

Skubel, Tomasz, Budzyńska, Julia, Czarnota, Jakub, Dobrzyński, Michał, Rybak, Natalia, Dudek, Iga. Therapeutic potential of Lion's Mane (*Hericum erinaceus*) in neurological and cognitive disorders - a review of the literature. Journal of Education, Health and Sport. 2022;12(9):498-504. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.09.058>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/39703>
<https://zenodo.org/record/7051522>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przepisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2022;
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 21.08.2022. Revised: 02.09.2022. Accepted: 05.09.2022.

Potencjał terapeutyczny Soplówki Jeżowatej (*Hericum erinaceus*) w zaburzeniach neurologicznych i poznawczych - przegląd piśmiennictwa

Therapeutic potential of Lion's Mane (*Hericum erinaceus*) in neurological and cognitive disorders - a review of the literature

Tomasz Skubel

<https://orcid.org/0000-0001-7572-401X>

tomasz.wojciech.skubel@gmail.com

1 Military Clinical Hospital with a Polyclinic in Lublin, Al. Raławickie 23, 20-904 Lublin

Julia Budzyńska

<https://orcid.org/0000-0002-2737-1069>

julciab42@gmail.com

Students' Scientific Group on Medical Law at the Department of Humanities and Social Medicine, Medical University of Lublin

Jakub Czarnota

<https://orcid.org/0000-0003-2783-0349>

lek.jakub.czarnota@interia.pl

Specialist Hospital In Radom of the name Tytus Chałubiński, Adolfa Tochtermana 1, 26-610 Radom

Michał Dobrzyński

<https://orcid.org/0000-0002-1416-6568>

mdobrzyski4@gmail.com

1 Military Clinical Hospital with a Polyclinic in Lublin, Al. Raławickie 23, 20-904 Lublin

Natalia Rybak

<https://orcid.org/0000-0003-1437-7661>

natalia.rybcia@gmail.com

Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin
Medicine, Medical University of Lublin

Iga Dudek

<https://orcid.org/0000-0002-8101-074X>;

iga.dudek6@gmail.com

1 Military Clinical Hospital with a Polyclinic in Lublin, Al. Raławickie 23, 20-904 Lublin

Abstract

Introduction:

Hericium erinaceus is a medicinal and culinary mushroom that is widely present in the countries of East Asia. Bioactive compounds derived from the fruiting body or its mycelium have many properties, including: antioxidant, antidiabetic, anti-inflammatory, as well as hypolipidemic properties. It also has the potential to treat neurological disorders as it contains neurotrophic compounds that can cross the blood-brain barrier.

Aim of the study: The aim of this work is to review scientific research on the potential properties of the *H. erinaceus* in treating diseases of the nervous system.

Results: Many studies have shown that *Hericium erinaceus* can bring the desired effects as a complementary treatment and be an alternative in the treatment of depressive and cognitive disorders and, due to its strong neuroprotective nature, be used in Alzheimer's disease or in post-traumatic brain injury. Most of the cited studies concern experiments carried out on animal models.

Conclusion: Due to the evidence of potentially neuroprotective properties of *H. erinaceus*, there is a need for further clinical trials in humans.

Keywords: *Hericium erinaceus*, brain, neurological diseases

Wprowadzenie

Hericium erinaceus (soplówka jeżowata) jest grzybem leczniczo-kulinarnym szeroko występującym w krajach Azji Wschodniej. Jest nazywany „grzybem lwia grzywa”¹⁻³. Ma on potencjał w leczeniu zaburzeń neurologicznych, ponieważ zawiera związki neurotroficzne, które mogą przenikać przez barierę krew-mózg. Wykazano, że związki bioaktywne pochodzące z owocnika lub jego grzybni mają działanie antyoksydacyjne, przeciw cukrzycowe, przeciwnowotworowe, przeciwzapalne, przeciwdrobnoustrojowe, jak również właściwości hipolipidemiczne¹. Co ciekawe, liczne badania wskazują na działanie soplówki jeżowatej w leczeniu zaburzeń poznawczych, choroby Alzheimera, choroby Parkinsona czy udaru niedokrwinnego. Najnowsze badania skupiają się także na jego działaniu przeciwdepresyjnym⁴. Co więcej, stosowanie *H. erinaceus* w poprawie jakości życia pacjentów z neurodegeneracją jest uznawane za bezpieczne i skuteczne⁵.

Celem niniejszej pracy jest przegląd badań skupiających się na potencjalnych właściwościach soplówki jeżowatej w leczeniu chorób układu nerwowego.

Materiały i metoda

Dokonano przeglądu baz PubMed i Google Scholar. Do przeszukania bazy danych użyto wyrażenia „*Hericium erinaceus* i brain”. Kryteria wyszukiwania to: wszystkie otwarte, 2 lata, język angielski. Artykuły wyszukane elektronicznie zostały poddane analizie pod kątem kwalifikowalności względem tytułu i streszczenia. Następnie zostały usunięte duplikaty, potencjalnie zgodne artykuły były dalej czytane w całości. Podczas pierwszej identyfikacji, uzyskano łącznie 23 artykuły. Po usunięciu duplikatów a także spełnieniu kryteriów uzyskano 11 artykułów, z czego włączono do przeglądu 10 prac oraz poddano analizie dane bibliograficzne.

Wyniki

Depresja

Doniesiono, że składniki bioaktywne, które znajdują się w *H. erinaceus*, powodują zarówno działania neuroprotektoryjne, jak i psychotropowe, które mogą pomóc w zwalczaniu zaburzeń psychicznych, takich jak depresja, lęk, zaburzenia snu i zmiany poznawcze⁶. Obecnie większość zidentyfikowanych związków bioaktywnych, które przyczyniają się do działania przeciwdepresyjnego w *Hericium erinaceus* wiąże się głównie z aktywnością indukującą NGF (Nerve growth factor) - czynnik wzrostu nerwów. Bioaktywne związki które wpływają na uwalnianie NGF, można zawęzić do hericenonów i erinacin. Niewielkie rozmiary cząsteczkowe hericenonów i erinacin umożliwiają im łatwe przechodzenie przez barierę krew-mózg¹. Poza hericenonami i erinacynami odkryto kilka nowo zidentyfikowanych związków wyizolowanych z owocnika *H. erinaceus*, w tym nadtlenek ergosterolu, cerevisterol i 3 β ,5 α ,9 α -trihydroksy-ergosta-7,22-dien-6-on, które wykazywały również aktywność indukującą NGF i promowały wzrost neurytów w testach in vitro⁷. Z badań wynika, że zwiększone poziomy NGF są związane z neurogenezą i neuroplastycznością mózgu, co może potencjalnie prowadzić do efektów antydepresyjnych¹. W badaniu Ryu i in. (2018) stwierdzono, że przewlekłe podawanie ekstraktu etanolowego *H. erinaceus* znacząco zwiększało liczbę komórek PCNA-dodatnich i komórek Ki67-dodatnich w strefie podziarnistej zakrętu zębatego, który składa się z nerwowych komórek macierzystych. Wynik ten wskazuje, że przewlekłe stosowane i wysokie dawki *H. erinaceus* mogą sprzyjać proliferacji nerwowych komórek macierzystych lub progenitorowych hipokampa⁸. Ponadto, stałe podawanie ekstraktu z *H. erinaceus* zwiększyło również liczbę komórek immunoreaktywnych z bromodeoksyurydyną (BrdU) w warstwie komórek ziarnistych zakrętu zębatego. Dodatkowo nastąpił wzrost liczby podwójnie znakowanych komórek BrdU/NeuN¹. Odkrycia te wykazały, że przewlekłe leczenie wysokimi dawkami *H. erinaceus* może promować neurogenezę hipokampa i zwiększać przeżywalność nowych neuronów w zakręcie zębatym, a zatem mieć wpływ na mechanizmy patogenezy depresji.

Aby zademonstrować działanie antydepresyjne soplówki jeżowatej w zwierzęcym modelu depresji, przeprowadzono serię testów behawioralnych w celu zbadania poziomu lęku zwierząt i zachowań podobnych do depresji. Analiza wyników tych badań wskazuje na działanie przeciwłękowe, co objawiało się znacznym opóźnieniem ucieczki u myszy, oraz działanie przeciwdepresyjne obserwowane jako znacznie krótszy czas bezruchu u myszy u której zastosowano soplówkę jeżowatą⁹.

Wciąż jednak brakuje mocnych i przekonujących dowodów na to, że *H. erinaceus* może skutecznie zmniejszać lęk i depresję in vivo. Ponadto związki zawarte w ekstraktach z grzybni i owocnika, a także metoda ekstrakcji wymagają dalszych badań w celu optymalizacji skuteczności *H. erinaceus* w leczeniu zaburzeń depresyjnych⁹.

Funkcje poznawcze

W randomizowanym badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, wykonano porównanie funkcjonowania w grupach z zastosowaniem placebo i suplementów zawierających owocnik *H. erinaceus* przez 12 tygodni, tak aby ocenić poprawę funkcji poznawczych. Przeprowadzono trzy rodzaje testów: Mini Mental State Examination (MMSE), test retencji wzroku Bentona i standardowy test słownego uczenia się skojarzonych par wyrazów. Wyniki tego badania wskazują na poprawę funkcji poznawczych zaobserwowanych w formularzu MMSE u osób stosujących preparaty soplówki jeżowatej. Wyniki testów były lepsze u osób stosujących soplówkę w porównaniu do grupy placebo. To wskazuje na możliwość udziału *H. erinaceus* w regeneracji sieci neuronalnych w dorosłym

mózgu, choć jest to nadal przedmiotem dyskusji, czy neurony w obrębie ośrodkowego układu nerwowego posiadają zdolność regeneracji¹⁰.

Urazowe uszkodzenie mózgu

Istnieją doniesienia naukowe stwierdzające pozytywny wpływ fitosubstancji zawartych w soplówce jeżowatej na somatyczne uszkodzenia tkanki nerwowej. Z badania przeprowadzonego na organizmach zwierzęcych, 30 dni po uprzednim uszkodzeniu mózgu, wykazano znaczące zmiany w tkance w okolicy zmiany chorobowej kory mózgu u gryzoni którym podawano związki *H. erinaceus* w porównaniu do grupy kontrolnej. Wykazano, że terapia *H. erinaceus* zmniejszyła stopień uszkodzenia mózgu. Dodatkowo zauważono, że efekty połączonego leczenia *H. erinaceus* i *C. versicolor* mają większy wpływ na regenerację uszkodzonych tkanek niż te substancje podawane pojedynczo. Odkrycie to otwiera potencjalne strategie neuroprotektoryjne tych grzybów. Są one w stanie oddziaływać na specyficzne mechanizmy molekularne. W szczególności *H. erinaceus* wydaje się działać na mikroglej, a w konsekwencji na szlak NF- κ B, zmniejszając zapalenie nerwów, które rozprzestrzenia się z kory do innych obszarów mózgu¹¹.

Choroba Alzheimera

W pracy M. Cordaro i in. oceniano wpływ podania *Hericium erinaceus* na wzrost reaktywnych form tlenu i aktywację inflamasyonu NLRP3, które charakteryzują chorobę Alzheimera. Badanie przeprowadzono na myszach. Analizy Western Blot na tkance hipokampa wykazały zwiększoną ekspresję składników inflamasyonu w próbkach pobranych u osobników z chorobą Alzheimera, w porównaniu z grupą kontrolną. Podawanie *Hericium erinaceus* zmniejszyło ekspresję NLRP3, ASC i kaspazy-1. Dodatkowo, *Hericium erinaceus* obniżył poziomy IL1 β i IL18. W chorobie Alzheimera obserwuje się odkładanie blaszek β -amyloidowych oraz zwiększoną ekspresję APP i p-Tau, po zastosowaniu *Hericium erinaceus* znacząco obniżyły się oba te poziomy, a także zmniejszyła się akumulacja β -amyloidu¹².

W oparciu o wyniki tego pilotażowego, randomizowanego, podwójnie ślepego, kontrolowanego badania, osoby z łagodną postacią choroby Alzheimera wykazały znaczną korzyść w zmniejszaniu spadku funkcji poznawczych po doustnym podaniu 5mg/g grzybni *H. erinaceus* dziennie przez 49 tygodni w porównaniu z osobami z grupy placebo. Odnotowano także znaczny wzrost wyników MMSE w stosunku do wartości wyjściowych¹³.

Padaczka

W badaniu Jang HJ i in. interesującą obserwacją było to, że niska dawka *H. erinaceus* może zmniejszyć ekspresję COX2 w gleju bez wpływu na glejozę wywołaną napadami padaczkowymi. Istnieje zatem prawdopodobieństwo, że leczenie *H. erinaceus* może zmienić cechy gleju w kierunku zmniejszenia stanu zapalnego, mimo że nie może manipulować reaktywną glejozą po ostrych napadach epileptycznych. Wymagane są jednak dalsze badania w celu wyjaśnienia molekularnych mechanizmów aktywacji COX2 i zachowań glejowych, które są odmiennie regulowane przez różne schematy dawkowania *H. erinaceus*. W badaniu tym dodatkowo wykazano, że podawanie soplówki jeżowatej w dawce 60 i 120 mg/kg może złagodzić śmierć neuronów hipokampa 7 dni po napadzie padaczkowym wywołanym pilokarpiną. Jednak działania neuroprotektoryjne nie były obserwowane przy podawaniu wysokich dawek substancji, co sugeruje, że istnieją optymalne zakresy dawek terapeutycznych dla neuroprotekcji przed napadami padaczkowymi¹⁴.

Dyskusja

Coraz więcej ludzi na całym świecie cierpi na zaburzenia psychiczne związane z wiekiem lub stresem, takie jak depresja, lęk i bezsenność. Ponieważ wiele konwencjonalnych

leków ma skutki uboczne lub ograniczoną skuteczność, wielu pacjentów coraz częściej preferuje związki ziołowe w celu złagodzenia objawów tych chorób⁶. Ziołolecznictwo może stanowić dobre leczenie uzupełniające i być alternatywą w leczeniu zaburzeń neurologicznych⁹. Z badań wynika, że *H. erinaceus* wykazuje aktywność farmakologiczną, która może poprawić stany neurologiczne, w tym upośledzenie funkcji poznawczych, chorobę Alzheimera i chorobę Parkinsona¹. Wodny ekstrakt *H. erinaceus* zapobiega progresji w chorobie Alzheimera i jej nieprawidłowościom behawioralnym ze względu na jego silny charakter neuroprotektoryjny¹⁵. Ostatnio wykazano, że soplówka jeżowata łagodzi objawy podobne do depresji zarówno w badaniach przedklinicznych jak i klinicznych⁹. *H. erinaceus* znacząco zmniejsza zaburzenia depresyjne poprzez modulację monoaminergiczną, szlaki neurogenne/neurotroficzne i przeciwzapalne, co wskazuje na potencjalną rolę *H. erinaceus* jako element medycyny komplementarnej i alternatywnej w leczeniu depresji¹. *Hericium erinaceus* jest jednym z najlepszych przykładów grzybów jadalnych i leczniczych, które wykazują potencjał immunomodulacyjny i poprawiają upośledzenie funkcji poznawczych poprzez regulację mikroflory jelitowej⁷.

Niemniej jednak obecne badania nad działaniem przeciwdepresyjnym *H. erinaceus* są wciąż na stosunkowo wczesnym etapie¹. Jak dotąd badania na ludziach dotyczące *H. erinaceus* są nieliczne. Istnieje tylko kilka prób oceniających skuteczność doustnego podawania *H. erinaceus* w poprawie zaburzeń neurologicznych¹³.

Podsumowanie

H. erinaceus ma potencjał w leczeniu zaburzeń neurologicznych, ponieważ zawiera związki neurotroficzne, które mogą przenikać przez barierę krew-mózg i być pomocne w leczeniu chorób układu nerwowego. W wielu badaniach na modelach zwierzęcych udowodniono aktywność farmakologiczną soplówki jeżowatej, która może poprawić stany neurologiczne takie jak padaczka, depresja, upośledzenie funkcji poznawczych, chorobę Alzheimera czy pourazowe uszkodzenie mózgu. Istnieje jednak niewystarczająca ilość badań klinicznych przeprowadzonych na ludziach z zastosowaniem *H. erinaceus*. Dostarczenie takich danych mogłoby znacząco wpłynąć na leczenie chorób neurologicznych z zastosowaniem soplówki jeżowatej.

Contribution of authors:

Tomasz Skubel - study concept and design; critical revision of the manuscript for important intellectual content; study supervision;

Julia Budzyńska - acquisition of data; analysis and interpretation of data; technical support;

Michał Dobrzyński - acquisition of data; analysis and interpretation of data; technical support;

Jakub Czarnota - acquisition of data; analysis and interpretation of data; technical support;

Natalia Rybak - acquisition of data; analysis and interpretation of data; technical support ;

Iga Dudek - acquisition of data; analysis and interpretation of data; technical support

Disclosures:

Financial support: No financial support was received.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest

References

1. Chong PS, Fung ML, Wong KH, Lim LW. Therapeutic Potential of *Herichium*

- erinaceus for Depressive Disorder. *Int J Mol Sci* 2020, Vol 21, Page 163. 2019;21(1):163. doi:10.3390/IJMS21010163
2. Thongbai B, Rapior S, Hyde KD, Wittstein K, Stadler M. *Herichium erinaceus*, an amazing medicinal mushroom. *Mycol Prog* 2015 1410. 2015;14(10):1-23. doi:10.1007/S11557-015-1105-4
 3. Lee KF, Tung SY, Teng CC, et al. Post-Treatment with Erinacine A, a Derived Diterpenoid of *H. erinaceus*, Attenuates Neurotoxicity in MPTP Model of Parkinson's Disease. *Antioxidants* 2020, Vol 9, Page 137. 2020;9(2):137. doi:10.3390/ANTIOX9020137
 4. Chiu CH, Chyau CC, Chen CC, et al. Erinacine A-Enriched *Herichium erinaceus* Mycelium Produces Antidepressant-Like Effects through Modulating BDNF/PI3K/Akt/GSK-3 β Signaling in Mice. *Int J Mol Sci* 2018, Vol 19, Page 341. 2018;19(2):341. doi:10.3390/IJMS19020341
 5. Li TJ, Lee TY, Lo Y, et al. *Herichium erinaceus* mycelium ameliorate anxiety induced by continuous sleep disturbance in vivo. *BMC Complement Med Ther*. 2021;21(1):1-10. doi:10.1186/S12906-021-03463-3/FIGURES/7
 6. Limanaqi F, Biagioni F, Busceti CL, Polzella M, Fabrizi C, Fornai F. Potential Antidepressant Effects of *Scutellaria baicalensis*, *Herichium erinaceus* and *Rhodiola rosea*. *Antioxidants* 2020, Vol 9, Page 234. 2020;9(3):234. doi:10.3390/ANTIOX9030234
 7. Zhang Z, Liu RN, Tang QJ, Zhang JS, Yang Y, Shang XD. A new diterpene from the fungal mycelia of *Herichium erinaceus*. *Phytochem Lett*. 2015;11:151-156. doi:10.1016/J.PHYTOL.2014.12.011
 8. Ryu S, Kim HG, Kim JY, Kim SY, Cho KO. *Herichium erinaceus* Extract Reduces Anxiety and Depressive Behaviors by Promoting Hippocampal Neurogenesis in the Adult Mouse Brain. <https://home.liebertpub.com/jmf>. 2018;21(2):174-180. doi:10.1089/JMF.2017.4006
 9. Chong PS, Poon CH, Roy J, et al. Neurogenesis-dependent antidepressant-like activity of *Herichium erinaceus* in an animal model of depression. *Chinese Med (United Kingdom)*. 2021;16(1):1-24. doi:10.1186/S13020-021-00546-8/FIGURES/9
 10. Saitsu Y, Nishide A, Kikushima K, Shimizu K, Ohnuki K. Improvement of cognitive functions by oral intake of *Herichium erinaceus*. *Biomed Res*. 2019;40(4):125-131. doi:10.2220/BIOMEDRES.40.125
 11. D'amico R, Salinaro AT, Fusco R, et al. *Herichium erinaceus* and *Coriolus versicolor*

- Modulate Molecular and Biochemical Changes after Traumatic Brain Injury. *Antioxidants* 2021, Vol 10, Page 898. 2021;10(6):898. doi:10.3390/ANTIOX10060898
12. Cordaro M, Salinaro AT, Siracusa R, et al. Key Mechanisms and Potential Implications of *Hericium erinaceus* in NLRP3 Inflammasome Activation by Reactive Oxygen Species during Alzheimer's Disease. *Antioxidants* 2021, Vol 10, Page 1664. 2021;10(11):1664. doi:10.3390/ANTIOX10111664
 13. Li IC, Chang HH, Lin CH, et al. Prevention of Early Alzheimer's Disease by Erinacine A-Enriched *Hericium erinaceus* Mycelia Pilot Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Front Aging Neurosci.* 2020;12:155. doi:10.3389/FNAGI.2020.00155/XML/NLM
 14. Jang HJ, Kim JE, Jeong KH, Lim SC, Kim SY, Cho KO. The Neuroprotective Effect of *Hericium erinaceus* Extracts in Mouse Hippocampus after Pilocarpine-Induced Status Epilepticus. *Int J Mol Sci* 2019, Vol 20, Page 859. 2019;20(4):859. doi:10.3390/IJMS20040859
 15. Rai SN, Mishra D, Singh P, Vamanu E, Singh MP. Therapeutic applications of mushrooms and their biomolecules along with a glimpse of in silico approach in neurodegenerative diseases. *Biomed Pharmacother.* 2021;137:111377. doi:10.1016/J.BIOPHA.2021.111377