

مروری بر اثرات قارچ ری شی (*Ganoderma lucidum*) در بهداشت پوست و درمان بیماری‌های پوستی

شراره رضائیان*

حمیدرضا پوریان‌فر

گروه پژوهشی زیست‌فناوری قارچ‌های صنعتی، پژوهشکده بیوتکنولوژی صنعتی، سازمان جهاد دانشگاهی خراسان رضوی، مشهد، ایران

نویسنده مسئول:

شراره رضائیان

مشهد، پردیس دانشگاه فردوسی، سازمان مرکزی جهاد دانشگاهی خراسان رضوی پست الکترونیک:

sharare.rezaeian@yahoo.com

تعارض منافع: اعلام نشده است.

قارچ ری شی با نام علمی *Ganoderma lucidum* یک قارچ دارویی منحصربه‌فرد است که بیش از ۴ هزار سال قدمت استفاده برای درمان بیماری‌های مختلف در کشورهای آسیایی دارد. امروزه در اکثر نقاط دنیا از این قارچ در درمان‌های مرتبط با طب سنتی استفاده می‌شود. اخیراً در میان فعالیت‌های متنوع زیستی قارچ ری شی، اثرات مثبت آن در بهبود کیفیت پوست و درمان بیماری‌های پوستی مورد توجه محققین قرار گرفته است. پلی‌ساکاریدها و تری‌ترین‌ها در زمره مهم‌ترین متابولیت‌های اثرگذار و اصلی این قارچ هستند که به دلیل عملکرد آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی خود در بحث درمان و بهداشت پوست حائز اهمیت است. این مقاله مروری به جمع‌آوری آخرین دستاوردهای تحقیقاتی بر روی نقش این قارچ در بهداشت و درمان پوست می‌پردازد. تحقیقات متعدد نشان داده است که عصاره‌های قارچ ری شی در مواردی هم‌چون تسریع ترمیم زخم، تسکین عفونت‌های پس از سوختگی و پیشگیری از فلاپ پوست در اثر آسیب ایسکمی (خون‌رسانی مجدد) قابلیت دارد. تأثیر عصاره‌های قارچ ری شی بر جلوگیری و درمان چروکیدگی و تأثیر بر سفید کردن پوست، آن‌ها را به یک ماده طبیعی برای مراقبت از پوست تبدیل کرده است. همچنین مطالعات صورت گرفته بر روی اثرات قارچ ری شی در درمان برخی از بیماری‌های پوستی نظیر آتوپیک (درماتیک و اگزما)، سارکوئیدوز جلدی و کاربرد بالقوه این قارچ در درمان سرطان پوستی در این مقاله مروری بررسی شده‌اند.

کلیدواژه‌ها: قارچ ری شی، گانودرما، پلی‌ساکارید، تری‌ترین، آنتی‌اکسیدان، درمان و بهداشت پوست

دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۰۸/۱۰ پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۰۹/۱۵

پوست و زیبایی؛ زمستان ۱۴۰۱، دوره ۱۳ (۴): ۲۸۴-۲۷۴

مقدمه

کشورهای آسیایی جهت ارتقای سلامت و طول عمر استفاده می‌شده است.

در دهه‌های اخیر، قارچ ری شی به‌طور قابل توجهی به یک هدف جذاب برای محققان علوم زیستی و زیست پزشکی تبدیل شده و به دلیل اثرات دارویی مهم و متنوع خود، در سطح بین‌الملل مورد توجه قرار گرفته است. تحقیقات شیمی غذایی تاکنون وجود حدوداً ۴۰۰ ترکیب زیست‌فعال از گروه‌های پلی‌فنول‌ها، پلی‌ساکاریدها، استروئیدها، تری‌ترپنوئیدها، نوکلئوتیدها، اسیدهای آمینه، مواد معدنی، عناصر

قارچ چتری (کلاهک‌دار) ری شی (که به تسامح و البته غیردقیق در زبان فارسی گانودرما نامیده می‌شود) با نام علمی گانودرما لوسیدوم *Ganoderma lucidum* (Curtis.) P. Karst. و نام‌های انگلیسی ری شی (برخواسته از ژاپن) یا لینگزوی (برخواسته از چین)، یک گونه متعلق به رده *Agaricomycetes* و راسته قارچ‌های حفره‌دار (متخلخل) (*Polyporales*) و از خانواده *Ganodermataceae* است. این قارچ با یک تاریخچه غنی بیش از ۴۰۰۰ ساله به‌عنوان یک دارو در برخی از

عصاره‌های قارچ ری‌شی برای بهبود وضعیت عوارض ایجادشده ناشی از جراحات‌های پوستی مورد استفاده قرار گرفته است. در زیر مهم‌ترین این تحقیقات تشریح شده است.

ترمیم زخم‌های پوستی

ترمیم زخم فرآیندی پیچیده است که ویژگی اصلی آن، تنظیم فرآیند تجمع و رسوب کلاژن است. این فرایند با انعقاد خون و التهاب در محل جراحی شروع می‌شود و به فیبروپلازی (تکثیر فیبروبلاست‌ها) و تشکیل کامل اسکار می‌انجامد^{۴۵}. یکی از شایع‌ترین و شدیدترین عارضه‌های مرتبط با زخم پوستی، زخم پای دیابتی است که از اختلال در روند ترمیم زخم در افراد مبتلا به دیابت ایجاد می‌شود^{۴۶}.

تحقیقات نشان داده است که تجویز درون معدوی پلی‌ساکارید قارچ ری‌شی در دوزهای ۱۰، ۵۰ و ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در موش‌های معمولی مبتلا به دیابت نوع ۱ القایی (دیابت القاشده توسط استرپتوزوتوسین که یک ترکیب گلوکزآمین - نیتروز آورده است و به‌طور اختصاصی اثرات سمی بر سلول‌های بتای لوزالمعده دارد و در نتیجه، از آن به‌عنوان یک مدل حیوانی القای دیابت در تحقیقات استفاده می‌شود) توانست روند بازسازی زخم‌های بسیار ضخیم را به‌طور مؤثری بهبود دهد.

تجویز پلی‌ساکارید قارچ ری‌شی در دوز ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن توانست سرعت بسته‌شدن زخم را در این موش‌ها تا ۶۱ درصد افزایش دهد (در مقایسه با گروه کنترل که ۳۹ درصد است). از طرفی، پلی‌ساکارید قارچ ری‌شی هیچ تأثیری بر قند خون و وزن بدن موش‌های معمولی مبتلا به دیابت القایی نوع ۱ با استرپتوزوتوسین نداشت. تیمار با پلی‌ساکارید قارچ ری‌شی در غلظت‌های ۵۰ و ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، موجب مهار پروتئین‌های درگیر در فسفوریلاسیون از جمله p66Shc شد. توضیح آنکه مولکول p66shc یکی از چند

کمیاب و انواع ویتامین‌ها را در قارچ ری‌شی به اثبات رسانده است. با این وجود، این قارچ خواص درمانی - دارویی خود را مدیون حضور پررنگ پلی‌ساکارید و ترپن‌ها در قسمت‌های مختلف خود است^۱.

اخیراً توجه ویژه‌ای به استفاده از عصاره‌های زیست‌فعال قارچ ری‌شی در طراحی لوازم آرایشی و بهداشتی با هدف فرمولاسیون برای کاربرد موضعی شده است. این امر به دلیل وجود مهارکننده‌های تیروزیناز، سرکوب‌کننده‌های واسطه‌های التهابی و عوامل محافظت‌کننده از نور در این قارچ است. این ترکیبات موجب امکان استفاده از قارچ ری‌شی در کنترل هایپرپیگمانتاسیون و سرکوب بیماری‌های التهابی پوست و جلوگیری از پیری پوست وابسته به نور می‌شود؛ لذا فراتر از ارزش غذایی و دارویی ترکیبات زیست‌فعال موجود در قارچ ری‌شی، پتانسیل بالایی برای استفاده از این قارچ در بحث مراقبت و درمان پوست وجود دارد^۲.

علی‌رغم تحقیقات متعددی که در این ارتباط انجام شده است، جای خالی یک مقاله مروری (چه به زبان فارسی و چه به زبان انگلیسی) برای جمع‌بندی این تحقیقات و ارائه آخرین یافته‌ها احساس می‌شود؛ لذا این مقاله مروری با هدف ارائه یک تصویر جامع ولی واقع‌بینانه و علمی از آخرین دستاوردهای تحقیقاتی در زمینه کاربرد ترکیبات زیست‌فعال قارچ ری‌شی در بهداشت و درمان پوست نگاشته شده است.

اثر درمانی قارچ ری‌شی بر جراحات‌های پوستی

انسجام و یکپارچگی پوست (به‌عنوان بزرگ‌ترین عضو بدن انسان) نقش مهمی در حفظ ایمنی، تشخیص حس‌ها و خودترمیمی دارد. جراحات‌های مختلف پوستی مانند سرمازدگی، سوختگی، عفونت‌ها و جراحی‌ها، می‌توانند این یکپارچگی پوست را از بین ببرند و عملکرد طبیعی آن را تحت‌الشعاع قرار دهند^۳.

پروتئینی است که در فسفوریلاسیون اکسیداتیو نقش دارند. اگرچه فسفوریلاسیون اکسیداتیو یکی از حیاتی‌ترین فرایندهای سلولی است؛ اما خود موجب تولید گونه‌های فعال اکسیژن (اصطلاحاً ROS)، موجب انتشار رادیکال‌های آزاد و تخریب سلولی و پیری زودرس می‌شود. در نتیجه، مهار پروتئین‌های درگیر (از جمله پروتئین p66shc) در فرایند اکسیداتیو میتوکندریایی، موجب توقف انتشار رادیکال‌های آزاد می‌شود.

پلی‌ساکارید قارچ‌ری‌شی هم‌چنین از طریق افزایش فعالیت سوپراکسید دیسموتاز منگن‌زدار و تسریع رگ‌زایی می‌تواند به روند ترمیم زخم دیابتی سرعت بخشد.^۸ تحقیقات هم‌چنین نشان داده که افزودن ۸۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر پلی‌ساکارید این قارچ به محیط کشت حاوی فیروبلاست‌های تمایز نیافته پوست انسان، موجب افزایش زنده‌مانی و مهاجرت این سلول‌ها می‌شود. مشابه با این مطالعه، تحقیق دیگری نشان داد که استفاده از پلی‌ساکارید قارچ‌ری‌شی در دوز ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، موجب تکثیر و فعال‌سازی فیروبلاست‌ها می‌شود و سرعت ترمیم زخم را در موش‌هایی که طی یک سانحه، تمام لایه‌های پوست‌شان از بین رفته بود، به ترتیب تا ۷۰ و ۸۰ درصد افزایش می‌دهد. هم‌چنین نشان داده شده است که پلی‌ساکارید قارچ‌ری‌شی، در روند ترمیم زخم می‌تواند مسیر پیام‌رسانی Wnt-beta-catenin که یک مسیر پیام‌رسان مهم در حفظ هموستازی سلولی نقش دارد را فعال و بیان TGF-β1 (یک مولکول پروتئینی تحت عنوان فاکتور رشد تغییردهنده از خانواده سایتوکاین‌ها) را زیاد کند. در نتیجه، باعث تقویت توان مهاجرت فیروبلاست‌ها و افزایش رسوب کلاژن می‌شود.^۹

بر اساس یک پژوهش هم‌گروهی (Cohort) پیرامون درمان زخم پای دیابتی، نشان داده شد که تزریق پلی‌ساکارید قارچ‌ری‌شی می‌تواند لنگش‌های لحظه‌ای را تسکین دهد و نقصان حواس را کم کند (در مقایسه

با گروه شاهد).^{۱۰} به نظر می‌رسد علاوه بر استفاده مستقیم از عصاره قارچ‌ری‌شی برای ترمیم زخم، می‌توان از ناقلین نانولیپیدی نیز برای حمل ذرات این عصاره به محل زخم استفاده کرد. نتایج تحقیقات نشان داده است که مقدار کل ترمیم زخم در محل روپوست گروه تیمار شده با عصاره قارچ‌ری‌شی همراه با ناقلین نانولیپیدی، ۷/۷۶ برابر بیش‌تر از گروه تیمار شده فقط با عصاره این قارچ بود. تیمار عصاره قارچ‌ری‌شی همراه با ناقلین نانولیپیدی نه تنها میزان نفوذپذیری این عصاره را زیاد می‌کند، بلکه موجب می‌شود زمان ماندگاری آن تا ۳ ماه در دمای اتاق بدون هیچ تغییر رنگ یا ته‌نشست رسوب افزایش یابد. در همین ارتباط، تحقیقات مشابه نشان داد پس از تیمار خرگوش‌های دچار سرمازدگی القایی (به وسیله پماد سولفادیازین زینک) با عصاره قارچ‌ری‌شی و ناقلین نانولیپیدی، میزان ورم گوش آن‌ها تا حدود ۷/۳۲ درصد کم شد و این در حالی است که این میزان در گروه شاهد حدود ۴۱ درصد بود. هم‌چنین درصد نواحی نجات‌یافته تا حدود ۹۰/۱۳ درصد بود که در مقایسه با ۵۴/۵۶ درصد در گروه شاهد قابل توجه بود.^{۱۱-۱۳} بنابراین، کاربرد توأمان عصاره قارچ‌ری‌شی و ناقلین نانولیپیدی می‌تواند راهکار جدیدی برای بهبود ترمیم زخم‌های پوستی باشد.

پیشگیری از عفونت پس از سوختگی

عفونت باکتریایی یکی از مخرب‌ترین عوامل تأثیرگذار بر روند ترمیم زخم‌های ناشی از سوختگی پوست است. از سوی دیگر، مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها در بین باکتری‌ها در حال گسترش است و این خود، یکی از موانع جدی درمان عفونت پس از سوختگی به شمار می‌رود.^{۱۴} مثلاً باکتری گرم منفی سودوموناس آئروژینوزا می‌تواند با صدمه‌زدن به پاسخ‌های ایمنی میزبان و ساخت سدی علیه آنتی‌بیوتیک‌ها، چسبندگی و تهاجم سایر باکتری‌ها را زیاد کند.^{۱۵}

مهاجرت کراتینوسیت‌ها را خیلی بیش‌تر (تا دو روز) از گروه تیمار شده با گاز پنبه‌ای افزایش دهد. غشای ساکاکیتین می‌تواند فعالیت متالو پروتئینازهای ماتریس را برای تجزیه ماتریس خارج سلولی و تسهیل بازسازی این ماتریس در اطراف زخم‌ها کم کند و این‌گونه، موجب ترمیم سریع‌تر زخم شود^{۲۱،۲۲}.

اثر کاهنده عصاره قارچ ری‌شی بر آسیب خون‌رسانی مجدد در فلاپ‌های پوستی

آسیب خون‌رسانی مجدد نوعی آسیب بافتی است که هنگام بازگشت خون به بافت پس از یک دوره ایسکمی یا کمبود اکسیژن ایجاد می‌شود. فقدان دریافت اکسیژن و مواد مغذی از خون در طول دوره ایسکمیک شرایطی را ایجاد می‌کند که در آن ترمیم گردش خون، منجر به التهاب و آسیب اکسیداتیو از طریق القای استرس اکسیداتیو به جای (یا همراه با) بازیابی عملکرد طبیعی می‌شود. این آسیب در رگ‌های ریز ناشی از انتقال فلاپ پوست (شامل انتقال یک تکه بافت زنده از یک قسمت بدن به قسمت دیگر همراه با عروق خونی)، یکی از عوارض اصلی جراحی پلاستیک است که می‌تواند سلامتی آن فلاپ را به خطر اندازد^{۲۳،۲۴}.

نتایج تحقیقات بر روی موش نشان داده است که عصاره پپتید - پلی‌ساکارید قارچ ری‌شی در دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز، توانست آسیب ناشی از خون‌رسانی مجدد را در موش تسکین دهد و در عرض ۷ روز سطح نواحی نکروز شده را تا ۴۰ درصد کم کند (در قیاس با گروه کنترل). عوامل اصلی آسیب خون‌رسانی مجدد، تولید و انتشار رادیکال‌های آزاد اکسیژن، اختلال هموستاز اکسیداسیون - احیای سلولی و آپوپتوز گسترده سلول‌ها هستند. تجویز عصاره پپتید - پلی‌ساکارید قارچ ری‌شی می‌تواند تا حد زیادی از تنش اکسیداتیو جلوگیری کند و میزان آپوپتوز را تا ۲۰ درصد نسبت به مقدار اولیه کم کند. طبق نتایج تحقیقات انجام‌شده، آنزیم تیوردوکسین

طبق پژوهش‌های انجام‌شده، عصاره متانولی به‌دست‌آمده از اسپوره‌های قارچ ری‌شی در غلظت ۲ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر، می‌تواند فعالیت پروتئازی سوش‌های بالینی باکتری سودوموناس آئروژینوزا را از ۲۷ واحد بر میلی‌متر تا ۳ واحد بر میلی‌لیتر کاهش دهد. این سوش‌های بالینی توانایی تولید انبوه بتالاکتاماز را دارند و به چند داروی آنتی‌بیوتیکی مقاوم هستند. هرچند شناخت سازوکار ضدباکتریایی عصاره قارچ ری‌شی مستلزم تحقیقات بیشتری است؛ اما تا همین جا نیز این قارچ، راهکار نویدبخشی برای درمان عفونت ناشی از سودوموناس بدون مصرف بیش از اندازه آنتی‌بیوتیک‌ها ارائه می‌کند^{۱۶}.

استفاده از عصاره قارچ ری‌شی به عنوان جایگزین پوست

جایگزین‌های پوست اساساً ورقه‌ای از سلول‌های کراتینه اتولوگ (از همان گونه) هستند که از اهداکننده، جدا و در محیط کشت تکثیر می‌شوند. تولید ورقه‌های روپوستی با روش‌های قدیمی، زمان‌بر و پرهزینه است و محصول به‌دست‌آمده معمولاً ماندگاری کوتاهی دارد^{۱۷}. پژوهش‌ها نشان داده است که «غشای ساکاکیتین» که از بقایای دورریز بخش هاگدان قارچ گانودرما تسوگا (*Ganoderma tsugae*) (گونه دیگری از جنس گانودرما) تولید شده است، می‌تواند جایگزینی ایده‌آل با زیست‌سازگاری و اثربخشی بالینی عالی برای پوست باشد^{۱۸،۱۹}. از ساکاکیتین برای مدیریت زخم‌های ناشی از عوارض مختلف در خوکیه هندی با موفقیت استفاده شده است و اثربخشی آن، بیش‌تر از سایر مواد مانند نوار پانسمان و بس‌کیتین است^{۲۰}.

در عرصه بالینی از غشای ساکاکیتین برای تسریع بسته‌شدن زخم بیمارانی استفاده شده است که بیش از ۷ ماه از زخم پوستی مزمن رنج برده‌اند^{۲۱}. بررسی‌ها نشان داده است که غشای ساکاکیتین می‌تواند ساخت کلاژن نوع ۱ را در سلول‌های کراتینی تحریک کند بنابراین، غشای ساکاکیتین می‌تواند سرعت تکثیر و

در ادامه، متالوپروتئینازهای ماتریس نیز با تجزیه کلژن نوع ۱ در ماتریس خارج سلولی، موجب آغاز فرآیند چروک‌شدگی پوست می‌شوند^{۲۸،۲۹}.

نتایج یک مطالعه نشان داد که استفاده از عصاره قارچ‌ری‌شی به مقدار ۴۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن موش، برای تیمار فیبروبلاست‌هایی که در معرض ۶۰ میلی‌ژول بر سانتی‌متر مربع اشعه فرابنفش نوع B بودند، موجب افزایش زنده‌مانی آن‌ها شده و از پیری آن‌ها ممانعت به‌عمل می‌آورد. عصاره این قارچ هم‌چنین می‌تواند مسیر پیام‌رسانی MAPK (زنجیره‌ای از پروتئین‌ها در سلول است که سیگنالی را از یک گیرنده در سطح سلول به DNA در هسته سلول منتقل می‌کند) را مهار و بیان MMP-1 (پروتئازهای وابسته به روی که در تخریب پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی نقش دارند) را کم کند و این‌گونه موجب کاهش تخریب و تجزیه ماتریس خارج سلولی در اثر پرتوهای فرابنفش شود^{۳۰،۳۱}.

پژوهشی دیگر بر روی چندین ترکیب به‌دست‌آمده از عصاره تهیه‌شده از هاگدان‌های قارچ گانودرما تسوگا (یکی دیگر از گونه‌های جنس گانودرما غیر از گونه لوسیدوم) انجام شده است. تأثیر یکی از این ترکیبات (مقدار IC50 آن ۱۱۶/۱ میکرومولار بود) در افزایش زنده‌مانی سلول‌های HaCaT (سلول اصلی سازنده روپوست که توان تکثیر بالایی در آزمایشگاه کشت سلولی دارند) که در معرض ۱۵ میلی‌ژول بر سانتی‌متر مربع پرتو فرابنفش نوع B قرار گرفته بودند، ثابت شده است^{۳۲،۳۳}. هم‌چنین تیمار موش‌های صحرایی پیر با دوز ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن از پلی‌ساکارید قارچ‌ری‌شی می‌تواند ضخامت پوست و روپوست را زیاد کرده و در نتیجه می‌تواند ساختار بافت پوست را بهبود دهد. به‌علاوه، تیمار پوست با ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن از پلی‌ساکارید قارچ‌ری‌شی، در مقایسه با ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن روغن ۵ درصدی ویتامین E، می‌تواند ضخامت روپوست را تا

۱- که نقش مهمی در حفظ تعادل اکسیدان - احیا در بسیاری از سلول‌ها دارد، می‌تواند با کاهش تنش اکسیداتیو و مهار فعال‌سازی مسیر کیناز تنظیم‌کننده پیام آپوپتوز - ۱ و پروتئین کیناز فعال‌شده با میتوزن apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK-1) and mitogen-activated protein kinase (MAPK) (pathway)، از فلاپ‌های آزاد پوست محافظت کند^{۲۵}.

بعدها این فرضیه جای خود را به یافته دیگری داد؛ پپتید - پلی‌ساکارید قارچ‌ری‌شی می‌تواند با تسریع انتقال پیام ضدآپوپتوزی و ضداکسیدانی وابسته به تیوردوکسین - ۱، آسیب خون‌رسانی مجدد را در فلاپ پوستی کم کند. مجموع این یافته‌ها نشان می‌دهند که پپتید - پلی‌ساکارید قارچ‌ری‌شی می‌تواند راهکار جدید و بالقوه‌ای برای پیشگیری و درمان عوارض جراحی‌های پلاستیک باشد.

اثر قارچ‌ری‌شی در بهداشت و مراقبت پوست

حفظ و ارتقای بهداشت پوست و مراقبت از آن در برابر عوامل آسیب‌زا مانند پرتوهای ماورای بنفش برای عملکرد طبیعی این عضو ضروری است. در این زمینه نیز عصاره قارچ‌ری‌شی در تحقیقات مربوطه مورد مطالعه بوده است.

اثر درمانی بر چروک‌شدگی پوست ناشی از پرتوهای ماورای بنفش

وقتی پوست در معرض پرتوهای فرابنفش قرار می‌گیرد، رادیکال‌های آزاد اکسیژن به‌صورت تصاعدی تولید می‌شوند. این رادیکال‌های آزاد می‌توانند کینازهای تنظیم‌شده با پیام خارج سلولی extracellular signal-regulated kinases (ERKs) کیناز پایانه آمینی c-Jun N-terminal kinase (JNK) و p38 موجود در مسیر پروتئین کیناز فعال‌شده با میتوزن را برانگیخته کنند در نتیجه، موجب بیان بیش از حد متالوپروتئینازهای ماتریس شوند^{۲۶،۲۷}.

گورخرماهی (Zebrafish)، عملکرد بهتری نسبت به داروی قدیمی کوچیک اسید (۲۰ میلی مولار) در مهار رنگدانه سازی داشت^{۳۹،۴۰}. پژوهش های انجام شده پیرامون اجزای فعال و اصلی گانودرمانون دیول، چشم اندازهای جدیدی برای تهیه ترکیب های سفیدکننده پوست مبتنی بر قارچ ری شی مطرح کرده اند.

در حال حاضر از خاصیت مهارکنندگی تیروزینازی عصاره های قارچ ری شی در صنعت لوازم آرایشی برای ساخت انواع ماسک های صورت استفاده می شود^{۴۱}. ایمنی، دلیل مهمی برای گسترش کاربرد این ماسک ها است و طبق نتایج آزمون پوستی داوطلبان، قارچ ری شی به هیچ وجه برای سلول های فیبروبلاست کشت شده در محیط آزمایشگاه، سمی نبود و هیچ عارضه جانبی ندارد^{۴۲-۴۴}.

اثر قارچ ری شی بر بیماری های التهابی پوست

پوست، اولین سد دفاعی در برابر عفونت است. کراتینوسیت های پوست انسان (به عنوان سلول های اصلی سازنده روپوست)، تمام عناصر التهابی مورد نیاز برای تولید مجموعه ای از پاسخ های محافظتی و حیات بخش بدن را دارند^{۴۵}. تحقیقات نشان داده است عصاره قارچ ری شی با تأثیر بر این عوامل، ممکن است از بیماری های التهابی پوست جلوگیری کرده یا در درمان آن ها کمک نمایند.

اثر درمانی بر التهاب موضعی پوست

درماتیت موضعی، نوعی بیماری پوستی با نشانه های التهابی، خارش، مزمن و عودکننده است^{۴۶}. مطالعات نشان داده است که عصاره قارچ ری شی (قارچی که بر روی بستر کشت متشکل از گیاه درمنه با نام علمی آرتمیسیا کاپیلاریس (*Artemisia capillaris*) تولید شده است)، می تواند میزان تورم گوش موش های معمولی مبتلا به درماتیت موضعی القاشده با ۲،۴ - دی نیتروفلوروبنزن را تا حدود ۴۰ درصد کم کند. این مخلوط هم چنین می تواند موجب کاهش قابل توجه بیان iNOS و eNOS و مهار

۲۰/۶۷ درصد زیاد کند. این یافته ها در مجموع نشان می دهند که پلی ساکراید قارچ ری شی برای ترمیم آسیب شدید اکسیداتیو ناشی از پرتوهای فرابنفش (که ویتامین E توان بازسازی آن را ندارد) مفید است^{۳۴}.

اثر قارچ ری شی بر سفیدکنندگی پوست

ملانوسیت، سلول تولیدکننده رنگدانه در پوست، مو چشم و ماده اصلی و تعیین کننده رنگ پوست، ملانین است. ملانین رنگدانه ای تیره است که از تیروزین و توسط ملانوسیت های روپوست ساخته می شود^{۳۳،۳۴}. تیروزیناز (یک اکسیداز مس دار و چندمنظوره)، آنزیمی مهم برای تنظیم ملانین سازی سلول های ملانوسیت محسوب می شود^{۳۶}. طبق نتایج به دست آمده، گانودرمانون دیول (نوعی عصاره تهیه شده از قارچ ری شی) با کاهش بیان پروتئین وابسته به تیروزیناز - ۱ (tyrosinase-related protein-1 [TRP-1]) پروتئین وابسته به تیروزیناز - ۲ و عامل رونویسی مرتبط با خرد (ریز) چشمی در سلول های ملانوما B16F10 بر تولید ملانین در این سلول ها تأثیر می گذارد در نتیجه، موجب سفیدی پوست می شود.

علاوه بر این، تجویز ۱۰ میکرومولار گانودرمانون دیول می تواند فسفریلاسیون ERK و JNK را زیاد و فسفریلاسیون p38 را سرکوب کند. این یعنی، گانودرمانون دیول احتمالاً با تنظیم مسیرهای پیام رسانی MAPK می تواند جلوی ملانین سازی را بگیرد^{۳۷،۳۸}. تحقیقات نشان داده است که ۲ میکرومول بر میلی لیتر از عصاره گونه دیگری از گانودرما موسوم به گانودرما فورموزانوم (*Ganoderma formosanum*) موجب افزایش فعالیت مهارکنندگی تیروزیناز (مقدار IC50 آن ۱۱۸/۲۶±۱۳/۳۴ قسمت در میلیون - PPM - بود) در سلول های ملانوما B16F10 شد.

گانودرما فورموزانوم در غلظت ۴۰۰ PPM با کاهش تقریباً ۵۰ درصدی تشکیل ملانین در جنین های

انسان) با ۳ میلی‌گرم/میلی‌لیتر عصاره متانولی گانودرما تسوگا به مدت ۷۲ ساعت می‌تواند تکثیر ۹۰ درصد این سلول‌ها را مهار کند.

عصاره متانولی گانودرما تسوگا موجب مهار مسیر پیام‌رسانی PI3K/Akt/mTOR و کاهش بیان عامل رشد اندوتلیوم عروقی می‌شود که به سرکوب رگ‌زایی و رشد سلول‌های A-431 می‌انجامد^{۵۱}. براساس پژوهش‌های انجام‌شده، پلی‌ساکارید قارچ‌ری‌شی (۴ میکروگرم/میلی‌لیتر) نیز بسته به دوز مصرفی و زمان مصرف موجب سرکوب تکثیر سلول‌های کارسینومای پوست موش (CH72) و تحریک آپوپتوز این سلول‌ها می‌شود^{۵۲}. یکی از ترکیب‌های موجود در عصاره تری‌ترپنی قارچ‌ری‌شی به‌نام ۲۰ — هیدروکسی‌لوسیدینیک اسید (۸۵ نانومول به مدت ۲۰ هفته) می‌تواند تشکیل ۵۵/۵۶ درصد پاپیلوم‌های پوست موش‌های معمولی مبتلا به کارسینومای مرحله دوم را به تأخیر اندازد و کارسینوم‌زایی در پوست این موش‌ها را مهار کند^{۵۳}. به‌علاوه، می‌توان از همین نوع عصاره متانولی قارچ‌ری‌شی در کنار شیمی‌درمانی و درمان‌های هدف‌مند نیز برای از بین بردن سرطان استفاده کرد.

نتیجه می‌گیریم متابولیت‌های زیست فعال قارچ‌ری‌شی، افق‌های جدیدی برای ساخت داروهای جدید پوستی در اختیار می‌گذارد. حضور مولکول‌های زیستی مختلف در این قارچ، به‌ویژه فنول‌ها، پلی‌ساکاریدها و تری‌ترپن‌ها، اهمیت این قارچ را در تحقیقات مرتبط با بهداشت و درمان پوست پررنگ کرده است. البته هنوز جای خالی مطالعات برای شناخت مکانیسم عمل این ترکیبات احساس می‌شود و ازسویی باید ثبات، نفوذ پوست، اثربخشی و فراهمی زیستی موضعی این ترکیبات بررسی شود. در انتها باید اشاره کرد که مطالعات حیوانی و بالینی بیشتری برای تأیید اثر بخشی ترکیبات به‌دست‌آمده از قارچ‌ری‌شی در حوزه بهداشت و درمان پوست ضروری است.

بیان mRNA آنزیم‌های متالوپروتئیناز ماتریس - ۲، متالوپروتئیناز ماتریس - ۷، متالوپروتئیناز ماتریس - ۹، متالوپروتئیناز ماتریس - ۱۲، متالوپروتئیناز ماتریس - ۱۴ و متالوپروتئیناز ماتریس - ۱۹ شود در نتیجه، با این کار می‌تواند پاسخ التهابی فعال در گوش موش‌ها را کم‌تر کند^{۴۷}. به‌علاوه، از دمنوش قارچ‌ری‌شی (۳۰ گرم روزانه به مدت ۸ هفته) نیز برای تسکین بیماران مبتلا به سندرم اگزما (نوعی بیماری خودایمنی التهاب پوست) استفاده می‌شود (شناسه: NCT02533635 در سایت ClinicalTrials.gov)^{۴۸}.

اثر درمانی بر سارکوئیدوز پوستی

سارکوئیدوز نوعی بیماری منتشره در اندام‌های مختلف است که با بافت‌مردگی گرانولوماهای بخش‌های مخاطی شناخته می‌شود^{۴۸}. نشانه‌های آن شامل پلاک‌ها، فوران ماکوپاپولارها، ورود غیرمستقیم اسکارهای کهنه و لوپوس پرنیو هستند؛ سارکوئیدوز زیرپوستی، شایع‌ترین نوع سارکوئیدهای پوستی به‌شمار می‌روند. در گزارشی موردی، مردی ۴۴ ساله به مدت ۴ سال از سارکوئیدوز حلقوی روی پوست سرش رنج می‌برد. با توجه به تأثیر قارچ‌ری‌شی در تنظیم سیستم ایمنی، جلوگیری از رگ‌زایی و سمیت سلولی، استفاده از این قارچ در سوپ شیر بز توسط این شخص به مدت ۳ روز موجب ناپدید شدن نسبی ضایعه‌های مختلف ناشی از پلاک‌ها شد. این گزارش به‌عنوان یک طرح مؤثر و اولیه برای درمان چنین ضایعه‌های پوستی توانست کاربرد جدید پلی‌ساکارید قارچ‌ری‌شی در مدیریت سارکوئیدوز پوستی را تأیید کند^{۴۹}.

اثر قارچ‌ری‌شی بر کارسینومای پوستی

کارسینومای پوستی، گروهی از بدخیمی‌های رایج در بین مردم هندی و اروپا است. سرطان‌های پوست را می‌توان به دو دسته سرطان پوست غیرملانوسیتی و ملانوسیت‌های بدخیم تقسیم کرد^{۵۰}. تیمار سلول‌های A-431 (نمونه‌ای از سلول‌های کارسینومای روپوست

References

1. Ahmad R, Riaz M, Khan A, et al. Ganoderma lucidum (Reishi) an edible mushroom; A comprehensive and critical review of its nutritional, cosmeceutical, mycochemical, pharmacological, clinical, and toxicological properties. *Phytother Res* 2021; 35: 6030-062.
2. Taofiq O, Heleno SA, Calhelha RC, et al. The potential of Ganoderma lucidum extracts as bioactive ingredients in topical formulations, beyond its nutritional benefits. *Food Chem Toxicol* 2017; 108: 139-47.
3. Webb R. Skin integrity and infection prevention: Ideas to action. *J Wound Care* 2019; 28: S3.
4. Kiya K, Kubo T. Neurovascular interactions in skin wound healing. *Neurochem Int* 2019; 125: 144-50.
5. Song Y, Wu C, Zhang X, et al. A short peptide potentially promotes the healing of skin wound. *Biosci Rep* 2019; 39: 1734.
6. Shu X, Shu S, Tang S, et al. Efficiency of stem cell based therapy in the treatment of diabetic foot ulcer: a meta-analysis. *Endocr J* 2018; 65: 403-13.
7. Jeffcoate WJ, Vileikyte L, Boyko EJ, et al. Current challenges and opportunities in the prevention and management of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 2018; 41: 645-52.
8. Tie L, Yang HQ, An Y, et al. Ganoderma lucidum polysaccharide accelerates refractory wound healing by inhibition of mitochondrial oxidative stress in type 1 diabetes. *Cell Physiol Biochem* 2012; 29: 583-94.
9. Hu F, Yan Y, Wang CW, et al. Article effect and mechanism of Ganoderma lucidum polysaccharides on human fibroblasts and skin wound healing in mice. *Chin J Integr Med* 2019; 25: 203-9.
10. Li S, Wu H. Clinical effect of Ganadoma lucidum on diabetic foot. *J Hainan Med Univ* 2011; 17: 1333-334.
11. Kim HS, Sun X, Lee JH, et al. Advanced drug delivery systems and artificial skin grafts for skin wound healing. *Adv Drug Deliv Rev* 2019; 146: 209-39.
12. Czajkowska-Kosnik A, Szekalska M, Winnicka K. Nanostructured lipid carriers: A potential use for skin drug delivery systems. *Pharmacol Rep* 2019; 71: 156-66.
13. Shinde UA, Parmar SJ, Easwaran S. Metronidazole-loaded nanostructured lipid carriers to improve skin deposition and retention in the treatment of rosacea. *Drug Dev Ind Pharm* 2019; 45: 1039-051.
14. Cepas V, Lopez Y, Munoz E, et al. Relationship between biofilm formation and antimicrobial resistance in gram-negative Bacteria. *Microb Drug Resist* 2019; 25: 72-9.
15. Saleh MM, Abbas HA, Askoura MM. Repositioning secnidazole as a novel virulence factors attenuating agent in Pseudomonas aeruginosa. *Microb Pathog* 2019; 127: 31-8.
16. El Zawawy NA, Ali SS. Anti-proteolytic activity of Ganoderma lucidum methanol extract against Pseudomonas aeruginosa. *J Infect Dev Ctries* 2016; 10: 1020-24.
17. Sun BK, Siplrashvili Z, Khavari PA. Advances in skin grafting and treatment of cutaneous wounds. *Science* 2014; 346: 941-45.
18. Su CH, Sun CS, Juan SW, et al. Fungal mycelia as the source of chitin and polysaccharides and their applications as skin substitutes. *Biomater* 1997; 18: 1169-174.
19. Hung WS, Fang CL, Su CH, et al. Cytotoxicity and immunogenicity of sacchachitin and its mechanism of action on skin wound healing. *J Biomed Mater Res* 2001; 56: 93-100.

20. Smith WC, Friedman MA, Goldsmith TH. Retinoids in the lateral eye of *Limulus*: evidence for a retinal photoisomerase. *Vis Neurosci* 1992; 8: 329–36.
21. Hung WS, Lai WF, Leu B, et al. Effect of sacchachitin on keratinocyte proliferation and the expressions of type I collagen and tissue-transglutaminase during skin wound healing. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2004; 70: 122–29.
22. Chuang CM, Wang HE, Chang CH, et al. Sacchachitin, a novel chitin-polysaccharide conjugate macromolecule presents in *Ganoderma lucidum*: Purification, composition, and properties. *Pharm Biol* 2013; 51: 84–95.
23. Wang WZ, Baynosa RC, Zamboni WA. Update on ischemia-reperfusion injury for the plastic surgeon: 2011. *Plast Reconstr Surg* 2011; 128: 685e–92e.
24. Widgerow AD. Ischemia-reperfusion injury: influencing the microcirculatory and cellular environment. *Ann Plast Surg* 2014; 72: 253–60.
25. Ren H, Meng X, Yin J, et al. *Ganoderma lucidum* polysaccharide peptide attenuates skin flap ischemia-reperfusion injury in a Thioredoxin-dependent manner. *Plast Reconstr Surg* 2018; 142: 23e–33e.
26. Poon F, Kang S, Chien AL. Mechanisms and treatments of photoaging. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2015; 31: 65–74.
27. Weihermann AC, Lorencini M, Brohem CA, et al. Elastin structure and its involvement in skin photoageing. *Int J Cosmet Sci* 2017; 39: 241–47.
28. Bora NS, Mazumder B, Mandal S, et al. Amelioration of UV radiation-induced photoaging by a combinational sunscreen formulation via aversion of oxidative collagen degradation and promotion of TGF-beta-Smad-mediated collagen production. *Eur J Pharm Sci* 2019; 127: 261–75.
29. Lee KS, Shin S, Cho E, et al. nc886, a non-coding RNA, inhibits UVB-induced MMP-9 and COX-2 expression via the PKR pathway in human keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2019; 512: 647–52.
30. Zeng Q, Zhou F, Lei L, et al. *Ganoderma lucidum* polysaccharides protect fibroblasts against UVB-induced photoaging. *Mol Med Rep* 2017; 15: 111–16.
31. Lin KW, Chen YT, Yang SC, et al. Xanthine oxidase inhibitory lanostanoids from *ganoderma tsugae*. *Fitoterapia* 2013; 89: 231–38.
32. Ko HH, Hung CF, Wang JP, et al. Antiinflammatory triterpenoids and steroids from *ganoderma lucidum* and *G. tsugae*. *Photochem* 2008; 69: 234–39.
33. Xie Y, Liao W. *Ganoderma* polysaccharides and H₂O₂-induced keratinocytes oxidative stress. *Zhongguo Pi Fu Xing Bing Xue Zha Zhi* 2006; 20: 77–9.
34. Li X, Li J. *Ganoderma lucidum* polysaccharide prevents oxidation and skin aging. *Chin J Tissue Eng Res* 2013; 17: 7272–277.
35. Sanchez E, Kupfer E, Goedbloed DJ, et al. Morphological and transcriptomic analyses reveal three discrete primary stages of postembryonic development in the common fire salamander, *salamandra salamandra*. *J Exp Zool B Mol Dev Evol* 2018; 330: 96–108.
36. Pillaiyar T, Manickam M, Namasivayam V. Skin whitening agents: Medicinal chemistry perspective of tyrosinase inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2017; 32: 403–25.
37. Chien CC, Tsai ML, Chen CC, et al. Effects on tyrosinase activity by the extracts of *ganoderma lucidum* and related mushrooms. *Mycopathologia* 2008; 166: 117–20.
38. Hsu KD, Cheng KC. From nutraceutical to clinical trial: Frontiers in *ganoderma* development. *Appl Microbiol Biotechnol* 2018; 102: 9037–051.

39. Hsu KD, Chen HJ, Wang CS, et al. Extract of *Ganoderma formosanum* mycelium as a highly potent tyrosinase inhibitor. *Sci Rep* 2016; 6: 1-9.
40. Hsu KD, Chan YH, Chen HJ, et al. Tyrosinase-based TLC autography for anti-melanogenic drug screening. *Sci Rep* 2018; 8: 1-10.
41. Sommer M, Courtney RJ. Differential rates of processing and transport of herpes simplex virus type 1 glycoproteins gB and gC. *J Virol* 1991; 65: 520-25.
42. Lin JY, Chen ML, Chiang BL, et al. *Ganoderma tsugae* supplementation alleviates bronchoalveolar inflammation in an airway sensitization and challenge mouse model. *Int Immunopharmacol* 2006; 6: 241-51.
43. Pi CC, Wang HY, Lu CY, et al. *Ganoderma formosanum* polysaccharides attenuate Th2 inflammation and airway hyperresponsiveness in a murine model of allergic asthma. *Springerplus* 2014; 3: 1-11.
44. Taofiq O, Rodrigues F, Barros L, et al. Mushroom ethanolic extracts as cosmeceuticals ingredients: safety and ex vivo skin permeation studies. *Food Chem Toxicol* 2019; 127: 228-36.
45. Welsch K, Holstein J, Laurence A, et al. Targeting JAK/STAT signalling in inflammatory skin diseases with small molecule inhibitors. *Eur J Immunol* 2017; 47: 1096-107.
46. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet* 2016; 387: 1109-122.
47. Son HU, Lee S, Heo JC, et al. The solid-state fermentation of *artemisia capillaris* leaves with *ganoderma lucidum* enhances the anti-inflammatory effects in a model of atopic dermatitis. *Int J Mol Med* 2017; 39: 1233-241.
48. Llanos O, Hamzeh N. Sarcoidosis. *Med Clin North Am* 2019; 103: 527-34.
49. Saylam Kurtipek G, Ataseven A, Kurtipek E, et al. Resolution of cutaneous sarcoidosis following topical application of *ganoderma lucidum* (reishi mushroom). *Dermatol Ther* 2016; 6: 105-9.
50. Zapata Laguado MI, Lizarazo Hurtado DV, Bonilla Gomez CE. Neurofibromatosis type1 - association with breast Cancer, basal cell carcinoma of the skin, and low-grade peripheral nerve sheath sarcoma: case report and literature review. *Case Rep Oncol* 2019; 12: 228-34.
51. Hsu SC, Ou CC, Chuang TC, et al. *Ganoderma tsugae* extract inhibits expression of epidermal growth factor receptor and angiogenesis in human epidermoid carcinoma cells: in vitro and in vivo. *Cancer Lett* 2009; 281: 108-16.
52. Gu YH, Belury MA. Selective induction of apoptosis in murine skin carcinoma cells (CH72) by an ethanol extract of *lentinula edodes*. *Cancer Lett* 2005; 220: 21-8.
53. Akihisa T, Nakamura Y, Tagata M, et al. Anti-inflammatory and anti-tumor-promoting effects of triterpene acids and sterols from the fungus *ganoderma lucidum*. *Chem Biodivers* 2007; 4: 224-31.

A review of the effects of Reishi mushroom (*Ganoderma lucidum*) on skin health and diseases

Sharareh Rezaeian*
Hamidreza Pourianfar

Department of Industrial Fungi
Biotechnology Research, Industrial
Biotechnology Research Institute,
Academic Center for Education, Culture
and Research (ACECR), Khorasan Razavi
Branch, Mashhad, Iran

Received: Nov 01, 2022
Accepted: Dec 06, 2022
Pages: 274-284

Corresponding Author:
Sharareh Rezaeian

ACECR, Khorasan Razavi Branch,
Ferdowsi University Campus, Mashhad,
Iran
Email: sharare.rezaeian@yhao.com

Conflict of interest: None to declare

Reishi mushroom (*Ganoderma lucidum*) is a unique medicinal mushroom that has been used for the treatment of various diseases in Asian countries for more than 4 thousand years. Today, this mushroom is also used in treatments related to traditional medicine. In addition to its diverse biological properties, its positive effects in improving the quality of the skin and treating skin diseases have attracted the attention of researchers. Polysaccharides and triterpenes are among the most important and effective metabolites of this mushroom, which are important in skin treatment and health due to their antioxidant and anti-inflammatory functions. This review summarizes the latest research achievements on the role of this mushroom in skin health and treatment. A number of studies have shown that the extracts of Reishi mushroom can accelerate wound healing, relieve post-burn infections, and prevent skin flaps due to ischemia (re-perfusion) damage. The effect of Reishi mushroom extracts on the prevention and treatment of wrinkles and the effect on skin whitening has made them a natural ingredient for skin care. Also, studies conducted on the effects of Reishi mushroom in the treatment of some skin diseases such as atopic dermatitis (eczema), cutaneous sarcoidosis, and the potential use of this mushroom in the treatment of skin cancer have been discussed.

Keywords: reishi mushroom, ganoderma, polysaccharide, triterpene, antioxidant, skin health and treatment

