulation of endothelial permeability by 1-*O*-alkylglycerols // *Acta Physiol. Scand.* — 2002. — Vol. 176. — P. 263–268.

**McNeely T.B., Rosen G., Londner M.V., Turco S.J.** Inhibitory effects on protein kinase C activity by lipophosphoglycan fragments and glycosylphosphatidylinositol antigens of the protozoan parasite *Leishmania* // *Biochem. J.* — 1989. — Vol. 259. — P. 601–604.

- Merchant T.E., Meneses P., Gierke L.W. et al.**  $^{31}\text{P}$  magnetic resonance phospholipid profiles of neoplastic human breast tissues // *Brit. J. Cancer.* — 1991. — Vol. 63. — P. 693–698.
- Mitre R., Cheminade C., Allaume P. et al.** Oral intake of shark liver oil modifies lipid composition and improves motility and velocity of boar sperm // *Theriogenology.* — 2004. — Vol. 62. — P. 1557–1566.
- Nishizuka Y.** Studies and perspectives of protein kinase C // *Science.* — 1986. — Vol. 233. — P. 305–312.
- Nishizuka Y.** The role of protein kinase C in cell-surface signal transduction and tumor promotion // *Nature.* — 1984. — Vol. 308. — P. 693–698.
- Oh S.Y., Jadhav L.S.** Effects of dietary alkylglycerols in lactating rats on immune responses in pups // *Pediatr. Res.* — 1994. — Vol. 36. — P. 300–305.
- Osmond D.G., Roylance P.J., Webb A.J., Yoffley J.M.** The action of batyl alcohol and selachyl alcohol on the bone marrow of the guinea pig // *Acta Haematol.* — 1963. — Vol. 29. — P. 180–186.
- Palmblad J., Samuelsson J., Brohult J.** Interactions between alkylglycerols and human neutrophil granulocytes // *Scand. J. Clin. Lab. Investig.* — 1990. — Vol. 50. — P. 363–370.
- Paltauf F.** Biosynthesis of 1-*O*-(1-alkenyl)-glycerolipids (plasmalogens) // *Ether Lipids: Biochemical and Biomedical Aspects.* — N.Y. : Academic Press, 1983. — P. 107–128.
- Paltauf F.** Metabolism of the enantiomeric 1-*O*-alkyl glycerol ethers in the rat intestinal mucosa in vivo; incorporation into 1-*O*-alkyl and 1-*O*-alk-1-enyl glycerol lipids // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1971. — Vol. 239. — P. 38–46.
- Pédrono F., Cheminade C., Legrand A.B.** Natural 1-*O*-alkylglycerols reduce platelet-activating factor-induced release of [ $^3\text{H}$ ]-serotonin in rabbit platelets // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* — 2004a. — Vol. 71. — P. 19–23.
- Pédrono F., Khan N.A., Legrand A.B.** Regulation of calcium signalling by 1-*O*-alkylglycerols in human Jurkat T lymphocytes // *Life Sciences.* — 2004b. — Vol. 74. — P. 2793–2801.
- Pédrono F., Martin B., Leduc C. et al.** Natural alkylglycerols restrain growth and metastasis of grafted tumors in mice // *Nutr. Cancer.* — 2004c. — Vol. 48. — P. 64–69.
- Pédrono F., Saïag B., Moulinoux J.-P., Legrand A.B.** 1-*O*-Alkylglycerols reduce the stimulating effects of bFGF on endothelial cell proliferation in vitro // *Cancer Letters.* — 2007. — Vol. 251. — P. 317–322.
- Pethybridge H., Daley R., Virtue P., Nichols P.** Lipid composition and partitioning of deepwater chondrichthyans: inferences of feeding ecology and distribution // *Mar. Biol.* — 2010. — Vol. 157. — P. 1367–1384.
- Phleger C.F., Nichols P.D., Virtue P.** Lipids and buoyancy in southern ocean pteropods // *Lipids.* — 1997. — Vol. 32. — P. 1093–1100.
- Reichwald-Hacker I.** Substrate specificity of enzymes catalyzing the biosynthesis of ether lipids // *Ether Lipids: Biochemical and Biomedical Aspects.* — N.Y. : Academic Press, 1983. — P. 129–140.
- Reynolds S., Cederberg H., Chakrabarty S.** Inhibitory effect of 1-*O*-(2-methoxy)-hexadecyl glycerol and phenylbutyrate on the malignant properties of human prostate cancer cells // *Clin. Exp. Metastas.* — 2000. — Vol. 18. — P. 309–312.
- Roudebush W.E., Massey J.B., Elsner C.W. et al.** The significance of platelet-activating factor and fertility in the male primate: a review // *J. Med. Primatol.* — 2005. — Vol. 34. — P. 20–24.
- Snyder F.** The ether lipid trail: a historical perspective // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1999. — Vol. 1436. — P. 265–278.
- Snyder F., Wood R.** Alkyl and alk-1-enyl ethers of glycerol in lipids from normal and neoplastic human tissues // *Cancer Res.* — 1969. — Vol. 29. — P. 251–257.
- Snyder F., Wood R.** The occurrence and metabolism of alkyl and alk-1-enyl ethers of glycerol in transplantable rat and mouse tumors // *Cancer Res.* — 1968. — Vol. 28. — P. 972–978.
- Sprott G.D.** Structure of archaeobacterial membrane-lipids // *J. Bioenerget. Biomembran.* — 1992. — Vol. 24. — P. 555–566.
- Tchórzewski H., Banasik M., Glowacka E., Lewkowicz P.** Modification of innate immunity in humans by active components of shark liver oil // *Pol. Merkur. Lekarski.* — 2002. — Vol. 13. — P. 329–332.



**Tchórzewski H., Glowacka E., Banasik M., Lewkowicz P.** The effect of alkoxylglycerols, squalene and n-3 fatty acid on some innate immunity parameters in healthy people // Pol. Merkur. Lekarski. — 2005. — Vol. 18. — P. 303–306.

**Tsujimoto M., Toyama Y.** Ueber die unverseifbaren Bestandteile (hoheren Alkohole) der Haifishund Rochen-leberole // Chemische Umschau auf dem Gebiet der Fette, Oele, Wachse und Harze. — 1922. — Vol. 29. — P. 43–45.

**Ucer U., Scheurich P., Bartsch H. et al.** Specific membrane receptors for human interferon-gamma (IFN-gamma) // Behring Inst. Mitt. — 1987. — Vol. 81. — P. 88–97.

**Wang H., Rajagopal S., Reynolds S. et al.** Differentiation promoting effect of 1-O-(2-methoxy)-hexadecyl glycerol in human colon cancer cells // J. Cell. Physiol. — 1999. — Vol. 178. — P. 173–178.

**Warne T.R., Buchanan F.G., Robinson M.** Growth-dependent accumulation of monoalkylglycerol in Madin-Darby canine kidney cells. Evidence for a role in the regulation of protein kinase C // J. Biol. Chem. — 1995. — Vol. 270. — P. 11147–11154.

**Wetherbee B.M., Nichols P.D.** Lipid composition of the liver oil of deep-sea sharks from the Chatham Rise, New Zealand // Comp. Biochem. Physiol. B. — 2000. — Vol. 125. — P. 511–521.

**Wykle R.L., Malone B., Snyder F.** Acyl-CoA reductase specificity and synthesis of wax esters in mouse preputial gland tumors // J. Lipid Res. — 1979. — Vol. 20. — P. 890–896.

**Yamamoto N., St Claire D.A., Homma S., Ngwenya B.Z.** Activation of mouse macrophages by alkylglycerols, inflammation products of cancerous tissues // Cancer Res. — 1988. — Vol. 48. — P. 6044–6049.

**Yoshiji H., Kuriyama S., Ways D.K. et al.** Protein kinase C lies on the signaling pathway for vascular endothelial growth factor-mediated tumor development and angiogenesis // Cancer Res. — 1999. — Vol. 59. — P. 4413–4418.

*Поступила в редакцию 2.04.12 г.*