



مروری بر تأثیرات قارچ ری شی علیه بیماری پوکی استخوان: مرور نظام‌مند

رضوان رمضان نژاد: مربی، گروه زیست فناوری قارچ‌های صنعتی، سازمان جهاد دانشگاهی خراسان رضوی، مشهد، ایران
 شراره رضائیان: استادیار، گروه زیست فناوری قارچ‌های صنعتی، سازمان جهاد دانشگاهی خراسان رضوی، مشهد، ایران (* نویسنده مسئول)
 Sharareh.rezaeian@gmail.com
 ساناز شاد: مربی، گروه زیست فناوری قارچ‌های صنعتی، سازمان جهاد دانشگاهی خراسان رضوی، مشهد، ایران

چکیده

کلیدواژه‌ها

گانودرما لوسیدوم،
 ریشی،
 پوکی استخوان،
 گانودریک اسید،
 استئوکلاست

زمینه و هدف: پوکی استخوان یکی از رایج‌ترین مشکلات اسکلتی که با کاهش تراکم استخوان‌ها و در نتیجه شکستگی‌های ناشی از ضعیف شدن آن‌ها همراه است. قارچ ری شی (Reishi Mushroom) به دلیل وجود ترکیبات زیست فعال با عملکردهای دارویی و درمانی بالقوه یکی از درمان‌های مکمل ارزشمند ایمن، ارزان و بدون عوارض جانبی طولانی مدت برای پوکی استخوان است بنابراین، این مطالعه با هدف بررسی اثرات ترکیبات مختلف قارچ ری شی بر بیماری پوکی استخوان و عوارض ناشی از آن انجام شده است.

روش کار: به منظور بررسی نقش قارچ ری شی علیه بیماری پوکی استخوان، مقالات مرتبط با موضوع تحقیق و نمایه شده در پایگاه‌های اطلاعاتی پاب مد، اسکوپوس، گوگل اسکولار، پایگاه اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی و مگ ایران در محدوده سال ۱۹۸۹ تا ۲۰۲۳ جست و جو شد. بر این اساس تعداد ۲۵۷ مقاله انتخاب شدند که از این میان تعداد ۲۰۰ مقاله به دلیل مرتبط نبودن و یا تکراری بودن حذف شدند و در نهایت ۵۶ مقاله جهت انجام این مطالعه انتخاب و استفاده شدند.

یافته‌ها: نتایج بر اساس مطالعه ۵۶ مقاله به صورت نظام مند انجام شد. بر این اساس، سه مکانیسم درمانی برای پوکی استخوان وجود دارد که شامل مهار بازجذب استخوان توسط استئوکلاست‌ها، جلوگیری از مهار گیرنده‌های استروژنی و نیز افزایش میزان جذب مواد مغذی استخوان مانند کلسیم است. تحقیقات اثر مثبت ترپنوئیدهای گانودریک اسید F و DM، مروترپنوئید گانومایسین I، پروتئین لینگوی A، پلی‌ساکاریدها، پری بیوتیک‌ها و محصولات تخمیری موجود در قارچ ری شی را علیه پوکی استخوان تایید کرده است. این ترکیبات از طریق مسیر RANKL/RANK و یا انتقال پیام به عناصر پایین دست از تمایز و تشکیل استئوکلاست‌ها جلوگیری می‌کنند، همچنین، با داشتن عملکردهای شبه استروژنی و اتصال به گیرنده این هورمون بازجذب استخوان را مهار و نیز با تنظیم هموستازی کلسیم کاهش این عنصر در استخوان را متوقف می‌کنند.

نتیجه گیری: به طور کلی، ترکیبات زیست فعال مختلف قارچ ری شی می‌توانند از طریق هر سه سازوکار مربوط به بهبود بیماری پوکی استخوان شامل کاهش بازجذب استخوان، مهار گیرنده‌های استروژنی و افزایش جذب مواد مغذی استخوان اعمال اثر کنند. اگرچه، با وجود نقش مثبت قارچ ری شی در بهبود بیماری پوکی استخوان، تحقیقات بالینی و مکانیسم اثر ترکیبات زیست فعال در این زمینه محدود است و نیاز به تحقیقات بیشتری دارد.

تعارض منافع: گزارش نشده است.
منبع حمایت کننده: حامی مالی ندارد.

شیوه استناد به این مقاله:

Ramezannejad R, Rezaeian S, Shad S. A Review on the Effects of Reishi Mushroom Against Osteoporosis: A Systematic Review. Razi J Med Sci. 2025(7 Jun);32.46.

Copyright: ©2024 The Author(s); Published by Iran University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the CC BY-NC-SA 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.en>).

*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با 4.0 CC BY-NC-SA صورت گرفته است.



Review

A Review on the Effects of Reishi Mushroom Against Osteoporosis: A Systematic Review

Sajad Izadi: Department of Psychology and Educational Sciences, Faculty of Psychology and Educational Sciences, Shiraz University, Shiraz, Iran

Masoud Hosseinchari: Associate Professor, Department of Psychology, Faculty of Literature and Humanities, Shahid Bahonar University, Kerman, Iran (* Corresponding Author) hchari@shirazu.ac.ir

Masoud Fazilat pour: Associate Professor of Cognitive Psychology, Faculty of Educational Sciences and Psychology, Shiraz University, Shiraz, Iran

Mahboobe Fooladchang: Associate Professor, Department of Educational Psychology, Faculty of Educational Sciences and Psychology, Shiraz University, Shiraz, Iran

Farideh Yousefi: Associate Professor, Department of Educational Psychology, Faculty of Educational Sciences and Psychology, Shiraz University, Shiraz, Iran

Abstract

Background & Aims: Osteoporosis is a skeletal disease that is characterized by a decrease in bone density and as a result weakening of the bone and an increase in its susceptibility to fractures (Ayer et al., 2023). Based on the mechanism of bone metabolism, the clinical treatment against osteoporosis are divided into 3 categories: treatments against bone tissue resorption; anabolic treatment and drugs that synthesis mineral compounds in bones (Lorentzon, 2019). Currently, the most widely used anti-osteoporosis drugs are anti-resorptive drugs such as bisphosphonates and anti-nuclear factor kappa-beta-activating ligand (RANKL) antibodies, and two new anabolic drugs called triparatide (recombinant human parathyroid hormone) and romosuzumab (monoclonal sclerostin antibody) (Satio et al., 2023; Che et al., 2023). Due to the side effects of taking high and long-term doses, it has created problems for people suffering from this disease. The title of complementary/alternative treatments is a safe, cheap and more accessible strategy to deal with osteoporosis (Khosla and Shane, 2026; Swallah et al, 2023) and bone differentiation have been the focus of research (Khosla and Shane, 2026; Swallah et al, 2023; GE. 2016). One of the most important mushrooms effective in the treatment of osteoporosis is *Ganoderma lucidum* (Curtis) P. Karst (commonly known as Reishi) is a species of medicinal mushrooms belonging to the Agaricomycetes class, the Polyporales order, and the Ganodermataceae family (Rezaeian and Pourianfar, editor). This mushroom contains 400 bioactive compounds from the group of polyphenols, polysaccharides, steroids, triterpenoids, nucleotides, amino acids, minerals, rare elements, and various vitamins in the fruit, mycelium, and spores, which are effective in curing osteoporosis through Various things, including binding to estrogen receptors, inhibiting the function of osteoclasts, increasing the content of important minerals in the blood for bone health, helping bone fracture repair processes, etc., have been widely studied. Although, despite the identification of the therapeutic benefits of this mushroom for osteoporosis, there are very few review reports through which this information can be obtained in a coherent and organized manner. This is despite the fact that the existence of such reports can provide a more accurate and targeted perspective to other researchers. Hence, this review article is intended to make this necessary.

Methods: Method of conducting this study is a systematic review. For this purpose, various research sources were used to answer the question of whether the effective compounds in *Ganoderma lucidum* mushroom (Reishi) are effective in improving osteoporosis. To find relevant research sources, the key words *Ganoderma lucidum*, Reishi, Lingzhi 8, Ganoderic acid, Polysaccharide, Osteoporosis and Osteoclast were used. Research sources were searched from several international and domestic reliable databases including PubMed, Scopus, Science direct and Google Scholar, SID and Magiran in the period from 1989 to 2023. Based on this, 257 articles were selected, among them 200 articles were removed due to not being relevant or repetitive, and finally 56 articles were selected and used for this study.

Results: The results were based on a systematic study of 56 articles. The effective bioactive compounds of bearded mushroom against osteoporosis include ganoderic acid DM and F,

Keywords

Ganoderma Lucidum,
Reishi,
Osteoporosis,
Ganoderic Acid,
Osteoclast

Received: 01/03/2025

Published: 07/06/2025

ganomycin I, Lingzhi protein 8, polysaccharides and prebiotics. Ganoderic acid DM was extracted from the fruit, mycelium and spores of the bearded mushroom and research has shown that it has an inhibitory activity in the differentiation of osteoclasts and also inhibits the expression of the specific proteolytic protein of dendritic cells and reduces deformation. They are used to connect to osteoclasts By reducing the number of osteoclasts, reducing the formation of the active ring of osteoclasts and reducing bone resorption without affecting the viability of cells, ganomycin I was able to inhibit the differentiation induced by osteoclasts by RANKL. Lingzhi 8 is a protein that is able to promote the ability of osteogenesis, and it also protects the bone by suppressing the proliferation of macrophages leading to inhibition of acute and chronic inflammations that damage bones. Also, this protein prevents osteoclast cells and leads to bone resorption. Prebiotics in beard mushroom tend to increase osteoblastic activity. As a result, mushrooms such as Reishi, which are rich in beta-glucan, may have beneficial effects on bone physiology by changes in intestinal microbiota or SCFA production Various bioactive compounds extracted from the bearded mushroom can act through all three mechanisms related to the improvement of osteoporosis, including reducing bone resorption, inhibiting estrogen receptors, and increasing the absorption of bone nutrients. To suppress the formation of osteoclasts, the beard fungus directly affects the precursors of these cells. Also, it has been found that Lingzhi 8 protein purified from the bearded mushroom may suppress the ability and migration of osteoclasts and thus reduce bone resorption. Treat osteoporosis by binding to estrogen receptors or by increasing the content of important minerals in the blood for bone health, such as calcium, iron, and phosphorus, and increase the healing rate of osteoporosis. Ethanol extract of beard mushroom has a high ability to increase the absorption of calcium in the blood and improve osteoporosis.

Conclusion: In summary, this review article showed that various bioactive compounds obtained from Reishi, *G. lucidum* have remarkable anti-osteoporosis properties. In general, it be conclude that various bioactive compounds extracted from the Reishi mushroom can exert their effect through all three mechanisms related to the improvement of osteoporosis, including reducing bone resorption, inhibiting estrogen receptors and increasing the absorption of bone nutrients. Do It seems that there have been more studies on some compounds extracted from this mushroom such as triterpenoids ganoderic acid and Lingzhi-8 protein than other compounds, especially polysaccharides. This is despite the fact that the bearded mushroom is an important source of polysaccharide compounds such as beta-glucans, for which many medicinal and therapeutic properties have been confirmed.

Also, most of the studies have only used the ethanolic extract of this mushroom and less have been devoted to the complete isolation of its unique compounds. If the purity of these compounds improves the effectiveness of the mushroom in a more effective way. The lack of accurate identification of many molecular mechanisms through which the bioactive compounds of the bearded mushroom affect the bone and also the small number of clinical scale studies in this field. The field is one of the other research gaps in this field. It is hoped that in the future there will be a broader perspective for natural treatments for osteoporosis.

Conflicts of interest: None

Funding: None

Cite this article as:

Ramezannejad R, Rezaeian S, Shad S. A Review on the Effects of Reishi Mushroom Against Osteoporosis: A Systematic Review. *Razi J Med Sci.* 2025(7 Jun);32.46.

Copyright: ©2024 The Author(s); Published by Iran University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the CC BY-NC-SA 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.en>).

***This work is published under CC BY-NC-SA 4.0 licence.**

مقدمه

پوکی استخوان، یک بیماری اسکلتی است که با کاهش تراکم و در نتیجه ضعیف شدن استخوان و افزایش حساسیت آن به شکستگی‌ها شناخته می‌شود (۱). در حقیقت، پوکی استخوان بیماری خاموشی است که تقریباً ۲۰۰ میلیون نفر از مردم جهان را درگیر کرده و مسئول ۸/۹ میلیون شکستگی استخوان سالانه در سراسر دنیا است (۲). یک مطالعه فراتحلیلی اخیر نشان می‌دهد که شیوع پوکی استخوان در جهان بسیار بالا است (متوسط شیوع ۱۸/۳ درصد است). هزینه‌های سالانه حاصل از پوکی استخوان در بین افراد ۶۵ سال به بالا آن‌هم فقط در ایالات متحده ۶/۱ میلیارد دلار برآورد شده است (۳). شیوع پوکی استخوان به ویژه در آفریقا و اروپا بسیار بیشتر و قابل توجه‌تر است (۳). در ایران متأسفانه آمار از متوسط جهانی وضعیت بدتری را نشان می‌دهد، به‌طوریکه شیوع پوکی استخوان در زنان یائسه ایرانی ۳۳/۷ درصد برآورد شده است. این در حالیست که شیوع پوکی استخوان در کشورهای عربی همجوار بسیار کمتر از ایران است، مثلاً در قطر ۱۲/۳ درصد، در بحرین ۲۷/۱ درصد و در لبنان ۱۱ درصد (۴). گزارش شده است، شکستگی‌های ناشی از پوکی استخوان، مخرب‌ترین پیامد این بیماری هستند و هزینه‌های درمانی بسیار سنگین، ابتلا و مرگ و میر بالایی را به دنیا تحمیل می‌کنند (۴).

براساس سازوکار متابولیسم استخوان‌ها، راهکارهای بالینی مقابله با پوکی استخوان به ۳ دسته تقسیم می‌شوند: درمان‌هایی علیه بازجذب بافت استخوان؛ درمان آنابولیسمی و داروهای سازنده ترکیب‌های معدنی در استخوان (۴). در حال حاضر، پرمصرف‌ترین داروهای ضد پوکی استخوان، داروهای ضد جذب مانند بیس فسفونات‌ها (الندرونات، ریزدرونات، زولدرونات و ایباندرونات) و آنتی‌بادی‌های لیگاند فعال کننده فاکتور هسته‌ای کاپای بتا (RANKL) و اخیراً، دو داروی آنابولیک جدید به نام‌های تری پاراتید (هورمون پاراتیروئید نو ترکیب انسانی) و روموسوزوماب (آنتی‌بادی مونوکلونال اسکلوستین)، هستند (۵ و ۶). که به دلیل عوارض جانبی مصرف دوزهای بالا و طولانی مدت مشکلاتی را برای مبتلایان به این بیماری ایجاد کرده است. برای بهبود این مشکلات، استفاده از منابع

طبیعی مانند گیاهان و قارچ‌های مختلفی به‌عنوان درمان‌های مکمل/ جایگزین یک استراتژی ایمن، ارزان و قابل دسترسی بیشتر جهت مقابله با پوکی استخوان است (۷، ۸ و ۹). یکی از مهمترین ماشروم‌های موثر در درمان پوکی استخوان قارچ کلاهک‌دار گانودرما لوسیدوم (ری‌شی) متعلق به رده آگرومیست‌ها و راسته پلی‌پورال‌ها و از خانواده گانودرماناسه است (۱۰). این قارچ حاوی ۴۰۰ ترکیب زیست فعال از گروه پلی فنول‌ها، پلی ساکاریدها، استروئیدها، تری‌ترپنوئیدها، نوکلئوتیدها، اسیدهای آمینه، مواد معدنی، عناصر کمیاب و انواع ویتامین‌ها را در میوه، میسلیم و اسپور است که اثربخشی آنها در بهبود بیماری پوکی استخوان از طرق مختلفی از جمله اتصال به گیرنده‌های استروژن، مهار عملکرد استئوکلاست‌ها، افزایش محتوای مواد معدنی مهم در خون برای سلامتی استخوان، کمک به فرآیندهای ترمیم شکستگی استخوان و غیره به‌طور گسترده‌ای مطالعه شده است (۱۱). اگرچه، با وجود شناسایی فواید درمانی این قارچ برای بیماری پوکی استخوان، گزارش مروری که بتوان به‌واسطه آن این اطلاعات را به‌صورت منسجم و سازمان یافته دریافت کرد، بسیار اندک است. این در حالی است که وجود چنین گزارشاتی می‌تواند چشم‌انداز دقیق‌تر و هدفمندتری را در اختیار دیگر محققین قرار دهد. از این رو، این مقاله مروری بر آن است که این امر لازم را میسر کند.

روش کار

مطالعه حاضر، یک مطالعه مروری نظام مند است که به مرور مقالات چاپ شده در ایران و جهان می‌پردازد. برای جست و جوی مقالات به این صورت عمل شد که تمام مقالات مروری و علمی پژوهشی که در رابطه با اثر ترکیبات موثره مختلف قارچ گانودرما بر پوکی استخوان بودند، صرف نظر از زمان و زبان چاپ آنها مورد بررسی قرار گرفتند. برای یافتن منابع پژوهشی مربوطه از کلمات کلیدی گانودرما لوسیدوم، ری‌شی، لینگزوی ۸، گانودریک اسید، پلی ساکارید، پوکی استخوان و استئوکلاست استفاده شد. منابع پژوهشی از چندین پایگاه معتبر بین‌المللی و داخلی شامل PubMed، Scopus، Science direct و Google

یافته‌ها

۱- نقش ترکیبات زیست فعال قارچ ری شی

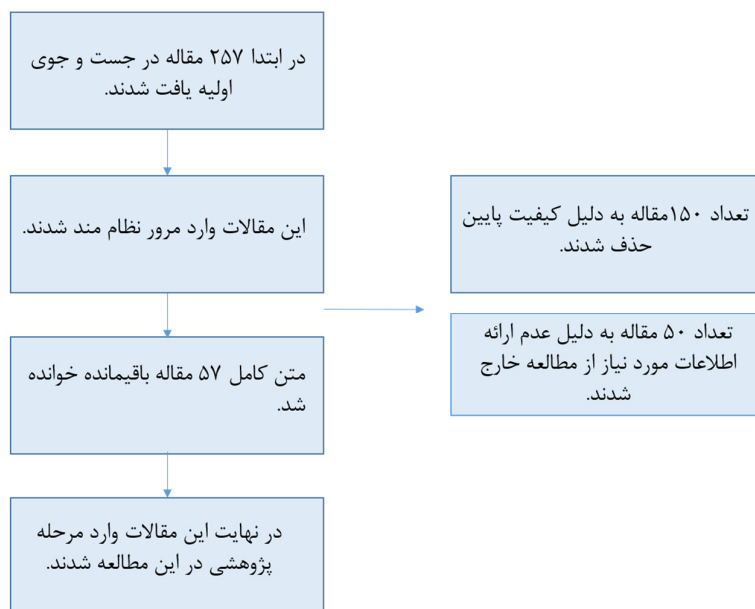
علیه پوکی استخوان

۱-۱- گانودریک اسید F و DM

گانودریک اسید یکی از مشتقات تراسییکلیک تری‌ترین لانسترول جدا شده از قارچ ری شی است که اثرات ضد التهابی و ضد تومور (۱۲)، حفاظت از آسیب‌های عصبی-شناختی (۱۳)، ضد دیابت (۱۴)، تنظیم‌کنندگی سیستم ایمنی (۱۵)، ضد کووید ۱۹ (۱۶) و غیره برای آن گزارش شده است. برای اولین بار گانودریک اسید A و B از قارچ ری شی (۱۷) جداسازی شد و بعد از آن انواع دیگر این ترکیب از میوه، میسلوم و اسپور قارچ ری شی و دیگر گونه‌های مرتبط شناسایی و استخراج شدند (۱۸-۲۳).

افزایش تحلیل استخوانی استئوکلاستیک نقش اساسی در بیماری‌زایی بسیاری از بیماری‌های استخوانی دارد و مهارکننده‌های استئوکلاست پرکاربردترین درمان برای این بیماری‌ها هستند. گانودریک اسید DM، جزء اصلی گانودرما لوسیدوم به دلیل اثرات دارویی آن مانند فعالیت‌های ضد آندروژن و ضد تکثیر شناخته شده است. در یک مطالعه، اثرات مهار

Magiran و SID, Scholar در بازه زمانی ۱۹۸۹ تا ۲۰۲۳ جستجو شدند. معیار اصلی انتخاب مقالات مختلف جهت انجام این پژوهش عناوینی بود که به تاثیر قارچ گانودرما بر درمان پوکی استخوان دلالت داشت. در ابتدا چکیده تمام مقالات مطالعه شد تا به این ترتیب مقالات غیر مرتبط رد و مقالات مرتبط با موضوع انتخاب شوند. سپس با خواندن متن کامل آنها و بر اساس معیارهای ورود و خروج، برخی از این مقالات حذف و مابقی جهت انجام مطالعه انتخاب شدند. معیارهای ورود شامل نمونه مورد بررسی، تکراری نبودن نتایج مقالات در مقایسه با یکدیگر و مطالعه بر روی ترکیبات مختلف قارچ گانودرما بود. معیارهای خروج نیز شامل عدم گزارش نتایج لازم و کافی برای انجام این مطالعه و یا استفاده از دیگر قارچها به غیر از گانودرما بود. بر این اساس تعداد ۲۵۷ مقاله انتخاب شدند که از این میان تعداد ۲۰۰ مقاله به دلیل مرتبط نبودن و یا تکراری بودن حذف شدند و در نهایت ۵۶ مقاله جهت انجام این مطالعه انتخاب و استفاده شدند (شکل ۱).



شکل ۱- فلوجارت مراحل ورود مطالعات مختلف به مرور نظام مند

ویژه بیان c-Fos و فاکتور هسته ای سلول های T فعال را سرکوب می کند. این سرکوب منجر به مهار بیان پروتئین گذرنده اختصاصی سلول دندریک (DC STAMP) می شود و همجوشی استئوکلاست ها را کاهش می دهد (۲۶).

مشخص شده است که تمام انواع گانودریک اسید تمایز استئوکلاست ها را سرکوب نمی کنند. گانودریک اسید D، گانودریک اسید G و گانودریک اسید I (دارای گروه هیدروکسیل روی کربن شماره ۷) تمایز استئوکلاست ها را مهار نمی کنند. در مقابل، گانودریک اسید F و گانودریک اسید DM (دارای گروه کربونیل روی کربن شماره ۷)، عملکرد نام برده را دارند. علی رغم وجود گروه های عاملی مختلف در R3، R4، R5 و R7، گانودریک اسید F و گانودریک اسید DM دارای IC₅₀ مشابهی برای تمایز یابی استئوکلاست ها بودند. این نتایج نشان داد که گانودریک اسیدها باید برای داشتن اثر مهارکنندگی در تمایز یابی استئوکلاست ها حتماً روی کربن ۷ خود گروه کربونیل داشته باشند. همین روند، برای تأثیر گانودریک اسیدها در مسمومیت سلول های استئوکلاستی نیز وجود داشت (۲۴).

۲-۱- گانوماپسین I

گانوماپسین I یک مروتروپنئوید است که برای اولین بار از قارچ ری ششی در ویتنام به عنوان یک مهارکننده پروتاز ضد ای وی (HIV) جداسازی شد (۲۷) و (۲۸). از نظر ساختاری این ترکیب یک هیدروکوئینون پرنیل دار شده با یک نیمه گاما بوتیل لاکتون در زنجیره جانبی خود است. اگرچه، نقش و مکانیسم عمل آن بروی استئوکلاستوژنز هنوز ناشناخته است، یک مطالعه تأیید کرد که گانوماپسین I (۳، ۱۰، ۳۰ میکرومولار؛ بسته به دوز مصرفی) با کاهش تعداد استئوکلاست ها، کاهش تشکیل حلقه فعال استئوکلاست ها و کاهش بازجذب استخوان بدون اثر گذاشتن بر قدرت زندهمانی سلول ها توانست تمایز القا شده استئوکلاست ها توسط RANKL را مهار کند. گانوماپسین I در سطح مولکولی، فسفریلاسیون القایی کیناز تنظیم شونده با پیام خارج سلولی (ERK)، کیناز n-ترمینال فاکتور رونویسی c-jun (JNK) و پروتئین

گانودریک اسید DM و آنالوگ آن (متیل گانودریک اسید DM و ۷-اکسو متیل گانودریک اسید Z) بر روی استئوکلاستوژنز با استفاده از سلول RAW264 در شرایط آزمایشگاهی بررسی شد. نتایج نشان داد که متیل گانودریک اسید DM در ۱۲/۵ غلظت میکرومولار استئوکلاستوژنز را به طور کامل و با سمیت سلولی کمتر از ۳۰٪ متوقف کرد. از سوی دیگر، گانودریک اسید DM استئوکلاستوژنز را در غلظت بالاتر ۵۰ میکرومولار به طور کامل متوقف کرد، اما ۷-اکسو متیل گانودریک اسید Z در غلظت ۱۰۰ میکرومولار نتوانست سبب کاهش یا توقف استئوکلاستوژنز شود. این نتایج حاکی از آن است که گروه کربونیل در C-3 اساساً برای فعالیت بازدارنده استئوکلاستوژنز انتخابی است و متیل استرها در C-26 باید نقش مهمی در افزایش فعالیت مهاري استئوکلاستوژنز آن داشته باشند (۲۴).

نتایج یک مطالعه نشان می دهد که عصاره های اتانولی گانودرما لوسیدوم اثر محافظت از استخوان را، بدون اثر قابل توجهی بر رحم، در موش های صحرایی OVX دارد. ترکیب فعال، گانودریک اسید DM، به ویژه بیان c-Fos و NFATc1 را سرکوب می کند. این سرکوب بیان DC-STAMP را تنظیم می کند و همجوشی استئوکلاست ها را کاهش می دهد (۲۵).

اثرات پیشگیرانه عصاره اتانولی گانودرما لوسیدوم علیه کاهش تراکم استخوان ناشی از برداشتن تخمدان (OVX) در موش های صحرایی ماده ۱۱ هفته ای (Sprague Dawley (SD)) مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که موش های OVX تحت درمان با گانودرما لوسیدوم، تراکم استخوان بهبود یافته را در مقایسه با موش های OVX شاهد نشان دادند. همچنین این مطالعه، اثرات گانودرما لوسیدوم بر تمایز استئوکلاست ها را با استفاده از سلول های مغز استخوان و RAW 264 مطالعه کرده است. مهار تمایز، در پاسخ به فعال کننده گیرنده لیگاند RANKL (NF-kB) و فاکتور نکروز تومور α (TNF- α)، توسط عصاره اتانولی میوه گانودرما لوسیدوم (۳/۰ درصد) و گانودریک اسید DM (۳/۰ درصد) که به عنوان یکی از ترکیبات فعال جدا شده بود، مشاهده شد. گانودریک اسید DM به

محافظتی این نانوپروتئین از استخوان است. برای بررسی بیش‌تر توانایی استخوان‌سازی لینگز ۸ نوترکیب، این پروتئین تنظیم‌کننده ایمنی به‌دست‌آمده از قارچ ری‌شی در یک مخمر به نام پیشیا پاستوریس کلون و بیان شد تا اثر آن برای درمان موش‌های صحرایی مبتلابه پوکی استخوان ناشی‌از گلوکوکورتیکوئیدها بررسی شد. نتایج نشان داد که موش‌های صحرایی تیمارشده با تزریق درون‌صفافی دوزهای مختلف لینگز ۸ نوترکیب (۲۸، ۵۶، ۱۱۲ میکروگرم/کیلوگرم) می‌توانند با برقراری دوباره تعادل بین بازجذب و تشکیل استخوان، از طریق تنظیم مسیر OPG/RANKL/RANK، از ساختار تراکولار استخوان آسیب‌دیده محافظت کنند و جلوی اختلال‌های متابولیسمی استخوان ایجاد شده در اثر گلوکوکورتیکوئید را بگیرند (۳۳ و ۳۴). یک مطالعه دیگر، اثر لینگز ۸ را علیه سلول‌های استئوکلاست و بازجذب استخوان به‌ترتیب در شرایط این ویترو و این ویوو نشان داد. در این ویترو، فعال‌کننده رسپتور فاکتور هسته‌ای لیگاند کاپا- بنای سلول‌های RAW-264.7 را جهت تمایز سلول‌های استئوکلاست القا کرد. سپس، سلول‌ها با دوزهای متفاوت لینگز ۸ به‌مدت ۷ روز تیمار شدند تا میزان تفاوت در تمایز استئوکلاست، آپوپتوز و بیان ژن مورد بررسی قرار گیرد (۳۵). علاوه‌بر این، رتینوئیک اسید جهت بررسی تغییرات نمو استخوان به موش‌های صحرایی ماده به‌مدت ۱۴ روز داده شد. سپس دوزهای متفاوت لینگز ۸ جهت بررسی تغییرات تراکم استخوان تجویز شدند. نتایج نشان داد که لینگز ۸ مسیر انتقال پیام فعال‌کننده رسپتور هسته‌ای کاپا - بی (RANK) - رسپتور فاکتور نکروز کننده تومور همراه با فاکتور ۶ (TRAF6) - کیناز N ترمینال C JUN (JNK) را تنظیم و به این ترتیب تمایز استئوکلاست را مهار و آپوپتوز را القا کرد. در واقع، لینگز ۸ به سلول‌های RAW-264.7 وارد شده و در سیتوپلاسم و به‌میزان کمتری در هسته تجمع یافت. این تجمع سبب معکوس شدن روند کاهش توده استخوانی و بهبود فعالیت ALP در موش‌های صحرایی

کیناز فعال شونده با میتوزن p38 (MAPK p38) توسط RANKL و هم‌چنین بیان c-Fos و سلول‌های T فعال شونده با فاکتور هسته‌ای ۱ (NFATc1) را مهار کرد. شواهد نشان می‌دهند که گانومایسین I می‌تواند با سرکوب مسیره‌های پیام‌رسانی MAPKs و NFATc1 به‌کمک RANKL، جلوی تشکیل استئوکلاست‌ها را بگیرد (۲۹).

۳-۱- پروتئین لینگز ۸ (LZ-8)

لینگز ۸ یک پروتئین تعدیل‌کننده سیستم ایمنی با وزن مولکولی پائین و مقاوم به دما، اسید و خشکی است (۳۰). نتایج یک مطالعه نشان داده است که لینگز ۸ تخلیص شده از عصاره میسلیومی قارچ گانودرما لوسیدوم دارای فعالیت میتوزنی برای تنظیم سیستم ایمنی در محیط این ویترو و این ویوو است (۳۱). طبق یافته‌ها، تیمار با لینگز ۸ نوترکیب (۱ میکروگرم/ میلی‌لیتر)، از طریق مسیر پیام‌رسانی وابسته به CD45 و القای وابسته به CD18 اینترلوکین ۲ موجب تمایز سلول‌های T CD4(+) انسان و موش به سلول‌های T تنظیمی FOXP3(+) شد (۳۰). در یک مطالعه به ۱۲ خرگوش سفید نیوزیلندی نر (۱۸ تا ۲۴ هفته، ۳/۳ تا ۳/۸ کیلوگرم) ایمپلنت‌های نرمال سالین ۰/۱ میلی‌گرم، پروتئین مورفوژنیک استخوان (rhBMP) ۲۰/۱ میلی‌گرم، و لینگز ۸/۱ میلی‌گرم تزریق شد. هر کدام از این سه ماده با یک ماده یکنواخت مبتنی بر پلی‌اورتان زیست‌تخریب پذیر به‌نام نازوپور مخلوط شدند. پلی‌اورتان مصنوعی نازوپور برای حمل کپسول (به قطر و ارتفاع ۴ میلی‌متر) لینگز ۸ (۰/۱ میلی‌گرم) به داخل استخوان بینی خرگوش‌های نر نیوزیلندی تهیه شد. نتایج نشان داد که ایمپلنت‌های ساخته‌شده از لینگز ۸ می‌تواند با تحریک ساخت حجم استخوانی جدید در ناحیه سینوس‌های خرگوش، توانایی استخوان‌زایی را ارتقا دهد (۳۲). همچنین تحقیقات نشان داده است که عصاره نانوپروتئینی قارچ ری‌شی می‌تواند تکثیر ماکروفازها را به‌شدت سرکوب کند. بنابراین می‌توان آن را عامل بالقوه‌ای برای مهار التهاب‌های حاد و مزمن آسیب‌رسان به‌شمار آورد. این یافته، مبنایی برای اثرات

دچار پوکی استخوان شد (۳۶).

اثربخشی لینگز ۸ نوترکیب (8-tLZ) بر استئوکلاست در شرایط آزمایشگاهی و تحلیل استخوان در شرایط این ویوو بررسی شد. فعال کننده گیرنده لیگاند کلا- B-فاکتور هسته‌ای، سلول‌های RAW 264.7 را برای تمایز به سلول‌های استئوکلاست در شرایط آزمایشگاهی القا می‌کند. سلول‌ها به مدت ۷ روز در معرض دوزهای مختلف لینگز ۸ قرار گرفتند تا تفاوت‌های تمایز استئوکلاست، سرعت آپتوز و بیان ژن اندازه‌گیری شود. علاوه بر این، رتینوئیک اسید به مدت ۱۴ روز به موش‌های ماده برای ایجاد تغییرات استئوپنی تجویز شد. دوزهای مختلف لینگز ۸ به‌طور همزمان به موش‌های تحت درمان با اسید رتینوئیک برای مشاهده تغییرات تراکم معدنی استخوان، پارامترهای بیوشیمیایی و نسبت وزن اندام تجویز شد. نتایج نشان داد که لینگز ۸ فعال کننده گیرنده فاکتور هسته‌ای (RANK) را تنظیم می‌کند. فاکتور نکروز تومور مرتبط با گیرنده فاکتور ۶ (TRAF6)، مسیر سیگنال دهی C-Jun N-ترمینال کیناز (JNK) که توسط آن لینگز ۸ تمایز استئوکلاستیک را مهار می‌کند و آپتوز استئوکلاست را افزایش می‌دهد. مشاهده شد که لینگز ۸ وارد سلول‌های RAW264.7 شده و به تدریج در سیتوپلاسم انباشته می‌شود. تجویز لینگز ۸ از دست دادن توده استخوانی را معکوس کرد و فعالیت ALP را در موش‌های مبتلا به پوکی استخوان بهبود بخشید. درمان‌های لینگز ۸ با دوز پایین تا بالا، اثرات سمی کمی بر اندام‌های موش نشان داد و به نظر نمی‌رسد بر سلامت کلی آنها تأثیر بگذارد. همه داده‌ها نشان می‌دهند که لینگز ۸ ممکن است علیه پوکی استخوان عمل کند (۳۶).

۴-۱- پلی ساکاریدها

پلی ساکاریدها ترکیبات زیست فعال مهم دیگری هستند که از قارچ‌ری‌شی استحصال می‌شوند و دارای اثرات فارماکولوژیک متنوعی است (۳۴). نتایج یک تحقیق نشان داد که محلول پلی ساکاریدی (۱، ۵، ۱۰ گرم/کیلوگرم) قارچ‌ری‌شی وارسته قرمز در کشور

تاجیکستان که برای تزریق زیرجلدی تهیه شده بود، از توده استخوانی موش‌های صحرایی پس از جراحی تخمدان برداری محافظت کرد (۹). با این حال، اندازه و تراکم استخوانی براساس مقیاس‌های ذهنی ارزیابی شدند و داده‌ها برای تأیید اثر این محلول در پیشگیری و درمان پوکی استخوان کافی نبودند. بنابراین، بررسی بیش‌تر این موضوع باید با روش اختصاصی‌تری انجام شود.

۵-۱- پری بیوتیک‌ها

بدن انسان زیستگاه طبیعی تعداد زیادی از میکروارگانیسم‌ها از جمله باکتری‌ها، یوکاریوت‌ها، آرکی‌ها و ویروس‌ها است که به‌طور گسترده به‌عنوان «میکروبیوتای روده» شناخته می‌شوند (۳۵). در حالی که ترکیب میکروبیوتای روده یک انسان منحصر به فرد است، معمولاً در طول زندگی بزرگسالی نسبتاً ثابت می‌ماند و ممکن است توسط عوامل مختلفی تغییر کند. فیلاهای غالب شناسایی شده در میکروبیوتای روده، فیرمیکوت‌ها و باکترئیدیت‌ها هستند و پروتئوباکتری‌ها و اکتینوباکتری‌ها در نسبت‌های جزئی وجود دارند (۳۶). داده‌های تحقیقاتی نقش میکروبیوتای روده و چندین متابولیت آن مانند اسیدهای چرب کوتاه زنجیر (SCFAs) را در حفظ سلامت استخوان نشان داده است. بنابراین دستکاری میکروبیوتای روده، به‌عنوان مثال توسط پری بیوتیک‌ها، ممکن است یک هدف معقول در مبارزه با بیماری‌های تخریب استخوان ارائه دهد. پری بیوتیک‌ها در قارچ‌ری‌شی و قارچ پلوروتوس استراتوس وجود دارد. در آزمایشی عصاره‌ی قارچ‌ری‌شی بر اساس میکروبیوتای روده و تجزیه و تحلیل SCFA، اثرات مثبتی داشتند. هر دو قارچ سطوح RANKL کمتری را در مقایسه با گروه کنترل نشان دادند، در حالی که عصاره آنها تمایل به افزایش فعالیت استئوبلاستی داشت. در نتیجه قارچ‌هایی مانند ری‌شی که سرشار از بتاگلوکان هستند، ممکن است با تغییرات در میکروبیوتای روده و یا تولید SCFA، اثرات مفیدی بر فیزیولوژی استخوان داشته باشند (۳۷). دستکاری میکروبیوتای روده، به‌عنوان مثال، توسط

می‌شود که بر اساس وزن خشک، از حدود ۵۰ درصد کربوهیدرات، ۲۵ درصد پروتئین و ۱۵ درصد لیپید تشکیل شده است (۳۹). با این حال، مقدار زیادی از اوکارا که تولید می‌شود، مشکل دفع قابل توجهی را ایجاد می‌کند. رطوبت بالا در اوکارا، آن را مستعد فساد می‌کند و بیشتر آن به‌عنوان زباله ریخته و سوزانده می‌شود. به منظور دستیابی به یک اقتصاد دایره‌ای، استفاده‌های جایگزین و ارزش افزوده از اوکارا در سراسر جهان مورد بررسی قرار گرفته است. اوکارا هنوز هم دارای بسیاری از مواد مغذی، مواد معدنی و فیتوکمیکال‌ها است که چنین استفاده‌هایی را ممکن می‌سازد. بر اساس وزن خشک، اوکارا از حدود ۵۰ درصد کربوهیدرات، ۲۵ درصد پروتئین و ۱۵ درصد لیپید تشکیل شده است و بستر مناسبی برای تبدیل زیستی است. یک مطالعه نشان داد که اوکارای تخمیر شده با قارچ ری‌شی (GLFO) و شیتاکه (LEFO) دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی و همچنین ضد پوکی استخوان است. به طوری که هر دوی این محصولات سبب افزایش حجم استخوانهای تراپکولار می‌شود. انجام شد. نتایج مربوط به GLFO نسبت به LEFO برتر بود. نتایج نشان می‌دهد که محصولات اوکارا برای درمان پوکی استخوان پس از یائسگی در انسان موثر است و استفاده از قارچ ری‌شی ارزش غذایی اوکارا را به میزان زیادی افزایش می‌دهد. در یک مطالعه، ۸۰ موش ماده OVX با وزن ۲۶ تا ۳۰ کیلوگرم که درمان LEFO (۰/۵) و یا ۱ گرم بر کیلوگرم) یا GLFO (۰/۵) و یا ۱ گرم بر کیلوگرم) را به مدت ۴ هفته دریافت کردند، اثرات ضد پوکی استخوان در آنها مشاهده شد. نتایج نشان داد که تخمیر حالت جامد به‌طور قابل توجهی فعالیت آنتی‌اکسیدانی و ترکیب زیست فعال را بهبود می‌بخشد. علاوه بر این، GLFO و LEFO حجم استخوان تراپکولار را افزایش دادند، اگرچه تنها گروه تحت درمان با GLFO جداسازی تراپکولار را در مقایسه با گروه کنترل بهبود قابل توجهی نشان دادند. نتایج مربوط به GLFO نسبت به نتایج LEFO برتر بود. نتایج نشان می‌دهد که محصولات اوکارا برای درمان پوکی استخوان پس از یائسگی در انسان موثر

پری بیوتیک‌ها، ممکن است یک هدف قابل قبول در مبارزه با بیماری‌های تخریب‌کننده استخوان باشد یک مطالعه با هدف (الف) بررسی پتانسیل پری بیوتیکی قارچ‌های گانودرما لوسیدوم و پلوروتوس استراتوس در زنان سالم و استئوپنیک و (ب) بررسی تأثیر محصولات تخمیر قارچ بر استئوبلاست‌های انسان انجام شد. پودرهای قارچ لیوفیلیزه شده *G. lucidum* LGAM 9720 و *P. ostreatus* IK 1123 (۲ درصد وزنی/حجمی) و عصاره آب گرم آنها (۱ درصد وزنی/حجمی) در مدل کشت دسته‌ای استاتیک ۲۴ ساعته با استفاده از تلقیح مدفوعی تخمیر شدند. تجزیه و تحلیل میکروبیوتای روده (qPCR) و اندازه‌گیری اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه (SCFAs) در طول تخمیر انجام شد و شاخص‌های پری بیوتیک ۲۴ ساعت محاسبه شد. ارزیابی اثرات محصولات تخمیر بر پارامترهای متابولیسم استخوان (OPG: osteoprotegerin؛ RANKL: فعال‌کننده گیرنده لیگاند فاکتور هسته‌ای کاپا B) در کشت‌های استئوبلاست نیز انجام شد. داده‌ها نشان داد که منشا تلقیح میکروبیوتای روده نقش عمده‌ای در زنده ماندن استئوبلاست‌ها دارد. تیمار با قارچ‌های گانودرما لوسیدوم و پلوروتوس استراتوس اثرات مثبتی بر اساس میکروبیوتای روده و تجزیه و تحلیل SCFA داشتند. هر دو قارچ سطوح RANKL کمتری را در مقایسه با گروه کنترل نشان دادند، در حالی که عصاره آنها تمایل به افزایش فعالیت استئوبلاستی داشت. در نتیجه، قارچ‌هایی که سرشار از بتاگلوکان هستند ممکن است با تغییرات در میکروبیوتای روده و/یا تولید SCFA اثرات مفیدی بر روی فیزیولوژی استخوان داشته باشند (۳۷).

۶-۱- محصولات تخمیری قارچ ری شی

شیر سویا و کشک سویا (همچنین به‌عنوان توفو نیز شناخته می‌شود) هزاران سال است که به‌طور گسترده در کشورهای آسیایی به‌عنوان یک مکمل غذایی کم هزینه استفاده می‌شود. (۳۸). اوکارا بقایایی است که پس از تولید محصولات سویا باقی می‌ماند. به‌ازای هر کیلوگرم توفو، تقریباً ۱/۲ کیلوگرم اوکارای تازه تولید

یائسه منجر به افزایش تعداد و فعالیت استئوکلاست‌ها و آپوپتوز استئوسیت‌ها و لذا القای پوکی استخوان می‌شود. گیرنده‌های استروژن (ERs) در سطح استئوبلاست‌ها، استئوکلاست‌ها و استئوسیت‌ها بیان می‌شوند و اثرات محافظتی در استخوان ارائه می‌دهند. در حضور استروژن، استروژن به ERها متصل می‌شود که در نتیجه آن بیان پروتئین‌های کدکننده ژن‌های هدف استروژن مانند IL-1، فاکتور رشد شبه انسولین ۱ (IGF1) و TGF β تنظیم می‌شود. همچنین عملکرد لیگاند فاکتور هسته ای-RANKL ($\kappa\beta$) سرکوب شده و بنابراین تشکیل استئوکلاست و فعالیت جذب استخوان مهار می‌شود. فقدان استروژن بیان ژن‌های هدف استروژن را تغییر می‌دهد و ترشح IL-1، IL-6 و فاکتور نکروز تومور (TNF) را افزایش می‌دهد. مطالعات همچنین نشان داده‌اند که کمبود استروژن به طور مستقیم بر تمایز سلولی و آپوپتوز تأثیر می‌گذارد. (۴۷ و ۴۸). گفته می‌شود که عصاره اتانولی قارچ‌ری‌شی دارای فعالیت شبه استروژنی بروی سلول‌های MCF-7 می‌باشد که این اثرات را توسط رسپتورهای استروژنی در این سلول‌ها اعمال می‌کند. با توجه به آزمایشات، عصاره اتانولی قارچ‌ری‌شی از طریق تکثیر سلول‌های MCF-7 تأثیر قابل توجهی بر سرطان سینه داشت. این فعالیت تکثیر، با افزودن ترکیب ضد استروژنی مهار شد. عصاره اتانولی قارچ‌ری‌شی رشد تخمدان را سرکوب کرد و باعث شکستگی استخوان شد و میزان استئوکلسین را در سرم خون کاهش داد. این تحقیق ثابت کرده است که عصاره اتانولی قارچ‌ری‌شی دارای خاصیت قابل توجهی در برابر تحلیل استخوانی ناشی از کمبود استروژن است و تأثیر قابل توجهی بر رحم ندارد. این نتایج نشان می‌دهد که این قارچ به‌عنوان جزء مفیدی برای درمان پوکی استخوان می‌باشد (۴۹). استفاده از پودر قارچ‌ری‌شی (RMP) به میزان ۱ تا ۵ درصد در رژیم غذایی موش‌ها توانست محتوای مواد معدنی سرم و شاخص‌های استخوانی آنها را بهبود بخشد. نرخ بهبود پوکی استخوان با افزایش غلظت RMP افزایش یافت. در اثر استفاده از ۵ درصد پودر قارچ‌ری‌شی در غذای روزانه شاهد افزایش

است (۴۰). بنابراین به‌نظر می‌رسد که استفاده از قارچ‌ری‌شی ارزش غذایی اوکارا را به‌میزان زیادی افزایش می‌دهد و می‌تواند یک جایگزین ایمن برای بهبود پوکی استخوان باشد.

۲- اثر قارچ‌ری‌شی بر مکانیسم‌های دخیل در پوکی استخوان

۲-۱- اثر قارچ‌ری‌شی بر بازجذب استخوان

استئوکلاست‌ها سلول‌های چند هسته‌ای مسئول بازجذب استخوان در طی فرآیند استخوان‌سازی هستند (۴۱). در یک وضعیت سالم، استخوان‌سازی نتیجه تعادل بین تشکیل ماتریکس توسط استئوبلاست‌ها و بازجذب آن توسط استئوکلاست‌ها است (۴۲). در فرآیند استئوکلاست‌توزن (بیوسنتز استئوکلاست‌ها) مسیر RANK/RANKL مسئول اولیه مکانیسم عمل بازجذب استخوان است (۴۳) و عصاره‌های اتانولی قارچ‌ری‌شی از تشکیل استئوکلاست‌ها با منشاء سلول‌های RAW264 و به‌واسطه تحریک توسط RANKL و TNF- α جلوگیری کرد. طبق این نتایج، قارچ‌ری‌شی برای سرکوب تشکیل استئوکلاست‌ها به‌طور مستقیم بر پیش‌سازهای این سلول‌ها تأثیر می‌گذارد (۲۶). همچنین، مشخص شده است که پروتئین لینگ‌ژی ۸ تخلیص شده از قارچ‌ری‌شی ممکن است توانایی و مهاجرت استئوکلاست‌ها را سرکوب کرده و به این ترتیب بازجذب استخوان را کاهش دهد (۳۶).

۲-۲- اثر قارچ‌ری‌شی بر پوکی استخوان ناشی از کاهش استروژن

پوکی استخوان به‌طور قابل توجهی تحت تأثیر اثرات هورمونی مانند عدم وجود استروژن که به‌طور مثال به دلیل یائسگی به وجود می‌آید، است (۴۵). استروژن یک تنظیم‌کننده مهم متابولیسم استخوان بوده و نقش حفاظتی در کاهش بازجذب و حفظ شکل استخوان دارد (۴۶). بازسازی استخوان توسط استئوبلاست‌ها انجام می‌شود. عدم تعادل بین بازسازی استخوان و تحلیل استخوان، منجر به پوکی استخوان می‌شود. اثرات کمبود استروژن در زنان

است. گلوکوکورتیکوئید دگزامتازون به صورت عضلانی به موش‌های صحرایی ویستار تحت درمان با اسید رتینوئک تزریق شد.

در طول این مطالعه مشخص شد که لینگزی ۸ می‌تواند از روند از دست رفتن استخوان جلوگیری کند و زوال ساختاری را در استخوان ران موش‌ها بهبود بخشد. علاوه بر این لینگزی ۸ توانست نسبت OPG/RANKL را افزایش دهد که در نتیجه روند استئوکلستوز را به تأخیر می‌اندازد (۵۳). علاوه بر این، در شرایط این ویوو، اسید رتینوئیک برای ایجاد تغییرات استئوپنی در موش‌های ماده به مدت ۱۴ روز متوالی تجویز شد. به‌طور همزمان، دوزهای مختلف لینگزی ۸ برای مشاهده تغییرات تراکم معدنی استخوان، پارامترهای بیوشیمیایی و نسبت وزن اندام در موش‌های تحت درمان با اسید رتینوئیک تجویز شد. نتایج نشان داد که لینگزی ۸ تمایز استئوکلستیک را مهار کرده و آپتوز استئوکلستیک را با تنظیم RANK (فاکتور نکروز تومور مرتبط با گیرنده فاکتور ۶ (TRAF6)) مسیر سیگنالینگ c-Jun N-terminal kinase (JNK) را ارتقا می‌دهد. بنابراین تجویز با لینگزی ۸ کاهش توده استخوان را معکوس کرد و فعالیت ALP را در موش‌های مبتلا به پوکی استخوان بهبود بخشید. درمان‌های لینگزی ۸ با دوز کم تا زیاد اثرات سمی کمی بر اندام‌های موش نشان داد. به‌طور کلی، داده‌ها از اثر ضد پوکی استخوان لینگزی ۸ حمایت کردند (۵۳).

۲-۴- اثر قارچ ری‌شی بر جذب مواد معدنی مهم در خون

یکی از مهمترین عوامل موثر در پوکی استخوان کاهش مواد معدنی مغذی شامل کلسیم، ویتامین D، فلوراید، منیزیم و چندین عنصر کمیاب، به ویژه مس (Cu)، منگنز (Mn) و روی (Zn)، در متابولیسم استخوان به عنوان کوفاکتور برای آنزیم‌های خاص ضروری هستند. (۵۴). شواهد نشان دادند که استفاده از عصاره جوشانده‌هاگان‌های گانودرما سیننزا، اثر تحریکی خوبی بر فرآیندهای ترمیم شکستگی استخوان دارد؛ چراکه با مصرف این عصاره پس از ۳۰

تراکم مواد معدنی، G پروتئین و محتوای کل مواد معدنی استخوان به میزان ۱.۶۰٪، ۶.۹۳٪ و ۸.۳۳٪ بود. میزان افزایش آهن ۴.۲۴٪، کلسیم ۴.۴۵٪ و فسفر ۶.۸۲٪ شد. قارچ ری‌شی توانست اثر خود بر بیماری پوکی استخوان را با متصل شدن به گیرنده‌های استروژن (پاسخ‌دهی این گیرنده‌ها در سطح سلولی و مولکولی انجام می‌شود) یا با افزایش محتوای مواد معدنی مهم در خون برای سلامتی استخوان اعمال کند و بنابراین توصیه می‌شود RMP بر اساس غلظت‌های ۱ تا ۵ درصد در رژیم غذایی روزانه، نوشیدنی‌ها و مکمل‌های غذایی گنجانده شود. در این تحقیق همچنین نشان داده شد که عصاره اتانولی قارچ ری‌شی توانست جلوی تخریب استخوانی ناشی از برداشت تخمدان را بگیرد و سطح استئوکلستین سرم خون و فعالیت ۱۷-بتا استرادیول (یک نوع استروژن درون‌زا) را کم کند. تخریب استخوانی ناشی از کمبود استروژن را نیز می‌توان با عصاره اتانولی قارچ ری‌شی مهار کرد (۵۰).

۲-۳- اثر قارچ ری‌شی بر پوکی استخوان ناشی از گلوکوکورتیکوئیدها

گلوکوکورتیکوئیدها هورمون‌های استروئیدی هستند (۵۱). گلوکوکورتیکوئیدها تمایز، تعداد و عملکرد سلول‌های استئوبلاست‌ها را تغییر می‌دهند. گلوکوکورتیکوئیدها باعث تحریک استئوکلستوز و افزایش بیان فعال کننده گیرنده لیگاند فاکتور هسته ای κ B و فاکتور ۱ و کاهش بیان ژن استئوپروتگرین می‌شوند. با این حال، مهم‌ترین اثر گلوکوکورتیکوئیدها در استخوان، مهار تشکیل استخوان است. این مهار به دلیل کاهش تمایز سلول‌های مزانشیمی به استئوبلاست‌ها و افزایش مرگ استئوبلاست‌های بالغ ایجاد می‌شود. گلوکوکورتیکوئیدها عملکرد استئوبلاست را از طریق مهار بیان فاکتور رشد شبه انسولین کاهش می‌دهند و لذا منجر به تحریک تحلیل استخوان می‌شوند. در نهایت، مهار تشکیل استخوان باعث کاهش بازسازی استخوان و افزایش خطر شکستگی استخوان می‌شود (۵۲). اثرات درمانی قارچ ری‌شی به‌واسطه پروتئین لینگزی ۸ در مدل موش صحرایی مبتلا به پوکی استخوان ناشی از گلوکوکورتیکوئیدها گزارش شده

در افزایش جذب کلسیم در خون و بهبود پوکی استخوان دارد (۵۷).

نتیجه‌گیری

این مقاله مروری نتایج مطالعات تحقیقاتی متفاوت را در خصوص اثرات عصاره‌های به دست آمده از اندام باردی، اسپور و هاگدان قارچ‌ری‌شی بررسی و ارائه کرده است (جدول ۱). این مطالعات، مسیره‌های

روز تشکیل کالوس، ناپدید شدن درز شکستگی، بازسازی حفره مغز استخوان و بهبود شکستگی مشاهده شد. اثر مفید این عصاره بر شکستگی، مربوط به فعالیت آن در تنظیم مؤلفه‌های افزایش دهنده اتصال غضروف شامل هموستاز کلسیم، میزان فسفر و آلکالین فسفاتاز بود (۵۵). یک مطالعه نشان داد که کمبود میزان کلسیم یک عامل مهم در پوکی استخوان است (۵۶). و عصاره اتانولی قارچ‌ری‌شی توانایی بالایی

جدول ۱ - خلاصه گزارشات علمی مورد بررسی در این مقاله در زمینه اثرات محافظتی ترکیبات زیست فعال قارچ‌ری‌شی علیه پوکی استخوان در این ویترو و این ویوو

عصاره / ماده مؤثره	غلظت مورد استفاده	اندام قارچی	حیوان مدل	بافت هدف	مکانیسم اثر	اثربخشی	رفرنس
۱ پلی ساکراید	۱، ۵، ۱۰، ۲۰ کیلوگرم	میوه	موش صحرایی تخمدان برداشته	استخوان	جلوگیری از بازجذب استخوان	مهار استئوکلاستوژنز توسط مهار مسیر RANKL	۹
۲ عصاره اتانولی حاوی گانودریک اسید DM	۱۲/۵ میکرومولار	میوه	این ویترو	سلولهای RAW264	جلوگیری از بازجذب استخوان	مهار استئوکلاستوژنز توسط مهار مسیر RANKL	۲۴
گانودریک اسید DM	۱۱۰ میلیگرم / لیتر	میوه	موش صحرایی تخمدان برداشته	استئوکلاست	کاهش ادغام استئوکلاستها	جلوگیری از پوکی استخوان توسط سرکوب بیان ژنهای C-NFATc1 و Fos	۲۶
۳ گانوماپسین I	۳، ۱۰، ۳۰ میکرومولار	میوه	این ویترو	سلولهای مغز استخوان	جلوگیری از بازجذب استخوان	مهار استئوکلاستوژنز توسط مهار مسیر RANKL	۲۹
لینگزی ۸	۱ میکروگرم/امیلی لیتر	مخمر ساکاروماپسس سروپزیه	این ویترو	سلولهای T CD4 (+)	جلوگیری از بازجذب استخوان	تمایز سلولهای T CD4(+) انسان و موش به سلولهای T تنظیمی FOXP3(+)	۳۰
	۰/۱ میلیگرم	میوه	خرگوش	استخوان بینی	جلوگیری از بازجذب استخوان	تحریک ساخت حجم استخوانی جدید	۳۲
	۲۸، ۵۶، ۱۱۲ میکروگرم/کیلوگرم	میوه	موش صحرایی	-	جلوگیری از بازجذب استخوان	برقراری دوباره تعادل بین بازجذب و تشکیل استخوان، از طریق تنظیم مسیر OPG/RANKL/RANK	۳۳
	۲/۵ و ۱، ۰/۵ میکروگرم/امیلی لیتر	میوه	این ویترو	RAW264.7	جلوگیری از بازجذب استخوان	مهار استئوکلاستوژنز توسط مهار مسیر RANKL	۳۵
	۰/۱ میلیگرم/ کیلوگرم	میوه	موش صحرایی	استخوان	جلوگیری از بازجذب استخوان	معکوس شدن روند کاهش توده استخوانی	۳۶
	-	-	این ویترو	استخوان	جلوگیری از بازجذب استخوان	افزایش نسبت OPG/RANKL و جلوگیری از بازجذب استخوان	۵۳

جدول ۱- ادامه

عصاره / ماده موثره	غلظت مورد استفاده	اندام قارچی	حیوان مدل	بافت هدف	مکانیسم اثر	اثربخشی	رفرنس
۶ عصاره / ماده موثره آلفا و بتاگلوکان	-	میوه	این ویترو	روده استخوان	جلوگیری از بازجذب استخوان	افزایش فعالیت استنوبلاستی	۳۷
۷ GLFO	۰/۵ و ۱ گرم/کیلوگرم	میوه	موش	استخوان فمور	جلوگیری از بازجذب استخوان	افزایش توده استخوانی	۴۰
۸ عصاره اتانولی RMP	۲۰ و ۲۰۰ میلیگرم/کیلوگرم	میوه	این ویترو	MCF-7	مهار گیرنده های استروژنی	فعالیت شبه استروژنی بروی سلول های MCF-7	۴۸
۹	۱۰-۵۰ گرم/کیلوگرم	اسپور	موش صحرایی	خون و استخوان	افزایش جذب مواد مغذی استخوان	افزایش مواد معدنی خون و شاخصهای استخوانی	۵۰
۱۰ عصاره آبی گانودرما سیننژ	-	هاگدان	این ویترو	استخوان	افزایش جذب مواد مغذی استخوان	هموستاز کلسیم، میزان فسفر و آلکالین فسفاتاز	۵۵

زیست فعال قارچ ریشی تأثیرات مثبتی بر علیه پوکی استخوان می‌گذارد، به دست آوردن یک تصویر کامل و شناسایی از تمام ترکیبات موجود در قارچ ریشی از اهمیت بالایی برخوردار است. همچنین خلوص این ترکیبات، اثربخشی قارچ را به شکل موثرتری بهبود می‌دهد. عدم شناسایی دقیق بسیاری از مکانیسم‌های مولکولی که ترکیبات زیست فعال قارچ ری شی به واسطه آنها بر استخوان اثر می‌گذارند و نیز اندک بودن مطالعات در مقیاس بالینی در این زمینه از دیگر خلاءهای تحقیقاتی در این زمینه است.

در کشور ما ایران، با وجود گسترش روز افزون بیماری پوکی استخوان و گرانی داروها و عوارض جانبی مصرف بلند مدت آنها، ولی مطالعات در خصوص شناسایی درمان‌های طبیعی جایگزین ایمن و منطبق با شرایط کشور بسیار محدود است. در این ارتباط، جای خالی تحقیقات آزمایشگاهی، حیوانی و بالینی بر روی اثرات ضدپوکی استخوان انواع قارچ‌های جنس گانودرما در کشور ما احساس می‌شود. نتایج چنین تحقیقاتی علاوه بر ارزش علمی — پژوهشی، از حیث کاربرد در صنایع دارویی در کشور ما مهم تلقی می‌شود، چراکه می‌تواند سنگ بنای صحیحی را برای استتارت آپ‌ها و شرکت‌های دانش‌بنیان علاقمند به ورود به تولید مکمل‌های سلامت زای حاوی ترکیبات

متفاوتی را پیشنهاد می‌کنند. این مسیرها عبارتند از: مهار استئوکلاستوزن، مهار مسیر RANKL، سرکوب بیان ژنهای c-Fos و NFATc1، تحریک ساخت حجم استخوانی جدید، معکوس شدن روند کاهش توده استخوانی، برقراری دوباره تعادل بین بازجذب و تشکیل استخوان از طریق تنظیم مسیر OPG/RANKL/RANK، افزایش مواد معدنی خون و شاخصهای استخوانی (جدول ۱). همچنین، مولکول‌ها و ترکیبات فعال زیستی متفاوتی به عنوان مولکول‌های موثر بر پیشگیری از پوکی استخوان پیشنهاد شده‌اند، از جمله: پلی ساکاریدها، تری تریپ‌ها و پروتئین‌ها (جدول ۱). علاوه بر ترکیبات فعال زیستی مذکور، محصولات تخمیری حاصل از قارچ ری شی نیز دارای فعالیت آنتی اکسیدانی و همچنین ضد پوکی استخوان است. این محصولات منجر به افزایش حجم استخوان‌های تراکولار می‌شود و برای پوکی استخوان پس از یائسگی در انسان موثر است.

با وجود تحقیقات علمی اشاره شده در خصوص خواص ضد پوکی استخوان قارچ ری شی، اما همچنان محدودیت‌هایی وجود دارد، از جمله اینکه اکثر این مطالعات صرفاً از عصاره اتانولی این قارچ استفاده کرده‌اند و کمتر به جداسازی کامل ترکیبات منحصر به فرد آن پرداخته شده است. از آنجاییکه متابولیت‌های

and systemic osteoporosis regeneration. *Bioact. Mater.* 2023; 1(19): 75-87.

7. Khosla S, Shane E. A crisis in the treatment of osteoporosis. *JBMR.* 2016; 1; 31(8):1485-7.

8. Swallah MS, Bondzie-Quaye P, Wu Y, Acheampong A, Sossah FL, Elsherbiny SM, Huang Q. Therapeutic potential and nutritional significance of *Ganoderma lucidum*—a comprehensive review from 2010 to 2022. *FOOD FUNCT.* 2023;14(4):1812-38.

9. GE F. Effect of taishan red *Ganoderma lucidum* extract on bone mass in rats with osteoporosis. *J Shenyang Med Coll.* 2016;18(1):21-2.

10. Rezaeian S, Pourianfar HR, editors. Principles and basics of medicinal mushroom production with a practical perspective in Iran. Iran: Jahad Daneshgahi of Mashhad

11. Rezaeian S, Pourianfar HR. Effectiveness of Reishi (*Ganoderma lucidum*) in Preventing the Aging Process: A Review Study. *J Guilan Univ Med Sci.* 2023; 32 (3):166-83.

12. Jia Y, Li Y, Shang H, Luo Y, Tian Y. Ganoderic acid A and its amide derivatives as potential anti-cancer agents by regulating the p53-MDM2 pathway: synthesis and biological evaluation. *Molecules.* 2023; 28(5):2374.

13. Ahmad F. Ganoderic Acid A targeting leucine-rich repeat kinase 2 involved in Parkinson's disease—A computational study. *Aging Medicine.* 2023; 6(3):272-80.

14. Cao YJ, Huang ZR, You SZ, Guo WL, Zhang F, Liu B, Lv XC, Lin ZX, Liu PH. The protective effects of ganoderic acids from *Ganoderma lucidum* fruiting body on alcoholic liver injury and intestinal microflora disturbance in mice with excessive alcohol intake. *Foods.* 2022; 25;11 (7):949.

15. Jiang L, Zhang W, Zhai DD, Wan G, Xia S, Meng J, Shi P, Chen N. Transcriptome profiling and bioinformatic analysis of the effect of ganoderic acid T prevents Sendai virus infection. *Gene.* 2023; 30; 862:147252.

16. Le QH, Far BF, Sajadi SM, Jahromi BS, Kaspour S, Kahir B, Abdelmalek Z, Inc M. Analysis of Conocurvone, Ganoderic acid A and Oleuropein molecules against the main protease molecule of COVID-19 by in silico approaches: molecular dynamics docking studies. *Anal Bound Elem.* 2023; 150:583.

17. Huang Q, Wang L, Zhang L, Hu B, Wang Q, Liang L. Antioxidant Properties of Triterpenoids Isolated from Bagasse-Cultivated Lingzhi or Reishi Medicinal Mushroom, *Ganoderma lucidum* (Agaricomycetes), at Different Developmental Stages. *Int J Med Mushrooms.* 2022; 24 (7).

18. Shi L, Ren A, Mu D, Zhao M. Current progress

زیست فعال قارچ ری‌شی پایه‌گذاری کند و از برخی ساده‌انگاری‌های تجاری در مورد خواص سلامت‌زای غیرعلمی قارچ ری‌شی و تأثیر منفی آن بر سلامت و بهداشت عمومی جامعه جلوگیری نماید امید است در آینده چشم‌انداز گسترده‌تری برای درمان‌های طبیعی بیماری پوکی استخوان حاصل شود.

ملاحظات اخلاقی

این مقاله یک مطالعه مروری بدون نمونه انسانی یا حیوانی است، بنابراین نیازی به ملاحظات اخلاقی نبود.

مشارکت نویسندگان

گردآوری داده‌ها و نوشتن مقاله: شراره رضائیان، جستجو در منابع: ساناز شاد، ویرایش مقاله: رضوان رمضان نژاد، تصحیح و تأیید نسخه نهایی مقاله: شراره رضائیان و رضوان رمضان نژاد.

References

1. Ayers C, Kansagara D, Lazur B, Fu R, Kwon A, Harrod C. Effectiveness and safety of treatments to prevent fractures in people with low bone mass or primary osteoporosis: a living systematic review and network meta-analysis for the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2023;176 (2):182-95.
2. Awasthi H, Mani D, Singh D, Gupta A. The underlying pathophysiology and therapeutic approaches for osteoporosis. *Med Res Rev.* 2018;38(6):2024-57.
3. Tosteson AN, Melton L3, Dawson-Hughes B, Baim S, Favus MJ, Khosla S, Lindsay RL. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective. *Osteoporos Int.* 2008; 19:437-47.
4. Lorentzon M. Treating osteoporosis to prevent fractures: current concepts and future developments. *J Intern Med.* 2019; 285(4):381-94.
5. Saito T, Mizobuchi M, Kato T, Suzuki T, Fujiwara Y, Kanamori N et al. One-year romosozumab treatment followed by one-year denosumab treatment for osteoporosis in patients on hemodialysis: An observational study. *Calcif Tissue Int.* 2023; 112 (1):34-44.
6. Che L, Wang Y, Sha D, Li G, Wei Z, Liu C, Yuan Y, Song D. A biomimetic and bioactive scaffold with intelligently pulsatile teriparatide delivery for local

- in the study on biosynthesis and regulation of ganoderic acids. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2010; 88:1243-51.
19. Liang C, Tian D, Liu Y, Li H, Zhu J, Li M, Xin M, Xia J. Review of the molecular mechanisms of *Ganoderma lucidum* triterpenoids: Ganoderic acids A, C2, D, F, DM, X and Y. *EJMECH*. 2019; 174:130-41.
20. Hsu CL, Yen GC. Ganoderic acid and lucidenic acid (triterpenoid). In *The enzymes*. 2014; 1 (36) 33-56.
21. Wu GS, Lu JJ, Guo JJ, Li YB, Tan W, Dang YY et al. Ganoderic acid DM, a natural triterpenoid, induces DNA damage, G1 cell cycle arrest and apoptosis in human breast cancer cells. *Fitoterapia*. 2012; 83 (2):408-14.
22. Li CH, Chen PY, Chang UM, Kan LS, Fang WH, Tsai KS, Lin SB. Ganoderic acid X, a lanostanoid triterpene, inhibits topoisomerases and induces apoptosis of cancer cells. *Life Sci*. 2005; 77(3):252-65.
23. Fatmawati S, Shimizu K, Kondo R. Ganoderic acid Df, a new triterpenoid with aldose reductase inhibitory activity from the fruiting body of *Ganoderma lucidum*. *Fitoterapia*. 2010; 81(8):1033-6.
24. Liu J, Shiono J, Tsuji Y, Shimizu K, Kondo R. Methyl ganoderic acid DM: A selective potent osteoclastogenesis inhibitor. *The Open Bioactive Compounds Journal*. 2009; 2(1).
25. Bhamre S, Sahoo D, Tibshirani R, Dill DL. Ganoderic acid DM: an alternative agent for the treatment of advanced prostate cancer. *The open prostate cancer journal*. 2010; 3(1).
26. Miyamoto L, Liu J, Shimizu K, Sato M, Kukita A, Kukita T, Kondo R. Regulation of osteoclastogenesis by ganoderic acid DM isolated from *Ganoderma lucidum*. *Eur J Pharmacol*. 2009; 602(1): 1-7.
27. Fang DS, Cheng CR, Qiu MH, Peng XR. Diverse meroterpenoids with α -glucosidase inhibitory activity from *Ganoderma cochlear*. *Fitoterapia*. 2023; 165:105420.
28. Allaka, TR, Katari NK, Jonnalagadda SB. Synthesis of antiviral drugs by using carbon-carbon and carbon-heteroatom bond formation under greener conditions. *Phys Sci Rev*. 2023; 8(12): 4503-4525.
29. Tran PT, Dat NT, Dang NH, Van Cuong P, Lee S, Hwangbo C et al. Ganomycin I from *Ganoderma lucidum* attenuates RANKL-mediated osteoclastogenesis by inhibiting MAPKs and NFATc1. *Phytomedicine*. 2019; 55:1-8.
30. Hsu HY, Kuan YC, Lin TY, Tsao SM, Hsu J, Ma LJ et al. Reishi protein LZ-8 induces FOXP3⁺ treg expansion via a CD45-dependent signaling pathway and alleviates acute intestinal inflammation in mice. *eCAM*. 2013; 1; 513542
31. Kino K, Yamashita A, Yamaoka K, Watanabe J, Tanaka S, Ko K et al. Isolation and characterization of a new immunomodulatory protein, ling zhi-8 (LZ-8), from *Ganoderma lucidum*. *JBC*. 1989; 264(1):472-8.
32. Hsu HA, Wu CY, Chu JS, Lin LH, Lu CA, Ou KL. Effect of recombinant human bone morphogenetic protein-2 and Ling Zhi-8 on osteogenesis: a comparative study using a rabbit sinus model. *AAOMS*. 2014; 72 (9):1703-e1.
33. Zhang Y. *Ganoderma lucidum* (Reishi) suppresses proliferation and migration of breast cancer cells via inhibiting Wnt/ β -catenin signaling. *BBRC*. 2017; 488 (4):679-84.
34. Rezaeian S, Pourianfar H. A review of the effects of Reishi mushroom (*Ganoderma lucidum*) on skin health and diseases. *J Cosmet Dermatol*. 2023;13(4):274-84.
35. Yu T. Protective effect and mechanism of recombinant *Ganoderma lucidum* immunoregulatory protein on rats with osteoporosis. *JLU*. 2014; 11:234-239.
36. Ruan L, Jiang N, Guo F, Xu H, Zhang J, Sun J. The antiresorptive effects of recombinant Lingzhi-8 protein against retinoic acid-induced osteopenia. *Eur J Pharmacol*. 2019; 863:172669.
37. Kerezoudi EN, Mitsou EK, Gioti K, Terzi E, Avgousti I, Panagiotou A et al. Fermentation of *Pleurotus ostreatus* and *Ganoderma lucidum* mushrooms and their extracts by the gut microbiota of healthy and osteopenic women: Potential prebiotic effect and impact of mushroom fermentation products on human osteoblasts. *Food Function*. 2021; 12(4):1529-46.
38. Ullah I, Khoder RM, Yin T, You J, Huang Q, Liu R et al. Gelation properties of tofu induced by different coagulants: Effects of molecular interactions between nano-sized okara dietary fiber and soybean proteins. *Food Chem*. 2023; 403:134056.
39. Privatti RT, Rodrigues CE. An overview of the composition, applications, and recovery techniques of the components of okara aimed at the biovalorization of this soybean processing residue. *Food Rev Int*. 2023; 39 (2):726-49.
40. Yang LC, Fu TJ, Yang FC. Biovalorization of soybean residue (okara) via fermentation with *Ganoderma lucidum* and *Lentinus edodes* to attain products with high anti-osteoporotic effects. *JBB*. 2020; 129 (4):514-8.
41. Henriksen K, Bollerslev J, Everts V, Karsdal MA. Osteoclast activity and subtypes as a function of physiology and pathology—implications for future treatments of osteoporosis. *Endocr Rev*. 2011; 32(1): 31-63.
42. Rouco H, García-García P, Briffault E, Diaz-Rodriguez P. Modulating osteoclasts with nanoparticles: A path for osteoporosis management?.

- Wires Nanomed Nanobi. 2023; 15 (4):e1885.
43. Abdelfattah MA, Mohamed AS, Ibrahim SA, Fahmy SR. Allobophora caliginosa coelomic fluid and extract alleviate glucocorticoid-induced osteoporosis in mice by suppressing oxidative stress and regulating osteoblastic/osteoclastic-related markers. *Sci Rep.* 2023; 13(1):2090.
44. Yavropoulou MP, Yovos JG. Osteoclastogenesis--current knowledge and future perspectives. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2008; 8(3): 204-16.
45. Sheng SR, Wu YH, Dai ZH, Jin C, He GL, Jin SQ et al. Safranal inhibits estrogen-deficiency osteoporosis by targeting Sirt1 to interfere with NF- κ B acetylation. *Phytomedicin.* 2023; 114:154739.
46. Iantomasi T, Romagnoli C, Palmi G, Donati S, Falsetti I, Miglietta F et al. Oxidative stress and inflammation in osteoporosis: molecular mechanisms involved and the relationship with microRNAs. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (4):3772.
47. Shimizu K, Miyamoto I, Liu J, Konishi F, Kumamoto S, Kondo R. Estrogen-like activity of ethanol extract of *Ganoderma lucidum*. *J Wood Sci.* 2009; 55:53-59.
48. Levin VA, Jiang X, Kagan R. Estrogen therapy for osteoporosis in the modern era. *Osteoporos Int.* 2018; 29: 1049-1055.
49. Elhassaneen YA, Ragab SS, Salman MS. The potential effects of Reishi mushroom (*Ganoderma lucidum*) consumption on bone health indices and serum minerals profile disorders induced by CCl4 on rats. *Pyrex J Medicinal Plant Res.* 2016; 2:001-7.
50. Yang M, Wu D, Cheng S, Dong Y, Wu C, Wang Z, Du M. Inhibitory effects of Atlantic cod (*Gadus morhua*) peptides on RANKL-induced osteoclastogenesis in vitro and osteoporosis in ovariectomized mice. *Food Function.* 2022;13(4):1975-88.
51. Timmermans S, Souffriau J, Libert CA. general introduction to glucocorticoid biology. *Front Immunol.* 2019; 10:459269.
52. Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2003; 15 (4):454-7.
53. Bhardwaj A, Misra K. A Comprehensive Review on *Ganoderma lucidum* derived Bioactive peptide Ling Zhi-8. *IJEnvH.* 2020; 30.
54. Saltman PD, Strause LG. The role of trace minerals in osteoporosis. *JACN.* 2023; 12(4): 384-389.
55. Wang XY, Bao HY, Bau T, Li Y. Healing effect of *Ganoderma sinense* fruiting body extracts on rat radius fracture. *Mycosystema.* 2016; 35 (11):1387-98.
56. Nordin BC. Calcium and osteoporosis. *Nutr.* 1997; 13 (7-8):664-86.
57. Tang ZX, Shi LE, Jiang ZB, Bai XL, Ying RF. Calcium enrichment in edible mushrooms: a Review. *J Fungus.* 2023; 9 (3):338.