



Bożena Muszyńska

PIERWSZE doniesienia o leczniczych właściwościach grzybów były opisane już około 400 r. p.n.e. przez Hipokratesa. Grzyby też wcześniej były wykorzystywane w medycynie ludowej Chin i Japonii. Współcześnie, wyniki badań liofilizowanego surowca grzybowego i związków ekstrahowanych z grzybów wskazują, że mogą mieć one duży potencjał między innymi w profilaktyce i leczeniu osteoporozy.

Grzyby już w starożytności odgrywały ważną rolę, jako pożywienie, remedia czy nawet ówczesne leki. Pierwsze doniesienia o leczniczych właściwościach grzybów były opisane już około 400 r. p.n.e. przez Hipokratesa. Grecy uważali grzyby za żywność zapewniającą siłę wojownikom w walce, a Rzymianie uważali je za „Pokarm Boga” wierząc, że powstały one w wyniku uderzenia piorunem przez Jowisza. Grzyby też wcześniej były wykorzystywane w medycynie ludowej Japonii czy Chin. W Europie jednak długo spożywano je głównie ze względu na ich walory smakowe i zapachowe. Obecnie grzyby mają szerokie zastosowanie we wszystkich gałęziach przemysłu, takich jak w produkcji żywności, suplementów diety, kosmetyków czy enzymów stosowanych w przemyśle i biotechnologii. W przypadku enzymów, te pochodzenia grzybowego stanowią ponad 50% wszystkich wykorzystywanych w aplikacjach przemysłowych. Tak szerokie zastosowanie enzymów pochodzenia grzybowego zawdzięczamy ich wydajności, a także wszechstronności działania, stabilności i przystępnego sposobu produkcji. Spośród ok. 15. 000 gatunków grzybów wielkoowocnikowych, blisko 700 posiada udokumentowane i opisane właściwości lecznicze. Są także źródłem wielu

związków biologicznie aktywnych, które wzmacniają układ odpornościowy. W ostatnich latach, w związku ze znacznym wzrostem zainteresowania zdrowym stylem życia i praktykami żywieniowymi konsumentów wywołanymi m. in. pandemią Covid-19, rośnie zapotrzebowanie zwłaszcza na nutraceutyki zawierające w swoim składzie grzyby.

Grzyby jadalne uznawane są za bardzo smaczne i odżywcze produkty spożywcze, będące cennym źródłem łatwo przyswajalnego białka, węglowodanów, błonnika, związków fenolowych, witamin (szczególnie z grupy B), rozpuszczalnych w tłuszczach D, K oraz potasu, przy jednoczesnej niskiej zawartości kalorii, cholesterolu, lipidów i sodu. Jedzenie różnych grzybów (oczywiście tych jadalnych) sprzyja również dostarczaniu do organizmu człowieka wielu niezbędnych biopierwiastków, będących składnikami ważnych w metabolizmie enzymów.

Można je spożywać przede wszystkim gotowane lub duszone, a niektóre nawet na surowo. Wykazano, że spożywanie grzybów jadalnych pod względem wartości odżywczych jest korzystniejsze w porównaniu z jedzeniem mięsa, a zwłaszcza czerwonego. Warto też podkreślić, że wprowadzenie grzybów leczniczych do diety jest wskazane również dla pacjentów

z chorobami metabolicznymi czy też chorobami serca. Z tego powodu, co raz częściej w sprzedaży pojawiają się „mykofarmaceutyki” czy „suplementy grzybowe”. Skalę i znaczenie tego zjawiska podkreśla fakt, że grzyby jadalne zostały włączone do grupy produktów określanej, jako „żywność funkcjonalna”, czyli żywność, której walory zdrowotne zostały udokumentowane badaniami naukowymi i których korzystnego działania nie można przypisać wyłącznie obecności składników odżywczych tradycyjnie, uznawanych za niezbędne.

Zwiększanie świadomości konsumentów na temat konieczności wprowadzenia do diety owocników grzybów może mieć bardzo pozytywny wpływ na nawyki żywieniowe, a co za tym idzie, na dalsze korzyści zdrowotne i dobre samopoczucie. Wiedza o grzybach, jako źródle związków bioaktywnych powinna być wykorzystywana przy planowaniu codziennej diety.

SZACUJE SIĘ, ŻE NA OSTEOPOROZĘ CHOROJUJE 22,1% KOBIEC I 6,1% MĘŻCZYZN PO 50 ROKU ŻYCIA. Obecne metody leczenia farmakologicznego obejmują suplementację wapnia i witaminy D, bisfosfoniany, analogi PTH (parathormon, hormon polipeptydowy regulujący stężenie wapnia w surowicy krwi) i odpowiednie przeciwciała. Jednakże inne opcje terapeutyczne są nadal badane ze względu na skutki uboczne i ograniczenia obecnie dostępnych terapii. Znacząca zawartość wapnia oraz prekursorów kalcytoniny i testosteronu jest bezpośrednią przyczyną uwapniania kości i profilaktyki prawidłowego stanu kości i zębów.

Wyniki badań liofilizowanego surowca grzybowego i związków ekstrahowanych z grzybów wskazują, że mogą one mieć potencjał w profilaktyce i leczeniu osteoporozy. Aktualne badania wskazują, że ekstrakty z grzybów i wyizolowane z nich związki mogą mieć wielokierunkowy wpływ na kości, w tym zwiększać ich obudowę, zmniejszać utratę masy kostnej, zwiększać mineralizację kości.

Mechanizmy działania grzybów w profilaktyce osteoporozy

Do najważniejszych mechanizmów działania grzybów należy działanie prebiotyczne chityny, β -glukanów i innych egzopolisacharydów zaliczanych do błonnika pokarmowego. Błonnik zawarty w owocnikach może pozytywnie wpływać na mikroflorę jelitową, powodując obniżenie pH (co zwiększa wchłanianie wapnia) oraz polepszając ogólny stan nabłonka jelit ze względu na działanie przeciwzapalne metabolitów tych związków, wpływa też na zwiększone wchłanianie wapnia oraz fosforu.

Ważnym mechanizmem w utrzymaniu prawidłowej gęstości kości jest właściwy stosunek ilości osteoblastów i osteocytów do osteoklastów. Nadmierna osteoklastogeneza (procesy prowadzące do powstania wykraczającej ponad normę ilości komórek kościogubnych) może zmniejszać gęstość kości poprzez eliminację komórek je tworzących. W eksperymentach wykazano, że podanie ekstraktów z bocznika ostrygowatego (*Pleurotus ostreatus*) hamuje osteoklastoge-



Pleurotus ostreatus – bocznik ostrygowaty

nezę, dzięki czemu następuje zwiększenie gęstości kości. W eksperymentach z 2016 roku zespołu z Chorwacji badano wpływ ekstraktów wodnych z grzybów jadalnych/leczniczych: wrośniak różnobarwny (*Trametes versicolor*), żagwica listkowata (*Grifola frondosa*), twardek japoński (*Lentinus edodes*) i bocznik ostrygowaty na linię komórkową podobną do osteoblastów myszy MC3T3-E1, pierwotne osteoblasty szczurów i pierwotne osteoklasty szczurów. W przebiegu doświadcz-



Trametes versicolor – wrośniak różnobarwny

nia, w zwierzęcym modelu osteoporozy samicom szczurów wycięto jajniki, a następnie karmiono je dwoma mieszankami grzybów *G. frondosa* i *L. edodes* przez 42 dni. Ubytek masy kostnej monitorowano za pomocą densytometrii (absorpcjometrii rentgenowskiej o podwójnej energii) i mikrotomografii komputerowej. W teście stężenia ekstraktów grzybowych nie wykazały toksycznego działania na komórki MC3T3-E1; dawka 24 µg/mL wykazała największy efekt proliferacyjny. Ekstrakty z grzybów *T. versicolor*, *G. frondosa* i *L. edodes* hamowały aktywność osteoklastów, natomiast ekstrakt z twardnika japońskiego zwiększał mineralizację osteoblastów i produkcję osteokalcyny, specyficznego markera osteoblastycznego. U zwierząt ekstrakty z grzybów nie zapobiegały utracie gęstości kości beleczkowej w kościach długich. Jednakże po raz pierwszy wykazano, że leczenie kombinacją ekstraktów z *L. edodes* i *G. frondosa* znacząco zmniejszyło utratę kości beleczkowej w odcinku lędźwiowym kręgosłupa. Właściwości hamujące ekstraktów z *L. edodes* na osteoklasty i pobudzanie osteoblastów *in vitro*, wraz z możliwością zmniejszenia utraty masy kostnej kręgosłupa lędźwiowego w zwierzęcym modelu osteoporozy wskazują, że ekstrakty z grzybów leczniczych można uznać za leczenie zapobiegawcze i/lub uzupełnienie farmakoterapii w celu zwiększenia jej skuteczności i złagodzenia szkodliwych skutków ubocznych.

Kolejną przyczyną, która sprawia, że dieta bogata w grzyby jadalne jest skuteczna w profilaktyce osteoporozy jest obecność w znaczących zawartościach takich substancji jak: sterole i witamina D, kordycepina (maczużnik bojowy *Cordyceps militaris* i maczużniczek chiński *Ophiocordyceps sinensis*) oraz fosfor.

STEROLE I WITAMINA D

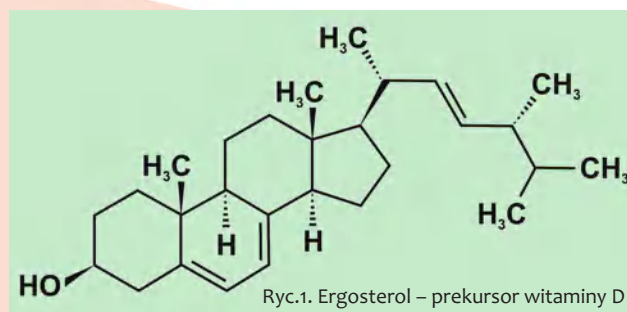
Ergosterol i jego pochodne będące typowo grzybowymi związkami są prekursorami witaminy D.



Cordyceps militaris – maczużnik bojowy

Ergosterol (24R-metylo-cholesta-5,7,22(E)-trienol) odkryty ponad 100 lat temu w sporyszu *Claviceps pur-*

purea, został uznany za sterol charakterystyczny dla grzybów (Ryc.1).



Ergosterol może występować w grzybach zarówno w formie wolnej jak i zestryfikowanej, przy czym względny stosunek obu tych form może się różnić pomiędzy poszczególnymi gatunkami. Ergosterol jest głównym składnikiem błon komórkowych grzybów, silnie związanym z cytoplazmą. Występuje on w większości gatunków grzybów z gromady Basidiomycota, przy czym największą zawartość zanotowano w gatunkach saprobiotycznych. Stanowi on 83–89% całkowitej zawartości steroli. Jest on także produktem wyjściowym do produkcji kortyzonu – hormonu kory nadnerczy o działaniu przeciwzapalnym i przeciwreumatycznym. Wykazano również, że związek ten posiada wiele prozdrowotnych właściwości, jak aktywność przeciwzapalna, przeciwutleniająca czy przeciwdziałająca hiperlipidemii. Ponadto może być zaangażowany w aktywację ekspresji określonych genów obronnych, a ponieważ, jak już wcześniej wspomniano, ergosterol stanowi istotny składnik błon komórkowych grzybów, zakłócenie jego syntezy prowadzi do zaburzenia rozmnażania grzybów i ich obumierania. W medycynie wykorzystano ten czuły punkt metabolizmu grzybów w leczeniu chorób grzybowych (mikozy i grzybic). Opracowano leki, które na różnych etapach biosyntezy ergosterolu blokują ten proces.

Ergosterol może być przekształcony do witaminy D₂ poprzez działanie promieniowaniem UV. Ergosterol ulega fotolizie pod wpływem promieniowania UV, o długości fali 280–320 nm, dając różne produkty. Głównym z nich jest prowitamina D₂ oraz izomery ergosterolu: tachysterol i lumisterol. Prowitamina D₂ ulega spontanicznemu przegrupowaniu pod wpływem ciepła do witaminy D₂. Po spożyciu witaminy D₂ jest ona metabolizowana do aktywnej biologicznie postaci 1α,25-dihydroksywitaminy D₂ poprzez formę pośrednią – 25-hydroksywitaminę D₂. Podobnie wygląda to w ludzkiej skórze, przede wszystkim w naskórku (głównie w keratynocytach warstwy rozrodowej). 7-dehydrocholesterol, czyli prowitamina D₃ ulega nieenzymatycznej fotoizomeryzacji do prowitaminy D, a następnie w ciągu kilku godzin pod działaniem energii cieplnej jest przekształcana do witaminy D₃.

Co istotne, w królestwie roślin i zwierząt ergosterol oraz witamina D₂ są praktycznie nieobecne. Występują jedynie w kilku gatunkach ryb jak łosoś, dorsz, tuńczyk, oraz w tranie. Mleko, płatki kukurydziane,



margaryna oraz niektóre soki owocowe są wzbogacone w witaminę D. W związku z tym, głównym naturalnym źródłem tej witaminy, zarówno w północnych jak i południowych szerokościach geograficznych są grzyby. Co prawda obfitują one w ergosterol, ale ilość witaminy D powstałej pod wpływem promieniowania słonecznego, w znacznym stopniu zależy od pogody oraz od stanowiska, na którym występują. Na niedobór witaminy D szczególnie narażone są osoby starsze mieszkające w domach opieki, ludzie o ciemnej skórze, gdyż melanina, jako naturalny filtr skóry chroni jej głębsze warstwy przed szkodliwym działaniem promieni ultrafioletowych, które wchodzi w skład promieniowania słonecznego. Powoduje to hamowanie przenikania promieni słonecznych głęboko w skórę, co skutkuje zmniejszoną produkcją witaminy D. Tak samo działają kremy z filrami UV.

Witamina D sprawia, że wapń jest bardziej przyswajalny dla dzieci, osób starszych oraz kobiet po menopauzie. Badania kliniczne wykazały związek pomiędzy poziomem witaminy D₂, a prawidłowym funkcjonowaniem układu sercowo-naczyniowego. Udowodniono, że niski poziom metabolitów witaminy D może przyczynić się do zwiększonego ryzyka wystąpienia zastoinowej niewydolności serca, a co za tym idzie większej śmiertelności. Dodatkowo pojawia się coraz więcej dowodów świadczących o istnieniu związku pomiędzy odpowiednim poziomem witaminy D₂, a zmniejszonym ryzykiem wystąpienia raka jelita grubego, prostaty, piersi, jajnika, chorób autoimmunologicznych, cukrzycy typu I czy choroby Leśniowskiego-Crohna.

Nadtlenek ergosterolu, podobnie jak ergosterol występuje w większości gatunków grzybów z gromady Basidiomycota. Po raz pierwszy związek ten został wyizolowany z grzyba soplówki jeżowatej (*Heridium erinaceum*). Owocniki tego gatunku posiadają szerokie spektrum aktywności biologicznej, jak np. działanie antyoksydacyjne, przeciwnowotworowe, przeciwzapalne, przeciwdrobnoustrojowe czy neuroprotektoryjne. Ponadto uważa się, że nadtlenek ergosterolu występuje, jako pośredni związek w reakcji utleniania enzymatycznego zależnego od H₂O₂ w szlaku biosyntezy steroidowych dienów lub jako produkt detoksykacji reaktywnych form tlenu. Jego zawartość w komórkach zależy od wielu czynników, m.in. od poziomu reaktywnych form tlenu i indywidualnego stosunku pomiędzy tworzeniem nadtlenku ergosterolu i jego ponownej konwersji do ergosterolu. Możliwe jest, że obecność substancji o właściwościach przeciwutleniających w biomasie może mieć wpływ na wielkość stosunku ergosterolu do nadtlenku ergosterolu. Ergokalcyferol (witamina D₂) jest to organiczny związek chemiczny z grupy witamin D. Niektóre gatunki grzybów (*Agaricus bisporus*, *Grifola frondosa*, *Morchella* spp., *Lentinula edodes*, *Trametes versicolor*) stanowią bogate źródło ergokalcyferolu. Związek ten jest wytwarzany w organizmach grzybów po wystawieniu na działanie światła słonecznego lub innych źródeł pro-

mieniowania UV, na skutek fotosyntetycznej konwersji ergosterolu do witaminy D₂ poprzez wytwarzanie nietrwałych półproduktów (tachysterol, lumisterol).

Cholekalcyferol (witamina D₃) to kolejny związek z grupy steroli występujących w owocnikach grzybów zaliczany do grupy witamin D. Jest wytwarzany w skórze człowieka z 7-dehydroergosterolu, podczas ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe.

KORDYCEPINA

Udowodniono, że ekstrakty z owocników *Cordyceps militaris* w oparciu o dotychczas wykonane badania ze względu na obecność między innymi kordycepiny (Ryc.1.) działają immunostymulująco, przeciwzapalnie, przeciwwirusowo, przeciwnowotworowo, ergogenicznie, hipolipemicznie, hipoglikemicznie, ale regulują też steroidogenezę i spermatogenezę, dzięki czemu zwiększają gęstość kości. U psieków brojlerów karmionych dwoma gramami grzybni *C. militaris* na jeden kg paszy oznaczono zwiększoną zawartość wapnia w kości pisz-

Ryc.2. Kordycepina



czelowej, w porównaniu z grupą kontrolną.

W modelu osteoporozy indukowanej stanem zapalnym na szczurach doświadczalnych, doustne podanie kordycepiny w dawce 20 mg/kg wykazywało działanie przeciwzapalne i ograniczoną utratę masy kostnej, co było związane ze zmniejszeniem poziomu CTX, dialdehydu maleinowego (MDA), mieloperoksydazy (MPO), IL-1β i TNF-α w surowicy oraz podwyższony poziom OC.

W eksperymencie *in vitro* kordycepina wykazywała zależną od dawki regulację osteogenezy ludzkich mezenchymalnych komórek macierzystych, pochodzących z tkanki tłuszczowej.

W badaniu *in vitro* wykazano, że kordycepina (wyizolowana z owocników *C. militaris*) w stężeniu 50 µg/mL zmniejsza aktywność fosfatazy alkalicznej (ALP) i kwaśnej fosfatazy odpornej na winian (TRAP). Eksperyment *in vivo* na gryzoniach wykazał, że ośmiotygodniowe doustne podawanie kordycepiny może zapobiec utracie masy kostnej w doświadczalnym modelu osteoporozy, może też poprawić wytrzymałość mechaniczną kości (szyjka kości udowej).

W teście *in vitro* kordycepina i ekstrakt z owocników maczuźnika bojowego (zawartość kordycepiny 6,8%) hamowały różnicowanie osteoklastów. Kordycepina okazała się skuteczniejsza w ograniczaniu tworzenia osteoklastów niż ekstrakt z *C. militaris*. Ponadto, w eksperymencie *in vivo* na mysim modelu utraty masy kostnej za pośrednictwem lipopolisacharydów

(LPS), ekstrakt z maczuźnika podawany doustnie przez 8 dni w dawce 100 µg/g zapobiega utracie masy kostnej w zakresie od 20% do 40%.

W teście *in vitro* wykazano, że kordycepina hamuje osteoklastogenezę indukowaną przez RANKL (białko uczestniczące w metabolizmie kości). Kordycepina nasiliła ekspresję IRF-8, ale ekspresja NFATc1 została stłumiona. Eksperyment *in vivo* wykazał, że kordycepina doustnie podawana przez 4 tygodnie (10 mg/kg/dzień) zapobiega utracie masy kostnej, ratuje mikroarchitekturę kości i przywraca mineralizację kości u myszy OVX. W testach *in vitro* na ludzkich mezenchymalnych komórkach macierzystych kości (hB-MSC) i w eksperymencie na zwierzętach na szczurach wykazano osteoprotekcyjne działanie kordycepiny.

Wyniki testu *in vitro* wykazały, że kordycepina zwiększa różnicowanie osteoblastów i mineralizację macierzy.

W teście *in vitro* kordycepina (w stężeniu 10 µg/mL) wspomaga osteogenezę mezenchymalnych

komórek macierzystych szpiku kostnego. Eksperyment *in vivo* wykazał, że kordycepina (w dawce 10 mg/kg/dzień) wspomaga i przyspiesza gojenie złamań poprzez niedotlenienie w szczurzym modelu zamkniętego złamania kości udowej. Niemniej jednak badania te mają pewne ograniczenia, takie jak brak analizy histologicznej na zwierzętach doświadczalnych. Wyniki eksperymentu *in vivo* oparto na ocenach radiograficznych i teście mechanicznym czteropunktowego zginania.

Doświadczenia *in vitro* i test *in vivo* (na myszach) potwierdziły, że kordycepina indukuje apoptozę i hamuje proliferację komórek kostniakomięsaka. W teście *in vitro* wykazano, że kordycepina zmniejsza ekspresję wybranych markerów, takich jak Bcl-2, MMP-2 i MMP-9, podczas gdy zwiększa się ekspresja PARP i proapoptotycznego białka Bax.

BIOPIERWIASTKI

Wapń należy do makroelementów i jest jednym z głównych składników mineralnych wchodzących w skład kości i zębów. Zawartość tego pierwiastka w organizmie człowieka stanowi 1,4–1,6% masy ciała i wynosi około 1 kg. Prawie cały wapń znajduje się w przestrzeni pozakomórkowej, z czego 99% przypada na układ kostny, a z tej ilości tylko 1% wapnia odkładanego w kościach ulega szybkiej wymianie. Zapotrzebowanie dobowe dla organizmu człowieka wynosi ok 1.000 mg. W owocnikach grzybów, zwłaszcza rosnących na glebach bogatych w Ca zawartość wapnia jest znacząca i wynosi od 4 do prawie 800 mg/kg suchej masy. Na przykład w otrzymanych wynikach składu makroelementów w owocnikach i grzybnii z kultur *in vitro* *C. militaris* wykazano

znaczną zawartość wapnia: 797 mg/kg (owocniki) i 11 mg/kg (grzybnia).

Akumulacja wapnia w grzybach jadalnych jest skutecznym sposobem na zwiększenie jego zawartości, ponieważ postać organiczna metabolitów wapnia w grzybach jadalnych może powstać z pierwotnego wapnia nieorganicznego. Głównymi źródłami wapnia w uprawie grzybów jadalnych wzbogaconych w wapń są CaCO_3 , CaCl_2 lub $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$. Wzbogacenie w wapń znacząco wpływa na wzrost i proces metaboliczny grzybów jadalnych.

Bardzo ważnym pierwiastkiem oprócz wapnia, którego sole biorą udział w mineralizacji kolagenu w blaszkach kostnych, czyli odpowiadają za ich twardość, jest też fosfor. Wykazano, że zawartość fosforu

w owocnikach nie zależy od podłoża uprawowego, a jedynie od uprawianego gatunku. Pieczarka dwuzarodnikowa *Agaricus bisporus* zawiera od 1,20 do 1,36 g/kg tego pierwiastka, twardnik od 0,78 do 0,84 mg/kg, a bocznik do 147,8 mg/kg. W przypadku rekordzisty: maczuźnika bo-

Na podstawie badań udowodniono, że grzyby i substancje z nich pochodzące są skuteczne w profilaktyce, zapobieganiu, a być może także i w leczeniu osteoporozy. Jako żywność powinny być elementem codziennej diety i ważne jest ich systematyczne stosowanie, choćby i w niewielkich dawkach. Konieczne są dalsze badania w celu określenia sposobu podawania surowca grzybowego, a zwłaszcza wyizolowanych z nich substancji (na przykład kordycepiny).

Grifola frondosa – żagwica listkowata



pixabay, Paweł Stasiowski, Jacek Lelek

jowego wynik to 7,196 mg/kg (owocniki) i 14,293 mg/kg (biomasa z kultur grzybnii).

Piśmiennictwo dostępne w Redakcji