

International Journal of Pharmacology

ISSN 1811-7775

OTVOREN PRISTUP

DOI: 10.3923/ijp.2021.243.250

Istraživački članak

Procena nekih aktivnih nutrijenata, bioloških jedinjenja i zdravstvenih koristi reishi gljive (*Ganoderma lucidum*)

Yugandhar Parepalli, Murthy Chavali, Rokayya Sami, Ebtihal Khojah, Abeer Elhakem, Ahmad El Askary,
Meenakshi Singh, Surabhi Sinha i Ghadir El-Chaghabby

Prevod na srpski jezik

Podaci o članku

Časopis: International Journal of Pharmacology, 17(4): 243-250, 2021

DOI: 10.3923/ijp.2021.243.250

Vrsta rada: Istraživački članak

Autori: Yugandhar Parepalli, Murthy Chavali, Rokayya Sami, Ebtihal Khojah, Abeer Elhakem, Ahmad El Askary, Meenakshi Singh, Surabhi Sinha i Ghadir El-Chaghabby

Institucije autora obuhvataju VFSTR University, Alliance University, Aarshanano Composite Technologies Pvt. Ltd., Taif University, Prince Sattam Bin Abdulaziz University, The Maharaja Sayajirao University of Baroda, Amity University i Regional Center for Food and Feed, Agricultural Research Center, Egipat.

Autor za korespondenciju: Murthy Chavali, NTRC-MCETRC and Aarshanano Composite Technologies Pvt. Ltd., District Guntur, Andhra Pradesh, 522201, Indija. Tel: +91-8309337736

Autorska prava: © 2021 Yugandhar Parepalli i saradnici. Ovo je članak otvorenog pristupa distribuiran pod uslovima Creative Commons Attribution licence, koja dozvoljava neograničenu upotrebu, distribuciju i reprodukciju u bilo kom mediju, pod uslovom da se navedu originalni autor i izvor.

Sukob interesa: Autori su izjavili da ne postoji sukob interesa.

Dostupnost podataka: Svi relevantni podaci nalaze se u radu i njegovim pratećim informativnim datotekama.

Sažetak

Pozadina i cilj: Ganoderma lucidum je lekovita gljiva čiji ekstrakt sadrži više bioaktivnih jedinjenja. Polisaharidi, triterpeni i peptidoglikani predstavljaju tri glavna fiziološki aktivna sastojka u G. lucidum. Triterpenoidi i polisaharidi su primarni bioaktivni sastojci odgovorni za lekovita svojstva ove gljive i za brojna zdravstvena dejstva, kao što su podsticanje imuniteta i upotreba kao dodatak ishrani. Glavni cilj ovog rada bio je da se procene biološki aktivna jedinjenja reishi gljive (Ganoderma lucidum).

Materijali i metode: U ovoj studiji ekstrahovani su i kvantifikovani pojedini polisaharidi, triterpeni i peptidoglikani, pomoću etanolnih i vodenih ekstrakata.

Rezultati: Upoređen je sadržaj polisaharida i triterpena u ekstraktima plodnog tela tri komercijalne varijante. Sadržaj polisaharida iz ekstrakata plodnog tela u svim varijantama kretao se između 4,48 i 16,85%, a sadržaj triterpena između 0,90 i 2,56%.

Zaključak: Takođe su navedene terapijske i biološke primene polisaharidnih nanočestica, hitozan-GLP nanočestica, nutritivni profil i zdravstvene koristi ove gljive.

Ključne reči: Ganoderma lucidum, bioaktivna jedinjenja, polisaharidi, triterpeni, terapijsko delovanje, nutritivni profil

Citiranje: Parepalli, Y., M. Chavali, R. Sami, E. Khojah, A. Elhakem, A. El Askary, M. Singh, S. Sinha i G. El-Chaghabby, 2021. Evaluation of some active nutrients, biological compounds and health benefits of reishi mushroom (Ganoderma lucidum). Int. J. Pharmacol., 17: 243-250.

Uvod

Čudesna kineska biljka, Ganoderma lucidum, poznata kao reishi ili lingzhi, velika je i neprijatnog ukusa lekovita gljiva sa sjajnom spoljašnjom površinom, koja sadrži veliku količinu aktivnih bioloških molekula. Ganoderma lucidum je terapijska gljiva čiji ekstrakt sadrži više bioaktivnih jedinjenja, među kojima su polisaharidi, triterpeni i peptidoglikani kao tri glavna fiziološki aktivna sastojka.

Ganoderma lucidum se ističe kao važan izvor antioksidanasa. To je prirodni lek koji azijski lekari i naturopate široko koriste i preporučuju zbog njegovog potpornog dejstva na imunski sistem. Orijentalne lekovite gljive su tokom prethodnih decenija stekle popularnost zbog primene u prevenciji i lečenju brojnih bolesti.

Više od dve hiljade godina stalne upotrebe u Kini i Japanu, kao i savremena klinička ispitivanja, pokazali su da se Ganoderma lucidum smatra biljkom širokog lekovitog spektra. Iako ne može učiniti čoveka besmrtnim ili večno mladim, može pomoći u zaštiti od mnogih teških stanja kao što su AIDS, karcinom i druga smrtonosna oboljenja.

Triterpenoidi i polisaharidi su primarni bioaktivni sastojci odgovorni za lekovita svojstva i brojna zdravstvena dejstva ove gljive, uključujući jačanje imuniteta i upotrebu kao dodatka ishrani. Važna osobina je da se smatra bezbednom za dužu upotrebu bez značajnih neželjenih efekata, pod uslovom da se ne uzima prekomerno.

Ganoderma lucidum je jedna od najpoznatijih lekovitih gljiva. Mnoge vrste ovog roda nalaze se širom sveta i razlikuju se po karakteristikama kao što su oblik i boja plodnog tela, od crvenkaste, crne, plavičasto zelene, smeđocrvene, snežnobeke, maslačasto žute do tamnoljubičaste. Te osobine mogu zavisiti od domaćina i geografskog porekla. *G. lucidum* pripada bazidiomicetama, porodici Polyporaceae, i u tradicionalnoj kineskoj medicini koristi se više od 4000 godina.

Porodica Ganodermataceae obuhvata poliporne bazidiomicetne gljive sa dvoslojnim bazidiosporama i oko 219 vrsta u rodu *Ganoderma*. *G. lucidum* je proučavana zbog velikog broja aktivnih bioloških jedinjenja, kao što su čisti polisaharidi, triterpeni i peptidoglikani.

U ovom radu autori daju pregled polisaharida *G. lucidum*, uključujući njihove nanočestice, analize triterpena, bioaktivnih peptidoglikana i bioloških primena, kao i njihovih prednosti. Takođe su razmotreni nutritivni profil i zdravstvene koristi ove gljive. Istraživanje je pokušalo da kvantifikuje dostupni sadržaj jedinjenja koja nose obećavajuća antikancerogena i imunomodulatorna svojstva. Primarni cilj je procena biološki aktivnih jedinjenja reishi gljive (*Ganoderma lucidum*).

Materijali i metode

Područje istraživanja: Ovo istraživanje sprovedeno je u Odeljenju za mikrobiologiju N. I. University i na VFSTR University u Indiji, u periodu od marta 2018. do februara 2020. godine.

Hemikalije i rastvori: Sve hemikalije i reagensi korišćeni u ovom istraživanju nabavljeni su od Sigma Chemicals (SAD), Fisher Scientific (Mumbai, Indija), Gujarat Research Chemicals (Indija) i Merck Co. (Nemačka) i bili su analitičkog kvaliteta. Voda korišćena u eksperimentima bila je Millipore kvaliteta. Laboratorijska dovodna voda destilovana je i deionizovana pomoću Milli-Q Reference Water Purification System. Ultraprečišćena voda tipa 1, otpornosti 18,2 MOhm cm pri 25 stepeni C, dobijena je iz Q-POD dispnzera i korišćena za pripremu rastvora.

Priprema ekstrakta: U ovom radu korišćeni su okarakterisani komercijalno dostupni uzorci micelije i fino usitnjenog plodnog tela *G. lucidum*, nabavljeni od komercijalnih uzgajivača i dobavljača gljiva iz Hyderabad u Indiji. Vodeni ekstrakti *G. lucidum* pripremljeni su pomoću ASE sistema opremljenog jedinicom za kontrolu rastvarača. Tri tipa ekstrakata, GLM, GLF i GLMF, dobijena su iz micelije, plodnog tela i njihove kombinovane smeše u odnosu 1:1, odnosno iz micelije i plodnog tela *G. lucidum*, prema ranije opisanoj proceduri.

Priprema polisaharidnih nanočestica *Ganoderma lucidum* (GLP NPs): U prošlosti je sproveden veliki broj studija o polisaharidima i njihovim derivatima radi razumevanja njihove moguće primene u sistemima za isporuku lekova zasnovanim na nanočesticama. Broj polisaharida ispitivanih za razvoj nanočestica pogodnih kao sistemi isporuke veoma je velik. Zbog toga je glavna pažnja usmerena na najnovije studije i primene takvih sistema, uz kratak opis strukturnih karakteristika najvažnijih polisaharida i tehnika pripreme polisaharidnih nanočestica.

Sistemi isporuke lekova pomoću nanočestica imaju značajne prednosti:

- Prolaze kroz najsitnije kapilare zbog izuzetno male zapremine i izbegavaju brzo uklanjanje od strane fagocita, čime se produžava njihovo zadržavanje u krvotoku.
- Mogu prodirati kroz ćelije i prostore između tkiva i stići do ciljanih organa, kao što su jetra, slezina, pluća, kičmena moždina i limfni sistem.
- Pokazuju različita svojstva kontrolisanog oslobađanja, uključujući biorazgradivost i osetljivost na pH, jone ili temperaturu materijala.
- Poboljšavaju iskoristljivost leka i mogu smanjiti toksične neželjene efekte.

Danas se nanočestice široko primenjuju za isporuku lekova, polipeptida, proteina, vakcina, nukleinskih kiselina, gena i drugih supstanci. Tokom godina sistemi isporuke lekova pomoću nanočestica pokazali su veliki potencijal u biološkim, medicinskim i farmaceutskim primenama. Trenutna istraživanja usmerena su na selektivnost i kombinovanje nosača radi odgovarajuće brzine oslobađanja leka, površinske izmene nanočestica radi poboljšanog ciljanja, optimizaciju pripreme nanočestica radi povećanja kapaciteta isporuke i mogućnosti industrijske proizvodnje, kao i ispitivanje dinamičkih procesa in vivo i interakcije nanočestica sa krvlju, ciljnim tkivima i organima.

Materijali korišćeni za pripremu nanočestica, posebno polimeri, moraju biti biokompatibilni i biorazgradivi. U tu svrhu korišćeni su PLA, PGA, polisaharidi, posebno hitozan, porodica poliakrilne kiseline, proteini ili polipeptidi, kao što je želatin. Među njima se polisaharidi izdvajaju kao polimerni materijali za razvoj nanočestica namenjenih ciljanoj isporuci lekova.

Priprema hitozan-GLP nanočestica: Hitozan-GLP nanočestice pripremljene su dodavanjem 10 mL GLP rastvora u rastvor hitozana koncentracije 2,5 mg/mL, zapremine 100 mL, dobijen rastvaranjem hitozana u 1% (v/v) rastvoru sirćetne kiseline tokom jednog sata uz magnetno mešanje. Zatim je pH rastvora podešen na 5,0 pomoću 1 mol/L NaOH i rastvor je mešan jedan sat na sobnoj temperaturi. Na kraju je rastvor protivjona TPP, pripremljen rastvaranjem 1 mg/mL u čistoj vodi, dodat u hitozan-GLP rastvor uz blago mešanje pri 75 obrtaja u minuti tokom jednog sata, pri čemu su formirane hitozan-GLP nanočestice. Potom je smeša centrifugirana pri 22000 obrtaja u minuti na 4-5 stepeni C tokom 30 minuta. Nanočestice na dnu su sakupljene, supernatant je odbačen, a nanočestice su temeljno isprane toplom vodom i na kraju liofilizovane.

Efikasnost zarobljavanja GLP i kapacitet opterećenja nanočestica: Količina GLP zarobljenog u nanočesticama izračunata je metodom slabe anjonske razmene DEAE. Efikasnost zarobljavanja izračunata je kao odnos razlike ukupnog i slobodnog GLP prema ukupnom GLP, izražen u procentima. Kapacitet opterećenja GLP izračunat je kao odnos razlike ukupnog i slobodnog GLP prema masi nanočestica, izražen u procentima.

Rezultati i diskusija

U ovom odeljku razmotrena su identifikovana aktivna biološka jedinjenja u *Ganoderma lucidum*. Upoređeni su sadržaji polisaharida i triterpena u tri komercijalno dostupne varijante lingzhija, zajedno sa nutritivnim sadržajem po gramu gljive. Na kraju su navedene terapijske i biološke primene gljive i nanočestica zasnovanih na GLP.

Aktivna biološka jedinjenja: Tri glavna fiziološki aktivna sastojka u *G. lucidum* su polisaharidi, peptidoglikani i triterpeni, čiji se sadržaj razlikuje i raznovrstan je. Gljive su izuzetne po raznovrsnosti polisaharidnih struktura visoke molekulske mase, a bioaktivni polisaharidi, triterpeni, peptidoglikani i poliglukani nađeni su u različitim delovima gljive. U radu su razmotreni polisaharidi *G. lucidum* i njihove nanočestice, analiza triterpena, bioaktivni peptidoglikani, biološke primene i njihove prednosti, uz nutritivni profil i zdravstvene koristi gljive.

Polisaharidi: Polisaharidi su strukturno raznovrsne biološke makromolekule sa nizom specifičnih fizičko-hemijskih svojstava. U dizajnu sistema za isporuku lekova polisaharidi se često koriste zbog biokompatibilnosti i biorazgradivosti, kao i zbog dodatnih poželjnih osobina, na primer sposobnosti prijanjanja na sluzokože. Nanočestice zasnovane na polisaharidima mogu objediniti pozitivne karakteristike nanočestica i polisaharida, što ih čini pogodnim za primenu lekova i parenteralnim i mukoznim putem.

Jedan od najvažnijih ciljeva istraživanja isporuke lekova jeste projektovanje nanočestica koje dostavljaju lek željenom brzinom na ciljna mesta u telu i u odgovarajućem doznom obliku za određeni tretman. Polisaharidi kao klasa prirodnih polimera veoma su bioaktivni i biokompatibilni i predstavljaju inteligentan pristup isporuci lekova vezivanjem leka za česticu nosača, kao što su mikrosfere, nanočestice ili liposomi, uz modulaciju oslobađanja i apsorpcije leka. Zbog male veličine i efikasnih karakteristika nosača, sistemi isporuke lekova zasnovani na nanočesticama imaju važno mesto. Ekstrakcija polisaharida iz gljiva obično se izvodi vrućom vodom, nakon čega sledi taloženje etanolom ili metanolom, ili se koristi voda i alkalni rastvori pod određenim uslovima.

Triterpeni: Terpeni su prirodna klasa jedinjenja sa jednom ili više izoprenskih C₅ jedinica i predstavljaju važne sastojke etarskih ulja. Klasifikuju se kao monoterpeni, diterpeni, triterpeni, tetraterpeni, seskviterpeni i druge grupe. Terpeni pokazuju antiinflamatorna, antifeedantna, antitumorigena, antikancerogena i hipolipidemijska dejstva. Brojne biljne vrste i organizmi, uključujući prokariote i eukariote, proizvode triterpene za normalan rast i razvoj, dok neke vrste stvaraju velike količine triterpena, na primer u lateksu i smolama, za koje se smatra da doprinose otpornosti na bolesti.

Triterpeni su potklasa terpena sa osnovnim skeletom C₃₀. Među mnogim triterpenima izolovanim iz različitih biljaka poznata su korisna dejstva i manji broj terapijskih primena. Molekulske mase ovih triterpenoida kreću se između 400 i 600 kDa. Hemijska struktura triterpena u *G. lucidum* zasniva se na lanostanu. Lanostan je metabolit lanosterola, a njegova biosinteza zasniva se na ciklizaciji skvalena.

Ganoderične kiseline A i B bile su prva dva nova gorka triterpena tipa lanostana izolovana iz *G. lucidum*. Do danas je prijavljeno približno 100 triterpena, uglavnom ganoderičnih i lucideničnih kiselina, kao i ganoderala, ganoderiola i ganodermičnih kiselina. Više od 50 sastava smatra se jedinstvenim za gljivu *G. lucidum*. Ekstrakcija triterpena

obično se izvodi metanolom, etanolom, acetonom, hloroformom, etrom ili mešavinama ovih rastvarača, nakon čega slede različite metode razdvajanja, uključujući normalnu HPLC i reverzno-faznu HPLC.

G. lucidum ima visok sadržaj triterpena koji je odgovoran za gorak ukus i za pretpostavljene zdravstvene koristi, naročito snižavanje lipidnog sadržaja i antioksidativna svojstva. Sadržaj triterpena razlikuje se u različitim delovima gljive i menja se tokom faza rasta. Profil triterpena može pomoći u razlikovanju taksonomski povezanih vrsta i služiti kao dodatni dokaz u klasifikaciji. Sadržaj triterpena takođe predstavlja meru kvaliteta različitih uzoraka gljiva.

Tabela 1. Poređenje sadržaja polisaharida i triterpena u tri komercijalno dostupne varijante lingzhija (G. lucidum)

Varijanta	n*	Polisaharidi min. (%)	Polisaharidi maks. (%)	Triterpeni min. (%)	Triterpeni maks. (%)
GL-1	3	1,25	2,56	4,48	16,84
GL-2	3	0,90	2,41	3,84	15,42
GL-3	3	1,11	2,36	3,96	15,68

*Prosek od 3 vrednosti.

Peptidoglikani, polisaharidi i triterpeni čine tri glavna fiziološki aktivna sastojka u G. lucidum. Polisaharidi ekstrahovani iz plodnog tela, spora i micelije lingzhija formiraju se pomoću gljivične micelije dalje uzgajane u fermentorima, ali se razlikuju po molekulskim masama, sadržaju šećera i peptidnim sastavima, kao što su ganoderani A, B i C. Poznati su po antiinflamatornim, antiulkusnim, hipoglikemijskim, antitumorigenim i imunostimulišućim svojstvima. U ekstraktima plodnog tela tri komercijalne varijante lingzhija utvrđeno je da je kod varijante GL-2 sadržaj polisaharida najniži, 0,90%, dok je kod varijante GL-1 najviši, 2,56%. Kod triterpena je najniža vrednost zabeležena za GL-2, 3,84%, a najviša za GL-1, 16,84%.

Peptidoglikani: Literatura navodi brojne bioaktivne peptidoglikane izolovane iz G. lucidum. Među njima su proteoglikan GLPG, poznat po antivirusnoj aktivnosti, imunomodulatorna supstanca G. lucidum (GLIS), vodorastvorni glikopeptid, PGY koji je frakcionisan i prečišćen iz vodenih ekstrakata plodnih tela, GL-PS peptid (GL-PP) i frakcija glikoproteina F3 koja sadrži fukozu. Identifikovana aktivna biološka jedinjenja u G. lucidum prikazana su u Tabeli 2.

Tabela 2. Identifikovana aktivna biološka jedinjenja u Ganoderma lucidum

Jedinjenje	Funkcija / ishod	Reference
Polisaharidi: (1->3)-beta-D-glukani	Inhibicija rasta tumora sarkoma S 180 kod miševa	Y. Yang i sar.
PS-G, polisaharidi vezani za protein (95,5% polisaharida i 4,5% peptida)	Aktivacija imunskog odgovora, stimulacija IL-1beta, IL-6, TNF-alfa i IFN-gama, inhibicija apoptoze neutrofila, fagocitoza neutrofila i indukcija GST	M.J. Hsu i sar.
G009, aminopolisaharidi	Antioksidativno delovanje	J.M. Lee i sar.
Glikoproteini sa fruktozom	Stimulacija ekspresije IL-1, IL-2 i IFN u ćelijama slezine	Y.Y. Wang i sar.
GLIS, proteoglikani	Aktivacija B-limfocita	J. Zhang i sar.
Cerebrozidi	Inhibicija DNK polimeraze	B. Boh i sar.
Triterpeni: ganoderične kiseline U, V, W, X i Y	Citotoksičnost prema ćelijama hepatoma	M.S. Shiao i sar.
Ganoderične kiseline A i C	Inhibicija farnetil-protein transferaze	C.R. Cheng i sar.
Lucidimol A i B, ganoderiol F, ganodermanondiol, ganodermanotriol	Citotoksičnost prema ćelijama sarkoma i karcinoma pluća	Fernandes i Min i sar.
Ganoderična kiselina F	Inhibicija angiogeneze	Y. Kimura i sar.
Fenoli	Antioksidansi	J.L. Mau i sar.
Lipidi	Inhibicija rasta hepatoma, sarkoma S-180 i retikuloцитnog sarkoma L-II in vivo	X. Liu i sar.

Nutritivni profil

Različite bioaktivne molekule široko su prisutne u gljivama, uključujući steroide, fenole, terpenoide, nukleotide i njihove derivate, glikoproteine i polisaharide. Većina gljiva sadrži 88-92% vode po masi. Preostalih 8-12% čine ugljeni hidrati, vlakna, pepeo, proteini, masti i pojedini vitamini i minerali. Pored toga, minerali kao što su K, P, Ca, Mg, Fe, Zn, Cu i Se čine najveći deo mineralnog sadržaja. Neisparljive komponente G. lucidum obuhvataju pepeo, ugljene hidrate, sirove masti, vlakna i proteine.

Svi esencijalni aminokiseliniski sastojci nalaze se u proteinima gljiva, koji su posebno bogati lizinom i leucinom. Sadržaj proteina u sušenoj G. lucidum niži je nego kod mnogih drugih gljiva. Bioaktivni proteini povezuju se sa terapijskim svojstvima G. lucidum, uključujući LZ-8, imunosupresivni protein prečišćen iz micelije koji pokazuje hepatoprotektivne i antioksidativne aktivnosti, kao i ganodermin, antifungalni protein od 15 kDa izolovan iz plodnih tela G. lucidum.

Ukupne masne kiseline u gljivama značajno doprinose njihovom zdravstvenom potencijalu. Sušeni uzorak gljive analiziran je na sadržaj ugljenih hidrata i sirovih vlakana, a nutritivni sadržaj po gramu *Ganoderma lucidum* prikazan je u Tabeli 3.

Tabela 3. Nutritivni sadržaj po gramu gljive *Ganoderma lucidum* (n = 3)

Sadržaj	Količina (% g-1)
Ukupne masti	5,8
Ugljeni hidrati	42,8
Proteini	23,6
Pepeo	18,7
Voda	7,5

**Prosek od 3 vrednosti.*

Zdravstvene koristi

Mnogi delovi vrsta roda *Ganoderma* koriste se u tradicionalnoj medicini u različitim regionima Azije. *Ganoderma lucidum* je velika tamna gljiva sa sjajnom spoljašnjom površinom i sadrži različite fitohemikalije čija svojstva in vivo nisu u potpunosti razjašnjena. Triterpenoidi i polisaharidi su oblasti koje su i dalje predmet osnovnih istraživanja. *Ganoderma* gljive se u Japanu, Kini i drugim azijskim zemljama dugo koriste za unapređenje zdravlja, podsticanje imuniteta, borbu protiv karcinoma i produženje životnog veka.

Proteini i lektini *G. lucidum* mogu doprineti većini navedenih lekovitih efekata. Druga jedinjenja izolovana iz *G. lucidum* uključuju enzime, kao što su metaloproteaza sa antikoagulantnim delovanjem, ergosterol kao provitamin D2, nukleozide i nukleotide, uključujući adenzin i gvanozin.

Terapijske i biološke primene

Ganoderma lucidum koristi se stotinama godina u terapijskim strategijama koje pomažu unapređenju zdravstvene nege, što je potkrepljeno literaturom. Studije su zasnovane na više ćelijskih modela, ograničenom broju životinjskih modela, in vitro procenama i malom broju ispitivanja na ljudima. Terapijske primene *G. lucidum* uključuju razvoj koristi bez izraženih toksičnih nivoa. Ipak, nepristrasna procena uticaja na ljudsko zdravlje ostaje da bude jasno utvrđena.

Posebno interesovanje privukla su istraživanja svojstava *G. lucidum* u vezi sa karcinomom, virusnim i bakterijskim infekcijama, dijabetesom i oštećenjem jetre. Na primer, *G. lucidum* se kao popularan dodatak ishrani koristi radi podsticanja imuniteta zdravih osoba, a određena svojstva ukazuju da može delovati protiv karcinoma u kombinaciji sa konvencionalnim terapijama. Primena biološki aktivne *G. lucidum* u tretmanu karcinoma zasniva se na istraživanjima ćelija karcinoma i imunskih ćelija iz brojnih laboratorija i na prekliničkim studijama na životinjskim modelima koje pokazuju različite biološke aktivnosti in vitro i in vivo. U budućnosti ovaj pristup može dovesti do razvoja doslednih preparata *G. lucidum* sa preciznim antikancerogenim svojstvima i drugim povezanim aktivnostima.

Nanomedicinske primene odnose se na precizno projektovane nanomaterijale za razvoj novih terapijskih i dijagnostičkih modaliteta. Nanomaterijali imaju jedinstvena fizičko-hemijska svojstva, kao što su izuzetno mala veličina, veliki odnos površine i zapremine i visoka reaktivnost, što ih razlikuje od materijala u masi. Ova svojstva mogu prevazići ograničenja tradicionalnih terapijskih i dijagnostičkih sredstava. Materijali na nanoskali omogućavaju promenu osnovnih osobina kao što su rastvorljivost, karakteristike oslobađanja leka, difuzivnost, poluživot u krvotoku i imunogenost.

Tokom prethodnih 20-30 godina razvijeno je više terapijskih i dijagnostičkih sredstava zasnovanih na nanočesticama za lečenje karcinoma, bola, dijabetesa, astme, alergija, infekcija i drugih stanja. Ovi agensi na nanoskali mogu biti efikasniji i pogodniji za primenu, smanjiti terapijsku toksičnost, produžiti životni ciklus proizvoda i smanjiti troškove zdravstvene nege. Kao sistemi za terapijsku isporuku, nanočestice omogućavaju ciljanu i kontrolisanu isporuku i oslobađanje. U dijagnostičkim primenama omogućavaju detekciju na molekulskom nivou i pomažu u identifikaciji abnormalnosti kao što su fragmenti virusa, prekancerozne ćelije i markeri bolesti koji se tradicionalnom dijagnostikom ne otkrivaju. Kontrastna sredstva zasnovana na nanočesticama za snimanje pokazala su poboljšanje osetljivosti i specifičnosti magnetne rezonance.

Tabela 4. Značajne primene aktivnih bioloških jedinjenja nanočestica zasnovanih na GLP

Primene	Reference
---------	-----------

Citotoksičnost GLP nanočestica prema tumorskim ćelijama	Sohretoglu i Huang
Efekti na podsticanje rasta ćelija mišje slezine	N. Li i sar.
Nazalna isporuka lekova pomoću nanopartikularnih sistema, stvarno poboljšanje u odnosu na jednostavne sisteme	L. Illum
Uloga kurkuminoide u brojnim hroničnim bolestima, uključujući karcinom kolona, pluća i dojke, kao i inflamatorne bolesti creva	A. Amalraj i sar.
Polisaharidne nanočestice napunjene epigallocatehin galatom za hemoprevenciju karcinoma prostate	S. Rocha i sar.
Ćelijski i molekularni mehanizmi imunomodulacije	Z.B. Lin
Efikasnost nanočestica kao sistema nosača antivirusnih agenasa u HIV-inficiranim humanim onkocitima i makrofagima in vitro	Seo i Choi
Ganoderma lucidum kao potencijal za biotehnošku proizvodnju antikancerogenih i imunomodulatornih lekova	B. Boh
Antitumorske i antiinflamatorne aktivnosti polisaharida	S. Joseph
Glavna jedinjenja u žuci pacova nakon oralne primene ukupnih triterpenoida	X.Y. Guo i sar.

Ganoderma lucidum se vekovima koristi u tradicionalnoj kineskoj medicini kao dodatak ishrani i biljni lek. Ovaj rad sumira neke od aktivnih supstanci G. lucidum. Polisaharidi i triterpenoidi predstavljaju glavne sekundarne metabolite ove gljive. Privukli su značajnu pažnju zbog visokog sadržaja i važnih bioaktivnosti. Savremene studije ukazuju da G. lucidum sadrži više aktivnih jedinjenja, uključujući triterpenoide, polisaharide, steroide, masne kiseline, aminokiseline, nukleozide, proteine i alkalioide, a poznato je više od 400 bioaktivnih jedinjenja. Ganoderma lucidum je vredan homologni lekoviti i imunostimulišući materijal koji, uz savremeni tehnološki napredak, privlači sve veću pažnju u sektoru zdrave hrane, biotehnologiji, medicini i kozmetičkoj industriji. Brojne primene u prehrambenom sektoru, zdravlju ljudi i kozmetici imaju veliki potencijal za dalja istraživanja.

Zaključak

Ganoderma lucidum je dobro poznato sredstvo sa širokim i impresivnim opsegom primena. Globalna potrošnja G. lucidum je velika, uz rastući niz proizvoda kao aktivnih dodataka ishrani, dok se pojedini ekstrakti i izolovane kompozicije koriste u različitim formulacijama, kao što su kapsule, kreme, tonici za kosu i sirupi koji se prodaju širom sveta. Tri glavna fiziološki aktivna sastojka u G. lucidum, polisaharidi, peptidoglikani i triterpeni, prisutni su u različitim količinama.

Sa porastom prodaje i potrošnje, sve veća primena ekstrakata G. lucidum, uključujući antioksidativna, antikancerogena, antiulkusna, antitumorigena, antibakterijska, organoprotektivna i antivirusna dejstva, privukla je više relevantnih istraživanja nego ranije. Do sada su uglavnom sprovedene životinjske studije ili istraživanja na ćelijskim modelima koja su dala podržavajuće in vitro nalaze.

Izjava o značaju

Zbog malog broja studija na ljudima, potrebna je velika količina podataka kako bi se stvorili dokazi o efektima G. lucidum koji bi dopunili validne eksperimentalne i značajne kliničke podatke. I dalje postoje brojni izazovi i različiti faktori koje treba rešiti. Potrebno je osmisлити strategije za standardne postupke kontrole kvaliteta u pripremi formulacija G. lucidum, odrediti mehanizme delovanja i dodatno okarakterisati bioaktivna jedinjenja.

Zahvalnica

Taif University Researchers Supporting Project Number (TURSP-2020/140), Taif University, Taif, Saudijska Arabija.

Reference

1. Reis, C.P., R.J. Neufeld, A.J. Ribeiro and F. Veiga, 2006. Nanoencapsulation I. Methods for preparation of drug-loaded polymeric nanoparticles. *Nanomedicine*, 2: 8-21.
2. Parepalli, Y., M. Chavali, S. Rokayya, T. Fouzia, S. Surabhi and S. Meenakshi, 2021. Ganoderma lucidum: Extraction and characterization of polysaccharides, yields and their bioapplications. *Algerian J. Res. Tech.*, 5: 30-43.
3. Koo, H., M.S. Huh, I.C. Sun, S.H. Yuk, K. Choi, K. Kim and I.C. Kwon, 2011. In vivo targeted delivery of nanoparticles for theranosis. *Acc. Chem. Res.*, 44: 1018-1028.
4. Cör, D., Ž. Knez and M.K. Hrncić, 2018. Antitumour, antimicrobial, antioxidant and antiacetylcholinesterase effect of Ganoderma lucidum terpenoids and polysaccharides: A review. *Molecules*, 23: 649-662.
5. Ji, Z., Q. Tang, J. Zhang, Y. Yang, W. Jia and Y. Pan, 2007. Immunomodulation of RAW264.7 macrophages by GLIS, a proteopolysaccharide from Ganoderma lucidum. *J. Ethnopharmacol.*, 112: 445-450.

6. Chien, C.M., J.L. Cheng, W.T. Chang, M.H. Tien and C.M. Tsao et al., 2004. Polysaccharides of *Ganoderma lucidum* alter cell immunophenotypic expression and enhance CD56+ NK-cell cytotoxicity in cord blood. *Bioorg. Med. Chem.*, 12: 5603-5609.
7. Yang, Y., H. Zhang, J. Zuo, X. Gong, F. Yi, W. Zhu and L. Li, 2019. Advances in research on the active constituents and physiological effects of *Ganoderma lucidum*. *Biomed. Dermatol.*, Vol. 3.
8. Hsu, M.J., S.S. Lee and W.W. Lin, 2002. Polysaccharide purified from *Ganoderma lucidum* inhibits spontaneous and Fas-mediated apoptosis in human neutrophils through activation of the phosphatidylinositol-3 kinase/Akt pathways. *J. Leukoc. Biol.*, 72: 207-216.
9. Hsu, M.J., S.S. Lee, S.T. Lee and W.W. Lin, 2003. Signaling mechanisms of enhanced neutrophil phagocytosis and chemotaxis by the polysaccharide purified from *Ganoderma lucidum*. *Br. J. Pharmacol.*, 139: 289-298.
10. Lee, J.M., H. Kwon, H. Jeong, J.W. Lee, S.Y. Lee, S.J. Baek and Y.J. Surh, 2001. Inhibition of lipid peroxidation and oxidative DNA damage by *Ganoderma lucidum*. *Phytother. Res.*, 15: 245-249.
11. Wang, Y.Y., K.H. Khoo, S.T. Chen, C.C. Lin, C.H. Wong and C.H. Lin, 2002. Studies on the immuno-modulating and antitumor activities of *Ganoderma lucidum* (Reishi) polysaccharides. *Bioorg. Med. Chem.*, 10: 1057-1062.
12. Zhang, J., Q. Tang, M. Zimmerman-Kordmann, W. Reutter and H. Fan, 2002. Activation of B lymphocytes by GLIS, a bioactive proteoglycan from *Ganoderma lucidum*. *Life Sci.*, 71: 623-638.
13. Boh, B., M. Berovic, J. Zhang and L. Zhi-Bin, 2007. *Ganoderma lucidum* and its pharmaceutically active compounds. *Biotechnol. Annu. Rev.*, 13: 265-301.
14. Shiao, M.S., 2003. Natural products of the medicinal fungus *Ganoderma lucidum*: Occurrence, biological activities and pharmacological functions. *Chem. Rec.*, 3: 172-180.
15. Cheng, C.R., Q.X. Yue, Z.Y. Wu, X.Y. Song and S.J. Tao et al., 2010. Cytotoxic triterpenoids from *Ganoderma lucidum*. *Phytochemistry*, 71: 1579-1585.
16. Fernandes, P.D.T., E. Chaquisse and J. Ferrão, 2020. HIV and the antiviral role of mushroom nutraceuticals. *Eur. J. Appl. Sci.*, 8: 64-100.
17. Min, B.S., J.J. Gao, N. Nakamura and M. Hattori, 2000. Triterpenes from the spores of *Ganoderma lucidum* and their cytotoxicity against meth-A and LLC tumor cells. *Chem. Pharm. Bull.*, 48: 1026-1033.
18. Kimura, Y., M. Taniguchi and K. Baba, 2002. Antitumor and antimetastatic effects on liver triterpenoid fractions of *Ganoderma lucidum*. *Anticancer. Res.*, 22: 3309-3318.
19. Mau, J.L., H.C. Lin and C.C. Chen, 2002. Antioxidant properties of several medicinal mushrooms. *J. Agric. Food Chem.*, 50: 6072-6077.
20. Liu, X., J.P. Yuan, C.K. Chung and X.J. Chen, 2002. Antitumor activity of the sporoderm-broken germinating spores of *Ganoderma lucidum*. *Cancer Lett.*, 182: 155-161.
21. González, A., V. Atienza, A. Montoro and J.M. Soriano, 2020. Use of *Ganoderma lucidum* as radioprotector. *Nutrients*, 12: 1143-1149.
22. Cheng, S. and D. Sliva, 2015. *Ganoderma lucidum* for cancer treatment: We are close but still not there. *Integr. Cancer Ther.*, 14: 249-257.
23. Liu, Y., H. Miyoshi and M. Nakamura, 2007. Nanomedicine for drug delivery and imaging. *Int. J. Cancer*, 120: 2527-2537.
24. Kawasaki, E.S. and A. Player, 2005. Nanotechnology, nanomedicine and the development of new, effective therapies for cancer. *Nanomedicine*, 1: 101-109.
25. Sohretoglu, D. and S. Huang, 2018. *Ganoderma lucidum* polysaccharides as an anti-cancer agent. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.*, 18: 667-674.
26. Li, N., Y.L. Hu, C.X. He, C.J. Hu, J. Zhou, G.P. Tang and J.Q. Gao, 2010. Preparation, characterisation and anti-tumour activity of *Ganoderma lucidum* polysaccharide nanoparticles. *J. Pharm. Pharmacol.*, 62: 139-144.
27. Illum, L., 2007. Nanoparticulate systems for nasal delivery of drugs: A real improvement over simple systems? *J. Pharm. Sci.*, 96: 473-483.
28. Amalraj, A., A. Pius, S. Gopi and S. Gopi, 2017. Biological activities of curcuminoids, other biomolecules from turmeric and their derivatives. *Afr. J. Traditional Compl. Alt. Med.*, 7: 205-233.
29. Rocha, S., R. Generalov, M. do Carmo Pereira, I. Peres, P. Juzenas and M.A.N. Coelho, 2011. Epigallocatechin gallate-loaded polysaccharide nanoparticles for prostate cancer chemoprevention. *Nanomedicine*, 6: 79-87.
30. Lin, Z.B., 2005. Cellular and molecular mechanisms of immuno-modulation by *Ganoderma lucidum*. *J. Pharmacol. Sci.*, 99: 144-153.
31. Seo, D.J. and C. Choi, 2021. Antiviral bioactive compounds of mushrooms and their antiviral mechanisms: A review. *Viruses*, Vol. 13.
32. Boh, B., 2013. *Ganoderma lucidum*: A potential for biotechnological production of anti-cancer and immunomodulatory drugs. *Recent Pat. Anti-Cancer Drug Discovery*, 8: 255-287.
33. Joseph, S., B. Sabulal, V. George, K.R. Antony and K.K. Janardhanan, 2011. Antitumor and anti-inflammatory activities of polysaccharides isolated from *Ganoderma lucidum*. *Acta Pharm.*, 61: 335-342.
34. Guo, X.Y., J. Han, M. Ye, X.C. Ma, X. Shen, B.B. Xue and Q.M. Che, 2012. Identification of major compounds in rat bile after oral administration of total triterpenoids of *Ganoderma lucidum*. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 63: 29-39.