

Аверсионная терапия алкоголизма с применением грибов и лекарственных растений

НУЖНЫЙ В.П.

д.м.н., руководитель лаборатории токсикологии национального научного центра наркологии (ННЦН) Минздрава РФ, Москва

ЕФРЕМОВ А.П.

к.б.н., главный редактор журнала «Лекарственные растения», Москва

РОЖАНЕЦ В.В.

к.б.н., с.н.с. лаборатории токсикологии ННЦН Минздрава РФ, Москва

Представлено описание грибов-копринусов и обобщен опыт их применения в народной медицине в качестве средства аверсионной терапии алкоголизма. Действующее начало грибов (коприн) представляет собой оксиклопропилглутамин, который при поступлении в организм гидролизует с образованием 1-аминоциклопропанола. Последний является мощным ингибитором альдегиддегидрогеназы (АлДГ) и провоцирует развитие дисульфирамopodobной реакции на алкоголь. Описаны побочные и токсические эффекты коприна и других биологически активных соединений, присутствующих в грибах-копринусах.

Аверсионная, или сенсibiliзирующая, терапия больных алкоголизмом преследует цель выработать стойкую негативную реакцию на алкоголь путем использования средств, вызывающих физическую непереносимость алкоголя. Такая терапия применяется обычно на третьем этапе лечения алкоголизма — этапе стабилизации ремиссии.

Механизм действия всех известных средств такого рода основан на подавлении активности АлДГ печени. Благодаря этому при употреблении алкоголя развивается ацетальдегидная интоксикация. Наибольшее распространение получил препарат дисульфирам (антабус, тетурам, стопатил, аверсал, алкофобин, антикол, контрапот и др.). Созданы лекарственные формы дисульфирама пролонгированного типа действия (эспераль, радотер, абрифид и др.).

В процессе применения дисульфирама было обнаружено значительное количество побочных токсических эффектов, связанных с его способностью ингибировать, помимо АлДГ, ряд других НАД-зависимых дегидрогеназ, которые принимают участие в процессах метаболизма углеводов, липидов, холестерина, некоторых гормонов и нейромедиаторов. Неудивительно, что применение дисульфирама может провоцировать обострение патологического влечения к алкоголю и приводить к развитию психозов, гепатита, полиневрита, тромбоза, язвенному поражению слизистой оболочки желудка и кишечника, нарушению мозгового кровообращения и др. [12, 13]. Это стимулировало создание его менее токсичных лекарственных форм (лидевин). Используют и менее токсичные, но менее эффективные средства аналогичного типа действия: метронидазол (флагил, трихопол, клион, эфлоран), фуразолидон, никотиновую кислоту и животный уголь. Наибольшей популярностью среди врачей-наркологов в последнее время пользуется цитрат карбамида кальция (циамид, цианамид, колме), также проявляющий менее выраженное токсическое действие [2].

В России и других странах мира фитотерапевты, представители традиционной и народной медицины, для лечения больных алкоголизмом довольно часто применяют грибы-навозники (*Coprinus*). В отечественной научной (справочной и монографической) литературе по наркологии лишь изредка встречаются упоминания об одном из них — навознике сером [9].

Всего в мире насчитывается около 100 видов грибов-навозников, больше всего они распространены в Северной Америке, где произрастает 75 видов этого рода. В средней полосе Европейской России чаще других встречаются навозники белый, серый и мерцающий. Все они относятся к категории съедобных грибов [4, 5, 11].

Самый крупный из обитающих в России навозников — белый, или лохматый (*Coprinus comatus*). Молодой гриб,

в отличие от большинства других копринусов, необычайно красив. Внешне он похож на воздушное белое пирожное на палочке, покрытое крупными чешуйками с охряным оттенком. По вкусу эти грибы напоминают шампиньоны. Их мякоть сладкая, нежная и белая, обладает очень приятным вкусом. Употребляют их в вареном или жареном виде. Копринус белый очень популярен в Финляндии и Чехии. Есть ценители этих грибов и в России.

Чаще других копринусов встречается навозник серый, или чернильный гриб (*C. atramentarius*). Он растет негустыми пучками у гнилых пней лиственных деревьев, на навозных кучах, в садах и по лесным дорогам. У него серая, коричневая на вершине шляпка диаметром 5—10 см, с бурными мелкими чешуйками, сначала яйцевидная, а затем ширококолокольчатая. При созревании края шляпки расщепляются на отдельные волокна. Эти грибы также обладают высокими вкусовыми качествами.

В прошлом из копринуса серого изготовляли чернила для подписания документов особой государственной важности и крупных денежных векселей. Поэтому его еще называют *чернильным грибом*. Зрелые грибы складывали в какую-нибудь посуду и, когда они окончательно превращались в черную жидкость, процеживали. Для того чтобы чернила не стирались, в них добавляли гуммиарабик, а чтобы отбить неприятный запах — несколько капель гвоздичного масла. Такие чернила содержали множество спор гриба, которые при высыхании создавали на бумаге неповторимый сложный узор. Расположение прилипших к бумаге спор зарисовывали с помощью лупы. Подделать такую подпись было практически невозможно.

Менее известен, но тоже нередко встречается навозник мерцающий (*C. micaceus*). Он растет обычно большими скопленными группами в лесах и парках около гнилых пней. У него рыжая, желто-ржавая, колокольчатая шляпка диаметром 3—6 см. Книзу она волокнисто-полосатая, покрыта блестящими, белыми, позже исчезающими чешуйками.

Отравление грибами копринусами развивается при употреблении их в пищу с алкоголем. Через 0,5—2 ч после сочетанного употребления грибов и спиртных напитков сильно краснеет лицо, а затем багровеет и даже становится фиолетовой большая часть тела. Кончик носа и ушные мочки при этом остаются бледными. Одновременно появляются жар, сердцебиение, аритмия, развиваются сильная жажда, рвота, понос, учащение пульса, отмечаются затруднение речи и нарушение зрения. По истечении нескольких часов эти симптомы исчезают, но возникают снова, если на следующий день опять употребить алкоголь. Такое действие грибов сохраняется несколько дней [3, 17].

Приводим описание конкретного случая отравления навозниками в Швеции [26]. Женщина 56 лет приготовила ланч из собранных ею грибов под названием *мохнатая грива*. При чистке грибов она обратила внимание на их непривычный серый цвет. Вечером после нескольких плотков чая с ромом у нее появилось опущение жара в голове, сильное сердцебиение и тошнота. Для облегчения она выпила 60 мл бренди, который резко ухудшил ее состояние. Врач скорой медицинской помощи констатировал жалобы на «распирание» головы, головокружение, тошноту и абдоминальные боли. Объективно выявлялись выраженное покраснение кожных покровов лица и туловища, тахикардия. Все симптомы довольно быстро пошли на убыль и через несколько часов полностью исчезли. Однако спустя трое суток, когда пациентка вновь выпила незначительное количество алкоголя, у нее снова появились симптомы отравления. При анализе данного случая было установлено, что пациентка употребила в пищу чернильные грибы (*S. atramentarius*), которые она спутала с хорошо знакомыми ей грибами, а клинические проявления отравления представляют собой типичную картину копринус-алкогольного синдрома.

Периодические повторяющиеся эпизоды отравлений копринусами при их совместном употреблении с алкоголем и опыт народной медицины не остались незамеченными. Попытки экспериментального изучения навозников предпринимались еще в начале XX столетия, однако систематические исследования были развернуты лишь во второй половине 1990-х годов.

Первое экспериментальное исследование действия экстрактов этих грибов в сочетании с алкоголем было проведено в 1967 г. [20]. Грибы *S. atramentarius* и *S. somatus* замораживали сразу после их сбора, лиофилизировали и сухой остаток (8% от исходного веса) хранили при температуре -25°C . Перед опытом сухие экстракты восстанавливали водой, кипятили и вводили мышам внутривентрикулярно. Острые токсические проявления действия экстрактов при введении их в дозах до 10,1 мг/кг отсутствовали. У животных отмечалась лишь незначительная седация. Введение экстракта *S. atramentarius* в количестве, эквивалентном 4,5 г/кг грибов за 3—16 ч до этанола (в дозе 5 г/кг) увеличивало продолжительность наркотического сна и провоцировало летальное действие этанола. Экстракт из *S. somatus* оказывал аналогичный, но менее выраженный эффект.

Те же авторы показали, что экстракт *S. atramentarius* в дозе, эквивалентной 3,5 г/кг грибов, введенный за 4 ч до алкоголя, вдвое увеличивает содержание ацетальдегида в крови [18]. Следует отметить, что значительная часть последующих, в первую очередь биохимических, исследований эффектов грибов была проведена на наиболее легко культивируемом в лаборатории виде — *S. radians*.

Действующее начало грибов, получившее название *коприн*, было идентифицировано в 1975 г. как N5-1[оксидоциклопропил]-L-глутамин. Одновременно была продемонстрирована способность коприна вызывать гиперальдегемию у алкоголизированных мышей. Тем не менее, в экспериментах *in vitro* это соединение не влияло на активность АлДГ. Аналогичным образом проявил себя синтетический коприн и его циклопропановые производные. Оказалось, что коприн при поступлении в организм гидролизует с образованием 1-аминоциклопропанола, который, в отличие от коприна, ингибирует АлДГ в опытах *in vitro* [21, 25].

При сравнительном изучении *in vivo* эффектов коприна и препарата дисульфирам установлено, что коприн является более мощным ингибитором элиминации ацетальдегида, но, в отличие от дисульфирама, не оказывает угнетающего влияния на активность дофамин-β-гидроксилазы сердца крыс. Коприн так же, как и дисульфирам, вызывал развитие гипотензии, но при этом провоцировал развитие значительно более выраженной тахикардии [16, 31].

Серия работ группы шведских исследователей, проведенных в период с 1982 по 1989 гг., посвящена изучению действия коприна и других ингибиторов АлДГ на обмен биогенных аминов в печени, мозге и клетках крови [26, 27, 28 и др.]. В них, в частности, было подтверждено, что *in vivo* коприн по сравнению с дисульфирамом является более мощным неспецифическим ингибитором АлДГ митохондрий печени и мозга.

Возможность использования коприна с целью ограничения потребления алкоголя продемонстрирована в эксперименте с животными. Внесение коприна в корм крыс из расчета 500 мг/кг резко снижало потребление животными 10%-ного раствора этанола в условиях свободного выбора [30].

В токсикологических исследованиях установлено, что коприн и его бензольное производное бензкоприн при субхроническом пероральном введении самцам крыс и собак могут вызывать дегенерацию семимеферного эпителия, уменьшение массы тестикул, явления дегенерации спинного мозга и лимфоцитопению [23].

В лабораторной культуре *S. radians* обнаружен микотоксин патулин [1]. Патулин продуцируется грибами *Penicillium*, *Aspergillus* и базидомицетами. Он представляет собой пирановое соединение, которое вступает в неэнзиматическое взаимодействие с глутатионом и другими SH-содержащими молекулами с образованием биологически неактивных аддуктов. Именно этот механизм лежит в основе токсических эффектов патулина, включая его мутагенную, антимикробную и антилейкемическую активность [15, 24]. В одной из работ продемонстрирована способность патулина *in vitro* подавлять активность АлДГ [14]. Учитывая незначительное содержание патулина в нативных грибах и экстрактах копринусов, можно предположить, что он не вносит сколько бы то ни было значимый вклад в токсическую и фармакологическую активность копринусов.

Необходимо отметить, что ни один из известных ингибиторов АлДГ не обладает избирательной специфичностью только к этому ферменту и в той или иной степени подавляет активность других дегидрогеназ, неизбежно влияя на широкий круг биохимических процессов в организме, в том числе на обмен биогенных аминов. Поэтому применение ингибиторов АлДГ в качестве лекарственных средств неизбежно сопряжено с реализацией их побочного и токсического действия. Применение ингибиторов АлДГ в наркологии всегда сопряжено с необходимостью баланса между клинической целесообразностью и биологическим риском. В этом отношении коприн мало отличается от других известных ингибиторов АлДГ. Необходимо отметить, однако, что в литературе отсутствуют сведения об отравлении копринусами при условии употребления их без алкоголя. Многие люди на протяжении всей жизни употребляют жареные грибы копринусы без каких-либо негативных последствий для здоровья.

Фармакологические исследования коприна на протяжении более 40 лет пока не увенчались созданием нового антиалкогольного лекарственного средства. Тем не менее, представители народной медицины и отечественные фито-

терапевты продолжают довольно успешно применять грибы-копринусы для лечения больных алкоголизмом. Ниже приводится описание их опыта [6].

Собирают навозники только молодыми. Собранные грибы необходимо как можно быстрее высушить, поскольку через несколько часов после сбора они превращаются в чернильную жидкость. Сушка навозников представляет собой скорее всего «жарку», поскольку высушить их как другие грибы невозможно из-за автолиза (саморастворения). Грибы выкладывают на большую неглубокую сковородку, которую ставят на слабый огонь, постоянно перемешивая до полного испарения воды. Затем высушенную грибную массу размалывают на кофемолке в порошок. Этот порошок является готовым средством для лечения алкоголизма. Курс лечения составляет 10 дней и включает не менее пяти приемов препарата. Порошок можно добавлять в пищу, действие его сохраняется в течение 2-х сут., поэтому его надо принимать 1 раз в сутки в количестве 2—3 г через день. Непременным условием является ежедневный прием водки по 100—150 г. Всякий раз через 0,5—2 ч после приема спиртного развивается ацетальдегидная интоксикация, сходная с таковой при тетурам-алкогольной пробе. По истечении нескольких часов эти симптомы интоксикации исчезают, но возникают снова при повторном употреблении алкоголя. В случае отсутствия нужного эффекта дозировку грибов увеличивают в 1,5—2 раза. При успешном лечении у многих больных алкоголизмом реакция, сходная с таковой при проведении копринус-алкогольной провокации, возникает при употреблении одной лишь водки без грибов (методика лечения разработана А.П.Ефремовым).

Некоторые фитотерапевты рекомендуют использовать копринусы без ведома пациента. Для этого расфасованные в пакетики дозы порошка высушенных грибов передают одному из подробно проинструктированных родственников, который незаметно подмешивает порошок в пищу больному алкоголизмом.

В традиционной китайской и японской медицине широко используют для аверсионной терапии алкоголизма древовидную лиану — пуэрарию лопастную (*Pueraria lobata* = *P. hirsuta*), больше известную под английским названием «Кудзу». Она естественно произрастает в России на юге Приморского края, в Китае и Японии. Как декоративное растение пуэрарию широко культивируют на черноморском побережье Кавказа. Порошок и экстракт корня Кудзу входят в состав биоактивной добавки «Алкостоп».

Список литературы

1. Анисова Л.Н. и соавт. // Антибиот. и мед. биотехнология. — 1987. — Т. 32 (10). — С. 735—738.
2. Валентик Ю.В., Новиков Е.М. // Наркология. — 2002. — № 3. — С. 2—4.

3. Дудка И.А., Вассер С.П. Грибы: Справочник миколога и грибника. — Киев, 1987. — 536 с.

4. Горленко М.В. и др. Все о грибах / М.В.Горленко, Л.В.Гарибова, И.И.Сидорова, Т.П.Сизова, Г.Д.Успенская. — М., 1985. — 280 с.

5. Горленко М.В. и др. Грибы СССР / М.В.Горленко, М.А.Бондарцева, Л.В.Гарибова, И.И.Сидорова, Т.П.Сизова. — М., 1980. — 304 с.

6. Ефремов А.П. // Лекарственные растения, 2002. — №2. — С. 21—24.

7. Клан Я. Грибы. — Прага, 1984. — 224 с.

8. Клиническая токсикология детей и подростков / Под ред. И.В. Марковой, В.В.Афанасьева, Э.К.Цибулькина. — СПб., 1998. — Т. 1. — 304 с; 1999. — Т.2. — 400 с.

9. Мирошниченко Л.Д., Пелипас В.Е. Наркологический энциклопедический словарь. — М.: Анахарсис, 2001. — 192 с.

10. Нужный В.П. Алкостоп // Наркология. — 2002. — № 6. — С. 44—47.

11. Сергеева М.Н. Грибы. — М., 2000. — 264 с.

12. Успенский А.Е. // Итоги науки и техники. ВИНТИ. Токсикология. — 1984. — Т. 13. — С. 6—56.

13. Энтин Г.М. Лечение алкоголизма. — М.: Медицина, 1990. — 416 с.

14. Ashoor S.H., Chu F.S. // Food Cosmet. Toxicol. — 1973. — Vol. 11 (4). — P. 617—624.

15. Burghardt R.C. et al // Toxicol Appl. Pharmacol. — 1992. — Vol. 112 (2). — P. 235—244.

16. Carlsson A. et al. // Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh.). — 1978. — Vol. 42 (4). — P. 292—297.

17. Caley M.J., Clark R.A. // Br. Med. J. — 1977. — Vol. 2 (6103). — P. 1633.

18. Coldwell B.B., Genest K., Hughes D.W. // J. Pharm. Pharmacol. — 1969. — Vol. 21 (3). — P. 176—179.

19. Furuya Y. et al. // Biosci. Biotechnol. Biochem. — 2000. — Vol. 64 (7). — P. 1486—1493.

20. Genest K., Colwell B.B., Hughes D.W. // J. Pharm. Pharmacol. — 1968. — Vol. 20 (2). — P. 102—106.

21. Hatfield G.M., Schaumberg J.P. // Lloydia. — 1975. — Vol. 38 (6). — P. 489—496.

22. Johansson M. et al. // J. Naturforsch. — 2001. — Vol. 56 (1—2). — P. 31—34.

23. Johansson M. et al. // Toxicology. — 1979. — Vol. 12 (2). — P. 89—100.

24. Kriwobok S. et al / Pharmazie. — 1994. — Vol. 49 (4). — P. 277—279.

25. Lindberg P., Bergman R., Wickberg B. // J. Chem. Soc. — 1977. — № 6. — P. 684—691.

26. Marty H. // Schweiz. Med. Wochensh. — 1998. — Vol. 128. — P. 598—602.

27. Nilsson G.E., Tottmar O., Wahlstrum G. // Brain Res. — 1987. — Vol. 409 (2). — P. 65—74.

28. Nilsson G.E., Tottmar O. // Neurochem. Res. — 1989. — Vol. 14 (6). — P. 537—540.

29. Petterson H., Tottmar O. // J. Neurochem. — 1982. — Vol. 39 (3). — P. 628—634.

30. Sinclair J.D., Lindros K.O., Terho K. // Adv. Exp. Med. Biol. — 1980. — Vol. 132. — P. 481—387.

31. Tottmar O., Lindberg P. // Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh.) — 1977. — Vol. 40 (4). — P. 476—481.

AVERSIVE TREATMENT OF ALCOHOLISM BY MUSHROOMS AND MEANS OF OFFICIAL HERBS

NUZHNY V.P. Dr.med.sci., Head of toxicological lab. of National Res. Center of Narcology (NRCN), Moscow
 EFREMOV A.P. cand.biol.sci., chief-editor of Medicinal Herb Journal, Moscow
 ROZHANETS V.V. cand.biol.sci., senior resercher of toxicological lab. of NRCN, Moscow

Description of mushrooms Coprinus and folk medicine experience in adverse treatment of alcoholism are presented. The active principle of mushrooms (coprine) is hydroxycyclopropylglutamate, which after hydrolysis in vivo, convert into 1-aminocyclopropanol — potent inhibitor both in vivo and in vitro of acetaldehyde dehydrogenases. The latter provokes disulfiram-like reaction after alcohol consumption. Side- and toxic effects of coprine and other biologically active constituents of Coprinus are discussed.