



Leki cytostatyczne vs. żywność w chorobach nowotworowych

Leki cytostatyczne vs. żywność w chorobach nowotworowych

Leki cytostatyczne należą do naturalnych i syntetycznych substancji, które są powszechnie używane w chemioterapii nowotworów. Ogólna zasada ich działania polega na zaburzaniu cyklu komórkowego i prowadzeniu do śmierci komórki lub zahamowaniu jej wzrostu i podziałów. Zwykle w trakcie chemioterapii stosuje się kilka leków z różnych grup cytostatyków, co ma na celu zwiększenie skuteczności leczenia. Leki zwykle dobiera się w taki sposób, aby miały odmienne mechanizmy działania (zabijały komórkę różnymi sposobami) i jednocześnie różniły się profilem toksyczności. Niestety, oprócz komórek nowotworowych, cytostatyki uszkadzają również szybko dzielące się komórki prawidłowe, np. szpiku kostnego, błon śluzowych czy skóry, co prowadzi do wystąpienia działań niepożądanych, takich jak:

- anemia, trombocytopenia, neutropenia – skutek hamowania podziałów w szpiku kostnym, prowadzący do obniżenia odporności, niekiedy zagrażający życiu;
- stany zapalne błon śluzowych układu pokarmowego (nudności, wymioty, wrzody żołądka i dwunastnicy) – skutek zaburzania podziałów komórek nabłonka wyściełającego przewód pokarmowy;
- łysienie – skutek zaburzania podziałów komórek nabłonka skóry;
- uszkodzenie nerek spowodowane rosnącym poziomem kwasu moczowego, pochodzącego z rozpadających się komórek guza;
- niepłodność – w wyniku zahamowania spermatogenezy i miesiączkowania oraz uszkodzenia komórek płciowych.

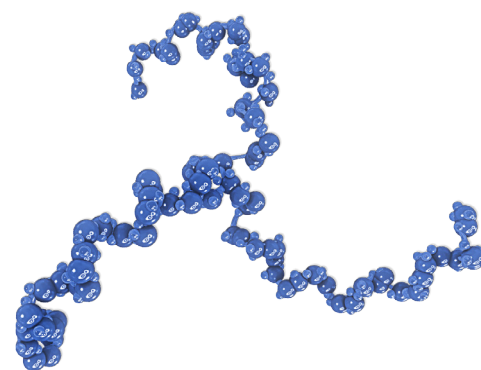
Zapewnienie pacjentom onkologicznym prawidłowej, pełnowartościowej diety jest szczególnie istotne z uwagi na ryzyko rozwoju kacheksji. Jest to zjawisko nadmiernej i niezamierzonej utraty masy ciała na skutek braku łaknienia, umiejscowienia guza w miejscu utrudniającym gryzienie i połykanie, czy liczne badania diagnostyczne, zmuszające pacjenta do powstrzymywania się od jedzenia. Kacheksji należy zapobiegać, ponieważ nadmierna utrata masy ciała nierzadko uniemożliwia kontynuację leczenia, np. przeprowadzenie operacji czy podanie kolejnego cyklu chemioterapii.

Czy jesteśmy w stanie ograniczyć toksyczne efekty działania leków cytostatycznych?

Okazuje się, że nasz organizm posiada w sobie niezwykłą siłę walki i regeneracji, jednak aby ją uruchomić potrzebuje fizjologicznie niezbędnych substancji budulcowych. Tylko z ich udziałem potrafi aktywować najsilniejsze mechanizmy prozdrowotne. Bez nich osiągnięcie równowagi zdrowotnej nie jest możliwe.

Hamowanie podziałów komórkowych w szpiku kostnym przez cytostatyki to poważny problem, prowadzący do niedoborów odporności, a nawet do śmierci. Trzeba zatem zrobić wszystko, aby upewnić się, że komórki szpiku kostnego są prawidłowo zbudowane i silne, aby mogły wytrzymać toksyczne warunki i nadal produkować zdrowe i prawidłowo funkcjonujące elementy krwi.

Jedną z metod ochrony komórek szpiku kostnego jest dostarczanie organizmowi **alkilogliceroli**, lipidów budulcowych szpiku kostnego, których bogatym źródłem jest olej z wątroby rekina. Z nich organizm buduje komórki szpiku, wytwarza komórki macierzyste i uruchamia hemopoezę, co w efekcie zwiększa liczbę powstających erytrocytów, trombocytów oraz granulocytów. W obecności alkilogliceroli organizm ponadto aktywuje układ immunologiczny, zwłaszcza komórki NK oraz makrofagi, co zwiększa ich zdolność do fagocytozy. Doustne przyjmowanie naturalnych alkilogliceroli powoduje zwiększenie poziomu plazmalogenów w erytrocytach, które chronią ich błonę komórkową przed stresem oksydacyjnym (Pugliese, 1998, 1999). Dodatkowo organizm z udziałem alkilogliceroli hamuje wzrost pierwotnych i przerzutowych guzów. Alkiloglicerole wykazują nie tylko bezpośrednie działanie cytotoksyczne względem komórek nowotworowych, ale, poprzez blokowanie aktywności kinazy proteinowej C (PKC), pośrednio prowadzą do zahamowania ich namnażania (Daniau, 2010; Pugliese, 1998). Dlatego są niezbędne zarówno dla człowieka zdrowego jak i chorego oraz leczonego onkologicznie. Można zatem śmiało powiedzieć, że organizm, wykorzystując alkiloglicerole, nie tylko buduje i chroni komórki szpiku kostnego, ale również wzmacnia swoje działania obronne przeciw komórkom nowotworowym, przyczyniając się do skuteczniejszej ich eliminacji.



Alkiloglicerol



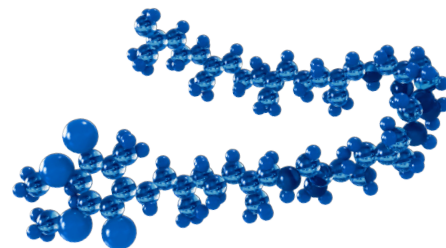
Skwalen

Ważną i niezbędną dla organizmu substancją jest również **skwalen**. Skwalen powstaje w organizmie z acetylo-CoA w przebiegu procesu prowadzącego do syntezy cholesterolu. W środowisku naturalnym w największych ilościach znajduje się w wątrobach rekinów, a w mniejszych u innych gatunków ryb morskich, a także w roślinach. Działanie immunomodulujące skwalenu najprawdopodobniej wynika z jego silnych zdolności do przylegania (opsonizacji) w stosunku do elementów błon komórkowych oraz osłonek lipidowych patogenów, i tym samym ułatwieniu ich prezentacji komórkom immunokompetentnym. W badaniach zaobserwowano, że podawanie oleju z wątroby rekina lub oczyszczonego skwalenu powoduje zahamowanie wzrostu nowotworu i procesu angiogenezy, przy jednoczesnym braku działania cytotoksycznego względem komórek prawidłowych. Ponadto skwalen nasila właściwości przeciwnowotworowe innych związków chemicznych, w tym także chemioterapeutyków. Prawdopodobny mechanizm autorzy upatrują w ułatwieniu transportu tych związków przez błony komórkowe komórek nowotworowych (Lewkowicz, 2006). Z drugiej strony skwalen wykorzystywany jest w wątrobie do detoksyfikacji, co ma istotne znaczenie w usuwaniu toksycznych metabolitów, powstających w trakcie terapii cytostatykami (Kelly, 1999; Senthilkumar, 2006).

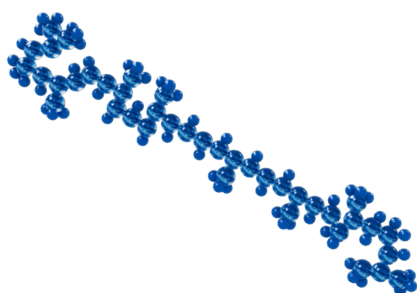
Wykazano, że u podłoża toksyczności wielu cytostatyków leżą mechanizmy wolnorodnikowe prowadzące do rozwoju stresu oksydacyjnego. Nadmiar wolnych rodników zaburza równowagę oksydacyjną komórki, w tym aktywność enzymów antyoksydacyjnych, takich jak peroksydaza glutationowa (GPx), dysmutaza ponadtlenkowa (SOD) czy S-transferaza glutationowa (GST) (Frączkowska, 2013). Zaburzenia aktywności enzymów antyoksydacyjnych mogą więc zwiększać wrażliwość komórek na toksyczne działanie cytostatyków. Wolne rodniki, które nie zostały usunięte przez enzymy antyoksydacyjne, zredukowane

są przez przeciwutleniacze nieenzymatyczne, między innymi przez koenzym Q10, likopen, astaksantynę, luteinę (Frączkowska, 2013).

Koenzym Q10 to jeden z najsilniejszych przeciwutleniaczy nieenzymatycznych, obecny we wszystkich komórkach organizmu człowieka. W warunkach fizjologicznych koenzym Q10 syntetyzowany jest w ilościach wystarczających do prawidłowej ochrony antyoksydacyjnej komórek, jednak w przebiegu chorób nowotworowych, a także podczas chemioterapii, jego stężenie może znacznie się obniżyć. Bezpośrednie działanie wykazuje forma zredukowana – ubichinol (CoQ10H₂), która wykorzystywana jest do redukcji wolnych rodników i zapobiegania peroksydacji lipidów oraz oksydacyjnym modyfikacjom białek i DNA. Pośredni mechanizm antyoksydacyjny polega natomiast na regeneracji innych antyoksydantów. Koenzym Q10 wykazuje w ten sposób właściwości ochronne w stosunku do bariery antyoksydacyjnej komórek, zmniejszając stres oksydacyjny wywołany podaniem np. cisplatyny (Frączkowska, 2013).



Koenzym Q10

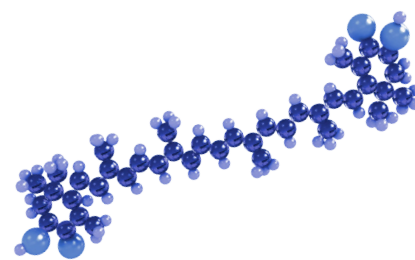


Likopen

Kolejną substancją, bez której organizm nie może się obyć w trakcie terapii przeciwnowotworowej, jest **likopen**. Wykorzystywany jest przez organizm do procesów antyoksydacyjnych. Wykazuje silne powinowactwo do błon komórkowych, zwiększając ich płynność i przepuszczalność, co pośrednio umożliwia aktywację szlaków odpowiedzi antyoksydacyjnej w komórce. Chroni zatem bezpośrednio lipidy błony komórkowej przed reakcją z wolnymi rodnikami. Likopen zwiększa efektywność usuwania wolnych rodników przez witaminy C i E oraz β -karoten. W odpowiedzi na stres oksydacyjny, likopen, oprócz neutralizacji wolnych rodników, aktywuje w organizmie ekspresję genów kodujących enzymy oksydoredukcujące. Likopen hamuje również ekspresję cyklin D i E oraz powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G1. Obserwowano to w ludzkich komórkach wątroby (Hep3B), nowotworu prostaty (LNCaP), raka piersi (MCF-7), macicy (ECC-1), jelita (HCC), komórkach nowotworu prostaty szczura (AT3) oraz w badaniach *in vivo* na myszach. Niedobór cykliny E zwiększa dodatkowo ekspresję białek p21 i p27, uniemożliwiając komórkom przejście cyklu z fazy G1 do S, co bezpośrednio hamuje rozwój nowotworu.

Likopen aktywuje również wybiórczo proces apoptozy, odpowiedzialny za usuwanie z organizmu nieprawidłowych komórek. W mechanizm proapoptotycznego działania likopenu zaangażowany jest płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF-BB, ang. platelet-derived growth factor), regulujący częstotliwość podziałów komórek nowotworowych, ich inwazyjność oraz zdolność do tworzenia przerzutów, co sprawia, że czynnik PDGF-BB wydaje się dobrym celem dla terapii przeciwnowotworowej. W badaniach wykazano, że likopen hamuje zależną od PDGF-BB migrację ludzkich fibroblastów Hs68 oraz ludzkich komórek czerniaka A2058. Likopen nie tylko wiąże się z PDGF-BB, ale także zmniejsza aktywność metaloproteinaz MMP-2 i MMP-9, a w konsekwencji hamuje adhezję oraz przerzutowanie komórek nowotworowych (Belter, 2011).

Astaksantyna to najsilniejszy naturalny przeciwutleniacz, jaki możemy dostarczyć do naszego organizmu. Astaksantyna znakomicie chroni fosfolipidy błon komórkowych oraz inne lipidy organizmu przed uszkodzeniami powodowanymi przez wolne rodniki. Jej wyższa od innych substancji skuteczność wynika z faktu, że wbudowuje się w poprzek błony komórkowej, chroniąc tym samym jej strukturę z obydwu stron (*Pashkow, 2008*).

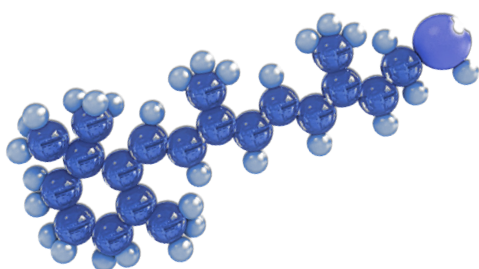


Astaksantyna

Wiele ważnych funkcji astaksantyny wiąże się z jej wpływem na komunikację międzykomórkową i możliwość swobodnego pokonywania bariery krew-mózg.

Astaksantyna wykazuje silne właściwości przeciwutleniające, immunomodulujące i enzymatyczne, które sugerują jej potencjalną rolę w przeciwdziałaniu rozwojowi nowotworów (*Dore J.E.*).

Astaksantyna reguluje działanie systemu immunologicznego. Aktywuje namnażanie limfocytów oraz prowadzi do wzrostu ogólnej liczby komórek B, produkujących przeciwciała, oraz limfocytów T. Podnosi cytotoksyczną aktywność komórek NK oraz znacząco zwiększa opóźnioną reakcję nadwrażliwości. Wyraźnie redukuje poziom uszkodzeń DNA (*Capelli, 2007*), co jest szczególnie potrzebne w walce z nowotworami i skutkami ubocznymi terapii cytostatykami, między innymi obniżeniem odporności i nasilonymi stanami zapalnymi. Wiele antyoksydantów wykazuje działania przeciwzapalne, a ponieważ astaksantyna jest najsilniejszym naturalnym antyoksydantem, jest również, do pewnego stopnia, bardzo skutecznym antyinfammatorem. Wpływa hamująco na mediatory stanu zapalnego, takie jak czynnik alfa martwicy nowotworu (TNF- α), prostaglandyna E-2 (PGE-2), interleukina 1B (IL-1B) oraz monotlenek azotu (NO), co wykazały badania na myszach. Za przeciwzapalny mechanizm działania astaksantyny odpowiada jej hamujący wpływ na czynnik jądrowy k-B (NFkB) oraz na cyklooksigenazy COX-1 i COX-2 (*Capelli, 2007*). Dzięki temu astaksantyna przeciwdziała zapaleniom, m.in. błon śluzowych w przebiegu terapii cytostatykami.



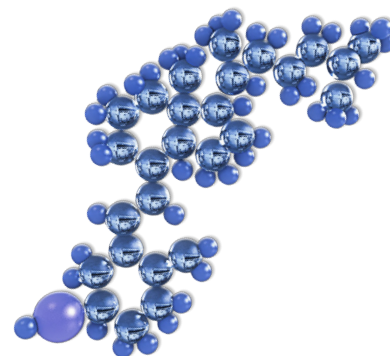
Witamina A

Witamina A (retinol) to bardzo ważna substancja budulcowa i przede wszystkim niezastąpiony regulator wielu procesów organizmu człowieka. Odgrywa istotną rolę w procesie syntezy hormonów steroidowych, podziałach komórkowych i utrzymaniu prawidłowego stanu nabłonków, wpływa na rozwój embrionalny i płodność, pobudza szpik kostny do produkcji czerwonych krwinek, przyspiesza gojenie się ran, wzmacnia odporność komórkową i humoralną. Właśnie dlatego jej stosowanie jest niezbędne w trakcie terapii lekami cytostatycznymi. Najważniejszą rolą witaminy A jest regulacja funkcjonowania skóry: dobrze wnika w warstwę rogową naskórka, w niewielkim stopniu do skóry właściwej i tkanki

podskórnej; przyspiesza odnowę naskórka, wykazuje działanie normalizujące w procesach różnicowania keratynocytów, wpływa na funkcje regulacyjne skóry. Wywiera wpływ na takie procesy jak synteza białek i metabolizm komórkowy. W naskórku może wpływać na wydzielanie czynników transkrypcyjnych i czynników wzrostu. Odpowiada za proliferację komórek warstwy żywej naskórka oraz eksfoliację

stratum corneum. W warstwach skóry właściwej zwiększa wytwarzanie kolagenu i elastyny. Stymuluje reakcję przekształcenia fibroblastów o niskiej aktywności w komórki odznaczające się stosunkowo dużą produkcją kolagenu. Wzrost liczby i aktywności fibroblastów wpływa pozytywnie na stan tkanki łącznej skóry właściwej, poprawę jędrności, elastyczności oraz nawilżenia skóry. Witamina A zabezpiecza powstały kolagen przed degradacją i hamuje aktywność metaloproteinaz rozkładających matrix zewnątrzkomórkowe tkanki łącznej. Pobudza przebudowę włókien retikuliny i powstawanie nowych naczynek krwionośnych w warstwie brodawkowatej skóry właściwej (Bojarowicz, 2010).

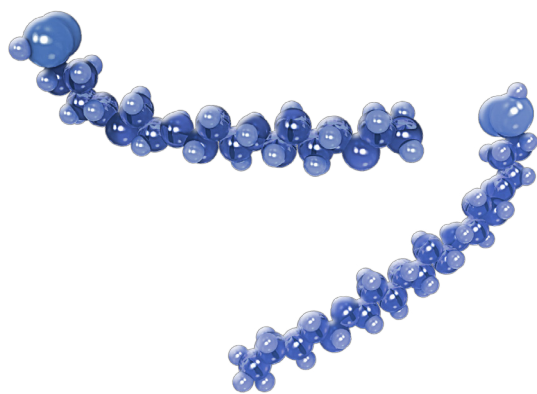
Witaminę D₃ (cholekalcyferol) postrzegano przede wszystkim jako czynnik regulujący gospodarkę wapniowo-fosforanową i metabolizm tkanki kostnej. Wyniki badań przeprowadzonych w ciągu ostatnich lat sprawiły, że zmienia się pogląd na rolę pochodnych witaminy D₃ w utrzymywaniu homeostazy wielu tkanek. Obecnie wiadomo, że aktywny metabolit witaminy D₃ (1,25-dihydroksycholekalcyferol) wpływa między innymi na procesy wzrostu i różnicowania komórek, wydzielanie niektórych hormonów, a także na regulację funkcji reprodukcyjnych. Odkrycie jądrowego receptora witaminy D₃ (VDR, vitamin D receptor), a następnie zidentyfikowanie go w komórkach immunokompetentnych i w komórkach linii nowotworowych, zapoczątkowało badania nad rolą pochodnych witaminy D₃ w rozwoju i przebiegu chorób autoimmunologicznych i onkologicznych. Warunkiem skutecznego działania witaminy D₃ jest obecność w tkance jej aktywnego, niezmutowanego receptora. W niektórych guzach, w tym w raku podstawnkomórkowym skóry i raku szyjki macicy, stwierdzono wzrost ekspresji VDR w porównaniu z tkankami prawidłowymi (keratynocytami i komórkami nabłonka szyjki macicy). Jednym z procesów warunkujących przechodzenie komórek z fazy G1 do S cyklu komórkowego jest fosforylacja białka retinoblastoma (Rb), co powoduje uwolnienie czynników transkrypcyjnych aktywujących szereg genów związanych z postępowaniem cyklu komórkowego. Witamina D₃ połączona ze swoim receptorem (VDR), wiąże się z miejscami regulatorowymi w promotorach genów p21 i p27, zwiększając ich ekspresję, co prowadzi do hamowania kinaz CDK, braku fosforylacji Rb i zahamowania cyklu komórkowego w fazie G1, czyli hamowania rozwoju komórek nowotworowych. Innym mechanizmem działania przeciwnowotworowego organizmu jest wykorzystanie zdolności witaminy D₃ do pobudzania apoptozy, co wykazano w różnych komórkach nowotworowych. Jednym ze szlaków aktywacji apoptozy pobudzanych przez pochodne witaminy D₃ jest hamowanie ekspresji protoonkogenu bcl-2. Innym mechanizmem proapoptotycznym witaminy D₃ jest hamowanie transkrypcji genu dla IL-8, prawdopodobnie poprzez interakcję z podjednostką p65 czynnika jądrowego κB (NF-κB), co skutkuje ograniczeniem procesu angiogenezy (Kuryłowicz, 2007).



Witamina D₃

Przypuszcza się, że witamina D₃ uwrażliwia również komórki nowotworowe na cytotoksyczne działanie cytostatyków. Zaobserwowano, że u 27% pacjentów włączenie witaminy D₃ do standardowej chemioterapii skutkowało znaczną poprawą ich stanu zdrowia (Kosińska, 2008).

Nnkt EPA i DHA omega-3 stanowią podstawowy materiał budulcowy, z którego organizm czerpie składniki strukturalne komórek, tkanek i narządów oraz wykorzystuje je do syntezy niektórych substancji



NNKT EPA + DHA Omega-3

biologicznie czynnych (eikozanoidów), a zwłaszcza prostaglandyn zaliczanych do hormonów tkankowych, jak np. prostacyklina (PGI₂) (Marciniak-Lukasiak, 2011). Nnkt EPA i DHA omega-3, podobnie jak kwas arachidonowy (AA), stanowią substrat dla enzymów COX i LOX, a poprzez konkurowanie z AA o dostęp do nich ograniczają produkcję pochodnych o działaniu prozapalnym. Ponadto COX i LOX, przekształcając EPA zamiast AA, wytwarzają prostaglandyny i tromboksany serii 3 oraz leukotrieny serii 5, które w odróżnieniu od analogicznych związków serii 2 i 4 wytwarzanych z AA wykazują dużo słabsze właściwości prozapalne, a w niektórych przypadkach przeciwzapalne. Kwasy omega-3 stanowią prekursory do syntezy stosunkowo niedawno odkrytych rezolwin i protektyn - związków odgrywających istotną rolę w procesie wygaszania stanu zapalnego. Synteza rezolwin jest procesem wieloetapowym. Wymaga udziału kilku rodzajów enzymów i współdziałania co najmniej 2 typów komórek (neutrofile, makrofagi, płytki krwi, komórki śródbłonna) pojawiających się w miejscu zapalenia, które przekazują sobie półprodukty do dalszej syntezy. Do tej pory naukowcom udało się zidentyfikować ponad 14 typów rezolwin i 2 protektyny wytwarzane z kwasów omega-3.

Mechanizm działania przeciwnowotworowego nnkt EPA i DHA omega-3 wiąże się najprawdopodobniej z zahamowaniem syntezy eikozanoidów powstających z kwasów omega-6. W rezultacie dochodzi do zmniejszenia karcinogenezy, hamowania wzrostu komórek nowotworowych i indukcji apoptozy. Badania doświadczalne wykazują, że dieta bogata w nnkt omega-3 hamuje karcinogenezę poprzez redukcję powstawania PGE₂, TNF i interleukiny 1 oraz hamowanie ekspresji onkogenów (Kolanowski, 2007; Rose, 1999).

Jak wynika z doświadczeń przeprowadzonych na komórkach raka trzustki, nnkt EPA i DHA omega-3 wykorzystywane są do hamowania, prawdopodobnie poprzez czynnik NF-κB, ekspresji genów odpowiedzialnych za progresję cyklu komórkowego i syntezę DNA (cdk2), przez co uniemożliwiają namnażanie się komórek nowotworowych. Wpływając zaś na ekspresję genów białek zaangażowanych w proces apoptozy (Bcl-2) uruchamiają proces programowanej śmierci komórki nowotworowej (Dekoj, 2007).

Efekt skojarzenia DHA z lekami cytotoksycznymi wydaje się być potencjalnym sposobem klinicznego zastosowania DHA w leczeniu raka. DHA w połączeniu z lekami cytotoksycznymi wykazuje dodatkowe lub synergiczne interakcje, skutkujące obniżeniem przeżywalności komórek neuroblastoma.

Mechanizm, dzięki któremu DHA zwiększa efekty chemioterapii leków nie jest jasny, ale upatruje się go w prawdopodobnym wpływie DHA na błony komórkowe i ograniczaniu transdukcji sygnałów Ras, PI3K / AKT-, Her-2 / neu, nasileniu peroksydacji indukowanej przez cytostatyki i hamowaniu pobudzonej przez chemioterapię aktywacji NF-κB, zwiększeniu absorpcji leku przez zmianę własności błony i zmniejszaniu produkcji białek MDR (Glissman, 2010).

Jak pokazują wyniki badania opublikowanego w 2010 r. w Journal of the American Medical Association kwas DHA obniża tempo skracania telomerów nawet o 60%. Telomery to sekwencje DNA na końcu chromosomów, które skracają się podczas kolejnych podziałów komórek. Gdy telomery są całkowicie zużyte następuje śmierć komórki. Naukowcy tłumaczą, że odkryte zjawisko może być efektem

antyoksydacyjnego działania EPA i DHA omega-3, gdyż telomery ze względu na zawartość sekwencji GGG są szczególnie narażone na działanie wolnych rodników, które uszkadzając je, powodują szybsze skracanie się telomerów. Drugi postulowany przez autorów mechanizm uwzględnia możliwość stymulacji przez DHA ekspresji enzymu telomerazy, której zasadniczą funkcją jest odbudowywanie skracających się telomerów, prowadzące do stabilizacji DNA (Farzaneh-Far, 2010).

Podsumowanie

Po przyjrzeniu się działaniom organizmu pod wpływem kilku fizjologicznie niezbędnych mu substancji okazuje się, że nasz organizm posiada w sobie niezwykłą siłę walki i regeneracji, ale tylko gdy otrzyma odpowiednie substancje budulcowe. Dzięki nim może skutecznie walczyć z komórkami nowotworowymi i przeciwdziałać skutkom ubocznym chemioterapii. Tylko z ich udziałem potrafi uruchomić najsilniejsze mechanizmy prozdrowotne. Bez nich osiągnięcie równowagi zdrowotnej jest niemożliwe.

LITERATURA:

1. Belter A., Giel-Pietraszuk M., Oziewicz S., Chomczyński P., Barciszewski J. Likopen – występowanie, właściwości oraz potencjalne zastosowanie. *Postępy Biochemii* 2011, 57(4): 372-380.
2. Bojarowicz H., Płowiec A. Wpływ witaminy A na kondycję skóry. *Probl Hig Epidemiol* 2010, 91(3): 352-356.
3. Capelli B., przy współpracy dr Geralda R. Cysewskiego: Naturalna astaksantyna - królowa karotenoidów., Copyright 2007 by Cyanotech Corporation.
4. Deniau A.L., Mosset P., Pedrono F., Mitre R., Le Bot D., Legrand A.B. Multiple beneficial health effects of natural alkylglycerols from shark liver oil. *Mar Drugs* 2010, 8: 2175-2184.
5. Dekoj T., Lee S., Desai S., Trevino J., Babcock T.A., Helton W.S., Espat N.J. G2/M cell-cycle arrest and apoptosis by n-3 fatty acids in a pancreatic cancer model. *J Surg Res* 2007, 139(1): 106-112.
6. Dore J.E. Astaxanthin and cancer chemoprevention. Cyanotech Corporation, Kailua-Kona, Hawaii, USA.
7. Farzaneh-Far R., Lin J., Epel E.S., Harris W.S., Blackburn E.H., Whooley M.A. Association of marine omega-3 fatty acid levels with telomeric aging in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2010, 303(3): 250-257.
8. Gleissman H., Johnsen J.I., Kogner P. Omega-3 fatty acids in cancer, the protectors of good and the killers of evil? *Exp Cell Res* 2010, 316(8): 1365-1373.
9. Kelly G.S. Squalene and its potential clinical uses. *Altern Med Rev* 1999, 4(1): 29-36.
10. Kolanowski W. Długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 - znaczenie zdrowotne w obniżaniu ryzyka chorób cywilizacyjnych. *Bromatologia i Chemia Toksykologiczna* 2007, 3: 229-237.
11. Kosińska J., Billing-Marczak K., Krotkiewski M. Nowe nieznanne funkcje witaminy D. *Medycyna Rodzinna* 2008, 2: 34-47.
12. Kuryłowicz A., Bednarczuk T., Nauman J. Wpływ niedoboru witaminy D na rozwój nowotworów i chorób autoimmunologicznych. *Endokrynologia Polska* 2007, 58: 140-152.
13. Marciniak-Łukasiak K. Rola i znaczenie kwasów tłuszczowych Omega-3. *ŻYWNOSĆ. Nauka. Technologia. Jakość*, 2011, 6(79): 24-35.
14. Lewkowicz N., Lewkowicz P., Kurnatowska A., Tchórzewski H. Mechanizm działania i zastosowanie kliniczne oleju z wątroby rekina. *Pol Merk Lek* 2006, 20(119): 598-601.
15. Pashkow F.J., Watumull D.G., Campbell C.L. Astaxanthin: a novel potential treatment for oxidative stress and inflammation in cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2008, 101(10A): 58D-68D.
16. Pugliese P.T. Devour disease: with shark liver oil. IMPAKT Communications, Inc. 1999.
17. Pugliese P.T., Jordan K., Cederberg H., Brohult J. Some biological actions of alkylglycerols from shark liver oil. *J Altern Complement Med* 1998, 4(1): 87-98.
18. Rose D.P., Connolly J.M. Omega-3 fatty acids as cancer chemopreventive agents. *Pharmacol Ther* 1999, 83(3): 217-244.
19. Senthilkumar S. Effect of squalene on cyclophosphamide – induced toxicity. *Clinica Chimica Acta* 2006, 364: 335-342.