

הפורמולה HDF מורכבת משלוש פטריות

Hou tou gu	המוכרת בשמה המדעי והבוטני <i>Hericium erinaceus</i>
Dong chong xia cao	המוכרת בשמה המדעי והבוטני <i>Cordyceps sinensis</i>
Fu ling	המוכרת בשמה המדעי והבוטני <i>Wolfiporia extensa</i>

שילוב הפטריות מייצר פורמולה אשר מחזקת את QI הטחול והקיבה, מחזקת את יאנג הכליות, מזינה את יין הריאות, מתמירה ליחה ומרגיעה את הנפש.

ברפואת הצמחים הסינית ובארצות המזרח תועדו מרכיביה של הפורמולה לחיזוק QI, חיוניות וחיסוניות, חיזוק מערכת העיכול, טיפול בכיבים בקיבה ובמע, גסטריטיס, שיפור הזכרון ותפקודים קוגניטיביים, פריון וחיזוק אונות הגבר, הזנת יין הריאות - שיעול כרוני ודמי, צפצופי נשימה והרגעת הנפש.

ברפואת הצמחים המודרנית תועדו מרכיבי הפורמולה כבעלי פעילות פרמקולוגית אשר משפרת את תפקוד מערכת העצבים, מערכת העיכול והנשימה, פעילות פרה-ביוטית, אימונומודולטורית, היפוליקמית, היפוליפידמית, בעלת מאפיינים אנטי דלקתיים ונוגדי פעילות סרטנית, יכולת לטפל בבעיות פריון ואונות הגבר, איזון בלוטת התריס, דכאון וחרדה.

בעשורים האחרונים ובתוך מחקר רב שבוצע על פטריות מרפא הדגימו מספר עבודות כי שילובי פטריות מייצרים אפקט סינרגיסטי ותוצאות קליניות טובות יותר מאשר השימוש בכל אחת מהפטריות לבדה¹. כך גם בפורמולה HDF.

Hou tou gu *Hericium erinaceus*

מתוק

קריר

תעלות: קיבה, טחול, לב



הפטרית Hou tou gu המוכרת בשמה המדעי והבוטני *Hericium erinaceus* (Hericium). *Hericium* מזוהה גם בשמות רבים נוספים וביניהם - Yamabushitake (בשפה היפנית), Houtou (בשפה הסינית) - Lion's mane "רעמת האריה" בשל המראה המזוהה שלה. זוהי פטרייה ספרופיטית (אורגניזם הניזון מחומר אורגני נרקב) וטפילה, הגדלה על עצים פגועים, בעיקר עצי אלון, או על עצים שנדעו, זמן קצר לאחר שנדעו.

ברפואת הצמחים הסינית והיפנית המסורתיות ובארצות מזרח אסיה, שימשו שני חלקי הפטרית, התפטיר² וגוף הפרי, במשך מאות שנים למאכל ולרפואה. *Hericium* תועדה לראשונה בפרמקופיאה של רפואת הצמחים הסינית במאה השלישית לפנה"ס בטקסט Shennong Bencao Jing ביכולתה לחזק את QI הטחול והקיבה ולהרגיע את הנפש.

¹ Davis R, Taylor A, Nally R, Benson KF, Stamets P, Jensen GS. Differential Immune Activating, Anti-Inflammatory, and Regenerative Properties of the Aqueous, Ethanol, and Solid Fractions of a Medicinal Mushroom Blend. J Inflamm Res. 2020 Feb 25;13:117-131. doi: 10.2147/JIR.S229446. PMID: 32158252; PMCID: PMC7049272.

² תפטיר הפטרית – הינו רשת חוטים תת קרקעית המהווה את "שורשי הפטרית", זהו השלב העיקרי במחזור החיים של הפטרית. התפטיר עמיד בפני פתוגנים וסביבות אקולוגיות עוינות ובנסיבות מתאימות מייצר את גוף הפרי של הפטרית הניתן לזיהוי מעל פני השטח

בסין, השימוש המסורתי בפטריית ה-*Hericium* התבסס בעיקר על השפעתה על מערכת העיכול, למניעה ולטיפול במחלות כרוניות, כמו למשל מחלת הקרוהן, כיבים וגסטריטיס. ביפן, השימוש המסורתי הנפוץ התבסס על תכונותיה הניויר-פרוטקטיביות של ה-*Hericium* והשפעתה על מערכת העצבים המרכזית.³

בעשור האחרון גבר העניין בפטריית ה-*Hericium* ומחקר נרחב הדגים תכונות פרמקולוגיות רבות, ביניהן היותה נוגדת חמצון, אנטי דלקתית, נירופרוטקטיבית, פרה-ביוטית, היפוליפידמית, היפוגליקמית ובעלת השפעות אנטי סרטניות. במחקרי מעבדה ופרה-קליניים הודגמו השפעות חיוביות נוספות בטיפול במחלות קוגניטיביות, מחלת אלצהיימר, שבץ איסכמי, מחלת פרקינסון, דכאון וכתולוגיות הקשורות לגיל.⁴

Cordyceps sinensis Dong chong xia cao

מתוק

חמים

תעלות: ריאות, כליות



הפטריה Dong chong xia cao (תולעת חורף, צמח קיץ) המכונה גם פטריית הזחל הסינית, מוכרת בשמה המדעי והבוטני *Cordyceps sinensis* (Cordyceps). ה-*Cordyceps* הינה פטרייה טפילה על זחלי חרקים ממשפחת ה-Hepialidae הגדלה בהרים הגבוהים של ההימלאיה ובהרים גבוהים נוספים בטיבט, נפאל וסין.

Cordyceps התגלתה לראשונה לפני כ-1500 שנה בטיבט.

המסורת מספרת על הרועים הנפאלים והטיבטים, שבעונת האביב הבחינו בפעילות יוצאת דופן של היאקים והעיזים לאחר שיצאו למרעה ואכלו מהפטריה, החיות החלו לרדוף אחת אחרי השנייה

בכוונה מלאה ובתאווה. עד מהרה גם המקומיים חוו את פרץ החיות המתואר לאחר אכילת הפטריה. *Cordyceps* תועדה לראשונה על ידי רופא ו-Lama⁵ טיבטי (1439-1475) אשר תיעד את מיצוי הפטריה כטוניק מעורר תשוקה. כ-1000 שנים מאוחר יותר, גילו רופאיו של הקיסר בשושלת Ming את הפלא הטיבטי והמשיכו לחקור ולפתח אותו כצמח מרפא. תיעוד ראשוני של ה-*Cordyceps* כתרופה ברפואת הצמחים הסינית מופיע בשושלת Qing ב-1757. הפטרייה זכתה לראשונה לתשומת לב עולמית ב-1993 כאשר התגלה כי קבוצת אצניות סיניות, אשר שברו שיאי עולם, כללו את הפטרייה כחלק מתוכנית האימונים שלהן.⁶

ברפואת הצמחים הסינית תועדה הפטריה המשוייכת לקבוצת צמחים מחזקי יאנג, ביכולתה לחזק את יאנג הכליות, להגביר חיוניות ולהיטיב במצבי אימפוטנציה, חולשה וכאב בגב ובגפיים התחתונות, להזין את יין הריאות, להתמיר ליחה ולהפסיק דימום, לטיפול בשיעול כרוני, שיעול שחפת, שיעול דמי וצפצופי נשימה.

ברפואת הצמחים המודרנית הדגימה הפטריה פעילות פרמקולוגית מרחיבת סימכונות ומשפרת תפקודי ריאה, שיפור תפקודי כליות, אנטי דלקתית, נוגדת חמצון, פעילות אימונומודולטורית, משפרת זרימת דם היקפית, שיפור התפקוד המיני, שיפור ביצועי ספורט, היפוגליקמית, היפוליפידמית, איזון תפקודי בלוטת התריס, פעילות הגנה על הכבד ופעילות פרה-ביוטית.

3 Mwangi R.W., Macharia J.M., Wagara I.N., Bence R.L. The antioxidant potential of different edible and medicinal mushrooms (2022) *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 147, art. no. 112621

4 Kostanda E, Musa S, Pereman I. Unveiling the Chemical Composition and Biofunctionality of *Hericium* spp. *Fungi: A Comprehensive Overview*. *Int J Mol Sci*. 2024 May 29;25(11):5949. doi: 10.3390/ijms25115949. PMID: 38892137; PMCID: PMC11172836.

5 Lama תואר כבוד למנהיג רוחני בבודהיזם הטיבטי

6 Ghanshyam, G., & Manvitha, K. (2017). Yarsagumba: A miracle mushroom its history, cultivation, phytopharmacology and medicinal uses. *International Journal of Herbal Medicine*, 5, 69-72.

Hou tou gu / Hericium erinaceus
Dong chong xia cao / Cordyceps sinensis
Fu ling / Wolfiporia extensa

HDF
Hou dong fu

HDF

Fu ling Wolfiporia extensa

תעלות: לב, ריאות, טחול
ניטרלי
מתוק חסר טעם



הפטריה Fu ling המוכרת בשמה המדעי והבוטני Wolfiporia extensa (Poria), מקבוצת צמחים מנקזי לחות (משתנים), משתנת ומנקזת לחות, מחזקת טחול, מתמירה ליחה ומרגיעת לב ונפש.

Poria מופיעה בשמה הסיני Fu ling ב-30 פורמולות מתוך ה Jin Gui Yao Lue וב-15 פורמולות מתוך ה Shang Han Lun. ברכאות הצמחים המסורתית מוכרת לשימוש לקושי במתן שתן ובצקות, חוסר תאבון, כאב בטן, כאב ראש (לשון עם חיכוי עבה ושמנוני). בהיותה מרגיעת לב ונפש תתאים לפלפיטציות, נדודי שינה ושכחה. משמשת בפורמולה HDF כ-Bio enhancer - מעודדת ספיגה. בהיותה צמח בעל איכות גרית מאפשרת ספיגה טובה יותר, מחזקת את הטחול ומייצרת ניקוז (שיתון) טוב יותר.

ברפואת הצמחים המודרנית הפטריה הינה מושא להיקף משמעותי של מחקר, אשר גילה מאפיינים פרמקולוגיים אימונומודולטורים, נוגדי דלקת, נוגדי חמצון, אנטי סרטניים ומשפרי תפקוד קוגניטיבי⁷.

יחסים בהרכב לכמוסה

Hou tou gu	Dong chong xia cao	Fu ling
Hericium erinaceus	Cordyceps sinensis	Wolfiporia extensa
140 מ"ג	140 מ"ג	20 מ"ג
	500 מ"ג	תכולת כמוסה
	100 כמוסות	כמות במיכל
	פחות מ 10 קק"ל אנרגיה לכמוסה	ערך קלורי

רכיבים עיקריים פעילים

Hou tou gu Hericium erinaceus	Erinacines Cyathane-type diterpenoid aromatic compounds as erinacines A-I Steroids Ergosterol, erinarols A-F, and ergostane-type steroids Alkaloids Hericirine, 12β-hydroxyverruculogenTR- fumitremorgin, methylthio gliotoxin, pseurotin A, and FD-838 Lactones Such as B12-c-lactone *100 g of dried Hericium contains ~ 61,3-77,5 g of total sugars β-glucans, α-glucans, and glucan-protein complexes are the most abundant
Dong chong xia cao Cordyceps sinensis	Polysaccharides galactomannan Nucleotides cordycepin and adenosine Cordycepic acid, amino acids Sterols ergosterol and beta-sitosterol
Fu ling Wolfiporia extensa	Polysaccharides - Poria cocos polysaccharide (PCP) Triterpenoids - Pachymic acid, Pinylic acid, Songnyeongsinic acid, 24-Trien-21-oic acid and Tumulosic acid. Fatty acids - sterols, enzymes.

7 Kim H, Choi H, Park BG, Ju HJ, Kim YI. Efficacy of Poria Cocos Extract on Sleep Quality Enhancement: A Clinical Perspective with Implications for Functional Foods. Nutrients. 2023 Oct 1;15(19):4242. doi: 10.3390/nu15194242. PMID: 37836526; PMCID: PMC10574255.

פרמקולוגיה - מחקר מדעי תומך

ניו-פרוטקטיבית - הגנה על מערכת העצבים

ניוטרופינים - גורמי גדילה עצביים, הם קבוצה של חלבונים הממלאים תפקיד מכריע בהתפתחות ותפקוד תקין של מערכת העצבים ונחשבים למטרות טיפוליות במחלות ניורולוגיות ניוורוגנרטיביות. BDNF ו-NGF הם שני הניוטרופינים הידועים ביותר. BDNF ממלא תפקיד משמעותי במודל יצירת זיכרון וממלא תפקיד חיוני בוויסות מצב הרוח. הפרעות בתפקוד במסלול ה-BDNF נקשרו למחלת אלצהיימר, סכיזופרניה, מחלת הנטינגטון ותסמונת רט.

ישנם מספר מנגנונים ישירים אשר זהו בהשפעתן המיטיבה של פטריות על ניוורוגניציה⁸-

1. הפחתה במרקרים פרו דלקתיים (ביניהם: אינטרלוקינים וגורם נמק גידולי TNF-a).
2. עליה באנזימים אנטיאוקסידנטיים (כמו לדוגמא גלוטטיון פראוקסידאז) ופעילות נוגדת חמצון עשירה.
3. עלייה בגורמי צמיחת נויירטים כגון גורמי גדילה עצביים (BDNF, NGF).
4. ירידה בגורמים המעורבים בנורו-טוקסיות.

- החומרים הפעילים בפטריית ה-*Hericium* - הריסנונים *Hericenones* מגופי הפרי ו - אריניצינים *Erinacines* מהתפטיר, הדגימו במחקר נרחב פעילות פרמקולוגית מעוררת ניוטרופינים המגנה על מערכת העצבים. השפעות חיוניות נצפו בטיפול בהפרעות קוגניטיביות, מחלת אלצהיימר, שבץ איסכמי, מחלת פרקינסון ולקות שמיעה הקשורה לגיל^{9,10}.
- תמצית *Hericium* הדגימה יכולות הגנה ניוורוגנרטיביות משמעותיות בשיקום ניוון דופמינרגי וחוסר תפקוד מוטורי במהלך טיפול במחלת הפרקינסון. טיפול עם *erinacine A* הראה יכולת להפחית ניוורו-טוקסיות הנגרמת על ידי MPTP¹¹.
- באמצעות הפעלה של מסלולי ההישרדות *PAK1, AKT, LIMK2, MEK* ו-*Cofilin*¹².
- מחקרים שבוצעו בעשור האחרון הראו פעילות אנטי-דמנטית של גופי הפרי של ה-*Hericium* בעכברים עם ליקויים קוגניטיביים (על רקע הצטברות רבדי עמילואיד- $\alpha\beta$) ובאנשים עם ליקוי קוגניטיבי קל^{13,14}.

- 8 Cha S, Bell L, Shukitt-Hale B, Williams CM. A review of the effects of mushrooms on mood and neurocognitive health across the lifespan. *Neurosci Biobehav Rev*. 2024 Mar;158:105548. doi: 10.1016/j.neubiorev.2024.105548. Epub 2024 Jan 19. PMID: 38246232.
- 9 Szućko-Kociuba I, Trzeciak-Rydzek A, Kupnicka P, Chlubek D. Neurotrophic and Neuroprotective Effects of *Hericium erinaceus*. *Int J Mol Sci*. 2023 Nov 3;24(21):15960. doi: 10.3390/ijms242115960. PMID: 37958943; PMCID: PMC10650066.
- 10 Brandalise F, Roda E, Ratto D, Goppa L, Gargano ML, Cirlincione F, Priori EC, Venuti MT, Pastorelli E, Savino E, Rossi P. *Hericium erinaceus* in Neurodegenerative Diseases: From Bench to Bedside and Beyond, How Far from the Shoreline? *J Fungi (Basel)*. 2023 May 10;9(5):551. doi: 10.3390/jof9050551. PMID: 37233262; PMCID: PMC10218917
- 11 MPTP הוא רעלן עצבי (ניוטרופקטין) שהורס תאי עצב בחומר השחור וכך גורם לתסמינים דמויי מחלת פרקינסון. החומר משמש כמודל למחקר מחלות בבע"ח
- 12 Lee KF, Tung SY, Teng CC, Shen CH, Hsieh MC, Huang CY, Lee KC, Lee LY, Chen WP, Chen CC, Huang WS, Kuo HC. Post-Th *Erinacine A*, a Derived Diterpenoid of *H. erinaceus*, Attenuates Neurotoxicity in MPTP Model of Parkinson's Disease. *Antioxidants* (Basel). 2020 Feb 4;9(2):137. doi: 10.3390/antiox9020137. PMID: 32033220; PMCID: PMC7070543.
- 13 Mori K, Obara Y, Moriya T, Inatomi S, Nakahata N. Effects of *Hericium erinaceus* on amyloid β (25-35) peptide-induced learning and memory deficits in mice. *Biomed Res*. 2011 Feb;32(1):67-72. doi: 10.2220/biomedres.32.67. PMID: 21383512.
- 14 Mori K, Inatomi S, Ouchi K, Azumi Y, Tuchida T. Improving effects of the mushroom *Yamabushitake* (*Hericium erinaceus*) on mild cognitive impairment: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Phytother Res*. 2009 Mar;23(3):367-72. doi: 10.1002/ptr.2634. PMID: 18844328.

- השינויים הפתולוגיים הקשורים לשבץ איסכמי עשויים לגרום לנזק חמור ודי מהיר לרקמת המוח כמו-גם לאוטמים מוחיים זמן קצר לאחר האפיזודה האיסכמית. שינויים אלה כוללים בצקת מוחית, נזק מבני ומוות נוירוני. במחקר כרה קליני אשר בוצע בבע"ח, פוליסכריד אשר הופק מהפטריה *Cordyceps* צמצם ביעילות את אזור האוטם המוחי ואת תכולת הנוזלים במוח, שיפר את התפקוד הנירולוגי ואת המורפולוגיה הפתולוגית המוחית¹⁵.
- קולטנים פורנרגיים Purinoceptors ממלאים תפקיד חשוב במערכת העצבים המרכזית (CNS). קולטנים אלה מעורבים בתגובות נויר-דלקתיות תאיות וממלאים תפקיד חשוב בהעברת אותות כאב נוירופטי. מחקר שבחן את ההשפעה של מיצוי תפטיר ה-*Herichium* ומרכיביה הביו כימיים erinacine-S ו-erinacine-A על כאב נוירופטי מצא ש-*Herichium* יכולה להקל על כאב נוירופטי ודלקת עצבית¹⁶.
- מחקר אשר בדק את ההשפעה של מיצוי פטריית ה-*Herichium* בעכברי מעבדה מושרי נוירופתיה היקפית על רקע התרופה ציספלטיין *CIPN* Chemotherapy induced peripheral neuropathy מצא שהטיפול ב-*Herichium* התחיל התחדשות של מיאלין ואקסון¹⁷.

פרה-ביוטית / בריאות מערכת העיכול

- פוליסכרידיים שהופקו מפטריית ה-*Herichium* מוכרים ביכולתם לשפר מחלות במערכת העיכול. לאחרונה התפתח עניין ומחקר רב על השפעתם על המיקרוביוטה של המעי. במחקר קליני שבוצע על 13 מבוגרים בריאים, שבעה ימים של נטילת תמצית אבקה יבשה של *Herichium* הציגה השפעות בריאותיות מועילות על המיקרוביוטה¹⁸.
- קוליטיס כיבית (UC) היא הפרעה דלקתית כרונית אידיופטית של רירית המעי הגס. פטריית ה-*Herichium* שימשה ברפואה עממית מסורתית ובמטבח רפואי בסין, קוריאה ויפן לפעילות אנטי-גסטריטיס ואנטי-קוליטיס כיבית. EP-1, פוליסכריד ייחודי אשר בודד מתפטיר הפטרייה, זוהה לאחרונה כמרכיב הפעיל האחראי לפעילות נוגדת-קוליטיס כיבית. במחקר שבוצע על חולדות במודל UC הציג פוליסכריד EP-1 הקלה על הסימפטומים של החולדות, מבנה פלזמת המעי השתנה משמעותית ונצפה דיכוי משמעותי ברקמות המעי הגס של החולדות. EP-1 הראה פעילות נוגדת חמצון, אנטי דלקתית ומשפרת פעילות חיסונית¹⁹.
- ליפופוליסכרידים (LPS) - הם הפסולת המופקת על ידי חיידקי המעיים. כאשר יש התרבות גדולה של חיידקים גרמי מחלה ("רעים") - כמות הליפופוליסכרידים שהם מייצרים עולה ומצטברת במעי. לרעלני ה- LPS השלכות רבות ביניהן מעי דליף, פגיעה בזיכרון והורדת רמות של דופמין וסרטונין. כמו כן, הם משבשים את מעבר האותות בין המוח למעי, מה שפוגע בעצבוב המעי וגורם לחוסר תנועתיות המעיים. LPS עשויים לפגוע בבלוטת התריס ובתהליך חילוף החומרים, הינם מעודדי דלקת ועשויים לפגוע במיטוכונדריה של התא ולגרום לחולשה ועייפות. מחקרים עדכניים מצאו שפוליסכרידים יכולים להפחית את רמות ה-LPS במעי הגס²⁰.

- 15 Jiang Y, Liao Y, Liu Z, Zhou M, Wang H, Qi H, Sun S, Xi S, Tang Y. The effects of *Cordyceps* polysaccharides on ischemic brain injury in rats via intervening with IL-23/IL-17 axis and the intestinal barrier. *Int J Biol Macromol*. 2024 Dec;283(Pt 2):137526. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2024.137526. Epub 2024 Nov 12. PMID: 39537075. Jiang Y, Liao Y, Liu Z, Zhou M, Wang H, Qi H, Sun S, Xi S, Tang Y. The effects of *Cordyceps* polysaccharides on ischemic brain injury in rats via intervening with IL-23/IL-17 axis and the intestinal barrier. *Int J Biol Macromol*. 2024 Dec;283(Pt 2):137526. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2024.137526. Epub 2024 Nov 12. PMID: 39537075.
- 16 Yang PP, Chueh SH, Shie HL, Chen CC, Lee LY, Chen WP, Chen YW, Shiu LY, Liu PS. Effects of *Herichium erinaceus* Mycelium Extracts on the Functional Activity of Purinoceptors and Neuropathic Pain in Mice with L5 Spinal Nerve Ligation. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020 May 13;2020:2890194. doi: 10.1155/2020/2890194. PMID: 32508945; PMCID: PMC7244964.
- 17 Üstün, R., Aden, M., Kaval Oğuz, E., Taşpınar, F., & Şeker, A., (2019). Healing effect of *Herichium erinaceus* in experimental peripheral neuropathy model *Anatomy: International Journal of Experimental & Clinical Anatomy*, 2019, Vol 13, Issue S1, pS37 ISSN
- 18 Xie XQ, Geng Y, Guan Q, Ren Y, Guo L, Lv Q, Lu ZM, Shi JS, Xu ZH. Influence of Short-Term Consumption of *Herichium erinaceus* on Serum Biochemical Markers and the Changes of the Gut Microbiota: A Pilot Study. *Nutrients*. 2021 Mar 21;13(3):1008. doi: 10.3390/nu13031008. PMID: 33800983; PMCID: PMC8004025.
- 19 Shao S, Wang D, Zheng W, Li X, Zhang H, Zhao D, Wang M. A unique polysaccharide from *Herichium erinaceus* mycelium ameliorates acetic acid-induced ulcerative colitis rats by modulating the composition of the gut microbiota, short chain fatty acids levels and GPR41/43 receptors. *Int Immunopharmacol*. 2019 Jun;71:411-422. doi: 10.1016/j.intimp.2019.02.038. Epub 2019 May 3. PMID: 31059977.
- 20 Cunningham-Rundles S, Ahrné S, Johann-Liang R, Abuav R, Dunn-Navarra AM, Grassey C, Bengmark S, Cervia JS. Effect of probiotic bacteria on microbial host defense, growth, and immune function in human immunodeficiency virus type-1 infection. *Nutrients*. 2011 Dec;3(12):1042-70. doi: 10.3390/nu3121042. Epub 2011 Dec 19. PMID: 22292110; PMCID: PMC3260491.

- במחקר פרה קליני שבא לבדוק את יעילות ה-*Heridium* בהקלה על מחלות מעי דלקתיות (IBD) - תמציות *Heridium* עודדו את הצמיחה של חיידקי מעיים מועילים ושיפרו את מודל החסינות של החולה ב-IBD²¹.
- במחקר פרה קליני נבחנו השפעת פוליסכרידים אשר הופקו מהפטריה *Poria* על תפקוד המחסום הרירי של מעי עכברים (תריסרון, מעי ריק ואיליאום). תוצאות המחקר הראו שיפור משמעותי במצבו הפיזיולוגי של מעי העכבר²².

אימונומודולטורית ואנטי דלקתית

אימונומודולציה (וויסות חיסוני – Immunomodulation) מוגדרת כעיכוב או מיקוד של תגובה חיסונית או של מצב דלקתי, על ידי הפעלה של חומרים התורמים להרגעת פעילות המערכת החיסונית ללא גרימת דיכוי חיסוני משמעותי.

מרכיבים בשלוש הפטריות בפורמולה HDF נחקרו ונמצאו כבעלי תכונות אימונומודולטוריות ונוגדי דלקת -

- מתן β -Glucans פוליסכארידים אשר הופקו מפטריית ה-*Heridium* לעכברים עם חולשה חיסונית, על רקע טיפול בציטוכיטין, שיפר משמעותית את משקל הגוף ואינדקס האיברים החיסוניים, שיפר את מצב המיקרוביוטה של המעיים, הגביר חיידקים מייצרי חומצות שומן קצרות שרשרת (SCFA) במעיים²³, הקל על דיכוי חיסוני הנגרם על ידי הטיפול התרופתי והגביר את גורמי הציטוקינים החיסוניים בסרום²⁴.
- חלבון אשר בודד מפטריית ה-*Heridium* הציג פעילויות אימונומודולטוריות ויכולת לשפר את מערכת החיסון. באמצעות חילוף החומרים של המיקרוביוטה במעיים הפעיל שגשוג והתמיינות של תאי T ותפקד כפרה-ביוטי²⁵.
- פטריית ה-*Cordyceps*, על מנייה השונים, נחקרה רבות בעשורים האחרונים בשל הפוטנציאל החיסוני הגלום בה. תמציות *Cordyceps*, ומרכיביה הביו-אקטיביים נמצאו קשורים לייצור ציטוקינים כגון אינטרלוקינים (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12) וגורם נמק גידול $\text{TNF-}\alpha$, גירוי פנוציטוזיס של תאי מערכת החיסון וגירוי תגובה דלקתית באמצעות מסלול חלבון קינאז²⁶.
- שני פוליסכרידים אשר הופקו מפטריית *Poria* נמצאו בעלי פעילות נוגדת חמצון, פעילות נוגדת דכאון משמעותית ופעילות אימונומודולטורית המווסתת ביטוי של גורם נמק גידול $\text{TNF-}\alpha$ דרך מסלול האיתות $\text{NF-}\kappa\text{B}/\text{MAPK}$ ²⁷.
- קורדיספין (3'-דאוקסיאדנזין), מרכיב ביו-אקטיבי עיקרי המופק מפטריית ה-*Cordyceps* הפחית באופן משמעותי ייצור מתווכים פרו-דלקתיים וציטוקינים על ידי עיכוב מפלי איתות MAPK ו-NF- κB ו-TLR4. כמו כן, עיכב משמעותית שחרור גורם נמק גידול $\text{TNF-}\alpha$ ואינטרלוקין-1 β המושרה על ידי ליפופוליסכרידים (LPS) - הפסולת המופקת על ידי חיידקי המעיים²⁸.
- הידרוג'ל אשר הופק מפוליסכארידים β -Glucans בשילוב עם חומצה טאנית הראה יכולת ריפוי ואיחוי פצעים, וויסות ציטוקינים על ידי עיכוב יעיל של ייצור מתווכי דלקת (IL-6, $\text{TNF-}\alpha$), שיפור הביטוי של KI-67 וסמנים הקשורים לאנגיוגנזה.

- 21 Diling C, Xin Y, Chaoqun Z, Jian Y, Xiaocui T, Jun C, Ou S, Yizhen X. Extracts from *Heridium erinaceus* relieve inflammatory bowel disease by regulating immunity and gut microbiota. *Oncotarget*. 2017 Sep 6;8(49):85838-85857. doi: 10.18632/oncotarget.20689. PMID: 29156761; PMCID: PMC5689651.
- 22 Duan Y, Huang J, Sun M, Jiang Y, Wang S, Wang L, Yu N, Peng D, Wang Y, Chen W, Zhang Y. *Poria cocos* polysaccharide improves intestinal barrier function and maintains intestinal homeostasis in mice. *Int J Biol Macromol*. 2023 Sep 30;249:125953. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.125953. Epub 2023 Jul 28. PMID: 37517750.
- 23 (SCFAs) Short-chain fatty acids -
 חומצות שומן קצרות שרשרת - חומצות החשובות לבריאות המעיים מכיון שהן מספקות אנרגיה לחיידקים אנאירוביים, הן בעלות תכונות העשויות לתרום למניעת התרבות יתר של תאים ולמנגנוני האפופטוזה והתמיינות התא. ייתכן שגם משפיעות באופן ישיר על חילוף החומרים, למשל על ידי ויסות משקל, הגוף וסוכרת באמצעות אפיגנטיקה. שוני בשיעור חיידקי מעיים על ידי פירוק של רב-סוכרים עשוי למלא תפקיד מרכזי במניעת סרטן המעי הגס
- 24 Tian B, Liu R, Xu T, Cai M, Mao R, Huang L, Yang K, Zeng X, Peilong S. Modulating effects of *Heridium erinaceus* polysaccharides on the immune response by regulating gut microbiota in cyclophosphamide-treated mice. *J Sci Food Agric*. 2023 Apr;103(6):3050-3064. doi: 10.1002/jsfa.12404. Epub 2023 Jan 18. PMID: 36546454.
- 25 Diling C, Chaoqun Z, Jian Y, Jian L, Jiyan S, Yizhen X, Guoxiao L. Immunomodulatory Activities of a Fungal Protein Extracted from *Heridium erinaceus* through Regulating the Gut Microbiota. *Front Immunol*. 2017 Jun 12;8:666. doi: 10.3389/fimmu.2017.00666. PMID: 28713364; PMCID: PMC5492111.
- 26 Das G, Shin HS, Leyva-Gómez G, Prado-Audelo MLD, Cortes H, Singh YD, Panda MK, Mishra AP, Nigam M, Saklani S, Chatur PK, Martorell M, Cruz-Martins N, Sharma V, Garg N, Sharma R, Patra JK. *Cordyceps* spp.: A Review on Its Immune-Stimulatory and Other Biological Potentials. *Front Pharmacol*. 2021 Feb 8;11:602364. doi: 10.3389/fphar.2020.602364. PMID: 33628175; PMCID: PMC7898063.
- 27 Zhang W, He J, Zheng D, Zhao P, Wang Y, Zhao J, Li P. Immunomodulatory Activity and Its Mechanisms of Two Polysaccharides from *Poria cocos*. *Molecules*. 2023 Dec 20;29(1):50. doi: 10.3390/molecules29010050. PMID: 38202633; PMCID: PMC10780076.
- 28 Choi YH, Kim GY, Lee HH. Anti-inflammatory effects of cordycepin in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages through Toll-like receptor 4-mediated suppression of mitogen-activated protein kinases and NF- κB signaling pathways. *Drug Des Devel Ther*. 2014 Oct 16;8:1941-53. doi: 10.2147/DDDT.S71957. PMID: 25342887; PMCID: PMC4206205

אונות ופריון הגבר

- *Cordyceps* שימשה בהיסטוריה של רפואת הצמחים הסינית המסורתית להפחתת עייפות ולהגברת החשק המיני בקרב אוכלוסיות מבוגרות וכונתה "ויאגרת ההימלאיה" בשל השפעות אלו. מוכרת לטיפול באימפוטנציה מינית על ידי ויסות ושחרור הורמוני מין כמו טסטוסטרון, אסטרוגן ופרוגסטרון²⁹.
- אחד הסיבוכים הנפוצים במחלת הסכרת אצל גברים הינו תפקוד זיקפה לקוי. במחקר פרה קליני על חולדות זכרים מושרי סוכרת, נצפתה השפעה שלילית על התפקוד המיני, זקפת הפין, משקל איברי המין ופרמטרים של זרע עם ירידה מקבילה ברמת הטסטוסטרון. תמצית *Cordyceps* הראתה שיפור משמעותי בהתנהגות הזכרים בחיזור ובחיזור ובהזדווגות, בתפקודי הזקפה ותפקודי האשכים בין היתר על ידי הגדלת תדירות השפיכה ועלייה ברמת הטסטוסטרון³⁰.

משכרת תפקודי ריאה

- COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) היא מחלת ריאות חסימתית כרונית, הבאה לידי ביטוי בהיצרות הדרגתית של דרכי הנשימה. סקירה שיטתית ומטא אנליזה (2019) בחנה את יתרונות נטילת *Cordyceps* (כחלק ממרכיבי פורמולה או כמרכיב בודד) לחולי COPD דרגה 2 ו-3 והדגימה חיזוק תפקודי ריאות, סבילות לפעילות גופנית, שיפור איכות חיים, שיפור תסמינים ובליתם החרפה של המחלה³¹.
- ניסוי קליני רב-מרכזי אקראי, כפול סמיות, מבוקר פלצבו, אשר בוצע בשמונה מרכזים קליניים בסין, בין מאי 2019 לדצמבר 2020, בא להעריך את היעילות והבטיחות של קפסולת *Bailing*, פורמולת צמחים המורכבת בעיקרה מתמצית יבשה של פטריית ה-*Cordyceps* - לטיפול בברונכיטיס כרונית. תוצאות הניסוי הראו שהשימוש בקפסולת *Bailing* הפחית משמעותית את מספר היארעות התקפי הברונכיטיס ושיפר את המופע הסימפטומטי של ההתקפים אצל החולים (בעיקר במונחים של כיוח וצפופי נשימה)³².
- מתן של תמצית *Poria* לאורך זמן הדגימה השפעות אנטי אלרגיות ואנטי אסתמטיות. *Poria* הפחיתה משמעותית את חדירת האאוזינופילים והראתה הפחתה ניכרת של חדירת תאי דלקת מופחתת באזורים פריברונכיאליים ופריברונכיולריים בניתוח היסטולוגי של חתכי רקמת הריאה³³.

היפוגליקמיה

3 *Herichium*, *Cordyceps* ו-*Poria* הראו פעילות היפוגליקמית במחקרים ברפואת הצמחים המודרנית

- במחקר פרה קליני שבוצע על חולדות שקיבלו סטרפטוזוטוקסין להשראת סוכרת, נטילת פוליסכאריד אשר הופק מפטריית ה-*Herichium*, הפחיתה את רמת הגלוקוז בדם בצום, שיפרה את סבילות הגלוקוז, הקלה על תפקודי הכבד ועל חילוף החומרים של השומנים בדם והעלתה פעילות נוגדי חמצון³⁴.
- פטריית ה-*Cordyceps* הוכחה כבעלת השפעות אנטי-סוכרתיות בין היתר באמצעות מרכיבים פעילים בה, ביניהם פוליסכריד, קורדיספין, אדנוזין ויסודות נוספים. קורדיספין, הוכח כמפחית את רמת הגלוקוז בדם ומווסת דיסליפידמיה, מפחית דלקת ומקל על חמצון והדגים יכולת לווסת משמעותית את המיקרופלורה של המעי³⁵.

29 Tuli HS, Sandhu SS, Sharma AK. Pharmacological and therapeutic potential of Cordyceps with special reference to Cordycepin. 3 Biotech. 2014 Feb;4(1):1-12. doi: 10.1007/s13205-013-0121-9. Epub 2013 Feb 19. PMID: 28324458; PMCID: PMC3909570.

30 Pohsa S, Hanchang W, Singpoonga N, Chaiprasart P, Taepavarapruk P. Effects of Cultured Cordyceps militaris on Sexual Performance and Erectile Function in Streptozotocin-Induced Diabetic Male Rats. Biomed Res Int. 2020 Nov 13;2020:4198397. doi: 10.1155/2020/4198397. PMID: 33274209; PMCID: PMC7683110.

31 Yu X, Mao Y, Shergis JL, Coyle ME, Wu L, Chen Y, Zhang AL, Lin L, Xue CC, Xu Y. Effectiveness and Safety of Oral Cordyceps sinensis on Stable COPD of GOLD Stages 2-3: Systematic Review and Meta-Analysis. Evid Based Complement Alternat Med. 2019 Apr 3;2019:4903671. doi: 10.1155/2019/4903671. PMID: 31073318; PMCID: PMC6470429.

32 Shu X, Xu D, Qu Y, Shang X, Qiao K, Feng C, Cui H, Zhao X, Li Y, Peng Y, Li D, Zhang H. Efficacy and safety of Cordyceps sinensis (*Hirsutella sinensis*, Cs-C-Q80) in chronic bronchitis. Front Pharmacol. 2024 Aug 13;15:1428216. doi: 10.3389/fphar.2024.1428216. PMID: 39193337; PMCID: PMC11347402.

33 Chao CL, Wang CJ, Huang HW, Kuo HP, Su MH, Lin HC, Teng CW, Sy LB, Wu WM. Poria cocos Modulates Th1/Th2 Response and Attenuates Airway Inflammation in an Ovalbumin-Sensitized Mouse Allergic Asthma Model. Life (Basel). 2021 Apr 21;11(5):372. doi: 10.3390/life11050372. PMID: 33919400; PMCID: PMC8143325.

34 Wu-Dan Cai, Zhi-Chao Ding, Yao-Yao Wang, Yan Yang, He-Nan Zhang, Jing-Kun Yan, Hypoglycemic benefit and potential mechanism of a polysaccharide from *Herichium erinaceus* in streptozotocin-induced diabetic rats, Process Biochemistry, Volume 88, 2020, Pages 180-188, ISSN 1359-5113 <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2019.09.035>.

35 Liu X, Dun M, Jian T, Sun Y, Wang M, Zhang G, Ling J. Cordyceps militaris extracts and cordycepin ameliorate type 2 diabetes mellitus by modulating the gut microbiota and metabolites. Front Pharmacol. 2023 Mar 9;14:1134429. doi: 10.3389/fphar.2023.1134429. PMID: 36969858; PMCID: PMC10033974

• Poria נמצאה בין הצמחים הנרשמים ביותר לטיפול בסוכרת אשר אושרו על ידי מנהל המזון והתרופות של סין. סקירה שיטתית שבאה לקבוע את היתרון בהוספת פורמולה המכילה את הצמח Poria לטיפול באמצעות תרופות היפוגליקמיות עבור מטופלים חולים בסוכרת טיפ 2 הדגימה יתרונות רבים נוספים והשפעה מיטיבה על ערכי הסוכר בצום FGB, העמסת סוכר 2HPG, המוגלובין מסוכר HbA1C, טריגליצרידים TG, כולסטרול LDL בהשוואה לתרופות היפוגליקמיות בלבד³⁶.

אנטי סרטנית

- קורדיספין אשר הופק מפטריית ה-Cordyceps, הודגם כמעכב פעילות סרטנית. קורדיספין הדגים עיכוב התפשטות תאים, אפופטוזיס (מוות תאי), עיכוב הצטברות תסיות דם והפחתת דלקתיות. בנוסף הראה השפעה אנטי סרטנית על תאי סרטן ריאות מסוג תאים לא קטנים NSCLC³⁷, השפעות אפופטוטיות בתאי סרטן השד, הכבד ולוקמיה והשפעות נוגדות שגשוג גם בסרטן ריאות וגליובלסטומה³⁸.
- קורדיספין הודגם גם כמעכב גרורות של תאים בתאי גידול. במחקר במבחנה הדגים עיכוב הצטברות תסיות דם והפחתה ברמת הפולשנות של תאים סרטניים של מלנומה. השפעות דומות על עיכוב פלישת תאים נצפו גם בתאי סרטן ריאות ותאי סרטן שד³⁹.
- B-גלוקנים, אחד המרכיבים העיקריים בפטריית ה-Hericium, הציגו תכונות אנטי-סרטניות במחקרים פרה-קליניים, כולל עיכוב שגשוג, אינדוקציה של אפופטוזיס וויסות תגובות חיסוניות. מחקרים בשורות תאים של סרטן הערמונית ובמודלים של בעלי חיים הראו תוצאות מבטיחות, β -גלוקנים עיכבו את צמיחת הגידול, וויסתו סמני גידול כגון p53 ואנטיגן ספציפי לערמונית⁴⁰.

הפרעות נפשיות ואינסומניה

- מחקר שנערך במילאנו, איטליה (2019), במרכז להשמנת יתר בבית החולים RCCS Foundation Policlinico, חקר את ההשפעה של מתן תמצית אתנול של התפטיר וגופי הפרי של Hericium על דיכאון, חרדה, אכילה מוגזמת והפרעות שינה בחולים הסובלים מעודף משקל או השמנת יתר הנתונים למשטר תזונה דל קלוריות. למחקר גויסו שבעים ושבעה חולים אשר נטלו במשך שמונה שבועות מיצוי של Hericium. נטילת ה-Hericium שפרה הפרעות מצב רוח בעלות אופי דיכאוני-חרדתי ואת איכות המנוחה הלילית (ביקורת על המחקר היתה מספר יחסית מצומצם של חולים והיעדר קבוצת פלסבו)⁴¹.
- מחקר פרה קליני⁴² הראה שנטילת תמצית Hericium הובילה לעלייה ברמות נויורטרנסמיטורים כגון דופמין, סרוטונין ונוראפינפרין וירידה ברמות אינטרלוקין 6 IL-6 ו TNF- α בהיפוקמפוס של עכברים חסרי ניידות. מחקר זה עלה בקנה אחד עם מחקרים פרה-קליניים וקליניים נוספים אשר הדגו את היכולת של תמציות Hericium לשפר באופן משמעותי הפרעת דיכאון באמצעות מסלולים נויורגניים/נויורטרופיים ואנטי-דלקתיים⁴³.

36 Di YM, Sun L, Lu C, Guo XF, Tang X, Zhang AL, Fan G, Xue CC. Benefits of herbal formulae containing Poria cocos (Fuling) for type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2022 Dec 1;17(12):e0278536. doi: 10.1371/journal.pone.0278536. PMID: 36455062; PMCID: PMC9714931.

37 Jo E, Jang HJ, Shen L, Yang KE, Jang MS, Huh YH, Yoo HS, Park J, Jang IS, Park SJ. Cordyceps militaris Exerts Anticancer Effect on Non-Small Cell Lung Cancer by Inhibiting Hedgehog Signaling via Suppression of TCTN3. Integr Cancer Ther. 2020 Jan-Dec;19:1534735420923756. doi: 10.1177/1534735420923756. PMID: 32456485; PMCID: PMC7265736.

38 Yoon SY, Park SJ, Park YJ. The Anticancer Properties of Cordycepin and Their Underlying Mechanisms. Int J Mol Sci. 2018 Oct 4;19(10):3027. doi: 10.3390/ijms19103027. PMID: 30287757; PMCID: PMC6212910.

39 Yoon SY, Park SJ, Park YJ. The Anticancer Properties of Cordycepin and Their Underlying Mechanisms. Int J Mol Sci. 2018 Oct 4;19(10):3027. doi: 10.3390/ijms19103027. PMID: 30287757; PMCID: PMC6212910.

40 CTrivedi, Rashmi & Upadhyay, Tarun. (2024). Exploring Potential of Medicinal Mushroom derived β -Glucan as a Natural Frontier in Prostate Cancer Treatment. International Journal of Medicinal Mushrooms. 10.1615/IntJMedMushrooms.2024056585.

41 Vigna L, Morelli F, Agnelli GM, Napolitano F, Ratto D, Occhinegro A, Di Iorio C, Savino E, Girometta C, Brandalise F, Rossi P. Hericium erinaceus Improves Mood and Sleep Disorders in Patients Affected by Overweight or Obesity: Could Circulating Pro-BDNF and BDNF Be Potential Biomarkers? Evid Based Complement Alternat Med. 2019 Apr 18;2019:7861297. doi: 10.1155/2019/7861297

42 Chiu CH, Chyau CC, Chen CC, Lee LY, Chen WP, Liu JL, Lin WH, Mong MC. Erinacine A-Enriched Hericium erinaceus Mycelium Produces Antidepressant-Like Effects through Modulating BDNF/PI3K/Akt/GSK-3 β Signaling in Mice. Int J Mol Sci. 2018 Jan 24;19(2):341. doi: 10.3390/ijms19020341. PMID: 29364170; PMCID: PMC5855563.

43 Chong PS, Fung ML, Wong KH, Lim LW. Therapeutic Potential of Hericium erinaceus for Depressive Disorder. Int J Mol Sci. 2019 Dec 25;21(1):163. doi: 10.3390/ijms21010163. PMID: 31881712; PMCID: PMC6982118.

- שילוב שתי הפטריות Cordyceps ו-Poria במחקר פרה-קליני שנערך בטייואן במודל התנהגות דמויית דכאון וחרדה הפגין השפעות אנטי-דיכאוןיות וחרדותיות באמצעות הפחתת דלקת וויסות נירורטנסמיטורים⁴⁴.
- חומצה פאכימית (Pachymic acid), מרכיב ביואקטיבי מרכזי בפטריה Poria, הדגימה שמירה על הומאוסטזיס קוגניטיבי ופיזי והגברת שיתון. יעילותה הודגמה במצבים של ירידה קוגניטיבית, נדודי שינה ודלקת קיבה כרונית, בנוסף למקרים של עייפות וחולשה פיזית.

חיזוק תפקודי בלוטת התריס

במטה-אנליזה של ניסויים מבוקרים אקראיים (2023), הוספת מיצוי של פטריית ה-Cordyceps לטיפולם תרופתיים מודרניים הפחיתה את הנוגדנים של בלוטת התריס ותגובות דלקתיות בקרב משתתפים עם דלקת כרונית של בלוטת התריס Hashimoto's thyroiditis⁴⁵.

מחלות לב וכלי דם

ל-Cordyceps ומרכיביה הביו-אקטיביים, ביניהם אדנוזין וקורדיספין, נמצאו השפעות מניעתיות וטיפוליות על מחלות לב וכלי דם איסכמיות, לרבות יתר לחץ דם, פקקת, טרשת עורקים והפרעות קצב⁴⁶.

הגנה על הכליות

- במחקר פרה קליני, חולדות במצב אי ספיקת כליות כרוני קיבלו קורדיספין למשך שבועה ימים רצופים. תוצאות המחקר הראו שקורדיספין הפחית באופן משמעותי את רמות החנקן והקריאטינין של האוריאיה בדם⁴⁷.
- במחקר אחר הראה קורדיספין יכולת להפחית פגיעה בכליות על רקע התרופה הכימית Cisplatin (כימותרפיה)⁴⁸.
- מחלת כליות כרונית CKD Chronic Kidney Disease מוגדרת כפגיעה שנמשכת יותר משלושה חודשים במבנה או תפקוד הכליות בדרגת חומרה 3 ומעלה CKD. מחקר קליני גייס 98 חולים עם דרגות חומרה של CKD3 או CKD4 וערכי GFR < 60. החולים קיבלו 100 מ"ג Cordyceps ביום בעוד קבוצת הביקורת קיבלה עשב אחר מיובש. לאחר 3 חודשי טיפול, Cordyceps שיפרה את המצב הדלקתי ואת עובי ממברנת הסינון הגלומרולרית של רקמות הכליה. הקבוצה שקיבלה Cordyceps הציגה סמנים נמוכים יותר של EGFR ועיכוב מסלול האיתות TLR4/NF-kB⁴⁹.

שיפור ביצועי ספורט

במחקר אקראי, כפול סמיות, מבוקר פלצבו, צריכה של-2 גרם Cordyceps ביום שיפרה את הביצועים האירוביים של 30 מרתוניסטים חובבנים לאחר 12 שבועות והפחיתה את קצב הלב לאותו מאמץ בעצימות מתונה לאחר 8 שבועות⁵⁰.

המידע המופיע במונוגרף זה נסמך על מחקר מדעי תומך והתנסות קלינית

- 44 Huang HS, Wu HY, Chang WT, Lin YE, Huang YJ, Lu KH, Lu YS, Chen MH, Sheen LY. The Antidepressive and Anxiolytic Effects of Formula Consisted of Poria cocos and Cordyceps militaris Waster Medium Extract in Unpredictable Chronic Mild Stress Animal Model. *Curr Dev Nutr*. 2020 May 29;4(Suppl 2):1212. doi: 10.1093/cdn/nzaa057_028. PMID: PMC7257912.
- 45 JWei M, Ma W, Zhang W, Yin D, Tang Y, Jia W, Jiang Y, Wang C, Gong Y. Efficacy and safety of Ophiocordyceps sinensis in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2023 Oct 3;14:1272124. doi: 10.3389/fphar.2023.1272124. PMID: 37854714; PMID: PMC10579621.
- 46 Li Y, He L, Song H, Bao X, Niu S, Bai J, Ma J, Yuan R, Liu S, Guo J. Cordyceps: Alleviating ischemic cardiovascular and cerebrovascular injury - A comprehensive review. *J Ethnopharmacol*. 2024 Oct 5;332:118321. doi: 10.1016/j.jep.2024.118321. Epub 2024 May 11. PMID: 38735418.
- 47 YHan F, Dou M, Wang Y, Xu C, Li Y, Ding X, Xue W, Zheng J, Tian P, Ding C. Cordycepin protects renal ischemia/reperfusion injury through regulating inflammation, apoptosis, and oxidative stress. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2020 Feb 3;52(2):125-132. doi: 10.1093/abbs/gmz145. PMID: 31951250.
- 48 Tang Z, Chen K, Sun C, Ying X, Li M. Cordycepin inhibits kidney injury by regulating GSK-3 β -mediated Nrf2 activation. *J Biochem Mol Toxicol*. 2024 Jan;38(1):e23600. doi: 10.1002/jbt.23600. Epub 2023 Nov 28. PMID: 38014886.
- 49 Sun T, Dong W, Jiang G, Yang J, Liu J, Zhao L, Ma P. Cordyceps militaris Improves Chronic Kidney Disease by Affecting TLR4/NF-kB Redox Signaling Pathway. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Mar 31;2019:7850863. doi: 10.1155/2019/7850863. Erratum in: *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Nov 24;2020:1981636. doi: 10.1155/2020/1981636. PMID: 31049139; PMID: PMC6462325.
- 50 Savioli, F.P.; Zogaib, P.; Franco, E.; Alves de Salles, F.C.; Giorelli, G.V.; Andreoli, C.V. Effects of cordyceps sinensis supplementation during 12 weeks in amateur marathoners: A randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J. Herb. Med.*, 2022, 34, 100570. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2022.100570>.