

# Adiuwancyjne właściwości ziół

MAŁGORZATA POMORSKA-MÓL, KRZYSZTOF KWIT

Zakład Chorób Świń Państwowego Instytutu Weterynaryjnego – Państwowego Instytutu Badawczego,  
Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy

Pomorska-Mól M., Kwit K.  
**Adjuvant properties of herbs**

Summary

The term adjuvant is derived from the Latin word *adjuvare*, which means to help. In veterinary medicine the most popular adjuvants are aluminium hydroxide and oil adjuvants, but these chemical adjuvants may cause many adverse reactions. Saponins from various herbs are mentioned among potential adjuvants. To date, saponins with adjuvant activity have been identified, among others, in *Panax ginseng*, *Astragalus* species, *Cochinchina momordica*, *Quillaja saponaria*, *Polygala senega*, *Chenopodium quinoa*, and *Acacia concinna*. The mechanisms of immune-stimulating action of saponins have not been clearly understood. It is probable that saponins enhance cross-presentation of exogenous antigens into MHC class I pathway, thereby promoting the cellular response. Moreover, they are likely to increase the permeability of the mucosal epithelium and facilitate the entry of antigens into the bloodstream or the interaction between the mucosal-associated lymphoid tissue and antigens. Saponins induce a mixed  $Th_1/Th_2$  response, which stimulates the production of typical cytokines (INF- $\gamma$ , IL-4 or IL-10). Data presented in this article indicate clearly that saponins possess strong adjuvant properties and do not cause adverse reactions. However, a great deal of research is still needed to explain the mechanism of fitoadjuvant activity.

**Keywords:** herbs, saponins, adjuvant activity, vaccines

Termin adiuwant pochodzi od łacińskiego słowa *adjuvare*, co oznacza: pomagać, uwydatniać, polepszać (17). Adiuwantem immunologicznym określa się substancje, które podane wraz z antygenem mogą nasilać humoralną i/lub komórkową odpowiedź immunologiczną na antygen (17, 21). Ta obszerna definicja obejmuje szeroką gamę związków zarówno naturalnych, jak i syntetycznych. Pierwsze adiuwanty zostały odkryte w latach 20. ubiegłego wieku, a więc blisko 100 lat temu (2, 6, 12). Adiuwanty są używane w celu poprawy immunogenności słabo immunogennych antygenów, skrócenia czasu pojawienia się oraz/lub wydłużenia utrzymywania się odporności poszczepiennej, stymulacji odporności komórkowej oraz związanej z błonami śluzowymi, poprawy efektywności szczepionek przy stosowaniu ich w obecności przeciwciał matczynych oraz redukcji ilości użytego antygeny lub liczby dawek koniecznych do wytworzenia odporności przeciwwakacyjnej (14, 15, 17, 21). Do najczęściej używanych adiuwantów zaliczyć należy wodorotlenek glinu oraz adiuwanty olejowe. Stosowanie tych substancji nie jest jednak pozbawione działań niepożądanych. Jak wykazano, nie zawsze są one skuteczne (17). Badania porównawcze przeprowadzone zarówno na zwierzętach, jak i na ludziach wykazały, że glin jest dosyć słabym adiuwantem i indukuje głów-

nie odpowiedź immunologiczną typu  $Th_2$ , bez wpływu na odpowiedź typu  $Th_1$  (7). Odpowiedzi typu  $Th_1$  towarzyszy wytwarzanie INF- $\gamma$  oraz IL-2, natomiast w odpowiedzi typu  $Th_2$  wytwarzane są m.in. IL-4, IL-10 i IL-13. Do wad adiuwantów olejowych należy zaliczyć niewątpliwie wywoływanie silnego odczynu miejscowego w miejscu iniekcji, niebezpieczeństwo martwicy tkanek, powstawanie ziarniaków i jałowych ropni (1). W związku z powyższym wciąż trwają poszukiwania nowych związków o silnych właściwościach adiuwancyjnych, pozbawionych jednocześnie negatywnego wpływu na organizm. Badania z tego zakresu są prowadzone w wielu ośrodkach naukowych na całym świecie (13, 17, 22-25).

## Fitoadiuwanty – adiuwanty pochodzenia roślinnego

Wśród potencjalnych adiuwantów wymieniane są między innymi substancje pochodzenia roślinnego (fitoadiuwanty), które w ostatnich latach cieszą się szczególnym zainteresowaniem badaczy (13, 17, 22-25). Głównymi składnikami ziół, którym przypisuje się właściwości adiuwancyjne, są saponiny (17, 21, 23).

Saponiny stanowią zróżnicowaną pod względem chemicznym grupę glikozydów sterolowych i trójterpenowych (11). Zidentyfikowano je w roślinach dzikich i hodowlanych, niższych zwierzętach morskich

oraz bakteriach (11). Niektóre z saponin już znalazły zastosowanie jako adiuwanty w komercyjnych szczepionkach weterynaryjnych (21). Ponadto, szereg innych związków zawartych w roślinach jest intensywnie badanych pod kątem ich potencjalnego zastosowania w przyszłości (11).

Saponiny o właściwościach adiuwancyjnych zidentyfikowano dotychczas w wielu roślinach, wśród których należy wymienić zwłaszcza te od lat stosowane w tradycyjnej medycynie chińskiej, jak: żeńszeń prawdziwy (*Panax ginseng*), różne gatunki traganka (*Astragalus species*), *Cochinchina momordica*, ponadto kwilalię właściwą (*Quillaja saponaria*), krzyżownicę wirginijską (*Polygala senega*), komosę ryżową (*Cheopodium quinoa*), akację karłowatą (*Acacia concinna*) i inne (5, 11, 13, 23, 26).

Dokładny mechanizm działania adiuwancyjnego saponin nie został jeszcze do końca poznany. Najprawdopodobniej związki te ułatwiają wniknięcie antygeny do cytozolu i następnie jego prezentację poprzez cząsteczki MHC I klasy, pobudzając w ten sposób odpowiedź komórkową. Saponiny indukują mieszaną odpowiedź immunologiczną ( $Th_1/Th_2$ ), co przejawia się stymulacją produkcji zarówno  $IFN-\gamma$ , jak i IL-4 lub IL-10. Ponadto prawdopodobnie zwiększają przepuszczalność nabłonka błony śluzowej, co umożliwia szybsze wnikanie antygenów do krążenia ogólnego lub skuteczniejsze oddziaływanie z tkanką limfatyczną związaną z błonami śluzowymi (mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) (5).

### Przegląd wybranych roślin o właściwościach adiuwancyjnych

Kora kwilaji właściwej (*Quillaja saponaria*), drzewa rosnącego w Ameryce Południowej, zawiera w swoim składzie substancję o potwierdzonym działaniu adiuwancyjnym, tzw. Quil A, która od lat stosowana jest w szczepionkach weterynaryjnych (21). Aby obniżyć toksyczność saponin zawartych w kwilajii, opracowano specjalny system nośnikowy tzw. immunostymulujące kompleksy (immunostimulating complex, ISCOM) (21). W skład takiego kompleksu, oprócz saponiny Quil A, wchodzi lipidowa cząsteczka, składająca się z cholesterolu i fosfolipidów. Co istotne, w kompleksie tym saponina jest połączona z cholesterolem, co uniemożliwia jej bezpośrednie oddziaływanie na błony komórkowe, a tym samym hamuje działanie hemolityczne saponiny (21). Kompleksy ISCOM ułatwiają wychwytywanie antygeny, a także wpływają korzystnie na jego prezentację w narządach limfatycznych. Jak wykazały badania, kluczem do stymulacji odpowiedzi immunologicznej przez ISCOM wydaje się silna stymulacja komórek prezentujących antygen (APC) do produkcji IL-12, aczkolwiek związek ten powodował także wzrost produkcji IL-1 oraz  $IFN-\gamma$  (21). ISCOM zwiększa także liczbę cząsteczek MHC klasy II na powierzchni błony komórkowej APC, w sposób zależny od dawki antygeny (3). Kompleks

ten znalazł praktyczne zastosowanie np. w szczepionkach przeciwko grypie koni (21).

Oczyszczona przy pomocy technik chromatograficznych frakcja saponinowa, zwana QS21, cechuje się silniejszą aktywnością adiuwancyjną przy obniżonej toksyczności (3, 23). Pierwotnie przydatność tego związku testowano w odniesieniu do szczepionek przeciw rakowym (czerniak, rak piersi, rak prostaty), a następnie także w odniesieniu do szczepionek przeciwko chorobom zakaźnym (AIDS, grypa, opryszczka, malaria oraz wirusowe zapalenie wątroby typu B) (23).

Podobne właściwości jak Quil A wykazują także saponiny znajdujące się w korzeniach krzyżownicy wirginijskiej. Frakcje PS-1 i PS-2 podane jednocześnie z antygenem stymulują wytwarzanie przeciwciał, a profil wydzielanych cytokin odpowiada odpowiedzi typu  $Th_1$  (4, 24).

Żeńszeń prawdziwy (*Panax ginseng*) także zawiera w swoim składzie saponiny, którym przypisywane są właściwości adiuwancyjne (23). Wykazano, że ekstrakt z żeńszenu powodował nasilenie proliferacji limfocytów T, stymulację makrofagów do produkcji szeregu cytokin (m.in. IL-1 $\beta$ , IL-12,  $TNF\alpha$ ), nasilenie aktywności fagocytarnej makrofagów i neutrofilii, aktywność komórek NK (8, 20, 29). Wykazano ponadto, że saponiny znajdujące się w żeńszenu stymulują odpowiedź swoistą przeciwko podanemu równocześnie antygenowi (8, 19, 23).

Riviera i wsp. (19) w badaniach przeprowadzonych na świniach wykazali, że ekstrakt z żeńszenu używany łącznie ze szczepionką przeciwko różycy świń oraz przeciwko zakażeniom parwowirusowym powodował statystycznie istotny wzrost miana przeciwciał, pozostając bez wpływu na bezpieczeństwo stosowania szczepionek. Ponadto szczepionki z dodatkiem ekstraktu żeńszenu powodowały powstawanie przeciwciał głównie klasy IgG<sub>2</sub>, natomiast podane bez dodatku ekstraktu żeńszenu stymulowały powstawanie przeciwciał głównie klasy IgG<sub>1</sub>. W badaniach tych wykazano także istnienie synergizmu pomiędzy adiuwantem w postaci wodorotlenku glinu a ekstraktem z żeńszenu. Synergię pomiędzy saponinami zawartymi w żeńszenu a wodorotlenkiem glinu, w odniesieniu do stymulacji produkcji  $IFN-\gamma$  i IL-5 oraz odpowiedzi humoralnej, potwierdzili także w badaniach prowadzonych na myszach BALB/c badacze z Chin (25). Ostatnie badania wskazują na synergizm pomiędzy saponinami żeńszenu i adiuwantem olejowym (22).

Kong i wsp. (9) w badaniach przeprowadzonych na kurach wykazali, że ekstrakt z żeńszenu wpływał korzystnie na humoralną i komórkową odpowiedź immunologiczną po szczepieniu ptaków przeciwko chorobie Newcastle.

Traganek chiński (*Astragalus membranaceus*) to roślina pochodząca z północnych Chin. Do substancji uważanych za główne farmakologicznie aktywne składniki traganka zaliczane są saponiny i polisacharydy (23). Większość saponin o właściwościach im-

munomodulacyjnych zlokalizowana jest w korzeniu rośliny. Są to astragalozyny I-X, astragalozyny I-IV oraz sojsaponina I (27). Adiuwancyjne działania saponin zawartych w traganku potwierdzono w badaniach na kurach po ich szczepieniu przeciwko chorobie Newcastle (9). Większość danych dotyczących immunomodulacyjnych właściwości substancji zawartych w traganku wskazuje na ich wpływ na mechanizmy odporności nieswoistej. Wykazano, że saponiny zawarte w tej roślinie wzmagają fagocytarną aktywność makrofagów, aktywność komórek NK oraz proliferację limfocytów T (18). Potwierdzono także dodatni wpływ saponin traganka na sekrecję IL-6 i TNF przez makrofagi (28).

Komosa ryżowa (*Chenopodium quinoa*) jest kolejną rośliną zawierającą saponiny o właściwościach adiuwancyjnych. Szczególnie wysoką ich koncentrację stwierdzono w nasionach tej rośliny (5). Badania nad immunomodulacyjnym oraz adiuwancyjnym działaniem saponin zawartych w tej roślinie prowadzone były przez zespół Estrada i wsp. (5). Ekstrakt wodny użyty w doświadczeniu został przygotowany z łupin ziaren komosy pozyskanych z roślin hodowanych na terenie Kanady. W celu oceny adiuwancyjnych właściwości saponin komosy ekstrakt został podany myszom BALB/c wraz z toksyną cholery (CTX) lub albuminą jaja kurzego (OVA). Myszy były immunizowane dożołądkowo (IG) oraz donosowo (IN). Immunizacja była prowadzona dwukrotnie dla każdego antygeny, w odstępach 14-dniowych. Wyniki badań wskazują, że saponiny zawarte w wodnym ekstrakcie z łupin nasion komosy ryżowej wzmagają zarówno ogólną odpowiedź immunologiczną, jak i tę związaną z błonami śluzowymi, zarówno po podaniu IG, jak i IN. Wzmoczona odpowiedź dotyczyła obu podanych antygenów. Silniejsza odpowiedź humoralna dotyczyła jedynie przeciwciał podklasy IgG<sub>1</sub>. Ta podklasa przeciwciał jest powiązana z aktywacją limfocytów Th, subpopulacji Th<sub>2</sub>, których aktywność stymuluje także produkcję przeciwciał klasy IgA w obrębie błon śluzowych (10). W badaniach wykazano, że saponiny komosy nasilają produkcję antygenowo-swoistych przeciwciał nawet po użyciu niskich dawek CTX oraz OVA. Ten ostatni antygen cechuje się słabą immunogennością po podaniu na błony śluzowe. Warte podkreślenia jest to, że saponiny wywierały swoje działanie adiuwancyjne, nie powodując jednocześnie jakichkolwiek działań niepożądanych. Najbardziej prawdopodobnym mechanizmem adiuwancyjnego działania saponin komosy jest wpływ na przepuszczalność nabłonka błony śluzowej, co umożliwia bardziej efektywne wnikanie antygenów do krążenia ogólnego lub skuteczniejsze oddziaływanie z MALT. Potwierdzenie lub wykluczenie tej hipotezy jest jednak przy obecnym stanie wiedzy niemożliwe.

Atraktylod wielkogłówny (*Atractylodis macrocephala*) należy do rodziny astrowatych. Surowcem wykorzystywanym w celach leczniczych jest kłącze

*Rhizoma Atractylodis macrocephalae* (RAM) (13). Największe ilości atraktylodu wielkogłównego można spotkać na terenach chińskiej prowincji Zhejiang. Roślina ta jest używana w tradycyjnej medycynie chińskiej od co najmniej 2000 lat (13, 16).

W badaniach przeprowadzonych na myszach ICR wykazano adiuwancyjne właściwości wodnego ekstraktu z RAM (13). Myszy doświadczalne otrzymywały doustnie badany preparat i jednocześnie były zaszczipione przeciwko pryszczycy. Szczepionkę podawano podskórnie, dwukrotnie w odstępach 2 tygodni. Myszy doświadczalne otrzymywały roztwór PBS zawierający różne ilości RAM przez 4 dni przed immunizacją. Całkowita dawka RAM wynosiła od 0 (kontrola) przez 2,6; 5,2 i 10,4 do 20,8 g/kg m.c. W badaniach wykazano adiuwancyjne działanie dwóch najwyższych stosowanych dawek RAM zarówno w odniesieniu do odpowiedzi humoralnej, jak i komórkowej. U myszy otrzymujących RAM w dawkach od 10,4 g/kg m.c. obserwowano istotnie wyższy poziom przeciwciał wszystkich podklas IgG. Statystycznie istotną różnicę obserwowano także w odniesieniu do odpowiedzi komórkowej. Indeks proliferacji splenocytów po ekspozycji na ConA i LPS oraz produkcja IL-5 i IFN- $\gamma$  były wyższe po zastosowaniu RAM (13). Przeprowadzone badania mają niewątpliwie charakter pilotażowy, aczkolwiek wskazują na potencjalną możliwość zastosowania RAM jako fitoadiuwantu.

Akacja karłowata (*Acacia concinna*) jest rośliną o właściwościach leczniczych spotykaną w rejonie południowo-wschodniej Azji, szczególnie na terenie Indii (11). Właściwości immunomodulacyjne oraz adiuwancyjne są przypisywane saponinom znajdującym się w metanolowym ekstrakcie ze strąków akacji karłowatej (MES) (11).

W badaniach przeprowadzonych przez zespół Kulkhetpitakwong i wsp. (11) wykazano właściwości immunomodulacyjne MES w odniesieniu do odpowiedzi humoralnej i komórkowej oraz potwierdzono jego działanie adiuwancyjne. Badania zostały przeprowadzone na myszach BALB/c po zastosowaniu OVO jako antygeny. Wyniki badań proliferacji splenocytów wykazały statystycznie istotny wzrost indeksu proliferacji po ekspozycji na MES w porównaniu do splenocytów stymulowanych saponinami wyekstrahowanymi z kwilaji, o udowodnionym działaniu adiuwancyjnym (3, 21). Wykazano także adiuwancyjne działanie MES w odniesieniu do swoistej odpowiedzi humoralnej. Poziom przeciwciał swoistych do OVO, należących do podklas IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2a</sub> oraz IgG<sub>2b</sub> był statystycznie istotnie wyższy po zastosowaniu MES, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej jedynie antygen. Powyższe wyniki mogą sugerować wpływ badanego ekstraktu zarówno na limfocyty pomocnicze Th<sub>1</sub>, jak i Th<sub>2</sub>. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują ponadto, że saponiny zawarte w MES aktywują odpowiedź immunologiczną związaną z limfocytami T. Autorzy badań konkludują, że MES w dawce 40  $\mu$ g

może być używany jako adiuwant, wspomagający odpowiedź poszczepienną (11).

Przedstawione dane literaturowe wskazują jednoznacznie, że związki zawarte w wielu roślinach posiadają zdolność do stymulacji układu immunologicznego. Wiele z nich cechuje się także silnymi właściwościami adiuwancyjnym przy braku działań niepożądanych. W obecnej chwili problemem jest niewątpliwie standaryzacja produktów pochodzenia roślinnego co do zawartości i aktywności zawartych w nich substancji czynnych. Konieczne są także dalsze badania zmierzające do wyjaśnienia mechanizmu działania fitoadiuwantów.

## Piśmiennictwo

1. *Aucouturier J., Ascarateil S., Dupuis L.*: The use of oil adjuvants in therapeutic vaccines. *Vaccine* 2006, 24, 44-45.
2. *Cox J. C., Coulter A. R.*: Adjuvants – a classification and review of their modes of action. *Vaccine* 1997, 15, 246-256.
3. *Cox J. C., Sjolander A., Barr I. G.*: ISCOMs and others saponin based adjuvants. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 1998, 32, 247-271.
4. *Estrada A., Karselis G. S., Laarveld B., Barl B.*: Isolation and evaluation of immunological adjuvant activities of saponins from polygala senega L. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 2000, 23, 27-43.
5. *Estrada A., Li B., Laarveld B.*: Adjuvant action of Chenopodium quinoa saponins on the induction of antibody responses to intragastric and intranasal administered antigens in mice. *Com. Immun. Microbiol. Infect. Dis.* 1998, 21, 225-236.
6. *Glenny A. T., Pope C. G., Waddington H., Wallace U.*: Immunological notes XVII-XXIV. *J. Pathol. Bacteriol.* 1926, 29, 31-40.
7. *Gupta R. K.*: Aluminium compounds as a vaccine adjuvants. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 1998, 32, 155-172.
8. *Jie Y. H., Cammisuli S., Baggolini M.*: Immunomodulatory effects of Panax Ginseng C.A. Meyer in the mouse. *Agents Actions* 1984, 15, 386-391.
9. *Kong X., Hu Y., Rui R., Wang D., Li X.*: Effects of Chinese herbal medicine ingredients on peripheral lymphocyte proliferation and serum antibody titer after vaccination in chickens. *Int. Immunopharmacol.* 2004, 4, 975-982.
10. *Kramer D. R., Sutherland R. M., Bao S., Husband A. J.*: Cytokine Mediated effects in mucosal immunity. *Immunol. Cell Biol.* 1995, 73, 389-396.
11. *Kukhetpitakwong R., Hahnvajanawong C., Homchampa P., Leelavatcharamas V., Satra J., Khunkitti W.*: Immunological adjuvant activities of saponin extracts from the pods of *Acacia concinna*. *Internat. Immunopharmacol.* 2006, 6, 1729-1735.
12. *Lewis P. A., Loomis D.*: Allergic irritability. The formation of anti-sheep hemolytic amboceptor in the normal and tuberculous guinea pig. *J. Exp. Med.* 1924, 40, 503-515.
13. *Li R., Sakwiwatkul K., Yutao L., Hu S.*: Enhancement of the immune responses to vaccination against foot-and-mouth disease in mice by oral administration of an extract made from *Rhizoma Atractylodis Macrocephalae* (RAM). *Vaccine* 2009, 27, 2094-2098.
14. *Markowska-Daniel I.*: Stymulacja odpowiedzi immunologicznej przy pomocy naturalnych i chemicznych immunostymulatorów w terapii i profilaktyce. *Medycyna Wet.* 1991, 47, 306-310.
15. *Markowska-Daniel I., Pejsak Z., Furowicz A., Czernomysy-Furowicz D., Szmigielski S., Jeljaszewicz J., Pulverer G.*: Prophylactic and therapeutic application of *Propionibacterium avidum* KP-40 in swine and calves with acute Enzootic Bronchopneumonia. *Dt. Tierarztl. Wschr.* 1991, 10, 384-387.
16. *Newman D. J., Cragg G. M., Snader K. M.*: The influence of natural products upon drug discovery. *Nat. Prod. Rep.* 2000, 17, 215-234.
17. *Rajput Z. I., Hu S., Xiao Ch., Arijio A. G.*: Adjuvant effects of saponins on Animals immune responses. *J. Zhejiang Univ. Sci. B* 2007, 8, 153-161.
18. *Rios J. L., Waterman P. G.*: A review of the pharmacology and toxicology of *Astragalus*. *Phytother. Res.* 1997, 11, 411-418.
19. *Riviera E., Daggfeldt A., Hu S.*: Ginseng extract in aluminium hydroxide adjuvanted vaccines improves the antibody response of pigs to porcine parvovirus and *Erysipelothrix rhusiopathiae*. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2003, 91, 19-27.
20. *Scaglione F., Cattaneo G., Alessandria M., Cogo R.*: Efficacy and safety of the standardised Ginseng extract G115 for potentiating vaccination against the influenza syndrome and protection against the common cold [corrected]. *Drugs Exp. Clin. Res.* 1996, 22, 65-72.
21. *Singh M., O'Hagan D. T.*: Invited review recent advances in veterinary vaccine adjuvants. *Int. J. Parasitol.* 2003, 33, 469-478.
22. *Song X., Bao S., Wu L., Hu S.*: Ginseng stem-leaf saponins (GSLs) and mineral oil act synergistically to enhance the immune responses to vaccination against foot-and-mouth disease in mice. *Vaccine* 2009, 27, 51-55.
23. *Song X., Hu S.*: Adjuvant activities of saponins from traditional Chinese medicinal herbs. *Vaccine* 2009, 27, 4883-4890.
24. *Sun H. X., Xie Y., Ye Y. P.*: Review advances in saponin-based adjuvants. *Vaccine* 2009, 27, 1787-1796.
25. *Sun J., Song X., Hu S.*: Ginsenoside Rg1 and aluminum hydroxide synergistically promote immune responses to ovalbumin in BALB/c mice. *Clin. Vaccine Immunol.* 2008, 15, 303-307.
26. *Wiseman N.*: Traditional Chinese medicine: a brief outline. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 2002, 42, 445-455.
27. *Yesilada E., Bedir E., Calys I., Takaishi Y., Ohmoto Y.*: Effects of triterpene saponins from *Astragalus* species on in vitro cytokine release. *J. Ethnopharmacol.* 2005, 96, 71-77.
28. *Yoshida Y., Wang M. Q., Liu J. N., Shan B. E., Yamashita U.*: Immunomodulating activity of Chinese medicinal herbs and *Oldenlandia diffusa* in particular. *Int. J. Immunopharmacol.* 1997, 19, 359-370.
29. *Yun Y. S., Moon H. S., Oh Y. R., Jo S. K., Kim Y. J., Yun T. K.*: Effect of red ginseng on natural killer cell activity in mice with lung adenoma induced by urethan and benzo(a)pyrene. *Cancer Detect. Prev. Suppl.* 1987, 1, 301-309.

Adres autora: dr Małgorzata Pomorska-Mól, Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy; e-mail: mpomorska@piwet.pulawy.pl