

MICHAŁ MARKOWSKI, WIRGINIA JANISZOWSKA

*Wydział Biologii
Uniwersytet Warszawski
Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa
E-mail: michal.markowski@student.uw.edu.pl*

PRZECIWPASOŻYTNICZE DZIAŁANIE TRITERPENOIDÓW ROŚLINNYCH

WSTĘP

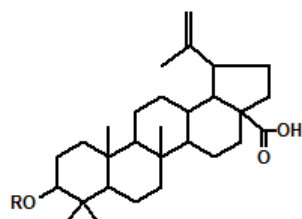
Jednym z rozlicznych problemów nękających ludzkość od zarania dziejów są robaki pasożytnicze: nicienie (Nematoda) oraz płazińce (Platyhelminthes). Pomimo rozwoju cywilizacji, a co za tym idzie medycyny i weterynarii, każdego roku powodują one olbrzymie straty wśród zwierząt hodowlanych i, co gorsze, nie zmniejsza się liczba zainfekowanych nimi osób. Zgodnie z danymi przedstawionymi przez Światową Organizacją Zdrowia w 2012 r. ponad miliard osób w Afryce, Azji i obu Amerykach było ofiarami chorób wywoływanych przez robaki pasożytnicze (WHO/TDR 2012). Dotyczy to głównie ludzi najbiedniejszych, którzy nie mają swobodnego dostępu do opieki zdrowotnej, żyjących w warunkach o niskim standardzie. Istotnym problemem w walce z chorobami pasożytniczymi jest także mała liczba dostępnych leków. Wiele z nich wywołuje niepożądane skutki uboczne, a ponadto, coraz częściej pojawiają się formy pasożytów odporne na leki (STEAR i współaut. 2007). Potrzebne są zatem leki o silnej aktywności przeciwpasożytniczej i o ograniczonych działaniach niepożądanych. Poszukiwania prowadzone są między innymi wśród związków należących do najliczniejszej grupy substancji roślinnych, tzw. metabolitów wtórnych, występujących w roślinach, które są wykorzystywane w medycynie tradycyjnej.

Przez wiele lat funkcja metabolitów wtórnych była nieznana, przez co klasyfiko-

wano je jako odpady metaboliczne. Jednak w ostatnich latach wykazano, że odgrywają one istotną rolę w adaptacji rośliny do środowiska poprzez oddziaływanie z innymi organizmami (patogenami, konkurentami, roślinożercami). Największą grupę związków wśród roślinnych metabolitów wtórnych stanowią izoprenoidy zbudowane z pięciowęglowych jednostek izoprenowych, połączonych ze sobą szeregowo. Wśród nich znajdują się triterpenoidy cykliczne, które wykazują wiele aktywności biologicznych: przeciwwirusowe, przeciwbakteryjne, przeciwpierwotniacze, przeciwgrzybicze, przeciwnowotworowe, przeciwzapalne oraz wiele innych (CHOJNICKA i JANISZOWSKA 2007, PLAKWICZ i JANISZOWSKA 2008, DINDA i współaut. 2010).

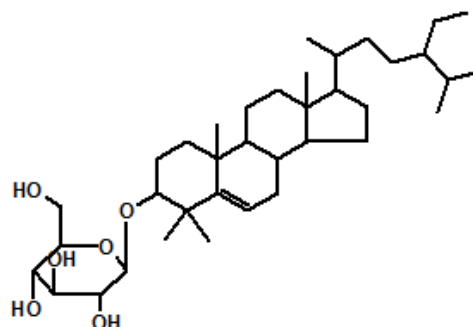
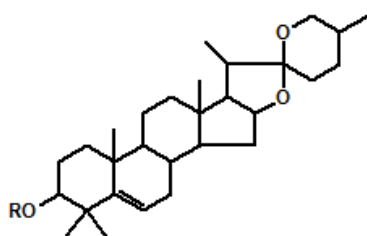
Triterpeny cykliczne powstają na szlaku mewalonowym z trzydziestowęglowego skwalenu, który najczęściej cyklizuje do penta- i tetracyklicznych związków. Triterpenoidy, pochodne triterpenów, zawsze zawierają w swojej strukturze grupę hydroksylową w pozycji C-3 oraz często dodatkowe, tlenowe grupy funkcyjne: hydroksylowe, karbonylowe i karboksylowe, w innych pozycjach. Triterpenoidy występują w roślinach wyższych jako glikozydy, glikozydoestry, estry lub rzadziej w postaci wolnej. Zdecydowana większość glikozydów triterpenoidowych, zwanych saponinami, wytwarza pianę, emulguje oleje i wywołuje hemolizę (KĄCZKOWSKI 1984).

MODELOWE NICIENIE



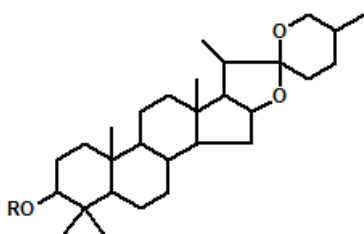
Nazwa	R
kwasy betulinowy	H
3-O-monoglukozyd kwasu betulinowego	Glc

Ryc. 1. Struktura kwasu betulinowego i jego 3-O-monoglukozynu.

Ryc. 4 Struktura 3-O-monoglukozynu β -sitosterolu.

Nazwa	R
balanityna-7	[[Xyl(1→3)Glc(1→3)]]Rha(1→2)]]Glc
dioscyna	Rha(1→4)]]Rha(1→2)]]Glc
gracylina	Glc(1→3)]]Rha(1→2)]]Glc
polifilina D	Ara(1→4)]]Rha(1→2)]]Glc
trylina	Glc

Ryc. 2. Struktury glikozydów diosgeniny.



R
[[Xyl(1→3)]]Xyl(1→2)]]Glc(1→4)]]Rha(1→2)]]Man

Ryc. 3. Struktura trybulozyny.

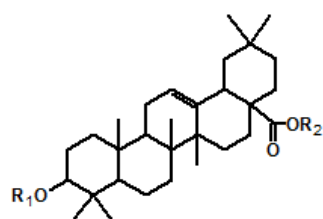
W celu wstępnego oszacowania aktywności przeciwpasożytniczej danej substancji, przeprowadzane są badania aktywności na organizmach modelowych, często niepaszytniczych. Do ich atutów należą: dobrze poznana biologia i łatwość hodowli. Przykładem takiego organizmu jest wolnożyjący nicienie, *Caenorhabditis elegans*, na którym zbadano

wpływ związków wyizolowanych z afrykańskiej rośliny *Berlina grandiflora* i wykazano, że najwyższą aktywność przeciwpasożytniczą ma pentacykliczny triterpenoid, kwas betulinowy (Ryc. 1). W stężeniu 500 ppm jest on równie skuteczny, jak obecnie stosowany lek (cytrynian piperazyny) w stężeniu 100 ppm (ENWEREM i współaut. 2001).

C. elegans był także wykorzystany do zbadania aktywności przeciwnicieniowej związków występujących w nasionach afrykańskiego drzewa *Balanites aegyptiaca*. Substancją o największej aktywności okazał się być triterpenoidowy glikozyd diosgeniny, balanityna-7 (Ryc. 2). W stężeniu 52 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ginie 75% larw L3 w ciągu 7 dni, natomiast aż 98% form dorosłych nicieni ginie już w stężeniu 8,3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ w ciągu 7 godzin (GNOULA i współaut. 2007).

Zbadano również wpływ dwóch triterpenoidów pochodzących z buzdyganka naziemnego (*Tribulus terrestris*): trybulozyny (Ryc. 3) oraz glukozynu β -sitosterolu (Ryc. 4), na larwy L4 i formy dorosłe *Caenorhabditis elegans*. Po 18 godzinnej inkubacji z badaną substancją liczone nieruchome nicienie i wyznaczono efektywną dawkę (ED_{50}) dla obu substancji: $\text{ED}_{50} = 76,25 \mu\text{g}/\text{ml}$ dla trybulozyny i 82,50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ dla glukozynu β -sitosterolu. Ich aktywność jest niższa od stosowanego leku Levamisolu, ale jest na tyle duża, by oba triterpenoidy mogły być wykorzystane do projektowania nowych leków przeciwpasożytniczych (DEEPAK i współaut. 2002).

Modelowym pasożytniczym nicieniem jest także *Heligmosomoides bakeri*, wczesniej nazywany *H. polygyrus*, często spotykany w jelicie cienkim myszy leśnej (*Apodemus flavicollis*) (FERRARI i współaut. 2009). Sprawdzone działanie przeciwpasożytnicze



Nazwa	R ₁	R ₂	Nazwa	R ₁	R ₂
A	[Gal(1→3)][Glc(1→4)]GlcUA	Glc	1	GlcUA	H
B	[Gal(1→3)][Glc(1→4)]GlcUA	H	2	Xyl-GlcUA	H
C	Gal(1→3)GlcUA	Glc	3	Glc-GlcUA	H
D	Gal(1→3)GlcUA	H	5	[Glc][Xyl]GlcUA	H
D ₂	GlcUA	Glc	6	Xyl-GlcUA	Glc
F	GlcUA	H	8	Glc-GlcUA	Glc
			10	[Glc][Xyl]GlcUA	Glc
			11	[Glc][Glc]GlcUA	Glc

Ryc. 5. Struktury glukuronozydów kwasu oleanolowego występujących w nagietku lekarskim (po lewej) i w buraku ćwikłowym (po prawej).

wolnego kwasu oleanolowego i jego glikozydów wyizolowanych z nagietka lekarskiego (*Calendula officinalis*) (Ryc. 5) (SZAKIEL i współaut. 2005) i z korzenia buraka ćwikłowego (*Beta vulgaris* var *esculenta*) (Ryc. 5) (MROCZEK i współaut. 2012). Wykazano, że z jaj *Heligmosomoides bakeri* inkubowanych z saponinami nagietka uzyskano znacznie mniej larw L3. Ze wszystkich saponin największą aktywność przejawiała frakcja tzw. glukuronozydów, pochodnych 3-O-monoglukuronozydu kwasu oleanolowego, które w stężeniu 70 µg/ml powodowały redukcję larw L3 o 87%, podczas gdy pochodne 3-O-monoglukozydu o 54%, a wolny kwas i jego 3-O-monoglukozyd tylko o ok. 44%. Ponadto, jedynie glukuronozydy kwasu oleanolowego obniżały infekcyjność larw L3 wobec myszy BALB/C. Podobnie, pochodne 3-O-monoglukuronozydu kwasu oleanolowego wyizolowane z korzenia buraka ćwikłowego, o innej

strukturze części cukrowej niż glukuronozydy nagietka, w stężeniu 400 µg/ml wywoływały śmierć larw L3 w 52%.

Przedstawione wyniki wskazują wyraźny wpływ budowy części cukrowej na aktywność przeciwpasożytniczą triterpenoidów; zwłaszcza istotna jest obecność i struktura pierwszego cukru w pozycji C-3.

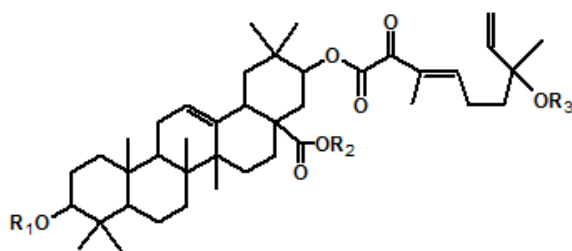
Glukuronozydy kwasu oleanolowego występujące zarówno w nagietku, jak i w buraku zabijały larwy zanim wykluwały się one z jaj, zmniejszały liczbę wykluwanych larw oraz w warunkach *in vivo* hamowały aktywność glikoproteiny P, białka błonowego, odpowiedzialnego za

usuwanie toksycznych substancji z komórki pasożyta, a także leków przeciwpasożytniczych (SZAKIEL i współaut. 2008, DOLIGALSKA i współaut. 2011). Mechanizm aktywności przeciwpasożytniczej tych związków nie jest jeszcze dokładnie poznany. Ostatnio DOLIGALSKA i współaut. (2013) stwierdzili, że larwy L3 inkubowane z glukuronozydami kwasu oleanolowego z nagietka, cechują się zmienionym profilem glikozylowanych białek, co według autorów może być czynnikiem zmniejszającym liczbę larw L3 przekształcających się w larwy L4 w organizmie żywiciela. Nie można wykluczyć, że toksyczne działanie saponin jest także związane z uszkodzeniem błon biologicznych. GAUTHIER i współaut. (2009) uważają, że w wyniku uszkodzenia błon mitochondriów uwalniany cytochrom c indukuje śmierć komórek poprzez apoptozę.

FILARIE

Jedną z grup nicieni są filarie, które różnią się bytowaniem w układzie limfatycznym i krwionośnym, gdzie żywią się płynami ustrojowymi żywiciela. Pasożytem często wywołującym filariozę u bydła jest *Setaria labiata-papillosa*, nazywana także *S. cervi*. Larwy L1, tzw. mikrofilarie, występujące we krwi obwodowej, są pobierane podczas żerowania przez komary. W organizmie

owadów paszyt przekształca się do larw L3, które dostają się do ciała żywiciela ostatecznego. Po przekształceniu się w formy dorosłe, pasożyty lokują się w jamie brzusznej, w której samice wypuszczają mikrofilarie. Setarioza zwykle nie daje widocznych objawów, z wyjątkiem przypadków, gdy nicienie przemieszczają się do oczu lub centralnego układu nerwowego żywiciela,



Akacjozyd	A	B
R ₁	[Glc(1→6)][Ara(1→2)]Glc	[Glc(1→6)][Ara(1→2)]Glc
R ₂	[Rha(1→6)][Xyl(1→2)]Glc	[Rha(1→6)][Xyl(1→2)]Glc
R ₃	Glc	[Xyl(1→2)]Glc

Ryc. 6. Struktura akacjozydu A i B.

co skutkuje osłabieniem wzroku lub objawami neurologicznymi, np. paraliżem kończyn (GUNDŁACH i SADZIKOWSKI 2004)

Zbadano bezpośrednio działanie akacjozydów A i B (Ryc. 6), wyizolowanych z *Acacia auriculiformis*, zarówno na larwy, jak i formy dorosłe *Setaria cervi*. Roztwór zawierający naturalną mieszaninę tych triterpenoidów w stężeniu 4 mg/ml powodował śmierć mikrofilarii w 97% w ciągu 100 min. Z kolei, dorosłe osobniki, zarówno samice, jak i samce ginęły średnio w ciągu 35 min. Następnie zbadano wpływ obu akacjozydów na pasożyty obecne w żywicielu. Formy dorosłe *S. cervi* zostały wprowadzone do organizmów szczurów. Po dwunastu dniach wyselekcjonowano dwie grupy, każda po 10 szczurów, z ustalonym poziomem mikrofilarii we krwi obwodowej. Jednej grupie podawano doprzekowo roztwór saponin zmieszany z miodem raz dziennie (100 mg substancji/kg ciała) w trzech etapach po dziesięć dni każdy, z przerwą jednodniową. W dniach pomiędzy etapami i następnie po zakończeniu leczenia w ciągu czterech tygodni pobierano co 7 dni próbki krwi, w celu policzenia mikrofilarii. Druga grupa szczurów stanowiła kontrolę. W 11. dniu zauważono wzrost liczby mikrofilarii we krwi grupy badanej o 150%, co wytłumaczono silnym stresem fizjologicznym powodującym uwolnienie mikrofilarii do organizmu żywiciela. Następnie, po drugim etapie leczenia liczba larw zmalała do poziomu larw grupy kontrolnej, a po trzecim etapie zmniejszyła się o 80% względem kontroli i utrzymywała się na tym poziomie podczas kolejnych tygodni doświadczenia, przy czym u dwóch osobników mikrofilarie zostały całkowicie wyeliminowane. Okazało się, że w

tym samym czasie u szczurów leczonych mieszaniną akacjozydów zginęły wszystkie formy dorosłe pasożyta, podczas gdy w grupie kontrolnej przeżyło aż 95% wprowadzonych osobników. Co więcej, u szczurów leczonych nie zaobserwowano efektów zatrucia saponinami, takich jak zmiany temperatury i masy ciała, apetytu i ruchliwości, co wyraźnie wskazuje, że akacjozydy A i B mogą być stosowane jako lek przeciwko *Setaria cervi* (GHOSH i współaut. 1993).

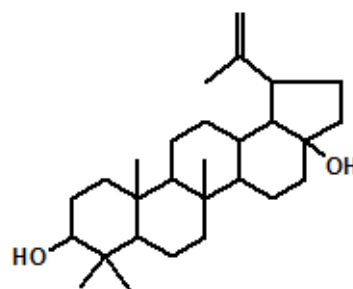
Zbadano więc wpływ tych samych triterpenoidów na *Dirofilaria immitis*. Dorosłe formy tego pasożyta przenoszonego przez komary, bytują w prawych jamach serca i w tętnicy płucnej psów oraz innych mięsożernych ssaków i mogą prowadzić do niewydolności krążenia. Człowiek rzadko staje się żywicielem tego pasożyta i wówczas bytuje on nie tylko w sercu i w tętnicy płucnej, ale i w tkance podskórnej, w żyłach głównej, w oku i w oponach mózgowych (GRYTNER-ZIĘCINA 2002). Doświadczenia przeprowadzono na naturalnie zakażonych psach, którym podawano mieszaninę akacjozydów A i B w ciągu siedmiu dni w dawce 10 mg/kg masy ciała/dzień, która spowodowała redukcję liczby larw o 64% w siódmym dniu i o 34% w 80 dniu leczenia (DATTA i współaut. 2009). Autorzy sugerują, że mechanizm działania akacjozydów A i B jest prawdopodobnie związany z ich zdolnością perforowania błon lipidowych (SINHA BABU i współaut. 1997).

Z kolei NANDI i współaut. (2004) wykazali, że oba akacjozydy mają właściwości peroksydacyjne, ponieważ błony frakcji mikrosomalnej pochodzącej z komórek szczurzej wątroby poddane działaniu saponin w stężeniu 2 mg/ml wykazywały wzrost zawartości sprzężonych wiązań nienasyconych o 57% oraz wzrost stężenia malonyldialdehydu o 105%. Aktywność ta była hamowana przez dysmutazę ponadtlenkową, ale nie przez tiomocznik i katalazę, co oznacza, że uszkodzenie błony jest związane z powstawaniem anionorodnika ponadtlenkowego. Ta nietypowa dla saponin właściwość związana jest, według autorów, z występowaniem układu sprzężonych wiązań podwójnych w strukturze akacjozydów A i B.

TASIEMIEC UZBROJONY I MOTYLICA WĄTROBOWA

Inną grupą organizmów pasożytniczych atakujących człowieka i hodowane przez niego zwierzęta są tasiemce należące do płazińców. Niebezpiecznym dla człowieka jest tasiemiec uzbrojony (*Taenia solium*), którym można się zarazić zjadając niedogotowane mięso wieprzowe zawierające jego larwy, tzw. wągry. Młode tasiemce wynicowują się w jelicie cienkim człowieka, gdzie przekształcają się w osobniki dorosłe. Ich człony maciczne, wypełnione jajami, systematycznie odrywają się od ciała i są wydalane wraz z kałem do środowiska, gdzie dochodzi do uwolnienia jaj. Następnie są one zjadane przez żywiciela pośredniego jakim jest świnia. W jej jelicie larwy wykluwają się i poprzez układ krwionośny docierają do mięśni, gdzie przekształcają się w wągry. Żywicielem pośrednim tasiemca uzbrojonego, poza świnia, może być również szczur, kot, pies oraz człowiek. Jeżeli człowiek zostaje żywicielem pośrednim, to zazwyczaj larwy tasiemca lokują się nie w mięśniach, ale w narządach wewnętrznych, często w mózgu i w oku. W takiej sytuacji chory może utracić wzrok, doświadczyć ciężkich zaburzeń psychicznych, a nawet umrzeć (POJMAŃSKA 2009).

Poza tasiemcami, groźną gromadą pasożytniczych płazińców są przywry digeniczne. Należy do nich motylca wątrobowa (*Fasciola hepatica*), która występuje na całym świecie. Atakuje ona głównie owce i bydło, ale potrafi zasiedlać ciała niemal wszystkich gatunków ssaków, w tym człowieka. Do zarażenia zachodzi po wypiciu wody zawierającej larwy pasożyta (stadium adoleksarii) lub po zjedzeniu roślin, na których się znajdują. Larwa traci otoczkę w jelicie żywiciela, następnie przez ścianę jelita dostaje się do jamy otrzewnej, z której dociera do wątroby. W ciągu następnych dwóch tygodni larwa



Ryc. 7. Struktura betuliny.

przemieszcza się przez wątrobę aż osiadzie w większych kanałach żółciowych. Wędrowce motylcy przez narząd towarzyszą objawy: żółtaczka, stan zapalny, powiększenie wątroby, bóle mięśni i stawów, podwyższona temperatura, wymioty, anemia, powiększenie śledziona oraz reakcje alergiczne. Objawy te cofają się, gdy larwa osiadzie we właściwym miejscu (HUMICZEWSKA-RAJSKA 2002).

LASISI i KAREEM (2011) zbadali wpływ betuliny i monoglukozydu kwasu betulinowego na tasiemca uzbrojonego i przywrę *Fasciola gigantica*. Pasożyty inkubowano w roztworach zawierających dany triterpenoid o różnym stężeniu. W obecności betuliny (Ryc. 7) w stężeniu 10 mg/ml przywry ginęły w ciągu 125 min, a tasiemce w ciągu 97 min, podczas gdy powszechnie stosowany lek (cytrynian piperazyny) w tym samym stężeniu zabijał przywry i tasiemce w ciągu 80 min. Natomiast równie skutecznie jak stosowany lek działał na tasiemce drugi triterpenoid, monoglukozyd kwasu betulinowego (Ryc. 1) w stężeniu 10 mg/ml. W ciągu 77 min ginęły wszystkie osobniki. Natomiast słabiej działał on na *Fasciola gigantica*, którego osobniki ginęły dopiero po 92 min.

PRZYWRZY SKRZELOWE

Jedną z nadgromad należących do płazińców są przywry skrzelowe (Monogenea), niewielkie zwierzęta, o długości najczęściej nieprzekraczającej 1 mm i prostym układzie pokarmowy ze ślepym jelitem. Ich żywicielami zwykle są ryby morskie i słodkowodne, rzadziej płazy, gady lub ssaki. U ryb pasożytuje głównie na skrzelach i skórze płetw. W naturalnych warunkach organizmy te nie zagra-

żają życiu żywiciela, jednakże w sztucznych środowiskach stworzonych przez człowieka do masowej hodowli ryb pasożyt namnaża się nadmiernie, przez co wywołuje groźne stany chorobowe. Jedną z ważniejszych przywr skrzelowych zagrażających hodowcom rybnym jest *Dactylogyrus intermedius* (OGAWA 2002, DZIKA 2009).

Tabela 1. Wpływ saponin wyizolowanych z *Dioscorea zingiberensis* i *Paris polyphylla* na *Dactylogyrus intermius* i *Carassius auratus*.

Substancja	EC50 [mg/l] (<i>D. intermius</i>)	LC50 [mg/l] (<i>C. auratus</i>)
trylina	26,48	73,11
gracylina	0,18	1,4
dioscyna	0,44	1,37
polifilina D	0,7	1,08
mebendazol	1,25	nie badano

WANG i współaut. (2010a, b) wykazali, że cztery saponiny steroidowe, będące glikozydami diosgeniny: trylina i gracylina (Ryc. 2), wyizolowane z pochrzynu (*Dioscorea zingiberensis*), oraz dioscyna i polifilina D (Ryc. 2), otrzymane z czworolistu

wielolistnego (*Paris polyphylla*), wykazują właściwości przeciw pasożytnicze wobec *D. intermius*. Badania prowadzono na zakażonych pasożytami karasiach złocistych (*Carassius auratus*) hodowanych w obecności poszczególnych triterpenoidów w różnych stężeniach. Wartość EC50, czyli stężenie wywołujące 50% redukcję liczby pasożytów na skrzelach badanych ryb, oraz LC50, czyli stężenie wywołujące 50% śmiertelność ryb, przedstawiono w Tabeli 1. Szczególnie skuteczne, bo efektywniejsze od często stosowanego leku, mebendazolu, okazały się gracylina, dioscyna i polifilina D, przy niewysokiej toksyczności. Wszystkie te substancje mają w swojej strukturze taki sam aglikon, a mimo to ich aktywność jest wyraźnie różna, co jest kolejnym dowodem, że rodzaj i liczba reszt cukrowych przyłączonych do aglikonu triterpenowego decyduje o sile działania saponin.

PODSUMOWANIE

Najnowsze, ciągle nieliczne badania przedstawione w tym artykule wskazują, że niektóre występujące naturalnie w roślinach triterpenoidy mają właściwości przeciw pasożytnicze (Tabela 2). Ich aktywność zależy nie tylko od budowy aglikonu, ale

również części cukrowej oraz obecności innych związków. Wydaje się, że mogą one stać się alternatywnymi lekami do stosowanych obecnie syntetyków. W badaniach *in vivo* udowodniono ich niewysoką toksyczność w stosunku do leczonych zwierząt, co

Tabela 2. Triterpenoidy roślinne o właściwościach przeciw pasożytniczych.

Triterpenoid	Źródło	Gatunek pasożyta
Kwas betulinowy	<i>Berlina grandiflora</i>	<i>Caenorhabditis elegans</i>
Balantyna-7	<i>Balanites aegyptiaca</i>	<i>Caenorhabditis elegans</i>
Trybulozyna	<i>Tribulus terrestris</i>	<i>Caenorhabditis elegans</i>
3-O-monoglukozyd β -sitosterolu		
Pochodne 3-O-monoglukuronozylu kwasu oleanolowego	<i>Calendula officinalis</i> <i>Betula vulgaris var esculenta</i>	<i>Heligmosomoides bakeri</i>
Akacjozydy A i B	<i>Acacia auriculiformis</i>	<i>Setaria cervi</i> , <i>Dirofilaria immitis</i>
Betulina		
3-O-monoglukozyd kwasu betulinowego	<i>Bridelia ferruginae</i>	<i>Taenia solium</i> , <i>Fasciola gigantica</i>
Glikozydy diosgeniny: gracylina, trylina	<i>Dioscorea zingiberensis</i>	
Glikozydy diosgeniny: dioscyna, polifilina D	<i>Paris polyphylla</i>	<i>Dactylogyrus intermius</i>

sprzyja wykorzystaniu ich w weterynarii i zachęca do dalszych badań nad mechani-

zmem ich działania, o którym wciąż niewiele wiadomo.

PRZECIWPASOŻYTNICZE DZIAŁANIE TRITERPENOIDÓW ROŚLINNYCH

Streszczenie

Robaki pasożytnicze od zarania dziejów stanowiły istotny problem dla ludzkości. Pasożyty, zarówno płazińce (Platyhelminthes), jak i obleńce (Nematoda), powodują duże straty wśród zwierząt hodowlanych i ciągle infekują znaczną liczbę osób, zwłaszcza w krajach rozwijających się. Do tej pory niewiele jest znanych i stosowanych leków przeciwpasożytniczych, które dodatkowo wywołują niepożądane efekty uboczne, a pasożyty nabywają na nie oporności. Z tego powodu poszukiwane są nowe, naturalne sub-

stancje, które wykazywałyby właściwości przeciwpasożytnicze przy braku toksyczności. Takimi związkami mogłyby być roślinne triterpenoidy cykliczne, które często wykazują różne aktywności biologiczne. W artykule przedstawiono badania wykazujące, że niektóre triterpenoidy, zarówno wolne aglikony, glikozydy oraz glikozydoestry, wykazują aktywności przeciwko pasożytniczym nicieniom, tasiemcom, przywrom oraz przywrom skrzelowym.

ANTIPARASITIC ACTIVITY OF PLANT TRITERPENOIDS

Summary

Helminth parasites have been always a major problem for humanity. Parasites - both flatworms (Platyhelminthes) and roundworms (Nematoda) cause large losses in livestock and are infecting vast number of people, especially in developing countries. Unfortunately, only few medicines are available for curing helminth infections; moreover, the available ones are not free of side effects and parasites develop tolerance toward them. This is why research

interests are focused on the search of natural products of anthelmintic properties and lack of toxicity. Plant triterpenoids, known to possess various biological activities, may prove to belong to this class. This article presents results of studies showing that various forms of these compounds: free aglycone, glycosides and glycoside-esters possess anthelmintic activities against nematodes, cestodes, trematodes and Monogenea.

LITERATURA

- CHOJNICKA I., JANISZOWSKA W., 2007. *Przeciwnowotworowe działanie roślinnych triterpenoidów: kwasu oleanolowego i ursolowego oraz ich pochodnych*. Kosmos 56, 335-341.
- DATTA S., MAITRA S., GAYEN P., SINHA BABU S. P., 2009. *Improved efficacy of tetracycline by acaciasides on *Dirofilaria immitis**. Parasitol Res. 105, 697-702.
- DEEPAK M., DIPANKAR G., PRASHANTH D., ASHA M. K., AMIT A., VENKATARAMAN B. V., 2002. *Tribulosin and β -sitosterol-D-glucoside, the anthelmintic principles of *Tribulus terrestris**. Phytomedicine 9, 753-756.
- DINDA B., DEDNATH S., MOHANTA B. C., HARIGAYA Y., 2010. *Naturally occurring triterpenoid saponins*. Chem. Biodivers. 10, 2327-2580.
- DOLIGALSKA M., JOŹWICKA K., KIERSNOWSKA M., MRO-CZEK A., PAĆZKOWSKI C., JANISZOWSKA W., 2011. *Triterpenoid saponins affect the function of P-glycoprotein and reduce the survival of the free - living stages of *Heligmosomoides bakeri**. Vet. Parasitol. 179, 144-151.
- DOLIGALSKA M., JOŹWICKA K., LASKOWSKA M., DONSKOW-ŁYSONIEWSKA K., PAĆZKOWSKI C., JANISZOWSKA W., 2013. *Changes in *Heligmosomoides polygyrus* glycoprotein pattern by saponins impact the BALB/c mice immune response*. Exp. Parasitol. 135, 524-531.
- DZIKA E., 2009. *Nadgromada: przywry skrzelowe - Monogenea*. [W:] *Zoologia Bezkręgowce. T. 1*. BŁASZAK C. (red.). Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 197-207.
- ENWEREM N. M., OKOGUN J. I., WAMBEBE C. O., OKORIE D. A., AKAH P. A., 2001. *Anthelmintic activity of the stem bark extracts of *Berlina grandiflora* and one of its active principles, Betulinic acid*. Phytomedicine 8, 112-114.
- FERRARI N., CATTADORI I. M., RIZZOLI A., HUDSON P. J., 2009. *Heligmosomoides polygyrus reduces infestation of *Ixodes ricinus* in free-living yellow-necked mice, *Apodemus flavicollis**. Parasitology 136, 305-316.
- GAUTHIER C., LEGAULT J., GIRARD-LALANCETTE K., MSHVILDADZE V., PICHETTE A., 2009. *Haemolytic activity, cytotoxicity and membrane cell permeabilization of semi-synthetic and natural lupane- and oleanane-type saponins*. Bioorg. Med. Chem. 17, 2002-2008.
- GHOSH M., SINHA BABU S. P., MAHATO S. B., 1993. *Antifilarial effect of two triterpenoid saponins isolated from *Acacia auriculiformis**. Ind. J. Exp. Biol. 31, 604-606.
- GNUOLA C., GUISSOU P., DUEZ P., FREDERUCH P., DUBOIS J., 2007. *Nematocidal compounds from the seeds of *Balanites aegyptiaca* isolation and structure elucidation*. Int. J. Pharmacol. 3, 280-284.
- GRYTNER-ZIĘCINA B., 2002. *Classis: Nematoda Rudolphi, 1808 - Gromada: Nicienie*. [W:] *Parazytologia i akaroentomologia medyczna*. DERYŁO A. (red.). Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 239-279.
- GUNDLACH J. L., SADZIKOWSKI A. B., 2004 *Setarioza*. [W:] *Parazytologia i parazytozy zwierząt*. Pań-

- stwowe Wydawnictwo Rolnicze i Leśne, Warszawa, 164–165.
- HUMICZEWSKA-RAJSKA M., 2002. *Classis: Trematoda Rudaphi, 1808 – Gromada: Przywry*. [W:] *Parazytologia i akaroenomologia medyczna*. DERYŁO A (red.). Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 161–200.
- KĄCZKOWSKI J., 1984. *Triterpeny*. [W:] *Biochemia roślin*. Wydawnictwo Naukowe PWN Warszawa, 122–135.
- LASISI A. A., KAREEM S., O 2011. *Evaluation of anthelmintic activity of the stem bark extract and chemical constituents of Bridelia ferruginae (Benth). Euphorbiaceae*. Afr. J. Plant Sci. 5, 469–474.
- MROCZEK A., KAPUSTA I., JANDA B., JANISZOWSKA W., 2012. *Triterpene saponin content in the roots of red beet (Beta vulgaris L.) cultivars*. J. Agric. Food Chem. 60, 12397–12402.
- NANDI B., ROY S., BHATTACHARYA S., SINHA BABU S. P., 2004. *Free radicals mediated membrane damage by the saponins acaciaside A and acaciaside B*. Phytother. Res. 18, 191–194.
- OGAWA K., 2002. *Impacts of diclidophorid monogenean infections on fisheries in Japan*. Int. J. Parasitol. 32, 373–380.
- PLAKWICZ M., JANISZOWSKA W., 2008. *Przeciwwirusowe działanie triterpenoidów roślinnych*. Kosmos 57, 351–361.
- POJMAŃSKA T., 2009. *Nadgromada: Tasiemce – Cestoda*. [W:] *Zoologia Bezkręgowce. T. 1*. BŁASZAK C. (red.). Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 208–245.
- SINHA BABU S. P., SARKAR D., GHOSH N. K., SAHA A., SUKUL N. C., BHATTACHARYA S., 1997. *Enhancement of membrane damage by saponins isolated from Acacia auriculiformis*. Jap. J. Pharmacol. 75, 451–454.
- STEAR M. J., DOLIGALSKA M., DONSKOW-SCHMELTER K., 2007. *Alternatives to anthelmintics for the control of nematodes in livestock*. Parasitology 134, 139–151.
- SZAKIEL A., RUSZKOWSKI D., JANISZOWSKA W., 2005. *Saponins in Calendula officinalis L. – structure, biosynthesis, transport and biological activity*. Phytochem. Rev. 4, 151–158.
- SZAKIEL A., RUSZKOWSKI D., GRUDNIAK A., KUREK A., WOLSKA K. I., DOLIGALSKA M., JANISZOWSKA W., 2008. *Antibacterial and antiparasitic activity of oleanolic acid and its glycosides isolated from Marigold (Calendula officinalis)*. Planta Med. 74, 1709–1715.
- WANG G.-X., HAN J., ZHAO L.-W., JIANG D.-X., LIU Y.-T., LIU X.-L., 2010a. *Anthelmintic activity of steroidal saponins from Paris polyphylla*. Phytomed. World 14, 1102–1105.
- WANG G.-X., JIANG D.-X., LI J., HAN J., LIU Y.-T., LIU X.-L., 2010b. *Anthelmintic activity of steroidal saponins from Dioscorea zingiberensis C. H. Wright against Dactylogyrus intermedius (Monogenea) in goldfish (Carassius auratus)*. Parasitol. Res. 107, 1365–1371.
- WHO/TDR, 2012. *Executive summary*. [W:] *Research priorities for helminth infections*.