Fitokemijski sastav i biološki učinci gljive Cordyceps sinensis (Berk.) Sacc.

Zekić, Josip

Professional thesis / Završni specijalistički

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:706365

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Josip Zekić

Fitokemijski sastav i biološki učinci gljive *Cordyceps sinensis* (Berk.) Sacc.

SPECIJALISTIČKI RAD

Zagreb, 2018.

POSLIJEDIPLOMSKI SPECIJALISTIČKI STUDIJ: Fitofarmacija s dijetoterapijom

Mentor rada: prof. dr. sc. Sanda Vladimir-Knežević

Specijalistički rad obranjen je dana _____ u/na
_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Marijane Zovko Končić
2. prof. dr. sc. Sande Vladimir-Knežević
3. izv. prof. dr. sc. Antun Alegro

Rad ima 60 listova.

SAŽETAK

Fitokemijski sastav i biološki učinci gljive *Cordyceps sinensis* (Berk.) Sacc.

Cilj istraživanja

Cilj ovog specijalističkog rada je pregled podataka o bioaktivnim sastavnicama i farmakološkim učincima kineskog kordicepsa da se ustanovi postoje li znanstveni temelji za tradicionalnu uporabu ove gljive te koja pitanja ostaju otvorena za daljnja istraživanja.

Materijal i metode

Istraživanje u okviru ovog rada je teorijskog karaktera i uključuju pregled dostupne znanstvene i stručne literature o predloženoj temi. U pretraživanju su korištene relevantne elektronske mrežne stranice te bibliografske baze podataka kao što su: Current Contents, ScienceDirect, Scopus, PubMed, Medline i Cocharen Library.

Rezultati

Cordyceps sinensis (Berk.) Sacc. je ljekovita gljiva koja već stoljećima zauzima značajno mjesto u tradicionalnoj kineskoj medicini. Entomopatogena je gljiva rasprostranjena na Tibetanskoj visoravni i Himalajima. Nukleozidi, polisaharidi i steroli identificirani su kao glavne bioaktivne sastavnice. Brojne pretkliničke i nekoliko kliničkih studija pokazale su da ekstrakti kineskog kordicepsa te izolirani polisaharidi i kordicepin posjeduju antioksidativnu, protuupalnu, imunomodulacijsku i antitumorsku aktivnost, reguliraju glikemiju i metabolizam lipida te jačaju fizičku izdržljivost i smanjuju osjećaj umora.

Zaključci

Mnogi znanstveni dokazi upućuju na blagotvorne učinke kineskog kordicepsa na ljudsko zdravlje, Međutim, potrebne su buduće kliničke studije kojima će se ustanoviti njegova terapijska učinkovitost i sigurnosst primjene.

SUMMARY

Phytochemical composition and biological effects of *Cordyceps sinensis* fungus

Objectives

The purpose of this specialist work is to review the data on bioactive constituents and the pharmacological effects of Chinese cordyceps to determine if there are scientific bases for the traditional use of this fungus and what issues remain open for further research.

Material and methods

Research in this paper is a theoretical one and includes a detailed overview of the available professional and scientific data on the topic. Relevant websites and bibliographic database such as Current Contents, ScienceDirect, Scopus, PubMed, Medline and Lexicomp are searched.

Results

Cordyceps sinensis (Berk.) Sacc. is a medicinal mushroom which has been a highly regarded cornerstone of Chinese medicine for centuries. It is an entamophagus fungus, naturally distributed in the Tibetan Plateau and Himalayas. Nucleosides, polysaccharides and sterols detected as the major bioactive constituents. Numerous preclinical and several clinical studies have shown that cordyceps extracts, isolated polysaccharides and cordycepin possess antioxidative, anti-inflammatory, immunomodulatory and antitumor activity, regulate glycemia and lipid metabolism, and enhance physical endurance and reduce fatigue.

Conclusion

Much scientific evidence shows the beneficial effects of Chinese cordyceps on human health. However, further clinical trials are required to establish therapeutic its efficacy and safety in humans.

Sadržaj

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA 1

1.1. Kineski kordiceps 2

1.2. Fitokemijski sastav kineskog kordicepsa 4

1.2.1. Polisaharidi 5

1.2.2. Šećerni alkoholi 6

1.2.3. Aminokiseline i peptidi 6

1.2.4. Steroli 7

1.2.5. Aurantiamidi, nukleozidi i ostale tvari 7

2. CILJ ISTRAŽIVANJA 11

3. MATERIJALI I METODE 12

4. REZULTATI I RASPRAVA 13

4.1. Biološki učinci kineskog kordicepsa 13

4.1.1. Antioksidacijsko i protuupalno djelovanje 13

4.1.2. Učinak na regulaciju glikemije i metabolizam lipida 14

4.1.3. Imunomodulacijsko djelovanje 17

4.1.4. Antitutumorski učinak 18

4.1.5. Učinak na fizičku izdržljivost 23

4.2. Djelovanje kineskog kordicepsa na organe i organske sustave 26

4.2.1. Učinak na pluća 26

4.2.2. Učinak na srce i krvne žile 28

4.2.3. Učinak na jetru 29

4.2.4. Učinak na bubrege 33

4.2.5. Učinak na središnji živčani sustav 37

4.2.6. Učinak na reprodukcijski sustav 37

4.3. Nuspojave i interakcije s lijekovima 39

5. ZAKLJUČCI 40

6. LITERATURA 41

7. ŽIVOTOPIS 55

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Cordyceps sinensis (Berk.) Sacc. je entomopatogena gljiva koja parazitira ličinke *Hepialus armoricanus* Oberthür i izgrađuje plodno tijelo. Raste na velikoj nadmorskoj visini u ograničenim dijelovima Kine, Indije, Burme i Nepala (slika 1) (1). U tradicionalnoj kineskoj medicini služi u liječenju oboljenja respiratornog i kardiovaskularnog sustava, zatim bolesti bubrega i jetre, kod hiperlipidemije i za jačanje spolne moći. Nadalje, primjenjuje se u liječenju karcinoma i oboljenja vezanih uz imunosni sustav (2). U posljednje vrijeme uporaba kineskog kordicepsa postala je izuzetno popularna, kako u Kini tako i diljem svijeta. Cijena samoniklih gljiva koje kao endemi rastu na Tibetanskom platou izuzetno je porasla te dostiže i premašuje cijenu zlata. Uzgoj i prodaja ove gljive postala je iznimno unosan posao. Smatra se da je u zadnjem desetljeću cijena porasla 20%, a u posljednjih 10 godina 1000%. Cijena kineskog kordicepsa na svjetskom tržištu kreće se od 20 000 do 40 000 američkih dolara po kilogramu (3, 4).



Slika 1 *Cordyceps sinensis* (Berk.) Sacc. na prirodnom staništu u kineskoj provinciji Qinghai (https://www.voanews.com/a/china-tibet-cordyceps-himalayan-viagra-yartsa-gunbu-fungus-xinhua/3349826.html)

1.1. Kineski kordiceps

Gljiva *Cordyceps sinensis* (Berk.) Sacc. ili *Ophiocordyceps sinensis* (Berk.) G.H. Sung, J.M. Sung, Hywel-Jones & Spatafora, Ophiocordycipitaceae (Askomicete) samoniklo raste na području Tibetsanskog platoa u Kini, Nepalu, Burmi i sjeveroistočnoj Indiji, na 3000-5000 m nadmorske visine (slika 2).

Životni ciklus ove gljive sastoji se od seksualne i aseksualnu faze. Tijekom ljeta i početkom jeseni oslobađaju se zrele spore i raznose vjetrom te tako dospiju i na ličinke vrste *Hepialus armoricanus* Oberthür. Tijekom zimske sezone ličinke se zakopavaju u zemlju i tada ih gljiva intenzivno proraste apsorbitrajući hranjive tvari iz mekih tkiva ličinke, nakon čega ona ugiba. Tada se stanice gljiva pretvaraju u kompaktnu bijelu masu unutar tijela ličinke koji se zove endosklerocij. Kad početkom proljeća temperatura raste endosklerocij počinje klijati i ekstrudira kroz glavu ličinke te prolati kroz tlo. Osim vrste *H. armoricanus* primjećeno je da spore kineskog kordicepsa mogu parazitirati i na drugim domaćinima kao što je *Hirsutella sinensis* u aseksualnoij fazi. Gljiva se skuplja se od travnja do kolovoza. Plodno tijelo gljive je tamnosmeđe do crne boje, dok je tijelo ličinke, odnosno micelij, žućkasto smeđe boje (slika 3). Duljina gljive iznosi 5-15 cm, a debljina od 0,14 do 0,4 cm. Dvije su vrste dostupne na tržištu, jedna je veća, svjetložute boje i dobre kvalitete, dok je druga boje bakra, manja i slabije kvaliete (5-8). Intenzivni uzgoj gljive potaknut je početkom 80-ih godina prošlog stoljeća. Dobiveni aseksualni sojevi razlikuju se od samoniklog jer ne parazitiraju već rastu na različitim hranjivim podlogama te se zbog toga drugačije razvijaju. U Kini je uzgoj i fermentacija kineskog kordicepsa izuzetno raširena zahvaljući dobro razvijenim tekućim medijima koji su formulirani na način da pospješuju rast micelija, a bazirani su na ekstraktima dudova svilca. Unatoč razvoju

uzgoja i fermentacije, uzgojeni oblik se sastavom često značajno razlikuje od samoniklog tipa, te ponekad ne sadržava osnovne bioaktivne spojeve kao što je kordicepin (9).



Slika 2. Rasprostranjenost kineskog kordicepsa na Tibetanskom platou (https://en.anastore.com/downloads/cordyceps/dossier-cordyceps-EN.pdf)



Slika 3. *Cordiceps sinensis* (Berk.) Sacc. u zreloj fazi kad se sabire (7)

1.2. Fitokemijski sastav kineskog kordicepsa

Gljive iz roda *Cordyceps* sadrže brojne bioaktivne tvari i pokazuju široki spektar bioloških učinaka. U tablici 1 navedene su najzastupljenije sastavnice vrste *C. sinensis* (10-17).

Tablica 1. Sastav vrste *Cordiceps sinensis* (Berk.) Sacc.

1.	Proteini	alanin, valin, leucin, izoleucin, prolin, fenilalanin, triptofan, metionin, glicin, serin, treonin, cistein, tirozin, asparagin, glutamin, asparaginska i glutaminska kiselina, lizin, arginin, histidin, peptidi, poliamini
2.	Ugljikohidrati	polisaharidi (Cs-1), oligosaharidi i drugi derivati: d-manitol, manoza, galaktoza
3.	Masti	kaproična kiselina (C6:0); kaprilična kiselina (C8:0); kaprična kiselina (C10:0); laurinska kiselina (C12:0); miristinska kiselina (C14:0); miristooleinska kiselina (C14:1); penatdekanoična kiselina (C15:0); palmitinska kiselina (C16:0); palmitooleinska kiselina (C16:1); heptadekanoična kiselina (C17:0); stearinska kiselina (C18:0); oleinska kiselina (C18:1n9c); linolenska kiselina (C18:2n6c); α-linolenska kiselina (C18:3n3); arahidonska kiselina (C20:0); eikozanoična kiselina (C20:1c); cis-11 eikozadeinoična (C20:2c); cis-11, 14, 17-eikozatrienoičnaheneikozanoična kiselina (C20:3n3+C21:0); cis-5,8,11,14,17-eikozapentanoična (C20:5n3); behenična (C22:0); erucična kiselina (C22:1n9); trikozanoična kiselina(C23:0); lignocerična kiselina (C24:0); nervonična (C24:1)
4.	Nukleinske kiseline	adenin, uracil, uridin, gvanozin, timidin, deoksiuridin, kordimin i njihovi derivati
5.	Steroli	Ergosterol, β-sitosterol, daukosterol, kampesterol
6.	Vitamini	Tiamin, riboflavin, cijanokobalamin, tokoferoli, fitonadion (K_1)
7.	Minerali	Kalij, natrij, kalcij, magnezij, željezo, bakar, mangan, cink, selen, aluminij, silicij, nikal, stroncij, titan, krom, galij, vanadij, cirkonij, platina
8.	Ostale tvari	Lovastatin, gama-aminobutirična kiselina, miriocin, melanin, kordisinin A, kordisinin B, kordisinin C, kordisinin D, kordisinin E

1.2.1. Polisaharidi

Vrsta *C. sinensis* sadrži nekoliko različitih izvanstaničnih polisaharida molekulske mase 5-200 kDa. Polisaharidi CPS-2 najvećim se dijelom sastoje od α-(1→4)-d-glukoze, α-(1→3)-d-manoze, α-(1→4,6)-d-glukoze srednje mase 43,9 kDa (18-22). U vrsti *C. sinensis* ustanovljena je prisutnost i nekoliko različitih unutarstaničnih polisaharida, među kojima 1,3-β-D-, 1,3-α-D-, ili 1,4-α-D-glukan s 1,6-umreženim lancima, srednje molekulske mase između 7,7 i 1180 kDa. Strukturna analiza ovih polisaharida pokazala je da je srednja veličina netopljivih polisaharida promjera 1,5 μm (23).

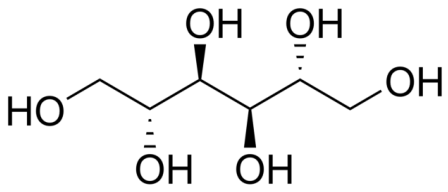
D-glukan je građen od kostura s (1→4)-D-glukozilnim ostatcima i jednim (1→6)-vezanim D-glukozilnim ostatkom. Ove α-D-glukozidne veze su prisutne u polisahardima s kratkim vanjskim lancem. Neutralni manoglukan molekulske mase 7,7 kDa građen je od manoze i glukoze u omjeru 1:9. α-D-glukanski kostur s (1→4)- i (1→3)-vezama i postraničnim lancima α-D-(1→6)-manoza pričvršćenim na osnovni kostur s O-6- α-(1→3)-glukoznim ostatcima (24).

Polisaharid CS-F10, izoliran iz pročišćenog vodenog ekstrakta, građen je od galaktoze, glukoze i manoze u omjerima 43:33:24, srednje molekulske mase 15 kDa, s α-D-glukopiranozolnim ostatcima na terminalnim djelovima pobočnih lanaca i karakterističnim šećernim ostatcima kao što su 1, 5-vezane β-D-galaktofuranostilni ostatci. Vodeni ekstrakt micelija (WIPS) i alkalni ekstrakt micelija (AIPS) karakterizirani su α-D-glukanskim kosturom s (1→4)-vezanim α-D-glukan-om. Dodatno, slične su molekulske mase (WIPS 1180 kDa; AIPS 1150 kDa). WIPS ima

kratku granu (1→6)-vezane α-D-glukan, a AIPS je linerani glukan, koji se razlikuje od dosada poznatih razgranatih struktura biološki aktivnih medicinskih gljiva (25).

1.2.2. Šećerni alkoholi

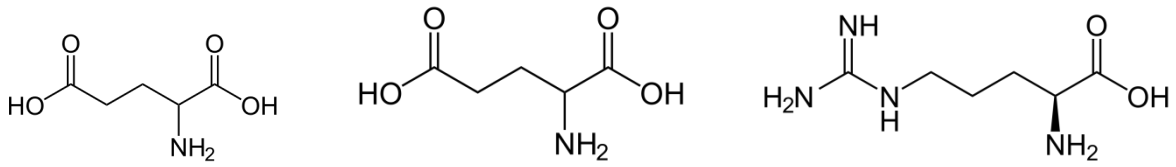
Manitol se u kineskoj literaturi često navodi kao "ChongCao acid" ili „cordyceptic acid". Udio manitola u kineskom kordicepsu varira između 8,9% i 11,5% te nema značajne razlike između samoniklih i uzgojenih uzoraka. Dobra produkcija manitola postiže se uzgojem na podlozi od prosa tako da se prvih sedam dana uzgoja drži u mraku, a sabire nakon 50 dana. Postižu se vrijednosti manitola slične onima u vrsti *C. militaris* koja se često koristi kao zamjena za kineski kordiceps (26).



Slika 4. Manitol (https://hr.wikipedia.org)

1.2.3. Aminokiseline i peptidi

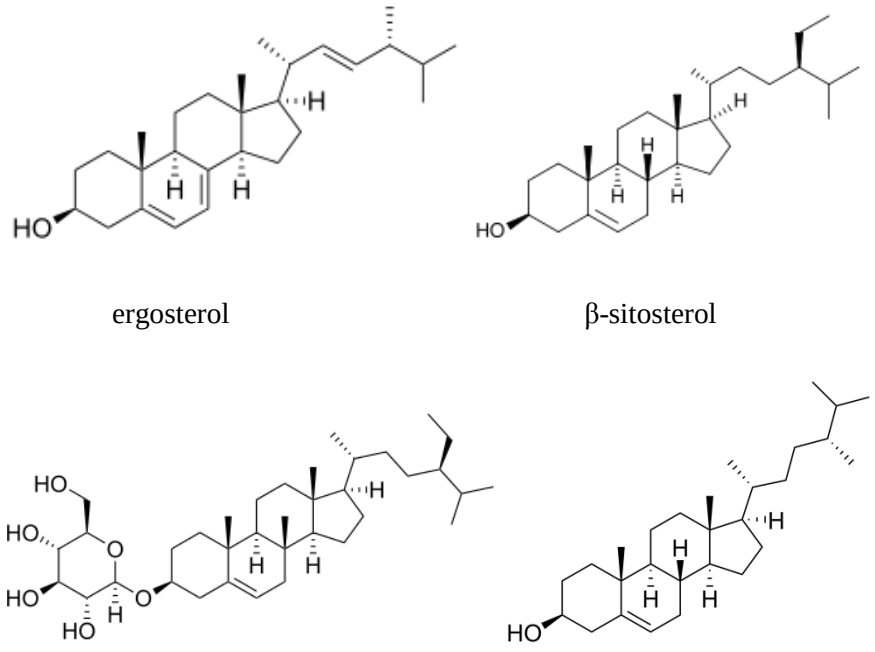
Određeno je da fermentirani uzgojeni micelij sadrži 9,23% aminokiselina, što je bilo značajno niže od micelija samoniklih uzoraka (18,1%), ali slično udjelu aminokiselina u plodonosnom tijelu samoniklih uzoraka. Tri najzastupljenije aminokiseline bile su glutaminska i asparaginska kiselina te arginin (slika 5) s udjelima 2,64-2,66%, 1,7-1,84% i 1,53-1,6% (27). Iz kultura *C. sinensis* izolirani je ciklodipeptid nazvan kordicedipeptid A (28), kordimin (29) te miriocin (30).



Slika 5. Glutaminska kiselina, asparaginska kiselina i arginin (https://hr.wikipedia.org)

1.2.4. Steroli

Ustanovljeno je da stroma vrste *C. sinensis* sadrži 0,92 g/L ergosterola, što je tri puta više nego u sklerociju (31). Nadalje, plodonosno tijelo gljive i tijelo gusjenice domaćina imaju sličnan sastav sterola (slika 6), ali je koncentracija ergosterolnih estera znatno viša u domaćinu, što ukazuje na njihove različite fiziološke funkcije u određenim fazama rasta i razmnožavanja kineskog kordicepsa (32).



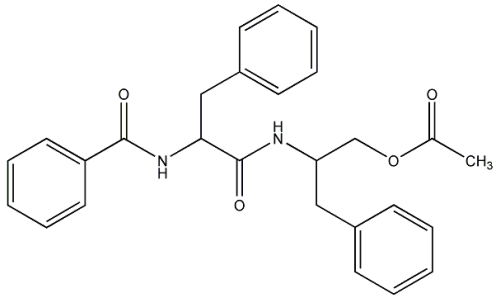
ergosterol β-sitosterol

daukosterol kampesterol

Slika 6. Strukture sterolnih sastavnica kineskog kordicepsa

1.2.5. Aurantiamidi, nukleozidi i ostale tvari

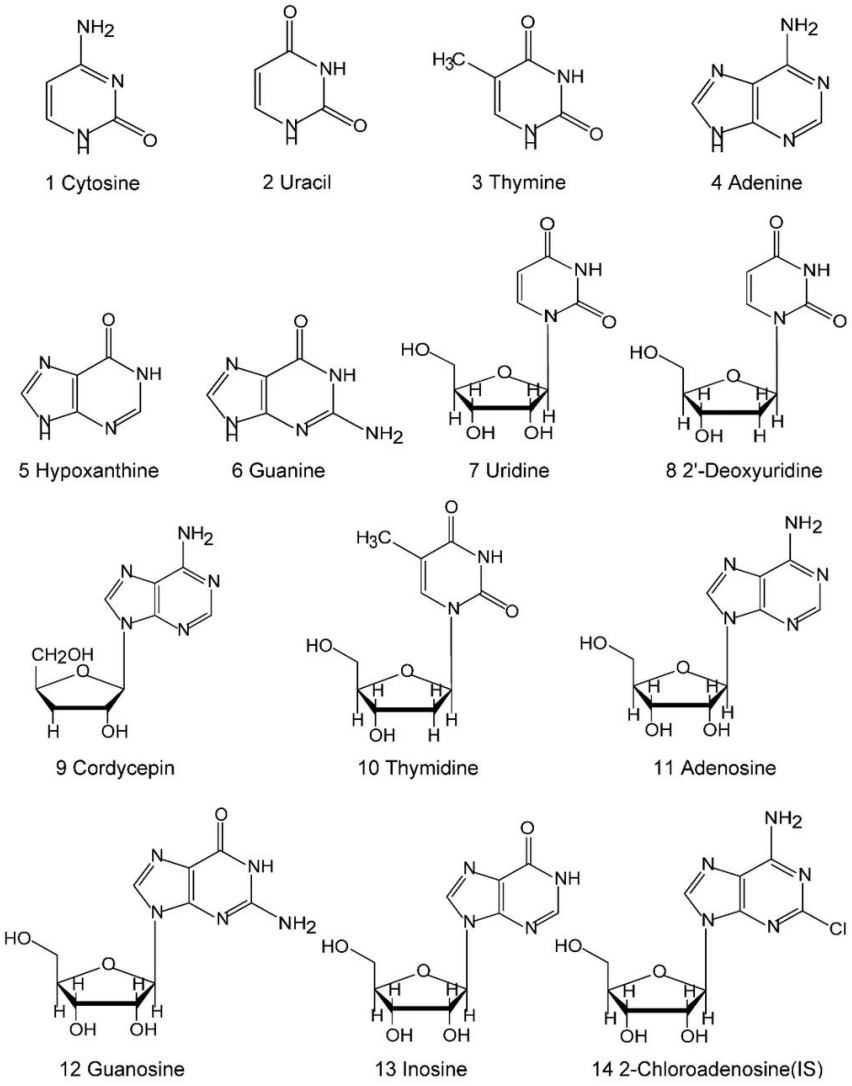
Iz gljive *C. sinensis* su izolirana tri aurantiamida koji predstavljaju novu vrstu potentnih analgetika i protuupalnih tvari, a nazvani su kordiceamid A i B te aurantiamid acetat (slika 7). Struktura ovih spojeva ustanovljena je 1D I 2D NMR, a predstavljaju N-benzoil-l-tirozinil-l-fenilalaninol acetat i N-benzoil-l-tironazol-l-p-hidroksifenilalaninol acetat (33).



Slika 7. Aurantiamid acetat

(http://kanaya.naist.jp/knapsack_jsp/information.jsp?word=C00020778)

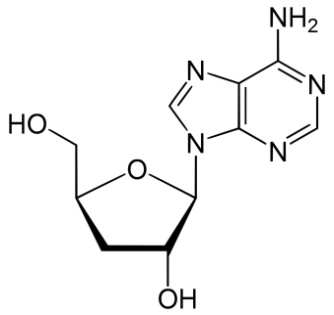
Nukleozidi kineskog kordicepsa uključuju uracil, uridin, hipoksantin, inozin, gvanozin, adenozin, adenin i kordicepin (34). Udjeli aktivnih nukleozida adenozina, gvanozina, citidina i timidina su u pozitivnoj korelaciji s nadmorskom visinom staništa (35). Slika 8 prikazuje nukleozidi i nukleobaze detektirane u kineskom kordicepsu.



Slika 8. Nukleozidi i nukleobaze u kineskom kordicepsu (36)

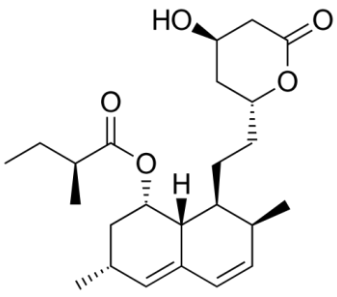
Sadržaj adenozina u kineskom kordicepsu iznosi između 0,28 i 14,15 mg/g (37). Kordicepin poznat kao 3'-deoksiadenozin je derivat nukleozida adenozina, koji se od njega razlikuje nedostatkom atoma kisaika na 3' poziciji riboze (slika 9). Prvi put je izoliran iz gljive *C. militaris* 1950. godine, a danas se proizvodi i sintetski. U samoniklom kineskom kordicepsu udio kordicepina je 0,006-6,36 mg/g, dok je koncentracija u uzgojenom obliku vrlo niska (17, 35). Kineski kordiceps uzgojen na dekstroznom krumpirovu agru (PDA) i Finger-Miletovoj podlozi sadrži 0,075-0,021 mg/g kordicepina (38). Zbog sličnosti s adenozinom, neki enzimi

ne mogu razlikovati ova dva spoja. Zbog toga kordicepin može sudjelovati u nekim biokemijskim reakcijama. U stanicama se nalazi u tri fosforilirana oblika, mono-,di- i tri-fosfata. Trifosfat kordicepina može postati sastavnim dijelom RNA i inhibirati transkripciju i elongaciju RNA sinteze zahvaljujući odsutstvu hidroksilne skupine na 3' poziciji riboze. Budući da je trifosfat kordicepina supstrat za enzim adenozin deaminazu, kako bi se postigli prethodno navedeni učinci mora se primjenjivati s nekim od inhibitora adenozin deaminaze (39).



Slika 9. Kordicepin (https://en.wikipedia.org)

Ustanovljena je prisutnost lovastatina (slika 10), γ-aminomaslačne kiseline (GABA) i ergotioneina u kineskom kordicepsu s hipoglikemijskim i antioksidacijskim djelovanjem. Udio lovastatina iznosi u prosjeku 1365 mg/g, GABA-e 220,5 mg/g, dok je koncentracija ergotioneina znatno niža (40). Nadalje, iz micelija je izolirano pet kordisinina (A-E), sa snažnim protuupalnim svojstvima (41).



Slika 10. Lovastatin (https://en.wikipedia.org)

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cordyceps sinensis (Berk.) Sacc. već stoljećima zauzima značajno mjesto u tradicionalnoj kineskoj medicini. Entomopatogena je gljiva s jedinstvenim morfološkim obilježjima koja raste na Tibetanskoj visoravni i Himalajima. U Kini koristi više od 700 godina, a interes na zapadu je pobuđen kad su kineski sportaši srušili nekoliko svjetskih rekorda navodeći pri tom da su bili suplementirani kordicepsom (2-4). Kompleksnog je kemijskog sastava i potencijalno širokog spektra farmakoloških svojstava. Tradicionalna uporaba i sve veći broj znanstvenih istraživanja proširilo je interes za ovu gljivu s velikim potencijalom šire medicinske primjene. Ovaj rad ima za cilj prikupiti i sistematično prikazati podatke o bioaktivnim sastavnicama i farmakološkim učincima kineskog kordicepsa te odgovoriti na pitanje postoje li znanstveni temelji za tradicionalnu uporabu ove gljive te koja pitanja ostaju otvorena za daljnja istraživanja.

3. MATERIJAL I METODE

Istraživanje u okviru ovog rada je teorijskog karaktera i uključuju pregled dostupne literature o predloženoj temi. U pretraživanju su korištene elektronske bibliografske baze podataka kao što su: *Current Contents*, *ScienceDirect*, *Scopus*, *PubMed*, *Medline* i *Lexicomp*. Prikupljeni podaci su proučeni i sistematično prikazani, a obuhvaćaju botaničke, etnofarmakološke i fitokemijske podatke te dosadašnja neklinička i klinička istraživanja gljive *Cordiceps sinensis* (Berk.) Sacc.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Biološki učinci kineskog kordicepsa

4.1.1. Antioksidacijsko i protuupalno djelovanje

Na modelu miša kojemu je starenje inducirano D-galaktozom dokazano je da ekstrakt kineskog kordicepsa ima izvrsna „antiage“ svojstva koja su vrlo vjerojatno posljedica antioksidacijske aktivnosti. Suplementacija je u ovom slučaju dovela do poboljšanja učenja i memorije, povećane aktivnosti superoksid dismutaze u eritrocitima, mozgu i jetri, zatim Na/K ATP-aze u mozgu, katalaze i glutation peroksidaze u krvi. Ujedno je smanjena aktivnost monoamin oksidaze u mozgu i koncentracija malondialdehida u jetri i mozgu (42) . Jedna od frakcija alkoholnog ekstrakta kineskog kordicepsa dobivena ekstrakcijom superkritičnim ugljikovim(IV) oksidom (SC-CO_2) pokazala je izraženu sposobnost hvatanja slobodnih radikala (93% u koncentraciji 2 mg/mL) te inhibicije rasta stanica hepatocelularnog i kolorektalnog karcinoma induciranjem apoptoze. Navedeni učinci bili su u korelaciji s udjelom polisaharida (43).

Egzopolisaharidi srednje molekulske mase 38 kDa hidrozirani su pomoću razrijeđene sumporne kiseline pri pH=1 i 90 °C. Dobivene su dvije frakcije polisaharida molekulske mase 3 kDa i 30 kDa koje su pokazale bolju (30-80%) antioksidacijsku aktivnost u odnosu na izvorne polisaharide (22). Kompleksima egzopolisaharida i proteina s β-D-glukanskim skeletom (5-200 kDa) koji su dobiveni iz tekućeg micelija taloženjem etanolom ustanovljena je umjerena antioksidacijska aktivnost (18). U vodi topljivi polisaharid (CPS1) građen od jedinica glukoze, manoze i galaktoze u omjeru 2,8:2,9:1, s ukupnim udjelom ugljikohidrata od 99% i molekulskom masom 8,1 kDa, izoliran je iz micelija i podvrgnut testiranju antioksidacijskog učinka primjenom različitih metoda. Pokazao je snažnu sposobnost hvatanja slobodnih hidroksilnih radikala i keliranja i redukcije željeza. Znanstvenici su ukazali na moguću

povezanost antioksidacijskih svojstva i pozitivnog djelovanja kod zatajenja bubrega (44). Iz micelija kineskog kordicepsa izolirani su polisahardi molekulske mase 210 kDa sa sadržajem glukoze, manoze i galaktoze u omjeru 1:0,6:0,75. Ustanovljena je njihova sposobnost zaštite stanica od oštećenja uzrokovanog vodikovim peroksidom u *in vitro* uvjetima (45). Ustanovljeno je da u vodi topljivi polisahard (CME-1) molekulske mase 27,6 kDa, građen od manoze i galaktoze u omjeru 4:6, djeluje citoprotektivno inhibirajući oksidacijski stres u makrofagima (21).

Peptid kordimin pokazao je neuroprotektivni učinak u stanjima ishemije mozga, što se povezuje s uzraženim protuupalnim i antioksidacijskim učincima. Istaknuta je mogućnost njegove primjene u prevenciji ishemijsko-reperfuzijske ozljede (46).

Ispitana su protuupalna svojstva pet adenozinskih derivata, kordizinina (A-E), koji su prvi put identificirani u kineskom kordicepsu. Učinkom se istaknuo 1-(5-hidroksimetil-2-furil)-beta-karbolin. Snažno je inhibrao stvaranje superoksidinih iona i oslobađanje elastaze, uz IC_{50} vrijednosti 0,45 μM i 1,68 μM (41).

4.1.2. Učinak na regulaciju glikemije i metabolizam lipida

Polisaharid CS-F-30 izoliran iz kineskog kordicepsa pokazao je snažno hipoglikemijsko djelovanje u genetski dijabetičnih miševa nakon intraperitonealne primjene u dozi 500 mg/kg. U normalnih miševa i onih kojima je dijabetes induciran streptozotocinom došlo je do brzog smanjenja razine plazmatske glukoze nakon intravenozne aplikacije (1-10 mg/kg). U normalnih miševa koji su intraperitonealno primili 50 mg/kg polisahraid ustanovljena je povećana aktivnost jetrene glukokinaze, heksokinaze i glukoza-6-fosfat dehidrogenaze, iako je sadržaj glikogena u jetri bio snižen. U istih miševa primijećen je pad serumske razine triglicerida i kolesterola (47).

Iz vodenog ekstrakta kulture micelija izoliran je polisaharid CS-F10 molekulske mase 15000, sastavljen od molekula galaktoze, glukoze i manoze. Nakon intraperitonealne primjene (50 mg/kg) snažno je inhibirao razinu glukoze u normalnih miševa te onih kojima je dijabetes induciran epinefrinom i streptozotocinom. U posljednjoj navedenoj skupini zabilježeno je i smanjenje aktivnosti glukokinaze u jetri. U eksperimentu u kojem je štakorima intravenozno apliciran izolirani polisaharid ustanovljeno je da značajno smanjuje otpuštanje glukoze iz jetre štakora, dok je intraperitonealna primjena dovela do smanjenja razine proteina za transport glukoze, što je ukazalo na hipoglikemijsko djelovanje (48). U animalnom modelu sa štakorima na aterogenoj prehrani oralno primijenjen vodeni ekstrakt kordicepsa (50, 100 i 200 mg/kg dnevno tijekom 12 mjeseci) prevenirao je odlaganje kolesterola na aorti. Prepostavljeno je da se učinak vrlo vjerojatno ostvaruje inhibicijom oksidacije LDL-a slobodnim radikalima, a ne snižavanjem serumskih koncentracija lipida. Stoga je zaključeno da ekstrakt može spriječavati stvaranje aterosklerotskih plakova uzrokovanih oksidacijskim stresom (49).

Polisaharidi dobiveni ekstrakcijom micelija kineskog kordicepsa toplom vodom i lužinama (5% NaOH) pokazali su hipoglikemijski učinak u normalnih miševa i onih s dijabetesom uzrokovanim streptozotocinom nakon oralne primjene (50 mg/kg). Neutalni polisaharidi apli cirani normalnim miševima intraperitonealno i peroralno imali su bolju učinkovitost u odnosu na lužnate. Ustanovljeno je da se sastoje od galaktoze, glukoze i manoze u omjeru 62:28:10 te da im je molekulska masa oko 45000 (59). Priređen je vodeni ekstrakt kineskog kordicepsa kojeg su činili uglavnom ugljikohidrati (83,9%) i proteini (11,8%). Polisaharidi su bili građeni od molekula glukoze, manoze, galaktoze i arabinoze u omjeru 1:0,8:0,5:0,1. Ekstrakt apliciran u dozama 150-300 mg/kg na dan smanjivao je ukupni kolesterol, povećavao udio HDL-a te smanjivao razine LDL-a u miševa na visoko kolesterolskoj prehrani u odnosu na kontrolnu skupinu. U eksperimentu na štakorima u dnevnoj dozi 300 mg/kg značajno je snižavao razinu ukupnog kolesterola u skupini s prehanom obogaćenom kolesterolom (51).

Djelovanje polisaharida srednje molekulske mase 210 kDa građenog od glukoze, manoze i galaktoze u omjeru 1:0,6:0,75 (CSP-1) na razinu glukoze ispitano je u normalnih miševa i onih s dijabetesom induciranim aloksanom i streptozotocinom. U dozama 200 i 400 mg/kg dnevno oralno primijenjenih kroz sedam dana uzrokovao je smanjenje od 12% i 22,5% u normalnih miševa, dok su doze veće od 200 mg/kg snažno djelovale u dijabetičnih miševa. Budući da je došlo i do povećanja serumske razine inzulina, zaključeno je da polisaharid stimulira oslobađanje inzulina u gušterači i/ili smanjuje njegov metabolizam (52).

Istražen je učinak dugotrajne primjene fermentiranog kineskog kordicepsa na razinu lipida i testosterona u štakora koji su bili na režimu prehrane vrlo obogaćene mastima, u usporedbi sa simvastatinom. Nakon četveromjesečne primjene, u skupini pokusnih životinja koje su primale kineski kordiceps smanjena je razina ukupnog kolesterola, triglicerida i LDL-a u odnosu na kontrolu. Ustanovljeno je također da kineski kordiceps pokazuje hepatoprotektivno djelovanje ublažavajući negativne učinke prehrane bogate mastima te da normalizira smanjenu razinu testosterona (53).

Heteropolisaharid PS-A građen od D-glukoze, D-galaktoze i D-manoze u omjeru 2:1:1, srednje molekulske mase 460 kDa, izoliran je iz vodenog ekstrakta gljive *C. sinensis*. U *in vitro* uvjetima snažno je inhibira aktivnost kolesterol esteraze (IC_{50}=12,7 μg/mL), što je ukazalo na njegov potencijalni učinak kao sredstva za kontrolu hiperkolesterolemije (54) Istraženo je djelovanje kordicepina (3'-deoksiadenozina) na hiperlipidemiju u hrčka. Pokusnim životinjama koje su dobivale hranu bogatu lipidima, nakon primjene kordicepina, značajno su smanjene vrijednosti ukupnog kolesterola, triglicerida i LDL-a. Nadalje, povećane su vrijednosti proteinske kinaze aktivirane AMP-om i fosfo-acetil-CoA karboksilaze u jetri i retroperitonealnom adipoznom tkivu. Eksperimenti provedeni na miševima s poremećajem metabolizma pokazali su da kordicepin povećava osjetljivost na inzulin (55).

4.1.3. Imunomodulacijsko djelovanje

U istraživanju na miševima s B16 melanomom primijećeno je da intraperitonealna primjena etanolnog ekstrakta kineskog kordicepsa značajno povećava aktivnost NK stanica u uvjetima *in vitro* i *in vivo*, smanjuje inhibiciju prirodnih stanica ubojica (NK) uzrokovanu ciklofosfamidom te značajno smanjuje stvaranje kolonija melanomskih B16 stanica u plućima pokusnih životinja. Istraživanje je ukazalo na da bi ovaj biljni tonik mogao imati primjenu kod imunokompromitiranih onkoloških bolesnika (56).

Iz vodenog ekstrakta micelija kineskog kordicepsa izoliran je endopolisaharid građen od D-glukoze, D-manoze, L-arabinoze i D-galaktoze u omjeru 8:90:1:1, srednje molekulske mase 8,3 $\times 10^4$ te su mu *in vivo* dokazana imunomodulacijska svojstva (57). Iz kulture micelija kineskog kordicepsa izoliran je kiseli polisaharid AEPS-1 građen od glukopiranoze i piranoglukuronske kiseline u omjeru 8:1, srednje molekulske mase 36 kDa. Ustanovljeno je da u koncentracijama 25 and 250 μg/mL značajno stimulira oslobađanje nekoliko važnih citokina u stanicama mišjih makrofaga RAW264.7, što je ukazalo na njegova imunomodulacijska svojstva (21). Egzopolisaharid iz uzgojenog kineskog kordicepsa građen od manoze, glukoze i galaktoze u omjeru 23:1:2,6, srednje molekulske mase 1,04 x 10^5, pokazao je sposobnost proliferacije limfocita u mišjim slezenima u koncentraciji 100 μg/mL nakon 48 sati. Nadalje, ustanovljeno je da povećava ekspresiju citokina u imunocitima (19).

Miriocin (ISP-1), sfingoidna baza poznata po svojim imunosupresivnim svojstvima, izoliran je iz kineskog kordicepsa. Ispitan je njegov učinak na ekspresiju ciklina D1 u glomerularnim mezangijalnim stanicama štakora, čija je hipertrofija inducirana glukozom u visokoj koncentraciji. Ustanovljen mu je protektivni učinak budući da je inhibirao ekspresiju ovog proteina koja značajno raste u prisutnosti glukoze (30).

Ustanovljeno je da polisaharidi kordicepsa neutraliziraju imunosupresivni učinak ciklofosfamida u miševa povećavajući indeks timusa i slezene te aktivnost limfocita i funkciju makrofaga. Nadalje, poboljšavaju antioksidativnu aktivnost u imunosuprimiranim miševima, značajno povećavajući razine superoksid dismutaze, katalaze i glutation perosidaze te ukupni antioksidativni kapacitet, a snižavaju razine malonilaldehida u *in vivo* uvjetima (46).

Klinička studija

U istraživanju provedenom na 25 bolesnika oboljelih od kroničnog hepatitisa B s fibrozom jetre pokazano je da suplementacija kineskim kordicepsom pozitivno utječe na T limfocite (CD4, CD8). Nakon tri mjeseca primjene, došlo je do povećanja razine T limfocita CD4 te omjera CD4/CD8, dok je koncentracija hijaluronske kiseline i prokolagena III bila značajno snižena u odnosu na kontrolu. Dobiveni rezultati ukazali su na potencijal kineskog kordicepsa u liječenju fibroze jetre i kroničnog hepatitisa (58).

4.1.4. Antitutumorski učinak

Istražen je učinak vodenog ekstrakta kineskog kordicepsa na metastaze u jetri od primarnog Lewisovog tumora pluća (LLC) i B16 melanoma (B16) u miševa. Pokusnim životinjama u LLC eksperimentu aplicirano je dnevno 100 mg/kg ekstrakta, a u B16 eksperimentu 100-200 mg/kg. Vodeni ekstrakt djelovao je snažno citotoksično, dok kordicepin, kao jedna od glavnih bioaktivnih spojeva ekstrakta, nije pokazao učinak na ove tumorske stanice. Stoga se antimetastatska aktivnost ekstrakta može pripisati nekim drugim sastavnicama (59). Metanolni ekstrakt osušenog micelija kineskog kordicepsa i njegova etilacetatna frakcija pokazala je citotoksično djelovanje na stanicama promijelocitne leukemije HL-60. Iz etilacetatne frakcije po prvi put su izolirane sterolne sastavnice, među kojima su sitosterol i ergosterol pokazali

najsnažniji citotoksični učinak. Ustanovljeno je da apoptoza vrlo vjerojatno nastaje aktiviranjem kaspaza 3 i 7 (60).

Istražena je *in vitro* aktivnost vodenog ekstrakta kineskog kordicepsa u kombinaciji s 2'-deoksiformicina na mišje stanice melanoma i karcinoma pluća. Istovremeno primijenjeni inhibitor adenozin deaminaze tri puta je pojačao djelovanje ekstrakta (61).

In vitro istraživanje antitumorskog učinka vodenog ekstrakta kineskog kordicepsa u koncentraciji 100 μg/mL uzrokovao je apoptozu stanica B16 melanoma nakon 48 sati. U uvjetima *in vivo* napravljen je tretman ekstraktom i metotraksatom u miševa s B16 melanomom. Nakon 16 dana tretmana u skupini koja je primala metotraksat došlo je do značajnog smanjenja tjelesne mase miševa, što nije bio slučaj u skupini tretiranoj kombinacijom ekstrakta i metotraksata. U toj je skupini zabilježeno i veće preživljenje pokusnih životinja u odnosu na kontrolu kao i skupinu tretiranu metotraksatom. Stoga je pretpostavljeno da bi se vodeni ekstrakt kineskog kordicepsa mogao primjenjivati u prevenciji tumorskih metastaza (62). Istraživanju antitumorskog djelovanja u *in vitro* uvjetima podvrgnuta je i frakcija bogata polisaharidima u kombinaciji sa cisplatinom. Zabilježeno je značajno manja vijabinost stanica karcinoma pluća nemalih stanica (H157) u odnosu na stanice tretirane samo cisplatinom, što ukazuje na moguću primjenu polisaharida kineskog kordicepsa u adjuvantnom liječenju karcinoma (63).

Istražen je učinak peroralne primjene vodenog ekstrakta (200 mg/kg) kroz 25 dana na Kupfferove stanice u jetri štakora. Nakon završetka tretmana, štakorima je intravenski apliciran koloidni ugljen te je određivana njegova koncentracija u krvi. U skupini koja je primala ekstrakt vrijeme eliminacije koloidnog ugljena iz krvi bilo je znatno brže u odnosu na kontrolnu skupinu, što ukazuje da bi aktivacija Kupfferovih stanica u jetri mogla biti djelomično odgovorna za ustanovljeni antimetastatki učinak kineskog kordicepsa (64).

Frakcija egzopolisaharida dobivena iz uzgojenog uzorka podvrgnuta je istraživanju na miševima s B16 melanomom. Dan nakon injektiranja tumorskih stanica, intraperitonealno je aplicirana polisaharidna frakcija (30-120 mg/kg) svakih 48 sati tijekom 28 dana tretmana. Rezultati su ukazali na imunomodulacijsko djelovanje testiranih polisaharida budući da su aktivirali peritonealne makrofage te povećali proliferaciju limfocita u slezeni miševa s melanomom te značajno inhibirali metastaze i smanjili ekspresiju onkoproteina BcL-2 u plućima i jetri (65). Na animalnom modelu ispitan je antitumorski učinak egzopolisaharidne frakcije. Dan nakon implantiranja stanica B16 melanoma kroz repnu venu, miševima su svakih 48 sati tijekom 27 dana aplicirane različite doze polisaharidne frakcije. U tih su miševa vrijednosti vaskularnog endotelnog faktora rasta i onkogena c-Myc i c-Fos bile značajno niže u odnosu na skupinu koja nije primala polisaharide, što ukazuje na inhibiciju rata tumora u plućima i jetri miševa te potiče daljnja istraživanja o mogućoj primjeni polisaharida kineskog kordicepsa u adjuvantnom liječenju onkoloških bolesnika (66).

Na animalnom modelu istražen je antimetastatski učinak vodenog ekstrakta. Miševima su u slezenu injektirane stanice B16-F0 melanoma. Ovisno o dozi, intraperitonealno apliciran ekstrakt smanjio je metastaske čvorove u jetri te značajno produžio životni vijek miševa. U *in vitro* uvjetima ustanovljeno je da ekstrakt smanjuje ubrzanu invaziju B16-FO stanica potaknutu faktorima rasta hepatocita (67).

Rezultati istraživanja pokazali su da etanolni ekstrakt sprječava hepatokarcinogenezu u štakora potaknutu dietilnitrozaminom. Ustanovljeno je da kineski kordiceps održava stabilnost određenih proteina i suzbija onkogene zbog svojih dobrih antioksidacijskih svojstava (68).

Paecilomyces hepiali (PH; strain CS-4) je jedna od gljiva izoliranih iz prirodnog uzorka kineskog kordicepda. Dugo se mislilo da je samo drugi oblik vrste *C. sinensis*, a danas se uzgaja iz prirodnog micelija kineskog kordicepsa u aseptičkim uvjetima te služi u iste svrhe.

Istraživanje na stanicama humanog adenokarcinoma pluća A549 pokazalo je da vodeni ekstrakt *Paecilomyces hepiali* smanjuje proliferaciju tih stanica, inducira njihovu apoptozu i uzrokuje arest staničnog ciklusa (69).

Sterolna sastavnica kineskog kordicepsa ergosta-4,6,8(14),22-tetraen-3-on (ergon) podvrgnut je istraživanju antitumorskog djelovanja na stanicama humanog hepatocelularnog karcinoma HepG2 s ciljem da se razjasni mehanizam djelovanja. Dokazano je da se apoptoza stanica karcinoma događa zbog zaustavljanja cstaničnog ciklusa u G2/M fazi, kondenzacije kromatina, fragmentacije jezgre i izlaganja fosfatidilserina. Nadalje, ustanovljeno je da djelovanjem ergona u HepG2 stanicama dolazi do aktivacije kaspaza 3, 8 i 9, povećane ekspresije Bax te smanjene ekspresije Bcl-2 (70).

Biotestovima vođena izolacija iz metanolnog ekstrakta kineskog kordicepsa rezultirala je otkrivanjem dva nova spoja antitumorskih svojstava: 5α,8α-epidioksi-24(R)-metilkolesta-6,22-dien-3β-D-glukopiranozid i 5,6-epoksi-24(R)-metilkolesta-7,22-dien-3β-ol. Glikozilirani oblik ergosterol peroksida (10 μg/mL) snažno je inhibirao proliferaciju K562, Jurkat, WM-1341, HL-60 i RPMI-8226 stanica (16).

Novi ciklodipeptid nazvan kordicedipeptid A izoliran je iz tekućih kultura gljive *C. sinensis* pokazao je *in vitro* citotoksični učinak na tumorskim stanicama L-929, A375 i Hela (28).

Kordizinokan, novi egzopolisaharid srednje molekulske mase 82 kDa i građen od molekula glukoze, manoze i galaktoze u omjeru 2,4:2:1. izoliran je iz kulture gljive *C. sinensis*. U *in vitro* uvjetima inducirao je izlučivanje interleukina IL-2, IL-6 i IL-8 u T-limfocitima te potaknuo aktivnost kinaze regulirane izvanstaničnim signalima. Nadalje, pojačao je fagocitozu makrofaga i enzimatsku aktivnost kisele fosfataze. Rezultati su ukazali na mogući utjecaj ovog polisahrida na imunosni odgovor (71).

Kordicepin (3'-deoksiadenozin) je podvrgnut istraživanju antitumorskog učinka na TRIAL rezistentnim stanicama humanog hepatocelularnog karcinoma (Hep3B). Ustanovljeno je da kordicepin povećava osjetljivost stanica na TRIAL kao ligand povezan s TNF-om koji uzrokuje apoptozu. Kordicepin je također inhibirao aktivaciju c-Jun N-terminalne kinaze (JNK). Rezultati su ukazali da je JNK ključni regulator apoptoze u Hep3B koju zajedno induciraju kordicepin i TRIAL (72). Kordicepin je inducirao apoptozu na humanim stanicama karcinima jetre HepG2 ovisnu o vremenu i dozi, uzrokujući kondenzaciju kromatina, akumulaciju sub-G1 stanica i promjenu permeabilnosti membrane mitohondrija. Predloženi mehanizam je moguće djelovanje kordicepina ekstrinzičnim signalnim putem posredovanim proteinom s domenom smrti koji je povezan s transmembranskim Fas receptorom. Apoptoza može također biti vezana uz regulaciju Bcl-2 proteina, što dovodi do povećane permeabilnosti membrane mitohondrija rezultirajući oslobađanjem citokroma C u citosol. Aktivacija kaskade kaspaza je odgovorna za izvršenje apoptoze (73). U modelu na humanim stanicama karcinoma pluća H1975 dokazano je da kordicepin inhibira proliferaciju stanica i inducira apoptozu ovisnu o koncentraciji. Djelovanjem kordicepina zaustavlja se stanični ciklus u G_0/G_1 fazi, a apoptoza inducira signalnim putem koji uključuje receptore epidermalnog faktora rasta (EGFR). Rezultati upućuju na potrebu daljnjih istraživanja inhibitora EGFR s važnom ulogom u karcinogenezi i tumorskoj progresiji (68).

Istraživanje mehanizma antitumorskog djelovanja kordicepina provedeno 2017. godine pružilo je nove spoznaje o antitumorskim svojstvima kordicepina. Dokazano je da inhibira rast stanica karcinoma pluća nemalih stanica NSCLC inducirajući apoptozu kroz autofagijom posredovano smanjenje glavnog antiapoptotičkog regulatora (c-FLIP) (74). U studiji na kulturi stanica humanog glioblastoma utvrđeno je da kordicepin inhibira migraciju stanica djelovanjem na degradaciju lizosoma i aktivaciju proteinske fosfataze (75) Protutumorska aktivnost

kordicepina utvrđena je testiranjem na stanicama karcinom želuca (SNU719). Ustanovljeno je i da koči replikaciju Epstein-Barr virusa (gama herpes virus) (76).

U animalnom modelu istraženo je antimetastatsko djelovanje kordicepina. Miševi su preko slezene inokulirani stanicama melanoma B16-F0. Intraperitonealna primjena kordicepina rezultirala je značajnim smanjenjem serumske razine alanin aminotransferaze (ALT), markera metastaskog oštećenja jetre, te produženjem vremena preživljenaj pokusnih životinja u odnosu na kontrolu (77).

Klinička studija

U retrospektivnu analizu uključen je 101 slučaj oboljelih od hepatocelularnog karcinoma. Ustanovljeno je da oni pacijenti koji su uzimali najmanje četiri biljna pripravka, uključujući i kineski kodiceps, imaju duže preživljenje u usporedbi s kontrolnom skupinom (78).

4.1.5. Učinak na fizičku izdržljivost

Godine 1993. kineski kordiceps našao se u središtu zanimanja kada je na Kineskim nacionalnim sportskim igrama oboreno devet svjetskih rekorda uključujući i onaj na 10000 metara, a smatralo se da je upravo ekstrakt kordicepsa korišteni adaptogen koji je doprinio sportskim rezultatima. New Zealand Herald je 2004. godine izdao članak o kliničkom istraživanju učinaka kordicepsa u kojem je bilo uključen 131 dobrovoljac. Studija je pokazala da ekstrakt učinkovito povećava aerobni kapacitet, izdržljiviost, ubrzava metabolizam te smanjuje osjećaj umora (79). Istovjetni rezultati su prikazani i na skupu Američkog fiziološkog društva u travnju 2004. godine (80).

Istražen je učinak pripravka CordyMax™ Cs-4 kojeg čini fermentirani micelij gljive *Cordyceps sinensis* na energetski metabolizam u miševa. Pokusne životinje primale su dnevno 200 ili 400

mg/kg tijekom 7 dana. U jetri miševa povećala se razina β-adenozin trifosfata (β-ATP) za 12,3% i 18,4%, dok se anorganski fosfat (Pi) smanjio za 24,5% i 17,6% u odnosu na kontrolnu skupinu. Nakon prestanka uzimanja kordicepsa, izmjerene vrijednosti su odgovarale početnim (81).

Provedeno je ispitivanje na štakorima s ciljem da se procijeni učinak kordicepsa na izdržljivost. Pokusne životinje primale su testirani uzorak kroz dva tjedna u dnevnoj dozi 200 mg/kg, nakon čega je ustanovljeno da kordiceps sa ili bez vježbanja poboljšava kapacitet izdržljivosti aktiviranjem metaboličkih regulatora skeletnih mišića i koordiniranim odgovorom antioksidansa (82).

Istražen je učinak polisaharida na tjelesni umor miševa induciran prisilnim plivanjem. Tijekom 28 dana pokusne životinje primale su testirani uzorak u dozama 40, 80 i 160 mg/kg/dan. Rezultati su pokazali da polisaharidi kordicepsa mogu značajno produžiti vrijeme iscrpljujućeg plivanja miševa, smanjiti serumske koncentracije mliječne kiseline, ureje, kreatin kinaze, aspartat aminotransferaze, alanin aminotransferaze i malondialdehida, povećati zalihe jetrenog i mišićnog glikogena te serumske koncentracije superoksid dimutaze, glutation peroksidaze i katalaze. Temeljem navedenog, istaknut je potencijal primjene kineskog kordicepsa kao sredstva za ublažavanje umora (83).

Ustanovljeno je da zajednička primjena rodiole i kineskog kordicepa povećava performanse aerobnih vježbi nakon kratkotrajnog treninga na velikoj nadmorskoj visini. Navedeni učinak je vrlo vjerojatno rezultat boljeg održavanja parasimpatičke aktivnosti i ubrzane fiziološke prilagodbe tijekom visinskog treninga (84).

Na animalnom modelu je dokazano da polisaharidi micelija ublažavaju oksidacijski stres uzrokovan intenzivnim vježbanjem plivanja. Tretman je trajao 28 dana, a pokusne životinje primale su 100, 200 i 400 mg/kg/dan polisaharida.Vrijeme napornog plivanja miševa značajno se produžilo, povećale su se vrjednosti superoksid dismutaze, glutation peroksidaze i katalaze

u serumu, jetri i mišiću, dok je razina malonilaldehida i 8-hidroksi-2'-deoksiguanozina bila značajno niža u odnosu na kontrolu (85).

Kliničke studije

Cilj dvostruko slijepe placebo kontrolirane i prospektivne studije bio je ispitati učinak pripravka Cs-4® (*Cordyceps sinensis*) na vježbanje u zdravih osoba u dobi 50-75 godina. Ispitanici (20) su tijekom 12 tjedana uzimali tri puta dnevno 333 mg pripravka ili placebo kapsule. U ispitivanoj skupini povećao se metabolički prag za 10,5% i ventilacijski prag za 8,5% u odnosu na kontrolu. Dokazano poboljšanje vježbanja uz suplementaciju kineskim kordicepsom može pomoći u ostvarivanju bolje kvalitete života starijih tjelesno aktivnih osoba (86). Suprotno navedenom, jedna je studija pokazala da pripravak na bazi kineskog kordicepsa nema učinka. U istraživanju su sudjelovala 22 muška biciklista koji su tijekom 5 tjedana uzimali tablete CordyMax Cs-4 u dnevnoj dozi 3 g. Zaključeno je da suplementacija kordicepsom nema utjecaja na aerobni kapacitet ili izdržljivost u vježbama izdržljivosti istreniranih muških biciklista (87).

4.2. Djelovanje kineskog kordicepsa na organe i organske sustave

4.2.1. Učinak na pluća

Provedeno je istraživanje učinka metanolnog ekstrakta kineskog kordicepsa na proliferaciju stanica, produkciju upalnih citokina i ekspresiju gena u bronhoalveolarnim lavatima (BALF). Zabilježeno je da, ovisno o dozi, testirani ekstrakt smanjenjuje proliferaciju LPS-om aktiviranih BALF stanica, suprimira produkcije citokina IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10 i TNF-α, a potiče produkciju IL-12 i IFN-γ. Temeljem rezulata zaključeno je da se terapijska primjena kineskog kordicepsa u tradicionalnj kineskoj medicini kod astme, bronhitisa i upale pluća može povezati s modulacijom Th1 i Th2 staničnog odgovora (88).

Istražen je mehanizam protuupalnog djelovanja ekstrakta kineskog kordicepsa u uvjetima *in vivo* i *in vitro*. Ustanovljeno je da smanjuje upalu dišnih putova u miševa kojima je alergija inducirana ovalbuminom. Rezultati testiranja na stanicama pluća i stanicama glatkih mišića dišnih putova su pokazali da preko kinaze 1/2 regulirane izvanstaničnim signalima suprimira aktivnost transkripcijskog faktora NF-κB (89).

Usporedno je istraženo djelovanje ekstrakta kulture micelija i glukokortikosteroida na plućnu fibrozu štakora induciranu bleomicinom. Nakon 28 dana oralne primjene ekstrakta i prednizona uzeti su uzorci bronhoalveolarnih lavata i plućnog tkiva. U skupinama koje su primale ekstrakt i prednizon uočene su značajno manje histološke promjene plućnog tkiva u odnosu na kontrolu, a ustanovljena je i samnjena ekspresija faktor rasta vezivnog tkiva CTGF i transformirajućeg faktora rasta TGF-β1. Dokazano je da se zajedničkom primjenom ekstrakta i prednisona postiže sinergijski učinak koji učinkovitije usprava razvoj plućne fibroze (90). Još je jedno istraživanje ukazalo na protektivni učinak kineskog kordicepsa na plućnu fibrozu u štakora. Zabilježeno je smanjenje infiltracije upalnim stanicama, stvaranja fibroznog tkiva i kolagena te produkcije citokina. Primjena kordicepsa dovela je do uspostvaljanja narušene ravnoteže omjera matriks

metaloproteinaze-9 i metalopeptidaze -1 (MMP-9/TIMP-1). Rezultati israživanja na staničnom modelu humanog plućnog epitela A549 induciranog transformirajućim faktora rasta TGF-β1 ukazali na potencijal kordicepina u redukciji nastajanja mezenhimalnog epitela (91).

U istraživanju na kulturi humanih stanica plućnog epitela A549 utvrđeno je da vodeni ekstrakt kineskog kordicepsa inhibira okidacijski stres induciran hipoksijom te oksidaciju lipida i proteina, održavajući antioksidacijski status tako da inducira hem oksigenazu-1 (HO1), metalotionein (MT) i transkripcijski faktor Nrf2, a inhibira nuklearni faktor-κB (NF κB) (92).

U istraživanju rane faze silikoze pluća na zečevima utvrđeno je da kordiceps smanjuje ekspresiju TGF-β_1 mRNA i povećava ekspresiju Smad7 mRNA u tkivu pluća zečeva sa silikozom, što odgađa progresiju plućne fibroze (93). Dokazano je da kordicepin smanjuje preosjetljivost dišnih putova, sekreciju sluzi i stvaranje imunoglobulina E (IgE) te ublažava upalu pluća, uz snižavanje razine eozinofila i makrofaga u bronhoalveolarnim lavatima (BAL) miševa. Dokazano je i da smanjuje sekreciju eotaksina, intracelularne adhezijske molekule-1 (ICAM-1), IL-4, IL-5 i IL-13 u BAL stanicama. Zaključeno je da se protuupalno/antiasmatsko djelovanje kordicepina zasniva na inhibiciji Th2 staničnog odgovora kroz supresiju p38-MAPK i NF-κB signalnih putovova (94).

Klinička studija

U randomiziranoj kliničkoj studiji na 120 pacijenata sa srednje teškom do teškom astmom ispitano je djelovanje Corbin kapsula koje sadrže kineski kordiceps. Ispitivana skupina je, uz inhalacijski kortikosteroid, uzimala prirodni pripravak kroz tri mjeseca. U serumu pacijenata ispitivane skupine razine upalnih markera IgE, ICAM-1, IL-4 i MMP-9 su bile manje, a IgG vrijednosti veće od kontrolnih. Uz smanjenje simptoma astme, rezultati su pokazali i značajno poboljšanje kvalitete života, funkcije pluća i upalnog profila u usporedbi s kontrolnom skupinom (95).

4.2.2. Učinak na srce i krvne žile

U tradicionalnoj kineskoj medicini gljiva *Cordyceps sinensis* koristi se u liječenju srčanih i krvožilnih bolesti. Smatra se da ima čitav niz blagotvornih učinaka na kardiovaskularni sustav, poput smanjenja potrošnje kisika u miokardu, poboljšanja dotoka krvi u srčani mišić ili smanjenja agregaciju trombocita. Može također ublažiti aritmije izazvane akonitinom, barijevim kloridom i adrenalinom te povećati protok krvi kroz miokard i tako pomoći kod ishemije. Promovira se i kao sredstvo koje povećava kvalitetu života u pacijenata s kroničnim zatajenjem srca te za liječenje renalne hipertenzije (96).

Istraživanje na animalnom modelu pokazalo je da peroralna primjena kineskog kordicepsa u dozi 4 mg/g dnevno tijekom 8 tjedana značajno smanjuje oštećenje srca i jetre u miševa s kroničnom bubrežnom bolešću (97). Ustanovljeno je da fermentirani kineski kordiceps (1,5 g/kg tijekom 4 tjedna) inhibira doksirubicinom inducirani oksidacijski stres u miševa. Zabilježena je značajno povećana aktivnost glutation-peroksidaze i katalaze i hvatanja slobodnog O_2^- u serumu, kao i ukupna aktivnost superoksid dismutaze u srčanom tkivu. Ujedno je smanjen sadržaj malondialdehida u jetrenom i srčanom tkivu. Rezultati su ukazali na potencijal kordicepsa u prevenciji cijelog niza srčanih bolesti povezanih s oksidacijskim stresom (98).

Istraživanje je pokazalo primjena 65%-tnog alkoholnog ekstrakta kordicepsa može neutralizirati aritmije izazvane akonitinom i barijevim kloridom u štakora te povećati toletrantne doze oubaina za razvoj aritmija u zamoraca. Dokazano je i da ekstrakt smanjuje broj otkucaja srca u anesteziranih štakora, smanjujući kontraktilnost izoliranog papilarnog mišića ili atrija u zamoraca, ali ne pokazujući učinak na osnovni srčani ritam i refrakterni period atrija (99). Na Langendorffovom mišjem modelu srca testirano je djelovanje uzgojenog kineskog

kordicepsa, a rezultati su ukazali na kardioprotektivni učinak koji se ostvaruje aktivacijom adenozinskog receptora (100).

Na modelu transplatacije srca u štakora pokazano je da ekstrakt kineskog kordicepsa u kombinaciji s subterapijskim dozama ciklosporina smanjuje akutno odbacivanje organa. Ustanovljeno je da ekstrakt kordicepsa smanjuje aktivnost CD8+ limfocita T. Primjena kordicepsa s terapeutskom dozom ciklosporina imla je pozitivan učinak na vaskulopatiju (101).

Dokazan je pozitivni učinak kordicepina u prevenciji ishemijsko-reperfuzijskih oštećenja izoliranih srca štakora i anesteziranih štakora. Pokusne životinje su prethodno primale kordicepin u peroralnim dozama 3, 10 i 30 mg/kg dnevno kroz 7 dana. Rezultati su ukazali na njegov potencijal u prevenciji srčanih bolesti povezanih s ishemijsko-reperfuzijskim oštećenjem kao što je infarkt miokarda (102).

4.2.3. Učinak na jetru

Dokazano je da kordicepinska kiselina i kordicepin (10, 50 ili 200 μmol/L) inhibiraju LPS-om inducirani upalni fenoptip i fibrozu potaknutu beta faktorom transformacije rasta (TGFb1) u mišjim jetrenim zvjezdastim stanicama (JS1) (103).

Polisaharidna frakcija kordicepsa oralno primijenjena u dozi 60 mg/kg kroz tri tjedna značajno je inhibirala dimetilnitrozaminom izazvano oštećenje jetre štakora i posljedičnu fibrozu te lipidnu peroksidaciju (104).

Istraženo je djelovanje ekstrakta uzgojenog kineskog kordicepsa na sideropeničnu anemiju u miševa koja je izazvana prehranom bez željeza kroz 6 tjedana. Zatim su pokusne životinje peroralno primale ekstrakt u dozi 200 mg/kg/dan kroz četiri tjedna, uz prehranu s 35 mg Fe/kg. Zabilježen je rast vrijednosti jetrenih anorganskog fosfata β-ATP, ukazujući na visoki

energetski status. Zaključeno je da se metabolizam pojačo zbog povećanog protoka krvi kroz jetru u skupini anemičnih miševa koja je primala kineski kordiceps (105).

Na animalnom modelu štakora kojima je inducirana fibrinogeneza u jetri pomoću etanola dokazano je da kordiceps inhibira fibrinogenezu, usporava razvoj ciroze i poboljšava jetrene funkcije. Predloženi mehanizam djelovanja uključuje inhibiciju ekspresije $TGF\beta_1$, čime smajuje ekspresiju PDGF, što spriječava HSC aktivaciju i odlaganje prokolagena I i III (106). Ustanovljeno je također da može smanjiti oštećenje hepatocita uzrokovano s CCl_4 i inhibirati fibrinogenezu u štakora, ali da mehanizam djelovanja ne uključuje djelovanje na jetrenu inzulinazu, čija se aktivnost smanjuje kod oštećenja jetre, s posljedicom povećane razine inzulina (107). Pripravak „TCM-700C" koji sadrži pulveriziran micelij kineskog kordicepsa, korijen vrste *Astragalus membranceus* te cinkov glukonat podvrgnut je ispitivanju hepatoprotektivnog djelovanja na modelu štakora Sprague-Dawley, u usporedbi sa silimarinom. Dokazano je da u dozi 286,2 mg/kg tjelesne mase može usporiti ozljede jetre uzrokovane s CCl_4 povećavajući aktivnost antioksidativnih enzima i albumina, smanjuje nakupljanje kolegena te posljedično fibrozu jetre (108).

Israženo je djelovanje ekstrakta micelija kordicepsa na hepatičku sinusoidalnu kapilarizaciju u štakora s cirozom jetre inducirane dimetilnitrozaminom. Nakon primjene u jednokratnoj dnevnoj dozi 10 mL/kg tijekom 4 tjedna, ustanovljeno je smanjenje aktvnosti matriks metaloproteinaza 2 i 9, što sprječava oštećenje sinusoidalnih epitelnih stanica (109). Dokazano je da ekstrakt (120 mg/kg) značajno smanjuje serumsku razinu alanin i aspartat aminotransferaze (ALT/AST), ublažava upalu i peroksidima uzrokovano oštećenje jetre u miševa BABL/c. Pozitivan učinak se zasniva na sposobnosti smanjenja aktivnosti matriks metaloproteinaza 2 i 9 (MMP-2/9) i inhibiciji peroksidacije (110). Istraživanje na animalnom modelu pokazalo je da se predtretmanom ekstraktom kordicepsa (20-40 mg/kg) može spriječiti

apoptoza u hepatocitima jetre miša nakon induciranog fulminantnog oštećenja. U odnosu na kontrolu, smanjena je razina aspartat aminotransferaze (AST), TNF-α i NO, a povećana koncentracija IL-10 i SOD. Učinak je postignut moduliranjem ctokinskog odgovora i inhibicijom apoptoze (111).

Provedeno je istraživanje na miševima da se ustanovi postoji li sinergija ili antagonizam između vježbanja i uzimanja kordicepsom. Ustanovljeno je da pojedinačno vježbanje ili suplementacija kordicepsom (20-40 mg/kg) smanjuju septičko oštećenje jetre u miševa, dok njihovom istovremenom primjenom dolazi do antagonističke interakcije (112). Jedno je istraživanje pokazalo da ekstrakt kultiviranog micelija kordicepsa smanjuje s CCl_4 induciranu upalu i fibrozu jetre aktivacijom prirodnih stanica ubojica (NK) te djelomično blokira induciranu depleciju jetrenih NK stanica (113).

Formula bazirana na kombinaciji polisaharida kordicepsa, gipenozida i amigdalina smanjila je dietilnitrozaminom uzrokovano oštećenje jetre i fibrozu u štakora. Taj je učinak vrlo vjerojatno povezan sa smanjenjem aktivnosti matriks metaloproteinaza 2 i 9 (MMP2/9), smanjenjem ekspresije tkivnih inhibitora matriks metaloproteinaza 1 i 2 (TIMP1/2) i signalnog puta TGF-β1/Smad koji uključuje transformacijski čimbenik rasta β1kao (citokin koji sudjeluje u nastanku fibroze) (11).

Epidemiološka studija

Pregledni rad iz 2015. godine ukazao je na potencijal primjene kordicepsa u ljudi oboljelih od šistomijazae u Kini koja je jedna od najčešćih parazitskuh bolesti u ljudi, a povezuje se s nastankom karcinoma jetre. U postavljanju ove hipoteze uzeta su obzir istraživanja na animalnim modelima i neke kliničke studije koje su pokazale napredak u liječenju oboljelih (114).

4.2.4. Učinak na bubrege

Temeljem dugotrajne primjene kordicepsa u liječenju glomerularnog nefritisa u tradicionalnoj kineskoj medicini osmišljena su istraživanja u *in vitro* i *in vivo* uvjetima. Smatra se da kod IgA nefropatije dolazi do taloženja IgA imunih kompleksa u glomerule. Provedenim je istraživanjima dokazano da sterolna supstancija H1-A izolirana iz kordicepsa značajno smanjuje aktivaciju humanih mezangijskih stanica (HMC), čija je proliferacija potaknuta primjenom citokina IL-1β i IL-6. Nadalje, na modelu miša zabilježeno je značajno smanjenje hematurije i proteinurije te histopatološko poboljšanje, što ukazuje da H1-A pozitivno djeluje na ublažavanje IgA nefropatije (115). Na kulturi humanih mezanglijskih stanica dokazano je da H1-A može modulirati učinke citokin IL-1β i trombocitnog faktora rasta PDGF-BB u glomerularnim mezangijskim stanicama te utjecati na proteine Bcl-2 i Bcl -XL koji štite stanicu od apoptoze. Rezultati su ukazali da H1-A modulira neke substanične signalne putove i mijenja ravnotežu između proliferacije i apoptoze mezanglijskih stanica te da može biti učinkovita bioaktivna sastavnica u kontroli autoimnunih bolesti bubrega, te da moduliranje ekspresije i transdukcije signala Bcl-2 i Bcl -XL proteinima predstavlja metu za nova farmakološka istraživanja (116).

Provedeno je *in vitro* istraživanje utjecaja kordicepsa na angiotenzinom II induciranu apoptozu u bubrežnim tubularnim epitelnim stanicama (NRK-52E). Dokazano je da povećava ekspresiju Klotho (KI) proteina, smanjuje ekspresiju P53 i P21 proteina, smanjuje aktivnost kaspaze 3 i reducira induciranu apoptozu NRK-52E stanica. Navedeni učinci bi mogli biti dijelom mehanizma njegovog protektivnog djelovanja na oštećenja bubrega uzrokovanog hipertenzijom (117) .

U istraživanju na modelu štakora s kroničnim bubrežnim zatajenjem dokazano je da dekokt kordicepsa ima mitogeni učinak na limfocite slezene i povećava produkciju citokina IL-2 u splenocitima, snižava razinu ureje i serumskog kreatinina te istodobno povećava hemoglobin.

Iz navedenog proizlazi da kordiceps djeluje na staničnu imunost u štakora s kroničnim bubrežnim zatajenjem (118).

Na modelu štakora s akutnim bubrežnim zatajenjem pokazalo se da ekstrakt kordicepsa, istodobno primijenjen s gentamicinom, smanjuje oštećenja stanica proksimalnih tubula koje uzrokuje gentammicin. Nadalje, uočeno je da kordiceps primijenjen nakon djelovanja kanamicina može ubrzati oporavak od nefrotoksičnog akutnog bubrežnog zatajenja u usporedbi s kontolnom skupinom. Pretpostavljeni mehanizmi kordicepsa su: protektivnio djelovanjem na aktivnost natrijeve pumpe, smanjivanje prekomjerne aktivnosti lizosoma i lipidne peroksidaciju u tubularnih stanicama, kao odgovor na toksično oštećeneje stanica aminoglikozidima (119). Još jedno *in vivo* istraživanje iz 90-ih godina pokazalo da kordiceps smanjuje oštećenja epitelnih stanica tubula i glomerula nastalalo djelovanjem ciklosporina A (120). Na modelu gentamicinom uzrokovanom oštećenju bubrega u štakora istraživano je protektivno djelovanje kordicepsa. Autori su potvrdili učinkovitost kordicepsa i predložili sljedeće mehanizme: ubrzavanje regeneracije stanica tubula, protektivni učinak na aktivnost natrijske pumpe, smanjivanje aktivnosti lizosoma i lipidne peroksidacije u stanicama tubula te smanjenje tkivne koncentracije Ca^{2+} (121).

Bubrežna ishemija-reperfuzija dovodi do oštećenja tubularnih epitelnih stanica i intersticija. Urinarni neutrofilni lipokalin povezan s gelatinazom (NAGL), koji pripada lipokalinskoj porodici bjelančevina koje vežu i kroz staničnu menmbranu prenose hidrofobne molekule, prepoznat je kao prediktor bubrežnog oštećenja. Njegova se koncentracija povećava nakon ishemije i reperfuzije te je u pozitivnoj je korelaciji s patološkim promjenama. Stoga je prepoznat kao pogodan biomarker za oštećenje tubula. Ustanovljeno je da kordiceps smanjuje bubrežno oštećenje kao posljedica ishemije-reperfuzije regulacijom čimbenika 1α induciran hipoksijom (HIF-1α) i smanjenjem ekspresije NAGL u bubrežnom tkivu (122). Provedeno je

još jedno istraživanje protektivnog učinka kordicepsa kod bubrežne ishemije-reperfuzije koje je potvrdilo da kordiceps ublažava nastala bubrežna oštećenja. Pretpostavljeni mehanizam djelovanja je indukcija rane ekspresije čimbenika koji potječe od stromalnih stanica (SDF-1α) i pojačana ekspresija njegovog receptora CXCR4, pa se djelovanje na signalni put SDF-1/CXCR4 smatra ključnim za protektivni učinak kordicepsa (123).

Cilj *in vivo* studije bi je ispitati utjecaj kordicepsa na podocite u štakora s dijabetičkom nefropatijom. U skupini pokusnih životinja koje su 12 tjedana primale kordiceps značajno je smanjena glomerularna hipertrofija i oštećenje tubula. Ustanovljeno je da kordiceps smanjuje proteinuriju kod dijabetičke nefropatije vjerojatno mehanizmom pojačane ekspresije nefrina i podocina (124). Svrha sljedeće studije bila je istražiti mehanizam kordicepsa na hipoksiju u bubregu štakora s dijabetičkom nefropatijom. Utvrđeno je da svoj protektivni učinak ostvaruje smanjenjem ekspresije hipoksijom induciranog faktora 1 alfa (HIF-1α) i vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF) koja je povećana u bubrezima štakora s dijebetičkom nefropatijom (125).

Istraženo je djelovanje kordicepsa na renalnu fibrozu u štakora. Pokusne životinje koje su primale kordiceps imale su nižu razinu proteinurije i bolju bubrežnu funkciju u odnosu na kontrolnu skupinu. Stupanj oštećenja je također bio manji. Autori su zaključili da je antifibrotični učinak kordicepsa posljedica inhibicije TGF-β1/Smad signalnog puta (126).

Analiziran je učinak pulveriziranog kordicepsa na oksidacijski stres u bubrezima i funkciju mitohondrija 5/6 nefrektomiranih štakora. Dokazan je protektivni učinak kordicepsa koji je djelomično posljedica inhibicije oksidacijskog stresa i porasta transmembranskog potencijala mitohondrija (127).

Na modelu štakora dokazano je da kordiceps može značajno smanjiti akumulacije kolagena uzrokovane unilateralnom uretralnom obstrukcijom. U skupini tretiranoj kordicepsom značajno

je snižena ekspresija α-aktin glatkih mišića α-SMA i proteina BAG3 ograničenog na tubularni epitel. Rezulatai su ukazali na BAG3 kao moguću terapijsku metu u liječenju bubrežne fibroze (128).

Ustanovljeno je da bioaktivna sastavnica kordicepin (5 mg/kg; 5 dana) smanjuje renalnu intersticijsku fibrozu inducirajući fosforilaciju elF2a, smanjujući ekspresiju p-Smad2/3 (glavne signalne molekule TGF-beta/Smad signalnog puta) te reducirajući ekspresiju kolagena i α-SMA u bubrezima (129).

Neutralni polisaharid CPS-2 pretežno građen od α-(1→4)-D-glukoze i α-(1→3)-D-manoze, razgranjen na svakom 12. ostaku s α-(1→4, 6)-D-glukozom (srednje molekulske mase 43,9 kDa) izoliran je iz micelija kordicepsa. Na animalnom modelu pokazao je pozitivan učinak kod bubrežnog zatajenja u dozama 40 i 80 mg/kg (20). Ustanovljeno je također da CPS-2 reducira proliferaciju humanih mezangijskih stanica koja je inducirana trombocitnim faktorom rasta PDGF-BB kroz signalne putve PDGF/ERK i TGF-β1/Smad te da ima potencijal u liječenju kroničnog bubrežnog zatajenja (130).

Kliničke studije

U istraživanju provedenom na 51 bolesniku s kroničnim bubrežnim zatajenjem dokazano je da kordiceps (3-5 g/dan) poboljšava bubrežnu funkciju i stanični imunosni odgovor (131). U istraživanju na 202 pacijenta s transplatiranim bubregom dokazano je da suplementacija ekstraktom kineskog kordicepsa smanjuje potrebu za cikosporinom, bez opasnosti odbacivanja transplantiranog organa. Na taj se način mogu smanjiti i nuspojave vezane za imunosupresivnu terapiju. Ukupni bilirubin, serumski kreatinin, mokraćna kiselina i kolesterol su bili znatno niži u skupini ispitanika koja je primala kordiceps u odnosu na kontrolnu skupinu (132). U retrospektivnom kohortnom istraživanju koje je uključivalo 67 pacijenata s transplatiranim

bubregom dokazano je da ekstrakt micelija kineskog kordicepsa primjenjen uz mikofenolat mofetil, ciklosporin A, takrolimus i prednizon djelotvorno štiti bubrege i jetru, stimulira hematopoetsku funkciju, popravlja hipoproteinemiju te smanjuje incidenciju infekcija u odnosu na kontrolnu skupinu koja je primala samo kemoterapiju (133). Druga klinička studija na pacijentima s transplatiranim bubregom pokazala je da nema značajne razlike u serumskim razinama IL-2 između kontrolne skupine i ispitivane skupine, dok je serumska razina IL-10 bila značajno viša u pacijenata koji su primali kordiceps. To upućuje na zaključak da kordiceps može biti koristan u kroničnoj terapija osoba s transplatiranim bubregom (134).

Istraživanje provedeno na 213 ispitanika pokazalo je da suplementacija kordicepsom (3 x 2,0 g/dan) tijekom 6 mjeseci poboljšava bubrežnu funkciju u pacijenata s kroničnom nefropatijom alografta odgađajući napredovanje bolesti (135). Rezultati studije provedene na 120 pacijenata s kontrastom induciranom nefropatijom, dijabetesom tipa II i bubrežnom insuficijencijom koji su bili podvrgnuti koronarografiji ukazala su na kordiceps kao učinkovito sredstvo u sprječavanju kontrastom inducirane nefropatije (136). Istraživanje na 150 ispitanika pokazalo je da incidencija kontrastom inducirane nefropatije znatno niža u skupini koja je profilaktički primala kordiceps u odnosu na kontrolnu skupinu (137).

Prikupljeni su rezultati kliničkih studija iz baze *Cochrane Renal Group's Specialised Register* objavljeni do 14 travnja 2014. Zaključeno je da suplementacija kordicepsom kao adjuvantnom terapijom pokazuje veliki potencijal u snižavanju serumske razine kreatinina, ubrzavanju klirensa kreatinina, reduciranju proteinurije i smanjenju komplikacija vezanih uz kroničnu bubrežnu bolest, kao što su razine hemoglobina i serumskog albumina (138).

4.2.5. Učinak na središnji živčani sustav

U istraživanju na modelu začepljenja srednje moždane arterije u štakora dokazano je da ekstrakt kineskog kordicepsa protektivno djeluje na cerebralnu ishemiju jačanjem antioksidacijske aktivnosti koja je povezana s patogenezom nastanka oštećenja mozga (139). Ustanovljeno je da ekstrakt micelija značajno inhibira ishemijom/reperfuzijom induciranu pojačanu ekspresiju NF-kappaB i produkciju IL-1β, TNF-α, iNOS, ICAM-1i COX-2 te posljedično smanjuje upalu i ishemijsko-reperfuzijsko oštećenje mozga u štakora (140).

Na animalnom modelu dokazano je da ekstrakt sporokarpa kordicepsa značajno poboljšava učenje i smanjuje oštećenja memorije izazvano skopalminom u miševa, što se povezuje s inhibicijom aktivnosti acetilkolin esteraze (141). U istraživanju provedenom na miševima utvrđeno je da kordicepin (5-10 mg/kg) djeluje nootropno te poboljšava kognitivne sposobnosti miševa (142). U *in vitro* i *in vivo* istraživanju utvrđeno je kordicepin povećava aktivnost superoksid dismutaze, smanjuje razine malondialdehida, smanjuje oksidacijski stres, inhibira učinak matrix metaloproteinaze 3 (MMP3) te djeluje neuroprotektivno kod ishemijsko-reperfuzijske ozljede mozga u miševa (143) . Antidepresivni učinak kordicepsa kod kroničnog nepredvidljivog stresa ispitan je na miševima. Uočeno je da značajno ublažava simptome depresije najvjerojatnije djelovanjem na pojačanu ekspresiju moždanog neurotrofnog faktora rasta (BDNF) i smanjenu ekspresiju 5-HT2AS serotoninskih receptora i upale u hipokampusu (144).

4.2.6. Učinak na reprodukcijski sustav

U uvjetima *in vitro* dokazan je stimulirajući učinak kineskog kordicepsa (0,1-10 mg/mL) na steroidogenezu u u Leydigovim stanicama miša (145). Provedeno je istraživanje s ciljem da se evaluira učinak kineskog kordicepsa na sintezu 17beta-estradiola (E2) i ekspresije enzima

steroidogeneze u humanim granuloza-luteinskim stanicama. Ustanopvljeno je da kordiceps stimulira sintezu E2 putem, dijelom zahvaljujući povećanju ekspresije steroidogenog akutnog regulatornog proteina (StAR) i aromataze. Autori su zaključili da navedeni rezultati mogu doprinijeti razvoju novih lijekova i boljoj uspješnosti *in vitro* oplodnje (146). Istraženo je djelovanje ekstrakta i izdvojenih frakcija kineskog kordicepsa na produkciju testosterona u miševa. Ukupni ekstrakt, u vodi toljivi proteini i u vodi teško topljivi polisaharidi su stimulirali produkciju testosterona u Leydigovim stanicama miša, dok u vodi topljivi polisaharidi nisu pokazali učinak. Navedeni rezultati potvrđeni su i testiranjem u uvjetima *in vivo*, pa je zaključeno da bi se kineski kordiceps mogao razmotriti kao moguće sredstvo za reproduktivne poteškoće muškaraca uzrokovane nedostatkom testosterona (147). Testiran je *in vivo* učinak ukupnog ekstrakta kineskog kordicepsa i odijeljenih frakcija na steroidogenezu u miševa. Pokusne životinje primale su dnevno 0,02 i 0,2 mg/g biljnih uzoraka tijekom 7 dana. Rezultati su pokazali da testirani uzorci značajno induciraju razine testosterona u plazmi i u nezrelih i zrelih miševa od 3. do 7. dana tretmana, dok nije bilo učinka na povećanje mase reproduktivnih organa (148). Na animalnom modelu dokazano je kineski kordiceps zaustavlja opadanje razine testosterona koje je uočeno u štakora s prehranom značajno obogaćenom mastima (149).

4.3. Nuspojave i interakcije s lijekovima

Kineski kordiceps ima dobar sigurnosni profil. Do sada nisu zabilježeni značajniji neželjeni učinci i interakcije s lijekovima. Objavljeno je jedno izvješće o preosjetljivosti pri uzimanju kordicepsa. U kliničkim ispitivanjima su zabilježene blage tegobe u gastrointestinalnom sustavu, uključujući proljev, suha usta i mučninu. Nema dovoljno podataka o sigurnosti upotrebe gljive *C. sinensis* u trudnica i dojilja pa se ne preporučuje. Pri tome treba uzeti u obzir i rezultate animalnih studija koje ukazuju na mogući učinak kordicepsa na razine spolnih hormona. Interakcije s lijekovima nisu također dokumentirane. Američko kardiološko društvo upozorava na mogući rizik pri uzimanju antikoagulansa i inhibitora monoamin oksidaze, čiji se učinak može pojačati primjenom kordicepsa (150). Nadalje, kineski kordiceps intenzivira imunološki odgovor te nije poznato može li dovesti do pogoršanja autoimunih bolesti.

5. ZAKLJUČCI

Cordyceps sinensis (Berk.) Sacc. je entomopatogena gljiva koja parazitira ličinke *Hepialus armoricanus* Oberthür i izgrađuje plodno tijelo koje predstavlja biljnu drogu. Polisaharidi, nukleozidi i steroli su glavne biološki aktivne sastavnice kineskog kordicepsa, a među njima se najviše ističe nukleozid kordicepin.

Testiranjem u uvjetima *in vitro* i *in vivo* ustanovljeni su brojni biološki učinci vodenih i alkoholnih ekstrakata kordicepsa, polisaharidnih frakcija i kordicepina te predloženi mogući mehanizmi djelovanja. Posjeduju antioksidativnu, protuupalnu i imunomodulacijsku aktivnost, reguliraju glikemiju i metabolizam lipida, imaju antitumorska svojstva te poboljšavaju fizičku izdržljivost i smanjuju osjećaj umora.

Rezultati istraživanja animalnih i jedne kliničke studije potvrdilili su opravdanost primjene kineskog kordicepsa u tradicionalnoj kineskoj medicini kod astme, bronhitisa i upale pluća. Blagotvorne učinke na kardiovaskularni sustav i potencijal primjene u prevenciji i liječenju srčanih i krvožilnih bolesti istaknule su studije na različitim animalnim modelima. U uvjetima *in vivo* dokazana su mu također hepatoprotektivna i antifibrotička svojstva. Neklinička i klinička istraživanja istaknula su svojstva kordicepsa da poboljšava bubrežnu funkciju, djeluje nefroprotektivno, smanjuje komplikacije vezane uz kroničnu bubrežnu bolest te može biti koristan pacijentima s transplantiranim bubregom. Nadalje, animalne studije pokazale su njegove pozitivne učinke na živčani i reprodukcijski sustav.

Iako su dosadašnja istraživanja vrlo ohrabrujuća, u budućnosti su potrebne nove, dobro dizajnirane, velike kliničke studije koje će pružiti dovoljnu snagu dokaza za sigurnu i učinkovitu kliničku primjenu kordicepsa i potaknuti razvoj novih biljnih lijekova.

6. LITERATURA

1. Sung GH, Hywel-Jones NL, Sung JM, Luangsa-ard JJ, Shrestha B, Spathafora JW. Phylogenetic classification of *Cordyceps* and the clavicipitaceous fungi. Stud Mycol 2007;57:5-59.
2. Joshi RK, Phytochemical and medicinal aspect of *Cordiceps sinensis* (Berk.): A review. J Med Plant Studies 2016;4(1):65-67.
3. Lo H-C, Hsieh C, Lin Fyi, Hsu Tai-Hao. A Systematic review of the mysterious caterpillar fungus *Ophiocordyceps sinensis* in Dong-ChongXiaCao (冬蟲夏草 Dōng Chóng Xià Cǎo) and related bioactive ingredients. J Tradit Complement Med 2013;3(1): 16-32.
4. Panicker S. Cordyceps the fungal gold - A review. Adv Res 2017;11(3):1-16.
5. Chakraborty S, Chowdhury S, Nandi G. Review on yarsagumba (*Cordyceps sinensis*) - An exotic medicinal mushroom. Int J Pharmacogn Phytochem Res 2014;6(2):339-346.
6. Chioza A, Ohga S. A Review on fungal isolates reported as anamorphs of *Ophiocordyceps sinensis*. J Mycol 2014, http://dx.doi.org/10.1155/2014/913917.
7. Winkler D. Yartsa Gunbu (*Cordyceps sinensis*) and the fungal commodification of Tibet's rural econonomy. Econ Bot 2008;62(3):291-305.
8. Wang X-L, Yao Y-J. Host insect species of *Ophiocordyceps* sinensis: a review. Zookeys. 2011;127:43-59.
9. Holliday JC, Cleaver MP. Medicinal value of the caterpillar fungi species of the genus *Cordyceps* (Fr.) Link (Ascomycetes). A review. Int J Med Mushrooms 2008;10(3):219-234.
10. Chiou WF, Chang PC, Chou CJ, Chen CF. Protein constituent contributes to the hypotensive and vasorelaxant activities of *C. sinensis*. Life Sci 2000;66:1369-1376.
11. Li XM, Peng JH, Sun ZL, Tian HJ, Duan XH, Liu L, Ma X, Feng Q, Liu P, Hu YY. Chinese medicine CGA formula ameliorates DMN-induced liver fibrosis in rats via inhibiting MMP2/9, TIMP1/2 and the TGF-β/Smad signaling pathways. Acta Pharmacol Sin 2016;37:783-793.
12. Mouhanad AA The caterpillar fungus *C. sinensis* as a natural source of bioactive compounds, IOSR J Pharm Biol Sci 2012;1:41-43.

13. Lian-Xian Guoa, Xiao-Ming Xud, Chou-Fei Wub, Li Linc, Shi-Chun Zoub, Tian-Gang Luan i sur. Fatty acid composition of lipids in wild *C. sinensis* from major habitats in China. Biomed Prevent Nutr 2012;2:42-50.
14. Guo LX, Xu XM, Liang FR, Yuan JP, Peng J, Wu CF, Wang JH. Morphological observations and fatty acid composition of indoor-cultivated *C. sinensis* at a high-altitude laboratory on Sejila Mountain, Tibet. PLoS One 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0126095.
15. Reis FS, Barros L, Calhelha RC, Ciric A, van Griensvenc LJ, Soković M, Ferreira IC. The methanolic extract of *Cordyceps militaris* (L.) Link fruiting body shows antioxidant, antibacterial, antifungal and anti human tumor cell lines properties. Food Chem Toxicol 2013;62:91-98.
16. Bok JW, Lermer L, Chilton J, Klingeman HG, Towers GH. Antitumor sterols from the mycelia of *C. sinensis*. Phytochemistry 1999;51:891-8.
17. Yang FQ, Ge L, Yong JW, Tan SN, Li SP. Determination of nucleosides and nucleobases in different species of *Cordyceps* by capillary electrophoresis-mass spectrometry. J Pharm Biomed Anal 2009;50:307-314.
18. Leung PH, Zhao S, Ho KP, Wu JY. Chemical properties and antioxidant activity of exopolysaccharides from mycelial culture of *C. sinensis* fungus Cs-HK1. Food Chem 2009;114:1251-1256.
19. Sheng L, Chen J, Li J, Zhang W. An exopolysaccharide from cultivated *C. sinensis* and its effects on cytokine expressions of immunocytes. Appl Microbiol Biotechnol 2011;163:669-678.
20. Wang Y, Yin H, Lv X, Gao H, Wang M. Protection of chronic renal failure by a polysaccharide from *Cordiceps sinensis*. Fitoterapia 2010;81:397-402.
21. Wang ZM, Peng X, Lee KL, Tang JC, Cheung PC, Wu JY. Structural characterisation and immunomodulatory property of an acidic polysaccharide from mycelial culture of *C. sinensis* fungus Cs-HK1. Food Chem 2011;125:637-643.
22. Yan JK, Li L, Wang ZM, Leung PH, Wang WQ, Wu JY. Acidic degradation and enhanced antioxidant activities of exopolysaccharides from *C. sinensis* mycelial culture. Food Chem 2009;117:641-646.
23. Akaki J, Matsui Y, Kojima H, Nakajima S, Kamei K, Tamesada M. Structural analysis of monocyte activation constituents in cultured mycelia of *C. sinensis*. Fitoterapia 2009;80:182-187.

24. Wu Y, Hu N, Pan Y, Zhou L, Zhou X. Isolation and characterization of a mannoglucan from edible *C. sinensis* mycelium. Carbohydr Res 2007;342:870-875.
25. Yan JK, Wang WQ, Li L, Wu JY. Physiochemical properties and antitumor activities of two α-glucans isolated from hot water and alkaline extracts of *Cordyceps* (Cs-HK1) fungal mycelia. Carbohydr Polym 2011;85:753-758.
26. Lim L, Lee C, Chang E. Optimization of solid state culture conditions for the production of adenosine, cordycepin, and D-mannitol in fruiting bodies of medicinal caterpillar fungus *Cordyceps militaris* (L.:Fr.) Link (Ascomycetes). Int J Med Mushrooms 2012;14:181–187.
27. Hsu TH, Shiao LH, Hsieh C, Chang DM. A comparison of the chemical composition and bioactive ingredients of the Chinese medicinal mushroom DongChongXiaCao, its counterfeit and mimic, and fermented mycelium of *C. sinensis*. Food Chem 2002;78:463-439.
28. Jia JM, Ma XC, Wu CF, Wu LJ, Hu GS. Cordycedipeptide A, a new cyclodipeptide from the culture liquid of *C. sinensis* (Berk.) Sacc. Chem Pharm Bull 2005;53:582-583.
29. Wang J, Liu YM, Cao W, Yao KW, Liu ZQ, Guo JY. Anti-inflammation and antioxidant effect of cordymin, a peptide purified from the medicinal mushroom *C. sinensis*, in middle cerebral artery occlusion-induced focal cerebral ischemia in rats. Metab Brain Dis 2012;27:159-165.
30. Xiao ZH, Zhou JH, Wu HS. Effect of myriocin on the expression of cyclinD1 in high glucose-induced hypertrophy mesangial cells. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi 2011;13:677-679.
31. Chen LC, Hseu RS, Guo JH. Determination of ergosterol and its derivatives in *C.sinensis*-associated products by high performance liquid chromatography and liquid chromatography-mass spectrometry. Chin J Anal Chem. 2011;39:1380-1386.
32. Yuan JP, Wang JH, Liu X, Kuang HC, Zhao SY. Simultaneous determination of free ergosterol and ergosteryl esters in *C. sinensis* by HPLC. Food Chem 2007;105:1755–1759.
33. Jia JM, Tao HH, Feng BM. Cordyceamides A and B from the culture liquid of *C. sinensis* (Berk.) Sacc. Chem Pharm Bull (Tokyo) 2009;57:99–101.
34. Feng K, Wang S, Hu DJ, Yang FQ, Wang HX, Li SP. Random amplified polymorphic DNA (RAPD) analysis and the nucleosides assessment of fungal strains isolated from natural *C.sinensis*. J Pharm Biomed Anal 2009;50:522-526.

35. Ikeda R, Nishimura M, Sun Y, Wada M, Nakashima K. Simple HPLC-UV determination of nucleosides and its application to the authentication of *Cordyceps* and its allies. Biomed Chromatogr 2008;22:630-636.
36. Zong S-Y, Han H, Wang B, Li N, Dong T T-X, Zhang T, Tsim KWK. Fast simultaneous determination of 13 nucleosides and nucleobases in *Cordyceps sinensis* by UHPLC–ESI–MS/MS. Molecules 2015;20(12), 21816-21825.
37. Huang L, Li Q, Chen Y, Wang X, Zhou X. Determination and analysis of cordycepin and adenosine in the products of *Cordyceps* spp. Afr J Microbiol Res 2009;3:957-961.
38. Meena H, Mohsin M, Pandey HK, Negi PS, Ahmed Z. Estimation of cordycepin by improved HPLC method in the natural and cultured mycelia of high medicinal value Himalayan entomogenous fungus *C. sinensis*. Electron Environ Agric Food Chem 2010;9:1598-1603.
39. Kondrashov A, Meijer AH, Barthet-Barateig A, Parker HN, Khurshid A, Tessier S, Sicard M. i sur. Inhibition of polyadenylation reduces inflammatory gene induction, RNA. 2012;18: 2236-2250.
40. Chen SY, Ho KJ, Hsieh YJ, Wang LT, Mau JL. Contents of lovastatin, γ-aminobutyric acid and ergothioneine in mushroom fruiting bodies and mycelia. LWT- Food Sci Technol 2012;47:274-278.
41. Yang ML, Kuo PC, Hwang TL, Wu TS.Anti-inflammatory principles from *C. sinensis*. J Nat Prod 2011;74:1996–2000.
42. Wang YH, Ye J, Li CL, Cai SQ, Ishizaki M, Katada M. An experimental study on anti-aging action of *Cordyceps* extract. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi 2004;29:773-776.
43. Wang BJ, Won SJ, Yu ZR, Su CL., Free radical scavenging and apoptotic effects of *C. sinensis* fractionated by supercritical carbon dioxide. Food Chem Toxicol 2005;43:543-552.
44. Wang Y, Wang M, Ling Y, Fan W, Yin H. Structural determination and antioxidant activity of a polysaccharide from the fruiting bodies of cultured *C. sinensis*. Am J Chin Med 2009;37:977-989.
45. Li SP, Zhao KJ, Ji ZN, Song ZH, Dong TT, Lo CK, et al. A polysaccharide isolated from *C. sinensis*, a traditional Chinese medicine, protects PC12 cells against hydrogen peroxide-induced injury. Life Sci 2003;73:2503-2513.

46. Wang M, Meng XY2, Yang RL, Qin T, Wang XY, Zhang KY, Fei CZ, Li, Hu Y, Xue FQ. *Cordyceps militaris* polysaccharides can enhance the immunity and antioxidation activity in immunosuppressed mice. Carbohydr Polym 2012;89:461-466.
47. Kiho T, Yamane A, Hui J, Usui S, Ukai S., Polysaccharides in fungi. XXXVI. Hypoglycemic activity of a polysaccharide (CS-F30) from the cultural mycelium of *C. sinensis* and its effect on glucose metabolism in mouse liver. Biol Pharm Bull 1996;19:294-296.
48. Kiho T, Ookubo K, Usui S, Ukai S, Hirano K. Structural features and hypoglycemic activity of a polysaccharide (CS-F10) from the cultured mycelium of *C. sinensis*. Biol Pharm Bull 1999;22:966-970.
49. Yamaguchi Y, Kagota S, Nakamura K, Shinozuka K, Kunitomo M. Inhibitory effects of water extracts from fruiting bodies of cultured *C. sinensis* on raised serum lipid peroxide levels and aortic cholesterol deposition in atherosclerotic mice. Phytother Res 2000;14:650-652.
50. Kiho T, Hui J, Yamane A, Ukai S. Polysaccharides in Fungi. XXXII. Hypoglycemic activity and chemical properties of a polysaccharide from the cultural mycelium of *C. sinensis*. Biol Pharm Bull 1993;16:1291-9123.
51. Koh JH, Kim JM, Chang UJ, Suh HJ., Hypocholesterolemic effect of hot-water extract from mycelia of C.sinensis. Biol Pharm Bull 2003;26(1):84-87.
52. Li SP, Zhang GH, Zeng Q, Huang ZG, Wang YT, Dong TT, et al. Hypoglycemic activity of polysaccharide, with antioxidation, isolated from cultured *Cordyceps* mycelia. Phytomedicine 2006;13:428-433.
53. Santos FL, Rubel R, Bonatto SJ, Zanatta AL, Aikawa J, Yamaguchi AA, Torres MF, Soccol VT, Habu, Prado K, Soccol CR. *C. sinensis* biomass produced by submerged fermentation in high-fat diet feed rats normalizes the blood lipid and the low testosterone induced by diet. EXCLI J 2012;11:767-775.
54. Kim SD. Isolation, structure and cholesterol esterase inhibitory activity of a polysaccharide, PS-A, from *C. sinensis*. J Appl Biol Chem 2010;53:784-789.
55. Guo P, Kai Q, Gao J, Lian ZQ, Wu CM, Wu CA, Zhu HB, Cordycepin prevents hyperlipidemia in hamsters fed a high-fat diet via activation of AMP-activated protein kinase. J Pharmacol Sci 2010;113:395-403.
56. Xu RH, Peng XE, Chen GZ, Chen GL. Effects of *C. sinensis* on natural killer activity and colony formation of B16 melanoma. Chin Med J (Engl) 1992;105:97-101.

57. Wu Y, Sun H, Qin F, Pan Y, Sun C. Effect of various extracts and a polysaccharide from the edible mycelia of *C. sinensis* on cellular and humoral immune response against ovalbumin in mice. Phytother Res 2006;20:646–652.
58. Gong HY, Wang KQ, Tang SG. Effects of *C. sinensis* on T lymphocyte subsets and hepatofibrosis in patients with chronic hepatitis B. Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2000;25:248-250.
59. Nakamura K, Inhibitory effect of *C. sinensis* on spontaneous liver metastasis of Lewis lung carcinoma and B16 melanoma cells in syngeneic mice. Jpn J Pharmacol 1999;79:335-341.
60. Matsuda H, Akaki J, Nakamura S, Okazaki Y, Kojima H, Tamesada M, i sur. Apoptosis-inducing effects of sterols from the dried powder of cultured mycelium of *C. sinensis*. Chem Pharm Bull 2009;57:411-414.
61. Yoshikawa N, Nakamura K, Yamaguchi Y, Kagota S, Shinozuka K, Kunitomo M., Reinforcement of antitumor effect of *C. sinensis* by 2'-deoxycoformycin, an adenosine deaminase inhibitor. In Vivo 2007;21:291-295.
62. Nakamura K, Konoha K, Yamaguchi Y, Kagota S, Shinozuka K, Kunitomo M. Combined effects of *C. sinensis* and methotrexate on hematogenic lung metastasis in mice. Rec Chann 2003;9:329-334.
63. Ji NF, Yao LS, Li Y, He W, Yi KS, Huang M., Polysaccharide of *C. sinensis* enhances cisplatin cytotoxicity in non-small cell lung cancer H157 cell line. Integr Cancer Ther 2011;10:359-367.
64. Nakamura K, Yamaguchi Y, Kagota S, Shinozuka K, Kunitomo M. Activation of *in vivo* Kupffer cell function by oral administration of *C. sinensis* in rats. Jpn J Pharmacol. 1999;79:505-508.
65. Zhang W, Yang J, Chen J, Hou Y, Han X. Immunomodulatory and antitumour effects of an exopolysaccharide fraction from cultivated *C. sinensis* (Chinese caterpillar fungus) on tumour-bearing mice. Biotechnol Appl Biochem 2005;42:9-15.
66. Yang J, Zhang W, Shi P, Chen J, Han X, Wang Y., Effects of exopolysaccharide fraction (EPSF) from a cultivated C.sinensis fungus on c-Myc, c-Fos, and VEGF expression in B16 melanoma-bearing mice. Pathol Res Pract 2005;201:745-570.
67. Kubo E, Yoshikawa N, Kunitomo M, Kagota S, Shinozuka K, Nakamura K., Inhibitory effect of *C. sinensis* on experimental hepatic metastasis of melanoma by suppressing tumor cell invasion. Anticancer Res 2010;30:3429-3433.

68. Wang PW, Hung YC1, Li WT, Yeh CT, Pan TL. Systematic revelation of the protective effect and mechanism of *Cordycep sinensis* on diethylnitrosamine-induced rat hepatocellular carcinoma with proteomics. Oncotarget 2016;7(37):60270-60289.
69. Thakur A, Hui R, Hongyan Z, Tian Y, Tianjun C, Mingwei C. Pro-apoptotic effects of Paecilomyces hepiali, a *C. sinensis* extract on human lung adenocarcinoma A549 cells in vitro. J Cancer Res Ther 2011;7421-426.
70. Zhao YY, Shen X, Chao X, Ho CC, Cheng XL, Zhang Y I sur. Ergosta-4,6,8(14),22-tetraen-3-one induces G2/M cell cycle arrest and apoptosis in human hepatocellular carcinoma HepG2 cells. Biochim Biophys Acta 2011;1810:384–390.
71. Cheung JK, Li J, Cheung AW, Zhu Y, Zheng KY, Bi CW, et al. Cordysinocan, a polysaccharide isolated from cultured *Cordyceps*, activates immune responses in cultured T-lymphocytes and macrophages: Signaling cascade and induction of cytokines. J Ethnopharmacol 2009;124:61–68.
72. Lee HH, Jeong JW, Lee JH, Kim GY, Cheong J, Jeong YK, Yoo YH, Choi YH. Cordycepin increases sensitivity of Hep3B human hepatocellular carcinoma cells to TRAIL-mediated apoptosis by inactivating the JNK signaling pathway. Oncol Rep 2013;3:1257-1264.
73. Shao LW, Huang LH, Yan S, Jin JD, Ren SY. Cordycepin induces apoptosis in human liver cancer HepG2 cells through extrinsic and intrinsic signaling pathways. Oncol Lett 2016;1:995-1000.
74. Yu X, Ling J, Liu X, Guo S, Lin Y, Liu X, Su L. Cordycepin induces autophagy-mediated c-FLIPL degradation and leads to apoptosis in human non-small cell lung cancer cells. Oncotarget 2017;8:6691-6699.
75. Hueng DY, Hsieh CH, Cheng YC, Tsai WC, Chen Y., Cordycepin inhibits migration of human glioblastoma cells by affecting lysosomal degradation and protein phosphatase activation. J Nutr Biochem 2017;41:109-116.
76. Ryu E, Son M, Lee M, Cho JY, Cho S, Lee SK, Lee YM, Cho H, Sung G7, Kang H. Cordycepin is a novel chemical suppressor of Epstein-Barr virus replication. Oncoscience 2014;1:866-881.
77. Sato A, Yoshikawa N, Kubo E, Kakuda M, Nishiuchi A, Kimoto Y, Takahashi Y, Kagota S, Shinozuka K, Nakamura K. Inhibitory effect of cordycepin on experimental hepatic metastasis of B16-F0 mouse melanoma cells. In Vivo 2013;27:729-732.

78. Niwa Y, Matsuura H, Murakami M, Sato J, Hirai K, Sumi H. Evidence that naturopathic therapy including *C. sinensis* prolongs survival of patients with hepatocellular carcinoma. Integr Cancer Ther 2013;12:50-68.

79. Connor, S. Chinese mushroom remedy found to boost fitness. New Zealand Herald.

Dostupno na:

http://www.nzherald.co.nz/world/news/article.cfm?c_id=2&objectid=3561385

Pristupljeno: 30. 01. 2018.

80. American Physiological Society. Derivatives of a rare Chinese mushroom can improve capacity for aerobic exercise and endurance in the mid-age to elderly, sedentary humans.

Dostupno na: https://www.eurekalert.org/pub_releases/2004-04/aps-rcm041204.php

Pristupljeno: 30. 01. 2018.

81. Dai G, Bau T, Xu C, Cooper R, I zhu JS, CordyMax CS-4 improves steady state bioenergy status in mouse liver. J Altern Compl Med 2001;7:231-240.

82. Kumar R., Negi PS, Singh B, Ilavazhagan G, Bhargava K, Sethy NK. *C. sinensis* promotes exercise endurance capacity of rats by activating skeletal muscle metabolic regulators. J Ethnopharmacol 2011;136:260-266.

83. Xu YF. Effect of polysaccharide from *Cordyceps militaris* (Ascomycetes) on physical fatigue induced by forced swimming. Int J Med Mushrooms 2016;18:1083-1092.

84. Chen CY, Hou CW, Bernard JR, Chen CC, Hung TC, Cheng LL, Liao YH, Kuo CH. *Rhodiola crenulata* and *C. sinensis*-based supplement boosts aerobic exercise performance after short-term high altitude training. High Alt Med Biol 2014;15:371-379.

85. Yan F, Wang B, Zhang Y. Polysaccharides from *C. sinensis* mycelium ameliorate exhaustive swimming exercise-induced oxidative stress. Pharm Biol 2014;52:157-161.

86. Chen S, Li Z, Krochmal R, Abrazado M, Kim W, Cooper CB. Effect of Cs-4 (*C. sinensis*) on exercise performance in healthy older subjects: a double-blind, placebo-controlled trial. J Altern Complement Med 2010;16:585-490.

87. Parcell AC, Smith JM, Schulthies SS, Myrer JW. Fellingham G. *C. sinensis* (CordyMax Cs-4) supplementation does not improve endurance exercise performance. Int J Sport Nutr Exerc Metab 2004;14:236-242.

88. Kuo YC, Tsai WJ, Wang JY, Chang SC, Lin CY, Shiao MS. Regulation of bronchoalveolar lavage fluids cell function by the immunomodulatory agents from *C. sinensis*. Life Sci 2001;68:1067-1082.
89. Chiou YL, Lin CY. The extract of *C. sinensis* inhibited airway inflammation by blocking NF-κB activity. Inflammation 2012;35(3):985-993.
90. Xu H, Li S, Lin Y, Liu R, Gu Y, Liao D. Effectiveness of cultured *C. sinensis* combined with glucocorticosteroid on pulmonary fibrosis induced by bleomycin in rats. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi 2011;36:2265-2270.
91. Chen M, Cheung FW, Chan MH, Hui PK, Ip SP, Ling YH, Che CT, Liu WK. Protective roles of Cordyceps on lung fibrosis in cellular and rat models. J Ethnopharmacol 2012;143:448-454.
92. Singh M, Tulsawani R, Koganti P, Chauhan A, Manickam M, Misra K. *C. sinensis* increases hypoxia tolerance by inducing heme oxygenase-1 and metallothionein via Nrf2 activation in human lung epithelial cells. Biomed Res Int 2013, doi: 10.1155/2013/569206.
93. Liu Q, Zhang W2, Cui H, Ying Y. Study on effect of *C. sinensis* on early-stage silicotic pulmonary fibrosis in rabbits. Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi 2014;32:530-532.
94. Yang X, Li Y, He Y, Li T, Wang W, Zhang J, Wei J, Deng Y, Lin R. Cordycepin alleviates airway hyperreactivity in a murine model of asthma by attenuating the inflammatory process. Int Immunopharmacol 2015;26(2):401-408.
95. Wang Z, Wu X, Liang YN, Wang L, Song ZX, Liu JL, Tang ZS. Cordycepin iduces apoptosis and inhibits proliferation of human lung cancer cell line H1975 via inhibiting the phosphorylation of EGFR. Molecules 2016;21(10). pii: E1267.
96. Seth R, Haider SZ, Mohan M. Pharmacology, phytochemistry and traditional uses of *Cordyceps sinensis* (Berk.) Sacc: A recent update for future prospects. Indian J Trad Knowl 2014;13(3):551-556.
97. Liu X, Zhong F2, Tang XL1, Lian FL1, Zhou Q2, Guo SM2, Liu JF3, Sun P1, Hao X2, Lu Y2, Wang WM2, Chen N2, Zhang NX. *C. sinensis* protects against liver and heart injuries in a rat model of chronic kidney disease: a metabolomic analysis. Acta Pharmacol Sin 2014;35:697-706.
98. Wu R, Gao JP, Wang HL, Gao Y, Wu Q, Cui XH. Effects of fermented *C. sinensis* on oxidative stress in doxorubicin treated rats. Pharmacogn Mag 2015;11:724-431.

99. Mei QB, Tao JY, Gao SB, Xu GC, Chen LM, Su JK. Antiarrhythmic effects of *C. sinensis* (Berk.) Sacc. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi 1989;14 616-618.
100. Yuan M, Tang R, Zhou Q, Liu K, Xiao Z, Pouranan V. Effect of *Cordyceps sinensis* on expressions of HIF-1α and VEGF in the kidney of rats with diabetic nephropathy. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2013;38:448-457.
101. Jordan JL, Hirsch GM, Lee TD. *C. sinensis* ablates allograft vasculopathy when used as an adjuvant therapy with cyclosporin A. Transpl Immunol 2008 ;19:159-166.
102. Park ES, Kang DH, Yang MK, Kang JC, Jang YC, Park JS, Kim SK, Shin HS. Cordycepin, 3'-deoxyadenosine, prevents rat hearts from ischemia/reperfusion injury via activation of Akt/GSK-3β/p70S6K signaling pathway and HO-1 expression. Cardiovasc Toxicol 2014;14:1-9. doi: 10.1007/s12012-013-9232-0.
103. Ouyang YY, Zhang Z, Cao YR, Zhang YQ, Tao YY, Liu CH, Xu LM, Guo JS. Effects of cordyceps acid and cordycepin on the inflammatory and fibrogenic response of hepatic stellate cells. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi 2013;21(4):275-278.
104. Peng JH, Li XM, Hu YY, Feng Q. Effect of cordyceps polysaccharide on lipid peroxidation of rats with dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis, Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2013;38:39139-39146.
105. Manabe N, Azuma Y, Sugimoto M, Uchio K, Miyamoto M, Taketomo N, Tsuchita H, Miyamoto H. Effects of the mycelial extract of cultured *C. sinensis* on in vivo hepatic energy metabolism and blood flow in dietary hypoferric anaemic mice. Br J Nutr 2000;83:197-204.
106. Liu YK, Shen W. Inhibitive effect of *C. sinensis* on experimental hepatic fibrosis and its possible mechanism. World J Gastroenterol 2003;9:529-533.
107. Zhang X, Liu YK, Shen W, Shen DM. Dynamical influence of *Cordyceps sinensis* on the activity of hepatic insulinase of experimental liver cirrhosis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2004;3:99-101.
108. Ko WS, Hsu SL, Chyau CC, Chen KC, Peng RY. Compound Cordyceps TCM-700C exhibits potent hepatoprotective capability in animal model. Fitoterapia. 2010;81(1):1-7.
109. Wang XB, Liu P, Tang ZP. Acting mechanism of Cordyceps mycelia extract for antagonizing hepatic sinusoidal capillarization in rats with dimethylnitrosamine induced liver cirrhosis, Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi 2009;29:810-815.

110. Peng Y, Chen Q, Yang T, Tao Y, Lu X, Liu C. Cultured mycelium *C. sinensis* protects liver sinusoidal endothelial cells in acute liver injured mice. Mol Biol Rep 2014;41:1815-1827.
111. Cheng YJ, *C. sinensis* prevents apoptosis in mouse liver with D-galactosamine/lipopolysaccharide-induced fulminant hepatic failure. Am J Chin Med 2014;42:427-441.
112. Cheng YJ, Shyu WC, Teng YH, Lan YH, Lee SD. Antagonistic interaction between *C. sinensis* and exercise on protection in fulminant hepatic failure. Am J Chin Med 2014;42:1199-11213.
113. Peng JH, Li XM, Hu YY, Feng Q. Effect of cordyceps polysaccharide on lipid peroxidation of rats with dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis, Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2013;38:39139-39146.
114. Wu W, Feng A, Huang Y. Research and control of advanced *Schistosomiasis japonica* in China. Parasitol Res 2015;114:17-27.
115. Lin CY. Inhibition of activated human mesangial cell proliferation by the natural product of *C. sinensis* (H1-A): an implication for treatment of IgA mesangial nephropathy. J Lab Clin Med 1999 ;133:55-63.
116. Yang LY, Huang WJ, Hsieh HG, Lin CY. H1-A extracted from *C. sinensis* suppresses the proliferation of human mesangial cells and promotes apoptosis, probably by inhibiting the tyrosine phosphorylation of Bcl-2 and Bcl-XL. J Lab Clin Med 2003;141:74-83.
117. Tang R, Zhou Q, Shu J, Tang T, Ao X, Peng W, Zhang Y. Effect of *Cordiceps sinensis* extract on Klotho expression and apoptosis in renal tubular epithelial cells induced by angiotensin II. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2009;34:300-307.
118. Cheng Q. Effect of *C. sinensis* on cellular immunity in rats with chronic renal insufficiency, Zhonghua Yi Xue Za Zhi 1992;72:27-29.
119. Zhen F, Tian J, Li LS. Mechanisms and therapeutic effect of *C. sinensis* (CS) on aminoglycoside induced acute renal failure (ARF) in rats. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi 1992 12(5):288-291.
120. Zhao X, Li L. *C. sinensis* in protection of the kidney from cyclosporine A nephrotoxicity. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 1993;73:410-412.
121. Li LS, Zheng F, Liu ZH. Experimental study on effect of *C. sinensis* in ameliorating aminoglycoside induced nephrotoxicity. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 1996;16:733-737.

122. Yu H, Zhou Q, Huang R, Yuan M, Ao X, Yang J. Effect of *Cordiceps sinensis* on the expression of HIF-1α and NGAL in rats with renal ischemia-reperfusion injury. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2012;37:57-66.
123. Wang HP, Liu CW, Chang HW, Tsai JW, Sung YZ, Chang LC. *Cordyceps sinensis* protects against renal ischemia/reperfusion injury in rats. Mol Biol Rep 2013;40:2347-2355.
124. Hao L, Pan MS, Zheng Y. Effects of *Cordyceps sinensis* and *Tipterygium wilfordii* Polyglycosidium on the podocytes in rats with diabetic nephropathy. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi 2012;32:261-265.
125. Yuan M, Tang R, Zhou Q, Liu K, Xiao Z, Pouranan V. Effect of *Cordyceps sinensis* on expressions of HIF-1α and VEGF in the kidney of rats with diabetic nephropathy. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2013;38:448-457.
126. Pan MM, Zhang MH, Ni HF, Chen JF, Xu M, Phillips AO, Liu BC. Inhibition of TGF-β1/Smad signal pathway is involved in the effect of *Cordyceps sinensis* against renal fibrosis in 5/6 nephrectomy rats. Food Chem Toxicol 2013;58:487-494.
127. Zhang MH, Pan MM, Ni HF, Chen JF, Xu M, Gong YX, Chen PS, Liu BC. Effect of *Cordyceps sinensis* powder on renal oxidative stress and mitochondria functions in 5/6 nephrectomized rats. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi 2015;35:443-449.
128. Du F, Li S, Wang T, Zhang HY, Zong ZH, Du ZX, Li DT, Wang H, Liu B, Miao JN, Bian XH. *Cordyceps sinensis* attenuates renal fibrosis and suppresses BAG3 induction in obstructed rat kidney. Am J Transl Res. 2015;7:932-9340.
129. Gu LB, Bian RW, Tu Y, Hu H, Wan YG, Sun W. Mechanisms of cordycepin on improving renal interstitial fibrosis via regulating eIF2α/TGF-β/Smad signaling pathway. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2014;39 4096-40101.
130. Wang Y, Liu D, Zhao H, Jiang H, Luo C, Wang M, Yin H. *Cordyceps sinensis* polysaccharide CPS-2 protects human mesangial cells from PDGF-BB-induced proliferation through the PDGF/ERK and TGF-β1/Smad pathways. Mol Cell Endocrinol 2014;382(2):979-988.
131. Guan YJ, Hu Z, Hou M. Effect of *Cordyceps sinesis* on T-lymphocyte subsets in chronic renal failure. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 1992;12:338-339.
132. Li Y, Xue WJ, Tian PX, Ding XM, Yan H, Pan XM, Feng XS. Clinical application of *Cordyceps sinensis* on immunosuppressive therapy in renal transplantation. Transplant Proc 2009;41:1565-1569.

133. Ding CG, Tian PX, Jin ZK., Clinical application and exploration on mechanism of action of C.sinensis mycelia preparation for renal transplantation recipients, , Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi 2009;29:975-978.
134. Ding C, Tian PX, Xue W, Ding X, Yan H, Pan X, et al. Efficacy of *C. sinensis* in long term treatment of renal transplant patients. Front Biosci 2011;3:301-307.
135. Zhang Z, Wang X, Zhang Y, Ye G. Effect of *Cordyceps sinensis* on renal function of patients with chronic allograft nephropathy. Urol Int 2011;86:298-301.
136. Kai Z, Yongjian L, Sheng G, Yu L. Effect of Dongchongxiacao (Cordyceps) therapy on contrast-induced nephropathy in patients with type 2 diabetes and renal insufficiency undergoing coronary angiography. J Tradit Chin Med 2015;35:422-427.
137. Zhao K, Lin Y, Li YJ, Gao S. Efficacy of short-term *Cordiceps sinensis* for prevention of contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndrome undergoing elective percutaneous coronary intervention. Int J Clin Exp Med 2014;7(12):5758-5764.
138. Zhang HW, Lin ZX, Tung YS, Kwan TH, Mok CK, Leung C, Chan LS. *Cordyceps sinensis* (a traditional Chinese medicine) for treating chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev. 2014, doi: 10.1002/14651858.CD008353.pub2.
139. Liu Z, Li P, Zhao D, Tang H, Guo J. Protective effect of extract of *Cordyceps sinensis* in middle cerebral artery occlusion-induced focal cerebral ischemia in rats. Behav Brain Funct 2010, doi: 10.1186/1744-9081-6-61.
140. Liu Z, Li P, Zhao D, Tang H, Guo J. Anti-inflammation effects of *C. sinensis* mycelium in focal cerebral ischemic injury rats. Inflammation 2011;34(6):639-644.
141. Gong MF, Xu JP, Chu ZY, Luan J. Effect of *Cordyceps sinensis* sporocarp on learning-memory in mice. Zhong Yao Cai 2011;34:1403-1405.
142. Cai ZL, Wang CY, Jiang ZJ, Li HH, Liu WX, Gong LW, Xiao P, Li CH., Effects of cordycepin on Y-maze learning task in mice. Eur J Pharmacol 2013;714:249-53.
143. Cheng Z, He W, Zhou X, Lv Q, Xu X, Yang S, Zhao C, Guo L., ordycepin protects against cerebral ischemia/reperfusion injury *in vivo* and *in vitro*. Eur J Pharmacol 2011;664:20-28.
144. Tianzhu Z, Shihai Y, Juan D. Antidepressant-like effects of cordycepin in a mice model of chronic unpredictable mild stress. Evid Based Complement Alternat Med 2014, doi: 10.1155/2014/438506. Epub 2014 Dec 23.
145. Huang BM, Hsu CC, Tsai SJ, Sheu CC, Leu SF. Effects of *Cordyceps sinensis* on testosterone production in normal mouse Leydig cells. Life Sci 2001;69(22):2593-2602.

146. Huang BM, Hsiao KY, Chuang PC, Wu MH, Pan HA, Tsai SJ. Upregulation of steroidogenic enzymes and ovarian 17beta-estradiol in human granulosa-lutein cells by *Cordyceps sinensis* mycelium. Biol Reprod. 2004;70(5):1358-1364.
147. Hsu CC, Huang YL, Tsai SJ, Sheu CC, Huang BM. *In vivo* and *in vitro* stimulatory effects of *C. sinensis* on testosterone production in mouse Leydig cells. Life Sci 2003;73:2127-2136.
148. Huang YL, Leu SF, Liu BC, Sheu CC, Huang BM., In vivo stimulatory effect of *C. sinensis* mycelium and its fractions on reproductive functions in male mouse. Life Sci. 2004;75:1051-1062.
149. Santos FL, Rubel R, Bonatto SJ, Zanatta AL, Aikawa J, Yamaguchi AA, Torres MF, Soccol VT, Habu, Prado K, Soccol CR. *C. sinensis* biomass produced by submerged fermentation in high-fat diet feed rats normalizes the blood lipid and the low testosterone induced by diet. EXCLI J 2012;11:767-775.
150. Lexicomp. Natural product database. Cordyceps. *Dostupno na: https://online.lexi.com. Pristupljeno: 30. 01. 2018.*