

Gljive i *Helicobacter pylori* infekcija

Marina Kolundžić¹,
Tatjana Kundaković¹

¹ Katedra za farmakognoziju, Farmaceutski fakultet,
Univerzitet u Beogradu, Vojvode Stepe 450, 11221
Beograd

Rad primljen: 08.02.2015.

Kontakt adresa:

Tatjana Kundaković
Katedra za farmakognoziju, Farmaceutski fakultet,
Univerzitet u Beogradu
E-mail: ktatjana@pharmacy.bg.ac.rs
Tel: +381 11 3951351
Faks: +391 11 3972840.

Kratak sadržaj: *Helicobacter pylori* je Gram negativna bakterija koja kolonizira želudac skoro polovine svetske populacije. Infekcija želuca ovom bakterijom dovodi do hroničnog gastritisa i peptičkog ulkusa. Duga infekcija bakterijom *H. pylori* može da dovede do razvoja gastričnog kancera. Zbog toga je eradicacija *H. pylori* veoma važna, ali je otežana jer se rezistencija na antibiotike, posebno metronidazol i klaritromicin, povećava. Zbog toga su jedinjenja sa antimikrobnim delovanjem koja nisu antibiotici veoma važna u tretmanu *H. pylori* infekcije, naročito ukoliko deluju na *H. pylori* sojeve koji su rezistentni na antibiotike. Biljke i gljive predstavljaju veoma važne izvore jedinjenja sa antimikrobnim delovanjem. Dosadašnja istraživanja gljiva, pokazala su da gljive *Pseudonocardia* sp. CL38489, *Phanerochaete velutina* CL6387, *Hericium erinaceus*, *Fomes fomentarius* i *Anrodia camphorata* mogu biti značajan izvor jedinjenja sa aktivnošću protiv bakterije *H. pylori*. Različite grupe hemijskih jedinjenja mogu biti odgovorne za ispoljenu antibakterijsku aktivnost, uključujući fenole i beta-glukane. Pored antibakterijske aktivnosti, značajan mehanizam delovanja sastojaka pečuraka protiv bakterije *H. pylori* je i inhibicija adhezije bakterije za gastrični epitel.

Ključne reči: *Helicobacter pylori*, gljive.

UVOD

Pečurke su ljudi koristili od davnina zbog njihove hranljive vrednosti i prijatnog ukusa, ali i zbog lekovitih svojstava. Procenjeno je da na zemlji postoji oko 140000 vrsta pečuraka, od čega su 22000 poznate, a samo je mali procenat (oko 5%) i istražen [1].

U poređenju sa povrćem, informacije o hemijskom sastavu i nutritivnoj vrednosti pečuraka bile su ograničene, što je i razumljivo, jer su pečurke posluživane samo kao delikates u razvijenim zemljama [2]. Međutim, u poslednjih 15 godina uspele su da privuku pažnju istraživača, pre svega zbog svoje interesantne biološke aktivnosti, odnosno lekovitih svojstava. Izolovani sastojci, uključujući lektine, polisaharide, komplekse proteina i polisaharida dokazano ispoljavaju imunomodulatorno, antikancersko, antiinflamatorno, hipoholesterolemijsko, antioksidantno i antimikrobno delovanje [3]. Zbog ovih svojstava pečurke su prepoznate kao funkcionalna hrana, ali i sirovina za izradu lekova i nutriceutika.

Jedno od najvažnijih naučnih dostignuća iz oblasti medicine u proteklih 70 godina bio je razvoj antibiotika. Pa ipak, uprkos raznovrsnosti antibakterijskih supstanci, rezistencija na antibiotike prvog izbora je u drastičnom porastu. Zbog toga je veoma značajno istraživanje i pronalaženje novih jedinjenja sa antimikrobnim delovanjem koji su efikasni protiv patogenih mikroorganizama rezistentnih na postojeće lekove. Pečurke mogu biti značajan izvor prirodnih sastojaka sa antibiotskom aktivnošću [1].

Helicobacter pylori je sigurno najčešći bakterijski patogen kod ljudi. Smatra se da je blizu 50% ljudi u svetu zaraženo ovom bakterijom. Infekcija se češće javlja u zemljama u razvoju (90%) u odnosu na Sjedinjene Američke Države, Kanadu i Zapadnu Evropu. Na sreću, najveći broj

inficiranih osoba nema nikakve tegobe u toku života. Kod svega 15% nosioca *H. pylori* infekcije će se tokom života razviti peptički ulkus želuca ili duodenuma, a kod manje od 1% i karcinom želuca, kao pozna posledica dugogodišnje infekcije [4].

H. pylori je Gram negativna bakterija koja kolonizira želudac, spiralnog je oblika ili oblika slova S. Ima sposobnost da savlada kiselu sredinu u želucu jer luči ureazu koja razlaže ureu do amonijaka. Nastali amonijak neutrališe hlorovodoničnu kiselinu u želucu. Pored enzimske aktivnosti ureaze, na virulenciju utiče spiralan oblik, flagele, sposobnost da se vezuje za gangliozide epitelnih ćelija i sinteza različitih enzima. Kada prođe kiselu barijeru i veže se za epitelne ćelije pod dejstvom enzima i toksina koje luči, dovodi do oštećenja epitelnih ćelija mukoze želuca i inflamatornog odgovora. Infekcija bakterijom *H. pylori* dovodi do hroničnog gastritisa, a usled prekomernog inflamatornog odgovora, i do peptičkog ulkusa [5]. Mnogo češće *H. pylori* izaziva duodenalni ulkus (90%) u odnosu na ulkus želuca u oko 70% slučajeva. Dodatno, perzistentna infekcija može dovesti i do razvoja kancera želuca [6,7]. Velike epidemiološke studije su pokazale jaku zavisnost između *H. pylori* infekcije i razvoja i progresije kancera, kao i MALT limfoma (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue) [8]. *H. pylori* je danas jedina bakterija koja je prepoznata kao kancerogen I klase i izaziva 800,000 smrtnih slučajeva godišnje. Blagovremena eradicacija bi trebalo da zaustavi progresivno propadanje gastrične mukoze i smanji rizik od nastanka karcinoma želuca [9]. Lečenje infekcije ovom bakterijom podrazumeva kombinovanjem antiulkusne i antiinflamatorne terapije. Eradicacija se uspešno sprovodi trojnom terapijom: antibiotici klaritromicin, amoksicilin (metronidazol) i inhibitor protonske pumpe omeprazol. Bez obzira na to što eradicacija bakterije upotrebom antibiotika poboljšava stanje gastroduodenalne bolesti, rezistencija na

antibiotike se povećava, posebno na metronidazol i klaritromicin, što ograničava upotrebu antibiotika kod infekcija *H. pylori* [10-13]. Ukoliko postoji rezistencija na metronidazol ili klaritromicin, ili oba leka, primenjuju se fluorohinoloni novije generacije (levofloksacin). Mogu se kombinovati i četiri leka: inhibitor protonске pumpe, jedinjenja bizmuta i antibiotici (metronidazol i oksitetraciklin) [14].

Imajući u vidu sve ove činjenice, jedinjenja sa antimikrobnim delovanjem koja nisu antibiotici mogu biti veoma korisna u tretmanu infekcije *H. pylori* ukoliko pokažu aktivnost i protiv linija *H. pylori* koje su rezistentne na antibiotike, ali i na one koje nisu.

Pečurke kao izvor jedinjenja sa aktivnošću protiv bakterije *Helicobacter pylori*

S obzirom na to da postoji jasna i dokazana veza između navika u ishrani, odnosno infekcije bakterijom *H. pylori* i povećanog rizika od nastanka gastričnog kancera, veoma su značajna ispitivanja u ovom pravcu. Epidemiološke studije su pokazale da, pored toga što povećavaju rizik za nastanak kancera želuca, pojedini sastojci hrane mogu smanjiti ovaj rizik. U toj grupi su vlakna, vitamini, voće, povrće, posebno zeleno povrće iz familije Brassicaceae, luk, zeleni čaj i pečurke [15].

Tradicionalna upotreba lekovitih biljaka i pečuraka predstavlja dobru osnovu za pronalaženje novog terapijskog pristupa ovoj infekciji, pronalaženje novih molekula sa antibiotskim delovanjem ili adjuvansa koji bi mogli da se koriste istovremeno sa antibiotskom terapijom. Među jedinjenjima iz biljaka, protiv bakterije *H. pylori* najaktivni su katehini, naročito epigalokatehin galat, terpen plaunotol, hinoloni, flavonoid kemferol, alkaloid triptantrin, sulforafan i drugi fenoli. Najznačajniji biljni izvori jedinjenja sa anti - *H. pylori* aktivnošću su beli luk, brokoli, zeleni čaj, crveno vino, slatki koren, med i propolis [16]. Novi rezultati pokazuju da i flavonoid kvercetin-3-O- β -D-glukozid i elagna kiselina, kao i ekstrakti različite polarности *Alchemilla* vrsta, bogati taninima, pokazuju veoma značajnu antimikrobnu aktivnost protiv svih kliničkih izolata i ATCC sojeva *H. pylori* [17].

Pečurke predstavljaju vrlo značajan izvor bioaktivnih jedinjenja. S obzirom na to da imaju malu energetska vrednost, nutritivni sastav i značajnu biološku aktivnost, pečurke mogu biti značajne u prevenciji i terapiji mnogih bolesti [18]. Za veći broj pečuraka je pokazano da njihovi ekstrakti ili specifični sastojci pokazuju antikancerogenu aktivnost, posebno protiv gastričnog kancera [19]. Jedna studija, izvedena u Japanu, je pokazala da pečurke smanjuju rizik od nastanka gastričnog kancera [20]. Dokazano je da polisaharidi izolovani iz pečuraka ispoljavaju imunomodulatornu i antitumorsku aktivnost. Brojne studije su pokazale da derivati β glukana, nespecifično aktiviraju komponente ćelijskog i humoralnog imunog sistema, tako da mogu poboljšati aktivnost makrofaga i neutrofila. Takođe, mogu i direktno dovesti do smrti tumorskih ćelija izazivajući apoptozu ili nekrozu [3]. Kao dopuna terapiji karcinoma želuca primenjuju se β glukani izolovani iz pečuraka (slika 1.): lentinan (polisaharid izolovan iz šitaki pečurke *Lentinula edodes*), šizofilan (polisaharid izolovan iz *Schizophyllum commune*) i krestin (polisaharid u kompleksu

sa proteinom izolovan iz pečurke ćuranov rep *Trametes versicolor*) [21-23].



Lentinula edodes



Schizophyllum commune



Trametes versicolor

Slika 1. Pečurke iz kojih su izolovani polisaharidi koji nalaze primenu u terapiji kancera želuca.

Kao što su biljni ekstrakti i etarska ulja vrlo poznati izvori jedinjenja sa antimikrobnom aktivnošću, tako i pečurke mogu biti značajne za izolaciju jedinjenja sa antimikrobnim delovanjem [24,25]. Pored antifungalne aktivnosti, pečurke i izolovana jedinjenja iz njih pokazuju značajnu antibakterijsku aktivnost [26,27]. Različite grupe hemijskih jedinjenja mogu biti odgovorne za ispoljenu antibakterijsku i antifungalnu aktivnost, uključujući fenole i β glukane [28,29]. U poslednje vreme, objavljeni su značajni naučni radovi

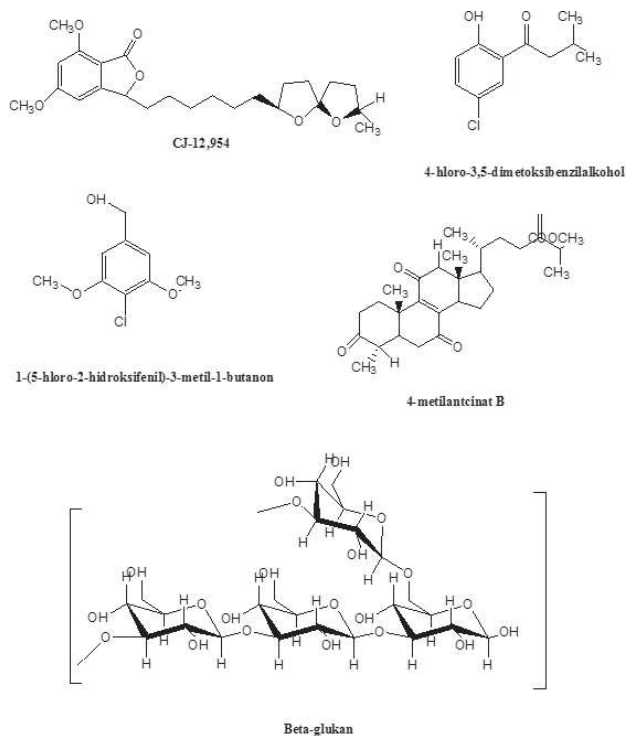
u kojima je pokazana anti-*H. pylori* aktivnost ekstrakata pečuraka i jedinjenja izolovanih iz njih.

Hinoloni i ftalidi iz aktinomicete *Pseudonocardia* sp. CL38489 i bazidiomicete *Phanerochaete velutina* CL6387 imaju veoma jako i specifično delovanje na *H. pylori* sa vrlo niskim minimalnim inhibicionim koncentracijama (MIK) između 0,1-5 ng/mL [30,31]. Najaktivnije jedinjenje izolovano iz *Phanerochaete velutina* je ftalid CJ-12,954 sa MIK i MBK (minimalna baktericidna koncentracija) vrednostima od 5 ng/mL. Ove vrste jedinjenja pokazuju specifično delovanje na *H. pylori* i ne pokazuju antimikrobnu aktivnost na druge testirane bakterije. Nedavno su ispitivani etanolni ekstrakti 14 bazidiomiceta koji se koriste tradicionalno u Kini. Za 12 ekstrakata je pokazana MIK vrednost koja je manja od 3 mg/mL. Najbolji rezultati su dobijeni sa etilacetatnom frakcijom medicinske pečurke *Hericium erinaceus* koja je bila aktivna protiv 9 kliničkih izolata *H. pylori*, sa MIK vrednostima između 62,5-250 µg/mL, i MBC vrednostima od 200 µg/mL za *H. pylori* ATCC 43504 soj [32]. Dalja ispitivanja istih autora dovela su do izolacije hlorovanih fenola sa izrazitim anti-*H. pylori* delovanjem i niskim MIK vrednostima 32,5-125 µg/mL [33]. Najnovija istraživanja u ovoj oblasti su pokazala da ekstrakti gljive trud (*Fomes fomentarius*) inhibiraju rast bakterije *H. pylori*. Studija je izvedena na 10 kliničkih izolata *H. pylori*, a ispitivani su cikloheksanski, dihlormetanski, metanolni i vodeni ekstrakt. Najbolju aktivnost su pokazali metanolni i vodeni ekstrakt sa MIK vrednostima 4-32 µg/mL. U istoj studiji je ispitana i citotoksična aktivnost 4 ekstrakta na ćelijama gastričnog kancera N87. Vodeni ekstrakt je pokazao najbolju aktivnost (IC₅₀ = 64,46±3,13 µg/mL), pritom nije delovao citotoksično na zdrave ćelije MRC5 [34]. Takođe, u vodi rastvoren melanin-glukan kompleks izolovan iz iste gljive (*F. fomentarius*) pokazao je antimikrobni efekat protiv *H. pylori* identičan eritromicinu u svim koncentracijama [35].

Vezivanje *H. pylori* za humani epitel je najvažniji korak u inicijaciji infekcije. Ovaj proces vodi do kolonizacije i ispoljavanja virulentnih faktora kao što je citotoksin udruženi protein (CagA), što dalje dovodi do pojave oboljenja. Triterpenoid metilantcinat B (MAB) izolovan iz kineske lekovite pečurke *Antrodia camphorata*, pokazao je anti-*H. pylori* aktivnost i inhibirao je inflamaciju koja se javlja kao posledica vezivanja *H. pylori* za humani gastrični epitel AGS ćelija u *in vitro* eksperimentu. Ovo jedinjenje inhibira adheziju, invaziju, aktivaciju NF-κB i oslobađanje IL-8 [36]. Mehanizam verovatno leži u smanjenju funkcije CagA koji reaguje sa holesterolom u membrani ćelije i prouzrokuje inflamaciju. CagA protein fosforiliše kinaze koje dalje deluju na signalne puteve u ćeliji, njen citoskelet i funkcije. Najverovatnije se MAB takmiči sa CagA proteinom za vezivanje za holesterol u membrani ćelija gastrične sluzokože.

Adhezija *H. pylori* na ćelije sluznice želuca je posredovana interakcijama između ugljenih hidrata i proteina. Upotreba ugljenih hidrata (polisaharida izolovanih iz biljaka, algi i gljiva) može igrati važnu ulogu u prevenciji početnog vezivanja *H. pylori* za ćelije želuca [37]. Upravo su polisaharidi iz algi i biljaka ispitivani kod *H. pylori* infekcije zbog

njihovih antiadhezivnih osobina. Ispitivanja algi su izvršena *in vitro* na gastričnom mucinu svinja, dok su biljni ekstrakti ispitivani takođe *in vitro*, ali na AGS ćelijama. Testirane alge i biljni ekstrakti nisu pokazali aktivnost protiv *H. pylori*, ali su imale efekat na adheziju bakterije na gastričnu mukozu, interagujući sa bakterijskim adhezivima, a ne sa mestima vezivanja na epitelnim ćelijama [16].



Slika 2. Jedinjenja izolovana iz pečuraka sa anti-*Helicobacter pylori* aktivnošću.

Polisaharidi izolovani iz pečuraka mogu imati preventivnu ulogu kod peptičkog ulkusa, a takođe mogu poboljšati kvalitet života pacijenata sa bolestima želuca. Studija na pacovima pokazala je da polisaharidi izolovani iz bukovače (*Pleurotus ostreatus*) ispoljavaju antiulkusnu aktivnost nakon 14 dana primene. Mehanizam protektivnog delovanja polisaharida nije potpuno objašnjen, ali je povezan sa povećanom produkcijom prostaglandina i sekrecije sluzi. Zahvaljujući protektivnom oblaganju sluznice želuca jačaju otpornost mukozne barijere [38].

S obzirom na to da su pečurke deo uobičajenog načina ishrane, one mogu da budu izvor aktivnih polisaharida koji mogu imati značajnu ulogu u prevenciji ili tretmanu infekcije *H. pylori*. Pored infekcije, javlja se i inflamatorni proces, tako da i imunomodulatorna aktivnost polisaharida iz pečuraka može da bude veoma značajna [39].

Do sada je samo jedna klinička studija izvedena sa 52 pacijenta sa dijagnostifikovanom infekcijom bakterijom *H. pylori*. Pacijenti su dobijali 2 g micelijuma/dnevno *in vitro* gajene pečurke *Tremella mesenterica* u toku 10 dana. Rezultati su bili negativni, nije bilo eradikacije *H. pylori*, javilo se malo neželjenih efekata, ali su značajno bili ublaženi simptomi infekcije [40].

ZAKLJUČAK

H. pylori je bakterijski patogen koji se veoma često javlja kod ljudi, s potencijalom da izazove gastritis, peptički ulkus, a kod malog procenata ljudi, i karcinom želuca. Eradikacija *H. pylori* je veoma važna i uspešno se izvodi antibiotskom terapijom. Veliki problem predstavlja rezistencija na postojeće antibiotike, zbog čega se javlja potreba za pronalaženjem novih molekula sa značajnom anti-*H. pylori* aktivnošću. Pečurke predstavljaju vrlo značajan izvor bioaktivnih jedinjenja, ne samo sa antimikrobnim delovanjem, već i sa antitumorskom aktivnošću, naročito protiv gastričnog kancera. S obzirom na to da su jestive pečurke deo uobičajenog načina ishrane, istraživanja u pravcu pronalaženja novih jedinjenja sa antimikrobnom aktivnošću treba nastaviti, posebno intenzivirati i ona koja se tiču prevencije infekcije bakterijom *H. pylori*.

LITERATURA

1. Alves MJ, Ferreira IC, Dias J, Teixeira V, Martins A, Pintado M. A review on antimicrobial activity of mushroom (Basidiomycetes) extracts and isolated compounds. *Planta Med* 2012; 78(16):1707-1718.
2. Kalač P. A review of chemical composition and nutritional value of wild-growing and cultivated mushrooms. *J Sci Food Agric* 2013; 93(2):209-218.
3. Ren L, Perera C, Hemar Y. Antitumor activity of mushroom polysaccharides: a review. *Food Funct* 2012; 3(11):1118-1130.
4. Oppong P, Majumdar D, Atherton J, Bebb J. *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcers. *Medicine* 2015; 43(4):215-222.
5. Milenković M, Arsenović Ranin N. Opšta i specijalna bakteriologija, za studente farmacije. Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd; 2013; 159-163. ISBN: 978-86-6273-011-4.
6. De Reuse H, Vinella D, Cavazza C. Common themes and unique proteins for the uptake and trafficking of nickel, a metal essential for the virulence of *Helicobacter pylori*. *Front Cel Inf Microbiol* 2013; 3:1-6.
7. Wroblewski LE, Peek RM, Wilso KT. *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: Factors That Modulate Disease Risk. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23:713-739.
8. Lee KE, Khoi PN, Xia Y, Park JS, Joo YE, Kim KK i sar. *Helicobacter pylori* and interleukin-8 in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2013; 19:8192-8202.
9. Sokic-Milutinovic A, Alempijevic T, Milosavljevic T. Role of *Helicobacter pylori* infection in gastric carcinogenesis: Current knowledge and future directions. *World J Gastroenterol* 2015; 21(41):11654-11672.
10. Ling TK, Cheng AF, Sung JJ, Yiu PY, Chung SS. An increase in *Helicobacter pylori* strains resistant to metronidazole: a five-year study. *Helicobacter* 1996; 1:57-61.
11. Matsumoto S, Washizuka Y, Matsumoto Y, Tawara S, Ikeda F, Yokota Y, Karita M. Appearance of a metronidazole-resistant *Helicobacter pylori* strain in an infected-ICR-mouse model and difference in eradication of metronidazole-resistant and -sensitive strains. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:2602-2605.
12. Midolo PD, Korman MG, Turnidge JD, Lambert JR. *Helicobacter pylori* resistance to tetracycline. *Lancet* 1996; 347:1194-1195.
13. Versalovic J, Shortridge D, Kibler K, Griffy MV, Beyer J, Flamm RK i sar. Mutations in 23S rRNA are associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:477-480.
14. Ugrešić N, Stepanović-Petrović R, Savić M. Farmakoterapija za farmaceute. Farmaceutski fakultet, Beograd; 2011; 211. ISBN 987-86-80263-76-2.
15. Rocco A, Nardone G. Diet, *H pylori* infection and gastric cancer: Evidence and controversies. *World J Gastroenterol* 2007; 13(21):2901-2912.
16. Ayala G, Escobedo-Hinojosa WI, Cruz-Herrera CF, Romero I. Exploring alternative treatments

- for *Helicobacter pylori* infection. World J Gastroenterol 2014; 20:1450-1469.
17. Krivokuća M, Niketić M, Milenković M, Golić N, Masia C, Scaltrito MM, Sisto F, Kundaković T. Anti-*Helicobacter pylori* activity of four Alchemilla species (Rosaceae). Nat Prod Commun 2015; 10(8):1369-1371.
 18. Kundaković T, Kolundžić M. Therapeutic properties of mushrooms in managing adverse effects in the metabolic syndrome. Curr Top Med Chem 2013; 13(21):2734-2744.
 19. Roupas P, Keogh J, Noakes M, Margetts C, Taylor P. The role of edible mushrooms in health: Evaluation of the evidence. J Func Foods 2012; 4(4):687-709.
 20. Hara M, Hanaoka T, Kobayashi M, Otani T, Adachi HY, Montani A i sar. Cruciferous Vegetables, Mushrooms, and Gastrointestinal Cancer Risks in a Multicenter, Hospital-Based Case-Control Study in Japan. Nutr Cancer 2013; 46(2):138-147.
 21. Higashi D, Seki K, Ishibashi Y, Egawa Y, Koga M, Sasaki T, Hirano K, Mikami K, Futami K, Maekawa T, Sudo M. The effect of lentinan combination therapy for unresectable advanced gastric cancer. Anticancer Res 2012; 32(6):2365-2368.
 22. Fujimoto S, Furue H, Kimura T, Kondo T, Orita K, Taguchi T, Yoshida K, Ogawa N. Clinical outcome of postoperative adjuvant immunochemotherapy with sifoziran for patients with resectable gastric cancer: a randomised controlled study. Eur J Cancer 1991; 27(9):1114-1118.
 23. Maehara Y, Tsujitani S, Saeki H, Oki E, Yoshinaga K, Emi Y, Morita M, Kohnoe S, Kakeji Y, Yano T, Baba H. Biological mechanism and clinical effect of protein-bound polysaccharide K (KRESTIN®): review of development and future perspectives. Surg Today 2012; 42(1):8-28.
 24. Nikolić G, Kundaković T, Zlatković S. Formulacije prirodnih antiseptika. Univerzitet u Nišu, Tehnološki fakultet u Leskovcu, Leskovac; 2014. ISBN 978-86-89429-04-6.
 25. Kundakovic TD, Stanojkovic TP, Kolundzija BS, Markovic S, Sukilovic B, Milenkovic MT, Lakusic BS. Cytotoxicity and Antimicrobial Activity of the Essential Oil from *Satureja montana* subsp *pisidica* (Lamiceae). Nat Prod Commun 2014; 9(4):569-572.
 26. Grienke U, Zöll M, Peintner U, Rollinger JM. European medicinal polypores - A modern view on traditional uses. J Ethnopharmacol 2014; 154(3):564-583.
 27. Alves MJ, Ferreira ICFR, Lourenço I, Castro A, Pereira L, Martins A, Pintado M. Wild mushroom extracts potentiate the action of standard antibiotics against multiresistant bacteria. J Appl Microbiol 2014; 116(1):32-38.
 28. Zhu F, Du B, Bian Z, Xu B. β -Glucans from edible and medicinal mushrooms: Characteristics, physicochemical and biological activities. J Food Comp Anal 2015; 41:165-173.
 29. Alves MJ, Ferreira ICFR, Froufe HJC, Abreu RMV, Martins A, Pintado M. Antimicrobial activity of phenolic compounds identified in wild mushrooms, SAR analysis and docking studies. J Appl Microbiol 2013; 115(2):346-357.
 30. Dekker KA, Inagaki T, Gootz TD, Huang LH, Kojima Y, Kohlbrenner WE i sar. New quinolone compounds from *Pseudonocardia* sp. with selective and potent anti-*Helicobacter pylori* activity: taxonomy of producing strain, fermentation, isolation, structural elucidation and biological activities. J Antibiot (Tokyo) 1998; 51:145-152.
 31. Dekker KA, Inagaki T, Gootz TD, Kaneda K, Nomura E, Sakakibara T i sar. CJ-12,954 and its congeners, new anti-*Helicobacter pylori* compounds produced by *Phanerochaete velutina*: fermentation, isolation, structural elucidation and biological activities. J Antibiot (Tokyo) 1997; 50:833-839.
 32. Shang X, Tan Q, Liu R, Yu K, Li P, Zhao GP. In vitro anti-*Helicobacter pylori* effects of medicinal mushroom extracts, with special emphasis on the Lion's Mane mushroom, *Hericium erinaceus* (higher Basidiomycetes). Int J Med Mushrooms 2013; 15:165-174.
 33. Zhang Z, Liu RN, Tang QJ, Zhang JS, Yang Y, Shang XD. A new diterpene from the fungal mycelia of *Hericium erinaceus*. Phytochem Let 2015; 11:151-156.
 34. Kolundžić M, Grozdanić ĐN, Dodevska M, Milenković M, Sisto F, Miani A, Farronato G, Kundaković T. Antibacterial and cytotoxic activities of wild mushroom *Fomes fomentarius* (L.) Fr., Polyporaceae. Ind Crops Prod 2016; 79:110-115.
 35. Seniuk OF, Gorovoj LF, Beketova GV, Savichuk HO, Rytik PG, Kucherov II, Prilutskay AB, Prilutsky AI. Anti-infective properties of the melanin-glucan complex obtained from medicinal tinder bracket mushroom, *Fomes fomentarius* (L.: Fr.) Fr. (Aphyllporomycetidae). Int J Med Mushrooms 2011; 13(1):7-18.
 36. Geethangili M, Fang SH, Lai CH, Rao YK, Lien HM, Tzeng YM. Inhibitory effect of *Antrodia camphorata* constituents on the *Helicobacter pylori*-associated gastric inflammation. Food Chem 2010; 119:149-153.
 37. Menchicchi B, Hensel A, Goycoolea FM. Polysaccharides as Bacterial Antiadhesive Agents and "Smart" Constituents for Improved Drug Delivery Systems Against *Helicobacter pylori* Infection. Curr Pharm Des 2015; 21(33):4888-4906.
 38. Yang Q, Huang B, Li H, Zhang C, Zhang R, Huang Y, Wang J. Gastroprotective activities of a polysaccharide from the fruiting bodies of *Pleurotus ostreatus* in rats. Int J Biol Macromol 2012; 50(5):1224-1228.
 39. Smiderle FR, Baggio CH, Borato DG, Santana-Filho AP, Sasaki GL, Iacomini M, Van Griensven LJD. Anti-inflammatory properties of the medicinal mushroom *Cordyceps militaris* might be related to its linear (1 \rightarrow 3)- β -D-glucan. PLoS ONE 2014; 9(10):Article number e110266.
 40. Lachter J, Yampolsky Y, Gafni-Schieber R, Wasser SP. Yellow brain culinary-medicinal mushroom, *Tremella mesenterica* Ritz.: Fr. (higher Basidiomycetes), is subjectively but not objectively effective for eradication of *Helicobacter pylori*: a prospective controlled trial. Int J Med Mushrooms 2012; 14:55-63

Fungi and *Helicobacter pylori* infection

Marina Kolundžić¹,
Tatjana Kundaković¹

¹Department of Pharmacognosy,
Faculty of Pharmacy, University of Belgrade,
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

Abstract: *Helicobacter pylori* is a Gram-negative bacterium that colonizes the stomach almost half the world's population. Infection of the stomach with this bacteria leads to chronic gastritis and peptic ulcer disease. Further, long infection with *H. pylori* can cause the development of gastric cancer disease. Therefore, the eradication of *H. pylori* is very important, but it is difficult because the resistance to the antibiotic regimes, especially metronidazole and clarithromycin increases. Therefore, the compounds with antimicrobial activity but not antibiotics are very important in the treatment of *H. pylori* infections, especially if they have an effect on *H. pylori* strains resistant to antibiotics. Plants and fungi are a very important source of compounds with antimicrobial activity. Previous studies have shown that fungi such as *Pseudonocardia* sp. CL38489, *Phanerochaete velutina* CL6387, *Hericium erinaceus*, *Fomes fomentarius* and *Antrodia camphorata* can be an important source of compounds with activity against *H. pylori*. Different groups of chemical compounds may be responsible for manifested antibacterial activity, including phenols and beta-glucans. In addition to antibacterial activity, an important mechanism of action against the bacterium *H. pylori* is the inhibition of the adhesion of bacteria to the gastric epithelium.

Key words: *Helicobacter pylori*, fungi.