

**dr hab. n. med. prof. PUM Anna MACHOY-MOKRZYŃSKA^a,
prof. dr hab. n. med. Krzysztof BOROWIAK^b, dr n. med. Sławomir MAJDANIK^b,
dr inż. Paweł ŁUKASZCZUK^c, dr hab. n. med. prof. PUM Monika BIAŁECKA^a**

^a Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Katedra Farmakologii
Pomeranian Medical University in Szczecin, Department of Pharmacology

^b Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Katedra Medycyny Sądowej
Pomeranian Medical University in Szczecin, Department of Forensic Medicine

^c Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny w Szczecinie, Wydział Techniki Morskiej
i Transportu, Katedra Inżynierii Bezpieczeństwa i Energetyki
West Pomeranian University of Technology, Faculty of Maritime Technology and Transport,
Department of Safety and Energy Engineering

ZMIANY MORFOLOGICZNE W MIĘŚNIU SERCOWYM I NACZYNIACH WIEŃCOWYCH ZAOBSERWOWANE PO STOSOWANIU PSYLOCYNY W WARUNKACH EKSPERYMENTALNYCH

Streszczenie

Wstęp i cele: Naturalne związki halucynogenne poza działaniem psychodysleptycznym mogą wykazywać również toksyczność narządową - np. w stosunku do układu krążenia. Celem niniejszej pracy jest ocena zmian morfologicznych (tj. histopatologicznych i morfometrycznych) zaobserwowanych w warunkach eksperymentalnych u szczurów pod wpływem wielokrotnego podawania psylocyny, alkaloidu występującego w grzybach halucynogennych.

Materiał i metody: Badania przeprowadzono na szczurach, samcach szczepu Wistar, którym wielokrotnie podawano psylocynę, a następnie w pobranym podczas sekcji materiale biologicznym, oceniono zmiany morfologiczne w mięśniu sercowym i naczyniach wieńcowych, stosując badania histopatologiczne i morfometryczne.

Wyniki: Zaobserwowano powstanie zmian morfologicznych w mięśniu sercowym i w naczyniach wieńcowych, pod postacią włóknienia podwiersdziowego, zwiększenia objętości luźnej tkanki łącznej zrębu oraz włóknienia okołonaczyniowego i pogrubienia ścian naczyń.

Wnioski: Pod wpływem wielokrotnego podawania psylocyny szczurom powstają zmiany morfologiczne zarówno w mięśniu sercowym, jak i w ścianach naczyń wieńcowych.

Słowa kluczowe: Psylocyna, grzyby halucynogenne, działanie kardiotoksyczne.

(Otrzymano: 24.05.2017; Zrecenzowano: 25.05.2017; Zaakceptowano: 31.05.2017)

MORPHOLOGICAL CHANGES IN MYOCARDIUM AND CORONARY VESSELS OBSERVED AFTER PSILOCIN ADMINISTRATION IN EXPERIMENTAL CONDITIONS

Abstract

Introduction and aims: Apart from psychodysleptic effects, natural hallucinogens may exhibit organ toxicity e.g., to the cardiovascular system. The aim of this paper is to evaluate morphological changes, such as histopathological and morphometric ones, observed in experimental conditions in rats under repeated administration of psilocin - an alkaloid present in hallucinogenic mushrooms, also known as magic mushrooms.

Materials and methods: The study was performed on three-month-old male Wistar rats repeatedly given psilocin. The post-mortem biological material was collected in order to analyze morphological changes in the myocardium and coronary vessels using histopathological and morphometric studies.

Results: Morphological changes occurred in the myocardium and coronary vessels in the form of subendocardial fibrosis, increase in the volume of loose connective tissue of the stroma, perivascular fibrosis and thickening of the vascular walls.

Conclusion: Repeated administration of psilocin in rats is associated with morphological changes both in the myocardium and the coronary vessels walls.

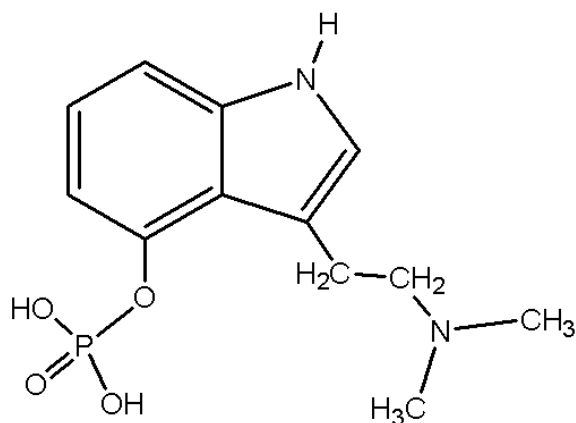
Keywords: Psilocin, hallucinogenic mushrooms (magic mushrooms), cardiotoxic effect.

(Received: 24.05.2017; Revised: 25.05.2017; Accepted: 31.05.2017)

1. Wstęp

Naturalne substancje halucynogenne wykorzystywane są w celu wywołania określonego działania na ośrodkowy układ nerwowy [1]. Związki o działaniu psychodysleptycznym wpływają na percepcję, nastrój i procesy poznawcze człowieka. Jednym ze źródeł takich substancji są grzyby halucynogenne, do których należy łyśniczka lancetowata (*Psilocybe semilanceata*), która w Polsce występuje powszechnie, między innymi w lasach Pomorza Zachodniego i na Dolnym Śląsku. Obserwowane narastające zjawisko odurzania się grzybami z rodzaju *Psilocybe* przez ich przyjmowanie w formie surowej lub po wstępnym przetworzeniu, ma związek z mylną lecz powszechną opinią dotyczącą możliwości stosunkowo bezpiecznego odurzania się tymi substancjami. Jednak w praktyce okazało się, że wielokrotne, przewlekłe stosowanie grzybów halucynogennych może skutkować poważnymi komplikacjami zdrowotnymi [2], [3], [4].

Najważniejszymi alkaloidami łyśniczki lancetowatej (*Psilocybe semilanceata*) odpowiedzialnymi za działanie psychoaktywne, są psylocybina [14] (Rys. 1) oraz psylocyna [15] (Rys. 2). Jak wynika z dostępnego piśmiennictwa, naturalne halucynogeny, poza działaniem psychodysleptycznym, mogą wykazywać również toksyczność narządową - np. w stosunku do układu krążenia.

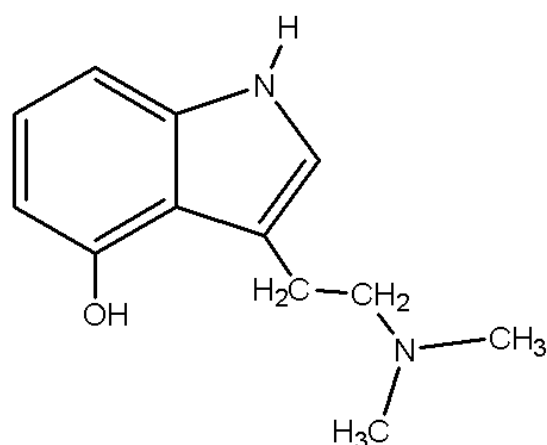


Rys. 1. Psylocybina

Źródło: Opracowanie Autorów

Fig. 1. Psilocibin

Source: Elaboration of the Authors



Rys. 2. Psylocyna

Źródło: Opracowanie Autorów

Fig. 2. Psilocin

Source: Elaboration of the Authors

Rodzima łyśniczka lancetowata (*Psilocybe semilanceata*) jest niewielkim grzybem. Jej kapelusz ma wysokość 1-2 cm i jest lancetowato zaokrąglony lub wąsko stożkowy, często z brodawką na szczycie. W okresie deszczu staje się śluzowaty, ciemnooliwkowy lub żółto-brązowy, a w czasie suszy gładki i płowóżółty, z zielonym odcieniem. Trzon jest długi i cienki, o grubości nie przekraczającej 2-3 mm. Jest on twardy, często wygięty, błydy lub brązowawy, z jedwabistym połyskiem. Z reguły jest silnie przyrośnięty do podłoża zielonkawą grzybnią. Miąższ tego grzyba nie ma żadnego szczególnego zapachu ani smaku, a do wywołania działania halucynogennego zwykle wystarcza doustne spożycie ok. 10-30 g świeżych grzybów lub 0,5-2,0 g suszu. Początek takiego oddziaływania zazwyczaj pojawia się w ciągu 30 minut i utrzymuje się do kilku godzin. Z reguły doznania polegają na zniekształconym postrzeganiu oraz zaburzonej orientacji czasowo-przestrzennej. Przedmioty wydają się przybliżać i oddalać oraz falować, zostawiając za sobą świetlną poświatę. Czasami postrzegane są kolorowe geometryczne wzory. Dochodzi do utraty poczucia czasu oraz nagłego przypływu siły i energii. Rzadko opisywane są zachowania agresywne. Przyczyną hospitalizacji najczęściej są poważne działania toksyczne lub nasilone objawy psychotyczne. Najczęściej wystę-

puje tachykardia i hipotonia, a źrenice są rozszerzone u ponad 90% zatrutych (tzw. „rozkwit źrenic”). Skóra może być zaczerwieniona (głównie górnej połowy ciała), a wysoka temperatura ciała wynika m.in. z aktywności mięśni (drgawki i drżenia drobnowłókienkowe). Mogą występować bóle brzucha, z towarzyszącymi nudnościami i wymiotami [21].

2. Cel

Celem niniejszej pracy była doświadczalna ocena zmian w mięśniu sercowym i naczyniach wieńcowych szczurów pod wpływem wielokrotnego podawania psylocyny, alkaloidu występującego w grzybach halucynogennych.

3. Materiał i metody

Badania przeprowadzono na 30 trzymiesięcznych szczurach - samcach szczepu Wistar [5], po uprzednim uzyskaniu zgody Lokalnej Komisji Etycznej ds. Doświadczeń na Zwierzętach. Szczury przebywały w pomieszczeniach zwierzętarni Katedry Farmakologii PUM. Zwierzęta o średniej masie ciała 275 g +/- 32,02 umieszczono w klatkach hodowlanych, po pięć sztuk w każdej, w warunkach kontrolowanego 12-godzinnego rytmu oświetlenia, stałej temperatury (20-22°C) i średniej wilgotności (ok.60%). Otrzymywały granulowaną paszę standardową oraz wodę wodociągową *ad libitum*.

Zwierzęta podzielono na grupę badaną (otrzymującą psylocynę - P) oraz grupę kontrolną (otrzymującą 5% roztwór etanolu, który był rozpuszczalnikiem dla badanej substancji) i grupę odniesienia (otrzymującą sól fizjologiczną). Szczury narażano przez okres 12 tygodni, podając dootrzewnowo - co drugi dzień, 1 ml 5% etanolowego roztworu psylocyny (4-hydroksydimetylotryptamina, Sigma) w dawce 10 µg/kg m.c. - co stanowi 1/100 dawki DL₅₀. Zwierzętom z grupy kontrolnej podawano dootrzewnowo 1 ml 5% alkoholu etylowego, natomiast zwierzętom z grupy odniesienia podawano dootrzewnowo 1 ml roztworu soli fizjologicznej. Codziennie kontrolowano spożycie paszy i wody oraz co tydzień zwierzęta ważono. Po zakończeniu eksperymentu, zwierzęta wprowadzono w stan znieczulenia ogólnego i poddano sekcji, podczas której pobrano materiał do badań morfologicznych.

Zmiany morfologiczne oceniano za pomocą badań histopatologicznych i morfomertrycznych.

4. Badania histopatologiczne mięśnia sercowego

Przygotowywania wszystkich preparatów mikroskopowych oraz badania histopatologiczne mięśnia sercowego zostały wykonane w Zakładzie Medycyny Sądowej PUM - według obowiązujących procedur. Wycinki do badań histopatologicznych pobierano rutynowo z tych samych miejsc mięśnia sercowego (okolica przykoniuszkowa) i o tej samej grubości (2 mm), a następnie utrwalano w 5% roztworze zbuforowanej formaliny wg *Bakera* [6] i poddawano procesowi odwodnienia w procesorze tkankowym Leica TP 1020. Tak przygotowany materiał cięto mikrotomem na skrawki grubości 3 µm i oceniano w mikroskopie świetlnym, a dokumentację sporządzono przy użyciu aparatu Nikon Eclipse E600, z zastosowaniem technik cyfrowych.

Przeprowadzono rutynowe barwienia podstawowe hematoksyliną i eozyną (HE), a w celu lepszego uwidocznienia zmian w uzyskanych preparatach wykonano barwienia dodatkowe następującymi metodami [7]: wg metody van Gieson na obecność włókien kolagenowych, wg metody Gomoriego na obecność włókien srebrochłonnych oraz metodą PAS, według Schiffa, na obecność glikozaminoglikanów.

5. Ocena morfometryczna zmian naczyniowych

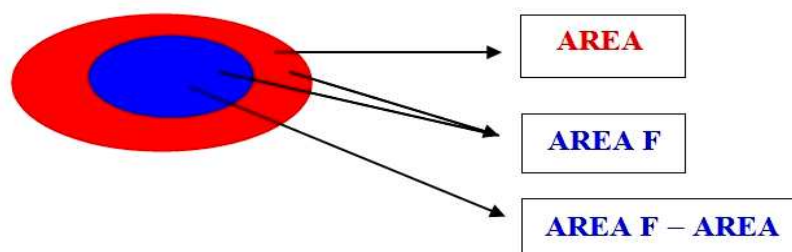
W celu oceny zmian w naczyniach wieńcowych, wykonane preparaty mikroskopowe poddano również analizie histomorfometrycznej, w celu zobiektywizowania uzyskanych wyników badań histopatologicznych. Przedstawienie wyników w postaci liczbowej dało możliwość zastosowania odpowiednich testów statystycznych. Pomiary zostały przeprowadzone przy pomocy zestawu komputerowego (analizator obrazu Zeiss KS 300, umieszczonego na platformie komputera PII z kartą grafiki Matrix Millennium).

Obraz mikroskopowy naczyń tętniczych przekształcano z analogowego w cyfrowy, a następnie wprowadzono do komputera, używając kamery firmy Sony o wysokiej rozdzielczości. Posługiwano się mikroskopem firmy Nikon Eclipse E 600, stosując powiększenie obiektywu 20x i poziom filtru – 1, a natężenie światła stabilizowano półautomatycznie. Uzyskane obrazy poddano wstępnej analizie, wykorzystując program graficzny ADOBE.

Do pomiarów morfometrycznych kwalifikowano obrazy lekko skośne lub przekroje poprzeczne odpowiednio dużych naczyń tętniczych mięśnia sercowego. Wykonane badania przeprowadzono w celu potwierdzenia lub wykluczenia powstania obiektywnych cech przerostu ściany naczyń tętniczych, czyli różnic w grubości ścian naczyń pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną i grupą odniesienia.

W celu oceny stopnia przerostu ściany naczyniowej dokonywano następujących pomiarów:

- pomiar powierzchni - powierzchnia przekroju ściany naczynia (AREA) wyrażona w pixelach oraz powierzchnia przekroju ściany naczynia i przekroju światła naczynia (AREA F) wyrażona w pixelach (Rys. 3).



Rys. 3. Sposób obliczania powierzchni przekroju światła naczynia (WP)

Źródło: Opracowanie Autorów

Fig. 3. Measurement of cross-section area of vascular lumen (WP)

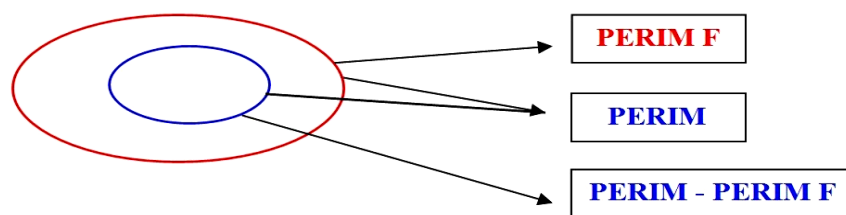
Source: Elaboration of the Authors

Aby porównać poszczególne pomiary wprowadzono wskaźnik powierzchniowy WP - wyrażony w procentach, określający stosunek przekroju powierzchni światła naczynia tętniczego (AREA F – AREA) do powierzchni przekroju ściany tego naczynia AREA:

$$WP = \frac{AREA F - AREA}{AREA} \times 100\% , \quad (1)$$

gdzie AREA F oznacza sumę powierzchni światła naczynia tętniczego i powierzchni przekroju jego ściany.

- pomiar obwodu - suma długości obwodu zewnętrznego i wewnętrznego ściany naczynia (PERIM) wyrażona w pixelach oraz długość obwodu zewnętrznego ściany naczynia (PERIM F) wyrażona w pixelach (Rys. 4).



Rys. 4. Sposób obliczania wskaźnika obwodowego (WO)

Źródło: Opracowanie Autorów

Fig. 4. Measurement of perimeter indicator (WO)

Source: Elaboration of the Authors

W celu porównania poszczególnych pomiarów posłużono się kolejnym wskaźnikiem, wskaźnikiem obwodowym (WO), również wyrażonym w procentach. Określa on stosunek długości obwodu wewnętrznego (PERIM – PERIM F) ściany naczynia tętniczego do długości obwodu zewnętrznego PERIM F światła tego naczynia:

$$WO = \frac{PERIM - PERIM F}{PERIM F} \times 100\% , \quad (2)$$

gdzie PERIM oznacza sumę długości obwodu zewnętrznego i wewnętrznego.

6. Wyniki

Jak wynika z przeprowadzonych badań histopatologicznych, wielokrotne przyjmowanie psylocyny, alkaloidu zawartego w łysiczkce lancetowatej (*Psilocybe semilanceata*), wywołuje widoczne zmiany histopatologiczne w mięśniu sercowym i naczyniach wieńcowych. Efektem działania psylocyny jest zauważalne włóknienie okołonaczyniowe, wyrażające się zwiększeniem liczby fibroblastów oraz zwiększeniem objętości tkanki łącznej o luźnym zrębie. Widoczne są również cechy włóknienia podwsięrdziowego i pogrubienie ścian naczyń wieńcowych. W celu obiektywizacji uzyskanych obserwacji, wykonano również badania morfometryczne. Do pomiarów morfometrycznych kwalifikowano obrazy lekko skośne lub przekroje poprzeczne odpowiednio dużych naczyń tętniczych mięśnia sercowego.

Badania te przeprowadzono celem potwierdzenia lub wykluczenia powstania obiektywnych cech przerostu ściany naczyń tętniczych, a więc różnic w grubości ich ścian. Wykazano powstanie zmian morfologicznych widocznych pod postacią przerostu ściany naczyniowej oraz nasilenia włóknienia. W celu zbadania stopnia przerostu ściany naczynia wykonano pomiary powierzchni przekroju ściany naczynia (AREA) oraz ściany naczynia i światła naczynia (AREA F). Tym sposobem wyznaczono powierzchnię przekroju światła naczynia (AREA F – AREA). Aby dokonać pomiaru obwodu wewnętrznego naczynia (PERIM – PERIM F), zmierzono sumę długości obwodu zewnętrznego i wewnętrznego (PERIM) oraz długość obwodu zewnętrznego ściany naczynia (PERIM F). Posłużyły one do wyznaczania współczynnika powierzchni (WP) i współczynnika obwodu (WO). Analizę statystyczną otrzymanych danych przeprowadzono w oparciu o program *Statistica*. Dla każdej grupy wyliczono takie parametry, jak: średnia arytmetyczna i odchylenie standardowe, mediana, minimum, maksimum oraz dolny i górny kwartył. Z uwagi na fakt, że rozkład mierzonych parametrów w badanych grupach często istotnie odbiegał od rozkładu normalnego, celem stwierdzenia, czy grupy istotnie różnią się pomiędzy sobą, zastosowano wstępnie test nieparametryczny ANOVA Kruskala-Wallisa. W przypadku potwierdzenia różnic stosowano również test nieparametryczny U Manna-Whitneya dla różnic pomiędzy poszczególnymi grupami. Siłę korelacji pomiędzy wybranymi zmiennymi oceniano na podstawie współczynnika korelacji rang Spearmana [24]. Wszystkie wyniki badań histomorfometrycznych przedstawiono w formie tabelarycznej.

Tab. 1. Podstawowe parametry statystyczne wyników badań morfometrycznych dla grupy otrzymującej psylocynę (P)
 Tab. 1. Results of morphometry in the psilocin group (statistical parameters)

<i>Parametr Parameter</i>	<i>Średnia Mean</i>	<i>Mediana Median</i>	<i>Min.</i>	<i>Max.</i>	<i>Dolny kwartył Lower quartile</i>	<i>Górny kwartył Upper quartile</i>	<i>SD</i>
AREA	18382	15365	4648	59535	8079	23535	13690
AREA F	26204	21961	6521	84634	11986	33981	20219
PERIM	1376	1192	640,2	4097	918	1606	838,5
PERIM F	749,2	700,8	360,6	1916	507,5	797,4	370,5
WP	0,404	0,390	0,161	0,871	0,301	0,484	0,178
WO	0,433	0,437	0,339	0,532	0,379	0,480	0,063

Źródło: Opracowanie autorów
 Source: Elaboration of the Authors

Tab. 2. Podstawowe parametry statystyczne wyników badań morfometrycznych dla grupy kontrolnej (Ka)
 Tab. 2. Results of morphometry in the control group (Ka) (statistical parameters)

<i>Parametr Parameter</i>	<i>Średnia Mean</i>	<i>Mediana Median</i>	<i>Min.</i>	<i>Max.</i>	<i>Dolny kwartył Lower quartile</i>	<i>Górny kwartył Upper quartile</i>	<i>SD</i>
AREA	26726	15637	2850	98514	7194	28149	28136
AREA F	38514	21225	3245	161281	9203	37496	43321
PERIM	1944	1375	477,1	5147	716,1	2557	1381
PERIM F	902,6	758,1	356,9	2138	428,2	1085	525,4
WP	0,385	0,357	0,139	0,637	0,279	0,499	0,161
WO	0,481	0,476	0,252	0,677	0,421	0,549	0,110

Źródło: Opracowanie autorów
 Source: Elaboration of the Authors

Tab. 3. Podstawowe parametry statystyczne wyników badań morfometrycznych dla grupy odniesienia (Ks)
 Tab. 3. Results of morphometry in the control group (Ks) (statistical parameters)

<i>Parametr Parameter</i>	<i>Średnia Mean</i>	<i>Mediana Median</i>	<i>Min.</i>	<i>Max.</i>	<i>Dolny kwartył Lower quartile</i>	<i>Górny kwartył Upper quartile</i>	<i>SD</i>
AREA	20515	15098	4903	49375	11535	24962	14525
AREA F	29052	21551	8856	74017	14166	38236	20328
PERIM	1804	1415	806,4	4034	1050	2088	988,6
PERIM F	855,9	785,5	444,7	1436	558,1	1049	325,7
WP	0,437	0,426	0,207	0,806	0,304	0,549	0,177
WO	0,492	0,471	0,385	0,681	0,448	0,534	0,077

Źródło: Opracowanie autorów
 Source: Elaboration of the Authors

Tab. 4. Wyniki badań morfometrycznych wg testu ANOVA Kruskala-Walisa
 Tab. 4. Results of ANOVA Kruskal-Wallis test for morphometric parameters

<i>Parametr Parameter</i>	<i>Porównanie grup P, F, Ka i Ks Comparison of the groups P, F, Ka and Ks</i>	<i>Porównanie grup Ka i Ks Comparison of the groups Ka and Ks</i>
AREA	NS	NS
AREA F	NS	NS
PERIM	NS	NS
PERIM F	NS	NS
WP	NS	NS
WO	IS (p<0,02)	NS

NS – różnice pomiędzy grupami nieistotne statystycznie (p>0.05)
IS – różnice istotne statystycznie,
NS – not significant,
IS – statistically significant

Źródło: Opracowanie Autorów
 Source: Elaboration of the Authors

Z badanych parametrów istotne różnice między grupami badanymi i kontrolnymi dotyczyły zmiennej WO, czyli wskaźnika obwodu. Ponieważ przy porównaniu grupy kontrolnej (Ka) i grupy odniesienia (Ks) różnice pomiędzy nimi nie były istotne statystycznie, do dalszych obliczeń połączono grupę Ka i Ks w jedną grupę kontrolną K.

Tab. 5. Wyniki badań morfometrycznych wg testu U-Manna-Whitneya
 Tab. 5. Results of Mann-Whitney U – test for morphometric parameters

<i>Parametr Parameter</i>	<i>Porównanie grup F i K Comparison of the groups F and K</i>	<i>Porównanie grup P i K Comparison of the groups P and K</i>
AREA	NS	NS
AREA F	NS	NS
PERIM	NS	NS
PERIM F	NS	NS
WP	NS	NS
WO	NS	IS; P<K (p<0,05)

IS – różnice pomiędzy grupami istotne statystycznie
NS – różnice pomiędzy grupami nieistotne statystycznie (p>0.05)
IS – statistically significant,
NS – not significant (p>0.05)

Źródło: Opracowanie Autorów
 Source: Elaboration of the Authors

Istotne statystycznie okazały się wartości wskaźnika obwodu (WO), co potwierdziło wyniki badań histopatologicznych opisujących cechy włóknienia okołonaczyniowego.

7. Dyskusja

Wzrost zainteresowania grzybami halucynogennymi [8]-[11] spowodowany jest opinią o ich niewielkiej szkodliwości. Wykazują je zarówno użytkownicy, jak i badacze próbujący określić możliwe komplikacje zdrowotne ich przewlekłego stosowania [1]-[3], [21]. Nie bez znaczenia jest również fakt, że grzyby halucynogenne są stosunkowo łatwo dostępne. Do tychczas wyodrębniono ponad 70 gatunków grzybów z rodzaju *Psilocybe*, występujących w wielu rejonach świata i różniących się pomiędzy sobą zawartością substancji psychoaktywnych, jakimi są alkaloidy o budowie indolowej i fenylowej [12]-[16].

Najważniejszymi związkami zawierającymi pierścień benzopiroloowy okazały się odpowiedzialne za działanie psychoaktywne alkaloidy: psylocybina [14] i psylocyna [15]. Psylocybina jest pochodną tryptofanu, która pod wpływem fosfatazy alkalicznej i niespecyficznego estera, zlokalizowanych w błonie śluzowej jelita cienkiego, ulega defosforylacji do psylocyny [18].

Psychoaktywne działanie psylocybiny opiera się na pobudzaniu receptorów serotoninergicznych, co prowadzi do wzrostu stężenia serotoniny w mózgu oraz przyczynia się do intensyfikacji czynności sensomotorycznych i percepcyjnych. Skutkiem działania psylocybiny na ludzki organizm są zmiany w zachowaniu, takie jak stany euforyczne, poczucie lekkości i jedności z otaczającym światem. Dodatkowo psylocybina powoduje modyfikację percepcji, a jej działanie można porównać do działania LSD (dietyloamidu kwasu D-lizergowego), jednak wielokrotnie słabszego [22]. Jednak za właściwe działanie psychoaktywne odpowiedzialna jest psylocyna.

Badania izotopowe z użyciem psylocyny znakowanej C^{14} wykazały niewielką dostępność biologiczną tego związku, gdyż po podaniu doustnym tylko około 50% wchłania się z przewodu pokarmowego u szczura [23]. Dystrybucja zachodzi nie tylko do struktur OUN (głównie do kory mózgowej i hipokampa), ale również do tkanek obwodowych. Z grzybów halucynogennych wyodrębniono również inne związki chemiczne o zbliżonej strukturze, takie jak: bufotenina i beocystyna [17].

Do rodzimych grzybów halucynogennych [12] należy łyśniczka lancetowata (*Psilocybe semilanceata*), rosnąca licznie w lasach całej Polski. Zawiera ona m.in. wspomnianą psylocynę, która jest odpowiedzialna za występowanie krótkotrwałych, przemijających zaburzeń psychicznych, którym towarzyszyły objawy wynikające z działania na autonomiczny układ nerwowy (suchość w ustach, tachykardia, hipotonia oraz zaburzenia ostrości widzenia) [24]. Powszechny pogląd o małej toksyczności i względnym bezpieczeństwie zażywania naturalnych halucynogenów opierał się na rzadko występujących powikłaniach narządowych, które zostały udokumentowane klinicznie.

Dodatkowym potwierdzeniem był fakt, że ostra toksyczność psylocyny jest w zasadzie niewielka. Ustalono bowiem, że wartość LD_{50} dla szczura to 280 mg/kg m.c., podczas gdy najniższa dawka halucynogenna dla człowieka wynosi tylko 0,02 mg/kg m.c. [18], co odpowiada ilości 20 - 30 świeżych grzybów łyśniczki lancetowatej.

Teorię o niskiej toksyczności narządowej alkaloidów uzyskiwanych z grzybów z rodzaju *Psilocybe* i stosunkowo bezpiecznym sposobie odurzania się - podważyło doniesienie szwajcarskich autorów, którzy opisali przypadek wystąpienia zawału mięśnia sercowego z towarzyszącymi zaburzeniami rytmu serca, u osiemnastoletniego mężczyzny. Pacjent ten przez około 30 dni zażywał regularnie przetwory łyśniczki lancetowatej (*Psilocybe semilanceata*) [2]. Autorzy wspomnianego artykułu postawili wówczas hipotezę o potencjalnie kardiotoksycznym działaniu psylocyny.

W celu dokładniejszego wyjaśnienia ewentualnych mechanizmów działania alkaloidów zawartych w łyśniczce lancetowatej przeprowadzono badania własne, mające na celu przeprowadzenie szerszej oceny przypuszczalnego efektu kardiotoksycznego psylocyny.

Jest to uzasadnione, gdyż ilość hospitalizowanych osób z objawami zatrucia grzybami halucynogennymi wzrasta, a skuteczne leczenie objawów psychicznych i somatycznych jest możliwe wyłącznie po poznaniu mechanizmów działania związków, które je wywołały [19].

Ponieważ zmiany strukturalne mięśnia sercowego powstają po przekroczeniu zdolności adaptacyjnych komórek lub w przypadku bezpośredniego działania kardiotoksycznego ksenobiotyku, w badaniach własnych podjęto próbę zobrazowania powstałych zmian metodami morfologicznymi [20]. Wykonano badania histopatologiczne, a uzyskane obserwacje poddano analizie morfometrycznej. Jak wynika z uzyskanych wyników badań własnych, wielokrotne przyjmowanie alkaloidów zawartych w *Psilocybe semilanceata* wywołuje widoczne zmiany histopatologiczne w mięśniu sercowym.

Efektom działania psylocyny jest zauważalne włóknienie okołonaczyniowe, wyrażające się zwiększeniem liczby fibroblastów oraz zwiększeniem objętości tkanki łącznej o luźnym zrębie. Widoczne są również cechy włóknienia podwiersdziejowego i pogrubienie ścian naczyń wieńcowych. Zatem wcześniejsze doniesienia kliniczne na temat niekorzystnego działania alkaloidów zawartych w łysiczce lancetowatej znalazły potwierdzenie na zwierzęcym modelu doświadczalnym. Być może pozwoli to w przyszłości na uniknięcie zagrażających życiu pacjentów powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, które mogą wystąpić przy zatruciu grzybami z rodzaju *Psilocybe*.

Wydaje się, że istnieje potrzeba upowszechniania wiedzy na temat toksyczności środków psychoaktywnych, aby uświadomić osobom przyjmującym naturalne halucynogeny możliwość potencjalnej toksyczności narządowej. Uszkodzenia narządowe w zatruciach psylocyną dotyczą najczęściej nerek, mięśni szkieletowych (rabdomioliza) oraz mięśnia sercowego. Zatrucia psylocyną stanowią problem kliniczny i społeczny, zwłaszcza w grupie osób młodych. Substancje te są tanie, stosunkowo łatwo dostępne, co sprzyja ich stosowaniu i zwiększa ryzyko zatrucia. Psylocyna i jej pochodne mogą nie tylko upośledzać funkcje poznawcze, a także stanowić czynnik spustowy dla rozwoju psychoz lub reakcji lękowych [21].

8. Wnioski

Jak wynika z uzyskanych wyników badań własnych, wielokrotne przyjmowanie psylocyny, alkaloidu zawartego w łysiczce lancetowatej (*Psilocybe semilanceata*), wywołuje widoczne zmiany histopatologiczne w mięśniu sercowym. Efektom działania psylocyny jest zauważalne włóknienie okołonaczyniowe, wyrażające się zwiększeniem liczby fibroblastów oraz zwiększeniem objętości tkanki łącznej o luźnym zrębie. Widoczne są również cechy włóknienia podwiersdziejowego i pogrubienie ścian naczyń wieńcowych. Zatem można postawić wniosek, iż pod wpływem wielokrotnego podawania psylocyny powstają zmiany morfologiczne dotyczące zarówno mięśnia sercowego, jak i ściany naczyń wieńcowych.

Literatura

- [1] Kovar K.A.: *Chemistry and pharmacology of hallucinogens, entactogens and stimulants*. Pharmacopsychiat. 1998, 31 (suppl.), 69.
- [2] Borowiak K.S., Ciechanowski K., Waloszczyk P.: *Cardiac disorders of young men in the process of intoxication by a psilocibine from a mushroom species – Psilocybe semilanceata – A case report*. J. of Toxicology; Clinical Toxicology, 1998, 36, 1-2, 47.
- [3] Franz M., et. al.: *Magic mushrooms: hope for a „cheap high” resulting in end-stage renal failure*. Nephrology Dialysis Transplantation. 1996, 11, 2324.
- [4] Magdalan J.: *Ostre zatrucie grzybami halucynogennymi*. Adv. Clin. Exp. Med. 2000, 9, 1, 91.

- [5] Brylińska J., Kwiatkowska J.: *Zwierzęta laboratoryjne - metody hodowli i doświadczeń*. Universitas, Kraków, 1996.
- [6] Bancroft J.D.: *Histochemical techniques*. Butterworths, London, 1975.
- [7] Zawistowski S.: *Technika histologiczna. Histologia oraz podstawy histopatologii*. PZWL, 1970.
- [8] Allen J.W., Merlin M.D.: *Psychoactive mushroom use in Koh Samui and Koh Pha-Ngan, Thailand*. J. Ethnopharmacol. 1992, 154, 205.
- [9] Beck O., et al.: *Presence of phenylethylamine in hallucinogenic Psilocybe mushroom: possible role in adverse reaction*. J. of Analytical Toxicology, 1998, 22, 45.
- [10] Christiansen A.I., Rasmusen K.E.: *Screening of hallucinogenic mushrooms with HPLC and multiple detection*. J. of Chromatography. 1983, 270, 293.
- [11] Gao Z.P., et al.: *Does interstitial adenosine mediate acute hibernation of guinea pig myocardium*. Cardiovasc. Res. 1995, 29, 796.
- [12] Kała M., Lechowicz W., Stanaszek R.: *Analysis of psilocin in Polish hallucinogenic mushrooms*. Acta Poloniae Toxicologica, 1998, 6, 2, 173.
- [13] Glennon R.A.: *Arylalkylamine drugs of abuse: an overview of drug discrimination studies*. Pharmacology Biochemistry and Behavior. 1999, 64 (2), 251.
- [14] Beug M. W., Bigwood J.: *Quantitative analysis of psilocybin and psilocin in psilocybe baeocystis (Singer and Smith) by high-performance liquid chromatography and thinlayer chromatography*. J. Chromatogr. 1981, 207, 379. Aboul-Enein H.: *Psilocybin: a pharmacological profile*. Am. J. Pharm. 1974, May-June, 91.
- [15] Musshoff F., Madea B., Beike J.: *Hallucinogenic mushrooms on the German market-simple instruction for examination and identification*. Forensic Science International. 2000, 113, 389.
- [16] Gartz J.: *Extraction and analysis of indole derivatives from fungal biomass*. J. of Basic Microbiology. 1994, 34 (1), 17.
- [17] Wolff F.A.: *Give the magic mushroom a bad name and hang it - facts and fiction of «shroom» drugs*. Eurotox Newsletter 1999, 22(3), 58.
- [18] Cerletti A., Taeschler M., Weidmann H.: *Pharmacologic studies on the structure-activity relationship of hydroxyindole alkylamines*. Adv. Pharmacol. 1968, 6, 233.
- [19] Simonini A., et al.: *Heart Failure in Rats Causes Changes in Skeletal Muscle Morphology and Gene Expression That Are Not Explained by Reduced activity*. Circulation Research, 1996, 79, 1, 128.
- [20] Majewska M., Szponar J., Karakuła H., Kołodziej M., Lewandowska - Stanek H.: *Zatrucia psylocyną i jej pochodnymi*. Curr Probl Psychiatry 2012; 13(3): 192-195.
- [21] Dydak K., Śliwińska-Mossoń M., Milnerowicz H.: *Psylocybina jako alternatywny lek dla osób cierpiących na depresję*. Psychiatria i Psychologia Kliniczna 2016, 16 (3), p. 165-170
- [22] Eivindvik K., Rasmussen K.E., Sound R.B.: *Handling of psilocybin and psilocin by everted sacs of rat jejunum and colon*. Acta pharm.Nord. 1989, 1(5), 295.
- [23] Rosner B.: *Fundamentals of biostatistics*. Duxbury Press Harvard University, Boston, 1984, 283.
- [24] Aboul-Enein H.: *Psilocybin: a pharmacological profile*. Am. J. Pharm. 1974, May-June, 91.