

5

Грибы в традиционной и современной медицине



Лекарственные грибы в современном мире

Фунготерапия — наука о лечении грибами — зародилась *около 5000 лет назад* и сохраняется в современном мире. *Медицинское и пищевое* применение грибов могут *сочетаться*, один и тот же вид применяют и как пищевой, и как лекарственный.

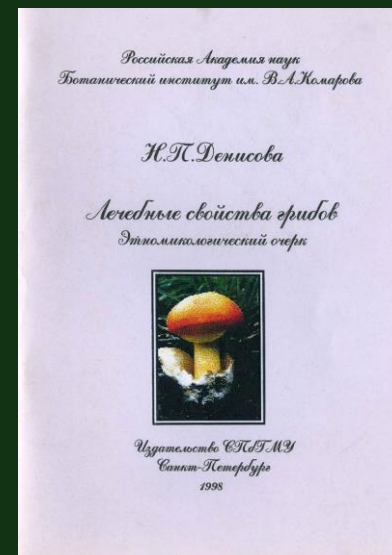
В *древности* существовала тенденция воспринимать грибы как *панацею*. Некоторые виды применялись в медицине благодаря своим внешним признакам (*магия подобия*), а не наличию действующих веществ.

Современная информация из научно-популярных книг очень *обильна*, но далеко не всегда *достоверна*, а местами просто вредоносна.

Лекарственные грибы в современном мире: ИСТОЧНИКИ



*Сысуев В.А. (ред.) 2009.
Лекарственные грибы в
традиционной китайской
медицине и современных
биотехнологиях*



*Денисова Н.П. 1998.
Лечебные свойства грибов:
Этномикологический очерк*

Лекарственные грибы в современном мире: ИСТОЧНИКИ

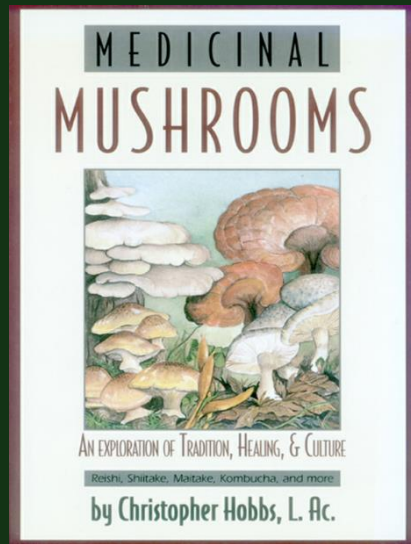


*Вишневский М.В. 2014.
Лекарственные грибы.
Большая энциклопедия*

*Булах Е.М. 2001. Грибы-
источник жизненной силы*

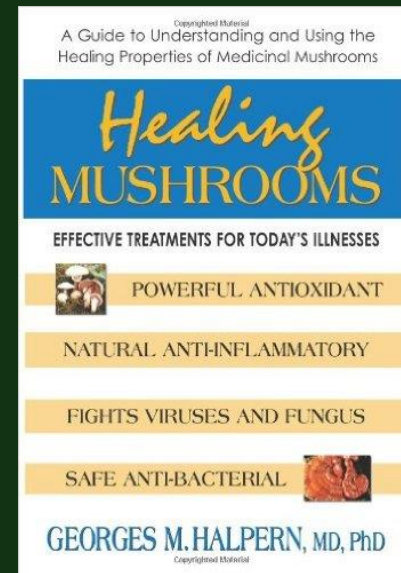


Лекарственные грибы в современном мире: ИСТОЧНИКИ



Hobbs C. 2002. Medicinal Mushrooms: An Exploration of Tradition, Healing, & Culture (Herbs and Health Series)

Halpern G.M. 2007. Healing Mushrooms: Effective Treatments for Today's Illnesses



Грибная медицина в древности: магия подобия

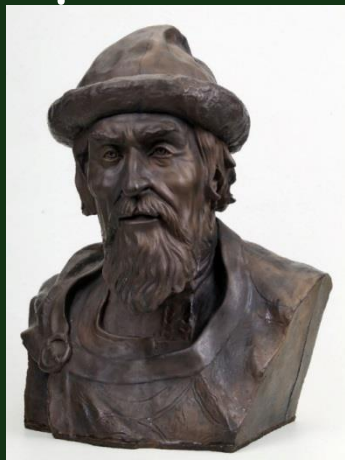


Auricularia auricula, иудино ухо, древесные уши: пытались применять для лечения отитов и прочих ушных болезней. Сейчас применяется в медицине как общеукрепляющее и противотромбическое средство.



Phallus, веселка (слева) и ***Mutinus*** (справа): считались афродизиаком и средством от женского бесплодия. Сейчас применяют для лечения заболеваний суставов.

Грибная медицина в древности: магия подобия (?)



Ярослав Мудрый (978 – 1054) – великий князь киевский, составитель свода законов русского права «Русская правда», вылечил «губами» опухоль губы.

Неизвестно, какой именно гриб имелся в виду, и какого типа была опухоль, наиболее вероятные «кандидаты» – чага и белый гриб, чьи лекарственные свойства подтверждены наукой.



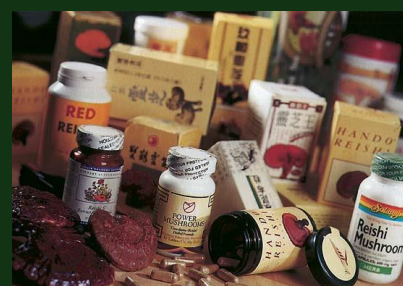
*Чага,
Inonotus
obliquus*



*Белый гриб,
Boletus edulis*

Грибная медицина: «за» и «против»

- + *Давние традиции* эффективного применения грибов для лечения разными народами.
- + *Наличие биохимических данных и медицинских тестов*, подтверждающих медицинский потенциал ряда видов.
- *Нередкое отсутствие подтверждения* лекарственного эффекта научными исследованиями (в т.ч., различия между природными и культивируемыми формами одного и того же вида), а также недолгая сохранность медицинской активности у полученного в природе сырья.
- *Мода на «естественность»* породила *шарлатанство*.



Are mushrooms medicinal?

FUNGAL BIOLOGY 120 (2016) 449–453

Nicholas P. MONEY*

Western Program and Department of Biology, Miami University, Oxford, OH 45056, USA

Грибная медицина: мнение скептика

- Потребители должны критически оценивать заявления фирм — производителей грибных препаратов.
- Необходимы контролируемые медицинские эксперименты.
- Многие базидиомицеты токсичны, что, с одной стороны, позволяет предполагать биологическую активность, с другой — создает риск.
- Подходы к терапии на Востоке и на Западе очень различны.
- Инъекции подопытным животным не то же самое, что употребление чая с экстрактом гриба.
- *Лентинан* — не проходил клинических испытаний, кроме добавки при химиотерапии; *линъ-чжи*: ряд исследователей не обнаружил положительного эффекта при лечении рака и болезней сердца.

Are mushrooms medicinal?

FUNGAL BIOLOGY 120 (2016) 449–453

Nicholas P. MONEY*

Western Program and Department of Biology, Miami University, Oxford, OH 45056, USA

Грибная медицина: мнение скептика

- *Чага, гриб-баран*: отсутствуют клинические испытания, демонстрирующие безопасность и эффективность в терапии или профилактике рака, диабета, сердечно-сосудистых заболеваний.
- *Кордицепс*: отсутствуют научные доказательства целебности (?)

Однако:

- Биологическую активность грибов необходимо изучать далее.
- Большинство видов макромицетов не изучено в этом отношении, они могут быть аналогичны «прославленным» видам.
- Имеется ряд поколений действенных грибных антибиотиков.
- Не следует верить рекламе и стоит помнить о подделках.

Лекарственные свойства грибов: обзор

В *традиционной медицине* различных стран широко применяется *свыше 100 видов* грибов, в основном *макромицетов* (Hobbs, 1986).

В настоящее время показаны *следующие типы воздействия и перспективы использования грибов:*

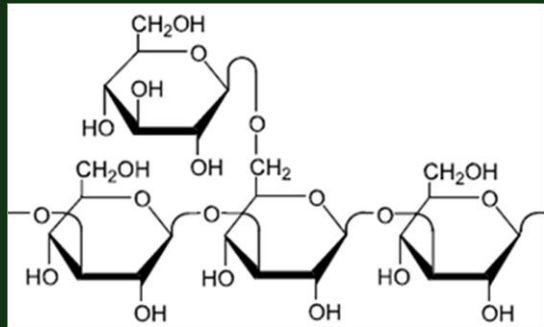
- иммуномодуляторная активность;
- противовоспалительная активность;
- противоопухолевая активность;
- противовирусная активность (в т.ч., против ВИЧ);
- антибиотическая активность в отношении грибов, бактерий, простейших;
- тонизирующее действие;
- в лечении синдрома Альцгеймера;
- биодобавки – антиоксиданты и провитамины (De Silva et al., 2013).

В лекарственные свойства грибов вносят вклад как **высокомолекулярные** химические соединения (полисахариды, белки, липиды), так и **низкомолекулярные** (терпеноиды, поликетиды, алкалоиды и промежуточные соединения белкового синтеза). Это вещества как **первичного** (базового), как и **вторичного** (не связанного с ростом, развитием и размножением) метаболизма.

Базидиальные макромицеты могут иметь применение как тонизирующие, иммуномодулирующие и противораковые средства, а также противовирусные и антимикробные, но действующее начало известно далеко не всегда.

Микромицеты из **аскомицетов** — признанные продуценты **антибиотиков**, подавляющие развитие Грам-отрицательных и Грам-положительных бактерий, но сейчас **базидиальные** грибы рассматриваются как их потенциальная замена.

Макромицеты в медицине: действующее начало



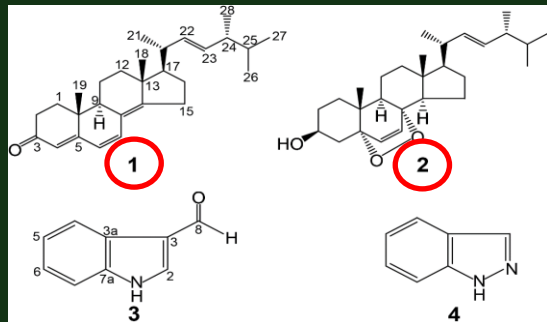
схизофиллан



Schizophyllum commune - *щелелистник*

В современной медицине в основном используются *структурные полисахариды* грибов, содержащиеся в клеточной стенке. Это различные гликаны, преимущественно, *бета-глюканы*, а также гликопротеины, действующие на *иммунный ответ* человека и *подавляющие* (косвенно или напрямую) *рост и развитие раковых клеток*, влияя на апоптоз и генную экспрессию.

Макромицеты в медицине: действующее начало



Кроме того, могут использоваться *терпеноидные* соединения (класс углеводородов — продуктов биосинтеза общей формулы $(C_5H_8)_n$, с углеродным скелетом, формально являющихся производным изопрена $CH_2=C(CH_3)-CH=CH_2$), *ингибирующие рост опухолей*.



Volvariella bombycina,
соломенный гриб,
культивируется в Юго-Восточной
Азии также как съедобный

(Guang-Hua et al., 2009)

Макромицеты в медицине: противораковая активность

Обусловлена в основном *структурными полисахаридами*, достоверно выявлена и изучена у 28 видов грибов, в основном базидиальных (Zhang et al., 2007). Активностью обладают также пептиды и другие соединения. Gregory, 1966: активные соединения известны из плодовых тел более 200 видов и из 7000 образцов культуральной жидкости при погруженном культивировании.

Основные пути действия:

- *усиление иммунного ответа* организма (преимущественный тип влияния бета-глюканов);
- *прямое воздействие* на раковые клетки (встречается редко) (De Silva et al., 2012).

Наиболее перспективны: Schizophyllum commune, Lentinula edodes, Ganoderma lucidum, Grifola frondosa, Trametes versicolor.

Макромицеты в медицине: противораковая активность

Демонстрация эффекта:

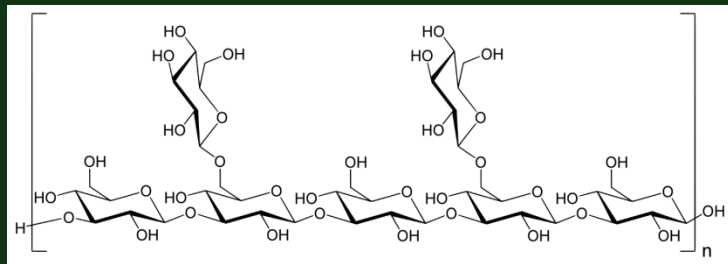
1. предотвращение канцерогенеза (у сельских жителей Японии, постоянно употреблявших в пищу зимний гриб, *Flammulina velutipes* (1, 2), как и у бразильцев, питавшихся *Agaricus blazei* (3), смертность от рака была на 40% ниже, чем в среднем у населения региона, впоследствии подтверждено опытами с индуцированием рака у мышей);



Макромицеты в медицине: противораковая активность

2. усиление иммунного ответа (ингибирование роста опухоли);
3. прямая активность, вызывающая апоптоз раковых клеток (в целом влияние на культуру клеток *in vitro* имеет неясные механизмы, но в некоторых случаях показано влияние в виде остановки клеточного цикла и стимуляции апоптоза, в том числе, на уровне генной экспрессии).

Лентинан — глюкан, используемый с 1985 г. в Японии в терапии рака желудка. **Лентинекс** — пищевая добавка.



лентинан



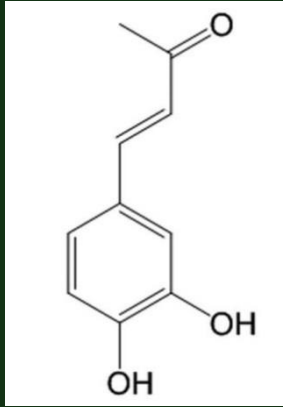
Lentinula edodes - шиитаке

Макромицеты в медицине: чага, *Inonotus obliquus*

Гриб развивается на живых и становится заметен на отмерших стволах березы, формируя стерильные образования в виде наростов — *чагу*. Досконально изучены медицинские свойства. Первые свидетельства медицинского применения восходят к XVI — XVII вв. (Россия, Польша, северная Европа). Водная вытяжка использовалась для лечения расстройства желудка, туберкулеза, болезней сердца и печени. Из чаги выделено свыше 200 активных соединений (Rogers, 2011), это углеводы, жиры, полифенолы и терпены.

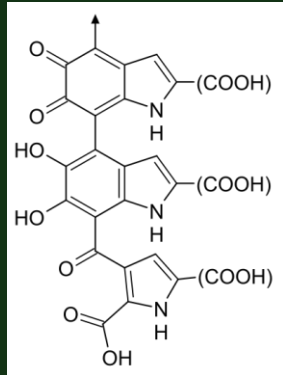


Макромицеты в медицине: чага, *Inonotus obliquus*



DBL – 3,4-дигидроксибензальацетон

Предотвращение роста, развития и распространения раковых клеток – индукция апоптоза, нарушенного при раковых заболеваниях. DBL – 3,4-дигидроксибензальацетон – полифенол, способствующий апоптозу и подавляющий экспрессию генов, участвующих в канцерогенезе. Показана также роль в предотвращении болезни Паркинсона.



Меланин

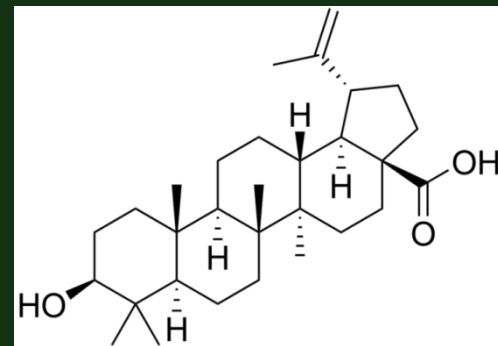
Антиоксидантное действие. Лечение заболеваний пищеварительной системы.

Макромицеты в медицине: чага, *Inonotus obliquus*

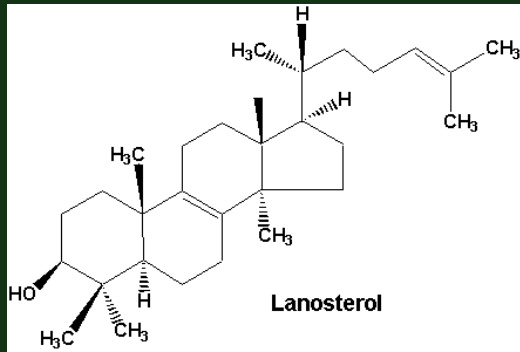


Бетулиновая кислота (3 β -гидрокси-20(29)-лупаен-28-овая кислота)- природный пентациклический тритерпеноид. Содержится в коре некоторых видов растений, главным образом *березы пушистой*, обладает антимикробной, противовоспалительной, противоопухолевой и анти-ВИЧ- активностью.

В культивируемых штаммах чаги отсутствует.



Макромицеты в медицине: чага, *Inonotus obliquus*



Ланостерин обуславливает антиоксидантные, противораковые и иммуномодулирующие свойства, но его содержание в культивируемой чаге всего **3,6%** по сравнению с **45,4 %** в природной.

Антидиабетическое действие – путем снижения уровня глюкозы в крови. Ингибируя ферменты альфа-глюкозидазу и альфа-амилазу, чага задерживает всасывание глюкозы в пищеварительном тракте.

Чага – воистину подарок для людей, она создает здоровье и помогает его поддерживать (Haines, 2013)

Макромицеты в медицине: чага, *Inonotus obliquus*



Препарат из чаги **Бефунгин** применяется в качестве симптоматического средства при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит с усиленным выделением желудочного сока, язвенная болезнь желудка и т.п.), а также нашел широкое применение при онкологических заболеваниях.

Однако, лекарственное действие чаги существенно ограничено временем (около 6 мес. с момента сбора), кроме того, показано избирательное накопление грибом радионуклидов (Иванов, 2012), что нетипично для ксилотрофных грибов.

Макромицеты в медицине: лакированный трутовик (*Ganoderma lucidum* и близкие виды)



Слева направо: *G. lucidum* (европейский вид, встречается в Китае, *G. sinense* и *G. sichuanense* (Юго-Восточная Азия, известны под множеством местных названий, наряду с дикорастущими видами имеются искусственно созданные «сорта»).



*Китайский
монах
созерцает линь-
чжи.*

Изображение
времен династии
Цин, ок. 1600 г.

*Монах с
корзиной линь
чжи (Китай,
XVIII в.)*



Линь-чжи (кит.) — «трава бессмертия», символизирует процветание, долголетие и даже бессмертие. В Японии носит название *маннэн-такэ* (гриб возрастом в 10000 лет) или *рей-ши* (божественный гриб). В Китае о его сверхъестественной природе впервые было упомянуто во II в. до н.э. По легенде, гриб появился во дворце императора У, где от недостатка света вырос в форме «оленьих рогов».

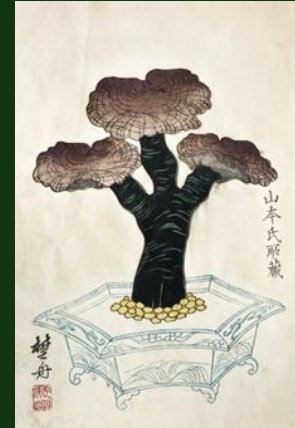
Издrevле считалось, что цвет гриба коррелирует с его вкусом и целебным действием:

- красный (горький) – улучшает память и лечит внутренние органы;
- синий (кислый) – улучшает зрение и работу печени;
- белый (острый) – защищает почки;
- желтый (сладкий) – улучшает работу селезенки;
- черный (соленый) – улучшает работу легких;
- пурпурный (сладкий) – улучшает глазное дно и цвет лица.

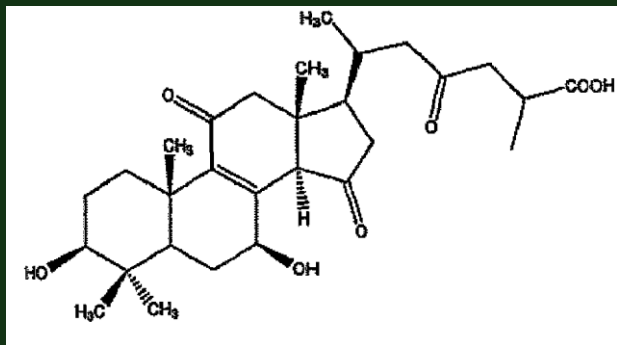


Макромицеты в медицине: лакированный трутовик (*Ganoderma lucidum* и близкие виды)

В народной медицине используется *не менее 4000 лет* (Rai et al., 2015), первые научные упоминания — *несколько веков назад* («Компендиум лекарственных веществ» Ли Шичжэня, 1578 г.). Гриб используют в виде экстракта, для заваривания в чай, в виде сиропа, порошка, делают конфеты и различные напитки. Исследования не подтвердили чудодейственность, но показаны *снижение уровня холестерина, очищение крови и противоопухолевая, противовирусная и антимикробная активности.*

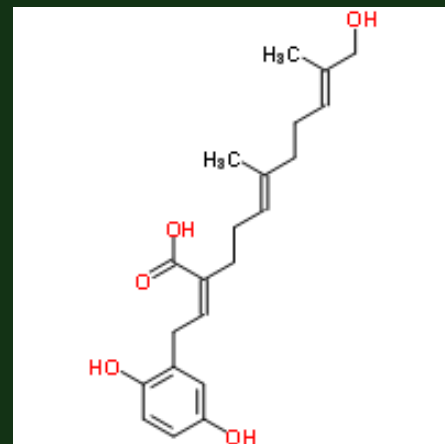


Основные группы действующих веществ – *тритерпены* и *полисахариды*, в общем выделено около 400 биологически активных соединений (Rai et al., 2015).



Ганодеровая к-та В – одно из тритерпеновых соединений, уникальных для *Ganoderma*, эффективных в борьбе с ВИЧ-инфекцией и в терапии онкологических заболеваний

Ганомицин А – гидрохинон, ингибирующий рост многих Грам-положительных бактерий, в т.ч., стафилококков



Медицинское применение *Ganoderma* (по Ahmad, 2019)

Активные тритерпены	Биологическая активность
Ганодеровые кислоты A, B, C, D	Антиоксидант
Ганодеровые к-ты F, K, B, D, A, DM	Противораковая
Ганодеровые к-ты α , β , C ₁ , H, G, B	Анти-ВИЧ
Ганодеровые к-ты G, A, F, DM	Противовоспалительная
Ганодеровые к-ты U, V, W, X, Y	Цитотоксины (клетки гепатомы)
Ганодеровые к-ты Y, F, H, B, D, K, S	Гипотензивная
Ганодеровые к-ты Me, Mf, Y	Снижение уровня холестерина
Ганодеровые к-ты Mf, S, A, DM, Me	Апоптоз
Ганодеровые к-ты R, S	Гепатопротектор

Активные тритерпены	Биологическая активность
Ганодеровые к-ты R, T	Цитотоксины
Ганодерова к-та E	Нейропротектор
Ганодеровые кислоты A, C	Ингибиторы фарнезил-трансферазы (онкотерапия)
Ганодерова к-та F	Ингибитор ангиогенеза (онкотерапия)
Люцидомол (A, B), ганодерманондиол, ганодерманонтриол, генодериол, ганодериол F	Цитотоксины (клетки саркомы, карциномы легких)
Ганодерол B	Ингибитор α -глюкозидазы (терапия сахарного диабета)

Макромицеты в медицине: кордицепс китайский, *Cordyceps sinensis*

В Китае гриб известен *более 2000 лет*, применение задокументировано в медицинских трактатах VII в. Народное название «Дун чун ся цао» - Зимой – червяк, летом – трава.

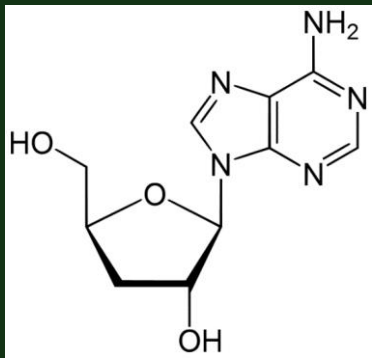
Cordyceps (отд. Ascomycota) в широком понимании – около 400 видов, в основном из Азии.

Патогены членистоногих, специфичны к хозяевам и способны влиять на его поведение, побуждая способствовать распространению и выживанию патогена.



Цикл развития
Cordyceps (Zhang
et al., 2012)





Кордиципин (3-деоксиаденозин) – основное действующее вещество, обладает сильным *тонизирующим, противовоспалительным и противоопухолевым* действием.

Медицинские показания: заболевания дыхательных путей, онкологические заболевания, болезни печени, диабет.

Биологическая активность показана не только для *Cordyceps sinensis*, но и для других видов рода, как лекарственное сырье используется не только сам гриб, но и зараженные им гусеницы и куколки. Существуют коммерческие препараты.

Макромицеты в медицине: кордицепс китайский, *Cordyceps sinensis*



Тибетское название *Cordyceps* -*яртса-гунбу*. Стоимость гриба за 10 лет повысилась на 900%, несанкционированный сбор наказуем. Сбор гриба и торговля им составляют половину доходов сельского населения Тибета и 70 – 90 % от годового дохода семьи. В 2004 г. на Тибете было собрано 50 тонн гриба. Традиции сбора насчитывают века, но такая активность, как в настоящее время, всерьез угрожает выживанию вида (Winkler, 2008).

Макромицеты в медицине: лиственничная губка, *Laricifomes officinalis*



Паразит лиственницы и ложнотсуги, встречается редко, т.к. приурочен к старовозрастным хвойным лесам.

Был известен в *античной медицине* под названием «агарикон» и именно он носил в древнем Риме название «панацея». Выделяли «мужскую» (ткань) и «женскую» (трубочки) формы гриба.

Название восходит к племени «агариин», жившему в центральной Азии в период с IV в. до н.э. по IV в. н.э. и использовавшему этот гриб в медицине. В результате *путаницы*, произошедшей у Линнея, сейчас словом ***Agaricus*** называют *шампиньон*.





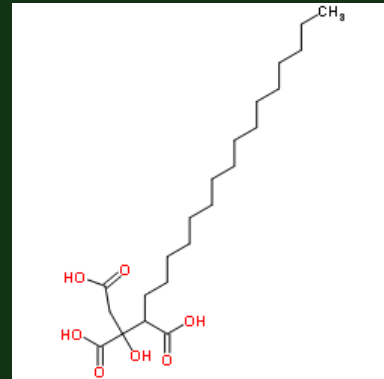
Педаний Диоскорид
(40 – 90 гг. н.э.)

Диоскорид, О лекарственных веществах (50 – 40 гг. н.э.): «Имеет свойства вяжущие, разогревающие, применяется от колик и воспалений, суставных болей, и ушибов от падений. Доза - 2 оболы, в смеси с вином и медом давать при жаре; при лихорадке – с медовой водой; дается при астме, дизентерии, болезнях печени и почек, при истерии – в дозе одной драхмы...».

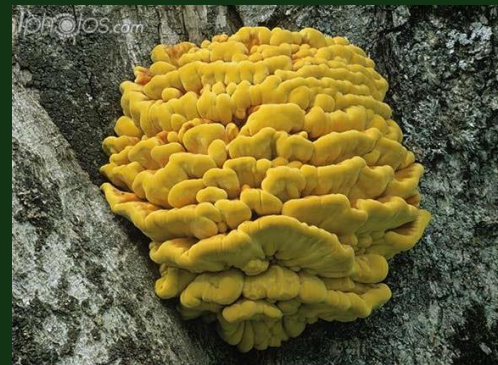
Используется в медицине индейцев Северной Америки («хлеб духов») и народов Сибири.

Применение: лечение туберкулеза и заболеваний желудочно-кишечного тракта, кровоостанавливающее средство.

Действующее вещество – *агариковая кислота* (*агарицин*), в настоящее время применяется как антиперспирант, для расслабления мышц и от насморка. Имеются побочные эффекты. Предполагавшееся в связи с очень горьким вкусом наличие *хинина* не подтверждено. Показана *антибактериальная* и *антивирусная* активности.



Псевдоагарикум – подделка времен эпохи Возрождения, распространенная в Италии, *серно-желтый трутовик*, при высыхании приобретающий сходство с *агариконом*, но отличающийся по консистенции.



Laetiporus sulphureus -
Серно-желтый трутовик

Макромицеты в медицине: гриб-баран, *Grifola frondosa*



Grifola frondosa — маи-такэ (танцевальный гриб), гриб-баран.

Показана противораковая и противовирусная активность, иммуностимуляция, антиоксидантные свойства. Порошок используют в тонизирующих чаях.



В Японии ценился так высоко, что за него давали столько серебра, сколько весило плодовое тело. В 1996 г. в Японии было произведено 14 тонн гриба, который выращивают также в пищевых целях (Pegler, 2000).

Макромицеты в медицине: трутовик киноварно-красный, *Russpororus cinnabarinus*



Сапротроф на лиственных породах. Ведется поиск веществ для терапии рака. Показано общеукрепляющее, жаропонижающее, противоревматическое действие, антимикробная и иммуномодуляторная активности.



Действующие вещества: циннабариновая к-та, полипорин.

Применяется в народной медицине, в том числе, в России

Макромицеты в медицине: трутовик разноцветный, *Trametes versicolor*



Сапротроф на лиственных породах. Показано наличие веществ, потенциально применимых в терапии рака, противоопухолевая активность (?). Кроме того, имеется противовоспалительная активность, гриб применяют для лечения ревматизма и легочных заболеваний.

Действующие вещества: полисахарид К (PSK).
Применяется в народной медицине России, Китая и у индейцев Северной Америки.



Макромицеты в медицине: букурю, фулинь, *Wolfiporia cocos*

Входит в состав до 30 % известных лекарственных формул традиционной японской медицины. Под названием букурю гриб применялся всегда в смеси с лекарственными травами. Показана иммуностимуляция путем подавления иммуносупрессоров (полисахариды), противовоспалительное действие (тритерпены), активность в отношении нескольких линий раковых клеток (обе группы соединений).



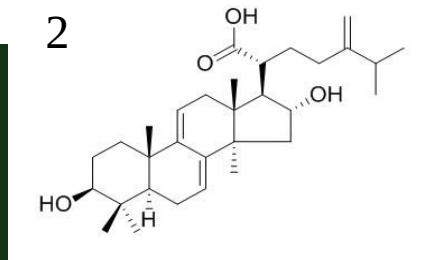
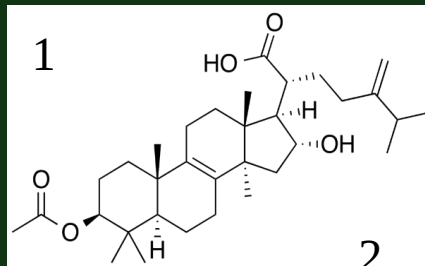
云南原生态白茯苓



Макромицеты в медицине: букурю, фулинь, *Wolfiporia cocos*

Действующие вещества: пахимовая к-та (1) и дегидротумулозовая к-та (2): тритерпеноиды, снимающие отеки и являющиеся антидотом к некоторым токсинам из яда кобры (фосфолипаза A_2 , разрушает клеточные мембраны и способствует воспалениям) (Ríos, 2011).

Вид широко применяется в народной медицине Юго-Восточной Азии.



Макромицеты в медицине: львиная грива, обезьянья голова, *Hericium erinaceus*



Применяют в лечении язвы, гастрита и других заболеваний пищеварительной системы, из плодовых тел приготавливают тонизирующий напиток.

Структурные полисахариды действуют как иммуномодуляторы и подавляют развитие раковых клеток. Исследования свойств и широкое применение сосредоточены преимущественно в Китае.

Вид активно культивируют на древесных субстратах, в том числе, в пищевых целях.

Макромицеты в медицине: снежный гриб, серебряные уши, *Tremella fuciformis*



С XVI в. культивируется в Китае благодаря лекарственным свойствам (тонизирующее, придающее долголетие). В настоящее время широко применяется в пищу, культивируется на древесных субстратах.



Макромицеты в медицине: осенний опенок, *Armillaria mellea*



Ксилотроф, паразит хвойных и лиственных пород.

В китайской медицине применялся для лечения головокружений, головных болей, неврастении, бессонницы и пр.

В ризоморфах (темноокрашенных мицелиальных тяжах) обнаружены *тритерпены*, обладающие биологической активностью (Guo, Guo, 2011).

Макромицеты в медицине: дождевики (*Lycoperdon*, *Bovista*)



Применяются в *гомеопатии* доброкачественных опухолей, как *обеззараживающее* и *кровоостанавливающее* средство. Как и некоторые трутовики, в древности применялись для *прижигания ран*.

Дождевики упоминаются в европейских лечебниках XIX в.



Bovista — порховка



Lycoperdon — дождевик



Лекарственные свойства ядовитых грибов



Amanita muscaria – красный мухомор

Отвар или настой на спирту применяли в качестве *противовоспалительного средства* и для *лечения нервных болезней*. В официальной медицине *перестали применять* из-за токсичности и во избежание неверного применения.



Claviceps purpurea – спорынья

В народной медицине применяли в *акушерстве*. *Родовспомогательные функции* обусловлены влиянием на *гладкую мускулатуру*. В официальной медицине *перестали применять* из-за токсичности.

Напитки брожения в медицине

Древний Египет: лук и мед, выдержанные в пиве, применялись для лечения воспалений.

Античная Греция и Рим: были широко распространены вина медицинского назначения, содержащие различные растительные добавки (Cruse, 2004).



Helleborus niger – морозник, добавляли в вино на стадии дробления ягод для получения слабительного, упомянуто у Катона (234 – 149 гг. до н.э.)



Cannabis – конопля, добавляли в вино для получения болеутоляющего или антидепрессанта

Антибиотики в медицине

Антибиотики – образуемые микроорганизмами вещества, способные подавлять рост других микроорганизмов (Ваксман, 1942). Сейчас это определение расширено и включает искусственно синтезированные соединения.

Антибиотики образуют в ходе *вторичного метаболизма* бактерии, актиномицеты (*Streptomyces*) и грибы.

Медицинское значение антибиотиков очень велико, т.к. многие инфекционные болезни человека вызывают бактерии (*пневмония, ботулизм, холера, дизентерия, сибирская язва, столбняк, стафилококковый менингит* и др.), и они же являются причиной многих *внутрибольничных инфекций*.

Антибиотики – один из столпов современной медицины (Ball et al., 2004).

Антибиотики в медицине

Аналогом антибиотических препаратов в Древнем мире были «лечебные плесени», например, к ранам прикладывали куски заплесневелого хлеба. Это практиковалось в древней Греции, Египте (1500 л. до н.э.), упоминания имеются в Талмуде (*чамка* – заплесневелое зерно, вымоченное в финиковом вине).

Китай, 3000 л. назад: для лечения ран применяли плесень с соевых бобов (Wainwright, 1989 a,b).

Англия, 1640 г.: аптекарь из Лондона, королевский врач Джон Паркингтон советовал применять плесени аналогичным образом.



«Побывав в центральной Европе в 1908 г., я с удивлением обнаружил, что в деревнях в кухнях хранят плесневелый хлеб. Когда я спросил, зачем это делается, мне ответили, что это старый обычай, и если кто-то из членов семьи получит порез или ссадину, от хлеба отрезают тонкий ломтик, размачивают в воде и прикладывают полученную кашицу к ране. Я был поражен тем, что при таком лечении не возникает заражений» (А.Э. Клиффе, канадский биохимик).

Таким же образом лечили раны домашних животных.



Импетиго — кожное заболевание, вызываемое стафилококком. Достоверно известны случаи излечения плесенью в Европе в начале XX в.

Ирландия: давняя традиция лечения плесенью кожных заболеваний. Это лечение появилось задолго до того, как выяснилось, что причиной служит бактерия стафилококк.

Зачастую народная медицина оказывалась эффективнее, чем официальная, хотя многие ученые оспаривают этот факт.

*При всем разнообразии возможных схем лечения, во всех регионах использовали только плесень с разных сортов хлеба, зерна, овощей, фруктов. **Опасность лечения** заключается в возможном токсинообразовании и попадании в организм потенциальных возбудителей микозов.*

***Penicillium
chrysogenum***



***Aspergillus
fumigatus***



Грибные антибиотики в медицине

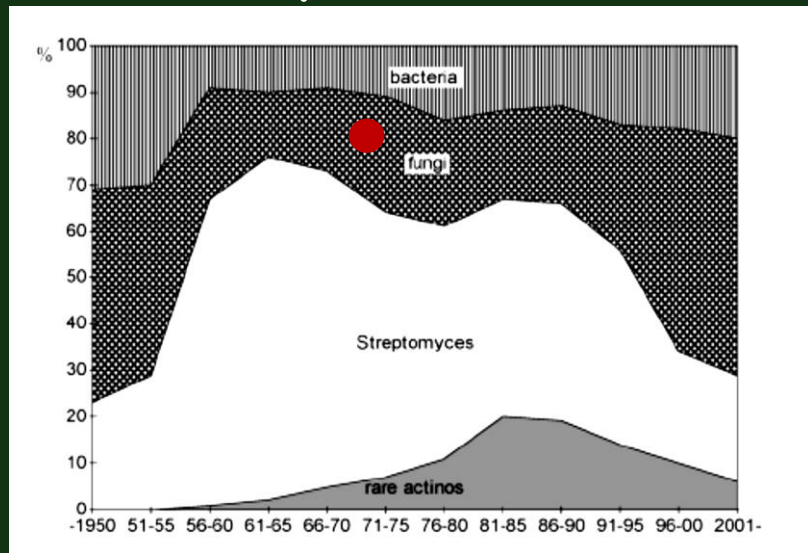
Механизмы действия антибиотиков:

- нарушение синтеза клеточной стенки;
- нарушение функционирования мембран;
- подавление синтеза нуклеиновых кислот;
- нарушение синтеза белка;
- ингибирование работы дыхательных ферментов.

Для характеристики активности препарата используется понятие «единица биологической активности», обычно в единицах массы: мкг/мл.

Для ряда антибиотиков приняты условные единицы : ед./мл раствора или ед./мг препарата.

Грибные антибиотики в медицине



Грибные антибиотики находились в периоде расцвета в т.н. «эру антибиотиков» (1940 – 1960-е гг.), второй всплеск интереса к ним начался в последние годы XX в. и наблюдается сейчас.

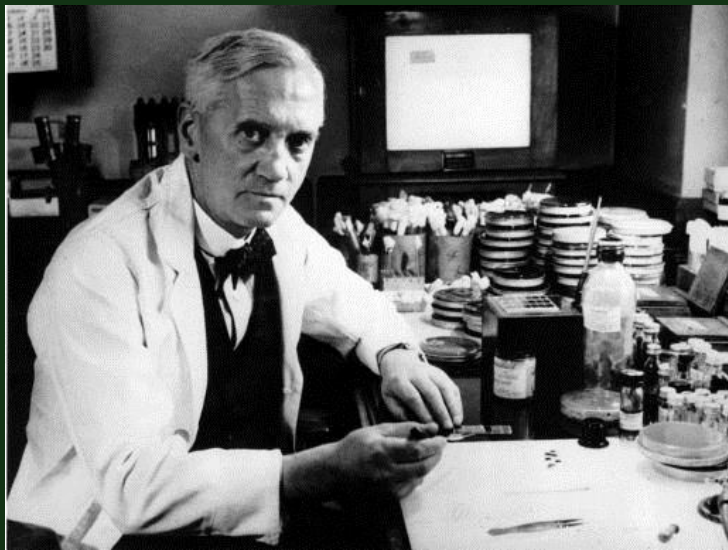
Первый обзор грибных антибиотиков был сделан Г. Флори (Florey, 1949) и включал **более 2000** видов грибов.

Выделяют химические группы *бета-лактамных, терпеноидных, фурановых* и др. грибных антибиотиков.

Грибные антибиотики в медицине

История грибных антибиотиков началась осенью 1928 г.

Публикация *Флеминга* (1929) совершила революцию в медицинской химии.

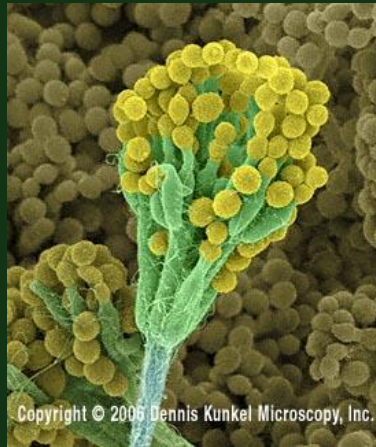
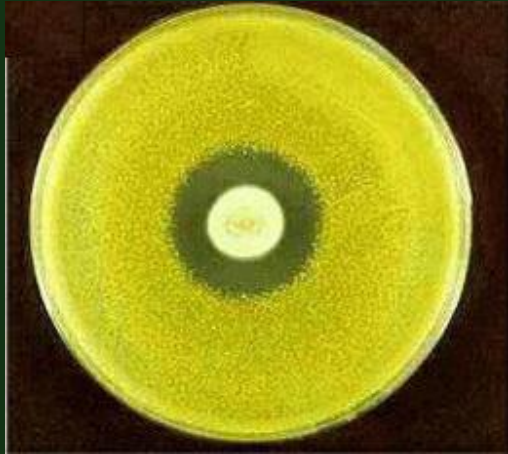


Сэр *Александр Флеминг* (1881 – 1955), профессор бактериологии в госпитале Св. Марии (Паддингтон, Англия). Изучая бактериальные инфекции ран, оставил чашку с культурой золотистого стафилококка, в которую попали споры *Penicillium*.



Staphylococcus aureus

Вернувшись в лабораторию, Флеминг заметил *зоны подавления роста бактерий* там, где образовались колонии *Penicillium*. Флеминг выделил гриб и продемонстрировал его антибиотическое действие, совершив открытие, изменившее ход истории.

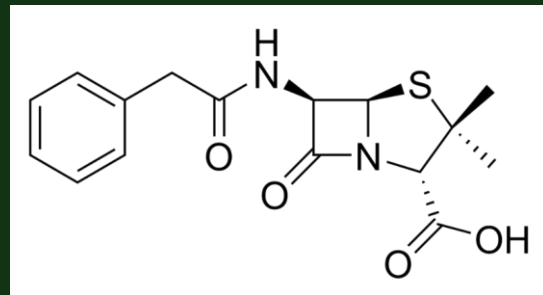


Penicillium notatum

1938 г. — пенициллин *выделен в виде чистого вещества*, его структура исследована *Флори и др. (Оксфорд)*.

1945 г. — *Дороти Ходжкин* методами химического анализа и рентген-кристаллографии *установила бета-лактамную структуру* пенициллина.

Мировая война способствовала активным исследованиям в данной области и к середине века был начат искусственный синтез, что помогло справиться с такими болезнями как *сифилис, гангрена и туберкулез*. В 1940-е гг. применяли «домашний пенициллин», используя не препарат, а живую культуру гриба, непосредственно нанося ее на раны.



бензилпенициллин



«Когда я проснулся на рассвете 28 сентября 1928 года, я, конечно, не планировал революцию в медицине своим открытием первого в мире антибиотика или убийцы бактерий. Но я полагаю, что именно это я и сделал» (А. Флеминг)

«Без Флеминга не было бы Чейна; без Чейна не было бы Флори; без Флори не было бы Хитли; без Хитли не было бы пенициллина» (Харрис, 1998).

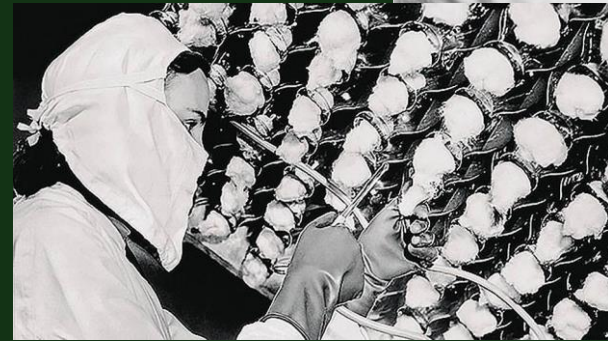
1944 г.- Флеминг и Флори посвящены в рыцари.

Сделанное открытие позволило не только сохранить огромное количество жизней во Второй Мировой войне, но и повлияло на умы людей, способствовав, в частности, развитию идей «свободной любви» и наступлению в 1960-х гг. «сексуальной революции» в Европе и США.



**Говард
Уолтер
Флори
(1898 – 1968)**

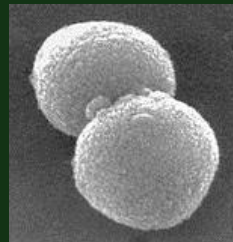
Ермольева Зинаида Виссарионовна
(1898 – 1974) – советский ученый,
микробиолог и эпидемиолог, создатель
антибиотиков в СССР, академик, заслуженный
деятель науки РСФСР. Прототип героини
романа В. Каверина «Открытая книга»,
доктора Татьяны Власенковой. Во время
Второй Мировой войны *пенициллин уже*
применяли, но союзники медлили с
поставками и *собственный препарат был*
жизненно необходим.



1943 г. – впервые в СССР получила пенициллин (*крустозин ВИЭМ*) и
активно участвовала в организации его промышленного производства,
через год препарат был признан лучшим в мире.

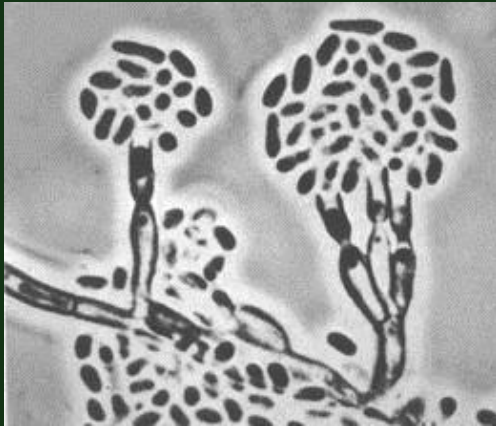
- *За 50 лет (1945 – 1995) мировое производство пенициллина выросло в 10 тыс. раз и в 2,5 тыс. раз снизилась стоимость.*
- *Главная проблема* медицинского применения антибиотиков – постепенное и иногда достаточно быстрое приобретение устойчивости патогенными микроорганизмами.
- Первые случаи неэффективности пенициллина были выявлены уже в 1940-х гг. Формирование устойчивости к пенициллину у *Staphylococcus* проявилось быстро, в то время как у *Streptococcus pneumoniae* заняло несколько десятилетий.
- Это обуславливает необходимость постоянного поиска новых продуцентов и разработки новых антимикробных препаратов.

Streptococcus pneumoniae
– возбудитель пневмонии



Грибные антибиотики в медицине: бета-лактамные антибиотики

Пенициллин сменили *цефалоспорины* – представители той же *бета-лактамной* группы соединений, мишенью действия которой является клеточная стенка Грам-положительных бактерий (*подавление синтеза пептидогликанового слоя*), что обуславливает низкую токсичность в отношении животных, у которых клетки без клеточной стенки, и высокую антибактериальную активность.



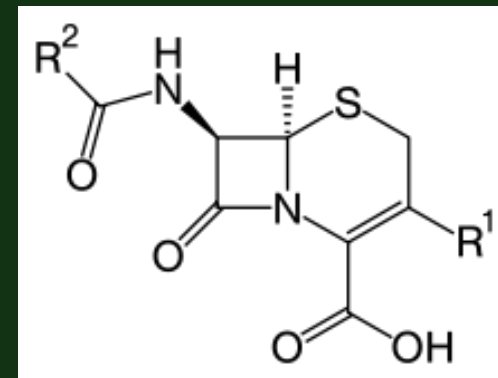
*Cephalosporium
acremonium
(=Sarocladium
strictum)*

Цефалоспорины – наиболее применяемые антибиотики, к настоящему моменту известно 5 поколений.

Открыты в 1948 г. *Джузеппе Бротзу*, показавшим активность культур в отношении возбудителя *тифа*.

Сейчас известно более **10000** β -лактамных антибиотиков, но преобладают полусинтетические. В медицине используют около *70 препаратов*.

Есть побочные эффекты (аллергия), многие бактерии обладают устойчивостью, спектр действия, как правило, узкий.



*Общая формула
цефалоспоринов*

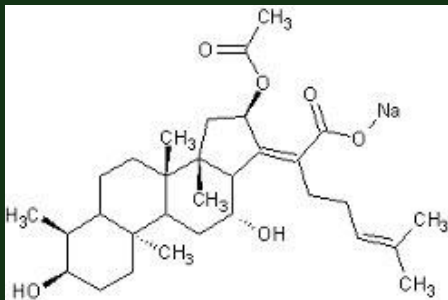
Грибные антибиотики в медицине

	Usage (kilograms of active ingredient)	
Type of antibiotic	Animal (1996 survey)	Human (1996 or 1997/98)
Cephalosporins (beta lactams, including penicillins)	121,603	314,498
Tetracyclines	323,151	47,500
Aminoglycosides (e.g. streptomycin)	37,058	5,409
Macrolides (e.g. erythromycin)	71,222	47,696

Selected data from: J. Harvey and L Mason. *The Use and Misuse of Antibiotics in Agriculture*. Part 1. *Current Usage*. Published December 1998 by Soil Association, Bristol, UK (email:

Грибные антибиотики в медицине: тритерпены

Фузидин (Na соль фузидиевой к-ты)



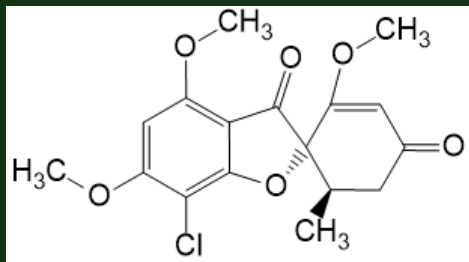
Продуцент : *Acremonium fusidioides*

Сходен по строению со *стероидными гормонами* и *холестерином*.

Действие на грамположительные (Г+) бактерии, в том числе устойчивые к пенициллинам (*ингибирование синтеза белка*).

Относительно нетоксичен, хотя известны аллергические реакции.

Применяется в основном для лечения бронхитов и кожных заболеваний.



Гризеофульвин: (1'S-транс)-7-Хлор-2',4,6-триметокси-6'-метилспиро [бензофуран-2(3H),1'-[2]циклогексен]-3,4'-дион



Действие на *мицелиальные грибы*, в т.ч. *дерматофиты* (нарушение митоза, синтеза белка и формирования клеточной стенки за счет влияния на цитоскелет).

Не обладает острой токсичностью, показано избирательное действие на деление опухолевых клеток.

Продуценты: *Penicillium griseofulvum*, *P. nigricans*, *P. raistrickii* и др.