



Auricularia auricula-judae

LA MICOTERAPIA E IL MICROBIOTA INTESTINALE

Microbiota e microbioma hanno assunto negli ultimi anni un ruolo chiave per la ricerca, come è evidenziato dal numero di pubblicazioni che si ritrovano nella letteratura scientifica internazionale e che dimostrano il loro stretto legame con i tessuti e gli organi e il possibile insorgere di diverse patologie. I funghi, con il loro contenuto di sostanze prebiotiche come i beta-glucani, possono sostenere un corretto sviluppo del microbiota intestinale e contribuire a mantenere così uno stato di salute ottimale.

* **Stefania Cazzavillan**

“Tutte le malattie hanno inizio nell'intestino”

Ippocrate 460-370 a.C.

Questo diceva Ippocrate e le ricerche attuali confermano sempre di più questa affermazione. Negli ultimi anni il nostro intestino e la flora microbica che lo colonizza sono stati studiati approfonditamente grazie all'evoluzione delle tecniche di biologia molecolare e di epigenetica che hanno permesso di scoprire un nuovo universo che sta cambiando il futuro della medicina.

Per iniziare definiamo i termini microbiota e microbioma che, anche se spesso sono utilizzati indifferente-mente, non sono la stessa cosa.

Il microbiota è l'insieme di tutte le specie microbiche (batteri, funghi e virus) che colonizzano il nostro corpo. Non solo l'intestino, ma anche la pelle, le mucose orali, vaginali, polmonari, ecc, sono colonizzate da microrganismi che interagiscono attivamente con la nostra fisiologia. Il microbiota intestinale è il più studiato e per questo quando si parla di microbiota in genere ci si riferisce all'intestino.

Il microbioma, anche chiamato metagenoma, è invece l'insieme di tutti i geni microbici; influenza le funzioni immunitarie, neurologiche, endocrine, la digestione, ma anche emozioni e comportamenti. Digitando “microbiota” su PubMed attualmente escono circa 50.000 pubblicazioni scientifiche, risultato che dimostra l'interesse del mondo scientifico e l'importanza che quest'area di ricerca sta assumendo.

La caratterizzazione del microbiota e l'analisi del microbioma stanno permettendo di “associare” particolari composizioni o alterazioni del microbiota/microbioma a

stati di salute e condizioni di malattia.

Buona parte dei microrganismi che compongono il microbiota è localizzata a livello gastroenterico; per questo motivo il microbiota orale e quello intestinale assumono un'importanza rilevante per definire lo stato di salute e il rischio di malattia. L'analisi del microbiota/microbioma viene effettuata attraverso prelievi dalla bocca (microbiota orale) e dalle feci (microbiota intestinale) per la facilità di raccolta dei campioni e la non invasività. Uno studio recentissimo pubblicato su Nature (Quigley, E MM., 2019) ha però dimostrato l'importanza del microbiota dell'intestino tenue nel predire il rischio di malattia.

L'importanza che il microbioma assume nell'interazione con le funzioni del nostro organismo lo ha fatto definire il nostro “secondo genoma” (Elizabeth Grice del Penn Institute for Immunology e Julia Segre del Massachusetts Institute of Technology). Le informazioni ottenute dall'analisi del microbioma diventano importanti per capire come particolari assetti del microbiota e alterazioni del metagenoma possano contribuire allo sviluppo di sintomatologie e malattie sistemiche.

Un buon microbioma permette di migliorare la salute generale dell'organismo tanto che viene proprio proposta l'esistenza di tutta una serie di correlazioni tra l'intestino e i diversi tessuti e organi. È stata dimostrata l'esistenza di un'asse intestino-cervello, intestino muscolo, intestino-cuore, intestino polmone e intestino fegato. Ciò significa che un'alterazione della salute del microbiota può portare, a seconda della suscettibilità individuale, a problematiche a carico dei diversi sistemi fisiologici.

Negli ultimi 15 anni alterazioni del microbiota e del microbioma sono state associate infatti a numerosissime condizioni patologiche che vanno dalle allergie all'asma, alle

malattie autoimmuni, metaboliche, neurodegenerative, alla depressione e anche al cancro.

Lo sviluppo del microbiota

Nei primi 3 anni di vita dell'individuo, si forma il “core native microbiota”, ossia un microbiota tendenzialmente stabile che lo accompagnerà per tutta la vita e che influenzerà il futuro stato di salute gastro-intestinale e sistemica. Il tipo di parto, naturale o cesareo, la modalità di allattamento, al seno o artificiale, e l'utilizzo o meno di farmaci, antibiotici soprattutto, nella prima parte della vita, possono condizionare la formazione del core native microbiota interferendo con lo stato di salute nell'età adulta.

Inizialmente si pensava che il bambino nascesse sterile e che i primi microbi con cui entrava in contatto fossero quelli vaginali della mamma. In realtà è stato dimostrato che non è così. Il bambino non nasce sterile; la placenta ha un suo microbiota (Aagaard, K, et al., 2014), la cui qualità interferisce con la nascita pre-terminale o a termine e il peso alla nascita (Antony, K M., et al., 2015; Zheng, J, et al., 2015).

Alterazioni del microbiota placentare sono collegate a sviluppo di diabete gestazionale che a sua volta è correlato a rischi per il bambino di ipoglicemia, ittero, basso o alto peso alla nascita, malformazioni cardiache, disturbi respiratori e maggiori probabilità di un parto cesareo (Zheng, J, et al., 2017). La nascita pretermine del bambino e il rischio di pre-eclampsia, inoltre, sono stati associati ad alterazione del microbiota orale (Cobb, C M., et al., 2017).

Il bambino poi con il parto naturale entra in contatto con i microrganismi presenti nel canale del parto; se il parto è cesareo, il suo primo contatto è con i microrganismi che colonizzano il microbiota cutaneo. La composizione del microbiota di partenza sarà quindi diversa a seconda del tipo di parto.



L'allattamento al seno o artificiale contribuiranno in modo diverso allo sviluppo del microbiota. È automatico pensare, e lo dimostrano gli studi, che il bambino nato per parto vaginale e allattato al seno svilupperà un microbiota più sano e robusto del bambino nato con parto cesareo e allattato artificialmente (Bäckhed, F, *et al.*, 2015).

Un grosso aiuto allo sviluppo del microbioma è poi il passaggio ai cibi solidi e alle fibre e soprattutto l'esperienza con cibo "non sterile", il contatto con gli animali, l'ambiente e le persone in generale. Maggiore è la quantità di microrganismi con cui il bambino entra in contatto e maggiore è la biodiversità del microbiota che si viene a formare e quindi la sua robustezza. Le popolazioni occidentali della società del "progresso" hanno un microbioma molto meno robusto e protettivo rispetto alle popolazioni rurali proprio per il fatto che c'è un'esagerata attenzione all'igiene, la qualità del cibo è molto ridotta, il cibo usato è raffinato e processato dall'uomo. La riduzione della biodiversità, caratteristica delle popolazioni occidentali, predispone allo sviluppo di malattie su base immunitaria quali allergie, asma e malattie autoimmuni.

Mangiare cibo vero è uno dei consigli per sostenere la salute del microbiota.

Il microbiota stimola la maturazione del sistema immunitario di mucosa, insegna la tolleranza ai microrganismi utili e ai cibi, agisce attivando la resistenza ai patogeni e produce biocine (sostanze antimicrobiche), mantiene in salute la mucosa intestinale, partecipa attivamente alla digestione dei cibi e produce vitamine e sostanze utili per la salute dell'organismo quali per esempio gli acidi grassi a catena corta (SCFA).

L'intestino in salute con un microbiota a elevata biodiversità e robusto assicura il mantenimento della salute dell'organismo. L'integrità della mucosa intestinale assicurata da un buon microbiota riduce il



Auricularia auricula-judae

Foto di (Josh Milburn)



Ganoderma lucidum

Foto di (Wendell Smith)

rischio di infiammazione di basso grado e inflamm-aging (senescenza del sistema immunitario), correlate a un aumentato rischio di sviluppare patologie nel corso della vita e in particolare correlate all'aging. Un invecchiamento sano dipende dalla robustezza del microbiota. Il microbiota degli ultracentenari è relativamente abbondante in *Christensenellaceae*, *Akkermansia* e *Bifidobacterium*, popolazioni microbiche che permettono di contrastare l'aumento del peso, promuovono l'immunomodulazione e migliorano l'omeostasi metabolica (Biagi, E, *et al.*, 2016).

Il sostegno del microbiota

Probiotici e prebiotici sono strumenti importanti, insieme all'alimentazione, all'attività fisica e allo stile di vita, sono fattori che possono favorire il mantenimento o ripristino di un buon microbiota. I **probiotici** sono definiti "preparazioni o prodotti contenenti microrganismi fisiologici vitali in grado di condizionare il microbiota (per impianto o colonizzazione) e di esercitare effetti benefici nell'ospite". Sono tra gli integratori più venduti, ma purtroppo spesso sono utilizzati arbitrariamente e su autoprescrizione, senza valutare accuratamente la problematica che deve essere corretta. Il loro utilizzo è molto importante in corso di e dopo terapie antibiotiche e nelle patologie infiammatorie dell'intestino.

I **prebiotici** sono definiti "molecole non digeribili che influenzano positivamente la crescita e/o l'attività dei microrganismi fisiologicamente utili presenti nell'intestino". Inizialmente si consideravano prebiotici solo le fibre, mentre attualmente è stato osservato che anche altri tipi di molecole hanno effetto prebiotico come per esempio i polifenoli.

Una molecola molto famosa in grado di modulare il microbiota è la curcumina (Shen, L *et al.*, 2018), mentre per esempio la berberina sostiene la crescita di *Akkermansia muciniphila* che migliora il

metabolismo e riduce il rischio cardiovascolare (Zhu, L, *et al.*, 2018).

La ridotta biodisponibilità dei prodotti naturali e i target spesso non definiti che rendono difficoltosa la spiegazione dei meccanismi d'azione *in vivo*, sono due ostacoli all'uso e alla comprensione della funzione dei prodotti naturali. Attualmente è stato dimostrato che il microbiota interferisce in modo importante con il ruolo dei fitocomponenti. Il microbiota è un ponte tra l'ambiente e l'organismo che interagisce con qualsiasi sostanza noi introduciamo per via orale, cibo, farmaci, prodotti naturali e tossine, e media le loro attività "farmacologiche" per l'organismo. Ci sono due modi in cui il microbiota e le sostanze naturali interagiscono (Guo, P *et al.*, 2017):

1) metabolismo/catabolismo delle sostanze con formazione di metaboliti secondari con biodisponibilità più elevata → effetto sulla "fisiologia" e sul recupero

2) I prodotti naturali modificano la composizione del microbiota attivando assi di comunicazione con organi distali attraverso un miglioramento dell'impatto sistemico del microbiota su di essi.

I funghi e il microbiota

I funghi sia come alimenti che come micoterapia sono attualmente considerati prebiotici emergenti (Aida, F. M. N. A., *et al.*, 2009; Singdevsachan, SK, *et al.*, 2016).

Le molecole più studiate nei funghi per il loro effetto prebiotico sono i beta-glucoani a elevato peso molecolare, indigeribili e insolubili (Lam, KL *et al.*, 2013).

È stato dimostrato che l'aggiunta di fungo intero (anche essiccato) alla dieta aumenta la biodiversità dei batteri intestinali riducendo le prevalenze di patogeni e, in modelli di lesioni intestinali riduce situazioni di iperplasia e di infiltrazione linfocitaria (Feeney, MJ, *et al.*, 2014).

I funghi, da vari studi, si sono dimostrati inoltre una strategia per la prevenzione dell'obesità attraverso il miglioramento del micro-

biota intestinale, la riduzione del deposito viscerale di grasso e la riduzione della dimensione degli adipociti (Shimizu, T, *et al.*, 2018). Tra le molecole a effetto prebiotico contenute nei funghi vi sono:

- i polisaccaridi (beta glucoani prevalentemente insolubili);
- gli aminoglicani (glucosammina, chitina/chitosano sia solubili che insolubili);
- gli eteroglicani (mannoglucoani, galattoglucoani contenuti prevalentemente nei lieviti);
- polifenoli/flavonoidi hanno un effetto positivo sul microbiota - È stato stimato che il 90-95% dei polifenoli non vengano assorbiti nell'intestino tenue e che raggiungano il colon per essere metabolizzati dal microbiota (González-Sarrías, A, *et al.*, 2017);
- il trealosio un disaccaride prebiotico.

Attualmente si ritiene che buona parte degli effetti antinfiammatori e antiossidanti sono correlati all'effetto esercitato dai funghi sul microbiota/microbioma.

L'uso di funghi alimentari come prebiotici ha numerosi vantaggi: innanzitutto sono poco costosi, facili da produrre e hanno notevoli qualità che li rendono straordinari per la salute: irrobustiscono il microbiota, sono immunomodulanti, antinfiammatori, rinforzano l'organismo a vari livelli e ne riducono la suscettibilità alle malattie (Aida, F. M. N. A., *et al.*, 2009).

Per quanto riguarda i funghi medicinali, i beta glucoani, grazie all'elevata concentrazione e la complessa struttura, esercitano il loro effetto a concentrazioni molto basse nella dieta. Per questo motivo il loro effetto non deve essere paragonato alle "fibre" degli alimenti, né ai beta-glucoani 1,3/1,4 dei cereali, che hanno una struttura diversa, per cui funzionano a concentrazioni molto più alte (Raa, J., 2015).

È stato dimostrato che i polisaccaridi dei funghi hanno attività bifidogenica (ossia sono metabolizzati in modo efficace dai bifidobatteri, tra cui anche *B. infantis*), aumentano la variabilità del microbiota e

la percentuale di SCFA. L'attività bifidogenica è correlata alla presenza di una "carbohydrate binding molecule" e di un enzima in grado di internalizzare i beta-glucani e di utilizzarli come fonte di cibo competendo con altri batteri intestinali (Zhao, J *et al.*, 2011).

Parlando di funghi medicinali, tra i funghi principalmente studiati ve ne sono quattro con caratteristiche particolari: *Lentinus edodes* o Shiitake, *Ganoderma lucidum* o Reishi, *Hericium erinaceus* e *Auricularia auricula judae*.

Lentinus edodes o Shiitake è un fungo dell'Estremo Oriente dove è parte integrante della dieta; la sua coltivazione era diffusa nell'antica Cina prima ancora di quella del riso. Il suo nome deriva dall'unione di due parole giapponesi "Shii" (quercia) e "Take" (fungo), perché cresce spontaneamente sui tronchi di questi alberi.

È un efficace prebiotico con anche importante effetto antimicrobico nei confronti di microrganismi patogeni come la *Candida* e microrganismi quali *Escherichia coli O-114*, *Staphylococcus aureus* ed *Enterococcus faecalis* (Hearst, R, *et al.*, 2009).

La sua azione prebiotica si estende anche al microbiota orale. Numerosi studi scientifici hanno dimostrato che migliora la salute gengivale. È più efficace della clorexidina nel ridurre la carica batterica e non interferisce negativamente con la flora fisiologica probiotica. Inibisce la demineralizzazione della dentina e riduce la tendenza a formare carie e placca (Ciric, L, *et al.*, 2011; Zaura, E, *et al.*, 2011; Signoretto, C, *et al.*, 2011; Lingström, P, *et al.*, 2012; Solmaz, G, *et al.*, 2013).

Nel 2015 esce un primo lavoro scientifico che dimostra che *Ganoderma lucidum* è in grado di ridurre l'obesità indotta dalla dieta e di alleviare l'infiammazione attraverso la modulazione del microbiota e il ripristino dell'integrità della barriera intestinale in modelli murini (Chang, CJ, *et al.*, 2015). Studi successivi ne confermano i risultati sul microbiota del quale aumen-

ta la biodiversità, e dimostrano anche il suo effetto sul miglioramento della sensibilità insulinica e sulla modulazione della produzione di citochine. I componenti bioattivi responsabili sono sia i polisaccaridi che la frazione solubile in alcool (triterpeni e polifenoli) (Xu, S., *et al.*, 2017; Guo, WL, *et al.*, 2018). Interessanti anche i risultati di una nuova ricerca che evidenziano effetti di miglioramento del microbiota e della salute dell'intestino tenue con aumento della produzione di IgA di mucosa, conseguenti alla sua assunzione (Xu S *et al.*, 2017). Tale proprietà ci riporta agli effetti energetici che la Medicina Tradizionale Cinese attribuisce a tale fungo, ossia quelli associati all'elemento fuoco, che comprende, oltre a cuore, triplice riscaldatore e maestro del cuore, anche il meridiano di intestino tenue.

Auricularia auricula judae è un fungo con un'interessante sua azione sull'asse epato-intestinale e con effetto antinfiammatorio e umettante, "rinfrescante" secondo la Medicina Tradizionale Cinese, delle mucose; aumenta il volume fecale grazie alle sue mucillagini e fluidifica la bile; entrambi questi effetti favoriscono la regolarità dell'alvo (Kim, Tae Il, *et al.*, 2004; Zhang, Wen-Ting, *et al.*, 2012).

Tra i dati emersi da uno studio particolarmente interessante vi è il fatto che i polisaccaridi ad alto peso molecolare di *Auricularia auricula judae* presentavano un indice prebiotico più elevato rispetto alle altre specie di funghi analizzati, effetto che non era confermato invece per gli oligosaccaridi solubili (basso peso molecolare) (Chiraphon Chaikiang, *et al.*, 2015).

Il fungo più usato nella medicina della tradizione per l'apparato gastroenterico è *Hericium erinaceus*, che, oltre agli effetti diretti sulla mucosa intestinale, esercita anche una potente azione di neuroprotezione e neuroprevenzione, richiamando l'attenzione sulla relazione tra intestino come sistema nervoso enterico (SNE) e cervello

(Brain gut-axis = asse intestino-cervello). Un doppio effetto quindi, di potenziamento immunitario e di miglioramento della risposta neurologica anche enterica: attività di neuro-immunomodulazione e riequilibrio dell'asse intestino-cervello. *Hericium erinaceus* protegge la mucosa dello stomaco dai danni indotti da etanolo e da indometacina e ha proprietà di rigenerazione della mucosa gastrica in presenza di ulcere attraverso il miglioramento della secrezione citochinica e l'attivazione dell'azione cicatrizzante dei fibroblasti (Wong, Jing-Yang, *et al.*, 2013; Shao MR., 2014). La sua efficacia è stata dimostrata anche nei confronti di *Helicobacter pylori* responsabile, quando prevalente rispetto alle altre specie, di molte problematiche gastriche quali, gastrite, ulcera gastrica e gastroduodenale, linfoma gastrico del MALT e carcinoma gastrico (Zhu, Y. *et al.*, 2014; Shang, Xiaodong, *et al.*, 2009; Zhao, Hong-mei, *et al.*, 2009; Liu, Jian-Hui, *et al.*, 2016; Jun, S. U. N., 2008). Dal punto di vista sintomatologico migliora la gestione dei sintomi della gastrite e del reflusso gastro-esofageo (RGE), e aiuta il recupero funzionale della mucosa gastrica (Jun, S. U. N., 2008).

Dati osservazionali su 56 pazienti affetti da malattie croniche infiammatorie intestinali, prevalentemente colite ulcerosa, morbo di Chron (Cazzavillan S. – presentazione IMMC9 – 2017), dimostrano la sua efficacia nel ridurre i livelli di calprotectina fecale, parametro collegato allo stato infiammatorio della mucosa intestinale, e nel migliorare sensibilmente la sintomatologia (diarrea, sangue nelle feci, dolore addominale, perdita di peso, astenia, ansia, insonnia e alterata concentrazione).

Il microbiota è un "meta-organismo" che esercita un cross-talk tra l'ambiente e l'organismo ospite ed è necessario per la sopravvivenza, la salute, le funzioni di regolazione a livello sia locale che sistemico e il mantenimento di una barriera mucosale sana. La sua salute im-

patta quindi su fisiologia e metabolismo, sulle funzioni neurologiche e cognitive, interviene sulla regolazione neuroendocrina, sull'ematopoiesi, riduce l'infiammazione e potenzia le funzioni immunitarie. L'utilizzo dei funghi siano essi medicinali o culinari esercita quindi un dimostrato effetto di potenziamento del microbiota, motivo per cui sono considerati i "nuovi prebiotici". In linea generale si osserva un aumento della variabilità del microbiota, della produzione di SCFA e una regolazione del pH (riduzione del pH in direzione aborale) con effetto finale di miglioramento della salute generale dell'organismo.

Nuove linee di ricerca dimostrano i loro effetti sul potenziamento dei farmaci antitumorali proprio attraverso il miglioramento della salute del microbiota. L'assorbimento, l'effetto generale e la resistenza ai farmaci antitumorali è stata associata alla salute del microbiota. In quest'ottica l'uso della micoterapia con un nuovo concetto (funghi interi e non estratti) potrebbe diventare la medicina complementare e integrata del futuro (Liu, LSN *et al.*, 2016).

* *Biologa, Spec. Genetica*

Bibliografia

Quigley, E MM. "Symptoms and the small intestinal microbiome—the unknown explored." *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* (2019): 1.

Aagaard, K, *et al.* "The placenta harbors a unique microbiome." *Science translational medicine* 6.237 (2014): 237ra65-237ra65.

Antony, K M., *et al.* "The preterm placental microbiome varies in association with excess maternal gestational weight gain." *American journal of obstetrics and gynecology* 212.5 (2015): 653-e1.

Zheng, J, *et al.* "The placental microbiome varies in association with low birth weight in full-term neonates." *Nutrients* 7.8 (2015): 6924-6937.

Zheng, J, *et al.* "Correlation of placental microbiota with fetal macrosomia and clinical characteristics in mothers and newborns." *Oncotarget* 8.47 (2017): 82314.

Cobb, C M., *et al.* "The oral microbiome and adverse pregnancy outcomes." *International journal of women's health* 9 (2017): 551.

Bäckhed, F, *et al.* "Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life." *Cell host & microbe* 17.5 (2015): 690-703

Biagi, E, *et al.* "Gut microbiota and extreme longevity." *Current Biology* 26.11 (2016): 1480-1485.

Shen, L *et al.* "Bidirectional interactions between dietary curcumin and gut microbiota." *Critical reviews in food science and nutrition* (2018): 1-7.

Zhu, L, *et al.* "Berberine treatment increases Akkermansia in the gut and improves high-fat diet-induced atherosclerosis in Apoe^{-/-} mice." *Atherosclerosis* 268 (2018): 117-126.

Guo, P *et al.* "Gut microbiota brings a novel way to illuminate mechanisms of natural products in vivo." *Chinese Herbal Medicines* 9.4 (2017): 301-306.

Aida, F. M. N. A., *et al.* "Mushroom as a potential source of prebiotics: a review." *Trends in food science & technology* 20.11-12 (2009): 567-575.

Singdevsachan, SK, *et al.* "Mushroom polysaccharides as potential prebiotics with their antitumor and immunomodulating properties: A review." *Bioactive carbohydrates and dietary fibre* 7.1 (2016): 1-14.

Lam, KL *et al.* "Non-digestible long chain beta-glucans as novel prebiotics." *Bioactive carbohydrates and dietary fibre* 2.1 (2013): 45-64.

Feeney, MJ, *et al.* "Mushrooms and health summit proceedings." *The Journal of nutrition* 144.7 (2014): 1128S-1136S.

Shimizu, T, *et al.* "Effects of Dietary Intake of Japanese Mushrooms on Visceral Fat Accumulation and Gut Microbiota in Mice." *Nutrients* 10.5 (2018): 610.

González-Sarrias, Antonio, *et al.* "Non-extractable polyphenols produce gut microbiota metabolites that persist in circulation and show anti-inflammatory and free radical-scavenging effects." *Trends in Food Science & Technology* 69 (2017): 281-288.

Raa, J. "Immune modulation by non-digestible and non-absorbable beta-1, 3/1, 6-glucan." *Microbial ecology in health and disease* 26.1 (2015): 27824.

Zhao, J *et al.* "Fermentation of -Glucans derived from different sources by bifidobacteria: evaluation of their bifidogenic effect." *Journal of agricultural and food chemistry* 59.11 (2011): 5986-5992.

Ciric, L, *et al.* "In vitro assessment of shiitake mushroom (*Lentinula edodes*) extract for its antigingivitis activity." *BioMed Research International* 2011 (2011).

Zaura, E, *et al.* "The effects of fractions from shiitake mushroom on composition and cariogenicity of dental plaque microcosms in an in vitro caries model." *BioMed Research International* 2011 (2011).

Signoretto, C, *et al.* "Testing a low molecular mass fraction of a mushroom (*Lentinula edodes*) extract formulated as an oral rinse in a cohort of volunteers." *BioMed Research International* 2011 (2011).

Lingström, P, *et al.* "The anticaries effect of a food extract (shiitake) in a short-term clinical study." *BioMed Research International* 2012 (2012).

Solmaz, G, *et al.* "Inhibitory and disruptive effects of shiitake mushroom (*Lentinula edodes*) essential oil extract on oral biofilms." *Jundishapur Journal of Microbiology* 6.9 (2013).

Hearst, R, *et al.* "An examination of antibacterial and antifungal properties of constituents of Shiitake (*Lentinula edodes*) and Oyster (*Pleurotus ostreatus*) mushrooms."

Complementary Therapies in Clinical Practice 15.1 (2009): 5-7.

Chang, CJ, *et al.* "Ganoderma lucidum reduces obesity in mice by modulating the composition of the gut microbiota." *Nature communications* 6 (2015): 7489.

Xu, S., *et al.* "Ganoderma lucidum polysaccharides improve insulin sensitivity by regulating inflammatory cytokines and gut microbiota composition in mice." *Journal of functional foods* 38 (2017): 545-552.

Guo, WL, *et al.* "Ethanol extract of *Ganoderma lucidum* ameliorates lipid metabolic disorders and modulates the gut microbiota composition in high-fat diet fed rats." *Food & function* 9.6 (2018): 3419-3431.

Xu S *et al.* *Ganoderma lucidum* polysaccharides improve insulin sensitivity by regulating inflammatory cytokines and gut microbiota composition in mice. *Journal of Functional Foods* Volume 38, Part A, November 2017, Pages 545-552

Kim, Tae Il, *et al.* "Effect of ear mushroom (Auricularia) on functional constipation." *The Korean journal of gastroenterology= Taehan Sohwagi Hakhoe chi* 44.1 (2004): 34-41.

Zhang, Wen-Ting, *et al.* "Effects of Polysaccharide from Auricularia Auricula on Intestinal Propulsive and Gastric Empty Function of Mice." *Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine* 8 (2012): 026

Chiraphon Chaikiang, *et al.* Evaluation on prebiotic properties of β -glucan and oligo- β -glucan from mushrooms by human fecal microbiota in fecal batch culture. *Functional Foods in Health and Disease* 2015; 5(11): 395-405

Wong, Jing-Yang, *et al.* "Gastroprotective effects of Lion's Mane mushroom *Herichium erinaceus* (Bull.: Fr.) Pers.(Aphyllphoromycetidae) extract against ethanol-induced ulcer in rats." *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2013 (2013).

Shao MR. Protective Role of *Herichium Erinaceus* Polysaccharides on Gastrointestinal Mucosa Function, Thesis for the Degree of Master of Science. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou. 2014, pp. 4-5.

Zhu, Y, *et al.* Preparation characterization, and anti-*Helicobacter pylori* activity of Bi3+ -*Herichium erinaceus* polysaccharide complex, *Carbohydr. Polym.* 110 (2014) 231-237.

Shang, Xiaodong, *et al.* "In vitro anti-*Helicobacter pylori* effects of medicinal mushroom extracts, with special emphasis on the Lion's Mane mushroom, *Herichium erinaceus* (higher Basidiomycetes)." *International journal of medicinal mushrooms* 15.2 (2013).

Zhao, Hong-mei, and Jie-yu YOU. "Clinical Study of *Herichium Extractive* Grannla on Chronic Superficial Gastritis Associated by *Helicobacter Pylori*." *Journal of Pediatric Pharmacy* 6 (2009): 005.

Liu, Jian-Hui, *et al.* "Anti-*Helicobacter pylori* activity of bioactive components isolated from *Herichium erinaceus*." *Journal of ethnopharmacology* 183 (2016): 54-58.

Jun, S. U. N. "Study on the effect of *Herichium* extraction on the pathology turnover of chronic atrophic gastritis [J]." *Chinese Journal of Hospital Pharmacy* 20 (2008): 017.