

# СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ АЛКОКСИГЛИЦЕРИДОВ И ОЧИЩЕННОЙ ФРАКЦИИ МАСЛА ПЕЧЕНИ АКУЛЫ «ЭКОМЕР» (ECOMER®)

Публикация 1: Анализ результатов доклинических исследований

Т.Л. Киселева

ФГБУ «НИИ питания РАМН», НИЦ НО «Профессиональная ассоциация натуротерапевтов» (г. Москва)

## Modern views on the efficacy and safety of alkylglycerols (AKG) and purified shark liver oil Ecomer®.

Publication 1: analysis of the results of preclinical studies

T.L. Kiseleva

RAMS Institute of nutrition, Scientific-research center of the «Professional Association of Naturotherapists» (Moscow, Russia)

### РЕЗЮМЕ

Из массива библиографических источников различной степени достоверности нами выявлены и подвергнуты анализу результаты доклинических исследований алкоксиглицеридов (AKG), неочищенного и очищенного масла печени акулы Экомер – Ecomer® (Natumin Pharma, Швеция).

Результаты токсикологических исследований подтверждают отсутствие токсичности и мутагенности «Экомера» (Ecomer®) и его научно обоснованный состав. На основании проведенного исследования можно считать достаточной экспериментальную доказательную базу по иммуномодулирующему и противоопухолевому видам действия стандартизированного продукта из масла печени глубоководных акул северных морей «Экомер» (Ecomer®). Обнаруженные нами результаты экспериментальных исследований обуславливают необходимость проведения аналогичного информационно-аналитического исследования по обоснованию в клинике терапевтических и токсических доз отдельно каждого конкретного продукта из масла печени акулы различной степени очистки и фракций АКГ.

Нельзя считать правомерной экстраполяцию выявленной нами доказательной базы в части иммуномодулирующего, гипохолестеринемического, противоопухолевого действия и отсутствия токсичности АКГ и стандартизированного продукта «Экомер» (Ecomer®) на более дешевую линейку БАД к пище из масла печени акулы различной степени очистки и качества.

**Ключевые слова:** алкоксиглицериды, алкилглицериды, масло печени акулы, Экомер, Ecomer, токсичность, мутагенность, иммуномодулирующее действие, противоопухолевое действие.

### RESUME

Pre-clinical researches of alkoxy glycerides (AKG) crude and purified shark liver oil Ecomer® (Natumin Pharma, Sweden) were analyzed basing on bibliographic sources of various reliability. Results of toxicological researches confirm absence of toxicity and mutagenicity of Ecomer and its scientifically proven formula. Existing data provide sufficient experimental confirmation of immune modulating and anti-inflammatory action of standardized product from liver oil of deep water sharks of northern seas Ecomer. Found data show necessity of analytical research of therapeutic and toxic doses for each certain product made of liver oil of shark AKG of various purification degree. Revealed data supporting immune modulating, hypocholesterolemic, anti-inflammatory action as well as non toxicity of AKG and standardized product Ecomer can't be extrapolated to low price food supplements with different degree of purification and quality.

**Keywords:** alkoxy glycerides, alkyl-glyceride, shark liver oil, Ecomer, toxicity, mutagenicity, immune modulating action, anti-inflammatory action.

В связи с колоссальными объемами продаж (на мировом рынке – ежегодно более 250 т) продукции на основе масла печени акулы, наше внимание привлекла проблема научной обоснованности заявляемого широкого спектра ее биологического действия. Актуальность проблемы очевидна, поскольку в соответствии с рядом положений Закона «О рекламе», на сегодняшний день реклама, относящаяся к спектру лечебного действия или клинической эффективности БАД к пище, является непропорциональной [11–13]. Сейчас такая реклама присутствует на большом числе сайтов в глобальной сети Интернет, в том числе, российских. «Жир печени акулы/Shark Liver Oil», «Масло Акулы 100 %», «Жир из печени акулы», «Orihiro squalene/Масло печени глубоководной акулы» и многие другие подобные БАД к пище различного качества и степени очистки снабжаются подробной информацией об «открытых учеными уникальных биологических свойствах» и широчайшем спектре показаний к применению. При этом ссылки на какие-либо научные исследования и достоверные публикации отсутствуют.

Сообщается, что БАД к пище, например, от компании «Coral Club», «задерживает процессы старения, восстанавливает организм после курса радиотерапии, помогает оздоровить организм, справиться со многими заболеваниями», а «прием продукта стимулирует иммунную систему, защищает организм от воздействия неблагоприятных условий среды, развития заболеваний» [3]. Список показаний к применению этой БАД на том же сайте (на момент написания статьи) выглядит следующим образом: «аллергический ринит; бронхиальная астма; экзема; сахарный диабет; хронические инфекции, инфекция длительно рецидивирующая; врожденная сердечная недостаточность; активный хронический гепатит; нефрит и другие заболевания почек; варикозное расширение вен; серповидно-клеточная анемия; посталкогольный цирроз печени» [3].

На другом сайте, например, для БАД к пище «Масло печени глубоководной акулы» (Orihiro, Япония) заявляется следующий спектр ее действия: «угнетает рост раковых заболеваний, уменьшает побочные действия при радиохимиотерапии, против лучевой радиации, антиоксидантное воздействие, очищение организма от токсичных веществ (вывод ртути из организма), предотвращает развитие сахарного диабета, тормозит развитие атеро-

склероза, нормализует артериальное давление, сокращает вероятность инфарктов и инсультов, защищает от инфекции дыхательных путей, при хроническом синдроме усталости, фибромиалгии, облегчение болей при артрите, укрепляет иммунную систему, против аллергического синусита, снижает холестерин в крови, против различных грибковых и бактериальных инфекций, для быстрого заживления ран, при комплексном лечении экземы, псориаза, улучшает состояние кожи, волос, ногтей, улучшает зрение» [4]. Подобных не выдерживающих научной критики Интернет-публикаций множество, но никакого научного обоснования или ссылок на оригинальные статьи с результатами научных исследований на указанных (и подобных им) сайтах нами не обнаружено.

В то же время, история применения масла акулы насчитывает сотни лет. Профессором Ingemar Näslund из Каролинского Института в Стокгольме обнаружена страница с описанием полезных свойств жира печени акулы в медицинском справочнике, изданном в Исландии еще в 1830 г. [8, 20, 37]. Сначала скандинавскими рыбаками [37], а затем и во всем мире оно стало традиционно использоваться с лечебной целью наружно при незначительных кожных проблемах и внутрь для профилактики и лечения т.н. малых инфекций – простуды и гриппа [8, 20], в качестве общеукрепляющего средства и при болезнях глаз<sup>1</sup> для стимуляции роста молочнокислых бактерий [21] и активации иммунитета [8, 20, 22, 24]. Имеются также сведения о традиционном использовании продуктов из масла печени акулы при лечении рака, кожных болезней, респираторных инфекций, при афтозном стоматите, для предотвращения лучевых повреждений и повышения фертильности [37, 53]. С 60-х годов XX века масло стали применять с целью стимуляции выработки антител [22, 24], предотвращения развития лейкопении и тромбоцитопении, которые возникали в результате облучения [25].

На первом этапе мы провели скрининговое информационно-аналитическое исследование доступных библиографических источников

<sup>1</sup> Масло (жир) печени акулы получают из нескольких видов акул, в том числе глубоководных акул (англ. Deep sea shark, лат. *Centrophorus squamosus*), короткопородой колючей акулы, или катрана (англ. Dogfish shark, лат. *Squalus acanthias*) и гигантской акулы (англ. Basking shark, лат. *Cetorhinus maximus*) [53].

в части изучения спектра биологического действия различной продукции на основе масла акулы. Подавляющее большинство обнаруженных нами достоверных результатов доклинических и клинических исследований было получено на изолированных фракциях алкоксиглицеридов (АКГ) «АТ 18» (компания АВ Astra) или на образцах масла печени глубоководных видов акул<sup>1</sup> северных морей специальной очистки «Экомер» (Ecomer®) (компания Natumin Pharma АВ) [8, 22, 23, 25, 29, 30]. Лишь незначительная часть опубликованных результатов исследований было посвящено БАД (dietary supplement), состоящим из неочищенного масла акулы или без указания степени очистки и характеристик качества продукции [9, 10]. Токсикологические исследования проводились как на очищенных фракциях АКГ из различных видов животного сырья, так и на неочищенном жире печени акулы, и на образцах стандартизированного очищенного масла «Экомер» (Ecomer®).

Алкоксиглицериды, или алкилглицериды (alkylglycerols, АКГ) – это глицеролипиды с алкильной связью и общей формулой  $\text{СН}_2\text{О} \cdot \text{СНОН} \cdot \text{СН}_2\text{О} \cdot \text{R}$ , где R – длинноцепочечные алифатические радикалы, то есть алкилглицериновые эфиры – это простые эфиры глицерина и длинноцепочечных жирных кислот С 16:0, С 18:0, С 18:1 в  $\alpha$ -положении. Соединения этой группы различного строения обнаружены в ограниченном числе натуральных продуктов – в печени рыб (акула, налим, сом), мясе, натуральном коровьем молоке [1, 21–23, 25, 29, 30, 47] (табл. 1). Относительно много их накапливается в органах гемопоэза (кровообразования) млекопитающих [1, 25, 47] и в молоке кормящих матерей (около 0,1 %) [25]. Наиболее высокое содержание алкилглицериновых эфиров разного строения обнаружено в масле печени определенных видов акул – до 50 % по массе [1, 21–23, 25, 29, 30, 47]. Например, жир печени гренландской акулы содержит 3–4 % метокси-замещенных алкоксиглицеридов [31, 33]. Впервые эти соединения были клинически изучены в 50-х годах XX в. шведским врачом Астрид Брохульт (Dr. Astrid Brohult), которая использовала костный мозг в лечении детей, больных лейкемией, и доказала, что иммуномодулирующее действие связано с наличием АКГ [8, 20].

«Экомер» (Ecomer®) представляет собой высокоочищенный стандартизированный продукт из масла печени глубоководных акул се-

верных морей, который характеризуется достоверно высоким содержанием суммы гидролизованных АКГ (20–22 %) [25, 41, 44]. Каждая желатиновая капсула «Экомера» (Ecomer®), продаваемая в любой стране мира, соответствует внутреннему производственному стандарту Natumin Pharma АВ («Натумин Фарма АВ», Швеция) и всем действующим нормативным документам ЕС.

В соответствии с этими документами, одна капсула содержит 250 мг очищенного жира печени акулы с количеством АКГ не менее 50 мг [8], а его качество нормируется по содержанию диоксинов и полихлордифенилов в соответствии с Директивой ЕС 199/2006 (< 2 мкг на 1 т жира, или < 2 Toxic Equivalent Quantity/g) [2, 8]<sup>2</sup>. На мировом рынке Ecomer® присутствует с 1986 года [8], на рынке РФ – с 2010 г. – в качестве БАД к пище («Экомер» – Ecomer®, № г.р. RU.77.99.11.003.E.001390.09.10) в желатиновых капсулах массой 386 мг, упакованных в блистерную упаковку. Принципиальным отличием Экомера от аналогичных продуктов на основе масла печени акулы, присутствующих на мировом рынке, является практически полное освобождение его от тяжелых металлов, токсичных примесей и сквалена (< 1 %) как прекурсора холестерина<sup>2</sup> [8].

**Целью настоящей работы** является сбор, обобщение и анализ результатов научных исследований спектра фармакотерапевтического действия и биологической активности АКГ и стандартизированной очищенной фракции из масла печени акулы «Экомер» (Ecomer®). В настоящей статье (Публикация 1) нами предпринята попытка обобщения сведений о доклинических (фармакологических и токсикологических) исследованиях этих биологически активных объектов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При проведении настоящего исследования применялись методы: информационно-аналитический, исторический, контент-анализ, систематизация, группировка, ранжирование, сравнительный и структурный анализы. В качестве объектов исследования мы использовали библиографические источники высокого

<sup>2</sup> Директива 199/2006/ЕС: Регламент Комиссии от 3 февраля 2006 г. и изменяющий Регламент (ЕС) № 466/2001 устанавливающий максимальные уровни целого ряда загрязнителей в пищевых продуктах в отношении диоксинов и диоксиноподобных полихлорированных дифенилов [2].

уровня достоверности трех категорий: отечественные и зарубежные публикации в научной периодике, авторефераты диссертаций и монографии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Обнаруженные нами в достоверных библиографических источниках результаты токсикологических и доклинических исследований мы сочли целесообразным систематизировать по видам биологического действия и токсичности, выявленным отдельно для фракции АКГ (масла печени акулы и других природных источников), высокоочищенной фракции жира печени глубоководных акул северных морей «Экомер» (Ecomer®), а также для масла акулы неизвестной степени очистки и состава, если для них обнаруживались данные, опубликованные представителями серьезных научных школ.

### 1. Токсичность

Гаджиевой З.М. и Кулаковой С.Н. (2014) изучено влияние АКГ из печени командорского кальмара (*Berytenthis magister*) на структуру внутренних органов (печени крыс) [1]. Показано, что у крыс, получавших в рационе различное количество (7 и 50 мг/сут.) АКГ, в периферических зонах печеночных клеток увеличивалось количество ретикулоэндотелиальных клеток, содержащих в цитоплазме полисахариды и образывавших тонкие тяжики по ходу печеночных балок (по сравнению с контролем). В средней и центральной зонах печеночных долек чаще (соответственно, в 2,3 и 2,1 раза), чем в контроле выявляли очаги пролиферации ретикулоэндотелия, которые содержали в 1,7 и 1,6 раза больше клеток, а количество животных с очагами пролиферации ретикулоэндотелия увеличивалось вдвое по сравнению с контролем. Помимо клеток ретикулоэндотелия, в очагах пролифера-

ции обнаруживались лимфоциты и контуры разрушающихся гепатоцитов. Важно, что у крыс, получавших меньшую дозу АКГ, просветы центральных вен и внутридольковых синусоидных капилляров мало отличались от подобных показателей у крыс контрольной группы. На основании результатов исследования авторы считают необходимым проведение морфологических исследований в каждом случае использования биологически активных жировых компонентов животного происхождения при оценке перспектив их применения в профилактических целях (в связи с их потенциальной токсичностью в высоких дозах) [1].

В. Hallgren с соавт. (1978) провели токсикологическое исследование на двух видах животных синтетически полученного 1-0-(2-метоксигексадецил)глицерида (MGE), который в природе содержится в жире печени акулы. При изучении подострой токсичности MGE вводили перорально крысам в дозе 2 г/кг веса, собакам – 700 мг/кг веса, ежедневно в течение 4 недель. В результате проведения эксперимента были выявлены дегенеративные изменения селезенки и лимфоузлов. В тимусе произошла инволюция лимфоцитарного ком-

Таблица 1

Содержание отдельных алкоксиглицеридов в различных природных источниках (по Hallgren и Larsson [22–23, 26, 29, 30]), в % от суммы алкоксиглицеридов

Алкоксиглицериды <sup>3</sup>	Костный мозг человека	Женское грудное молоко	Жир печени гренландской акулы
14:0			2,0
15*			0,7
16:0	29,4	23,9	9,1
16:1		Следы	10,8**
17*	7,6	3,6	3,6
18:0	24,6	22,8	2,8
18:1	16,7	33,8	59,4**
18:2		1,4	1,6
18:3			7,0
19*	6,1	2,4	1,5
20:0	2,9	1,6	
20:1	3,2	2,3	6,2
22:0	0,7	0,7	
22:1	5,1	3,4	2,2
24		2,1	

\* Присутствуют как разветвленные цепи, так и линейные молекулы: C15, C17, C19.

\*\* Жир печени гренландской акулы содержит 3–4 % метокси-замещенных алкоксиглицеридов [31–33].

<sup>3</sup> Цифра до двоеточия обозначает число атомов углерода в длинноцепочечном компоненте молекулы; цифра после двоеточия – число двойных связей в молекуле.

понента. Также выявлены дегенеративные изменения в эпителии почечных канальцев и мочевого пузыря, в яичках и яичниках животных, атрофия матки и простаты. Гибели животных зафиксировано не было [32].

Исходя из полученных результатов, компанией Natumin Pharma (Швеция) было научно обосновано количественное содержание MGE (и в целом АКГ) в «Экомере» (в 100 раз меньше дозы, вводимой экспериментальным животным), что позволяет характеризовать его как продукт с высоким коэффициентом безопасности [8, 20, 37]. Количество АКГ в «Экомере» строго нормируется и составляет не менее 20 % и не более 22 % от массы очищенного масла печени акулы (50 мг на 1 капсулу) [8].

В 2002 г. подострая токсичность жира печени акулы изучалась С.Н. Кулаковой с соавт. на крысах, получавших в течение месяца корм, состоящий на 23 % из жира печени акулы, обогащенный полиненасыщенными омега-3 жирными кислотами, также полученными из жира печени полярной акулы. При исследовании гистологической структуры внутренних органов лабораторных животных была выявлена жировая инфильтрация печени, умеренная гиперплазия лимфоидных тканей селезенки и повышение количества мегакариоцитов в селезенке [6]. В то же время содержание крыс в течение 1 месяца на рационе, жировой компонент которого (23 % по калорийности) наполовину состоял из жира кальмара, не оказывало повреждающего действия на гистологическую структуру внутренних органов. Лишь в печени была обнаружена незначительная жировая инфильтрация перипортального, реже – интрамедиального типа. Она, как правило, сочеталась со слабо выраженной пролиферацией ретикулоэндотелиальных клеток и незначительной инфильтрацией портальных трактов лимфоидными элементами, иногда с примесью плазматических клеток [7].

Специальных исследований по влиянию жира печени акулы или АКГ на репродуктивную функцию животных не проводилось, но ни в одном из экспериментов с беременными мышами и свиньями не было отмечено негативного влияния на детенышей [41, 44], однако имеются сведения о способности жира печени акулы повышать фертильность животных [53].

**Мутагенность.** Возможное наличие мутагенных примесей в жире (масле) печени акулы стало предметом пристального внимания

исследователей после обнаружения высокого уровня полихлордифенилов в неочищенном жире печени акулы [17] и целом ряде коммерческих препаратов масла печени акулы [51, 53, 54]. В частности, в 30 образцах БАД производства различных стран, отобранных в 2005–2007 гг. в торговой сети Канады (г. Ванкувер), были обнаружены полихлорированные бифениловые производные (PCBs) и инсектициды, содержащие органический хлор (OCs). Наибольшее количество PCB – 10400 ng/g и DDT (1,1,1-trichloro-di-(4-chlorophenyl)ethane) – 3310 ng/g, было обнаружено в масле печени акулы. В образцах из масла смешанного происхождения (анчоусы, макрель, сардины) это количество было существенно ниже – PCB – 0,711 ng/g и DDT – 0,189 ng/g [51].

Руководствуясь результатами опубликованных исследований и безопасностью потребителя, фирмой-производителем в технологическую схему производства «Экомера» было включено несколько стадий специальной очистки исходного сырья жира печени акулы до максимально допустимого предела содержания в нем диоксинов и полихлордифенилов не более 2 мкг на 1 т жира (< 2 Toxic Equivalent Quantity/g) [8].

«Экомер» подвергали исследованию на мутагенность в соответствии с Руководящими принципами Организации по экономическому сотрудничеству и развитию – Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD). Отсутствие мутагенности подтверждено с использованием теста Эймса с *Salmonella typhimurium* (OECD 471) теста с клетками костного мозга мышей, теста на мышью лимфоме L5178Y и эритроцитного микронуклеарного теста млекопитающих (OECD 474) [8, 48–50].

Весьма интересное с токсикологической точки зрения доклиническое исследование, косвенно имеющее отношение к токсичности обсуждаемых продуктов из масла печени акулы, было инициировано компанией Natumin Pharma (Швеция) в 2002 г., поскольку имелись публикации, подтверждающие, что неочищенный жир печени акулы, содержащий сквален, повышает уровень плазменного холестерина у животных и человека [39, 40, 52]. Особенно высокие концентрации сквалена содержатся в масле гигантской акулы (англ. – Basking shark, лат. – *Cetorhinus maximus*) [53]. Кроме того, в Юго-Восточной Азии были зарегистрированы случаи липоидной пневмонии у людей и

свиней, вызванной жиром печени акулы [53], который вдыхался через нос для лечения инфекций верхних дыхательных путей. Предполагалось, что именно сквален явился причиной заболевания [16, 39, 40].

В эксперименте в рацион хомяков добавляли 0,05 % неочищенного жира печени акулы в качестве кормовой добавки [64]. В результате отмечено значительное повышение уровня холестерина (на 19 %) по сравнению с контролем, связанное, по данным исследователей, исключительно с содержанием сквалена в жире печени акулы. Поэтому с помощью специальных технологических стадий исходное масло печени акулы при производстве «Экомера» стали максимально освобождать от этого соединения, а количественное содержание сквалена – строго нормировать (не более 1 %). В аналогичном исследовании, проведенном для «Экомера», не было выявлено повышения уровня холестерина в крови и никаких побочных эффектов [8]. По мнению разработчиков, освобождение от сквалена обуславливает возможность длительного приема «Экомера» без повышения уровня холестерина в крови и побочного токсического действия на печень, что чрезвычайно важно для онкологических и иммунодефицитных больных. Риск липоидной пневмонии при приеме «Экомера» также исключен. В дальнейших клинических исследованиях не было выявлено никаких побочных действий от приема этого продукта [5, 8, 20].

## 2. Фармакологические исследования

**Иммуномодулирующее действие.** На сегодняшний день можно считать доказанным, что целый ряд важнейших компонентов иммунной системы прямо или косвенно активируется АКГ из масла печени акулы или АКГ синтетического происхождения [8–10] благодаря тому, что АКГ усиливают выработку более 50 факторов защиты организма от инфекций [9, 10].

В 1978–1999 целым рядом исследователей с помощью чувствительного прогностического и функционального метода обнаружения иммуномодулирующих веществ «Методика образования бляшек у мышей (Т-зависимый иммунный ответ на эритроциты крови барана)» было достоверно показано, что АКГ значительно усиливают реакцию бляшкообразующей клетки на эритроциты [15, 19, 28]. Введение АКГ в организм мышей в течение семи дней достоверно увеличивало содержание гранулоцитов

и повышало их активность [55].

Научный обзор Pugliese и др. (1998) свидетельствует, что в целом ряде исследований АКГ активировали перитонеальные макрофаги *in vivo* и *in vitro* [46]. Выявлено, что такая активация является вторичной, зависимой от активации лимфоцитов и секреции сигнального фактора, активизирующего макрофаги [34, 42, 43, 59–63].

По данным Oh S.Y. и Jadhav L.S. (1994), добавление АКГ в рацион беременных крыс (с момента оплодотворения и до родового акта) показало увеличение уровня иммунной защиты у вскормленных детенышей. Уровень АКГ в молоке в период лактации достоверно был повышен, даже когда крысы впоследствии получали стандартный рацион без добавления АКГ. При этом содержание лимфоцитов у детенышей не возрастало, однако значительно повышалось содержание гранулоцитов и возрастал уровень плазменного иммуноглобулина [44].

В 2005 г. аналогичные результаты были получены R. Mitre с соавт. с фракцией АКГ и биологически активной добавкой (dietary supplement), содержащей 32 г масла печени акулы, на супоросных свиньях, получавших продукт с 80 дня супоросности до отнятия детенышей от груди. Свиней вакцинировали от болезни Ауески, вирусной инфекции герпеса, выкидышей и мертворождений. Забор крови проводили до начала прикорма, во время родов и через 14 дней после родов, у поросят – на 2-й, 21-й и 36-й дни жизни. В результате показано, что молозиво свиней содержало достоверно более высокую концентрацию IgG и антител Ауески, по сравнению с контролем, а поросята – более высокую концентрацию лейкоцитов, IgG и антител Ауески, то есть обладали достоверно более высоким иммунным статусом, по сравнению с контрольной группой [41].

Экспериментальными исследованиями, проведенными в НИИ питания РАМН, также установлено активирующее влияние жира печени акулы на гуморальный и клеточный иммунитет и повышение функциональной активности Т-лимфоцитов крыс [9, 10].

**Гипохолестеринемическое действие.** Экспериментальные исследования на крысах (НИИ питания РАМН) подтвердили гипохолестеринемическое действие жира печени акулы [9, 10], однако конкретных данных, характеризующих качественные показатели исследуемого продукта, а также описания эксперимен-

та в доступной литературе нами обнаружено не было.

**Противоопухолевое действие.** В 1999 г. Американскому обществу клинической онкологии R. Firshine (et al.) были доложены результаты исследования (1998 г.) как прямого действия АКГ на саркому и опухоли молочной железы у мышей, так и сочетанного со стандартной химиотерапией. АКГ вводили в рацион мышей, не имеющих каких-либо иммунодефицитных состояний. Дозу АКГ рассчитывали сообразно пропорции площади поверхности тела у человека и мыши (соответствует 300 mg дневной дозы для человека). Клетки опухолевых культур вводили подкожно, измерения размера опухоли у животных (в куб. мм) проводили трижды в неделю. В опытной и контрольной (получали обычный корм) сериях было по 48 животных. В результате проведения эксперимента в опытной серии было выявлено значимое ингибирующее действие АКГ на рост раковых клеток у мышей, в том числе при совместном применении с химиотерапевтическими средствами – доксорубицином, флорурацилом и другими. Во всех случаях цитотоксический эффект химиотерапевтических средств на фоне АКГ был достоверно ниже, а выживаемость животных при этом значительно возрастала [20, 27]. Установлено, что при добавлении в корм мышей, АКГ проявляют противоопухолевую активность сами по себе, а также усиливают эффект химиотерапии и снижают темпы роста опухолей. Стимулирования роста опухоли на фоне АКГ не было выявлено ни в одном случае. Показано также, что костный мозг на фоне АКГ достоверно лучше восстанавливается с более высоким уровнем лейкоцитов, сохраняющимся до следующего курса лечения [20, 27].

В докладе и научных публикациях Marcin Krotkiewski (MD, PhD) из Института клинической неврологии Академии Сахлгрэнска в Университете Гётеборга (Швеция) [20, 36, 38] представлены результаты исследований, проведенных в различных научных учреждениях Польши [55, 56], посвященных изучению механизмов противоопухолевого действия. В частности, показано, что противоопухолевый эффект обусловлен, главным образом, метокси-производными АКГ, в то время как иммуномодулирующий – метилированными АКГ [36, 56].

В экспериментах на мышах и на культурах клеток было изучено антиангиогенное дей-

ствие (как механизм антиканцерогенного эффекта) «Экомера». Возможность ингибирования образования новых кровеносных сосудов изучали на моделях саркомы, рака почек и мочевого пузыря человека, перевивая клетки опухолей на внутреннюю поверхность кожи мышей, в рацион которых вводили по 12,5 мг «Экомера» в течение 3-х дней. Второй группе мышей «Экомер» вводили локально – по месту прививки клеток. Контрольная группа животных получала воду. В результате в обеих опытных группах животных кожный ангиогенез был выражен значительно меньше, по сравнению с контролем. Специальной серией экспериментов были изучены механизмы противоопухолевого действия. По заключению авторов, результаты исследований позволяют рассматривать «Экомер» в качестве активного антиангиогенного агента при росте опухолевых клеток трех типов рака: саркомы человека, рака почек и рака мочевого пузыря [55].

Аналогичные эксперименты были выполнены для клеток человеческого рака легких, которые вводили мышам. Установлено, что «Экомер» значительно ингибировал ангиогенную активность всех исследованных опухолевых клеток [56].

Оригинальное исследование касалось роли сквалена в противоопухолевом эффекте масла печени акулы. Дополнительно к «Экомеру» мышам вводили сквален и изучали антиангиогенное действие смеси (252 мыши) и ее влияние на массу опухоли (250 мышей) на модели саркомы L-1. Результаты оценивали, соответственно, через 3 дня и 14 дней. Значительное снижение ангиогенеза и массы опухоли было получено как на фоне монотерапии «Экомером», так и при его сочетанном применении со скваленом. В то же время, применение сквалена в качестве монотерапии не дало положительного результата, и масса опухоли была зафиксирована на уровне контроля (с водой) [57].

В отделе клеточной биологии Онкологического Института (Польша, Варшава) для изучения влияния «Экомера» на пролиферацию раковых клеток простаты было использовано 3 типа раковых клеток простаты человека: DU-145, PC-3, PCa-2b. В разных сериях эксперимента все клетки распределялись в минимально необходимой среде (МЕМ) и оценивались методом путем подсчета числа производных колоний. Установлено, что число колоний в среде уменьшалось пропорционально увеличению в ней концентрации Экомера. Количест-

во колоний снизилось до 0 при концентрации «Экомера» 1 мг/мл для всех трех типов раковых клеток. Для клеток DU-145 и РСa-2b значительное уменьшение наблюдалось при концентрации 0,1 мг/мл, для РС-3 – уже при концентрации 0,05 мг/мл [20, 38].

### 3. Биофармацевтические исследования

Данных о биодоступности АКГ и «Экомера» (Ecomer®) в доступной литературе нами не обнаружено. Рядом исследований показано, что АКГ хорошо всасываются [18, 32], поэтому, по оценкам экспертов, нет оснований для того, чтобы ожидать проблем, связанных с биодоступностью, которые могли бы повлиять на безопасность или эффективность «Экомера» (Ecomer®) [8, 20].

Таким образом, анализ доклинических исследований жира печени акулы и АКГ позволил установить достоверное положительное влияние стандартизированной продукции в форме очищенной фракции АКГ и очищенного жира печени акулы «Экомер» (Ecomer®) на различные составляющие иммунной системы при чрезвычайно низкой их токсичности. В результате экспериментальных исследований было выявлено, что сквален в неочищенных образцах жира печени акулы повышает уровень холестерина, что обусловило появление в технологическом процессе получения «Экомера» (Ecomer®) научно обоснованной стадии удаления этого компонента из исходного сырья. По оценкам экспертов [8], этот факт дает основания полагать, что продолжительное применение «Экомера» (Ecomer®) в качестве БАД к пище для усиления иммунной защиты не подвергнет пользователя какому-либо риску, в том числе по повышению уровня холестерина в крови.

### ВЫВОДЫ

1. В результате проведенного информационно-аналитического исследования нами выявлена доказательная база по иммуномодулирующей и противоопухолевой биологической активности фракции алкоксиглицеридов (АКГ) и БАД к пище «Экомер» (Ecomer®) (Natumin Pharma, Швеция), представляющей собой очищенное стандартизированное масло печени глубоководных видов акул северных морей в желатиновых капсулах.

2. Результаты токсикологических исследований подтверждают отсутствие токсичности и мутагенности «Экомера» (Ecomer®), его на-

учно обоснованный состав и обуславливают необходимость клинических исследований по обоснованию терапевтических и токсических доз очищенных АКГ и каждого конкретного продукта из масла печени акулы различной степени очистки.

3. Результаты экспериментальных исследований позволяют считать доказанными иммуномодулирующий и противоопухолевый виды действия очищенных фракций АКГ и стандартизированного продукта из масла печени акулы «Экомер» (Ecomer®).

4. Экстраполяцию выявленной нами доказательной базы в части иммуномодулирующего, гипохолестеринемического, противоопухолевого действия и отсутствия токсичности очищенных фракций АКГ и стандартизированного продукта «Экомер» (Ecomer®) на значительно более дешевую линейку БАД к пище из масла печени акулы различной степени очистки и качества нельзя считать правомерной.

5. Результаты настоящего информационно-аналитического исследования обуславливают целесообразность проведения аналогичного исследования по выявлению и анализу доказательной базы в части клинической эффективности продукции на основе масла печени акулы (жира печени акулы) различной степени очистки.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гаджиева З.М., Кулакова С.Н. Влияние введения фитостероидов и алкоксиглицеридов в рацион крыс на морфометрические показатели структуры печени // Вопросы питания. – 2014. – Том 83. – №2. – С.50–56.
2. Директива 199/2006/ЕС: Регламент Комиссии от 3 февраля 2006 г.; изменяющий Регламент (ЕС) № 466/2001.
3. Интернет-ресурс [http://dostavkada.ru/product\\_3384.html](http://dostavkada.ru/product_3384.html), по состоянию на 17.07.2014
4. Интернет-ресурс [http://asiapokupki.ru/catalog/zdorovie/lechenie-sosudov/92\\_maslo-pecheni-glubokovodnoyi-akuliy.html](http://asiapokupki.ru/catalog/zdorovie/lechenie-sosudov/92_maslo-pecheni-glubokovodnoyi-akuliy.html), по состоянию на 17.07.2014
5. Киселева Т.Л. Современные представления об эффективности и безопасности алкилглицеридов и очищенной фракции масла печени акулы «Экомер» (Ecomer®). Публикация 2: Анализ результатов клинических исследований // Традиционная медицина. – 2014. – в печати.
6. Кулакова С.Н., Поздняков А.Л., Гаджиева З.М. Влияние жира печени полярной акулы на гистоструктуру внутренних органов крыс // Вопросы питания. – 2002. – № 6. – С.35–37.
7. Кулакова С.Н., Поздняков А.Л., Гаджиева З.М. Влияние жира печени кальмара на гистологическую структуру внутренних органов крыс // Вопросы пита-



ния. – 2003. – №5. – С.36–38.

8. Мюнцинг Й. Ecomer (Экомер) / Пер. с англ. Рафиковой Ч.М. // Официальный обзор: заключение эксперта. – Хускварна (Швеция): NatuminFarma AB. – 2009. – 12 с.

9. Погожева А.В. Применение жира печени акулы в современной медицине // Справочник поликлинического врача. – 2007. – №3. – С.14–15.

10. Применение жира печени акулы в современной медицине / Погожева А.В. // Интернет-ресурс <http://www.eurolab.ua/encyclopedia/565/44716/>, по состоянию на 17.07.2014

11. ФЗ РФ от 13.03.2006 № 38-ФЗ «О рекламе» / Ред. от 28.12.2013 на основе изменений, внесенных Федеральными законами от 25.11.2013 № 317-ФЗ, от 28.12.2013 № 396-ФЗ // Консультант Плюс, 1992-2014. – Интернет-ресурс <http://www.consultant.ru/>.

12. ФЗ РФ от 23.07.2013 г. № 200-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «О рекламе» и статью 14.3 Кодекса Российской Федерации об административных правонарушениях» / «РГ» – Федеральный выпуск от 6 июля 2013 г. № 61392.

13. ФЗ РФ от 28.06.2014 г. N 190-ФЗ «О внесении изменения в статью 24 Федерального закона «О рекламе» / «РГ» – Федеральный выпуск от 3 июля 2014 г. № 6418

14. Хемингуэй Э. Старик и море. – М.: Издательство АСТ, 2014. – 247 с. – ISBN 978-5-17-064740-8, 978-5-17-071368-4

15. Arnold B., Staber F.G., Miller J.F. Lysolecithin analogs as adjuvants in delayed-type hypersensitivity in mice. II. Studies on the mode of action // *Eur. J. Immunol.* – 1979. – Vol. 9(5). – P.367–370.

16. Asms D.S., Saltzman H.P., Melchert A. Shark oil pneumonia. An overlooked entity // *Chest* 1993. – Vol. 103(3). – P.976–977.

17. Bartfai E. et al. Studies on the genotoxic effects of crude liver oils from 3 species of Mediterranean sharks by means of in vitro micronucleus test using human lymphocytes / Bartfai E., Orsiere T., Duffaud F., Villani P., Pompili J., Botta A. // *Ann. Biol. Clin. (Paris)*. – 2000. – Vol. 58(5). – P. 595–600.

18. Bergstrom S., Blomstrand R. The intestinal absorption and metabolism of chymyl alcohol in the rat // *Acta Physiol. Scand.* – 1956. – V. 38. – P.166–168.

19. Boeryd, B. Stimulation of immune reactivity by methoxy-substituted glycerol ethers incorporated into the feed / Boeryd B., Nilsson T., Lindholm L., Lange S., Hallgren B., Stallberg G. // *Eur. J. Immunol.* – 1978. – Vol. 8(9). – P.678–80.

20. Blomgren H. Influence of Ecomer/Alkymer alkylglycerols on different parameters in the blood of healthy subjects (statistisk utvardering av resultaten fran studien av Reznikov och Krotkiewski) // *Natumin Pharma Internal report.* – Sweden, 2010.

21. Brohult A. Alkoxyglycerols and their use in radiation treatment // *Acta Radiol.* – 1963. – Suppl. 223.

22. Brohult A., Brohult J., Brohult C. Biochemical effects of alkoxyglycerols and their use in cancer therapy // *Acta Chem. Scand.* – 1970. – Vol. 24. – P. 730.

23. Brohult A., Brohult J., Brohult C. Effect of alkoxy-

glycerols in the serum ornithine carbamoyl transferase in connection with radiation treatment // *Experientia.* – 1972. – Vol. 28. – P.146.

24. Brohult A., Brohult J., Brohult C. Effect of irradiation and alkoxyglycerols treatment on the formation of antibodies after Salmonella vaccination // *Experientia.* – 1972. – Vol. 25. – P.954.

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

26. Brohult A., Brohult J., Brohult S., Joelsson I. Reduced mortality in cancer patients after administration of alkoxyglycerols // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 1986. – Vol. 65. – P.779–785.

27. Firshine R. et al: Effects of alkylglycerols on cellular growth and sensitivity to chemotherapeutic agents in tumour cultures // Report and presentation at The American Society of Clinical Oncology (ASCO). – 1999.

28. Hajimoradi M., Hassan Z.M., Pourfathollah A.A., Daneshmandi S., Pakravan S. The effect of shark liver oil on the tumor infiltrating lymphocytes and cytokine pattern in mice // *J. Ethnopharmacol.* – 2009.

29. Hallgren, B., Larsson S. The glyceril ethers in the liver oils of elasmobranch fish // *J. Lipid Res.* – 1962. – Vol. 3. – P.31.

30. Hallgren, B., Larsson, S. The glyceril ethers in man and cow // *J. Lipid Res.* – 1962. – Vol. 3. – P. 39.

31. Hallgren, B., Stallberg, G. Methoxy-substituted glycerol ethers isolated from Greenland shark liver oil // *Acta Chem. Scand.* – 1967. – Vol. 21. – P.1519.

32. Hallgren B., Stallberg G., Boeryd B. Occurrence, synthesis and biological effects of substituted glycerol ethers // *Progress in the chemistry of fats and other lipids.* – 1978. – Vol. 16. – P.45–58.

33. Hallgren B. *Therapeutic Effects of Ether Lipids.* – New York: Academic Press, 1983. – P.261–275.

34. Homma S., Yamamoto N. Activation process of macrophages after in vitro treatment of mouse lymphocytes with dodecylglycerol // *Clin. Exp. Immunol.* – 1990. – Vol. 79. – P.307–13.

35. Kang S.J., Lall S.P., Ackman R.G. Digestion of the 1-O-Alkyl Diacylglycerol ethers of Atlantic Dogfish Liver oils by Atlantic Salmon *Salmo salar* // *Lipids.* – 1997. – Vol. 32. – №1. – P.19–30.

36. Krotkiewski M. et al. // *Int. J. Mol. Med.* – 1999. – V. 40. – P. 241.

37. Krotkiewski M., Przybyszewska M., Janik P. Cytostatic and cytotoxic effects of alkylglycerols (Ecomer) // *Med. Sci. Monit.* – 2003. – Vol. 9(11). – P.1131–1135.

38. Krotkiewski M. Some results of studies on Ecomer performed in Polish research centers / *Natumin Pharma Internal report.* – Sweden, 2010. – <http://evromedbg.com/wp-content/uploads/2013/02/marcin-krotkiewski.ppt-na-BG.pdf>

39. Lee J.S. Exogenous lipid pneumonia: high-resolution CT findings / Lee J.S., Im J.G., Song K.S., Seo J.B., Lim T.H. // *Eur. Radiol.* – 1999. – №9(2). – P.287–291.

40. Lee J.Y., Lee K.S., Kim T.S., Yoon H.K., Han B.K., Han J., Chung M.P., Kwon O.J. Squalene-induced extrin-

sis lipoid pneumonia: serial radiological findings in nine patients // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 1999. – №23(5). – P.730–735.

41. Mitre R., Etienne M., Martinais S., Salmon H., Al-laume P., Legrand P., Legrand A.B. Humoral defence improvement and haematopoiesis stimulation in sows and offerings by oral supply of shark liver oil to mothers during gestation and lactation // *Br. J. Nutr.* – 2005. – Vol. 94(5). – P.753–762.

42. Ngwenya B.Z., Yamamoto N. Activation of peritoneal macrophages by lysophosphatidylcholine // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1985. – Vol. 839(1). – P.9–15.

43. Ngwenya B.Z., Yamamoto N. Effect of inflammation products on immune systems. Lysophosphatidylcholine stimulates macrophages // *Cancer Immunol. Immunother.* – 1986. – Vol. 1(3). – P.174–182.

44. Oh, S.Y., Jadhav, L.S. Effects of dietary alkylglycerols in lactating rats on immune responses in pups // *Pediatric Res.* – 1994. – Vol. 36(3). – P.300–305.

45. Palmblad, J., Samuelsson, J., Brohult, J. Interaction between Alkylglycerols and human neutrophil granulocytes // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 1990. – Vol. 50. – P.363–370.

46. Pugliese P.T., Jordan K., Cederberg H., Brohult J. Some biological actions of alkylglycerols from shark liver oil // *J. Altern. Complement. Med.* – 1998. – Vol. 4(1). – P.87–99.

47. Pugliese P.T. Alkoxyglycerols / In: *Textbook of Natural Medicine* / Eds. J.E. Pizzorno Jr and M.T. Murray // New York: Churchill Livingstone, 1999. – P.555–565.

48. RCC: Salmonella typhimurium reverse mutation assay with Ecomer shark liver oil / CCR Study number 820701. 2004 // On file at Natumin AB.

49. RCC: Micronucleus assay in bone marrow cells of the mouse with Ecomer shark liver oil. CCR study number 820703. 2004 // On file at Natumin AB.

50. RCC: Cell mutation assay at the thymidine kinase locus (TK+/-) in mouse lymphoma L5178Y cells with Ecomer shark liver oil. CCR study number 820702. 2004 // On file at Natumin AB.

51. Rawn D.F., Breakell K., Verigin V., Nicolidakis H., Sit D., Feeley M. Persistent organic pollutants in fish oil supplements on the Canadian market: polychlorinated biphenyls and organochlorine insecticides // *J. Food Sci.* 2009. – Vol. 74(1). – T14–T19.

52. Salah M.K., Hamed M.Y., Fayzalla A.S. Effect of shark liver oil on plasma cholesterol and lipoprotein pattern in man // *Zentral. Bl. Veterinarmed.* – 1967. – Vol. 14(4). – P.366–370.

53. Shark Liver Oil: Review // <http://www.drugs.com/npp/shark-liver-oil.html>

54. Shark oil capsules contaminated with PCBs // *NCRHI News.* – 2000. – Vol 23, Issue #1 (Jan / Feb).

55. Skopinska-Rozewska E., Krotkiewski M., Soppmer E., Rogala E., Filewska M., Bialas-Chromiec B., Pastewka K., Skurzak H. Inhibitory effect of shark liver oil on cutaneous angiogenesis induced in Balb/c mice by syngenic sarcoma L-1, human urinary bladder and human kidney tumour cells // *Oncol. Rep.* – 1999. – Vol. 6(6). – P.1341–1344.

56. Skopińska-Różewska E., Inhibitory effect of sulin-

dac on L1 sarcoma growth in mice / Skopińska-Różewska E., Krotkiewski M., Bialas-Chromiec B., Rogala E., Filewska M., Skurzak H. // *Terapia.* – 2001. – № 3. – P. 7-9.

57. Skopinska-Rozewska E., Chorostowska-Wynimko J., Krotkiewski M. et al. Inhibitory effect of Greenland shark liver oil combined with squalen and arctic birch ashes on angiogenesis and L-1 sarcoma growth in Balb/c mice // *Pol. J. Vet. Sci.* – 2003. – Vol. 6. (3 Suppl. 1). – P.544.

58. Squalene / In: *Collins English Dictionary* / Eds. D.Black, R.Groves, A.Holmes, H.Hucker, C.McKeown, E.Summers, I.Brookes // UK: Harper Collins Publishers. – 2010. – 1920 p.

59. Yamamoto N., Ngwenya B.Z. Activation of mouse peritoneal macrophages by lysophospholipids and ether derivatives of neutral lipids and phospholipids // *Cancer Res.* – 1987. – Vol. 47(8). – P.2008–13.

60. Yamamoto N., Ngwenya B.Z., Sery T.W., Pieringer R.A. Activation of macrophages by ether analogues of lysophospholipids // *Cancer Immunol. Immunother.* – 1987. – Vol. 25(3). – P.185–192.

61. Yamamoto N., St Claire D.A. Jr., Homma S., Ngwenya B.Z. Activation of mouse macrophages by alkylglycerols, inflammation products of cancerous tissue // *Cancer Res.* 1988. – Vol. 48(21). – P.6044–6049.

62. Yamamoto N., Homma S. Vitamin D3 binding protein (group-specific component) is a precursor for the macrophage-activating signal factor from lysophosphatidylcholine-treated lymphocytes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1991. – Vol. 88. – P.8539–8543.

63. Yamamoto N., Homma S., Haddad J.G., Kowalski M.A. Vitamin D3 binding protein required for in vitro activation of macrophages after alkylglycerol treatment of mouse peritoneal cells // *Immunology.* – 1991. – Vol. 74. – P.420–424.

64. Zhang Z., Yeung W.K., Huang Y., Chen Z.Y. Effect of squalene and shark liver oil on serum cholesterol levels in hamsters // *Int. J. Food. Sci. Nutr.* – 2002. – Vol. 53(5). – P.411–418.

#### Адрес автора

Д. фарм. н., проф. Киселёва Т.Л., директор Научно-исследовательского центра, президент НО «Профессиональная ассоциация натуротерапевтов», ведущий научный сотрудник НИИ питания РАМН.

KiselevaTL@yandex.ru