

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

ПУБЛИКАЦИЯ 2: АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Т.Л. Киселева, М.А. Киселева

ФГБУ «НИИ питания» (г. Москва),

НИЦ НО «Профессиональная ассоциация натуротерапевтов» (г. Москва)

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

Publication 2: analysis of the results of clinical studies

T.L. Kiseleva, M.A. Kiseleva

Research Centre of Non-Profit Organization "Professional Association of Naturotherapists" (Moscow, Russia)

РЕЗЮМЕ

Из массива библиографических источников различной степени достоверности нами выявлены и подвергнуты анализу результаты клинических исследований алкоксиглицеридов (АКГ), очищенного масла печени акулы «Экомер» (Ecomer®) (Натумин Фарма, Швеция) и неочищенного масла печени акулы. Установлено наличие доказательной базы по применению АКГ и стандартизированного продукта из масла печени глубоководных акул северных морей «Экомер» (Ecomer®) в качестве иммуномодулирующего и противоопухолевого средства в зарубежных клиниках. Результаты применения алкоксиглицеридов и стандартизированного продукта из масла печени глубоководных акул северных морей «Экомер» (Ecomer®) в отечественных клиниках нами не выявлено.

Эффективность, безопасность и спектр фармакотерапевтической активности продукции на основе масла печени акулы зависит от качественного состава, количественного содержания ингредиентов, а также степени и характера очистки исходного сырья. Поэтому нельзя считать правомерной экстраполяцию выявленной нами доказательной базы в части иммуномодулирующего, гиполипидемического, 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 (АКГ), масло печени акулы (МПА), Экомер, клинические исследования.

RESUME

We have identified and analyzed the results of clinical studies of alkylglycerols (AKG), purified shark liver oil (Ecomer®, NatuminPharma, Sweden) and crude shark liver oil in bibliographic sources of varying degrees of reliability. Studies performed abroad (worldwide) recently confirmed the earlier studies by A. Brohult (for AKG) and clearly verified anticancer and immunomodulatory effect of Ecomer®. We have not identified the reliable results of applying of AKG and standardized product from the deep-sea shark liver oil of the northern seas Ecomer® in Russian clinics.

Extrapolation of the evidence base of the immunomodulating, antitumor effect and lack of toxicity AKG and standardized product Ecomer® to cheaper shark liver oil food supplements of varying purity and quality is incorrect.

Keywords: alkoxyglycerols (AKG), shark liver oil, Ecomer®, clinical trials, clinical studies.

Библиографические данные о доклинических исследованиях, касающиеся специфической фармакологической активности и безопас-

ности (токсичности, мутагенности) продуктов из неочищенного (нефракционированного) [4, 6, 7, 11, 12, 17, 37, 59, 70, 75, 87] и очищенного

жира печени акулы [5, 15, 51, 52, 71–73, 77], а также фракций алкоксиглицеридов (АКГ) [1, 5, 16, 38–41, 49, 65, 68, 85] и сквалена [11, 53, 54, 75, 76, 87], чрезвычайно неоднородны. Ранее нам удалось обосновать недопустимость экстраполяции результатов токсикологических и фармакологических исследований стандартизированной продукции, содержащей очищенные фракции жира (масла) печени акулы, на разнообразную продукцию (БАД к пище) из неочищенного масла (различных биологических видов рода акула), не подвергавшуюся аналогичным испытаниям [3]. Актуальность проведенного информационно-аналитического исследования диктовалась наличием подобных попыток экстраполяции в популярных и научно-популярных статьях.

Достоверные результаты экспериментальных исследований позволяют считать доказанными иммуномодулирующее и противоопухолевое виды действия очищенных фракций АКГ, а также стандартизированного продукта из масла печени акулы «Экомер» (Ecomer®) [3]. Эти данные согласуются с традиционным применением масла печени акулы в Швеции и Норвегии [9, 45, 48]. Известно также, что первоначально масло печени акулы добывали скандинавские моряки для лечения кожных и простудных болезней, рака и заболеваний желез внутренней секреции, которые в настоящее время классифицируются как лимфаденопатии [9, 45, 51, 76]. Очищенное масло печени акулы «Экомер» (Ecomer®¹) или отдельные его компоненты, например АКГ, сегодня используются в онкологии (в том числе, в восстановительном лечении) [32–34, 42, 45, 48, 50–52, 56, 58, 61, 68, 69], а также в качестве иммуностимуляторов (иммуномодуляторов) [42, 45, 48, 49, 56, 61, 67–69]. Сообщается о достоверно установленном влиянии продукции на основе жира акулы на синтез и обмен ряда аминокислот в организме [49] и выраженном антиоксидантном действии [1, 49, 67, 69]. При этом зачастую результаты клинических исследований отдельных фракций или видов продукции на основе жира акулы безосновательно переносятся на исходное сырье или многочисленные БАД к пище разного состава и качества, для которых подобные исследования не проводились.

Актуальным является информационно-аналитическое исследование результатов клинических испытаний всего спектра продукции на основе масла печени акулы различного

происхождения, состава и качества (фракций АКГ, сквалена, неочищенного и очищенного масла), в сравнительном аспекте.

Целью настоящей работы является сбор, обобщение и анализ результатов клинических исследований спектра фармакотерапевтического действия АКГ, стандартизированной очищенной фракции из масла печени глубоководной акулы (северных морей) «Экомер» (Ecomer®, Natumin Pharma AB, Швеция) и неочищенного масла печени акулы (МПА). С учетом результатов проведенного ранее анализа экспериментальных данных [3, 45], нами предпринята попытка обобщения сведений о клинических исследованиях продукта «Экомер» (Ecomer®), присутствующего на отечественном рынке, в части их противоопухолевого, иммуномодулирующего и гипохолестеринемического действия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования мы использовали библиографические источники высокого уровня достоверности трех категорий: отечественные и зарубежные публикации в научной периодике, авторефераты диссертаций и монографии. При проведении настоящего исследования применялись методы: информационно-аналитический, исторический, контент-анализ, систематизация, группировка, ранжирование, сравнительный и структурный анализы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования мы выявили спектр видов фармакотерапевтического действия различных продуктов на основе масла печени акулы, имеющих клиническое подтверждение. Затем результаты клинических исследований, обнаруженные в достоверных библиографических источниках, систематизировали по видам фармакотерапевтического действия, выявленным отдельно для каждого вида продукции: фракций АКГ и сквалена, неочищенного масла печени акулы (МПА) и высокоочищенной фракции масла из печени глубоководных акул северных морей «Экомер» (Ecomer®). Особое внимание уделялось вопросам безопасности и оценки побочных эффектов при клиническом исследовании различных видов продукции на основе масла печени акулы.

По данным Т. Iannitti и В. Palmieri (2010), МПА традиционно (Швеция, Норвегия) используется в качестве средства, повышающего устойчивость к инфекциям, и для лечения

¹ Позднее был опубликован перечень опухолей (солитарная опухоль), обнаруженных у акул [32, 45]

рака [28–30, 45, 48, 56], на том основании, что у акул не выявляются раковые и инфекционные заболевания [28, 30, 45]². В эксперименте и клинике доказана эффективность АКГ при побочных эффектах лучевой терапии (при радиационных повреждениях) и в качестве средства для неспецифической стимуляции иммунного ответа [18–26, 45, 48]. Весьма интересной является выявленная в последние годы способность АКГ изменять проницаемость гематоэнцефалического барьера [45], однако опубликованные данные носят экспериментальный характер. Нами обнаружены также работы по изучению гипохолестеринемического эффекта МПА [6–8].

По данным М. Krotkiewski (Университет Гетеберга, Швеция – Institute of Clinical Neuroscience, Sahlgrenska Academy), обобщившего в 2010 г. весь массив результатов доклинического и клинического изучения «Экомера» (Ecomer®) в исследовательских центрах Польши, доказанными можно считать два основных вида действия этого стандартизированного продукта. Противоопухолевый эффект Экомера обусловлен, главным образом, наличием метокси-производных АКГ, иммуномодулирующий – метилированными АКГ [52].

Иммуномодулирующее действие. По многочисленным данным, полученным в разных странах в целом ряде достоверных доклинических исследований [3], основные звенья иммунной системы прямо или косвенно активируются АКГ из МПА³ или АКГ синтетического происхождения⁴.

Еще в 50–60-х гг. XX в. на животных показана способность АКГ стимулировать гематопоез, эритропоез, тромбоцитоз, гранулоцитоз [31, 66]. В 1980-х гг. опубликованы данные, подтверждающие, что АКГ повышают функциональную активность макрофагов [44, 62, 63, 83–86], что ведет к усилению Fc-рецептор-опосредованного фагоцитоза и гуморального иммунного ответа [13].

В ходе дальнейших исследований в лабораторных условиях достоверно показано, что АКГ активируют гранулоциты [67]: забор крови проводили из периферической вены здоровых добровольцев; нейтрофильные

гранулоциты изолировали и инкубировали с АКГ, затем определяли их активность методом хемилюминесценции. Такое инкубирование гранулоцитов повышало их функциональную активность и приводило к увеличению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} [67].

Опубликованы доказательства рациональности практического применения АКГ в качестве иммуностимуляторов (иммуномодуляторов) [45, 49, 67–69]. Предполагается, что АКГ могут контролировать иммунный ответ за счет модификации фактора активации тромбоцитов (ФАТ) и продукции диацилглицеролов (DAG), в то время как сквален из МПА повышает активность антиген-презентирующих клеток и индуцирует воспалительный ответ [56].

В исследовании со стандартизированным МПА 13 добровольцев принимали его ежедневно из расчета содержания в суточной дозе 3,6 г АКГ, 750 мг полиненасыщенных жирных кислот и 3,6 г сквалена [55]. После четырех недель лечения у добровольцев увеличилась активность нейтрофильных гранулоцитов, повысился уровень C4-компонента компонента и способность моноцитов периферической крови продуцировать интерлейкин 2. По мнению авторов, добавление МПА в диету оказывает благотворное действие на организм при инфекциях [55].

Специальное исследование тех же авторов (2005) посвящено «Экомеру» (Ecomer®). На группе из 25 пациентов с часто рецидивирующими афтами, принимавшими ежедневно по 3 капсулы «Экомера» в течение 3 месяцев, было достоверно показано снижение количества рецидивов заболевания и уменьшение объема поражения слизистой полости рта. Поскольку МПА обладает как системным, так и местным действием, капсулы «Экомера» перед проглатыванием разжевывали. Лечение привело к достоверному повышению функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов. По заключению исследователей, «Экомер» (Ecomer®) содержит ингредиенты с иммуномодулирующим эффектом, а его регулярное применение способствовало уменьшению тяжести течения афтозного стоматита. Эффект «Экомера» (Ecomer®) сохранялся в течение нескольких месяцев после завершения лечения [55]. Эффективность МПА при афтозном стоматите была показана также ранее в клиническом и иммунологическом исследованиях (2001) [36].

² АКГ были обнаружены впервые в масле печени акул в 1922 г. [82]. В природных источниках они всегда обнаруживаются этерифицированными жирными кислотами [45].

³ АКГ впервые были синтезированы в 1930 г. [58].

⁴ Исследование проводилось с учетом определяющей роли цитокинов в иммунных реакциях.

При исследовании цитокинового статуса⁵ в одноцентровом (НИИ питания РАМН, 2007) открытом рандомизированном контролируемом исследовании показано, что уровень интерлейкина 1b на фоне приема МПА статистически достоверно снизился у больных основной группы на 46 %, в группе сравнения – на 4 %. В исследование было включено 40 больных ИБС с артериальной гипертензией (ГБ I-II ст.) и гиперлипидемией (столько же пациентов вошло в контрольную группу). Химический состав, характеристики подлинности и показатели качества исследуемого продукта авторами не приводятся [6–8].

Помимо описанных выше, еще целый ряд публикаций посвящен изучению иммуномодулирующего действия стандартизированного высокоочищенного МПА северных морей «Экомер» (Ecomer®).

Влияние «Экомера» на различные параметры иммунной системы изучали в перекрестном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании на здоровых добровольцах [5, 15, 74]. Испытуемые принимали «Экомер» (группа 1) и плацебо (группа 2) в течение 15 дней. По истечении 30-дневного периода (для элиминации препарата) обе группы получали другое лечение еще в течение 15 дней. Забор крови производили до и после каждого периода лечения. В группе 1 установлено повышение количества лимфоцитов и увеличение хемилюминесценции гранулоцитов и/или моноцитов крови, что позволило авторам сделать заключение о положительном влиянии «Экомера» на противоинфекционную защиту организма [5, 15, 74].

По результатам целого ряда исследований, проведенных в университетских клиниках Польши и Швеции, их авторы сочли возможным констатировать значительное повышение продукции антител, хемокинетической активности клеток селезенки и увеличение относительного количества В-лимфоцитов под воздействием «Экомера» [50–52, 61]. По их мнению, именно это обуславливает обоснованность применения «Экомера» в случае снижения гуморального иммунного ответа [52, 61].

Таким образом, на основании результатов многочисленных исследований можно считать доказанным, что «Экомер» (Ecomer®) повышает функциональную активность гранулоцитов и макрофагов, благотворно действует как на Т-клеточное, так и на В-клеточное звенья

⁵ Провоспалительный цитокин, играющий важную роль в развитии сердечно-сосудистой патологии, и в частности, атеросклероза.

иммунитета, а результаты клинических и иммунологических исследований подтверждают эффективность использования «Экомера» (Ecomer®) в качестве иммуномодулирующего средства, в том числе в стоматологии [5].

Противоопухолевое и другие виды действия продукции на основе МПК в онкологии. Первые положительные результаты были получены Brohult и Holmberg (1954) при лечении лейкозов у детей: установлено положительное влияние препаратов, содержащих эфиры АКГ и неомыляемых фракций липидов костного мозга, на созревание и дифференцировку лейкоцитов крови [10, 18].

В 1963 г. А. Brohult опубликовала диссертацию по использованию на фоне лучевой терапии фракции АКГ, выделенной из печени гренландской акулы (*Somniosus microcephalus*) методом молекулярной перегонки с последующим гидролизом. На пациентках с раком шейки матки ею было показано, что уменьшение содержания в крови лейкоцитов и тромбоцитов (осложнение лучевой терапии) значительно менее выражено на фоне введения АКГ [19], как и частота лучевых повреждений [22, 23]. В случае если АКГ вводили до начала лучевой терапии, частота образования свищей также уменьшалась на 47 % [25].

В гинекологических отделениях шведского Университета Умео (Umeå University) и Королевской академии прикладных наук (Royal Academy of Engineering Sciences) Стокгольма изучали влияние АКГ на частоту повреждений при лучевой терапии карциномы шейки матки [23]. В результате многолетних клинических исследований показано, что применение АКГ не только может значительно снизить степень повреждений при лучевой терапии, но и существенно повышает общую выживаемость и продолжительность жизни облученных пациенток. При этом достоверно показано, что смертность на поздних стадиях развития опухолевого процесса значительно снижается в возрастных группах группы пациенток моложе 60 лет [26].

Специальные работы посвящены анализу регресса роста опухоли на фоне применения АКГ. В исследовании использовали концентрированное МПА «АТ 18» с содержанием 85 % АКГ [24]. Показано, что регресс роста опухоли шейки матки (карцинома) и снижение частоты лучевых повреждений после облучения прямо влияет на выживаемость пациенток, а частота возникновения осложнений лучевой терапии заметно снижается при приеме АКГ. Комбинированные поражения (возникшие как

результат радиационного повреждения тканей и остаточного и/или рецидивирующего роста опухоли) выявляются у 1/3 пациенток на фоне профилактического приема АКГ за 1 неделю до начала лучевой терапии. При этом уже 7-дневный профилактический курс АКГ приводит к заметному (30 %) снижению повреждений на поздних стадиях развития опухолевого процесса [24].

В группах пациенток с менее выраженными (некомбинированными) лучевыми повреждениями выраженность осложнений снижалась в половине случаев на фоне АКГ [26]. Более подробный анализ влияния АКГ на частоту, характер и степень лучевых повреждений опубликован в специальных работах [23, 47]. А. Brohult с соавт. считает также полезным длительный прием АКГ после окончания курса лучевой терапии, при этом обращая внимание на то, что регресс роста опухоли связан с «нетоксичным природным веществом, которое присутствует в организме человека» [24], поскольку АКГ в норме присутствуют в органах и тканях здорового человека, в том числе в грудном молоке кормящих женщин [3, 22–24, 26, 42].

Практический интерес для онкологов представляет анализ влияния АКГ (изучалось концентрированное МПА «АТ 18» с содержанием 85 % АКГ) на выживаемость и другие параметры в зависимости характера повреждений при лучевой терапии [47]. Показано, что травмирующие последствия радиационных поражений (при лучевой терапии) в большинстве случаев излечиваются в течение 6–12 мес. Такие поражения болезненны для пациента, но имеют незначительное влияние на выживаемость. В то же время, в случае пациентов с комбинированными поражениями (радиационные поражения плюс развитие опухолевого процесса и его осложнений), ситуация принципиально иная: почти все они умирают (98–100 %) в течение пяти лет. Исследователям удалось установить, что при профилактическом приеме АКГ комбинированные поражения возникают уже только в одной трети случаев, по сравнению с контрольной группой пациентов, которые проходили лечение только лучевой терапией. Кроме того показано, что если в 11,6 % случаев лучевой терапии регистрируются повреждения мочевого пузыря (стадия III) и ректальные повреждения (стадия IV) с образованием свищей, то на фоне профилактического приема АКГ процент таких повреждений снижается до 6,2 в группе (т.е. на 47 %) [47].

В 1998 году R. Firshine получен патент на метод лечения рака с использованием АКГ в сочетании с химиотерапией [33, 34], поскольку в целой серии работ показано, что при химиотерапии синтетические препараты значительно эффективнее в случае, если их назначение сопровождается приемом АКГ. Синергический эффект проявляется в существенно более активном уничтожении опухолевых клеток, по сравнению с химиотерапией без сопроводительного назначения АКГ [33, 34].

В более современных работах удалось показать, что механизмы противоопухолевой активности различных ингредиентов масла печени акулы (АКГ, сквалена) могут быть различны и основываться на индукции апоптоза опухолевых клеток, подавлении передачи сигналов, ингибировании ангиогенеза и улучшения трансмембранного переноса цитотоксических агентов [56]. Механизмы действия АКГ считаются достаточно хорошо изученными, при этом цитокины играют ключевую роль в стимуляции иммунной защиты и профилактике рака [35, 46]. Другой представляющий интерес сценарий реализации противоопухолевой активности АКГ состоит в аккумуляции О-алкильных групп в раковых клетках, которые теряют способность к бесконтрольному размножению [57] как результат низкой О-алкил-монооксигеназной активности фермента (или ее отсутствия), с последующим накоплением простых эфиров липидов в тканях, что в итоге приводит к гибели раковых клеток [43].

На основании результатов многочисленных исследований сделано заключение, что МПА может быть полезно в комплексной терапии некоторых видов рака и в коррекции состояний, обусловленных неадекватным иммунным ответом [45, 56, 81].

Целый ряд исследований был выполнен в польских и шведских онкологических исследовательских центрах на серийной продукции «Экомер» (Ecomer®) [50–52, 61] с целью доказать эффективность данного продукта в онкологии и выявить механизм его противоопухолевого действия.

В Институте Онкологии в Варшаве изучена пролиферация раковых клеток простаты под воздействием «Экомера». Оценивали (методом посевной эффективности) число производных колоний трех типов клеток рака простаты человека (DU-145, PC-3, PCa-2b), распространенных в минимально необходимой среде (МЕМ). Количество колоний всех трех типов клеток снизилось до 0 при концентрации

«Экомера» 1 мг/мл. Для клеток DU-145 и PCa-2b значительное уменьшение числа колоний наблюдалось уже при концентрации 0,1 мг/мл, для PC-3 – при концентрации 0,05 мг/мл [51, 52]. В аналогичном исследовании на клетках рака простаты типа DU-145 под воздействием «Экомера» количество колоний уменьшилось до 0, – результат оказался даже лучше по сравнению с препаратом Таксол [51, 52, 61]. В колониях всех трех типов опухолевых клеток «Экомер» (в проточной цитометрии) увеличивал количество некротизированных и апоптотических клеток и индуцировал сильный цитотоксический эффект, в то время как стандартный цитостатический препарат не демонстрировал таких эффектов [51, 52].

Эффективность «Экомера» при раке простаты подтверждена в длительном плацебо контролируемом рандомизированном двойном слепом GCP-клиническом исследовании под руководством профессора Т. Demkova, которое проводилось после гормональной терапии в течение 5 лет. Контрольная группа получала плацебо, вторая группа получала «Экомер» перед, во время и после лучевой терапии, третья – только перед лучевой терапией. В исследовании учитывали: качество жизни, картину крови (эритроциты, лейкоциты), направленность иммунного ответа, ингибирование роста опухоли и метастазов, смертность [51, 52].

Исследования, проведенные в Польше, полностью подтвердили результаты, полученные А. Брохульт на фракциях АКГ [18–26], и достоверно показали воспроизводимость противоопухолевого и иммуномодулирующего эффектов для конкретного товарного наименования очищенного МПА под торговым названием «Экомер» (Ecomer®) (компании Natumin Pharma AB, Швеция).

В частности, показано, что «Экомер» предотвращает развитие лейкопении на фоне угнетения функции костного мозга во время или после лучевой терапии [51, 52], а также тромбоцитопении в процессе облучения или введения цитостатиков [51, 52] (выявлено статистически значимое предотвращение лейкопении и тромбоцитопении). Показано также значительное снижение частоты радиационных повреждений (побочных эффектов и осложнений) в результате облучения, а также прямое цитотоксическое действие «Экомера» на опухолевые клетки. Установлены способность к более быстрому восстановлению функции костного мозга под действием «Экомера», торможение роста опухоли и процесса метастазирования [51, 52]. При этом выживаемость

пациентов (в частности, с раком шейки матки) достоверно увеличивалась в случае, если прием «Экомера» начинали до курса лучевой терапии [51, 52, 61], что также согласуется с данными, полученными ранее для АКГ.

При изучении механизмов противоопухолевого действия установлено, что степень инкорпорации этерифицированных липидов (АКГ, «Экомер») в клеточные мембраны опухолевых клеток на два порядка выше (почти в 100 раз), чем в случае нормальных клеток. Такое различие объясняется снижением активности (или полным отсутствием) в раковых клетках ферментов, разрушающих АКГ [51, 52, 61].

«Экомер», как и другие этерифицированные липиды (АКГ), блокирует внутриклеточные связи (intracellular signaling): за ингибированием образования инозитол-3-фосфата (IP3) следует ингибирование внутриклеточного высвобождения Ca^{++} , ингибирование протеинкиназы С, и, как следствие, тормозится пролиферация раковых клеток [51, 52, 61].

Повышенное образование свободных радикалов, в частности, пероксидов липидов идет через стимуляцию фактора транскрипции AP-1 с последующим увеличением количества свободных радикалов, ростом концентрации пероксидов липидов в мембранах клеток, нарушением проницаемости клеточных мембран и усилением пенетрации цитостатиков при совместном их назначении с «Экомером». Разрушение мембран раковых клеток ведет к высвобождению АКГ в межклеточное пространство с последующей активацией макрофагов, высвобождением фактора некроза опухоли α (TNF α) и усилением фагоцитоза. Все эти механизмы способствуют усилению некроза и апоптоза раковых клеток на фоне терапии [51, 52, 61] (рис. 1).

Установленный антиангиогенный (препятствующий образованию новых кровеносных сосудов как условия для роста опухоли и метастазирования) эффект «Экомера» позволяет относить его к эффективным и перспективным антиангиогенным агентам [51, 52, 61, 77]. По современным представлениям, предполагаемый механизм антиангиогенного действия выглядит следующим образом: ингибируется миграция раковых клеток к ангиогенному фактору (базальный фактор роста фибробластов – bFGF), возрастает апоптоз⁶, ингибируется связывание ангиогенных ростовых факторов с их мембранными рецепторами [77, 79]. Подтверждение

⁶ Результаты полностью согласуются с данными, ранее полученными на животных: АКГ стимулируют гемопоэз, эритропоэз, тромбоцитоз и гранулоцитоз [31].

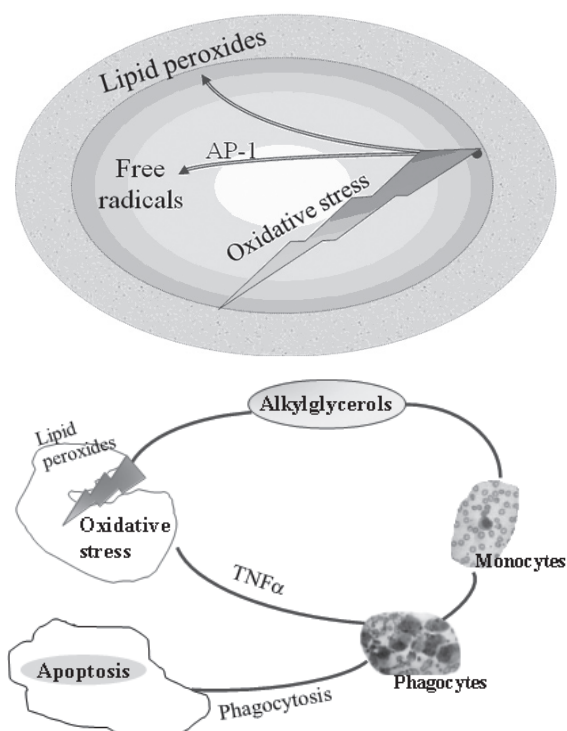


Рис. 1. Механизм действия Экомера по Krotkiewski M (2010)

выраженного эффекта ингибирования роста сосудистой сетки «Экомером» по предполагаемому антиангиогенному механизму было получено в эксперименте на клетках рака легкого, полученных от 13 пациентов [78]. Интересно, что пероральное введение сквалена, в отличие от «Экомера», не влияло на массу опухоли. В то же время, ангиогенез значительно снижался при совместном пероральном приеме «Экомера» в сочетании со скваленом [79].

В другом исследовании антиангиогенный тест проводили после 14-дневного приема «Экомера». Помимо учета количества вновь образованных кровеносных сосудов, М. Krotkiewski с соавт. (1999) измеряли пролиферативную активность опухолевых клеток. Оба выявленных эффекта были значимыми и коррелировали между собой [50, 52].

Весьма интересные результаты были получены при изучении синергических эффектов «Экомера» с пробиотиками [52]. Впервые влияние на положительное взаимодействие лактобактерий с АКГ было отмечено А. Brohult еще в 1960 году [45]. В основу дизайна современного исследования положены данные о выраженном влиянии лактобактерий на стимуляцию гуморального и клеточного иммунного ответа [60], а также об антибактериальной активности «Экомера» в отношении *Corynebacterium hofmani* Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus

pyogens, Streptococcus pyogens, Streptococcus viridians. Такая антибактериальная активность косвенно поддерживает рост молочно-кислых бактерий, способствуя нормализации биоценоза кишечника. Молочнокислые бактерии пробиотиков проникают в толстую кишку в жизнеспособной интактной форме и образуют активные колонии, предотвращая адгезию вирулентных патологических видов бактерий, а совместное введение с АКГ повышает их пролиферативный потенциал. Синергический эффект возникает благодаря различным способам модуляции продукции антител [27, 52].

Сведения об антибактериальном действии «Экомера» согласуются с данными R. Nowicki с соавт. (2007) об антибактериальном и антифунгицидном действии МПА, что позволило авторам рекомендовать его пациентам, страдающим атопическим дерматитом [64].

Таким образом, очищенное масло печени акулы «Экомер» (Ecomer®), как и отдельные его компоненты (АКГ), сегодня широко используются за рубежом в комплексном и восстановительном лечении в онкологии [5, 50–52, 61].

Гипохолестеринемическое действие МПА было установлено в одноцентровом (НИИ питания РАМН, 2007) открытом рандомизированном контролируемом исследовании на 40 больных ИБС с артериальной гипертензией (ГБ I–II ст.) и гиперлипотеидемией на фоне гипонатриевой антиатерогенной диеты. После 3-недельной терапии у всех больных достоверно снизился уровень систолического и диастолического давления, общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, а концентрация триглицеридов имела тенденцию к снижению. Авторы не сообщают о химическом составе, качественных и количественных характеристиках масла печени акулы, включенного в исследование [6, 8]. Ранее этими же авторами было показано улучшение антропометрических показателей, липидного профиля, иммунологического статуса и общего состояния крыс с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией на фоне диеты, обогащенной МПА [7].

Из других видов действия считается достоверно доказанным положительный эффект от приема АКГ при лимфаденопатии [51, 76], атопическом дерматите [64].

Безопасность. МПА принимается в пищу уже в течение нескольких веков [3, 5, 9, 15, 19–21, 51, 61, 76], и в настоящее время его годовое потребление превышает 250 тонн [5]. Тем не менее, имеются данные, что неочищенное

МПА из-за входящего в его состав сквалена (прекурсора холестерина [80]), повышает уровень плазменного холестерина у человека и животных [3, 61, 75, 87].

В 2002 г. Z. Zhang с соавт., изучая на хомьяках токсикологический эффект МПА, неочищенного от сквалена, достоверно показали, что уровень холестерина повышается в среднем на 19 %, по сравнению с очищенным маслом [61, 87]. По мнению экспертов, такое побочное действие маловероятно при приеме «Экомера» (Ecomer®), поскольку эта БАД к пище, с учетом результатов экспериментальных исследований, целенаправленно очищается от сквалена (с остаточным количеством не более 1 %) в процессе производства [5].

Для приема продукции на основе МПА, не освобожденной от сквалена, имеются также другие предостережения. В частности, описаны случаи липоидной пневмонии (в Юго-Восточной Азии), вызванной МПА, которое вдыхалось через нос для лечения инфекций верхних дыхательных путей [3, 11, 53, 54]. Возбудителем заболевания предположительно явился сквален, поэтому риск липоидной пневмонии при приеме «Экомера» (Ecomer®) исключается [5].

В клинических исследованиях «Экомера» (Ecomer®) при онкологических заболеваниях не было выявлено каких-либо побочных видов действия этой БАД к пище [5, 51, 52, 61]. Результаты информационно-аналитического исследования по доклиническому изучению безопасности МПА и Экомера опубликованы нами ранее [3].

Биодоступность. Данных об исследовании фракции АКГ из «Экомера» (Ecomer®) нами не обнаружено. АКГ хорошо всасываются [5, 14], поэтому не могут обусловить проблем, связанных с биодоступностью, которые могли бы повлиять на безопасность или эффективность рецептуры, используемой в «Экомер» (Ecomer®) [5].

Таким образом, по мнению ведущих мировых экспертов и на основании результатов доклинических и клинических исследований, «Экомер» (Ecomer®) является клинически безопасным; противопоказания к его продолжительному применению (в официально рекомендованных дозировках в качестве БАД к пище) отсутствуют [5, 51, 52, 61].

Заключение. По результатам зарубежных исследований, натуральный продукт (БАД к пище) животного происхождения «Экомер» (Ecomer®) рекомендуется для повышения устойчивости против различных инфекций,

в период реконвалесценции после длительных и тяжелых заболеваний, в комплексной коррекции иммунодефицитных состояний, нарушений биоценоза кишечника, в онкологии – совместно с химио- и/или лучевой терапией. Доказано его прямое цитотоксическое действие на клетки опухоли, а также тормозящее рост опухоли и замедляющее метастазирование, предупреждающее возникновение лейкопении и тромбоцитопении, снижающее побочные эффекты лучевой терапии, нормализующее функцию костного мозга (без его перестимулирования) виды действия. В Российской Федерации «Экомер» (Ecomer®) разрешен к реализации в качестве зарегистрированной в установленном порядке БАД к пище – источника алкилглицеринов (алкоксиглицеридов, АКГ).

ВЫВОДЫ

1. В результате проведенного информационно-аналитического исследования выявлена обширная доказательная база широкого спектра фармако-терапевтической активности БАД к пище «Экомер» (Ecomer®) («Natumin Pharma AB», Швеция).

2. Опубликованные результаты клинических исследований подтверждают выявленные на животных виды действия стандартизированного продукта «Экомер» (Ecomer®): иммуномодулирующее, противоопухолевое, радиозащитное (снижающее травматические последствия лучевой терапии).

3. Эффективность, безопасность и спектр фармакотерапевтической активности продукции на основе масла печени акулы зависит от качественного состава, количественного содержания ингредиентов, а также степени и характера очистки исходного сырья.

4. Экстраполяцию выявленной нами доказательной базы в части иммуномодулирующего и противоопухолевого действия очищенных фракций алкилглицеридов 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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаджиева З.М., Кулакова С.Н. Влияние введения фитостеринов 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. Киселева, Т.Л. Современные представления об эффективности и безопасности алкоксиглицеридов и очищенной фракции масла печени акулы «Экомер» (Ecomer®). Публикация 1: Анализ результатов доклинических исследований // Традиционная медицина. – 2014. – №2. – С.33–43.
4. 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.
5. Мюндинг Й. Есомер (Экомер) / Пер. с англ. Рафиковой Ч.М. // Официальный обзор: заключение эксперта. – Хускварна (Швеция): NatuminPharma AB. – 2009. – 12 с.
6. Погожева А.В. Применение жира печени акулы в современной медицине // Справочник поликлинического врача. – 2007. – №3. – С.14–15.
7. Погожева А.В., Дербенева С.А., Аникина Н.В. и др. Клиническое и экспериментальное исследование метаболических эффектов масла печени акулы // Вопросы питания. – 2007. – Т. 76. – С.28–32.
8. Погожева А.В. Применение жира печени акулы в современной медицине // Интернет-ресурс <http://www.eurolab.ua/encyclopedia/565/44716/>, по состоянию на 17.07.2014.
9. Хемингуэй Э. Старик и море. – М.: Издательство АСТ, 2014. – 247 с. – ISBN 978-5-17-064740-8, 978-5-17-071368-4.
10. Alexander P., Connell D.I., Brohult A., Brohult S. Reduction of Radiation Induced Shortening of Life-Span by a Diet Augmented with Alkoxyglycerol Esters and Essential Fatty Acids / P.Alexander, // Gerontologia. – 1959. – Vol. 3. – P.147–152.
11. Asms D.S., Saltzman H.P., Melchert A. Shark oil pneumonia. An overlooked entity // Chest 1993. – Vol. 103(3). – P.976–977.
12. Bartfai E., Orsiere T., Duffaud F., Villani P., Pompili J., Botta A. 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 // Ann. Biol. Clin. (Paris). – 2000. – Vol. 58(5). – P.595–600.
13. Berdel W.E., Bausert W.R.; Weltzien H.U., Modotell M.L., Widmann K.H.; Munder P.G. The influence of alkyl-lysophospholipids and lysophospholipid activated macrophages on the development of metastasis of 3-Lewis lung carcinoma // Eur. J. Cancer. – 1980. – Vol. 16. – P.1199–1204.
14. Bergstrom S. Blomstrand R. The intestinal absorption and metabolism of chimyl alcohol in the rat // Acta Physiol. Scand. – 1956. – Vol. 38. – P.166–168.
15. Blomgren, H. Influence of Ecomer/Alkymer alkyglycerols 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.
16. Boeryd B., Nilsson T., Lindholm L., Lange S., Hallgren B., Stallberg G. Stimulation of immune reactivity by methoxy-substituted glycerol ethers incorporated into the feed // Eur. J. Immunol. – 1978. – Vol. 8(9). – P.678–680.
17. Boeryd, 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.
18. Brohult, A., Holmberg, J. Alkyglycerols in the Treatment of Leucopenia Caused by Irradiation // Nature. – 1954. – Vol. 174, P.1102–1103.
19. Brohult, A. Alkoxyglycerols and their use in radiation treatment // Acta Radiol. Ther. Phys. Biol. – 1963. – Vol. 24 (Suppl. 223). – P.1–99.
20. Brohult A., Brohult, J., Brohult, C. Biochemical effects of alkoxyglycerols and their use in cancer therapy // Acta Chem. Scand. – 1970. – Vol. 24. – P.730–732.
21. Brohult A., Brohult J., Brohult C. Effect of alkoxyglycerols in the serum ornithine carbamoyl transferase in connection with radiation treatment // Experientia. – 1972. – Vol. 28. – P.146.
22. 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.
23. 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.
24. Brohult A., Brohult A., Brohult J., Brohult S. Regression of Tumour growth after administration of Alkoxyglycerols // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 1978. – Vol. 57. – P.79–83.
25. Brohult, A., Brohult J., Brohult S., Joelsson I. Effect of Alkoxyglycerols on the Frequency of Fistulas Following Radiation Therapy for Carcinoma of the Uterine Cervix // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 1979. – Vol. 58. – P.203–207.
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. Chorostowska-Wynimko J., M. Krotkiewski M., Radomska-Lesniewska D. et al. The synergistic effect of lactic acid bacteria and alkyglycerols on humoral immunity in mice // Int. J. Tissue React. 2001. – Vol. 23. – №3. – P.81–87.
28. Davidson B.C., Rottanburg D., Prinz W., Cliff G. The influence of shark liver oils on normal and transformed mammalian cells in culture // In Vivo. – 2007. – Vol. 21. – P.333–337.
29. Debouzy J.C., Crouzier D., Lerond Th. Study of alkyglycerols. A physico chemical support for biological anti-cold effect // Ecomer and anti-cold effect conference, Karolinska University, Stockholm, Sweden, 20–21 November 2008.
30. Dosay-Akbulut M. The determination of the specific characteristics on the immunosurveillance against to cancer formation in elasmobranchs // Int. J. Cancer Res. – 2006. – Vol. 2. – P.119–123.
31. Edlund T. Protective effect of d,1-alfa-octadecylglycerol ether in mice given total body X-irradiation // Nature. – 1954. – Vol. 174. – P. 1102.
32. Finkelstein, J.B. Sharks do get cancer: few sur-

prises in cartilage research // J. Natl. Cancer Inst. – 2005. – Vol. 97. – 1562–1563.

33. Firshine, R. Method of treating cancer using alkylglycerols in conjunction with chemotherapy // Patent WO 1998032447 A1, 30.07.98 (PCT/US1998/001411, 27.01.98). Доступно: <http://www.google.com/patents/WO1998032447A1?cl=en>

34. 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.

35. Gautam S.C., Gautam S.C., Xu Y.X., Dumaguin M., Janakiraman N., Chapman R.A. Interleukin-12 (IL-12) gene therapy of leukemia: immune and anti-leukemic effects of IL-12-transduced hematopoietic progenitor cells // Cancer Gene Ther. – 2000. – Vol. 7. – 1060–1068.

36. Guranska N., Lewkowicz-Purbaniak B., Banasik M., Glowacka A., Lauk-Puchala B., Peterson R., Tchorzewski H. The assessment of the effectiveness of the shark liver oil in recurrent aphthous stomatitis treatment: clinical and immunological studies // Pol. Merkur. Lekarski. – 2001. – Vol. 11. – P.233–238.

37. 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. – Vol. 126. – 565–570.

38. Hallgren B., Larsson, S. The glyceril ethers in the liver oils of elasmobranch fish // J. Lipid Res. – 1962. – Vol. 3. – P.31–38.

39. Hallgren B., Larsson S. The glyceril ethers in man and cow // J. Lipid Res. – 1962. – Vol. 3. – P.39–43.

40. Hallgren B., Stallberg G. Methoxy-substituted glycerol ethers isolated from Greenland shark liver oil // Acta Chem. Scand. – 1967. – Vol. 21. – P.1519–1524.

41. 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.

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

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

44. Homma S., Yamamoto N. Activation process of macrophages after *in vitro* treatment of mouse lymphocytes with dodecylglycerol // Clin. Exp. Immunol. – 1990. – Vol. 79. – P.307–313.

45. Iannitti T., Palmieri B. An Update on the Therapeutic Role of Alkylglycerols // Marine Drugs. – 2010. – Vol. 8. – P.2267–2300.

46. Ikeda H., Chamoto K., Tsuji T., Suzuki Y., Wakita D., Takeshima T., Nishimura T. The critical role of type-1 innate and acquired immunity in tumor immunotherapy // Cancer Sci. – 2004. – Vol. 95. – 697–703.

47. Joelsson I. Effect of Alkylglycerols on the frequency of fistulas following radiation therapy // Lipidforum. – Lund, Swedwn. – 1988, June, Ref. No 23. – 7 p.

48. Joelsson I. General effects of Ecomer // Ecomer and anti-cold effect conference, Karolinska University, Stockholm, Sweden, 20–21 November 2008.

49. 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

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

51. Krotkiewski M., Przybyszewska M., Janik P. Cytostatic and cytotoxic effects of alkylglycerols (Ecomer) // Med. Sci. Monit. – 2003. – Vol. 9(11). – P.131–135.

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

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

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

55. Lewkowicz P., M. Banasik M., Glowacka E., Lewkowicz N., Tchorzewski H. Effect of high doses of shark liver oil supplementation on T cell polarization and peripheral blood polymorphonuclear cell function // Pol. Merkur. Lekarski. – 2005. – Vol. 18. – P.686–692.

56. Lewkowicz N., Lewkowicz P., Kurnatowska A., Tchorzewski H. Biological action and clinical application of shark liver oil // Pol. Merkur. Lekarski. – 2006. – Vol. 20. – 598–601.

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

58. Melvyn R. Werbach. Alkylglycerols and Cancer // J. Orthomol. Med. – 1994. – Vol. 9. – 95–102.

59. Mitre R., Etienne M., Martinais S., Salmon H., Allalume 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.

60. Michalkiewicz J., Krotkiewski M., Wyszomirska-Golda M., Helmin-Basa A., Dzierzanowska D., Madaliński K. Immunomodulatory effects of lactic acid bacteria on human peripheral blood mononuclear cells // Microbial Ecology in Health & Disease. – 2003. – Vol. 15. – P.185–192.

61. Näslund I. Ecomer®: Research & Development // Report of The Hospital and Institute (The Department of Oncology) of The Karolinska University, Stockholm for Natumin Pharma (Sweden), 2010.

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

63. 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.

64. Nowicki R., Barańska-Rybak W. Shark liver oil as a supporting therapy in atopic dermatitis // *Pol. Merkur. Lekarski*. – 2007. – Vol. 22. – P.312–313.

65. 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.

66. Osmond D.G.; Roylance P.J.; Webb A.J.; Yoffley J.M. The action of batyl alcohol and selachyl alcohol on the bone marrow of the guinea pig // *Acta Haematol.* – 1963. – Vol. 29. – P.180–186.

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

68. 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.

69. 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.

70. 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.

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

72. 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.

73. 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.

74. Reznikov J, Krotkiewski M. Assessment of immunomodulating effects of alkylglycerols in healthy volunteers. Clinical study, Moscow 1997. Natumin Pharma internal report.

75. 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.

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

77. Skopinska-Rozewska E., Krotkiewski M., Sopmmer 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.

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

79. Skopińska-Różewska E., Chorostowska-Wynimko J., Krotkiewski M. 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.54–56.

80. 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.

81. Szostak W., Szostak-Węgierek D. Health properties of shark oil // *Przegląd Lekarski*. – 2006. – V. 63. – T. 4. – P.223–226.

82. Tsujimoto M., Toyama Y. Ueber die unverseifbaren Bestandteile (höheren Alkohole) der Haifish- und Rochen-leberole. I. Chemische Umschau auf dem Gebiet der Fette, Oele, Wachse und Harze. – 1922. – Vol. 29. – P.43–45.

83. 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.2008–2013.

84. 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.

85. 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.

86. 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.

87. 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., профессор Киселева Т.Л., директор Научно-исследовательского центра – президент НО «Профессиональная ассоциация натуротерапевтов», ведущий научный сотрудник НИИ питания РАМН.

KiselevaTL@yandex.ru