

Wiktor B. SZOSTAK
Dorota SZOSTAK-WĘGIEREK

Właściwości zdrowotne oleju z rekina

Health properties of shark oil

Zakład Profilaktyki Chorób
Żywieniowozależnych
z Poradnią Chorób Metabolicznych
Instytut Żywności i Żywnienia w Warszawie
Kierownik: Prof. dr hab. med.
Longina Kłosiewicz-Latoszek

Dodatkowe słowa kluczowe:

wielonienasycone kwasy tłuszczowe n-3
alkiloglicerole
skwalen
olej z wątroby rekina

Additional key words:

n-3 polyunsaturated fatty acids
alkylglycerols
squalene
shark liver oil

Oleje rybne są źródłem substancji odżywczych o dużym znaczeniu prozdrowotnym. Do najważniejszych należą niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe (NNKT n-3), alkiloglicerole i skwalen. NNKT n-3 mają duże znaczenie w profilaktyce miażdżycy, natomiast alkiloglicerole i skwalen odgrywają rolę jako modulatory układu immunologicznego w zwalczaniu chorób infekcyjnych i nowotworowych. Olej z wątroby rekina zawiera duże ilości alkilogliceroli i skwalen oraz umiarkowane stężenia NNKT n-3. Z tego powodu stosowany jest w terapii wspomagającej choroby nowotworowej, szczególnie w radioterapii oraz w chorobach infekcyjnych.

Zainteresowanie prozdrowotnymi właściwościami tłuszczów rybnych zostało zapoczątkowane pracami *Banga, Dyerberga* i wsp., którzy w początkach lat siedemdziesiątych zwrócili uwagę na znacznie niższe stężenia lipidów w surowicy Eskimosów grenlandzkich w porównaniu z Duńczykami i Eskimosami żyjącymi w Danii, co kojarzyli z bardzo rzadkim występowaniem choroby wieńcowej wśród Eskimosów żyjących w naturalnym środowisku Grenlandii [2,3]. Niskie występowanie choroby wieńcowej na Grenlandii kontrastowało z wysokim spożyciem tłuszczu przez Eskimosów. W kolejnej pracy autorzy zwrócili uwagę na wysokie stężenie kwasu eikozapentaenowego (EPA) w lipidach surowicy Eskimosów grenlandzkich w porównaniu z populacjami w innych krajach [15]. Zależność wysokiego stężenia EPA w surowicy Eskimosów od dużego spożycia tych kwasów w żywności pochodzenia morskiego nasuwała się samo przez się, a to nasuwało przypuszczenie o przeciwmiażdżycowym działaniu kwasu eikozapentaenowego.

Koncepcja ta została rozwinięta w późniejszych pracach *Dyerberga*, który wskazywał nie tylko na znacznie większe spożycie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (NNKT) n-3 przez Eskimosów niż Duńczyków, lecz również na mniejsze spożycie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych n-6 [16,17]. Spożycie NNKT n-3 przez Eskimosów było prawie 3-krotnie większe niż n-6, a spożycie przez Duńczyków cechowało się proporcją odwrotną.

Późniejsze liczne publikacje dowiodły przeciwmiażdżycowego działania NNKT n-3, co stało się powodem ustalenia normy na zalecone spożycie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Międzynarodowa grupa ekspertów ustaliła następujące zale-

Fish oils are the source of nutrients important for health maintenance. The most significant are essential fatty acids (EFA) of n-3 family, alkylglycerols and squalene. N-3 EFA are of great importance in atherosclerosis prevention. Alkylglycerols and squalene are modulators of immunity to infections and cancer. Shark liver oil contains great amounts of alkylglycerols and squalene, and moderate of n-3 EFA. Therefore, it is used as an adjunctive agent in cancer therapy, especially in radiotherapy, and in the treatment of infectious diseases.

cane spożycie dla populacji europejskich: NNKT n-6 4-8% energii, a NNKT n-3 2g kwasu alfa-linolenowego i 200 mg kwasów eikozapentaenowego i dokozaheksaenowego dziennie (DHA) [22].

Naturalnym źródłem kwasu alfa-linolenowego dla człowieka są liściaste warzywa i oleje lniane, rzepakowy i sojowy, a źródłem EPA i DHA tłuste ryby morskie, które w razie potrzeby można zastąpić kapsułkowanymi olejami rybnymi [10,14,34]. Pacjentom z chorobą niedokrwinną serca zaleca się spożywanie około 1 g kwasów eikozapentaenowego i dokozaheksaenowego dziennie [34]. Taka ilość trudna jest do osiągnięcia poprzez spożycie naturalnych produktów żywnościowych. Konieczna jest suplementacja diety olejami rybnymi.

W badaniu DART spożywanie przez 2 lata ryb 2 razy w tygodniu lub oleju rybiego 1,5 g dziennie przez mężczyzn po zawale serca spowodowało 16% zmniejszenie występowania epizodów wieńcowych i 29% umieralności ogólnej [wg 32]. W badaniu GISSI-Prevenzione spożywanie przez 3,5 roku olejów rybnych (EPA + DHA 1 g dziennie) przez pacjentów po zawale serca spowodowało 30% redukcję zgonów z powodu chorób układu krążenia i 45% redukcję nagłych zgonów [wg 32]. W *Indian Experiment of Infarct Survival* spożywanie przez 1 rok oleju rybiego w ilości dostarczającej 1,08 g EPA dziennie lub oleju z gorczyca dostarczającego 2,9 g kwasu alfa-linolenowego dziennie przez pacjentów po zawale serca spowodowało 30% zmniejszenie ponownych epizodów wieńcowych po oleju rybnym i 19% zmniejszeniu w grupie spożywającej olej z gorczyca [wg 32].

Na podstawie współczesnej wiedzy przyjmuje się, że w profilaktyce miażdżycy duże znaczenie ma nie tylko zwiększone

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Wiktor Szostak
Zakład Profilaktyki Chorób
Żywieniowozależnych
z Poradnią Chorób Metabolicznych
Instytut Żywności i Żywnienia w Warszawie
02-903 Warszawa, ul. Powsińska 61/63
Tel./Fax: 022 842 49 47

spożycie NNKT n-3, lecz również niski stosunek NNKT n-6 /NNKT n-3 w żywnieniu. Znaczenie profilaktyczne niskiego stosunku wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z rodziny n-6 do n-3 tłumaczone jest różnicą w intensywności działania eikozanoidów, powstających w organizmie człowieka z tych kwasów. Zarówno kwas arachidonowy (rodzina n-6), jak i eikozapentaenowy (rodzina n-3) są substratem do syntezy tromboksanów (TXA), prostacyklin (PGI) i leukotrienów (LTB). Kwas arachidonowy, powstający w organizmie z kwasu linolowego, ulega przemianom do wysoce aktywnych TXA₂, PGI₂, LTB₄. Natomiast kwas eikozapentaenowy, powstający z kwasu alfa-linolenowego, jest źródłem łagodnie działających TXA₃ i LTB₅ oraz silnie działającej PGI₃. W konsekwencji małego spożycia kwasów n-6, a dużego n-3, przeważa przeciwmiażdżycowe działanie prostacykliny nad pro-miażdżycowym działaniem tromboksanu i leukotrienów.

Dla ścisłości należy jednak dodać, że nie wszystkie prace potwierdzają skuteczność NNKT n-3 w profilaktyce miażdżycy. Metaanaliza 48 randomizowanych badań z grupami kontrolnymi i 41 badań kohortowych nie wykazała wpływu spożywania ryb lub suplementów dietetycznych zawierających NNKT n-3 na umieralność ogólną lub występowanie epizodów wieńcowych [31]. Ocena wpływu NNKT n-3 na występowanie nowotworów okazała się niemożliwa do wykonania w tej metaanalizie. Jednakże recenzenci tej dużej pracy wnioskowali, że nie wynika z niej wniosek o celowości zniechęcania ludzi do spożywania produktów zawierających NNKT n-3. Wnioskowali natomiast na rzecz dalszego prowadzenia badań.

Wymieniona wyżej metaanaliza kontrastuje z podobnym badaniem *Ka He* i wsp., którzy wykazali ujemną korelację spożycia ryb i zgonami na chorobę niedokrwinną serca [26].

Mimo wyżej wyrażonej wątpliwości godne podkreślenia jest, że zarówno krajowe jak i międzynarodowe grupy ekspertów wyraźnie wskazują na celowość zwiększania spożycia NNKT n-3 w profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych [12,34]. Zalecenia *American Heart Association* podane są w tabeli I. Przepuszczalne mechanizmy kardioprotekcyjnego działania NNKT n-3 przedstawiono w tabeli II. To zagadnienie zostało szerzej omówione w ostatniej publikacji z naszego Instytutu [10].

Od siebie pragniemy dodać, że oleje rybne powinny być podawane jako suplementy diety przeciwmiażdżycowej, to jest diety śródziemnomorskiej lub o podobnych właściwościach.

Szczególnie interesującym rodzajem olejów rybnych jest olej z rekina. Poza NNKT n-3 zawiera on duże ilości alkilgliceroli i skwalenu. Był on od dawna używany przez rybaków w Szwecji i Norwegii do leczenia ran, infekcji oddechowych i pokarmowych, a także w limfadenopatii. Późniejsze badania pozwalają sądzić, że lecznicze właściwości oleju z rekina zależą od alkilgliceroli i skwalenu.

Alkilglicerole występują także w organizmach innych zwierząt, również u człowie-

Tabela I

Zalecenia AHA na temat spożycia kwasów tłuszczowych omega-3 [34].

AHA recommendation concerning omega-3 fatty acid consumption.

Populacja	Zalecenie
Pacjenci bez ChNS	• Ryby (preferowane tłuste) przynajmniej 2 x w tygodniu • Oleje i żywność bogata w ALA (siemie lniane, oleje rzepakowy i sojowy, orzechy włoskie)
Pacjenci z ChNS	• 1 g EPA + DHA dziennie, preferowane z tłustych ryb • Suplementy po konsultacji z lekarzem
Pacjenci z ↑ TG	• 2-4 g EPA + DHA/dzień w kapsułkach pod kontrolą lekarza

ChNS – choroba niedokrwinną serca; ALA – kwas alfa-linolenowy; ↑ – wysokie stężenie w surowicy

Tabela II

Potencjalne mechanizmy poprzez które kwasy tłuszczowe omega-3 mogą zmniejszać ryzyko chorób sercowo-naczyniowych [34].

Potential mechanisms by which omega-3 fatty acids decreased risk of cardio-vascular diseases.

↓ – zahamowanie

• ↓ podatności serca na komorowe zaburzenia rytmu
• działanie antykrzepowe
• stężenia TG (na czczo i po posiłku)
• wzrostu blaszki miażdżycowej – ↓ ekspresji cząstek adhezyjnych – ↓ czynników wzrostu – działanie przeciwzapalne
• poprawa funkcji śródbłonka
• poprawa funkcji śródbłonka

ka. Stwierdzono je w szpiku, śledzionie, wątrobie, a także w mleku. Stymulują one erytropoezę, trombocytozę i granulocytozę [18,38,44]. W badaniach *in vitro* wykazano, że zwiększają aktywność fagocytarną makrofagów [4,30,57]. Wynika z tego, że omawiane związki odgrywają rolę jako stymulatory nieswoistej odporności organizmu. Wykazano, że metoksy-pochodne alkilgliceroli charakteryzują się działaniem przeciwbakteryjnym i przeciwnowotworowym [5,25]. Alkilglicerole stanowią także substrat do syntezy czynnika aktywującego płytki krwi (PAF) [27].

Wysoce obiecujące są obserwacje wskazujące na możliwość wykorzystania stymulacji układu immunologicznego przez alkilglicerole w zwalczaniu chorób nowotworowych. Zauważono, że stężenie omawianych związków wzrasta w komórkach nowotworowych. *Pugliese* i wsp. przypuszczają, że jest to następstwem naturalnego wysiłku organizmu na rzecz kontroli rozplem komórkowego, bowiem alkilglicerole hamują kinazę białkową C [47]. Ponadto *Wang* i wsp. w badaniach *in vitro* wykazali, że metoksy-pochodne alkilgliceroli hamują proliferację ludzkich komórek raka okrężnicy [56].

Również w badaniach *in vivo* wykazano, że alkilglicerole są użyteczne w terapii nowotworów. Działają one cytotoksycznie na komórki nowotworowe i hamują ich proliferację poprzez blokowanie kinazy proteinowej C [1,7,9,23]. Wysoce interesujące są obserwacje *Brohulta*, że alkilglicerole cechują się korzystnym działaniem osłonowym zmniejszając skutki uboczne radioterapii [7]. Ponadto badania *Erdlenbrucha* i wsp. dowiodły, że omawiane związki ułatwiają przenikanie leków z krwi do mózgu i nowotworów tego narządu [19-21].

Skwalen, prekursor w procesie syntezy cholesterolu i innych steroli, jest umiarkowanym antyoksydantem. Regeneruje tokoferole poprzez redukcję rodników tokoferolowych. Uważa się, że jego systematyczne spożywanie poprawia stan zdrowia, a w szczególności jest korzystny dla pacjentów

z chorobami serca, z cukrzycą i z chorobami wątroby [6]. Poza olejem z wątroby rekina występuje także w małych ilościach w innych olejach rybnych oraz w oleju oliwkowym. Z tego powodu spożycie skwalenu w krajach śródziemnomorskich jest wysokie, sięgające 400 mg dziennie, z czym niektórzy autorzy wiążą prozdrowotne właściwości diety śródziemnomorskiej [45,52]. Uważa się, że skwalen zawarty w wydzielinie gruczołów łojowych skóry, a w szczególności jego utlenione związki, stanowią ochronę przeciw promieniom UV.

Rao i wsp. donosili o chemoprewencyjnym wpływie skwalenu na raka okrężnicy u szczurów [48]. W badaniach *Smith'a* i wsp. skwalen i olej oliwkowy hamowały doświadczalnie wywołany rozwój nowotworów płuc u myszy [51]. *Van Duuren* i wsp. oraz *Murakoshi* i wsp. wykazali, że skwalen hamuje rozwój doświadczalnie wywołanych nowotworów skóry u myszy [41,42,55]. Podobne wyniki uzyskał *Desai* i wsp. [13]. W pracy *Ohkuma* skwalen zastosowany u myszy z mięsakiem spowodował wydłużenie życia [43]. Z kolei *Das* i wsp. w badaniach *in vitro* wykazali cytoprotekcyjny efekt skwalenu na komórki szpiku kostnego [11].

Nie wszystkie badania jednak potwierdzają skuteczność skwalenu jako czynnika przeciwnowotworowego. *Scolastici* i wsp. w badaniach na szczurach nie byli w stanie wykazać chemoprotekcyjnego efektu skwalenu w stosunku do nowotworu wątroby [49]. Istotnym problemem także, oczekującym na rozwiązanie, są obserwacje wskazujące na możliwość wywołania zapalenia stawów u szczurów w następstwie aktywacji układu immunologicznego przez podanie skwalenu [8,28,29,39]. Warto jednak podkreślić, że w cytowanych badaniach skwalen podawany był parenteralnie, co nie daje możliwości prostego przełożenia na efekty żywności lub suplementów pokarmowych zawierających skwalen.

W podsumowaniu tej części artykułu należy podkreślić, że skwalen, jako związek naturalnie występujący w żywności i spożywany w niektórych krajach w dużej ilości,

jest wysoce interesujący z powodu właściwości immunomodulacyjnych o możliwym działaniu przeciwnowotworowym. Kelly w swej publikacji z 1999 r. pisze, że podstawowym leczniczym zastosowaniem skwalenu jest obecnie wspomagająca terapia w nowotworach. Podkreśla on, że chociaż badania epidemiologiczne, doświadczalne oraz przeprowadzone na zwierzętach sugerują właściwości przeciwnowotworowe, to jednak dotychczas nie dokonano obserwacji na ludziach weryfikujących rolę skwalenu w leczeniu nowotworów złośliwych [33].

Prozdrowotne właściwości alkilogliceroli, skwalenu i NNKT n-3 uzasadniają próby wykorzystania oleju z rekina i innych olejów rybich w profilaktyce i terapii chorób wymagających wpływu na układ odpornościowy. Oleje o dużej zawartości NNKT n-3 mają przede wszystkim zastosowanie w profilaktyce miażdżycy, nasilają bowiem syntezę łagodnie działającego TXA3 i LTB5. Były także stosowane w leczeniu choroby Crohna, reumatoidalnym zapaleniu stawów, łuszczycy, astmy oskrzelowej i alergii. Natomiast oleje o dużej zawartości alkilogliceroli i skwalenu mają zastosowanie w leczeniu chorób wymagających stymulacji układu odpornościowego. Takie warunki spełnia olej uzyskiwany z wątroby rekina.

Dotychczas był on stosowany jako lek wspomagający w leczeniu chorób nowotworowych, jako specyfik zapobiegający ubocznym efektom radioterapii nowotworów, w leczeniu aft nawrotowych, infekcji dróg oddechowych i reumatoidalnego zapalenia stawów. 1 g oleju z wątroby rekina tasmańskiego (preparat BioMarine) zawiera 211 mg alkilogliceroli, 211 mg skwalenu i 43 mg NNKT n-3.

Podstawą teoretyczną do klinicznego wykorzystania oleju z rekina w leczeniu chorób nowotworowych były wyżej opisane badania dotyczące hamowania proliferacji komórek nowotworowych przez alkiloglicerole w badaniach *in vitro* oraz przeciwnowotworowe efekty stosowania skwalenu u zwierząt doświadczalnych. Podobne efekty uzyskano poprzez zastosowanie oleju z rekina.

Pedrono i wsp. w badaniach na myszach wykazali, że zarówno olej z rekina, jak i wyekstrahowane z niego alkiloglicerole hamują wzrost raka płuc. Występowanie przerzutów było mniejsze o 30 ± 9% u zwierząt otrzymujących olej i o 64 ± 8% u otrzymujących oczyszczone alkiloglicerole [46]. Obserwowali także mniejszy rozwój naczyń krwionośnych w guzach u badanych zwierząt.

Skopińska-Rożewska i wsp. również donosili o hamowaniu angiogenezy i wzroście mięsaka u myszy poprzez podawanie oleju z rekina w skojarzeniu ze skwalenem [50].

Krotkiewski i wsp. w badaniach na komórkach ludzkich nowotworów jajnika, prostaty i sutka wykazali, że olej z rekina powoduje apoptozę badanych komórek [35].

Olej z rekina był także stosowany u ludzi. Brohult i wsp. donosili o mniejszej śmiertelności u pacjentek z rakiem macicy stosujących olej z rekina [7]. Materiał przypadków obejmował 4404 kobiety. Śmiertelność w ciągu 5 lat obserwacji wynosiła 31% w

grupie stosującej olej i 39,6% w grupie kontrolnej.

Gurańska i wsp. badali przydatność oleju z rekina tasmańskiego w leczeniu aft nawrotowych u 25 pacjentów. Olej stosowany był miejscowo na błonę śluzową jamy ustnej. Zaobserwowano zmniejszenie częstości występowania aft z 1,56/mieś. przed leczeniem do 0,9/mieś. w pierwszym miesiącu po leczeniu [24]. Obserwowali także częściową normalizację parametrów immunologicznych. Polepszyła się odpowiedź neutrofilów na opsonizowany zymosan i ester forbolu, wzrósł odsetek limfocytów T, wrócił do normy odsetek limfocytów B. Aktywność hemolityczna dopełniacza zmniejszyła się, zbliżając się do wartości prawidłowych. Autorzy wyrazili opinię, że olej z rekina poprzez pozytywne działanie na układ immunologiczny może być stosowany jako środek wspomagający klasyczne leczenie aft.

Tchórzewski i wsp. stosowali olej z rekina tasmańskiego u 10 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów [53]. Lek stosowano w dawce 9 kaps. dziennie (5,13 g oleju) przez 3 miesiące, jako postępowanie wspomagające klasyczne leczenie choroby podstawowej. Wykazano normalizujący wpływ na stężenie składowych układu dopełniacza, aktywność komórek NK oraz generowanie wytwarzania reaktywnych form tlenu przez neutrofile krwi obwodowej.

Lewkowicz i wsp. oceniali wpływ oleju z wątroby rekina tasmańskiego w dawce 9 kapsulek dziennie na stan kliniczny i wybrane parametry immunologiczne u 19 osób z nawracającymi infekcjami górnych dróg oddechowych [37]. Olej stosowano przez 2 miesiące. Pacjenci innych leków nie przyjmowali. W momencie zakończenia leczenia stwierdzono zmniejszenie częstości występowania infekcji górnych dróg oddechowych w porównaniu do stanu przed leczeniem. Po leczeniu stwierdzono wzrost odsetka limfocytów T do wartości obserwowanych u ludzi zdrowych oraz wzrost produkcji reaktywnych form tlenu przez neutrofile. Ten ostatni parametr, początkowo obniżony, uległ wzrostowi do wartości zbliżonych do prawidłowych.

Tchórzewski i wsp. badali także wpływ oleju z rekina tasmańskiego na wybrane zjawiska odpornościowe u 10 osób zdrowych, którym podawano 9 kapsulek oleju dziennie przez 6 tygodni [54]. Badania obejmowały: składowe układu dopełniacza, podstawowe subpopulacje limfocytów T, komórek NK i limfocytów B, profil cytokin wydzielanych przez limfocyty krwi obwodowej i wytwarzanie reaktywnych form tlenu przez granulocyty. Autorzy wnioskowali, że olej z rekina tasmańskiego jest bezpiecznym czynnikiem wspomagającym odporność naturalną i może być stosowany jako bezpieczny preparat wspomagający leczenie immunosupresyjne.

Z kolei Lewkowicz i wsp. badali wpływ dużych dawek oleju z wątroby rekina na polaryzację limfocytów T i funkcję neutrofilii krwi u 13 zdrowych ochotników [36]. Olej podawano w dawce 30 kapsulek dziennie (17,1 g oleju), co stanowi 3,6 g skwalenu; 3,6 g alkilogliceroli i 750 mg NNKT n-3, przez okres 4 tygodni. Stwierdzono wzrost reaktywności neutrofilii krwi obwodowej w stosun-

ku do patogenów bakteryjnych, wzrost składowej C4 układu dopełniacza, wzrost całkowitej pojemności antyoksydacyjnej surowicy, a także przewagę produkcji cytokin typu 1 IFN- γ , TFN- α i IL-2 przez komórki jednojądrzaste krwi obwodowej. Stwierdzono jednak również wzrost stężenia cholesterolu w surowicy. Autorzy wnioskowali, że olej z wątroby rekina w bardzo dużych dawkach może mieć korzystne działanie u chorych z nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi, wirusowymi i grzybiczymi. Względnym przeciwwskazaniem do wysokich dawek omawianego oleju są choroby układu sercowo-naczyniowego z zaburzoną gospodarką lipidową oraz choroby o podłożu autoimmunizacyjnym. Należy jednak podkreślić, że w pracach Gurańskiej, Tchórzewskiego i Lewkowicza nie było grup kontrolnych, co ogranicza możliwość poprawnego wnioskowania.

Przegląd powyższych badań sugeruje możliwość stosowania oleju z wątroby rekina jako terapii wspomagającej w leczeniu chorób nowotworowych oraz jako stymulatora odporności w chorobach infekcyjnych. Podobny wniosek wyciągnął Pugliese na podstawie dokonanego przeglądu literatury w 1998 r. [47]. Działania uboczne umiarkowanych dawek są w zasadzie nieznane. Wzrost stężenia cholesterolu w surowicy po dużych dawkach obserwowany przez Lewkowicza i wsp. wymaga uwagi i potwierdzenia. Warto zauważyć, że olej z rekina powodował wzrost poziomu cholesterolu także u chomików [58]. Wreszcie obserwacja Mitre i wsp. o wpływie oleju z rekina podawanego maciomom na leukocytozę i stężenie IgG u prosiąt jest godna uwagi [40].

Piśmiennictwo

1. Andressen R., Modelell M.L., Weltzien H.U. et al.: Selective destruction of human leukemic cells by alkyllysophospholipids. *Cancer Res.* 1978, 38, 3984.
2. Bang H.O., Dyerberg J.: Plasma lipids and lipoproteins in Greenlandic west-coast Eskimos. *Acta Med. Scand.* 1972, 192, 85.
3. Bang H.O., Dyerberg J., Nielsen A.B.: Plasma lipid and lipoprotein pattern in Greenlandic west-coast Eskimos. *Lancet* 1971, 1, 1143.
4. Berdel W.E.: Ether lipids and analogs in experimental and cancer therapy. *Lipids* 1997, 22, 970.
5. Boeryd B., Hallgren B., Stallberg G.: Studies on the effect of methoxy-substituted glycerol ethers on tumour growth and metastasis formation. *Bur. J. Exp. Pathol.* 1971, 52, 221.
6. Boskou D.: Olive oil. [W:] *Mediterranean Diets*. pod red. A.P. Simopoulos i F. Visioli. *World Review of Nutrition and Dietetics* vd. 87. Korger Bazylea 2000.
7. Brohult A., Brohult J., Brohult S.: Reduced mortality in cancer patients after administration of alkylglycerols. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1986, 65, 779.
8. Carlson B.C., Jansson A.M., Larsson A. et al.: The Endogenous Adjuvant Squalene Can Induce a Chronic T0-Cell-Mediated Arthritis in Rats. *Am. J. Pathology* 2000, 156, 57.
9. Carroll K.: Fish oil and cancer. Chandra K.K. (red.) *Health effects of fish oils*. 1989, ARTS Biomedical Publishers and Distributors, St. Johns Newfoundland, 398.
10. Cybulska B., Kłosiewicz-Latoszek L.: Kwasy tłuszczowe omega-3 w prewencji choroby niedokrwiennej serca. *Kardiol. Pol.* 2005, 62, 625.
11. Das B., Yeager H., Baruchel H. et al.: In vitro cytoprotective activity of squalene on a bone marrow versus neuroblastoma model of cisplatin-induced toxicity. Implications in cancer chemotherapy. *Eur. J. Cancer* 2003, 39, 2556.
12. De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K., et al.: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. J. Cardio-*

- vascular. *Prev. Rehab.* 2003, 10, (Supl. 1), S1.
13. **Desai K.N., Wei H., Lamartiniere C.A.:** The preventive and therapeutic potential of the squalene-containing compound, Roidex, on tumor promotion and regression. *Cancer Lett.* 1996, 19, 101, 93.
 14. **Din J.N., Newby D.E., Flapan A.D.:** Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease fishing for a natural treatment. *BMJ* 2001, 328, 30.
 15. **Dyerberg J., Bang H.O., Hjorne N.:** Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am. J. Clin. Nutr.* 1975, 28, 958.
 16. **Dyerberg J.:** Eskimo experience n-3 News. *Unsaturated fatty acids and health.* 1986, 1, 1.
 17. **Dyerberg J.:** Lindenatederived polyunsaturated fatty acids and prevention of atherosclerosis. *Nutr. Rev.* 1986, 44, 125.
 18. **Edkund T.:** Protective effect of d,1- α -octadecylglycerol ether in mice given total body x-irradiation. *Nature* 1974, 174, 1102.
 19. **Eerdlenbruch 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. *Br. J. Pharmacol.* 2003, 140, 1201.
 20. **Erdlenbruch B., Jendrossek V., Eibl H.:** Transient and controllable opening of the blood-brain barrier to cytostatic and antibiotic agents by alkylglycerols in rats. *Exp. Brain. Res.* 2000, 135, 417.
 21. **Erdlenbruch B., Jendrossek V., Kugler W. et al.:** Increased delivery of errucylphosphocholine to C6 gliomas by chemical opening of the blood-brain barrier using intracarotid pentylglycerol in rats. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2002, 50, 299.
 22. **Eurodiet core report. Nutrition and diet for healthy lifestyles in Europe:** science and policy implications. *Public Health Nutrition* 2001, 4, 265.
 23. **Gonzales M., Schemel R.:** Dietary fish oils inhibit human breast coreinoma growth. *Lipids* 1993, 9, 827.
 24. **Gurańska N., Lewkowicz P., Urbaniak B. et al.:** Ocena skuteczności leczenia aft nawrotowych olejem z wątroby rekina w aspekcie badań klinicznych i immunologicznych. *Pol. Merk. Lek.* 2001, 63, 233.
 25. **Hallgren B., Stallberg G., Boeryd B.:** Occurrence, synthesis and biological effects of substituted glycerol ethers. *Progr. Chem. Fats other Lipids* 1978, 16, 45.
 26. **He K., Song Y., Daviglius M.L., Liu K. et al.:** Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality. A metaanalysis of cohort studies. *Circulation* 2004, 109, 2705.
 27. **Hichami A., Duroudier V., Leblais V. et al.:** Modulation of platelet-activating factor production by incorporation of naturally occurring 1- α -alkylglycerols in phospholipids of human leukemic monocyte-like THP-1 cells. *Eur. J. Biochem.* 1997, 250, 242.
 28. **Holm B.C., Svelander L., Bucht A., et al.:** The arthritogenic adjuvant squalene does not accumulate in joints, but gives rise to pathogenic cells in both draining and non-draining lymph nodes. *Clin. Exp. Immunol.* 2002, 127, 430.
 29. **Holmdahl R., Lorentzen J.C., Lu S.:** Arthritis induced in rats with nonimmunogenic adjuvants as models for rheumatoid arthritis. *Immunol. Rev.* 2001, 184, 184.
 30. **Homma S., Yamamoto N.:** Activation process of macrophages after in vitro treatment of mouse lymphocytes with dodecylglycerol. *Clin. Exp. Immunol.* 1990, 79, 307.
 31. **Hooper L., Thompson R.L., Harrison R.A. et al.:** Omega-3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004. issue 3. Art. No CD003177, publ 2, DOI:10.1002/14651858.CD003177.publ.2
 32. **Hu F.B., Willett W.C.:** Najlepsze diety w zapobieganiu chorobie niedokrwiennej serca. *JAMA-PL* 2003, 5, 331.
 33. **Kelly G.S.:** Squalene and its potential clinical uses. *Altern Med. Rev.* 1999, 4, 29.
 34. **Kris-Etherton P.M., Harris W.S., Appel L.J.:** Fish consumption, fish oil, omega -3 fatty acids and cardiovascular disease. *AHA scientific statement. Circulation* 2002, 106, 2747.
 35. **Krotkiewski M., Przybyszewska M., Janik P.:** Cytostatic and cytotoxic effects of alkylglycerols (Ecomer). *Med. Sci. Monit.* 2003, 9, 131.
 36. **Lewkowicz P., Banasiak M., Głowacka E. et al.:** Modyfikujący wpływ dużych dawek preparatu oleju z wątroby rekina na polaryzację limfocytów T i funkcję neutrofilii krwi. *Pol. Merk. Lek.* 2005, 108, 686.
 37. **Lewkowicz P., Lewkowicz N., Głowacka E. et al.:** Rola alkilogliceroli, skwalenu i wielonienasyconych kwasów omega-3 w zwalczaniu infekcji bakteryjnych - modyfikacja naturalnych (wrodzonych) mechanizmów odporności. *Probl. Ter. Monit.* 2002, 13, 4.
 38. **Linman J.W.:** Hemopoietic effects of glycerol ethers III. Inactivity of schachly alcohol. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1960, 104, 703.
 39. **Lorentzen J.C.:** Identification of Arthritogenic Adjuvants of Self and Foreign Origin. *Scand. J. Immunol* 1999, 49, 45.
 40. **Mitre R., Etienne M., Martinais S. et al.:** Humoral defence improvement and haematopoiesis stimulation in sows and offspring by oral supply of shark-liver oil to mothers during gestation and lactation. *Br. J. Nutr.* 2005, 94, 753.
 41. **Murakoshi M., Nishino H., Tokuda H. et al.:** Inhibition by squalene of the tumor-promoting activity od 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate in mouse-skin carcinogenesis. *Int. J. Cancer* 1992, 52, 950.
 42. **Newmark H.L.:** Is oleic acid or squalene the important preventive agent? *Am. J. Clin. Nutr.* 2000, 72, 502.
 43. **Ohkuma T., Otagiri K., Tanaka S., et al.:** Intensification of host's immunity by squalene in sarcoma 180 bearing ICR mice. *J. Pharmacobiodyn.* 1983, 6, 148.
 44. **Osmond D.G., Roylance P.J., Webb A.J., Yoffey J.M.:** The action of bathyl alcohol and selachyl alcohol on the bone marrow of the guinea pig. *Acta Hemat.* 1963, 29, 180.
 45. **Owen R.W., Haubner R., Wurtele G. et al.:** Olives and olive oil in cancer prevention. *Eur. J. Cancer Prev.* 2004, 13, 319.
 46. **Pedrono F., Martin B., Leduc C. et al.:** Natural alkylglycerols restrain growth and metastasis of grafted tumors in mice. *Nutr. Cancer* 2002, 48, 64.
 47. **Pugliese P.T., Jordan K., Cederberg H. et al.:** Some biological actions of alkylglycerols from shark liver oil. *J. Altern Complement Med.* 1998, 4, 87.
 48. **Rao C.V., Newmark H.L., Reddy B.S.:** Chemo-preventive effect of squalene on colon cancer. *Carcinogenesis* 1998, 19, 287.
 49. **Scolastici C., Ong T.P., Moreno F.S.:** Squalene does not exhibit a chemopreventive activity and increases plasma cholesterol in a Wistar rat hepatocarcinogenesis model. *Nutr. Cancer.* 2004, 50, 101.
 50. **Skopinska-Rozewska E., Chorostowska-Wynimko J., Krotkiewski M. et al.:** Inhibitory effect of Greenland shark liver oil combined with squalene and arctic birch ashes on angiogenesis and L-1 sarcoma growth in Balb/c mice. *Pol. J. Vet. Sci.* 2003, 6, (3 Suppl. 1), 544.
 51. **Smith T.J., Yang G.Y., Seril D.N. et al.:** Inhibition of 4-(methylnitrosamino)-1-butanone-induced lung tumorigenesis by dietary olive oil and squalene. *Carcinogenesis* 1998, 19, 703.
 52. **Smith T.J.:** Squalene: potential chemopreventives agent. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2000, 9, 1841.
 53. **Tchórzewski H., Banasiak M., Głowacka E. et al.:** Modyfikujący wpływ niektórych składowych oleju z wątroby rekina na odporność naturalną u ludzi. *Pol. Merk. Lek.* 2002, 76, 329.
 54. **Tchórzewski H., Głowacka E., Banasiak M. et al.:** Wpływ diety bogatej w związki alkilogliceroli, skwalenu oraz wielonienasyconych kwasów tłuszczowych szeregu n-3 na niektóre zjawiska odporności naturalnej u zdrowych. *Pol. Merk. Lek.* 2005, 105, 303.
 55. **Van Duuren B.L., Goldschmidt B.M.:** Co-carcinogenic and tumor-promoting agents in tobacco carcinogenesis. *J. Natl. Cancer Inst.* 1976, 56, 1237.
 56. **Wang H., Rajagopal S., Reynolds S. et al.:** Differentiation-promoting effect of 1-0 (2 methoxy) hexadecyl glycerol in human colon cancer cells. *J. Cell. Physiol.* 1999, 178, 173.
 57. **Yamamoto N., St Claire D.A. Jr, Homma S. et al.:** Department of Microbiology and Immunology, Hahnemann University School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania 19102. *Cancer Res.* 1988, 48, 6044.
 58. **Zhang Z., Yeung W.K., Huang Y., et al.:** Effect of squalene and shark liver oil on serum cholesterol level in hamsters. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2002, 53, 411.