

CORDYCEPS MILITARIS AS AN EDIBLE/MEDICINAL MUSHROOM WITH MULTIDISCIPLINARY ACTIVITY IN PROPHYLACTIC OF HUMAN CIVILIZATION DISEASES

orig: Cordyceps militaris: grzyb jadalny/medyczny, wykazujący wieloaspektową aktywność w profilaktyce chorób cywilizacyjnych człowieka

JĘDREJKO Karol, KAŁA Katarzyna, FIJAŁKOWSKA Agata, LAZUR Jan, SZEWC Kamila,
SUŁKOWSKA – ZIAJA Katarzyna, MUSZYŃSKA Bożena*

Jagiellonian University Medical College, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Botany,
Medyczna 9 Str., 30-688 Kraków, Poland

Article submitted: 30.07.2022; accepted: 08.08.2022

Abstract

Cordyceps militaris, belongs to the Cordycipitaceae family. It comes from Asia and owes it's popularity to its healing, antioxidant and physical endurance properties. In addition, it has anti-inflammatory, anti-cancer and immunomodulatory properties. Due to its similarity to *C. sinensis*, it has been used as an alternative raw material that is cheaper and easier to grow.

C. militaris and focuses on the presentation of its medicinal and cosmetological properties. In addition, the influence of free radicals on the human body and anti-radical substances occurring in war mace were described. It has also been shown that the addition of cordycepine may increase the amount of individual bioelements. This species contains numerous compounds with antioxidant properties, which, when supplied with the diet, support the antioxidant barrier, protecting cells against damage. *C. militaris* can be used in the diet as a raw material that prolongs youth and has a prophylactic effect in diseases caused by free radicals.

Keywords: *Cordyceps militaris*, antioxidation, cordycepine, ergothionein, dietary supplements

*Corresponding Author: Bożena Muszyńska; muchon@poczta.fm

Wprowadzenie

W wielu krajach obserwuje się wzrost sprzedaży suplementów diety, zawierających w swoim składzie materiał pochodzenia grzybowego o działaniu prozdrowotnym.

Ze względu na rozwój badań naukowych dowiedziono, że grzyby nie są tylko surowcem odpowiadającym za wzbogacanie smaku, ale także dostarczają cennych dla organizmu biologicznie aktywnych związków. Używa się ich coraz częściej w preparatach dietetycznych, leczniczych oraz kosmetycznych.

W ostatnim czasie dużym zainteresowaniem cieszy się grzyb pochodzący z krajów Azjatyckich: *Cordyceps militaris* – maczuźnik bojowy z rodziny maczuźnikowatych należący do gromady Ascomycota – grzyby workowe.

Cordyceps militaris od wieków jest stosowany w medycynie chińskiej ze względu na swoje właściwości antyoksydacyjne, przeciwnowotworowe, przeciwzapalne oraz zwiększające wytrzymałość fizyczną. Niestety naturalne zasoby maczuźnika są ograniczone ze względu na skomplikowany cykl życiowy grzyba oraz wymagania środowiskowe. Stąd opracowano wiele metod upraw, które umożliwiają produkcję *C. militaris* na dużą skalę.

Do suplementów diety wykorzystuje się całe lub sproszkowane owocniki oraz grzybnię. Dodatkowo produkty uboczne z upraw (podłoża pohodowlane) są stosowane jako pasza dla zwierząt.

Skład związków zawartych w suplementach diety zawierających *C. militaris* może różnić się pomiędzy poszczególnymi preparatami. Głównym czynnikiem różniącym ich zawartość są warunki upraw takie jak: skład podłoża, temperatura, wilgotność oraz nasłonecznienie. Inną kwestią jest forma sprzedawanych suplementów diety. Na rynku dostępne są czyste ekstrakty, ekstrakty alkoholowe, nalewki,

sproszkowane oraz całe owocniki. Forma suplementu diety ma istotny wpływ na zmienne ilości poszczególnych aktywnych składników, które wynikają z różnego charakteru produkcyjnego preparatów.

W związku z intensywnym trybem życia, zanieczyszczeniami środowiskowymi oraz promieniowaniem UV, organizm człowieka znajduje się pod wpływem działania wolnych rodników, które przyspieszają procesy starzenia oraz rozwój wielu chorób. *Remedium*, które jest w stanie zahamować reaktywne formy tlenu to antyoksydanty posiadające zdolności neutralizujące.

Maczuźnik bojowy zawiera liczne związki o działaniu przeciwutleniającym, które dostarczane razem z dietą wspomagają barierę antyoksydacyjną, chroniąc komórki przed uszkodzeniami. *C. militaris* może zostać zastosowany w diecie, jako surowiec przedłużający młodość oraz wykazywać działanie profilaktyczne w chorobach wywołanych przez wolne rodniki.

2. Pozycja taksonomiczna, nazewnictwo i morfologia *Cordyceps militaris*

Słowo *Cordyceps* pochodzi z języka łacińskiego, gdzie słowo „Cord” i „Ceps” oznaczają kolejno sznur oraz głowę. Opisuje gatunek wyglądem przypominający maczugę [1].

Grzyby z gatunku *Cordyceps* są entomopatogenne, co oznacza, że w czasie swojego rozwoju wykazują cechy pasożytnicze. Wspomniany proces polega na zakłóceniu metabolizmu żywiciela za pomocą toksyn. Najczęściej celem pasożytnictwa są poczwarki owadów [2]. W pierwszym etapie cyklu, dochodzi do kontaktu pomiędzy zarodnikiem grzyba a larwą. Pod wpływem enzymów proteolitycznych, kutykula wchodząca w skład oskórki owada zostaje rozpuszczona, co umożliwia wniknięcie pasożyta. Następnie rozpoczyna się rozrastanie strzępek grzyba wewnątrz owada. Kolejny etap to wydzielanie toksyn, które mają za zadanie sparaliżowanie żywiciela, ograniczenie jego ruchomości oraz

żerowania. W momencie, kiedy zarażona poczwarka zamiera, z ciała wyrastają maczugowate owocniki z zarodnikami, które służą do zakażenia kolejnych owadów [3]. Do rodzaju *Cordyceps* należy około 500 gatunków grzybów. Najlepiej przebadanym jest *C. sinensis*. Pasożytuje on na larwach ćmy *Thitarodes spp.* lub motyla *Lepidoptera spp.* Zimą zakażone poczwarki znajdują się około 12–15 cm pod ziemią. Następnie pod wpływem substancji wydzielonych przez grzyba stopniowo kierują się ku powierzchni. Początkiem lata, grzybnia zaczyna rozrastać się we wnętrzu młodego osobnika, a następnie powstający owocnik wyrasta ponad ziemię. To właśnie ten element morfotyczny jest zbierany przez tybetańską ludność. Zbiory rozpoczynają się na przełomie maja i czerwca, trwają 5 tygodni [4].

Skomplikowany cykl życiowy *C. sinensis* wynikający z długiej symbiozy grzyba z larwą, trwający od jesieni do wiosny, utrudnia pozyskiwanie tego surowca do produkcji suplementów diety, nutraceutyków i kosmetyków. Dodatkowo czasochłonne zbiory owocników oraz wymagania środowiskowe spowodowały, że *C. sinensis* jest bardzo drogim surowcem. W związku z tym rozpoczęto poszukiwania nad alternatywnymi gatunkami.

Rozwiązaniem jest gatunek pokrewny: *C. militaris*, który może być uprawiany oraz pozyskiwany w sposób *in vitro*. Zawartość substancji aktywnych w *C. militaris* jest porównywalna do ilości obecnych w owocnikach *C. sinensis*. Dodatkowo analizy związków biologicznie aktywnych wykazały, że *C. militaris* pozyskany w sposób *in vitro* wykazuje wyższą zawartość cordycepiny oraz polisacharydów niż *C. sinensis* [8].

Cordyceps militaris (maczuźnik bojowy) (L.). Fr zaliczany jest do królestwa Fungi oraz gromady Ascomycota (workowce). Należy do rodziny maczuźnikowatych— *Cordycipitaceae* [4]. Gatunek ten opisywano pod następującymi nazwami:

- *Clavaria granulosa*
- *Clavaria militaris*
- *Corynesphaera militaris*
- *Hypoxyylon militare*
- *Sphaeria militaris*
- *Torrubia militaris*
- *Xylaria militaris* [5]

Wyglądem maczuźnik bojowy przypomina maczugę o długości około 5 cm, która jest spłaszczona i lekko zakrzywiona [6]. Wygląd owocników może mieć zmienną formę; dotyczy to głównie parametrów określających wielkość, co wynika z różnej dostępności pokarmu podczas wzrostu [7]. Wygląd maczuźnika bojowego został przedstawiony na Fot. 1.



Fot. 1. Owocnik *Cordyceps militaris*. Autor: Paweł Stasiowski

3. Uprawa *Cordyceps militaris*

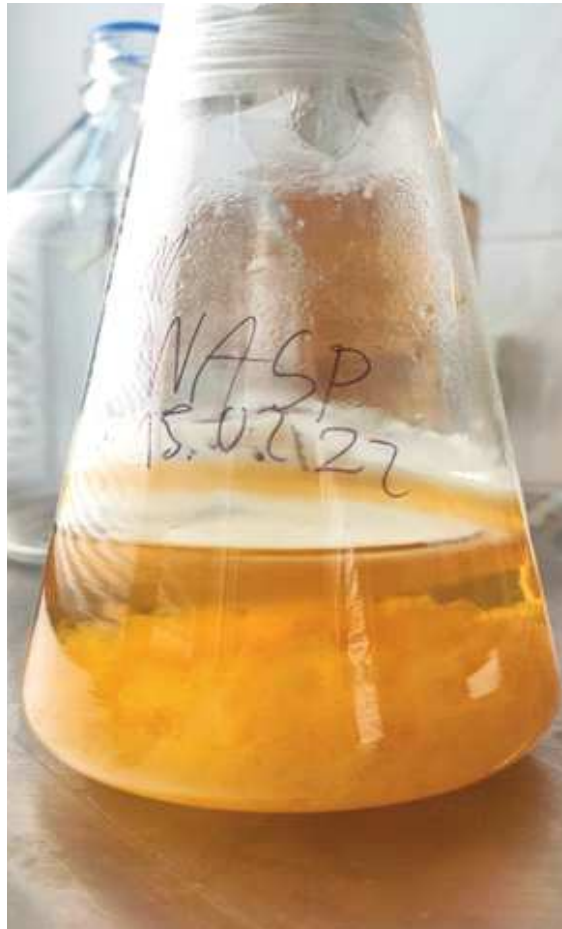
W porównaniu do *C. sinensis* grzybnie *C. militaris* z łatwością pozyskuje się zarówno na podłożach stałych oraz płynnych z różną zawartością węgla oraz azotu.

W początkowym etapie uprawy, należy pozyskać grzybnie, którą umieszcza się na agarze ziemniaczano-dekstrozowym, a następnie poddaje inkubacji przez 7–10 dni, w celu osiągnięcia maksymalnego jej wzrostu. Kolejnym krokiem jest przygotowanie kultury posiewowej, która składa się z bulionu ziemniaczano-dekstrozowego oraz małych kawałków grzybni umieszczonych w kolbie Erlenmeyera (Fot.2).

Następnie mieszaninę poddaje się inkubacji na wytrząsarce o obrotach 150/minutę w temperaturze $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ przez 14 dni.

Uprawa *C. militaris* jest prowadzona na podłożach z odtłuszczonych otrębów ryżowych lub innych rodzajach zbóż takich jak: jęczmień, biały ryż lub pszenica, które miesza się z wodą dejonizowaną. W celu eliminacji mikroorganizmów, pożywkę hodowlaną trzeba poddać sterylizacji w autoklawie o temperaturze 121°C . Następnie po założeniu uprawy należy zapewnić jasne

światło w ciągu dnia, wilgotność na poziomie 80% oraz temperaturę 20°C . Uprawy prowadzi się około 45 dni [9] (Fot.3).



Fot. 2. Kultury *in vitro* *Cordyceps militaris*
Autor: Kamila Szewc



Fot. 3. Uprawa *Cordyceps militaris*
Autor: Możena Muszyńska

4. Wyizolowane związki aktywnie czynne z *Cordyceps militaris*

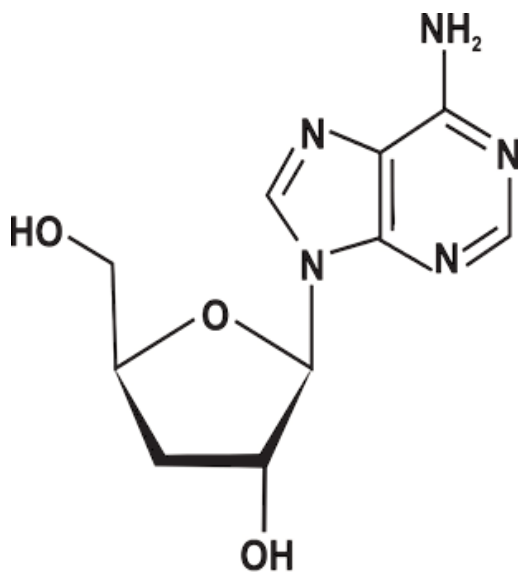
C. militaris zaliczany jest do grzybów leczniczych, dzięki obecności wielu bioaktywnych związków. Głównymi metabolitami odgrywającymi kluczową rolę są nukleozydy – kordycepina oraz adenozyina. Kordycepina po raz pierwszy została wyizolowana z *C. militaris* w roku 1950. Jest ona zbudowana z adeniny (puryny), która przyłączona jest do cząsteczki rybozy, zatem należy do nukleozydów, jej budowa została przedstawiona na Rys.1.

Kordycepina jest analogiem adenozyiny a różnica w budowie dotyczy obecności grupy 3-hydroksylowej w cząsteczce adenozyiny [10,11]. Zastosowanie kordycepiny jako związku leczniczego wynika z faktu, że nie

jest cytotoksyczna dla komórek przy zastosowaniu stężeń, o działaniu terapeutycznym. W pracach naukowych opisano, że związek wykazuje aktywność przeciwzapalną, zarówno w eksperymentach prowadzonych na liniach tkankowych jak również w modelach zwierzęcych [11].

Mechanizm hamowania stanu zapalnego przez kordycepinę nie jest do końca poznany. Uważa się, iż bierze ona udział w transdukcji sygnału, który prowadzi do zmiany procesów życiowych komórki w tym do inhibicji procesów zapalnych [11].

W piśmiennictwie naukowym wskazuje się ponadto działanie: przeciwnowotworowe, antybiotyczne, przeciwwirusowe oraz antyoksydacyjne. W badaniach na myszach kordycepina stymulowała produkcję testosteronu w komórkach Leydiga, aktywując płodność u samców [12].



Rys. 1. Budowa kordycepiny

Głównym węglowodanem występującym w *C. militaris* jest alkohol wielowodrotlenowy, początkowo nazywany kwasem kordycepinowym, a w roku 1963 został określony, jako D-mannitol [13]. Jest izomerem D-sorbitolu [14]. W grzybni maczuznika bojowego bierze udział w procesach osmoregulacyjnych. Ma działanie moczopędne [8].

Związkami cukrowymi występującymi w *C. militaris* są polisacharydy, zbudowane z 3 podstawowych monosacharydów: mannozy, glukozy oraz galaktozy. Wykazano, że w zależności od pochodzenia maczuznika, sposobu uprawy oraz metod ekstrakcji występują różnice w budowie polisacharydów.

W wyniku zmian w strukturze chemicznej polisacharydy wykazują różnorodne działanie

farmakologiczne. Badania na liniach komórkach pozwoliły określić kierunki aktywności wielocukrów. W ten sposób udowodniono: działanie przeciwzapalne, przeciwnowotworowe, antyoksydacyjne oraz hepatoprotekcyjne [8].

C. militaris zawiera dużą ilość białka, którą szacuje się na poziomie 29 %. Owocniki zawierają zarówno aminokwasy pochodzenia białkowego jak i niebiałkowego w tym GABA oraz ergotioneinę [14].

Kwas γ -aminomasłowy, bierze udział w przekazywaniu impulsów i pełni rolę neuroprzekaźnika. Ilość GABA spada wraz z wiekiem, czego efektem jest pogorszenie się funkcji poznawczych [15]. Badania naukowe dotyczące suplementacji nie są ze sobą zgodne. Nieścisłości wynikają z problemów określenia biodostępności wynikających z bardzo krótkiego okresu półtrwania w organizmie oraz trudności w pokonaniu bariery krew – mózg przez kwas γ -aminomasłowy [8].

Ergotioneina jest aminokwasem niebiałkowym. Jest produkowana przez *C. militaris* w owocnikach, na poziomie 782,3 mg/kg s.m. Natomiast w grzybni jej ilość wynosi około 130,6 mg/kg s.m [8].

Organizm człowieka nie syntetyzuje wyżej wymienionego związku, dlatego należy dostarczać go razem z dietą ze względu na udowodnione działanie antyoksydacyjne. Mechanizm działania polega na wymiataniu reaktywnych form tlenu w tym najbardziej niebezpiecznego – rodnika hydroksylowego. Ponadto wykazuje aktywność przeciwzapalną poprzez hamowanie czynników prozapalnych.

W kosmetologii uznawany jest za aminokwas o działaniu przeciwstarzeniowym. Wynika to z faktu, że ergotioneina, chroni organizm człowieka przed promieniowaniem UV i neutralizuje powstałe przy narażeniu wolne rodniki, które uszkadzają strukturę skóry [16].

Karotenoidy występujące w *C. militaris* odpowiadają za intensywny żółto-po-

marańczowy kolor owocników. Zalicza się do nich następujące związki: β -karoten, likopen, luteinę oraz zeaksantynę [8]. Są one cenione ze względu na silne działanie anty-wolnorodnikowe. β -karoten w badaniach był porównywany z witaminą C i E pod względem neutralizacji ROS. Wykazywał największe powinowactwo wśród wyżej wymienionych antyoksydantów do tlenu singletowego, dzięki czemu skutecznie go neutralizował. Dodatkowo działa protekcyjnie na błonę komórkową hamując proces peroksydacji lipidów [17].

Likopen jest czerwonym barwnikiem, pod kątem chemicznym zaliczany do acyklicznych izomerów β -karotenu. W badaniach wykazano, że likopen jest 2-krotnie skuteczniejszy w neutralizacji tlenu singletowego niż β -karoten. Warto wspomnieć, że pomimo niższego stężenia likopenu we krwi człowieka w porównaniu do witaminy E, jest on silniejszym przeciwutleniaczem. Dzięki swoim właściwościom ma pozytywny wpływ na śródbłonek naczyń a jego suplementacja jest zalecana u osób cierpiących na choroby układu sercowo-naczyniowego [18].

Związki, które jako jedyne z krwioobiegu są w stanie dotrzeć do siatkówki oka, w której odpowiadają za ostre widzenie to luteina i zeaksantyna. Kiedy występują w stanie wolnym, wbudowują się w błony biologiczne uszczelniając dwu-warstwę lipidową. Proces ten zmniejsza podatność na uszkodzenia wynikające z mechanizmów oksydacyjnych. Luteina i zeaksantyna chronią siatkówkę oka przed ROS, która jest szczególnie narażona w wyniku ciągłej ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe. Mechanizm działania opiera się na neutralizacji tlenu singletowego do mniej reaktywnej formy [19].

Statyną której obecność potwierdzono w maczuźniku bojowym to lowastatyna. W owocnikach występuje w postaci laktonów lub hydroksylowanego metabolitu. Lowastatyna jest naturalnym związkiem, którego działanie polega na obniżeniu cholesterolu całkowitego oraz lipoprotein o małej gęstości zaliczanych

do LDL, co w efekcie prowadzi do zminimalizowania ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej. W badaniach wykazano, że mechanizm działania opiera się na inhibicji konkurencyjnej reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMG CoA), która odpowiada za regulację ilości syntetyzowanego cholesterolu w wątrobie a także wpływa na poziom LDL w osoczu [20].

Związki fenolowe należą do metabolitów wtórnych, do których należą: kwasy fenolowe oraz flawonoidy. W badaniach prowadzonych na *C. militaris* wyekstrahowano z gorących ekstraktów wodnych związki fenolowe natomiast ekstrakty etanolowe zawierały głównie flawonoidy [9]. Badania potwierdziły działanie antyoksydacyjne oraz protekcyjne na komórki [8].

Inne związki, jakie zostały wyizolowane z owocników oraz grzybni to – lektyny. Są to cząsteczki białkowe, które za pomocą wiązań niekowalencyjnych łączą się z węglowodanami tworząc glikoproteiny [21]. Lektyny grzybowe wykazują szereg właściwości prozdrowotnych: działanie mitogenne, antyproliferacyjne, immunostymulujące oraz przeciwnowotworowe [22].

Pentostatyna będąca analogiem hipoksantyny, również została wyizolowana z owocników *C. militaris*. Jest to substancja wykorzystywana jako środek terapeutyczny w leczeniu białaczki, jej działanie polega na nieodwracalnej inhibicji deaminazy adenozykowej, a ponadto wykazuje działanie przeciwnowotworowe i immunosupresyjne [12].

W eksperymentach na *C. militaris* stwierdzono obecność witamin z grupy B w tym: B₁, która odpowiada za prawidłowe funkcjonowanie układu nerwowego, B₂ biorąca udział w produkcji energii w postaci ATP oraz B₁₂, która odpowiada za metabolizm komórkowy, w tym również mitochondrialny [10]. Oznaczone zostały także witaminy rozpuszczalne w tłuszczach – A

oraz E, które wykazują działanie antyoksydacyjne. Badania potwierdziły obecność biopierwiastków takich jak: magnez, potas, selen i siarka. Ich ilość w owocnikach jest znacząca, stąd zastosowanie suplementacji w diecie może być skuteczną metodą zmniejszania niedoborów [8].

5. Zastosowanie *Cordyceps militaris* w kosmetologii i medycynie

Wielkość globalnego rynku dla *C. militaris* oraz *C. sinensis* szacowana jest na 473,4 mln dolarów w 2018 roku, natomiast przewiduje się, że do 2026 popyt na wyżej wymienione produkty wzrośnie o 10,4%. Maczużnik bojowy jest powszechnie wykorzystywany w suplementach diety natomiast w kosmetologii oraz preparatach kosmetycznych występuje bardzo rzadko. W związku z tym (Pintathong i wsp. 2021) postanowili przebadać potencjalne wykorzystanie *C. militaris* w kosmoceutykach [9].

Właściwości antyoksydacyjne, jakie wykazują ekstrakty z maczużnika pozwalają zastosować go, jako składnik aktywny w kosmetykach.

Problemy technologiczne, które ograniczają użycie ekstraktów z *C. militaris* to szybka degradacja aktywnych składników, przede wszystkim – kordycepiny po zastosowaniu miejscowym. Wynika to z faktu, że rozkład cząsteczki zachodzi w środowisku kwaśnym, a pH skóry waha się między 4,7–5,6 pH. W badaniach wykazano, że kordycepina zastosowana w formulacjach o środowisku zasadowym była stabilna. W celu wprowadzenia nukleozydu do receptury o pH kwasowym przy jednoczesnej ochronie przed utlenieniem, opracowano system nanoemulsji [24].

Przeprowadzono badania na ekstraktach wodnych oraz alkoholowych pozyskanych z *C. militaris*, w celu określenia ich zdolności antyoksydacyjnej. Testy obejmowały zdolność neutralizacji rodników (w testach DPPH, ABTS). Wyniki badań wykazały, że ekstrakty miały porównywalny potencjał antyoksydacyjny do witaminy C. Ponadto wykazywały wysoki po-

tencjał hamujący peroksydację lipidów, wygaszanie łańcucha utleniającego na poziomie inicjacji, propagacji oraz terminacji.

Związki, które umożliwiają redukcję przebarwień poprzez hamowanie powstawania barwnika w skórze są cenione w kosmologii. Wykazano, że działanie rozjaśniające jest możliwe, jeśli składnik wykazuje zdolność inhibicji enzymu, biorącego udział w procesie melanogenezy – tyrozy-nazie. Doświadczenia dowiodły, że zdolności hamujące posiada zarówno kordycepina oraz związki fenolowe [24].

Ekstrakty zostały przebadane za pomocą spektrofotometru o długości fali 290–320 nm w celu potwierdzenia zdolności pochłaniającej promieniowanie. Dowiedziono, że zarówno kwasy fenolowe oraz flawonoidy mogą pełnić funkcję fotoprotekcyjną. Szczególnie skuteczny okazał się ekstrakt z gorącej wody [24].

Testy bezpieczeństwa zostały przeprowadzone na liniach komórkowych fibroblastów, gdzie zastosowano ekstrakty o stężeniach w zakresie 0,001–10 mg/mL przez 48 godzin w celu potwierdzenia lub wykluczenia działania cytotoksycznego. Kolejnym eksperymentem było określenie działania drażniącego stosując błonę kosmówkowo-omoczniową na czas 0,5 oraz 60 minut ekspozycji na ekstrakty.

W doświadczeniach wykazano, że ekstrakty nie wykazują działania cytotoksycznego w wyżej wymienionych stężeniach oraz nie powodują podrażnień. Są to bardzo obiecujące wyniki, które otwierają możliwości zastosowania składników maczużnika w kosmeceutykach [9, 24].

Istotnym działaniem kordycepiny jest łagodzenie skutków fotostarzenia skóry. Zbadano jej potencjał hamujący na produkcję macierzy-1 (MMP-1) oraz -3 (MMP-3) w ludzkich fibroblastach, które powodują uszkodzenia włókien kolagenowych a w konsekwencji utratę jędrności skóry. Mechanizm działania kordycepiny polega na blokowaniu NF-KB, który pod wpływem

promieniowania UVB aktywuje produkcję MMP. Otrzymane wyniki badań są obiecujące i udowodniono w nich, że nukleozyd może być wykorzystany do zapobiegania skutków fotostarzenia [25].

Rosnąca popularność preparatów naturalnych zmusza rynek do opracowywania innowacyjnych produktów. Ze względu na szeroki zakres terapeutyczny oraz bezpieczeństwo wynikające z niskiej toksyczności i potencjału drażniącego, *C. militaris* ma zastosowanie również w kosmeceutykach.

Wyizolowane substancje z owocników *C. militaris*, które są wykorzystywane w farmakologii to: lowastatyna i pentostatyna [26]. Ministerstwo Zdrowia Chińskiej Republiki Ludowej zatwierdziło dotychczas dwa produkty lecznicze pozyskiwane z maczużnika. Zaliczany jest do nich proszek oraz kapsułki produkowane przez Jilin Zhongsheng Pharmaceutical Co., Ltd., których przeznaczeniem jest leczenie kaszlu, astmy, nadpotliwości, redukcji zmęczenia oraz szumów usznych [26].

W ostatnim czasie przeprowadzono badania na myszach, u których wywołano niealkoholowe stłuszczenie wątroby. W wyniku tej jednostki chorobowej dochodzi do przewlekłego stanu zapalnego, który powoduje zwłóknienie narządu.

W eksperymencie myszom z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby podawano kordycepinę. W porównaniu do grupy kontrolnej, zwierzęta których dieta wzbogacona była o nukleozyd zaobserwowano: obniżenie sygnałów komórkowych związanych ze stanem zapalnym poprzez spadek liczby leukocytów, obniżenie zarówno poziomu lipidów oraz glukozy we krwi. Dodatkowo apoptoza komórek została zmniejszona, dzięki czemu zachodzenie zmian zwłóknieniowych wątroby zostały spowolnione. Wyniki są obiecujące jednak sami autorzy wskazują na potrzebę kontynuacji badań [27].

Nawiązując do tematyki poprzednich doświadczeń, grupa naukowców Bao-Hong i wsp. postanowili sprawdzić, w jaki sposób po-

lisacharydy wyekstrahowane z *C. militaris* łagodzą skutki hiperglikemii. W doświadczeniu wykorzystano myszy, które karmione były dietą o dużej zawartości lipidów oraz cukrów przez 14 dni. Celem było wywołanie u zwierząt hiperlipidemii oraz hiperglikemii. Wykazano, że polisacharydy dostarczane z maczuźnika, obniżają poziom glukozy oraz lipidów w surowicy krwi oraz modyfikują skład flory jelitowej. W związku z poprawą dysbiozy jelitowej u myszy, wysnuto wnioski, że *C. militaris* można zastosować, jako probiotyk, który reguluje pracę jelit, obniżając przy tym wchłanianie cukrów oraz lipidów do krwi [28].

Wiadomo, że wyciągi z maczuźnika bojowego wykazują działanie immunomodulujące. Zostało to potwierdzone za pomocą badań na ochotnikach, którym podawano 1,5 g/dzień kapsułek z *C. militaris*. Wyniki te były porównywane z uczestnikami przyjmującymi placebo. Celem eksperymentu było określenie czy suplementy wpływają modulująco na odpowiedź komórkową układu odpornościowego a aktywnością poszczególnych komórek; NK – biorących udział w zwalczaniu komórek nowotworowych, wskaźnik proliferacji limfocytów T pomocniczych, interferonów, TNF-alfa oraz interleukiny zaangażowane w mechanizmy obronne organizmu.

Osoby spożywające suplementy diety zawierające owocniki *C. militaris* wykazały wyższe współczynniki dla komórek NK, limfocytów T oraz interferonów w porównaniu z grupą kontrolną. Na podstawie takich wyników, można stwierdzić, że stosowanie związków zawartych w maczuźniku wpływa pozytywnie na proliferację komórek odpornościowych i pracę układu odpornościowego [29].

Bardzo popularnym trendem jest stosowanie ekstraktów z *C. militaris* do zwiększania wydajności podczas ćwiczeń fizycznych. Przebadano, jaki wpływ mają spożywane suplementy z maczuźnika pod-

czas aktywności fizycznej. Udowodniono, że nie wpływa on na minimalizowanie skutków zmęczenia mięśni. Działa natomiast poprzez aktywację PPAR- γ – regulatora metabolicznego, który zwiększa aktywność genów, odpowiadających za zwiększenie wydajności oddychania tlenowego i wytwarzania ATP w mitochondriach. Ma to istotne znaczenie, ponieważ w normalnych warunkach podczas intensywnych ćwiczeń, ATP jest bardzo szybko zużywane przez komórki, które następnie przechodzą na oddychanie beztlenowe, powodując ból mięśni po wysiłku fizycznym. W sytuacji wspomagania się suplementami, produkcja energii w mitochondriach jest wydajniejsza, a co za tym idzie zwiększa się wytrzymałość na wysiłek siłowy [30].

W badaniach przeciwcukrzycowych z zastosowaniem *C. militaris* udowodniono działanie protekcyjne w powikłaniach takich jak nefropatia cukrzycowa. Wskaźniki wrażliwe w chorobie to; azot mocznikowy we krwi, kwas moczowy, białkomocz oraz kreatynina. Zastosowane ekstrakty w badaniach wykazywały znaczące obniżenie wyżej wymienionych współczynników a także glukozy i lipidów, wpływając ochronnie na nerki.[31].

W badaniach *in vivo* przebadano skuteczność kordycepiny, jako środka przeciwmalarycznego. Po podaniu tego związku, pasożyty bytujące w organizmie myszy wykazywały zmniejszoną syntezę kwasów nukleinowych a także ich białek [32].

Ekstrakty z *C. militaris* w podobnych badaniach wykorzystane zostały u myszy zakażonych podtypem wirusa grypy typu A (H1N1). Wykazano, że suplementacja podwyższyła czynniki przeciwwirusowe do których zaliczane są IL-12 jak również komórki NK [33].

Ekstrakty z owocników *C. militaris* wykazują działanie przeciwzapalne poprzez regulację substancji prozapalnych w organizmie oraz ma zdolność do wyciszenia ekspresji genów zapalnych. Właściwości te są przypisywane głównie kordycepinie, która w skuteczny sposób hamuje ekspresję czynników

zapalnych takich jak – COX-2 oraz iNOS, które są mediatorami stanu zapalnego [34]. Dodatkowo ekstrakty etanolowe pozyskane z *C. militaris*, do których hodowli użyto poczwarki jedwabników, wykazywały działanie hamujące histaminę. Jest to amina, pełniąca funkcję mediatora zapalnego poprzez rozszerzenie naczyń krwionośnych, prowadząc do powstania obrzęku zarówno w reakcjach alergicznych jak również procesie zapalnym [35].

W modelach na myszach ekstrakty z owocników maczuźnika podawanych w ilościach 4 g/kg, powodowały łagodzenie astmy poprzez blokowanie leukotrienów odpowiedzialnych za skurcz oskrzeli [36]. Wykazano też, że potencjał przeciwzapalny ekstraktów z *C. militaris* wykazuje podobne działanie farmakologiczne do niesteroidowych leków przeciwzapalnych

4. Związki wykazujące działanie antyoksydacyjne w *Cordyceps militaris*

Antyoksydanty zaliczane są do związków, które pomagają zmniejszyć ilość ROS poprzez tworzenie mniej aktywnego rodnika lub wygaszenie reakcji łańcuchowej zachodzącej pomiędzy białkami, lipidami lub materiałem genetycznym. Dodatkowo przeciwutleniacze mogą wchodzić ze sobą w reakcje i prowadzić do regeneracji. [61]. Antyoksydanty występują w organizmie naturalnie, ale przede wszystkim powinny być dostarczane z dietą lub jeśli zachodzi taka konieczność poprzez stosowanie suplementów.

Egzogenne związki nie zawsze wykazują działanie przeciworodnikowe, ale przyczyniają się do wzmocnienia odpowiedzi antyoksydacyjnej, dlatego zaliczane są także do przeciwutleniaczy [61].

Organizm ludzki wypracował dwa systemy antyoksydacyjne; enzymatyczne oraz nieenzymatyczne. Działają one ze sobą synergistycznie, co umożliwia efektywną ochronę komórek przed działaniem wol-

nych rodników. Jak już wcześniej wspomniano do najskuteczniejszych przeciwutleniaczy enzymatycznych należy: dysmutaza ponadtlenkowa (SOD), katalaza (CAT) oraz peroksydaza glutationowa (GPX) [61].

Do nieenzymatycznych przeciwutleniaczy zalicza się witaminę E oraz C a także szereg innych substancji w tym najbardziej liczną grupę związków zaliczanych do polifenoli [61].

Cordyceps militaris wykazuje działanie antyoksydacyjne za względu na obecność kordycepiny. To metabolit wtórny o strukturze zbliżonej jest do adenozyiny, która jest obecna w ludzkim organizmie. Niestety jej ilość spada wraz z wiekiem. Stąd kordycepina może mieć istotny udział w procesach przeciwstarzeniowych poprzez suplementację ze względu na podobieństwo w budowie chemicznej [62].

Metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej MMP odpowiadają za hamowanie syntezy kolagenu oraz prowadzą do jego degradacji, inicjując tym samym starzenie skóry. Dzieli się je na dwie grupy: MMP-1, która niszczy włóknisty kolagen odpowiedzialny za wytrzymałość tkanek oraz MMP-3, który degraduje cząsteczki wchodzące w skład macierzy zewnątrzkomórkowej, ich produkcja jest indukowana przez ROS pod wpływem działania promieniowania ultrafioletowego. Drugim czynnikiem wpływającym na strukturę włókien kolagenowych jest czynnik zapalny – NF-Kb. Wykazano, że powoduje wiele chorób skóry, a także pośredniczy w syntezie MMP [62].

Kordycepina może być stosowana w przeciwdziałaniu fotostarzenia, ponieważ są dowody, że jest w stanie hamować ekspresję MMP indukowaną przez promieniowanie UV. W badaniach Western bolt oraz PCR na ludzkich fibroblastach skóry (HDF), przebadano wpływ promieniowania ultrafioletowego na produkcję MMP. Po napromieniowaniu HDF, zaobserwowano wzrost zarówno MMP-1 oraz MMP-3. Następnie, przeanalizowano wpływ kordycepiny na powstawanie metaloproteinaz indukowanych promieniowaniem w ilości 50 µM oraz 100 µM. Otrzymane wyniki, potwier-

dziły, że związek ten był w stanie całkowicie zablokować wytwarzanie metaloproteinazy-1 oraz 3. Świadczy to o tym, że kordycepina jest silnym inhibitorem indukowanych przez promieniowanie MMP-1 oraz MMP-3 [62].

Z kolei jądrowy czynnik transkrypcyjny NF-Kb pośredniczy w produkcji metaloproteinaz. Dlatego przebadano czy jest on również skutecznie hamowany przez kordycepinę. Wyniki badań wskazują, że pochodna adenozyyny tłumia indukowane przez promieniowanie tworzenie wiązań pomiędzy NF-Kb a DNA. Uważa się, że kordycepina może być stosowana do zapobiegania fotostarzenia [62].

Według wolnorodnikowej teorii starzenia zwiększona produkcja ROS przyczynia się do procesów starzenia organizmu człowieka. Wykazano, że w komórkach narażonych na działanie rodników takich jak nadtlenek wodoru, zachodziły procesy starzenia. Zmiany w strukturze określone zostały za pomocą stężenia B-galaktozydazy, enzymu charakterystycznego dla starszych się komórek [63].

W doświadczeniu (Park i wsp., 2014) określono zdolność ochronną ekstraktów z *C. militaris* przed nadtlenkiem wodoru. H₂O₂ zastosowanego bezpośrednio na model skóry, który zmniejszał żywotność komórek o 59%. Następnie zaaplikowano nadtlenek wodoru w ilości 0,8 mM oraz ekstrakty z maczuznika bojowego w ilości: 50 µM i 100 µM na czas 4 godzin. Wyniki potwierdziły, że zastosowane związki z *C. militaris* działały ochronnie na komórki i zapobiegały ich apoptozie [63].

Następnie określono cytoochronne działanie ekstraktów na uszkodzenia komórek indukowanych pod wpływem H₂O₂. Czysty nadtlenek wodoru spowodował przyspieszenie apoptozy z 8,5% na 51,3%. Skonfrontowano to z zastosowaniem *C. militaris* w takiej samej ilości jak podano wcześniej. W doświadczeniu wykazano, że komórki narażone na działanie H₂O₂ po

zastosowaniu ekstraktu nie uległy apoptozie. Dodatkowo przebadano fenotyp komórek, w celu określenia zmian morfologicznych, pod wpływem działania nadtlenku wodoru. Różnice w budowie dotyczyły najczęściej zmiany kształtu na bardziej spłaszczone oraz zwiększenie objętości.

Nie wykazano natomiast cech starzenia w modelu skóry, który potraktowany został ekstraktami z *C. militaris* oraz H₂O₂ [63].

Ekstrakty z *C. militaris* zostały przebadane na obecność składników o działaniu antyoksydacyjnym. Wykryto złożone związki w tym: fenolowe, flawonoidy i kordycepinę. Związki fenolowe i flawonoidy występują głównie w owocnikach natomiast małe ilości wyizolowane zostały z grzybni [64].

Związki fenolowe oznaczone w ekstraktach z owocników *C. militaris* wykazują umiarkowany wpływ na wymiatanie wolnych rodników, ale odgrywają istotną rolę w hamowaniu aktywności MMP-1, elastazy hydrolizującej wiązania w elastynie czy hiauronidazy degradującej włókna kolagenowe.

Dla związków flawonoidowych, również stwierdzono umiarkowane zdolności redukcyjne ROS ale wykazywały inhibicję hiauronidazy. Najsilniejsze działanie antyoksydacyjne wśród związków, wykazuje kordycepina [64]. Wykazano, że ergotioneina (ET) jest zaliczana do aminokwasów pochodzenia tio-histydynowo-betainowego. Syntetyzują ją wyłącznie grzyby w tym również *C. militaris* oraz niektóre bakterie. Nie jest produkowana przez organizm człowieka.

Spożywana wraz z dietą ergotioneina, jest bardzo wolno metabolizowana, stąd niektórzy badacze uważają, że może być ważnym związkiem antyoksydacyjnym dla organizmu. W badaniach *in vitro* wykazuje właściwości silnie przeciwutleniające oraz cytoochronne. Dodatkowo zauważono, że ma tendencję do kumulowania się w tkankach, które uległy uszkodzeniom [65].

ET jest wchłaniana z jelit za pomocą transporterów OCTN1, a następnie zostaje rozprowadzona po całym organizmie. Liczne

badania przeprowadzane w warunkach *in vitro*, potwierdziły zdolność neutralizacji wolnych rodników a także do chelatowania żelaza lub miedzi przez ergotioneinę [65]. W badaniach na modelach zwierzęcych wykazano, że u zdrowych osobników potencjał przeciwutleniający ergotioneiny jest niski. Jej aktywność antyoksydacyjna zwiększa się w przypadku uszkodzenia tkanek oraz pod wpływem produktów powstałych w wyniku działania ROS. Taki stan rzeczy udowadnia się faktem, że ergotioneina u zdrowych osobników nie zakłóca istotnej roli wolnych rodników w organizmie. Natomiast jest aktywowana w momencie, kiedy dochodzi do poważnych uszkodzeń wynikających z załamania bariery oksydacyjnej.

Dodatkowo zauważono, że komórki, które są podatne na stres oksydacyjny niemal przez cały czas, wiążą się z ergotioneiną niezależnie od sytuacji oksydacyjnej w organizmie. Przykładem takich komórek są erytrocyty [65].

Badania przeprowadzone w ostatnim czasie, wskazują, że ergotioneina może chronić skórę przed uszkodzeniami wywołanymi przez promieniowanie ultrafioletowe ponieważ posiada właściwości absorbujące UV a także wpływa ochronnie na keratynocyty.

Znaleziono dowody, które potwierdzają, że ergotioneina zapobiega uszkodzeniom na poziomie DNA indukowanym przez promieniowanie UV. Dodatkowo udowodniono, że ET wychwytuje reaktywne formy tlenu, tym samym prowadząc do zahamowania ekspresji TNF-alfa i MMP-1, które mają istotny wpływ na ludzkie fibroblasty [66,67].

Resumo

Cordyceps militaris apartenas al la familio de Cordycipitaceae. Ĝi venas el Azio kaj ŝuldasian popularecon al siaj ecoj rilate al resanigo, antioksidanta aktiveco kaj fortigo de fizika elte-

nebleco. Krome, ĝi havas kontraŭinflamajn, kontraŭkancerajn kaj imunomodulajn ecojn. Pro ĝia simileco al *C. sinensis* ĝi estis utiligita kiel alternativa krudaĵo, kiu estas pli malmultekosta kaj pli facile kultivebla.

C. militaris fokusiĝas al la prezento de ĝiaj kuracaj kaj kosmetologiaj proprecoj. Krome, la influo de liberaj radikaloj sur la homa korpo kaj kontraŭradikalaj substancoj troviĝantaj en militmasko estis priskribitaj. Estis ankaŭ montrite, ke la aldono de kordicepino povas pliigi la kvanton de individuaj bioelementoj. Ĉi tiu specio enhavas multajn kemiajn komponaĵojn kun antioksidantaj proprecoj, kiu, kiam liveritaj kun la dieto, subtenas la antioksidan baron, protektante ĉelojn kontraŭ damaĝo. *C. militaris* povas esti uzata en la dieto kiel kruda materialo, kiu plilongigas junecon kaj havas profilaktan efikon en malsanoj kaŭzigitaj de liberaj radikaluloj.

References

1. Bawadekji A., Al Ali K., Al Ali M. A review of the bioactive compound and medicinal value of *Cordyceps militaris*. J. North. Basic Applied Sci. 016; 347:1–13.
2. Zhou X., Gong Z., Su Y., Lin J., Tang K. *Cordyceps* fungi: Natural products, pharmacological functions and developmental products. J. Pharm. Pharmacol. 2009;61:279–291.
3. K. Kucharska, Grzyby entomopatologiczne – ogólna charakterystyka oraz wpływ na hodowlę wybranych zwierząt, s. 13-14.
4. E. Karpińska, Biostymulujące właściwości entomopatogenicznych grzybów z rodzaju *Cordyceps*, Postępy Fitoterapii, 4/2011, s. 254-255.
5. <http://www.speciesfungorum.org/Names/SynSpecies.asp?RecordID=237604> z dnia 21.02.2022
6. Hui-juan Liu, Hao-bin Hu, Chu Chu, Qin Li, Ping Li, Morphological and microscopic identification studies of *Cordyceps* and its counterfeits, Acta Pharmaceutica Sinica B, Vo-

lume 1, Issue 3, 2011, Pages 189-195.

7. Kontogiannatos D, Koutrotsios G, Xekalaki S, Zervakis GI. Biomass and Cordycepin Production by the Medicinal Mushroom *Cordyceps militaris*-A Review of Various Aspects and Recent Trends towards the Exploitation of a Valuable Fungus. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(11):986.
8. Jędrejko, K. J. Lazur, J. Muszyńska, B. *Cordyceps militaris*: An Overview of Its Chemical Constituents in Relation to Biological Activity. *Foods* 2021, 10, 2634.
9. Pintathong P, Chomnunti P, Sangthong S, Jirarat A, Chaiwut P. Możliwość wykorzystania wyhodowanych pozostałości *Cordyceps militaris* w kosmetykach: ocena aktywności biologicznej ich surowych ekstraktów. *Grzyby J (Bazylea)*. 2021;7(11):973.
10. Ashraf SA, Elkhailifa AEO, Siddiqui AJ, et al. Cordycepin for Health and Wellbeing: A Potent Bioactive Metabolite of an Entomopathogenic *Cordyceps* Medicinal Fungus and Its Nutraceutical and Therapeutic Potential. *Molecules*. 2020;25(12):2735.
11. Radhi M, Ashraf S, Lawrence S i in. Systematyczny przegląd biologicznych skutków kordycepiny. *Cząsteczki* . 2021;26(19): 5886.
12. Chen B, Sun Y, Luo F, Wang C. Bioactive Metabolites and Potential Mycotoxins Produced by *Cordyceps* Fungi: A Review of Safety. *Toxins (Basel)*. 2020;12(6):410.
13. Wu X, Wu T, Huang A, et al. New Insights Into the Biosynthesis of Typical Bioactive Components in the Traditional Chinese Medicinal Fungus *Cordyceps militaris*. *Front Bioeng Biotechnol*.
14. Chan, J.S.L.; Barseghyan, G.S.; Asatiani, M.D.; Wasser, S.P. Chemical Composition and Medicinal Value of Fruiting Bodies and Submerged Cultured Mycelia of Caterpillar Medicinal Fungus *Cordyceps militaris* CBS-132098 (Ascomycetes). *Int. J. Med. Mushrooms* 2015, 17.
15. Noda Y, Zomorodi R, Cash RF, et al. Characterization of the influence of age on GABAA and glutamatergic mediated functions in the dorsolateral prefrontal cortex using paired-pulse TMS-EEG. *Aging (Albany NY)*. 2017; 9(2):556-572.
16. Cheah, I.K.; Tang, R.M.Y.; Yew, T.S.Z.; Lim, K.H.C.; Halliwell, B. Administration of Pure Ergothioneine to Healthy Human Subjects: Uptake, Metabolism, and Effects on Biomarkers of Oxidative Damage and Inflammation. *Antioxid. Redox Signal*. 2017, 26.
17. Muszyńska, B.; Mastej, M.; Sułkowska-Ziaja, K. Biological Function of Carotenoids and Their Occurrence in the Fruiting Bodies of Mushrooms. *MIR* 2016, s. 116-117.
18. Burton-Freeman B, Sesso HD. Whole food versus supplement: comparing the clinical evidence of tomato intake and lycopene supplementation on cardiovascular risk factors. *Adv Nutr*. 2014;5(5):457-485.
19. Bernstein PS, Li B, Vachali PP, et al. Lutein, zeaxanthin, and meso-zeaxanthin: The basic and clinical science underlying carotenoid-based nutritional interventions against ocular disease. *Prog Retin Eye Res*. 2016;50:34-66.
20. Tsiantas K, Tsiaka T, Koutrotsios G, et al. On the Identification and Quantification of Ergothioneine and Lovastatin in Various Mushroom Species: Assets and Challenges of Different Analytical Approaches. *Molecules*. 2021;26(7):1832.
21. Gardères J, Bourguet - Kondracki ML, Hamer B, Batel R, Schröder HC, Müller WE. Porifera Lectins: Diversity, Physiological Roles

- and Biotechnological Potential. *Mar Drugs*. 2015;13(8):5059-5101.
22. Singh RS, Bhari R, Kaur HP. Mushroom lectins: current status and future perspectives. *Crit Rev Biotechnol*. 2010 Jun; 30(2): 99-126.
23. Xia Y, Luo F, Shang Y, Chen P, Lu Y, Wang C. Fungal Cordycepin Biosynthesis Is Coupled with the Production of the Safe-guard Molecule Pentostatin. *Cell Chem Biol*. 2017 Dec 21;24(12): 1479-1489.
24. Marsup P, Yeerong K, Neimkhum W, et al. Enhancement of Chemical Stability and Dermal Delivery of Cordyceps *militaris* Extracts by Nanoemulsion. *Nanomaterials (Basel)*. 2020; 10(8): 1565.
25. Lee YR, Noh EM, Jeong EY, et al. Cordycepin inhibits UVB-induced matrix metalloproteinase expression by suppressing the NF-kappaB pathway in human dermal fibroblasts. *Exp Mol Med*. 2009;41(8):548-554.
26. Don C, Guo S, Wang W, Liu X. Cordyceps industry in China. *Mycology*. 2015; 6(2):121-129.
27. Lan T, Yu Y, Zhang J, et al. Cordycepin Ameliorates Nonalcoholic Steatohepatitis by Activation of the AMP-Activated Protein Kinase Signaling Pathway. *Hepatology*. 2021; 74(2): 686-703.
28. Lee BH, Chen CH, Hsu YY, Chuang PT, Shih MK, Hsu WH. Polysaccharides Obtained from Cordyceps *militaris* Alleviate Hyperglycemia by Regulating Gut Microbiota in Mice Fed a High-Fat/Sucrose Diet. *Foods*. 2021; 10(8): 1870.
29. Kang HJ, Baik HW, Kim SJ, Lee SG, Ahn HY, Park JS, Park SJ, Jang EJ, Park SW, Choi JY, Sung JH, Lee SM. Cordyceps *militaris* Enhances Cell-Mediated Immunity in Healthy Korean Men. *J Med Food*. 2015 Oct;18(10):1164-72.
30. Choi E, Oh J, Sung GH. Beneficial Effect of Cordyceps *militaris* on Exercise Performance via Promoting Cellular Energy Production. *Mycobiology*. 2020;48(6):512-517.
31. Dong Y, Jing T, Meng Q, et al. Studies on the antidiabetic activities of Cordyceps *militaris* extract in diet-streptozotocin-induced diabetic Sprague-Dawley rats. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 160980.
32. Trigg P.I., Gutteridge W.E., Williamson J. The effects of cordycepin on malaria parasites. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg*. 1971; 65:514-520.
33. Lee H.H., Park H., Sung G.H., Lee K., Lee T., Lee I., Park M.S., Jung Y.W., Shin Y.S., Kang H., et al. Anti-influenza effect of Cordyceps *militaris* through immunomodulation in a DBA/2 mouse model. *J. Microbiol*. 2014; 52: 696-701.
34. Cheng Y.H., Hsieh Y.C., Yu Y.H. Effect of Cordyceps *militaris* Hot Water Extract on Immunomodulation-associated Gene Expression in Broilers, *Gallus gallus*. *J. Poult. Sci*. 2019;56: 128-139.
35. Wu T.F., Shi W.Y., Chiu Y.C., Chan Y.Y. Investigation of the molecular mechanism underlying the inhibitory activities of ethanol extract of *Bombyx mori* pupa-incubated Cordyceps *militaris* fruiting bodies toward allergic rhinitis. *Biomed. Pharm*. 2021; 135: 111248.
36. Yuan J., Wang A., He Y., Si Z., Xu S., Zhang S., Wang K., Wang D., Liu Y. Cordycepin attenuates traumatic brain injury-induced impairments of blood-brain barrier integrity in rats. *Brain Res. Bull*. 2016; 127: 171-176.
37. Phull AR, Ahmed M, Park HJ. Cordyceps *militaris* as a Bio Functional Food Source: Phar-

- macological Potential, Anti-Inflammatory Actions and Related Molecular Mechanisms. *Microorganisms*. 2022; 10(2): 405.
38. A. Czajka, Wolne rodniki tlenowe a mechanizmy obronne organizmu, *Nowiny lekarskie*, 2006, s. 583.
39. B. Grzegorz, *Druga twarz tlenu*, Wydawnictwo naukowe PWN, Warszawa 2008, s. 15-16.
40. Oliveira THB, Gusmão NB, Silva LAOD, Coelho LCBB. Free Radicals and Actinobacteria as a Misexplored Goldmine of Antioxidant Compounds. *An Acad Bras Cienc*. 2021 Sep 27; 93.
41. Kudryavtseva AV, Krasnov GS, Dmitriev AA, et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in aging and cancer. *Oncotarget*. 2016; 7(29): 44879-44905.
42. Sadowska-Bartosz, I., Galiniak, S., & Bartosz, G. Reakcja Fentona. *Kosmos*, 2014, 63, 309–314.
43. B. Grzegorz, *Druga twarz tlenu*, Wydawnictwo naukowe PWN, Warszawa 2008, s 47.
44. Poljsak B, Šuput D, Milisav I. Achieving the balance between ROS and antioxidants: when to use the synthetic antioxidants. *Oxid Med Cell Longev*. 2013; 2013: 956792.
45. J. Karolkiewicz, Wpływ stresu oksydacyjnego na strukturę i funkcję komórek oraz konsekwencje wynikające z uszkodzeń wolnorodnikowych — związek z procesami starzenia, *Gernotologia polska*, tom 19, nr 2, s. 59–67.
46. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol*. 2015;4: 180-183.
47. Burton GJ, Jauniaux E. Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011; 25(3): 287-299.
48. J. Kulbacka, J. Sączko, A. Chwiłkowska, Stres oksydacyjny w procesach uszkodzenia komórek, *Pol. Merk. Lek.*, 2009, XXVII, 157, s. 44.
49. M. Pacholczyk, J. Czerniecki, T. Ferenc, Wpływ promieniowania ultrafioletowego na powstawanie raków skóry, *Medycyna Pracy*, nr 2/2016, s. 20-21.
50. Chen J, Liu Y, Zhao Z, Qiu J. Oxidative stress in the skin: Impact and related protection. *Int J Cosmet Sci*. 2021 Oct;43(5):495-509.
51. A. Kołodziejczak, *Kosmetologia, PZ-WL*, Warszawa 2019, s. 174-175.
52. B. Zegarska, M. Woźniak, Przyczyny wewnętrzz pochodnego starzenia się skóry, *Gerontologia Polska*, 2006, tom 14, nr 4, s. 154.
53. A. Kołodziejczak, *Kosmetologia, PZWL*, Warszawa 2019, s. 176-177.
54. <https://www.gov.pl/web/gis/szczegolowe-wymagania-prawne-dotyczace-suplementow-diety-z-dnia-29.03.2022>
55. Ustawa z dnia 25 sierpnia 2006r., O bezpieczeństwie żywności i żywienia, s. 29-30.
56. Dong C, Guo S, Wang W, Liu X. Cordyceps industry in China. *Mycology*. 2015; 6(2): 121-129.
57. Liu H. H., Yeh S. H., Chen C. H., Chen C. C. *J. Biomed. Lab. Sci*. 2016;2 8(3): 104–114.
58. Jhou BY, Fang WC, Chen YL, Chen CC. A 90-day subchronic toxicity study of submerged mycelial culture of *Cordyceps militaris* in rats. *Toxicol Res (Camb)*. 2018; 7(5): 977-986.

59. Chen B, Sun Y, Luo F, Wang C. Bioactive Metabolites and Potential Mycotoxins Produced by Cordyceps Fungi: A Review of Safety. *Toxins (Basel)*. 2020;12(6): 410.
60. Measures: Overview and Challenges. *Front Pharmacol*. 2018; 9: 288.
61. Elejalde E, Villarán MC, Alonso RM. Grape polyphenols supplementation for exercise-induced oxidative stress. *J Int Soc Sports Nutr*. 2021; 18(1):3.
62. Lee, Young Rae et al. "Cordycepin inhibits UVB-induced matrix metalloproteinase expression by suppressing the NF-kappaB pathway in human dermal fibroblasts." *Experimental & molecular medicine* vol. 41,8 (2009): 548-54.
63. Parkv JM, Lee JS, Lee KR, Ha SJ, Hong EK. Cordyceps militaris extract protects human dermal fibroblasts against oxidative stress-induced apoptosis and premature senescence. *Nutrients*. 2014; 6(9): 3711-3726.
64. Prommaban, Adchara et al. "Comparison of chemical profiles, antioxidation, inhibition of skin extracellular matrix degradation, and anti-tyrosinase activity between mycelium and fruiting body of Cordyceps militaris and Isaria tenuipes." *Pharmaceutical biology* vol. 60,1 (2022): 225-234.
65. Michael D. Kalaras, John P. Richie, Ana Calcagnotto, Robert B. Beelman, Mushrooms: A rich source of the antioxidants ergothioneine and glutathione, *Food Chemistry*, Volume 233, 2017, s. 429-433.
66. Cheah IK, Halliwell B. Ergothioneine, recent developments. *Redox Biol*. 2021; 42: 101868.
67. Obayashi K, Kurihara K, Okano Y, Masaki H, Yarosh DB. L-Ergothioneine scavenges superoxide and singlet oxygen and suppresses TNF-alpha and MMP-1 expression in UV-