

ANTIINFLAMATORNI POTENCIJAL TRITERPENA IZ GLJIVE GANODERMA LUCIDUM

Sistematski pregled i meta-analiza pretkliničkih dokaza

Rafaela Guedes Pozzobon, Renata Rutckeviski, Luíza Siqueira de Lima,
Cláudia Sirlene Oliveira i Fhernanda Ribeiro Smiderle

Prevod na srpski jezik, latinica

Original: Pharmaceuticals 2026, 19, 188 | DOI: 10.3390/ph19010188

Sažetak

Pozadina: Triterpeni gljive *Ganoderma lucidum* su bioaktivna jedinjenja sa prepoznatim antiinflamatornim, antitumorskim i imunomodulatornim svojstvima. Ovaj sistematski pregled objedinjuje dokaze o antiinflamatornoj aktivnosti ovih triterpena na osnovu istraživanja sprovedenih tokom poslednje dve decenije.

Metode: Sistematska pretraga baza PubMed, Medline i Embase obuhvatila je period 2003-2025. godine i originalna in vitro i in vivo pretklinička istraživanja u kojima su procenjavani triterpenski ekstrakti gljive *G. lucidum* ili izolovana jedinjenja. Klinička ispitivanja, pregledni radovi i ekstrakti koji sadrže više vrsta gljiva bili su isključeni. Pregled je registrovan u bazi PROSPERO pod brojem CRD42024510982, a kvalitet studija na životinjama procenjen je pomoću alata SYRCLE za procenu rizika od pristrasnosti.

Nalazi: Od više od 3000 zapisa uključena su 23 članka. Studije su koristile različite modele, uključujući makrofage, humane mononuklearne ćelije periferne krvi i različite sojeve životinja, kao što su miševi, pacovi i pilići. Sve studije su prijavile značajne antiinflamatorne efekte, uz smanjenje proinflamatornih markera TNF- α , IL-1 β i IL-6, prvenstveno putem smanjene aktivnosti signalnih puteva MAPK i TLR-4/NF- κ B. Meta-analiza in vitro podataka potvrdila je značajno smanjenje nivoa NO (-3,29; 95% CI: -5,21 do -1,37; $p = 0,0008$), IL-6 (-3,51; -4,73 do -2,29; $p < 0,00001$) i TNF- α (-2,20; -2,93 do -1,48; $p < 0,00001$). Sličan antiinflamatorni profil zabeležen je in vivo u tkivu jetre i slezine.

Tumačenje: Dokazi dosledno ukazuju na snažnu antiinflamatornu aktivnost triterpena iz *G. lucidum*, što ih izdvaja kao moguće terapijske kandidate za inflamatorna oboljenja. Ipak, složena struktura i veliki broj izomera predstavljaju značajnu prepreku farmakološkoj standardizaciji. Buduća istraživanja treba da se usmere na kliničku primenu, sinergiju jedinjenja, bioraspoloživost i dugoročnu toksičnost, koje u postojećoj pretkliničkoj literaturi nisu dovoljno ispitane.

Ključne reči: lekovita gljiva; triterpenoidi; bioaktivnost; in vitro; in vivo

1. Uvod

Ganoderma lucidum, poznata kao „Lingzhi” u Kini, „Reishi” u Japanu i „Yeongji” u Koreji, jedna je od najčešće korišćenih lekovitih gljiva u svetu. Danas se uzgaja u velikim količinama, naročito u Kini, i izvozi radi proizvodnje čajeva, dodataka ishrani i sirovina za prehrambene i medicinske proizvode [1]. U tradicionalnoj kineskoj medicini koristi se kod hepatitisa, karcinoma, hipertenzije, hiperholesterolemije, dijabetesa, artritisa i astme [2,3]. Međutim, rast globalne potrošnje proizvoda od *G. lucidum* otvorio je važna pitanja kontrole kvaliteta i regulatornog nadzora. U jednoj analizi proizvoda dostupnih u Sjedinjenim Američkim Državama samo 26,3% proizvoda odgovaralo je navodima sa deklaracije [4].

Ova makrogljiva sadrži veliki broj bioaktivnih supstanci: ugljene hidrate, pre svega polisaharide, nukleotide, steroide, masne kiseline, vitamine, proteine, minerale, organske kiseline, glikopeptide i triterpene [5].

Triterpeni su sekundarni metaboliti sastavljeni od 30 atoma ugljenika, izvedeni iz šest izoprenskih jedinica. Najzastupljeniji triterpeni u *G. lucidum* pripadaju lanostanskom tipu, posebno ganoderinske kiseline i njihovi derivati [6,7]. Za triterpenske ekstrakte ove gljive prijavljene su antioksidativne, antiinflamatorne, antitumorske, antiangiogene, anti-HIV-1, imunomodulatorne, hipoholesterolemične, hepatoprotektivne, antihistaminske, antihipertenzivne, antitrombocitne i druge aktivnosti [8-10].

Inflamacija je osnovni biološki odgovor imunskog sistema. Za preživljavanje organizma neophodna je precizna ravnoteža između nedovoljnog i prekomernog inflamatornog odgovora [11]. Upalu mogu pokrenuti mikroorganizmi, toksini, fizički ili hemijski nadražaji, kao i unutrašnji faktori poput ishemijskog oštećenja i autoimunskih poremećaja. Mnogi biološki efekti triterpena verovatno se ostvaruju putem imunomodulacije [7]. Makrofagi imaju centralnu ulogu u regulisanju upale, održavanju homeostaze tkiva i reparaciji [12]. Aktivirani makrofagi fagocituju oštećene ćelije i patogene i luče medijatore kao što su faktor nekroze tumora,

interleukini, reaktivne vrste kiseonika, azot-monoksid i prostaglandin E2 [13]. Prekomerna ili poremećena proizvodnja ovih medijatora povezana je sa razvojem brojnih inflamatornih bolesti [14].

Triterpenski ekstrakti *G. lucidum* mogu da suzbiju inflamatorni odgovor u mišjim makrofagima aktiviranim lipopolisaharidom. Dudhgaonkar i saradnici [15] pokazali su da ekstrakt triterpena inhibira lučenje TNF- α , IL-6, azot-monoksida i PGE2 u ćelijama RAW264.7. Ganoderinska kiselina C1 smanjila je proizvodnju TNF- α u ćelijama RAW264.7 i mononuklearnim ćelijama periferne krvi pacijenata sa astmom, verovatno putem smanjenja aktivnosti NF- κ B i delimične supresije signalnih puteva MAPK i AP-1 [16].

Uprkos obećavajućim nalazima, postoje značajne praznine u znanju. Aktivne koncentracije, profil toksičnosti i subhronična toksičnost nisu sveobuhvatno procenjeni, a hemijska varijabilnost triterpena i drugih sastojaka ekstrakata nije sistematski obrađena. Cilj ovog pregleda je da objedini i kritički analizira dostupnu literaturu o antiinflamatornim efektima triterpena *G. lucidum* i pruži osnovu za buduća eksperimentalna i translaciona istraživanja.

Glavno istraživačko pitanje glasi: Da li triterpeni gljive *Ganoderma lucidum* ispoljavaju antiinflamatorne efekte u ćelijskim i/ili životinjskim modelima u poređenju sa odgovarajućim kontrolama?

2. Materijali i metode

2.1. PICO kriterijumi

PICO kriterijumi bili su: (a) populacija - ćelijske linije i/ili životinjski modeli; (b) intervencija - triterpeni, triterpenoidi, terpeni ili terpenoidi poreklom iz *G. lucidum*; (c) poređenje - ćelije i/ili životinje tretirane nosačem ili drugim sredstvom; (d) ishod - antiinflamatorna aktivnost.

2.2. Strategija pretrage i izbor studija

Pretražene su baze PubMed, Medline i Embase korišćenjem kombinacija termina „*Ganoderma lucidum*”, „triterpenes”, „triterpenoids”, „terpenes”, „terpenoids” i „anti-inflammatory”. Dva nezavisna autora procenjivala su naslove i sažetke, dok je treći autor rešavao neslaganja. Duplikati su uklonjeni pomoću platforme Rayyan.

2.3. Kriterijumi uključivanja i isključivanja

Uključene su originalne pretkliničke studije na ćelijskim linijama i životinjskim modelima, objavljene na engleskom jeziku od 2003. do 2025. godine, koje su procenjivale antiinflamatornu aktivnost triterpenskih ekstrakata ili izolovanih triterpena iz *G. lucidum*. Uključeni su eksperimenti na miševima, pacovima i pilićima, kao i in vitro i ex vivo modeli sa inflamatornim markerima, citokinima, ekspresijom gena i reaktivnim vrstama kiseonika. Isključeni su pregledni radovi, klinička ispitivanja, konferencijski sažeci, knjige, poglavlja, radovi pre 2003. godine i studije sa mešavinama drugih vrsta gljiva ili drugih jedinjenja.

2.4. Ekstrakcija podataka i ishodi

Izdvojeni su podaci o vrsti triterpena, postupku ekstrakcije, prečišćavanju, hemijskoj karakterizaciji, modelu istraživanja, koncentraciji ili dozi, kontrolnom tretmanu, načinu izazivanja upale, inflamatornim markerima, signalnim putevima, finansiranju i sukobu interesa.

2.5. Procena rizika od pristrasnosti

Metodološki kvalitet procenjen je pomoću SYRCLE alata za studije na životinjama. Procena je obuhvatila randomizaciju, odstupanja od planirane intervencije, nedostajuće podatke, merenje ishoda i selektivno

prikazivanje rezultata. Moguće ocene bile su nizak rizik, visok rizik, određena zabrinutost ili nedovoljno informacija.

2.6. Statistička analiza

Meta-analiza je procenjivala efekte triterpena *G. lucidum* u ćelijama stimulisanim LPS-om ili IL-1β, sa fokusom na NO, IL-6 i TNF-α. Rezultati su izraženi kao srednja vrednost ± standardna devijacija i 95% interval poverenja. Korišćen je model slučajnih efekata, a heterogenost je procenjena indeksom I². Vrednost p ≤ 0,05 smatrana je statistički značajnom.

3. Rezultati

3.1. Izbor studija

Identifikovano je ukupno 3125 zapisa, od kojih je 777 bilo duplikata. Nakon pregleda naslova i sažetaka isključeno je 2320 radova. Za procenu punog teksta ostalo je 28 članaka, od kojih je šest isključeno. Ažuriranom pretragom pronađen je još jedan rad, pa su konačno analizirane 23 studije. U kvalitativnu sintezu uključene su sve 23 studije, a u meta-analizu devet studija.

3.2. Rizik od pristrasnosti

Većina članaka imala je nizak rizik u procenjenim metodološkim domenima. Oko 4% studija izazvalo je određenu zabrinutost u vezi sa merenjem i tumačenjem rezultata. Kod in vivo radova često nije bilo dovoljno podataka o randomizaciji. Autori su zaključili da ukupni rizik od pristrasnosti ne ugrožava osnovni cilj pregleda.

3.3. Ekstrakcija i karakterizacija triterpena

Većina triterpena izolovanih iz *G. lucidum* pripada lanostanskoj klasi. Lanostanski triterpenoidi imaju tetraciklični skelet i predstavljaju prekursore mnogih steroida. Mogu se klasifikovati kao alkoholi Ganoderme, zbog hidroksilne grupe, ili kao ganoderinske kiseline, zbog karboksilne grupe u bočnom lancu [18].

Postupak je najčešće počinjao sušenjem i usitnjavanjem gljive. Etanol je bio najčešće korišćen rastvarač, zatim metanol i hloroform. Zbog različite polarnosti rastvarača dobijani su ekstrakti različitog sastava i prinosa [5].

Za izolaciju su najčešće korišćene kolonska hromatografija na silika-gelu, raspodela između organskih rastvarača različite polarnosti i Sephadex LH-20. Korišćene su i HPLC, reverzno-fazna HPLC, polupreparativna HPLC i tankoslojna hromatografija. Za karakterizaciju su najčešće primenjivane NMR, masena spektrometrija, infracrvena i UV spektroskopija.

Od 23 studije, samo četiri nisu identifikovale sastav ekstrakta. Najčešće su pronalažene ganoderinske i lucideninske kiseline lanostanskog tipa, njihovi metil-estri, kao i ganoderiol, lucidumol i ganodermanontriol. Među identifikovanim ganoderinskim kiselinama bile su A, B, C, C1, C2, C5, C6, D, E, F, G, H, J, K, Mh, V, U i α.

Tabela 1. Najvažniji postupci ekstrakcije, izolacije i karakterizacije

Bioaktivna jedinjenja	Ekstrakcija	Izolacija/karakterizacija	Ref.
Ganoderinske kiseline A, B i C2	Podaci o rastvaraču nisu dostupni	HPLC	[19]
Lucideninske i ganoderinske kiseline, steroli i ganoderma alkoholi	Metanol, 3 puta po 14 dana, sobna temperatura	Silika-gel + preparativna RP-HPLC; spektroskopija	[20]
Butyl lucidenate E2/D2/P/Q, ganoderiol F i drugi	Frakcija rastvorljiva u hloroformu	Postupci iz prethodne studije	[22]

Ganodermanontriol, ganoderioli i ganoderinska kiselina DM	95% etanol, refluks na 100 °C	HPLC-DAD i LC-MS/MS	[23]
Triterpenski ekstrakt GLT sa ganoderinskim i lucideninskim kiselinama	95% etanol	HPLC; NMR, MS i LC-MS	[15]
Lucidone D	Etanol; komercijalno nabavljen ekstrakt	Nije opisano	[24]
Mešavina ganoderinskih i ganodereninskih kiselina	Kisela otopina etil-acetata	Reverzno-fazna HPLC	[25]
Etanolni ekstrakt i pojedinačni ganoderioli/luciderinske kiseline	Hloroform, 3 puta po 3 sata	Silika-gel; UHPLC-MS	[26]
Ganosidone A, metil-ganoderati, lucidumoli i druge kiseline	Metanol, 3 puta	Silika-gel, Sephadex LH-20, polupreparativna HPLC	[27]
Ganoderterpene A i više lanostanskih triterpenoida	Predtretman metanolom, zatim etanol	Silika-gel, HPLC, Sephadex; NMR/UV/HRESIMS	[28]
Ukupni triterpenoidi G. lucidum	Nije opisano	TLC i preparativna HPLC	[29]
Ganoderinska kiselina C1	Vodeni ekstrakt, raspodela metilen-hloridom	Silika-gel, HPLC, Sephadex; NMR/LC-MS	[16]
Frakcija obogaćena triterpenoidima MC	Vodeni ekstrakt, raspodela metilen-hloridom	Silika-gel, HPLC, Sephadex; NMR/LC-MS	[30]
Ekstrakt GLTs	95% etanol	Makroporozna smola + silika-gel; TLC/LC-MS	[31]
Terpenoidni ekstrakt GTE	50% etanol	Raspodela CHCl ₃ /H ₂ O i EtOAc; GC-MS	[32]
Ekstrakti ganoderinskih kiselina	Etanol na 50-70 °C, 1-3 sata	UHPLC/Q-TOF-MS	[33]
GA-A, GA-B i GA-C2	Voda	Taloženje alkoholom; HPLC	[34]
Ukupni triterpenski ekstrakt	Etanol	Silika-gel kolona	[35]
Ganoluciduone, ganolucidoid i drugi triterpenoidi	Metanol pod refluksom	EtOAc, silika-gel, Sephadex, RP-HPLC; IR/UV/NMR	[36]
Ganoderinska kiselina A	Nije opisano	Nije opisano	[38]

3.4. In vitro inflamatorni modeli

Petnaest od 23 studije koristilo je ćelijske kulture. Devet studija primenilo je ćelijsku liniju RAW264.7, a u svim tim radovima inflamacija je izazvana LPS-om. Najčešća koncentracija bila je 1 µg/mL tokom 24 sata.

RAW264.7 je makrofagolika ćelijska linija poreklom iz BALB/c miševa. Često se koristi za procenu imunomodulatornih supstanci zbog snažnog odgovora na LPS, dostupnosti i jednostavnog uzgoja. Rezultati na ovoj liniji mogu pomoći u predviđanju in vivo efekata, ali nije potpuno jasno u kojoj meri se mogu preneti na humane imunske ćelije [41].

Druge studije koristile su humane ćelije nucleus pulposus, PBMC, BV-2 mikrogliju, endotelne ćelije pupčane vene, bubrežne ćelije NRK-52E, makrofage Ana-1 i keratinocite HaCaT. Upala je izazivana LPS-om, IL-1β, TNF-α, IL-17A, hipoksijom/reoksigenacijom ili mehaničkim stresom.

Tabela 2. Antiinflamatorna aktivnost triterpena G. lucidum in vitro

Jedinjenje	Model	Doza	Efekat	Ref.
Butyl lucidenate i srodni triterpeni	RAW264.7; LPS	20 µM	Smanjeni NO; GT-2 je smanjio i TNF-α, IL-6, iNOS i	[22]

			COX-2	
Triterpensi ekstrakt GLT	RAW264.7; LPS	10-50 µg/mL	Smanjeni NO, TNF-α, IL-6, PGE2, COX-2 i iNOS	[15]
Lucidone D	RAW264.7; LPS	10-40 µM	Smanjeni NO, TNF-α, IL-6, COX-2 i iNOS	[24]
Ganoderma triterpenoidi	HUVEC; smični stres	500 µg/mL	Smanjena indukcija VCAM-1, TNF-α i IL-6	[25]
Etanolni ekstrakt i pojedinačni triterpeni	Ana-1; LPS	5-25 µg/mL	Smanjeni NO, TNF-α, IL-6, IL-1β i PGE2	[26]
Ganosidone A, ganoderati, lucidumol A/C i drugi	RAW264.7; LPS	6,25-50 µM	Smanjeni nivoi NO	[27]
Ganoderterpene A i drugi triterpeni	BV-2; LPS	20-25 µM	Smanjeni NO, iNOS, TNF-α, COX-2, IL-1β i IL-6	[28]
Ganoderinska kiselina C1	RAW264.7 i PBMC; LPS	2,5-40 µg/mL	Smanjen TNF-α	[16]
Ekstrakt i MC frakcija obogaćena triterpenoidima	RAW264.7/PBMC; LPS	10-100 µg/mL	Smanjen TNF-α	[30]
Ekstrakt ganoderinskih kiselina	HaCaT; IL-17A + TNF-α	10 µg/mL	Smanjena ekspresija IL-6	[33]
Ekstrakt GA-A, GA-B i GA-C2	NRK-52E; hipoksija/reoksigenacija	3,125-50 µg/mL	Smanjeni COX-2, iNOS i IL-6	[34]
Ganoluciduone i ganolucidoid jedinjenja	RAW264.7; LPS	12,5-50 µM	Smanjeni nivoi NO	[36]
Butyl lucidenate P/D2/N i druga jedinjenja	RAW264.7; LPS	1-50 µg/mL	Smanjeni NO, COX-2 i iNOS	[21]
33 izolovana triterpenoida; methyl lucidenate L	RAW264.7; LPS	10-80 µM	Smanjeni NO, IL-1β, IL-6, iNOS i COX-2	[1]
Ganoderinska kiselina A	Humane NP ćelije; IL-1β	6,25-25 µM	Smanjeni NO, PGE2, TNF-α, IL-6, COX-2 i iNOS	[38]

3.5. Antiinflamatorni efekti u ćelijama

Najčešće korišćene koncentracije iznosile su 6,25-50 µM ili 2,5-50 µg/mL, a najveće testirane vrednosti bile su 80 µM i 500 µg/mL. U većini studija efekat je bio dozno zavisao.

Deset studija procenjivalo je proizvodnju azot-monoksida, dok je sedam analiziralo ekspresiju iNOS. Ostali česti markeri bili su TNF-α, IL-6, IL-1β, COX-2 i PGE2. U svim studijama triterpeni, bilo izolovani ili u ekstraktu, smanjili su nivo ili ekspresiju proinflamatornih markera.

Butyl lucidenate D2 u dve studije smanjio je proizvodnju NO za približno 70% u odnosu na kontrolu [21,22]. Methyl lucidenate L imao je IC50 od 38,6 ± 1,0 µM [1]. Ganoderterpene A pokazao je IC50 od 7,15 µM, što je bilo bolje od kvercetina kao pozitivne kontrole, čiji je IC50 iznosio 9,05 µM [28]. Lucidumol A i ganodermanontriol inhibirali su NO za 86,5% i 88,2% pri 50 µM [27].

Sirovi triterpensi ekstrakti takođe su značajno smanjili TNF-α i IL-6 na dozno zavisao način, uz IC50 vrednosti od približno 14-33,8 µg/mL [15,30].

3.6. Meta-analiza in vitro studija

3.6.1. Azot-monoksid

Pet studija sa 46 grupa uključeno je u analizu NO. Triterpeni *G. lucidum* značajno su smanjili nivo NO (-3,29; 95% CI: -5,21 do -1,37; $p = 0,0008$), uz umerenu heterogenost $I^2 = 61\%$. U RAW264.7 ćelijama efekat je iznosio -2,58, a u drugim ćelijskim tipovima -7,09.

3.6.2. IL-6

Šest studija sa 37 grupa pokazalo je značajno smanjenje IL-6 (-3,51; 95% CI: -4,73 do -2,29; $p < 0,00001$), uz blagu heterogenost $I^2 = 45\%$. U RAW264.7 ćelijama efekat je iznosio -2,37, a u drugim ćelijskim tipovima -4,23.

3.6.3. TNF-α

Sedam studija sa 53 grupe pokazalo je značajno smanjenje TNF-α (-2,20; 95% CI: -2,93 do -1,48; $p < 0,00001$), uz umerenu heterogenost $I^2 = 70\%$. U RAW264.7 ćelijama efekat je iznosio -1,57, a u drugim ćelijskim tipovima -3,13.

3.7. Životinjski modeli inflamacije

Devet studija koristilo je životinjske modele. Šest je koristilo različite sojeve miševa, dve piliće, a dve pacove, pri čemu je u pojedinim radovima korišćeno više vrsta životinja. Kod pilića je inflamacija izazivana kadmijum-hloridom. Kod miševa i pacova korišćeni su TPA, 5-fluorouracil, karagenan, formalin, Freundov potpuni adjuvans, LPS, stres ili infekcija *Plasmodium berghei*.

Doze triterpena kretale su se od 10 do 300 mg/kg kod miševa i pacova. Pilići su dobijali približno 10 mg dnevno.

Tabela 3. Antiinflamatorna aktivnost triterpena *G. lucidum* in vivo

Jedinjenje	Model	Doza	Efekat	Ref.
GA-A, GA-B i GA-C2	BALB/c miševi; 5-FU	50 mg/kg	Smanjeni TNF-α, IL-6, IL-1β, iNOS i COX-2	[19]
Lucideninske i ganoderinske kiseline	ICR/SENAR miševi; TPA	0,5-1,0 mg/uhod	Smanjen edem, efekat jednak ili bolji od indometacina	[20]
Ganodermanontriol	Sprague-Dawley pacovi; LPS	25-100 mg/kg	Smanjeni plućni edem, TNF-α, IL-6 i IL-1β	[23]
Mešavina ganoderma triterpenoida	BALB/c miševi; ligatura karotide	300 mg/kg/dan	Smanjeno zadebljanje intime, apoptoza, oksidativni stres i infiltracija monocita	[25]
Triterpenoidi <i>G. lucidum</i>	Mladi pilići; CdCl ₂	0,5 mL, 20 mg/mL	Smanjena ekspresija TNF-α, IL-1β i IL-6 u jetri	[29]
Ekstrakt GLTs	C57BL/6J miševi; stres	10-40 mg/kg	Smanjeni IL-1β, IL-6 i TNF-α; povećan IL-10	[31]
Ekstrakt GTE	Swiss miševi; <i>P. berghei</i>	100-250 mg/kg	Smanjen TNF-α i povećan IL-10	[32]
Ukupni triterpenski ekstrakt	Miševi i Wistar pacovi; karagenan, formalin ili FCA	10-100 mg/kg	Dozno zavisno smanjenje edema šape	[35]
Triterpenoidi <i>G. lucidum</i>	Pilići; CdCl ₂	0,5 mL, 20 mg/mL	Smanjeni TNF-α, IL-1β i IL-6 u slezini	[37]

3.8. Antiinflamatorni efekti u životinjskim modelima

U šest studija procenjavana je proizvodnja proteina i/ili ekspresija iRNK za TNF- α , IL-6 i IL-1 β , kao i za antiinflamatorni citokin IL-10. Kod pilića izloženih kadmijumu suplementacija triterpenoidima smanjila je proinflamatorne citokine u jetri i slezini [29,37].

U modelima akutne i hronične inflamacije i artritisa ukupni triterpenski ekstrakt značajno je smanjio edem šape. Pri dozi od 100 mg/kg smanjenje u karagenanskom modelu iznosilo je 76,09% [35].

U modelu aterogeneze oralno primenjen ekstrakt zaštitio je karotidnu arteriju od oštećenja izazvanog poremećenim protokom, dok je potkožna primena smanjila stvaranje neointime i oksidativni stres [25].

Kod izolovanih triterpena doze potrebne za 50% inhibicije edema uha kretale su se od 0,07 do 0,39 mg/uho. Lucideninska kiselina N bila je posebno snažna sa ID50 od 0,07 mg/uho, u poređenju sa 0,30 mg/uho za indometacin [20].

U modelima stresa izazvanog odvajanjem od majke i malarijske infekcije triterpenoidski ekstrakti smanjili su TNF- α i povećali IL-10, što ukazuje na vraćanje ravnoteže inflamatornog odgovora [31,32]. Zbog velike raznovrsnosti modela in vivo rezultati nisu uključeni u meta-analizu.

Mehanizmi delovanja

Približno polovina radova povezala je antiinflamatorni efekat sa smanjenjem aktivnosti NF- κ B, dok je pet studija istovremeno navelo uticaj na NF- κ B i MAPK. U pojedinim radovima zabeležena je i indukcija HO-1 putem PI3K/AKT-Nrf2, bez neposredne zavisnosti od MAPK.

Jedinjenje/ekstrakt	Predloženi mehanizam	Ref.
Butyl lucidenate D2 i srodni triterpeni	Indukcija HO-1 putem PI3K/AKT-Nrf2	[22]
Triterpenski ekstrakt GLT	Supresija NF- κ B, AP-1, ERK1/2 i JNK	[15]
Etanolni ekstrakt i pojedinačni triterpeni	Inhibicija TLR4-MyD88 posredovanih NF- κ B i MAPK puteva	[26]
Ganoderterpene A	Supresija MAPK i TLR-4/NF- κ B	[28]
Ganoderinska kiselina C1	Smanjena aktivnost NF- κ B	[16]
MC frakcija i ekstrakt	Supresija NF- κ B, AP-1 i MAPK	[30]
GA-A, GA-B i GA-C2	Smanjenje TLR4/MyD88/NF- κ B	[34]
Ganoderinska kiselina A	Supresija NF- κ B	[38]
Ganoderinske kiseline in vivo	Inhibicija TLR4/MyD88/NF- κ B i smanjenje p-AMPK/AMPK	[19]
Ganodermanontriol in vivo	Inhibicija NF- κ B i MAPK	[23]
Triterpenoidi u pilićima	Inhibicija NF- κ B	[37]

4. Diskusija

Cilj ovog sistematskog pregleda i meta-analize bio je da objedini dokaze o antiinflamatornom potencijalu triterpena iz *G. lucidum*. Rezultati dosledno pokazuju da ova jedinjenja smanjuju inflamatorne markere u različitim in vitro i in vivo modelima.

G. lucidum se tradicionalno koristi kao pomoćno sredstvo, naročito u onkološkom kontekstu. Triterpeni su privukli pažnju zbog strukturne raznovrsnosti i antitumorskih, antioksidativnih, imunomodulatornih i antiinflamatornih svojstava [7,49,50].

Mnoga antiinflamatorna jedinjenja mogu se dobiti hidroalkoholnom ekstrakcijom. Međutim, više od 300 identifikovanih triterpena otežava potpuno prečišćavanje, međusobno poređenje i sistematsku biološku procenu. Ganoderinska kiselina A, na primer, u nekim modelima pokazuje snažniji efekat od drugih monomera, dok GA-A, GA-B i GA-C2 mogu delovati različitim mehanizmima.

Meta-analize su pokazale da su i izolovana jedinjenja i sirovi ekstrakti dosledno antiinflamatorni. Ipak, efektivne koncentracije su se znatno razlikovale. IC₅₀ izolovanih jedinjenja kretao se od 7,15 do 38,6 µM, a sirovih ekstrakata od približno 14 do 33,8 µg/mL. Razlike verovatno potiču od različite snage pojedinačnih triterpena i različitih postupaka ekstrakcije [1,15,28,30].

Na biološki profil utiče i način obrade gljive. Liofilizacija može bolje da očuva antioksidativni kapacitet i ukupni sadržaj ganoderinskih kiselina, dok sušenje na 60 °C u pojedinim uslovima može pojačati određene antiinflamatorne osobine [33]. Metoda, rastvarač, temperatura i trajanje ekstrakcije menjaju hemijski sastav i relativnu zastupljenost jedinjenja. Zbog toga standardizacija mora biti prilagođena konkretnom terapijskom cilju.

NF-κB i MAPK predstavljaju centralne signalne puteve u pokretanju i održavanju inflamatornog odgovora. Većina uključenih studija prijavila je inhibiciju ili smanjenu aktivnost jednog ili oba puta nakon tretmana triterpenima *G. lucidum*. To je bilo povezano sa smanjenjem proinflamatornih citokina, enzima i NO [1,15,16,19,22,23,26-28,30,34,37,38].

Dodatni mehanizam uključuje indukciju heme-oksigenaze 1, enzima koji štiti tkivo od oksidativnog i inflamatornog oštećenja. Butyl lucidenate D2 indukovao je HO-1 putem PI3K/AKT-Nrf2 [22]. Međutim, još uvek nije jasno koje hemijske strukture i receptorske interakcije najviše doprinose ovom efektu.

Antiinflamatorna aktivnost zabeležena je bez obzira na ćelijsku liniju i na to da li su korišćena izolovana jedinjenja ili ekstrakti. To podržava mogućnost da triterpeni postanu alternativa ili dodatak nesteroidnim antiinflamatornim lekovima. Ipak, slaba oralna bioraspoloživost predstavlja značajnu prepreku. Napredni sistemi isporuke, poput čvrstih lipidnih nanočestica, mogli bi poboljšati apsorpciju i sistemsku efikasnost [25].

Na tržištu postoji veliki broj dodataka ishrani od *G. lucidum*, ali kvalitet i tačnost deklaracija nisu dosledni. Samo 26,3% od 19 analiziranih proizvoda u jednoj američkoj studiji odgovaralo je deklaraciji [4]. Potrebna su istraživanja koja će definisati efektivne koncentracije, granice toksičnosti, optimalne formulacije i načine primene.

5. Zaključci

Ovaj sistematski pregled i meta-analiza pokazali su da triterpeni iz *Ganoderma lucidum* dosledno modulišu inflamatorni odgovor u različitim eksperimentalnim modelima, bilo kao izolovana jedinjenja ili kao sastojci sirovih ekstrakata.

Glavne prepreke za kliničku i farmaceutsku primenu jesu izuzetna strukturna raznovrsnost, teškoće izolacije i identifikacije, razlike u metodama obrade i ekstrakcije, kao i nedovoljno podataka o bioraspoloživosti, farmakokinetici i dugoročnoj bezbednosti.

Većina mehanističkih studija ukazuje na inhibiciju NF-κB i MAPK signalnih puteva, dok su dodatni mehanizmi, kao što je indukcija HO-1, manje istraženi.

Još uvek ne postoji saglasnost o tome koji pojedinačni triterpen ima najsnažniji efekat, koliko su važne sinergijske interakcije u složenim ekstraktima i kako obrada utiče na aktivnost. Buduća istraživanja treba da uspostave standardizovane protokole obrade i ekstrakcije, sistematski ispituju odnos strukture i aktivnosti i sprovedu kvalitetna in vivo istraživanja koja uključuju farmakokinetiku, toksičnost i efikasnost. Tek nakon

toga antiinflamatorni potencijal triterpena *G. lucidum* može biti preveden u bezbednu, efikasnu i dokazima potkrepljenu terapijsku primenu.

Dodatni podaci o radu

Dodatni materijali: Tabela S1 sa studijama isključenim iz meta-analize i razlozima, kao i funnel grafikoni za NO, IL-6 i TNF- α , dostupni su uz originalni članak.

Finansiranje: Studiju su delimično finansirali Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES), šifra 001, i Ministério da Saúde do Brasil, PRONON NUP 25000.029124/2021-31.

Sukob interesa: Autori navode da ne postoji sukob interesa.

Reference

1. Wu, Y.L.; Han, F.; Luan, S.S.; Ai, R.; Zhang, P.; Li, H.; Chen, L.X. Triterpenoids from *Ganoderma lucidum* and Their Potential Anti-Inflammatory Effects. *J. Agric. Food Chem.* 2019, 67, 5147-5158.
2. Nagai, K.; Ueno, Y.; Tanaka, S.; Hayashi, R.; Shinagawa, K.; Chayama, K. Polysaccharides Derived from *Ganoderma lucidum* Fungus Mycelia Ameliorate Indomethacin-Induced Small Intestinal Injury via Induction of GM-CSF from Macrophages. *Cell. Immunol.* 2017, 320, 20-28.
3. Ling, T.; Boyd, L.; Rivas, F. Triterpenoids as Reactive Oxygen Species Modulators of Cell Fate. *Chem. Res. Toxicol.* 2022, 35, 569-584.
4. Wu, D.T.; Deng, Y.; Chen, L.X.; Zhao, J.; Bzhelyansky, A.; Li, S.P. Evaluation on Quality Consistency of *Ganoderma lucidum* Dietary Supplements Collected in the United States. *Sci. Rep.* 2017, 7, 7792.
5. Oludemi, T.; Barros, L.; Prieto, M.A.; Heleno, S.A.; Barreiro, M.F.; Ferreira, I.C.F.R. Extraction of Triterpenoids and Phenolic Compounds from *Ganoderma lucidum*: Optimization Study Using the Response Surface Methodology. *Food Funct.* 2018, 9, 209-226.
6. Galappaththi, M.C.A.; Patabendige, N.M.; Premarathne, B.M.; Hapuarachchi, K.K.; Tibpromma, S.; Dai, D.Q.; Suwannarach, N.; Rapior, S.; Karunarathna, S.C. A Review of *Ganoderma* Triterpenoids and Their Bioactivities. *Biomolecules* 2023, 13, 24.
7. Renda, G.; Gökçaya, I.; Şöhretoğlu, D. Immunomodulatory Properties of Triterpenes. *Phytochem. Rev.* 2022, 21, 537-563.
8. Cör Andrejč, D.; Knez, Ž.; Knez Marevci, M. Antioxidant, Antibacterial, Antitumor, Antifungal, Antiviral, Anti-Inflammatory, and Neuro-Protective Activity of *Ganoderma lucidum*: An Overview. *Front. Pharmacol.* 2022, 13, 934982.
9. Joseph, S.; Sabulal, B.; George, V.; Antony, K.R.; Janardhanan, K.K. Antitumor and Anti-Inflammatory Activities of Polysaccharides Isolated from *Ganoderma lucidum*. *Acta Pharm.* 2011, 61, 335-342.
10. Sanodiya, B.S.; Thakur, G.S.; Baghel, R.K.; Prasad, G.B.K.S.; Bisen, P.S. *Ganoderma lucidum*: A Potent Pharmacological Macrofungus. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2009, 10, 717-742.
11. Chen, L.; Deng, H.; Cui, H.; Fang, J.; Zuo, Z.; Deng, J.; Li, Y.; Wang, X.; Zhao, L. Inflammatory Responses and Inflammation-Associated Diseases in Organs. *Oncotarget* 2018, 9, 7204.
12. Rodríguez-Morales, P.; Franklin, R.A. Macrophage Phenotypes and Functions: Resolving Inflammation and Restoring Homeostasis. *Trends Immunol.* 2023, 44, 986-998.
13. Kaplanski, G.; Marin, V.; Montero-Julian, F.; Mantovani, A.; Farnarier, C. IL-6: A Regulator of the Transition from Neutrophil to Monocyte Recruitment during Inflammation. *Trends Immunol.* 2003, 24, 25-29.
14. Bosćá, L.; Zeini, M.; Través, P.G.; Hortelano, S. Nitric Oxide and Cell Viability in Inflammatory Cells: A Role for NO in Macrophage Function and Fate. *Toxicology* 2005, 208, 249-258.
15. Dudhgaonkar, S.; Thyagarajan, A.; Sliva, D. Suppression of the Inflammatory Response by Triterpenes Isolated from the Mushroom *Ganoderma lucidum*. *Int. Immunopharmacol.* 2009, 9, 1272-1280.
16. Liu, C.; Dunkin, D.; Lai, J.; Song, Y.; Ceballos, C.; Benkov, K.; Li, X.M. Anti-Inflammatory Effects of *Ganoderma lucidum* Triterpenoid in Human Crohn's Disease Associated with Downregulation of NF-KB Signaling. *Inflamm. Bowel Dis.* 2015, 21, 1918-1925.
17. Hooijmans, C.R.; Rovers, M.M.; De Vries, R.B.M.; Leenaars, M.; Ritskes-Hoitinga, M.; Langendam, M.W. SYRCLE's Risk of Bias Tool for Animal Studies. *BMC Med. Res. Methodol.* 2014, 14, 43.
18. Liang, C.; Tian, D.; Liu, Y.; Li, H.; Zhu, J.; Li, M.; Xin, M.; Xia, J. Review of the Molecular Mechanisms of *Ganoderma lucidum* Triterpenoids: Ganoderic Acids A, C2, D, F, DM, X and Y. *Eur. J. Med. Chem.* 2019, 174, 130-141.
19. Abulizi, A.; Hu, L.; Ma, A.; Shao, F.Y.; Zhu, H.Z.; Lin, S.M.; Shao, G.Y.; Xu, Y.; Ran, J.H.; Li, J.; et al. Ganoderic Acid Alleviates Chemotherapy-Induced Fatigue in Mice Bearing Colon Tumor. *Acta Pharmacol. Sin.* 2021, 42, 1703-1713.
20. Akihisa, T.; Nakamura, Y.; Tagata, M.; Tokuda, H.; Yasukawa, K.; Uchiyama, E.; Suzuki, T.; Kimura, Y. Anti-Inflammatory and Anti-Tumor-Promoting Effects of Triterpene Acids and Sterols from the Fungus *Ganoderma lucidum*. *Chem. Biodivers.* 2007, 4, 224-231.
21. Tung, N.T.; Cuong, T.D.; Hung, T.M.; Lee, J.H.; Woo, M.H.; Choi, J.S.; Kim, J.; Ryu, S.H.; Min, B.S. Inhibitory Effect on NO Production of Triterpenes from the Fruiting Bodies of *Ganoderma lucidum*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013, 23, 1428-1432.
22. Choi, S.; Nguyen, V.T.; Tae, N.; Lee, S.; Ryoo, S.; Min, B.S.; Lee, J.H. Anti-Inflammatory and Heme Oxygenase-1 Inducing Activities of Lanostane Triterpenes Isolated from Mushroom *Ganoderma lucidum* in RAW264.7 Cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2014, 280, 434-442.
23. Deng, S.; Zhong, D.; Dong, Y.; Qian, Y.; Wang, B.; Hu, M.; Liu, M.; Tan, K.; Zhang, C.; Tang, H. Network Pharmacology and Experimental Validation Reveal *Ganodermanontriol* Modulates Pneumonia via TNF/NF-KB/MAPKs Signaling Pathway. *Food Sci. Nutr.* 2025, 13, e70123.
24. Feng, X.; Wang, Y. Anti-Inflammatory, Anti-Nociceptive and Sedative-Hypnotic Activities of Lucidone D Extracted from *Ganoderma lucidum*. *Cell. Mol. Biol.* 2019, 65, 37-42.
25. Hsu, P.L.; Lin, Y.C.; Ni, H.; Mo, F.E. *Ganoderma* Triterpenoids Exert Antiatherogenic Effects in Mice by Alleviating Disturbed Flow-Induced Oxidative Stress and Inflammation. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018, 2018, 3491703.

26. Hu, Z.; Du, R.; Xiu, L.; Bian, Z.; Ma, C.; Sato, N.; Hattori, M.; Zhang, H.; Liang, Y.; Yu, S.; et al. Protective Effect of Triterpenes of *Ganoderma Lucidum* on Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Responses and Acute Liver Injury. *Cytokine* 2020, 127, 154917.
27. Koo, M.H.; Chae, H.-J.; Lee, J.H.; Suh, S.-S.; Youn, U.J. Antiinflammatory Lanostane Triterpenoids from *Ganoderma Lucidum*. *Nat. Prod. Res.* 2019, 35, 4295-4302.
28. Kou, R.W.; Gao, Y.Q.; Xia, B.; Wang, J.Y.; Liu, X.N.; Tang, J.J.; Yin, X.; Gao, J.M. Ganoderterpene A, a New Triterpenoid from *Ganoderma Lucidum*, Attenuates LPS-Induced Inflammation and Apoptosis via Suppressing MAPK and TLR-4/NF-KB Pathways in BV-2 Cells. *J. Agric. Food Chem.* 2021, 69, 12730-12740.
29. Li, T.; Yu, H.; Song, Y.; Zhang, R.; Ge, M. Protective Effects of *Ganoderma* Triterpenoids on Cadmium-Induced Oxidative Stress and Inflammatory Injury in Chicken Livers. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2019, 52, 118-125.
30. Liu, C.; Yang, N.; Song, Y.; Wang, L.; Zi, J.; Zhang, S.; Dunkin, D.; Busse, P.; Weir, D.; Tversky, J.; et al. Ganoderic Acid C1 Isolated from the Anti-Asthma Formula ASHMI Suppresses TNF- α Production by Mouse Macrophages and Peripheral Blood Mononuclear Cells from Asthma Patients. *Int. Immunopharmacol.* 2015, 27, 224-231.
31. Mi, X.; Zeng, G.R.; Liu, J.Q.; Luo, Z.S.; Zhang, L.; Dai, X.M.; Fang, W.T.; Zhang, J.; Chen, X.C. *Ganoderma Lucidum* Triterpenoids Improve Maternal Separation-Induced Anxiety- and Depression-like Behaviors in Mice by Mitigating Inflammation in the Periphery and Brain. *Nutrients* 2022, 14, 2268.
32. Oluba, O.M.; Akpor, O.B.; Adebisi, F.D.; Josiah, S.J.; Alabi, O.O.; Shoyombo, A.O.; Olusola, A.O. Effects of Co-Administration of *Ganoderma* Terpenoid Extract with Chloroquine on Inflammatory Markers and Antioxidant Status in *Plasmodium Berghei*-Infected Mice. *J. Integr. Med.* 2020, 18, 522-529.
33. Ryu, D.H.; Cho, J.Y.; Sadiq, N.B.; Kim, J.C.; Lee, B.; Hamayun, M.; Lee, T.S.; Kim, H.S.; Park, S.H.; Nho, C.W.; et al. Optimization of Antioxidant, Anti-Diabetic, and Anti-Inflammatory Activities and Ganoderic Acid Content of Differentially Dried *Ganoderma Lucidum* Using Response Surface Methodology. *Food Chem.* 2021, 335, 127645.
34. Shao, G.; He, J.; Meng, J.; Ma, A.; Geng, X.; Zhang, S.; Qiu, Z.; Lin, D.; Li, M.; Zhou, H.; et al. Ganoderic Acids Prevent Renal Ischemia Reperfusion Injury by Inhibiting Inflammation and Apoptosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 10229.
35. Smina, T.P.; Mathew, J.; Rony, K.A.; Janardhanan, K.K. *Ganoderma lucidum* Total Triterpenes Alleviate Inflammation and Modulate Antioxidant Status in Freund's Complete Adjuvant-Induced Arthritic Rats. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 2021, 12, 3490.
36. Su, H.G.; Peng, X.R.; Shi, Q.Q.; Huang, Y.J.; Zhou, L.; Qiu, M.H. Lanostane Triterpenoids with Anti-Inflammatory Activities from *Ganoderma Lucidum*. *Phytochemistry* 2020, 173, 112256.
37. Teng, X.; Zhang, W.; Song, Y.; Wang, H.; Ge, M.; Zhang, R. Protective Effects of *Ganoderma Lucidum* Triterpenoids on Oxidative Stress and Apoptosis in the Spleen of Chickens Induced by Cadmium. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2019, 26, 23967-23980.
38. Zheng, S.; Ma, J.; Zhao, X.; Yu, X.; Ma, Y. Ganoderic Acid A Attenuates IL-1 β -Induced Inflammation in Human Nucleus Pulposus Cells Through Inhibiting the NF-KB Pathway. *Inflammation* 2022, 45, 851-862.
39. Amara, A.A.A.F.; El-Masry, M.H.; Salem, G.A.; Baghdadi, H.H. Silica Gel Chromatographic Methods for Identification, Isolation and Purification of Gossypol Acetic Acid. *Gels* 2024, 10, 432.
40. Martínez-Rizo, A.B.; Fosado-Rodríguez, R.; Torres-Romero, J.C.; Lara-Riegos, J.C.; Ramírez-Camacho, M.A.; Arroyo Herrera, A.L.; Villa de la Torre, F.E.; Ceballos Góngora, E.; Arana-Argáez, V.E. Models in Vivo and in Vitro for the Study of Acute and Chronic Inflammatory Activity: A Comprehensive Review. *Int. Immunopharmacol.* 2024, 135, 112292.
41. Elisia, I.; Pae, H.B.; Lam, V.; Cederberg, R.; Hofs, E.; Krystal, G. Comparison of RAW264.7, Human Whole Blood and PBMC Assays to Screen for Immunomodulators. *J. Immunol. Methods* 2018, 452, 26-31.
42. Mukherjee, P.; Roy, S.; Ghosh, D.; Nandi, S.K. Role of Animal Models in Biomedical Research: A Review. *Lab. Anim. Res.* 2022, 38, 18.
43. da Silva, A.P.; Gallardo, R.A. The Chicken MHC: Insights into Genetic Resistance, Immunity, and Inflammation Following Infectious Bronchitis Virus Infections. *Vaccines* 2020, 8, 637.
44. Zhang, Y.; Li, Y.; Zhang, J.; Qi, X.; Cui, Y.; Yin, K.; Lin, H. Cadmium Induced Inflammation and Apoptosis of Porcine Epididymis via Activating RAF1/MEK/ERK and NF-KB Pathways. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2021, 415, 115449.
45. Yin, Q.; Li, X.; Xiong, Y.; Jiang, Y.; Ma, S.; Qian, G. Bletilla Oligosaccharides Improved 5-Fluorouracil-Induced Intestinal Mucositis in Mice by Activating NF-KB Signalling Pathway and Regulating Intestinal Microbiota. *Front. Pharmacol.* 2025, 16, 1526274.
46. Ou, Z.; Zhao, J.; Zhu, L.; Huang, L.; Ma, Y.; Ma, C.; Luo, C.; Zhu, Z.; Yuan, Z.; Wu, J.; et al. Anti-Inflammatory Effect and Potential Mechanism of Betulinic Acid on λ -Carrageenan-Induced Paw Edema in Mice. *Biomed. Pharmacother.* 2019, 118, 109347.
47. Madsen, M.; Hansen, P.R.; Nielsen, L.B.; Hartvigsen, K.; Pedersen, A.E.; Christensen, J.P.; Aarup, A.; Pedersen, T.X. Effect of 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-Acetate-Induced Psoriasis-like Skin Lesions on Systemic Inflammation and Atherosclerosis in Hypercholesterolaemic Apolipoprotein E Deficient Mice. *BMC Dermatol.* 2016, 16, 9.
48. Xu, J.; Xiao, C.M.; Xu, H.S.; Yang, S.X.; Chen, Z.M.; Wang, H.Z.; Zheng, B.S.; Mao, B.Z.; Wu, X.Q. Anti-Inflammatory Effects of *Ganoderma Lucidum* Sterols via Attenuation of the P38 MAPK and NF-KB Pathways in LPS-Induced RAW 264.7 Macrophages. *Food Chem. Toxicol.* 2021, 150, 112073.
49. Qu, L.; Li, S.; Zhuo, Y.; Chen, J.; Qin, X.; Guo, G. Anticancer Effect of Triterpenes from *Ganoderma Lucidum* in Human Prostate Cancer Cells. *Oncol. Lett.* 2017, 14, 7467-7472.
50. Ko, H.H.; Hung, C.F.; Wang, J.P.; Lin, C.N. Antiinflammatory Triterpenoids and Steroids from *Ganoderma Lucidum* and *G. Tsugae*. *Phytochemistry* 2008, 69, 234-239.
51. Haftcheshmeh, S.M.; Abedi, M.; Mashayekhi, K.; Mousavi, M.J.; Navashenaq, J.G.; Mohammadi, A.; Momtazi-Borojeni, A.A. Berberine as a Natural Modulator of Inflammatory Signaling Pathways in the Immune System: Focus on NF- κ B, JAK/STAT, and MAPK Signaling Pathways. *Phytother. Res.* 2022, 36, 1216-1230.
52. Xiao, W. Advances in NF-KappaB Signaling Transduction and Transcription. *Cell. Mol. Immunol.* 2004, 6, 425-435.
53. Guo, Q.; Jin, Y.; Chen, X.; Ye, X.; Shen, X.; Lin, M.; Zeng, C.; Zhou, T.; Zhang, J. NF-KB in Biology and Targeted Therapy: New Insights and Translational Implications. *Signal Transduct. Target Ther.* 2024, 9, 53.
54. Page, M.J.; McKenzie, J.E.; Bossuyt, P.M.; Boutron, I.; Hoffmann, T.C.; Mulrow, C.D.; Shamseer, L.; Tetzlaff, J.M.; Akl, E.A.; Brennan, S.E.; et al. The PRISMA 2020 Statement: An Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews. *BMJ* 2021, 372, n71.