

Mechanizm działania i zastosowanie kliniczne oleju z wątroby rekina

NATALIA LEWKOWICZ¹, PRZEMYSŁAW LEWKOWICZ², ANNA KURNATOWSKA¹, HENRYK TCHÓRZEWSKI²

¹Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Zakład Periodontologii i Chorób Błony Śluzowej Jamy Ustnej, kierownik: *prof. dr hab. med. A. Kurnatowska*; ²Institut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, Zakład Immunologii Klinicznej, kierownik: *prof. dr hab. med. H. Tchórzewski*

Mechanizm działania i zastosowanie kliniczne oleju z wątroby rekina

Lewkowicz N.¹, Lewkowicz P.², Kurnatowska A.¹, Tchórzewski H.²

¹Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Zakład Periodontologii i Chorób Błony Śluzowej Jamy Ustnej, e-mail: natalewk@wp.pl; ²Institut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, Zakład Immunologii Klinicznej

Oleje uzyskiwane z ryb zawierają różnorodne substancje czynne, które działając na poziomie komórkowym wpływają na wiele funkcji organizmu. Oleje z wątroby rekina są bogate w alkiloglicerole i skwalen, zawierają natomiast niewielkie ilości wielonienasyconych kwasów tłuszczowych n-3. Alkiloglicerole aktywują układ immunologiczny najprawdopodobniej poprzez modyfikację wytwarzania czynnika aktywującego płytki (PAF) i diacyloglicerolu (DAG). Skwalen natomiast ułatwia prezentację antygenów i indukcję odpowiedzi immunologicznej. Związki zawarte w oleju z wątroby rekina mają ponadto działanie hamujące proliferację komórek nowotworowych poprzez indukcję apoptozy, zaburzenie transportu błonowego i przebiegu wewnątrzkomórkowego, zahamowanie angiogenezy oraz ułatwienie transportu błonowego cytostatyków. Dzięki określonym proporcjom związków zawartych w oleju z wątroby rekina, znalazł on zastosowanie w leczeniu stanów chorobowych wynikających z osłabionej odpowiedzi immunologicznej, a także wspomagająco w leczeniu nowotworów.

Słowa kluczowe: olej z wątroby rekina, alkiloglicerol, skwalen, immunoterapia, leczenie nowotworów

Pol. Merk. Lek., 2006, XX, 119, 598

Biological action and clinical application of shark liver oil

Lewkowicz N.¹, Lewkowicz P.², Kurnatowska A.¹, Tchórzewski H.²

¹Medical University of Lodz, Department of Peridontology and Diseases of Oral Mucosa, e-mail: natalewk@wp.pl; ²Polish Mother's Memorial Hospital Research Institute, Department of Clinical Immunology

Fish oils contain several active compounds that modify cell activity and influence various functions of the body. Shark liver oils are rich in alkylglycerols and squalene, but contain relatively low amounts of n-3 polyunsaturated fatty acids. Alkylglycerols may control immune response possibly through modification of platelet activating factor (PAF) and diacylglycerol (DAG) production. Squalene enhances antigen presentation and induction of inflammatory response. Moreover, alkylglycerols and squalene have antitumour activity, that is possibly based on different mechanisms, i.e., induction of apoptosis of neoplastic cells, suppression of signal transduction, inhibition of angiogenesis and promoting of transmembrane transport of cytotoxic agents. Shark liver oil has been found to be useful in treatment of conditions resulted from inadequate immune response, and in adjunctive treatment of several types of cancer.

Key words: shark liver oil, alkylglycerols, squalene, immunotherapy, cancer therapy

Pol. Merk. Lek., 2006, XX, 119, 598

Zalety stosowania olejów rybich stały się ostatnio niezwykle popularnym celem badań z pogranicza problematyki żywienia i immunobiologii. Przypisuje się im liczne korzystne działania przydatne w profilaktyce i leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego, nowotworów i zaburzeń odporności. Podkreśla się możliwość stosowania oleju rybiego w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych i alergii [7]. Coraz więcej preparatów uzyskiwanych z tłuszczu rybiego znajduje się na polskim rynku, jednak różnią się one znacznie swoim pochodzeniem i składem. Dlatego też, rozpatrując działanie lecznicze olejów rybich powinno się uwzględnić procentowy udział biologicznie czynnych związków wchodzących w skład preparatu, a nie sam fakt „rybiego pochodzenia”. Oleje uzyskiwane z wątroby rekina są bogate w alkiloglicerole i skwalen, a ubogie w wielonienasycone kwasy tłuszczowe n-3 (WKT n-3), które stanowią zaledwie około 5% zawartości tego typu oleju. Przeciwnie jest w przypadku olejów pochodzących z mniejszych ryb morskich, których głównym składnikiem biologicznie aktywnym są WKT n-3. Duża zmienność składu takich preparatów ma bezpośrednie przełożenie na ich właściwości. Zestawiając cechy poszczególnych składowych preparatu można odnieść wrażenie, że ich działanie na poszczególne elementy układu immunologicznego jest przeciwstawne. Związki wielonienasyconych kwasów tłuszczowych n-3 mają właściwości przyczyniające się do ograniczenia procesu zapalnego, przeciwnie działanie wykazują natomiast

związki skwalenu i alkilogliceroli, które nasilają odpowiedź prozapalną poprzez aktywację niektórych elementów odporności organizmu. O ostatecznym działaniu preparatu decyduje więc udział procentowy poszczególnych aktywnych biologicznie składników. W niniejszej pracy staramy się uporządkować wiedzę dotyczącą działania substancji zawartych w oleju z wątroby rekina oraz wskazać możliwości terapeutycznego zastosowania tego oleju. Pominięty zostanie opis działania WKT n-3 ze względu na jego znikomy udział w składzie oleju z wątroby rekina.

MECHANIZM DZIAŁANIA ZWIĄZKÓW ZAWARTYCH W OLEJU Z WĄTROBY REKINA

Substancją aktywną biologicznie dominującą w preparatach pochodzących z wątroby rekina są związki 1-O-alkilogliceroli. Największy udział związków uzyskanych w procesie tłoczenia wątroby ryb morskich mają diacyloglicerole – DAGE (ang. diacylglycerol ethers, 1-O-Alkyl-2,3-diacylglycerol ethers) – około 41%, oraz triacyloglicerole – TAG (ang. triacylglycerols) – około 58% [14]. U ssaków część 1-O-alkilogliceroli dostarczanych wraz z pożywieniem jest wchłaniana bez enzymatycznego rozszczepienia w przewodzie pokarmowym. Badania wskazują, że są one w takiej postaci wbudowywane w fosfolipidy błon komórkowych większości komórek [24]. W

przebiegu stanów zapalnych z 1-O-alkylo-2-acylo-sn-glicero-3-fosfocholiny, w wyniku enzymatycznej przemiany, syntetyzowany jest czynnik aktywujący płytki – PAF (ang. platelet activating factor) i kwas arachidonowy [24].

Pod nazwą czynnika aktywującego płytki określa się wiele związków o podobnej budowie, ale różnej aktywności biologicznej. Związek o budowie podobnej do PAF zawierający grupę 1-acylową wykazuje małą aktywność biologiczną i jest syntetyzowany równocześnie z aktywnym analogiem PAF, a ich proporcje różnią się w poszczególnych rodzajach komórek [29]. W trakcie suplementacji 1-O-alkiloglicerolami w komórkach THP-1 w większym stopniu wzrasta wytwarzanie biologicznie aktywnych pochodnych PAF, niż pochodnych o niskiej aktywności biologicznej [11]. Uważa się, że jest to jeden z mechanizmów immunoregulujących alkilogliceroli [11]. Alkiloglicerole nie przyczyniają się natomiast do zwiększenia uwalniania kwasu arachidonowego pod wpływem bodźców stymulujących dzięki hamowaniu kinazy białkowej C [25]. Inne mechanizmy działania alkilogliceroli dotyczą modyfikacji przekazywania wewnątrzkomórkowego poprzez regulację wytwarzania DAG, który konkuruje o receptor dla PAF, czy zmiany przepuszczalności kanałów wapniowych [11, 22, 23].

1-O-alkiloglicerole wykazują ponadto działanie przeciwnowotworowe. Związki te działają bezpośrednio cytotoksycznie na komórki nowotworowe *in vitro*, hamują ich proliferację i indukują apoptozę [8, 11, 15, 24, 31]. Działanie hamujące wzrost komórek nowotworowych wynika prawdopodobnie z wbudowywania się pochodnych alkilogliceroli w błony komórkowe, co doprowadza do opóźnionego transportu transbłonowego substancji niezbędnych do wzrostu komórek nowotworowych i zaburzenia przekazywania wewnątrzkomórkowego [3]. Sugeruje się ponadto możliwość indukcji peroksydacji lipidów w komórkach docelowych przez alkiloglicerole, co również może prowadzić do apoptozy [31].

Związki skwalenu w organizmie ssaków są naturalnymi prekursorami cholesterolu, witaminy D oraz hormonów steroidowych. Skwalen syntetyzowany jest *de novo* u człowieka z acetylo-CoA w przebiegu procesu prowadzącego do syntezy cholesterolu. W środowisku naturalnym w największych ilościach znajduje się w wątrobach rekinów, a w mniejszych u innych gatunków ryb morskich, a także w roślinach. Działanie immunomodulujące skwalenu najprawdopodobniej wynika z jego silnych właściwości adherentnych w stosunku do elementów błon komórkowych oraz osłonek lipidowych patogenów [1]. Główny efekt biologiczny oparty jest o jego bezpośrednie działanie poprzez „opsonizację” patogenów i tym samym ułatwienie ich prezentacji komórkom immunokompetentnym. Wykazano, że skwalen ma właściwości adiuwantu – substancji nośnej ułatwiającej rozpoznanie epitopów patogenu przez komórki immunokompetentne [2].

DZIAŁANIE ZWIĄZKÓW ZAWARTYCH W OLEJU Z WĄTROBY REKINA W BADANIACH KLINICZNYCH

Działanie przeciwnowotworowe

Alkiloglicerolom przypisuje się wiele korzystnych cech pomocnych w walce z nowotworem: pobudzenie hemopoezy, ochrona przed skutkami ubocznymi radioterapii, zahamowanie wzrostu nowotworów, przyspieszenie gojenia ran [24]. Wieloletnie badania zespołu *Brohulta* wykazały skuteczność terapii z użyciem alkilogliceroli (0,3 - 2,6 g dziennie) w przeciwdziałaniu powstawania leukopenii i trombocytopenii podczas radioterapii chorych na raka szyjki macicy [4-6]. Badania prowadzone przez *Brohulta* w latach 1963-1972 udowodniły, że u chorych na raka szyjki macicy przyjmujących alkiloglicerole dochodzi do poprawy stanu klinicznego, ocenianego stopniem zaawansowania nowotworu [4, 5]. Ponadto wykazano, że taka terapia wyraża się mniejszym odsetkiem zgonów spowodowanych nowotworem po 5 latach jej prowadzenia i

tendencja ta jest obserwowana niezależnie od początkowego stopnia zaawansowania nowotworu. Niestety brakuje aktualnych wyników badań klinicznych, oceniających obiektywnie skuteczność olejów z wątroby rekina w walce z nowotworem. W ostatnich latach badacze skoncentrowali się na układach doświadczalnych prowadzonych na zwierzętach bądź też na ustalonych liniach komórkowych.

W badaniach na myszach chorujących na raka płuca wykazano wpływ alkilogliceroli na zahamowanie wzrostu guzów nowotworowych, ich unaczynienia i przerzutów [26, 27]. Także metoksy pochodne alkilogliceroli, które stanowią około 3% oleju z wątroby rekina, wykazują działanie przeciwnowotworowe w badaniach *in vitro* i *in vivo* [23]. Ponadto alkiloglicerole ułatwiają transport substancji, w tym leków, przez barierę krew-mózg, umożliwiając skuteczniejszą chemioterapię nowotworów mózgu u zwierząt doświadczalnych [9, 10].

Działanie przeciwnowotworowe jest także przypisywane związkowi skwalenu, które stanowią do 40% zawartości oleju z wątroby rekina. *Ikekawa* i wsp. wykazali, że skwalen ma właściwości hamujące wzrost mięsaka 180 i jednocześnie nie wpływa cytotoksycznie na komórki prawidłowe zarówno w badaniach *in vivo*, jak i *in vitro* [13]. W badaniach na myszach z mięsakiem L-1 zaobserwowano, że podawanie oleju z wątroby rekina lub oczyszczonego skwalenu powoduje zahamowanie wzrostu nowotworu i angiogenezy [33]. Wykazano ponadto, że skwalen nasila właściwości przeciwnowotworowe innych związków chemicznych, w tym także chemioterapeutyków [33, 34]. Prawdopodobny mechanizm autorzy upatrują w ułatwieniu transportu tych związków przez błony komórkowe komórek nowotworowych [12, 34].

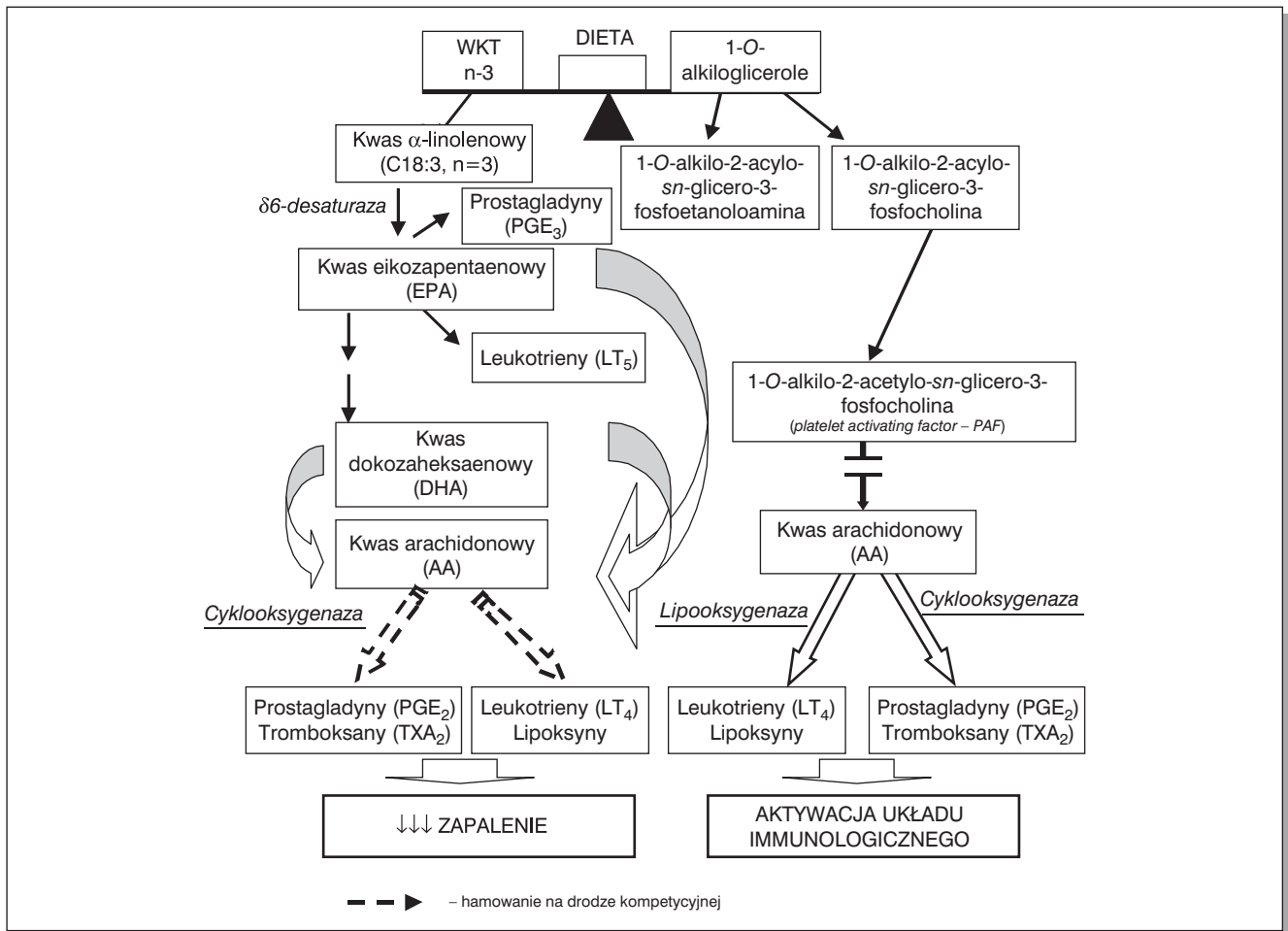
Podsumowując, zarówno alkiloglicerole, jak i skwalen wykazują działanie przeciwnowotworowe w badaniach *in vitro* i w doświadczeniach na zwierzętach. Jednakże brakuje wiarygodnych badań wykazujących skuteczność oleju z wątroby rekina w leczeniu nowotworów u człowieka.

Aktywacja odpowiedzi immunologicznej

Związki zawarte w oleju rybim, jak już wspomniano wcześniej, mają przeciwstawne działanie na układ immunologiczny. O właściwościach preparatu, a tym samym o możliwościach klinicznego zastosowania decyduje zawartość poszczególnych składników aktywnych biologicznie, głównie związków alkilogliceroli i skwalenu, jako aktywatorów układu immunologicznego oraz WKT n-3, które hamują odpowiedź zapalną (ryc. 1).

W badaniach klinicznych wykazano, że działanie immunostymulujące alkilogliceroli i skwalenu ujawnia się przy dawce dobowej 1,0 g każdego z tych związków przy jednoczesnym spożyciu WKT n-3 nieprzekraczającym 10% całkowitej masy spożytego oleju [19]. Stwierdzono zwiększenie odpowiedzi neutrofilów na stymulację *Escherichia coli* i PMA (ang. phorbol-myristate-acetate). Przy zastosowaniu wyższych dawek obserwowano silną polaryzację limfocytów T w kierunku Th₁, co wyrażało się zwiększeniem uwalniania przez komórki jednojądrzaste krwi obwodowej cytokin IFN- γ , TNF- α i IL-2 przy jednoczesnym obniżeniu wytwarzania IL-10. Stwierdzono ponadto zwiększenie stężenia immunoglobuliny klasy IgG w osoczu, co jest charakterystyczne dla aktywacji odpowiedzi immunologicznej przy udziale limfocytów Th₁ [18].

Wcześniejsze badania wskazywały na aktywację makrofagów i zwiększone wytwarzanie immunoglobulin pod wpływem diety uzupełnionej przez alkiloglicerole [21, 24]. W badaniach na zwierzętach udowodniono, że skwalen podawany wraz z pożywieniem w dawkach 25-100 mg/kg m.c. dziennie powoduje zwiększoną aktywność komórek NK, limfocytów T oraz zwiększoną aktywność fagocytarną neutrofilów krwi obwodowej [1]. Właściwości te mogą istotnie przyczynić się do modyfikacji odporności przeciwko patogenom i odpowiedzi przeciwnowotworowej organizmu. Działanie aktywujące układ immunologiczny może mieć również swoje negatywne konsekwencje w postaci rozwoju odpowiedzi w stosunku do



Ryc. 1. Rola WKT szeregu n-3 i 1-O-alkilgliceroli oraz ich wzajemnej równowagi w regulacji procesu zapalenia
 Fig. 1. Role of n-3 polyunsaturated fatty acid and 1-O-alkylglycerols, and their balance in inflammation

własnych antygenów. Taką możliwość potwierdzają badania na zwierzętach, u których zaobserwowano indukcję wytwarzania autoprzeciwciał anti-nRNP/Sm i Su po podaniu dootrzewnowym skwalenu [16].

Wpływ skwalenu na gospodarkę lipidową

Zbadano wpływ zwiększonej podaży skwalenu na parametry gospodarki lipidowej, jako że skwalen jest prekursorem syntezy cholesterolu. Uzyskane wyniki nie rozwiązują jednoznacznie badanego problemu, wskazując jednak, że u człowieka występuje dodatnia korelacja pomiędzy ilością spożytego skwalenu, a stężeniem cholesterolu [18, 20, 30, 35].

WSKAZANIA I PRZECIWSKAZANIA DO STOSOWANIA PREPARATÓW NA BAZIE OLEJU Z WĄTROBY REKINA

W ostatnich latach znacznie poszerzyła się wiedza dotycząca działania oleju z wątroby rekina na organizm człowieka. Pierwotnie tego typu oleje były zalecane do leczenia wspomagającego w chorobie nowotworowej. Dzięki właściwościom stymulującym układ immunologiczny, tego typu oleje mogą być stosowane wspomagająco w leczeniu chorób wynikających z niedostatecznej odpowiedzi immunologicznej. Przykładem mogą być przetrwałe zakażenia, w przebiegu których patogeny nie ulegają eliminacji z ustroju. Jednak rozważania te pozostają w sferze teoretycznej, gdyż brakuje rzetelnych badań klinicznych weryfikujących tę tezę. Nasze wcześniejsze badania przeprowadzone na grupie 19 osób wykazały wpływ stosowania

oleju z wątroby rekina na zmniejszenie częstotliwości nawrotów choroby u pacjentów z nawracającymi zakażeniami górnych dróg oddechowych [19].

Brakuje ścisłych zaleceń co do dawkowania oleju z wątroby rekina. Poleca się w celach leczniczych stosować do 3 g oleju na dobę, natomiast profilaktycznie 750 mg na dobę [34]. Nasz zespół badał wpływ wyższych dawek u zdrowych ochotników. Wykazano, że olej jest znacznym stymulatorem układu immunologicznego, gdy jest stosowany w dawce 5,1 g na dobę [18, 19]. Badania te wskazują na możliwość wykorzystania oleju z wątroby rekina w tak dużych dawkach we wspomaganiu leczenia infekcji wirusowych czy bakteryjnych, a także nowotworów, kiedy to pożądana jest aktywacja zarówno naturalnej, jak i swoistej odpowiedzi immunologicznej [18, 19].

Na podstawie licznych badań klinicznych z zastosowaniem olejów rybich nie wykazano istotnych objawów niepożądanych w trakcie stosowania preparatów. Preparaty pochodzące z rybich wątroby zawierają znaczny związków skwalenu w swoim składzie, co może mieć wpływ na gospodarkę lipidową. Przyjmujący duże dawki oleju z wątroby rekina powinni mieć monitorowaną gospodarkę lipidową, a decyzja do podjęcia takiego leczenia przez chorych z hiperlipidemią musi być każdorazowo rozważona przez lekarza.

Z każdym rokiem na polskim rynku farmaceutycznym pojawia się coraz więcej preparatów pochodzących z tłuszczu rybiego. W zależności od pochodzenia oleju, jego skład może znacznie się różnić, co ogranicza proste, rutynowe zastosowanie kliniczne danego preparatu. Ze względu na to, że oleje pochodzenia rybiego są dostępne bez recepty, ulotki informacyjne powinny zawierać wyczerpujące informacje dotyczące składu i działania oferowanego preparatu. W tych stanach klinicznych, gdzie wymagana jest silna aktywacja

układu immunologicznego, olej jako substancja naturalna, niemodyfikowana chemicznie, o dużym zakresie działania i charakteryzująca się wieloma przeciwwskazaniami, może być wysoce skutecznym immunostymulatorem, wspomagającym konwencjonalne leczenie.

PIŚMIENNICTWO

- Ahn Y.K., Kin J.H.: *Effects of squalene on the immune response in mice (II). Cellular and non-specific immune response and antitumor activity of squalene.* Arch. Pharmacol. Res., 1992, 15, 20-29.
- Allison A.: *Squalene and squalene emulsions as adjuvants.* Methods Enzymol., 1999, 19, 87-93.
- Berggen M.I., Gallegos A., Dressler L.A.: *Inhibitor of the signaling enzyme phosphatidylinositol-3-kinase by antitumor ether lipid analogues.* Cancer Res., 1993, 53, 4297-4302.
- Brohult A., Brohult J., Brohult S. i wsp.: *Reduced mortality in cancer patients after administration of alkoxyglycerols.* Acta Obst. Gynecol. Scand., 1986, 65, 779-785.
- Brohult A., Brohult J., Brohult S.: *Regression of tumor growth after administration of alkoxyglycerols.* Acta Obst. Gynecol. Scand., 1978, 57, 79-83.
- Brohult A.: *Alkoxysylglycerols and their use in radiation treatment.* Acta Radiol., suppl., 1963, 233, 1-99.
- Calder P.C.: *More good news about fish oil.* Nutrition, 2001, 17, 158-160.
- Diomedede L., Piovani B., Re F.: *The induction of apoptosis is a common feature of the cytotoxic action of ether-linked glycerophospholipids in human leucemic cells.* Int. J. Cancer., 1994, 57, 645-649.
- Erdlenbruch B., Jendrossek V., Eibl H. i wsp.: *Transient and centrally acting opening of the blood-brain barrier to cytostatic and antibiotic agents by alkyglycerols in rats.* Exp. Brain Res., 2000, 135, 417-422.
- Erdlenbruch B., Schinkhof C., Kugler W. i wsp.: *Intracarotid administration of short-chain alkyglycerols for increased delivery of methotrexate to the rat brain.* Br. J. Pharmacol., 2003, 139, 685-694.
- Hichami A., Duroudier V., Leblais V. i wsp.: *Modulation of platelet-activating factor production by incorporation of naturally occurring 1-O-alkyglycerols in phospholipids of human leukemic monocyte-like THP-1 cells.* Eur. J. Biochem., 1997, 250, 242-248.
- Hirai O., Hayashi K., Konishi Y. i wsp.: *Influence of squalene on the antitumor action of cell wall skeleton from nocardia rubra.* Oyo Yakuri Farmaceutics Sci., 1986, 31, 649-656.
- Ikekawa T., Umeji M., Manabe T. i wsp.: *Studies on antitumor activity of squalene and its related compounds.* Yakugaku Zasshi, 1986, 106, 578-582.
- Kang S.J.: *Similarities in the lipid class of oils from Atlantic and Pacific dogfish livers.* JAOCS, 1998, 75, 1667-1675.
- Krotkiewski M., Przybyszewska M., Janik P.: *Cytostatic and cytotoxic effects of alkyglycerols (Ecomer).* Med. Sci. Monit., 2003, 9, 131-135.
- Kuroda Y., Nacionales D.C., Akaogi J.: *Autoimmunity induced by adjuvant hydrocarbon oil components of vaccine.* Biomed. Pharmacother., 2004, 58, 325-337.
- Lanza-Jacoby S., Flynn J.T., Miller S.: *Parenteral supplementation with a fish-oil emulsion prolongs survival and improves rat lymphocyte function during sepsis.* Nutrition, 2001, 17, 112-116.
- Lewkowicz P., Banasik M., Glowacka E. i wsp.: *Modyfikujący wpływ dużych dawek preparatu oleju z wątroby rekina na polaryzację limfocytów T oraz funkcję neutrofilii krwi.* Pol. Merk. Lek., 2005, 108, 686-692.
- Lewkowicz P., Lewkowicz N., Tchórzewski H.: *Rola alkylgliceroli, skwalenu i wielonienasyconych kwasów omega 3 w zwalczaniu infekcji bakteryjnych – modyfikacja naturalnych (wrodzonych) mechanizmów odporności.* Problemy Ter. Mon., 2002, 13, 163-169.
- Miettinen T.A., Vanhanen H.: *Serum concentration and metabolism of cholesterol during rapeseed oil and squalene feeding.* Am. J. Clin. Nutr., 1994, 59, 356-363.
- Ngwenya B.Z., Foster D.M.: *Enhancement of antibody production by lysophosphatidylcholine and alkyglycerol.* Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1990, 196, 69-75.
- Pedrono F., Cheminade C., Legrand A.B.: *Natural 1-O-alkyglycerols reduce platelet-activating factor-induced release of [3H]-serotonine in rabbit platelets.* Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids, 2004, 71, 19-23.
- Pedrono F., Khan N.A., Legrand A.B.: *Regulation of calcium signalling by 1-O-alkyglycerols in human Jurkat T lymphocytes.* Life Sci., 2004, 16, 2793-2801.
- Pugliese P.T., Jordan K., Cederberg H. i wsp.: *Some biological action of alkyglycerols from shark liver oil.* J. Altern. Complement. Medicine, 1998, 4, 87-99.
- Robinson M., Burdore R., Warne T.R.: *Inhibition of phorbol ester-stimulated arachidonic acid release by alkyglycerols.* Biochim. Biophys. Acta., 1995, 1254, 361-367.
- Sommer E., Demkow U., Skurzak H.: *Inhibitory effect of Greenland shark liver oil combined with squalene and arctic birch ashes on angiogenesis and sarcoma growth in Balb/c mice.* Pol. J. Vet. Sci., 2003, 6, 54-56.
- Skopińska-Rozewska E., Krotkiewski M., Sommer E. i wsp.: *Inhibitory effect of shark liver oil on cutaneous angiogenesis induced in Balb/c mice by syngeneic sarcoma L-1, human urinary bladder and human kidney tumor cells.* Oncol. Rep., 1999, 6, 1341-1344.
- Stranberg T.E., Tilvis R.S., Miettinen T.A.: *Metabolic variables of cholesterol during squalene feeding in humans: comparison with cholestyramine treatment.* J. Lipid Res., 1990, 31, 1637-1643.
- Triggiani M., Schleimer R.P., Warner J.A. i wsp.: *Differential synthesis of 1-acyl-2-acetyl-sn-glycero-3-phosphocholine and platelet-activating factor by human inflammatory cells.* J. Immunol., 1991, 147, 660-666.
- Van Sickle W.A., Angelastro M.R., Wilson P. i wsp.: *Inhibition of cholesterol synthesis by cyclopropylamine derivatives of squalene in human hepatoblastoma cells in culture.* Lipids, 1992, 27, 157-163.
- Wagner B.A., Buettner G.R., Burns P.C.: *Membrane peroxidative damage enhancement by the ether lipid class of anti-neoplastic agents.* Cancer Res., 1992, 52, 6045-6057.
- Wang H., Rajagopal S., Reynolds S.: *Differentiation-promoting effect of 1-O (2 methoxy) hexadecyl glycerol in human colon cancer cell.* J. Cell Physiol., 1999, 178, 173-178.
- Yakoni E., Melcer M.S., Rapp H.J.: *Tumour regression after intralesional injection of emulsified trehalose – 6,6,- dimykolate: efficacy increased with oil concentration.* Int. J. Cancer., 1997, 19, 818-825.
- Yamaguchi T., Nakagawa M., Hidaka K. i wsp.: *Potentiality by squalene of antitumor activity of 3-[(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl) methyl]-1-(2-chloroethyl)-nitrozeula in murine tumour system.* J. Cancer Res., 1985, 76, 1021-1030.
- Zhang Z., Yeung W.K., Huang Y. i wsp.: *Effect of squalene and shark liver oil on serum cholesterol level in hamsters.* Int. J. Food. Sci. Nutr., 2002, 53, 411-418.

Otrzymano: 20 września 2005 r.

Adres: Natalia Lewkowicz, Zakład Periodontologii i Chorób Błony Śluzowej Jamy Ustnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, 92-213 Łódź, ul. Pomorska 251, e-mail: natalewk@wp.pl