

WSZECHŚWIAT

PISMO PRZYRODNICZE

Tom 126 Nr 1-3

Styczeń – Luty – Marzec 2025



*Substancje psychoaktywne
i uzależnienia*

*Schizofrenia
a psychodeliki*

Leczenie bólu a kanabidiol

*Metabolizm energetyczny
mózgu*

Opatrunki na rany

*Grzyby lecznicze;
czy psylocybina
może leczyć*

*Cynk - rola w organizmie
i mózgu*

*Roślinne kultury in vitro
w biotechnologii*



Polskie Towarzystwo Przyrodników im. Kopernika*

Wydawca czasopisma *Wszechświat*
organizator konferencji Tydzień Mózgu w Krakowie,
Konkursu Wiedzy Neurobiologicznej dla uczniów szkół średnich „Brain Bee”
oraz Olimpiady Biologicznej

MA STATUS ORGANIZACJI POŻYTKU PUBLICZNEGO
dzięki czemu na naszą działalność można przekazać **1,5% PODATKU**
JAK TO ZROBIĆ? — oto szczegółowa instrukcja:

Należy obliczyć kwotę, którą możemy przekazać i wypełnić odpowiednią rubrykę w zeznaniu podatkowym

Najpierw należy obliczyć swój podatek należny Urzędowi Skarbowemu, a następnie odliczyć 1,5% od tego podatku. Przy wypełnianiu odpowiedniego dla siebie formularza PIT (PIT-36, PIT-36L, PIT-37 lub PIT-38) w ostatnich rubrykach zeznania podatkowego wpisujemy nazwę: „Polskie Towarzystwo Przyrodników im. Kopernika” i numer KRS: „0000092796”. Wpisujemy także kwotę, którą chcemy przekazać dla Towarzystwa. Kwota ta nie może przekroczyć 1,5% podatku należnego, wynikającego z zeznania podatkowego, po zaokrągleniu do pełnych dziesiątek groszy w dół.

Pieniądze przeleje Urząd Skarbowy w terminie do 3 miesięcy.

Z wyliczonej kwoty potrącone zostaną koszty przelewu.

Podatnik nie może podzielić swojego 1,5% między kilka organizacji.

1,5% można przekazać tylko w zeznaniach podatkowych złożonych w terminie.

UWAGA! Dla wszystkich z Państwa, którzy w zeznaniu ujawnią się jako darczyńcy prenumerata *Wszechświata* roczna gratis**

* Polskie Towarzystwo Przyrodników im. Kopernika istnieje od 1875 roku i jest jednym z najstarszych towarzystw naukowych w Polsce. PTP im. Kopernika jest organizacją typu non-profit, tzn. członkowie Towarzystwa pełnią swe funkcje honorowo, a działalność nasza opiera się na dotacjach i darowiznach, które niestety z roku na rok coraz trudniej uzyskać. Posiadamy obecnie status organizacji pożytku publicznego umożliwia otrzymanie przez Towarzystwo 1,5% podatku. Głównym celem Towarzystwa jest popularyzacja osiągnięć nauk przyrodniczych, między innymi poprzez organizowanie odczytów naukowych, konferencji, wydawanie czasopism. W obrębie Towarzystwa działa Komitet Główny Olimpiady Biologicznej organizujący co roku konkurs olimpiady biologicznej w liceach ogólnokształcących na terenie całego kraju.

** w pozycji Informacje Uzupełniające zeznania rocznego należy podać swoje dane oraz zaznaczyć kwadrat potwierdzający przekazanie ich OPP. Gratisowa prenumerata premiowana będą wpłaty wyższe niż 80 PLN.



organizacja
pożytku publicznego
opp

1,5%

WSZECHŚWIAT

Z POLSKIMI PRZYRODNIKAMI OD 3 KWIETNIA 1882
Zalecany do bibliotek nauczycielskich i licealnych od r. 1947 (pismo Ministra Oświaty nr IV/Oc-2734/47)
Wszechświat jest pismem punktowanym w Index Copernicus International,
Wszechświat ma 5 punktów zgodnie z punktacją z listy z dn. 1 grudnia 2021 r.
Ministerstwa Edukacji i Nauki.

Treść zeszytu 1–3 (2733–2735)

TYDZIEŃ MÓZGU

Program Konferencji „Tydzień Mózgu” 2025	3
Irena Nalepa, Elżbieta Pyza, Tydzień Mózgu 2025 – „Postępy neurofarmakologii: w poszukiwaniu nowych leków”	4
Irena Nalepa, Neurobiologiczne podłoże depresji i mechanizmy działania leków przeciwdepresyjnych: ewolucja strategii w poszukiwaniu nowych leków	7
Małgorzata Frankowska, Substancje psychoaktywne w mózgu: co powinniśmy wiedzieć o uzależnieniach	8
Marzena Maćkowiak, Schizofrenia a działanie psychodelików	15
Mateusz Królewski, Katarzyna Starowicz, Kannabidiol w walce z bólem i zaburzeniami afektywnymi: przełom czy placebo?	22
Katarzyna Głombik, Magdalena Kukla-Bartoszek, Mózg w formie – czyli jak zadbać o jego energetyczne potrzeby?	37

ARTYKUŁY

Alicja Przybyłowicz, Sonia Kudlacik-Kramarczyk, Marcel Krzan, Opatrunki na rany: przegląd innowacyjnych rozwiązań od folii poliuretanowych po hydrożele	47
Hanna Kaczmarczyk, Psylocybina, jej pochodzenie i działanie terapeutyczne	54
Anna Rafała-Ulińska, Cynk w procesach biologicznych: dlaczego jest tak ważny?	62
Jadwiga Żebrowska, Co warto wiedzieć o roślinnych kulturach <i>in vitro</i>?	73

DROBIAZGI

Rozbójnik przy karmniku (Maria Olszowska)	80
--	----

WSZECHŚWIAT SPRZED WIEKU

Co przed wiekiem wiedzieliśmy o narkotykach i halucynogenach (oprac. Maria Śmiałowska)	83
---	----

OBRAZKI

Maria Olszowska, Ach! te kolory, kropki, kreski i plamki...	89
--	----

NEKROLOG

Profesor dr hab. Anna Skowron-Cendrzak, (Marta Kubera, prof. dr hab. Agnieszka Basta-Kaim, dr Adam Roman)	95
Profesor dr hab. Wincenty M. Kilarski, (Elżbieta Pyza, Irena Nalepa, Maria Śmiałowska)	97

Podziękowania dla recenzentów	98
--	----

Okladka: Plakat promujący „Tydzień Mózgu 2025” autorstwa Wojciecha Kolka.

Wojciech Kolek

Plakacista. Absolwent Wydziału Grafiki Akademii Sztuk Pięknych w Krakowie, którą ukończył w 2002 roku. W latach 2005–2016 członek Stowarzyszenia Twórców Grafiki Użytkowej. Uczestnik europejskiego projektu Radar, koordynowanego przez Międzynarodowy Uniwersytet Wenecki. Wystawiał na 50. Biennale w Wenecji. Projektuje i realizuje plakaty, znaki, opakowania, instalacje i inne. Podróżnik, miłośnik natury. Od lat związany z Polskim Towarzystwem Przyrodników im. Kopernika, dla którego przygotowuje oprawy graficzne wydarzeń. Od 2016 roku wykładowca na Wydziale Grafiki Akademii Nauk Stosowanych w Tarnowie.

Jego plakaty znajdują się w zbiorach: Muzeum Narodowego w Poznaniu, Muzeum Plakatu w Wilanowie, Biblioteki Akademii Sztuk Pięknych w Krakowie, Cracow Poster Gallery – Dydo Poster Collection, Rene Wanner Collection i innych.

www.behance.net/wojciechkolek-POSTER

www.facebook.com/kolekwojciech

Od roku 2020 czasopismo *Wszechświat* jest wydawane tylko w wersji cyfrowej, obecnie w cenie 20 zł/numer, 80 zł/rok. Członkowie Towarzystwa otrzymują zniżkę na roczną prenumeratę i płacą tylko 40 zł za roczną prenumeratę cyfrową.

W sprawach prenumeraty i zakupu wybranych numerów prosimy o kontakt na e-mail: biuro@ptpk.org

Polskie Towarzystwo Przyrodników im. Kopernika
30-060 Kraków, ul. Ingardena 3

Pismo Przyrodnicze *Wszechświat*
SANTANDER BANK POLSKA SPÓŁKA AKCYJNA,
XXI Oddział Kraków nr konta 81 1500 1142 1220 6033 9745 0000

Sponsorem *Wszechświata* jest:

- Polska Akademia Umiejętności
- Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja PAN
- Akademia Górniczo-Hutnicza



Instytut Farmakologii
im. Jerzego Maja
Polskiej Akademii Nauk



Rada redakcyjna

Przewodnicząca: Irena Nalepa

Z-ca Przewodniczącej: Stanisław Knutelski

Sekretarz Rady: Agnieszka Zelek-Molik

**Członkowie: Andrzej Kornaś, Michał Kozakiewicz, Ewa Krzemińska,
Elżbieta Pyza, Alina Stachurska-Swakoń, Alfred Uchman, January Weiner**

Komitet redakcyjny

Redaktor Naczelna: Maria Śmiałowska
redakcja@ptpk.org

Z-ca Redaktor Naczelnej: Barbara Plytycz
Sekretarz Redakcji: Alicja Firlejczyk

Adres redakcji

Redakcja Pisma Przyrodniczego *Wszechświat*
31-343 Kraków, ul. Smętna 12

Sekretarz redakcji

sekretarz.redakcja@ptpk.org

Wsparcie techniczne

biuro@ptpk.org
www.wszechswiat.ptpk.org

Wydawca

Polskie Towarzystwo Przyrodników im. Kopernika, Kraków, ul. Ingardena 3

Projekt i skład

Artur Brożonowicz, artur@ptpk.org



PISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA PRZYRODNIKÓW IM. KOPERNIKA

TOM 126
ROK 143

STYCZEŃ – LUTY – MARZEC

ZESZYT 1–3
2733–2735



PROGRAM KONFERENCJI „TYDZIEŃ MÓZGU” 2025 W KRAKOWIE

„Postępy neurofarmakologii: w poszukiwaniu
nowych leków” 10–14 marca 2025, godz. 17.00



 Doskonała
Nauka

Wykłady w auli Auditorium Maximum UJ (ul. Krupnicza).

Organizatorzy: Polskie Towarzystwo Przyrodników im. Kopernika (PTPK), Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja PAN w Krakowie (IF PAN), Uniwersytet Jagielloński (UJ), Komitet Neurobiologii PAN

Komitet Organizacyjny: Prof. dr hab. Irena Nalepa (Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja PAN, PTP im. Kopernika), Prof. dr hab. Elżbieta Pyza (Uniwersytet Jagielloński, PTP im. Kopernika) mgr Dorota Kłyś (Uniwersytet Jagielloński, PTP im. Kopernika)

10 marca 2025

prof. dr hab. Irena Nalepa (Zakład Biochemii Mózgu, Instytut Farmakologii im. J. Maja PAN)
„Neurobiologiczne podłoże depresji i mechanizmy działania leków przeciwdepresyjnych: ewolucja strategii w poszukiwaniu nowych leków”.

11 marca 2025

dr hab. Małgorzata Frankowska (Zakład Farmakologii Uzależnień, Instytut Farmakologii im. J. Maja PAN)
„Substancje Psychoaktywne i Mózg: Co Powinniśmy Wiedzieć o Uzależnieniach”

12 marca 2025

prof. dr hab. Marzena Maćkowiak (Zakład Farmakologii i Biostruktury Mózgu, Instytut Farmakologii im. J. Maja PAN)
„Schizofrenia a działanie psychodelików”

13 marca 2025

prof. dr hab. Katarzyna Starowicz-Bubak (Zakład Neurochemii, Instytut Farmakologii im. J. Maja PAN)
„Kannabidiol w walce z bólem i zaburzeniami afektywnymi: przełom czy placebo?”

14 marca 2025

dr hab. Katarzyna Głombik (Zakład Neuroendokrynologii Doświadczalnej, Instytut Farmakologii im. J. Maja PAN)
„Skąd mózg czerpie energię do pracy i jak można go wspomóc, czyli czy nadeszła era biohackingu metabolicznego?”
Projekt dofinansowany ze środków budżetu państwa, przyznanych przez Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego w ramach Programu „Doskonała nauka II”.



Minister
Nauki

 Doskonała
Nauka

„DZIEŃ MÓZGU” 2025 DLA MŁODZIEŻY SZKOLNEJ „O znaczeniu diety i procesu zapalnego dla funkcjonowania mózgu i o tym, jak powstają leki”

Krótkie wykłady (30 min), YouTube, strona sieciowa PTP im. Kopernika – udostępnione on-line **15 marca 2025, godz. 10.00.**

Organizatorzy: Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja PAN w Krakowie (IF PAN), Polskie Towarzystwo Przyrodników im. Kopernika (PTPK).

Komitet Organizacyjny: prof. dr hab. Irena Nalepa i dr hab. Katarzyna Stachowicz (Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja PAN w Krakowie, PTP im. Kopernika).

1. **Prof. dr hab. Irena Nalepa**, Zakład Biochemii Mózgu, Instytut Farmakologii im. J. Maja PAN w Krakowie. „Wprowadzenie do Dnia Mózgu 2025”

2. **Dr Irena Smaga-Maślanka**, Zakład Farmakologii Uzależnień, Instytut Farmakologii im. J. Maja PAN w Krakowie. Tytuł wykładu: „Konsekwencje diety matki dla potomstwa”
3. **Dr Ewa Trojan**, Zakład Neuroendokrynologii Doświadczalnej, Instytut Farmakologii im. J. Maja PAN w Krakowie. Tytuł wykładu: „Proces zapalny jako podłoże rozwoju patologii mózgu?”
4. **Dr hab. Katarzyna Stachowicz**, Zakład Neurobiologii, Instytut Farmakologii im. J. Maja PAN w Krakowie. Tytuł wykładu: „Jak powstają leki?”
5. **Dr hab. Katarzyna Stachowicz** – program dla przedszkolaków: KSIĄŻECZKA pt. „Przygody Amygdalki i Hipokampka. Choroba – czyli książeczka o tym, co się dzieje w twoim organizmie gdy chorujesz” (podczas Dnia Mózgu była udostępniona do pobrania ze strony sieciowej PTP im. Kopernika)

Konferencja „Tydzień Mózgu” 2025 w Krakowie pod hasłem „POSTĘPY NEUROFARMAKOLOGII: W POSZUKIWANIU NOWYCH LEKÓW” Auditorium Maximum UJ (ul. Krupnicza), w dniach 10–14 marca 2025 (od poniedziałku do piątku), godz. 17.00.

Konferencja popularnonaukowa „Tydzień Mózgu” 2025 odbyła się w Krakowie już po raz 26. Podobnie jak w ubiegłych latach, miejscem konferencji było Auditorium Maximum Uniwersytetu Jagiellońskiego, a organizatorami byli, oprócz Polskiego Towarzystwa Przyrodników im. Kopernika, Uniwersytet Jagielloński i Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja PAN w Krakowie oraz Komitet Neurobiologii PAN. Głównymi sponsorami tegorocznej konferencji było Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego (Program „Doskonała Nauka”) oraz Polska Akademia Nauk.

Bieżący rok jest jednak o tyle wyjątkowy, że łączy w sobie kilka jubileuszy świętowanych przez organizacje, dzięki którym konferencja „Tydzień Mózgu” odbywa się w Krakowie. W tym roku przypada Jubileusz 30-lecia powołania Światowego Tygodnia Mózgu i Jubileusz 150-lecia powstania Polskiego Towarzystwa Przyrodników im. Kopernika, a cztery miesiące wcześniej – w grudniu ubiegłego roku, Jubileusz 70-lecia swego istnienia i działalności naukowej obchodził Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja PAN (IFPAN) w Krakowie, o czym można się dowiedzieć ze strony internetowej: <https://new.if-pan.krakow.pl/>. Dla upamiętnienia tej ostatniej rocznicy



**Doskonała
Nauka**

cały program naukowy tegorocznej konferencji „Tydzień Mózgu” został wypełniony wykładami pracowników naukowych IFPAN, a tematyka ich wykładów była powiązana z priorytetowymi obszarami badań realizowanych w IFPAN, do których należą depresja, schizofrenia, uzależnienia od narkotyków i naturalnych nagrań oraz chroniczny ból.

Wygłoszone wykłady, w dniach 10–14 marca 2025 r., miały na celu przybliżyć słuchaczom zagadnienia zaburzeń neuropsychiatrycznych, z którymi mierzy się populacja ludzka oraz przedstawić obecne możliwości ich farmakoterapii. Na tle istniejących hipotez dotyczących etiologii tych schorzeń wykładowcy omawiali obecne trendy w badaniach mózgu człowieka i zwierząt. Wykładowcy są też autorami artykułów opublikowanych w bieżącym wydaniu czasopisma „Wszechświat”. Wykłady zostały też nagrane i można je odtworzyć na stronie internetowej Polskiego Towarzystwa Przyrodników im. Kopernika, w zakładce Wydarzenia/Tydzień Mózgu.

Pierwszy wykład wygłosiła prof. dr hab. Irena Nalepa (współorganizatorka konferencji) na temat neurobiologicznych aspektów depresji, hipotez dotyczących etiologii schorzenia, dostępnych leków przeciwdepresyjnych oraz związków badanych pod kątem potencjału przeciwdepresyjnego. Wcześniejsze monoaminergiczne hipotezy wiążące depresję z deficytami neuroprzekazników takich jak noradrenalina, serotonina i dopamina, są obecnie uzupełniane hipotezą o zaburzonej neuroplastyczności mózgu. W ciągu blisko 70-letniej historii badań nad depresją i lekami przeciwdepresyjnymi dokonał się wprawdzie zasadniczy postęp w pojmowaniu i terapii tego schorzenia, jednak fakt istnienia depresji lekoopornej stanowi nadal poważne wyzwanie, zarówno dla terapeutów, jak i dla naukowców próbujących zgłębić mechanizmy odpowiedzialne za to zjawisko. W wykładzie przedstawiono także nowe trendy w badaniach nad depresją ukierunkowane na inne niż monoaminergiczne układy neurotransmisyjne.

W kolejnym wykładzie dr hab. Małgorzata Frankowska przedstawiła fenomen uzależnienia, które jest przewlekłą chorobą ośrodkowego układu nerwowego, związaną z dysfunkcją układu nagrody. Jest to poważny problem, który dotyka nie tylko osoby uzależnione, ale także ich bliskich. Niestety problem ten ma tendencję wzrostową, gdyż w ciągu ostatnich 10 lat liczba użytkowników narkotyków wzrosła z 240 do 296 mln (co stanowi 5,8% globalnej populacji dorosłych). Używanie narkotyków prowadzi do większości wszystkich powikłań zdrowotnych i przyczynia się do zgonów. Omówione zostały trudności w leczeniu uzależnienia, które

jest związane z wysokim ryzykiem nawrotu oraz przedstawiono dostępne obecnie dwie główne metody leczenia: farmakologiczne i psychologiczne.

Wykład przedstawiony przez prof. dr hab. Marzenę Maćkowiak dotyczył schizofrenii, która jest chorobą neurorozwojową o podłożu genetycznym, tym niemniej pojawienie się objawów związane jest także z oddziaływaniem czynników środowiskowych. Ponadto czynniki ryzyka wywołujące chorobę często występują w okresie prenatalnym oraz podczas okresu dojrzewania. Uważa się, że u podłoża powstawania symptomów negatywnych czy poznawczych tej choroby leżą zaburzenia rozwoju połączeń synaptycznych w korze mózgu w okresie wieku młodzieńczego. Omówiono leki stosowane w leczeniu schizofrenii, które są antagonistami receptora dopaminowego D2, a ponadto szereg z nich hamuje także aktywność receptorów serotoninowych 5-HT2A. Natomiast związki aktywujące receptory 5-HT2A są to substancje mające działanie psychodeliczne. Dyskutowano kontrowersje związane z propozycją zastosowania psychodelików w terapii schizofrenii.

Czwarty z wykładów, przedstawiony przez prof. dr hab. Katarzynę Starowicz-Bubak, dotyczył kannabidiolu (CBD), związku pochodzącego z konopi siewnych (*Cannabis sativa*). Ponieważ CBD nie wykazuje działania psychoaktywnego, stanowi atrakcyjną opcję terapeutyczną i zyskuje coraz większe zainteresowanie w kontekście terapii bólu oraz zaburzeń afektywnych, takich jak depresja i lęk. Badania przedkliniczne wykazały, że CBD zmniejsza stan zapalny, hamuje sygnalizację bólową i poprawia nastrój. W modelach zwierzęcych potwierdzono jego skuteczność w terapii przewlekłego bólu neuropatycznego i stanów lękowych. Jednak wyniki badań klinicznych nie są jednoznaczne. Dlatego też zwrócono uwagę na konieczność krytycznego podejścia do informacji zamieszczanych w mediach społecznościowych na temat „cudownego” działania CBD oraz staranną weryfikację informacji pod względem wiarygodności.

Ostatni wykład, wygłoszony przez dr hab. Katarzynę Głombik, zawierający w swym tytule atrakcyjne pytanie „czy nadeszła era *biohackingu* metabolicznego?” dotyczył zagadnień metabolizmu i energetyki naszego mózgu. Procesy metaboliczne mózgu są regulowane w sposób dynamiczny, ale stanowią homeostatyczny układ, który równoważy zapotrzebowanie i podaż energii poprzez współdziałanie wielu szlaków molekularnych. W wykładzie omówiono metabolizm energetyczny mózgu w kontekście jego prawidłowego funkcjonowania. Ponadto wykazano, dlaczego metabolizm mózgu jest

tak ważnym procesem i jak mechanizmy, które go regulują, zmieniają się w przebiegu pewnych chorób. W związku ze zwiększającą się długością życia, długotrwałe utrzymanie mózgu w jego optymalnej kondycji stanowi nie lada wyzwanie. Wykład dostarczył także kilku praktycznych wskazówek dotyczących aktywnego stylu życia, zbilansowanej diety i zastosowania substancji ergogenicznych, które mogą wpływać pozytywnie na bioenergetykę mózgu.

Zapraszamy do lektury artykułów w tym wydaniu Wszehświata oraz do ponownego słuchania nagranych wykładów, dostępnych na kanale YouTube Polskiego Towarzystwa Przyrodników im. Kopernika!

„Dzień Mózgu” 2025 dla młodzieży szkolnej pod hasłem: „O znaczeniu diety i procesu zapalnego dla funkcjonowania mózgu i o tym, jak powstają leki”

„Dzień Mózgu” „wystartował” online 15 marca, o godz. 10.00, podczas trwania „Światowego Tygodnia Mózgu”. W tym roku również „Dzień Mózgu” miał swoją małą rocznicę – jubileusz 6-lecia swojego powstania. Tradycyjnie program w postaci miniwykładów i książeczki dla przedszkolaków został przygotowany przez naukowców z Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja PAN.

Pierwsza z prezentacji przedstawiona przez prof. dr hab. Irenę Nalepę – inicjatorkę „Dnia Mózgu”, która pracuje w Zakładzie Biochemii Mózgu, nawiązywała do genezy powstania „Dnia Mózgu” na tle „Tygodnia Mózgu” w Krakowie i do tematyki poprzednich edycji tej minikonferencji, a także stanowiła wprowadzenie do bieżącego programu.

W kolejnym wykładzie dr Irena Smaga-Maślanka z Zakładu Farmakologii Uzależnień opowiedziała o rozwojowej koncepcji zdrowia i choroby zakładającej, że wczesne czynniki środowiskowe, takie jak dieta czy stres, wpływają na zdrowie i ryzyko chorób w dorosłości. W tym kontekście matczyzna dieta, szczególnie nadmierne spożycie kalorii podczas ciąży i laktacji, odgrywa kluczową rolę w rozwoju płodu, wpływając na późniejsze funkcjonowanie potomstwa. W wykładzie przedstawiono wyniki badań własnych pokazujących, że dieta wysokotłuszczowa matki w czasie ciąży i laktacji prowadzi do trwałych zmian w mózgu potomstwa szczurów.

Z kolei wykład przedstawiony przez dr Ewę Trojan z Zakładu Neuroendokrynologii Doświadczalnej dotyczył reaktywności układu odpornościowego w procesie przewlekłego stanu zapalnego i w konsekwencji możliwości pojawienia się takiego stanu w mózgu. Podkreślono, że zrozumienie mechanizmów

procesu zapalnego w mózgu może przyczynić się do skuteczniejszego przeciwdziałania poważnym chorobom i dłuższego utrzymania sprawności umysłowej.

Ostatni z wykładów, zaprezentowany przez dr hab. Katarzynę Stachowicz z Zakładu Neurobiologii, pokazuje proces powstawania leku i zabiera sympatyków „Dnia Mózgu” w fascynującą podróż od pierwszych pomysłów w laboratorium aż po wprowadzenie gotowego leku na rynek. Można się tutaj dowiedzieć jak przebiegają badania kliniczne, i jakie wyzwania stoją na drodze do stworzenia skutecznych i bezpiecznych terapii.

Również w tym roku pamiętaliśmy o przed-szkolakach – dr hab. Katarzyna Stachowicz tradycyjnie przygotowała książeczkę o dalszych przygodach Amygdalki i Hipokampka, tym razem o tym, co się dzieje w organizmie podczas choroby. Książeczkę można było pobrać ze strony <https://ptpk.org/strona/dzien-mozgu/> przez jeden dzień podczas „Dnia Mózgu”. Pod tym adresem można też oglądać wszystkie prezentacje na kanale YouTube.

Zapraszamy do wysłuchania wykładów!

Dr hab. Katarzyna Stachowicz – program dla przedszkolaków: KSIĄŻECZKA pt. „Przygody Amygdalki i Hipokampka. Choroba – czyli książeczka o tym, co się dzieje w twoim organizmie, gdy chorujesz” (podczas Dnia Mózgu była udostępniona do pobrania ze strony sieciowej PTP im. Kopernika)

Komitet Organizacyjny: prof. dr hab. Irena Nalepa i dr hab. Katarzyna Stachowicz (Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja PAN w Krakowie, PTP im. Kopernika)

Streszczenia wykładów na PTP im. Kopernika, w zakładce Tydzień Mózgu <https://ptpk.org/strona/tydzien-mozgu/> oraz w zakładce Dzień Mózgu <https://ptpk.org/strona/dzien-mozgu/>

Zapraszamy!

*Prof. dr hab. Irena Nalepa, Wiceprezes;
Prof. dr hab. Elżbieta Pyza, Prezes PTPK*

NEUROBIOLOGICZNE PODŁOŻE DEPRESJI I MECHANIZMY DZIAŁANIA LEKÓW PRZECIWDEPRESYJNYCH: EWOLUCJA STRATEGII W POSZUKIWANIU NOWYCH LEKÓW



Doskonała
Nauka

Irena Nalepa (Kraków)

Streszczenie wykładu

Depresja stanowi poważny problem zdrowia publicznego, który niekorzystnie wpływa nie tylko na jakość życia jednostki, ale też znacząco przyczynia się do globalnego obciążenia społeczeństwa chorobami. Niejednorodność symptomów klinicznych, obserwowana wśród pacjentów depresyjnych, komplikuje i ogranicza możliwość dokładnego zdiagnozowania depresji. Stąd nadal jest stosowane podejście diagnostyczne oparte na objawach – symptomach schorzenia prezentowanych przez pacjenta. Etiologia i patofizjologia depresji jest od wielu lat przedmiotem zainteresowania wielu badaczy i wyniki szeroko zakrojonych badań są przedstawione w obszernej literaturze naukowej. Depresja jest postrzegana jako zespół neuropsychiatryczny charakteryzujący się stosunkowo subtelnymi zmianami komórkowymi i molekularnymi, zlokalizowanymi w złożonej sieci obwodów nerwowych, w różnych regionach mózgu. Te obszary mózgu podlegają dynamicznej neuroplastycznej adaptacji w odpowiedzi na różne rodzaje bodźców, neurohormonalnych i immunologicznych, pochodzących z wnętrza i z zewnątrz ośrodkowego układu nerwowego. Mózg jest centrum integracji sygnałów oraz bodźców odbieranych także z otaczającego środowiska zewnętrznego i stanowi swoiste „centrum dowodzenia” dla organizmu. W wykładzie zaprezentowano przegląd hipotez dotyczących powstawania depresji, które zostały wysunięte w oparciu o badania neurobiologiczne prowadzone w różnych modelach doświadczalnych. Wskazują one na zaangażowanie i zintegrowanie wielu szlaków neurotransmisyjnych, które odgrywają rolę w patofizjologii zaburzeń depresyjnych. Omówione zostały kluczowe szlaki neurotransmisji, wpływ procesu zapalnego na funkcjonowanie mózgu, stres oksydacyjny, szlaki zaangażowane w reakcji na różne bodźce stresowe, rola neurotrofin, rola mikrobiomu i mikrobioty jelitowej w depresji. Począwszy od późnych lat 50. ubiegłego wieku strategia tworzenia leków przeciwdepresyjnych opierała się o modulowanie dostępności neuroprzekaźnika w synapsie komórek nerwowych poprzez hamowanie doneuronalnego zwrotnego wychwytu neuroprzekaźnika bądź hamowanie jego rozkładu. Leczenie przeciwdepresyjne, wykorzystujące dostępne obecnie leki, łagodzi objawy depresji poprzez złożone mechanizmy, które same w sobie nie do końca są zrozumiałe. Jednak około 30% pacjentów cierpi na depresję lekooporną. W wykładzie omówiono pojawiające się nowe terapie, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów z depresją oporną na leczenie klasycznymi lekami. Nowe kierunki poszukiwania leków, inne niż drogą regulacji przekaźnictwa monoaminergicznego, obejmują między innymi przekaźnictwo glutaminianergiczne oraz leki neurosteroidowe w przypadku depresji poporodowej. Rozważane jest wprowadzanie modulatorów wspomagających działanie klasycznych leków przeciwdepresyjnych, wśród nich antyoksydanty, hamowanie stanu zapalnego, regulowanie mikrobioty jelitowej przez probiotyki oraz suplementowanie mikroelementów – pierwiastków śladowych. Te wszystkie strategie mają na celu wspomaganie neuroplastyczności, która według obecnie panujących hipotez, jest upośledzona w depresji.

Uwaga od Redakcji: Pełny artykuł pod tym samym tytułem, autorstwa Ireny Nalepa i Agnieszki Zelek-Molik, ukaże się w kolejnym zeszycie w roku 2025.



Doskonała
Nauka

SUBSTANCJE PSYCHOAKTYWNE I MÓZG: CO POWINNIŚMY WIEDZIEĆ O UZALEŻNIENIACH

Psychoactive Substances and the Brain:
What We Should Know About Addictions

Małgorzata Frankowska (Kraków)

Streszczenie

Uzależnienie to poważny problem, który dotyka nie tylko osoby uzależnione, ale także ich bliskich. Osoby te borykają się z trudnościami zdrowotnymi, ekonomicznymi oraz społecznymi. Uzależnienie jest przewlekłą chorobą ośrodkowego układu nerwowego, związaną z dysfunkcją układu nagrody. Zaczyna się od sporadycznego zażywania substancji, które przekształca się w przymusowe, niekontrolowane ich przyjmowanie. Według raportu Światowej Organizacji Zdrowia z 2021 roku, w ciągu ostatnich 10 lat liczba użytkowników narkotyków wzrosła z 240 do 296 mln (to 5,8% globalnej populacji dorosłych). Używanie narkotyków prowadzi do prawie 70% wszystkich powikłań zdrowotnych, w tym zgonów. Najczęściej stosowane substancje, obok alkoholu (283 mln) i nikotyny (61 mln), to marihuana (119 mln użytkowników), opioidy (60 mln), amfetamina (36 mln), kokaina (22 mln) i ekstazy (20 mln). Trudności w leczeniu uzależnienia związane są z wysokim ryzykiem nawrotu, nawet po długiej abstynencji, wywołanym przez bodźce związane z używaniem substancji, takie jak środowisko czy stres. Obecnie stosuje się dwie główne metody leczenia: farmakologiczne (detoksykacja, leczenie odwykowe, substytucja, blokada) oraz psychologiczne (terapię behawioralno-poznawczą, grupową i indywidualną). Niestety dotychczasowe strategie leczenia nie są w pełni skuteczne, a ponad 50% osób wraca do nałogu w pierwszym roku po rozpoczęciu terapii. Dlatego kluczowe jest lepsze zrozumienie mechanizmów uzależnienia, które wpływają na nasz mózg.

Abstract

Addiction is a serious problem, that affects not only individuals struggling with it, but also their loved ones. These individuals face health, economic and social difficulties. Addiction is a chronic disease of the central nervous system associated with dysfunction of the reward system. It begins with occasional substance use, which gradually transforms into compulsive and uncontrolled consumption. According to the 2021 World Health Organization report, the number of drug users has increased from 240 to 296 million over the past decade, representing 5.8% of the global adult population. Drug use accounts for nearly 70% of all health complications, including deaths. The most commonly used substances, alongside alcohol (283 million users) and nicotine (61 million users), include marijuana (119 million users), opioids (60 million), amphetamines (36 million), cocaine (22 million) and ecstasy (20 million). The challenges in treating addiction stem from the high risk of relapse, even after long periods of abstinence, triggered by substance-related cues such as environmental factors or stress. Currently, two main treatment approaches are used: pharmacological (detoxification, withdrawal treatment, substitution and blockade) and psychological (cognitive-behavioral therapy, group therapy and individual therapy). Unfortunately, existing treatment strategies are not fully effective, with more than 50% of

individuals relapsing within the first year of therapy. Therefore, a better understanding of the mechanisms of addiction and their impact on the brain is crucial.

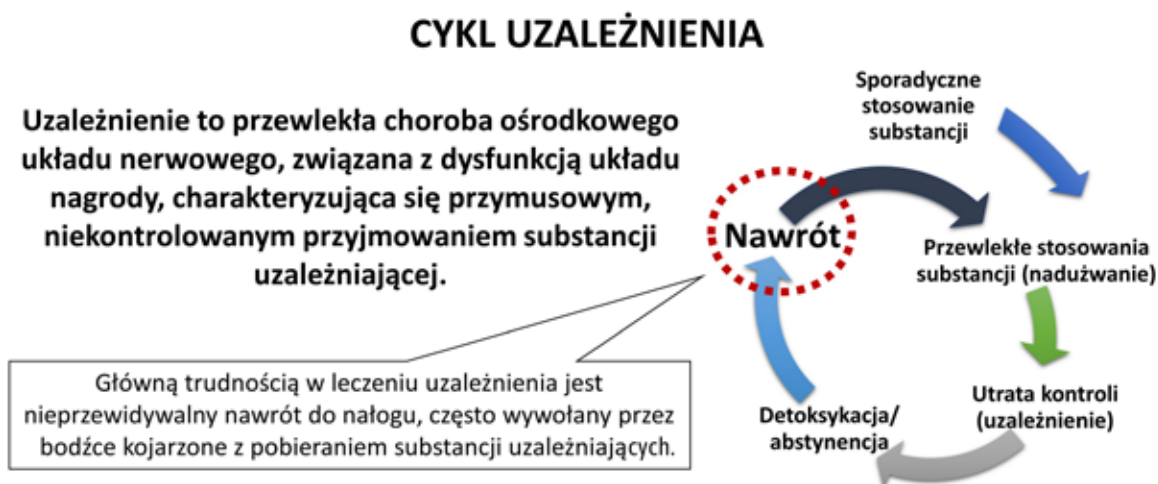
Uzależnienie

Uzależnienie, w tym od substancji psychoaktywnych, jest przewlekłą chorobą ośrodkowego układu nerwowego, związaną z dysfunkcją układu nagrody. Zaczyna się od sporadycznego zażywania substancji, które stopniowo przekształca się w przymusowe, niekontrolowane ich przyjmowanie (Ryc. 1). Zarówno uzależnienie, jak i nadużywanie substancji stanowią poważny problem, który może dotknąć każdego – niezależnie od grupy społecznej czy zawodowej.

Uzależnienie rzadko pojawia się nagle – jest to proces stopniowy, prowadzący do zmian w zachowaniu i funkcjonowaniu osoby uzależnionej. Problem ten nie dotyczy wyłącznie samego uzależnionego, ale wpływa także na jego najbliższe otoczenie, w tym

Substancje uzależniające w świecie

Według najnowszych analiz dotyczących zjawiska narkomanii w Europie oraz globalnych raportów o spożyciu i produkcji substancji psychoaktywnych, sytuacja jest coraz bardziej niepokojąca. Obserwuje się wzrost zarówno produkcji, jak i konsumpcji twardych narkotyków, a kokaina zdobywa coraz większą popularność. W 2021 roku około jedna na 17 osób w wieku 15–64 lat miała kontakt z jakimś narkotykiem, co oznacza wzrost o 23 procent w porównaniu z sytuacją sprzed dekady. Szacuje się, że liczba osób używających substancji odurzających wzrosła z 240 milionów w 2011 roku do 296 milionów w 2021 roku, co stanowi prawie sześć procent populacji w tej grupie wiekowej (Ryc. 2). Najczęściej używanym narko-



Ryc. 1. Cykl uzależnienia.

rodzinę, przyjaciół oraz współpracowników. Może występować w różnych środowiskach – w rodzinie, wśród znajomych, a także w miejscu pracy.

Uzależnienia niosą za sobą poważne konsekwencje społeczne, takie jak spadek wydajności w nauce i pracy, zaburzenia relacji z rówieśnikami, konflikty rodzinne, problemy z prawem oraz trudności finansowe. Niezależnie od rodzaju uzależnienia, zawsze prowadzi ono do pogorszenia funkcjonowania człowieka we wszystkich sferach życia. Co więcej, negatywne skutki nie ograniczają się jedynie do osoby uzależnionej – dotyczą także całego jej otoczenia, a w szczególności najbliższej rodziny [6, 7, 16].

tykiem na świecie pozostaje marihuana. W 2021 roku szacowano, że około 219 milionów ludzi na całym świecie miało z nią kontakt, co oznacza ponad cztery procent globalnej populacji. Podobny trend obserwuje się w Europie – raporty wskazują, że w 2022 roku przynajmniej raz marihuanę zażyło ponad 22 miliony mieszkańców, co stanowi około osiem procent populacji. Dodatkowo prawie cztery miliony dorosłych w Unii Europejskiej stosowało marihuanę regularnie, codziennie lub prawie codziennie. Spośród innych substancji psychoaktywnych dużą popularność zdobyły amfetamina, kokaina oraz 3,4-metylenodioksy-metamfetamina (MDMA, „ekstazy”). W 2021 roku

około 36 milionów ludzi używało amfetaminy, 22 miliony – kokainy, a 20 milionów – ekstazy. W szczególności wzrost spożycia kokainy budzi niepokój, ponieważ w ciągu dwóch lat liczba jej użytkowników wzrosła o milion. Eksperci wskazują, że jednym z czynników wpływających na ten trend była zmiana kontekstu jej zażywania – coraz częściej spożywa się ją poza środowiskiem klubowym, co nasiliło się zwłaszcza w okresie pandemii. Dodatkowo społeczne postrzeganie kokainy, niewiążące jej użytkowników z tradycyjnym obrazem osoby uzależnionej, przyczynia się do wzrostu jej konsumpcji. Wzrost użycia kokainy ma także poważne konsekwencje zdrowotne i społeczne. W ciągu dekady liczba zgonów związanych z używaniem narkotyków wzrosła o 20 procent,

mi jak fentanylny czy ketamina. Coraz większa liczba osób sięga także po nowe substancje psychoaktywne, w Polsce powszechnie znane jako dopalacze, które stanowią kolejne wyzwanie dla systemów opieki zdrowotnej [2, 4].

Grupą najbardziej narażoną na rozpoczęcie eksperymentowania z substancjami uzależniającymi są nastolatki w wieku 15–18 lat. Wiele młodych osób jest przekonanych, że potrafi zachować umiar i może w każdej chwili zrezygnować z używania substancji psychoaktywnych. Okres dorastania to czas intensywnych zmian – zarówno w sferze fizycznej, jak i psychicznej. Pojawiają się nowe potrzeby i zachowania, a najważniejszym środowiskiem, w którym nastolatki starają się je zaspokoić, jest grupa rów-



Ryc. 2. Statystyka liczby osób uzależnionych na świecie (podsumowanie oparte na Raporcie ONZ <https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2023.html>).

co obejmuje zarówno przypadki przedawkowania, jak i inne zdarzenia, takie jak wypadki drogowe. W Europie kokaina zajmuje drugie miejsce pod względem popularności wśród narkotyków, ustępując jedynie marihuanie [2, 4, 5].

Niemniej jednak największe zagrożenie dla zdrowia wciąż stanowi nielecniczne stosowanie opioidów. Szacuje się, że w 2021 roku około 60 milionów osób zażywało te substancje poza wskazaniami medycznymi, z czego połowa używała opiatów, głównie heroiny. W większości krajów Europy opioidy pozostają głównym powodem zgłaszania się na leczenie odwykowe. Co więcej, to one odpowiadają za blisko 70 procent zgonów związanych z używaniem narkotyków każdego roku. Warto także zwrócić uwagę na inne uzależnienia, które stanowią istotny problem zdrowotny na świecie. Szacuje się, że 283 miliony ludzi zmagają się z uzależnieniem od alkoholu, a 61 milionów od nikotyny. Ponadto eksperci ostrzegają przed rosnącym w krajach rozwiniętych zainteresowaniem lekami stosowanymi w anestezjologii, taki-

wieśnicza. Uzyskanie akceptacji wśród rówieśników staje się kluczowe. Ponieważ trudno poradzić sobie z tymi zmianami, młode osoby często doświadczają chwiejności emocjonalnej, drażliwości, niepewności i krytycyzmu – zarówno wobec siebie, jak i dorosłych, zwłaszcza, jeśli ci wydają się nie rozumieć ich problemów. Dla wielu osób jest to jeden z najtrudniejszych etapów w życiu. W efekcie eksperymentowanie z substancjami psychoaktywnymi może stać się wyrazem buntu, a także ucieczką od problemów domowych, sposobem oderwania się od codziennych trudności oraz metodą radzenia sobie z emocjami [1, 13].

Dlaczego układ nagrody nas czasem zawodzi i czy nas zawodzi?

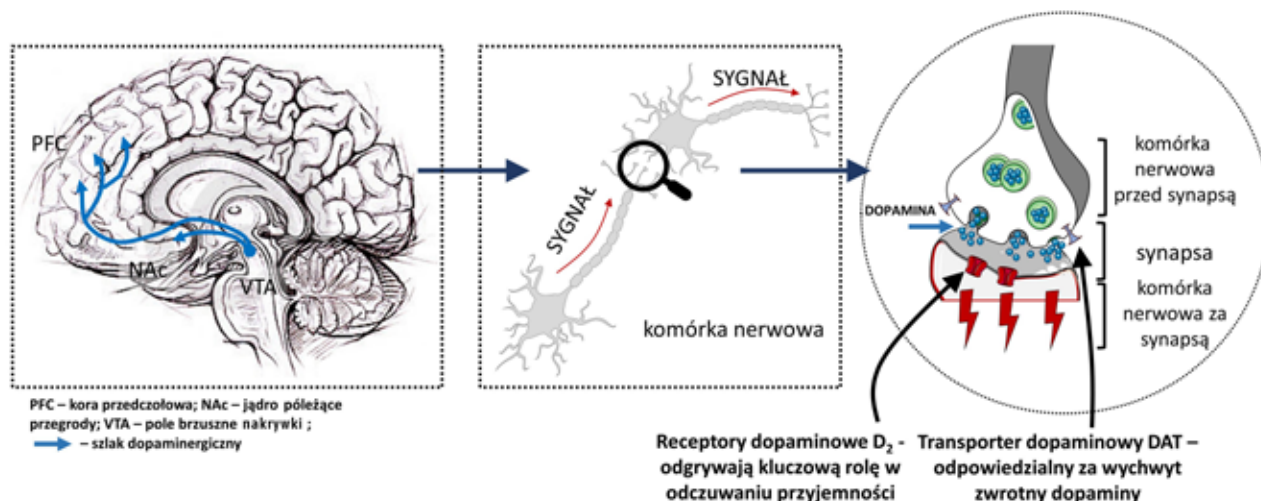
Układ nagrody to układ funkcjonalny w naszym mózgu odpowiedzialny za motywację, odczuwanie przyjemności oraz uczenie się poprzez nagrody. Układ nagrody tworzą: jądra dopaminergiczne brzuszego

pola nakrywki (*ang. ventral tegmental area – VTA*) i istoty czarnej, w których znajdują się ciała komórkowe neuronów dopaminergicznych, pęczek przyśrodkowy przodomózgowia, w którym przebiegają ich aksony, jądro półleżące przegrody (*ang. nucleus accumbens – NAc*), do którego neurony brzuszego pola nakrywki wysyłają swoje aksony i kora przedczołowa (*ang. prefrontal cortex – PFC*), unerwiana przez projekcję dopaminergiczną z brzuszego pola nakrywki i projekcję z jądra półleżącego przegrody (Ryc. 3). Kluczową rolę odgrywa w nim dopamina – neuroprzebieżnik wzmacniający określone zachowania i sprawiający, że chcemy je powtarzać. Inne kluczowe neuroprzebieżniki aktywowane podczas pobudzenia układu nagrody to serotonina, noradrenalina, glutaminian i kwas gamma-aminomasłowy. Naturalnie układ nagrody aktywuje się podczas jedzenia, interakcji społecznych czy uprawiania seksu [7, 8, 12, 18].

owania coraz większych dawek substancji, aby osiągnąć ten sam efekt. O ile jednorazowe zażycie sprawia, że organizm stosunkowo szybko wraca do równowagi, o tyle długotrwałe stosowanie powoduje trwałe zmiany w mózgu i zaburzenie jego funkcjonowanie (Ryc. 5). Proces ten prowadzi do rozregulowania układu nagrody i ustalenia równowagi poza granicami homeostazy. Dochodzi do tego w wyniku działania wielu czynników, w tym wzmocnień wtórnych i mechanizmów stresowych, prowadzących do zmian neuroadaptacyjnych. Szczególne znaczenie mają procesy przeciwstawne, których naturalną rolą jest przeciwdziałanie nadmiernemu, długotrwałemu stymulowaniu tego układu. W wyniku narastających zaburzeń, wspomniane procesy zmieniają stan równowagi układu nagrody, a w miejsce homeostazy pojawia się stan allostazy. W odpowiedzi na przewlekłe działanie substancji układ nerwowy adaptuje się, ograniczając jej wpływ. Wówczas nagłe odstawienie

UKŁAD NAGRODY

kontroluje motywację, odczuwanie przyjemności



Ryc. 3. Układ nagrody – podczas jego aktywacji dochodzi do przekazywania sygnału w obrębie układu dopaminergicznego, czego konsekwencją jest wydzielenie dopaminy do przestrzeni synaptycznej. Następnie neuroprzebieżnik ten wiąże się z receptorami dopaminowymi, np. D₂, znajdującymi się na sąsiadującej komórce nerwowej, prowadząc do jej pobudzenia. Transporter dopaminowy DAT odpowiada za wychwyt zwrotny dopaminy, co reguluje jej poziom w synapsie i wpływa na intensywność oraz czas trwania sygnału nerwowego.

Niestety, podobnie działają substancje psychoaktywne oraz nałogowe zachowania, takie jak hazard czy gry komputerowe. Powodują one, pośrednio lub bezpośrednio, uwalnianie dopaminy (Ryc. 4), przy czym dostarczają mózgowi znacznie silniejszego sygnału. W efekcie mózg zapamiętuje te doświadczenia jako wyjątkowo pożądane i dąży do ich powtarzania – niezależnie od tego, czy są one bezpieczne dla zdrowia i życia. Co więcej, z czasem organizm zaczyna się adaptować, co prowadzi do konieczności przy-

może wywołać silne objawy abstynencyjne, prowadzące do dalszego pogłębiania uzależnienia [3, 6, 15].

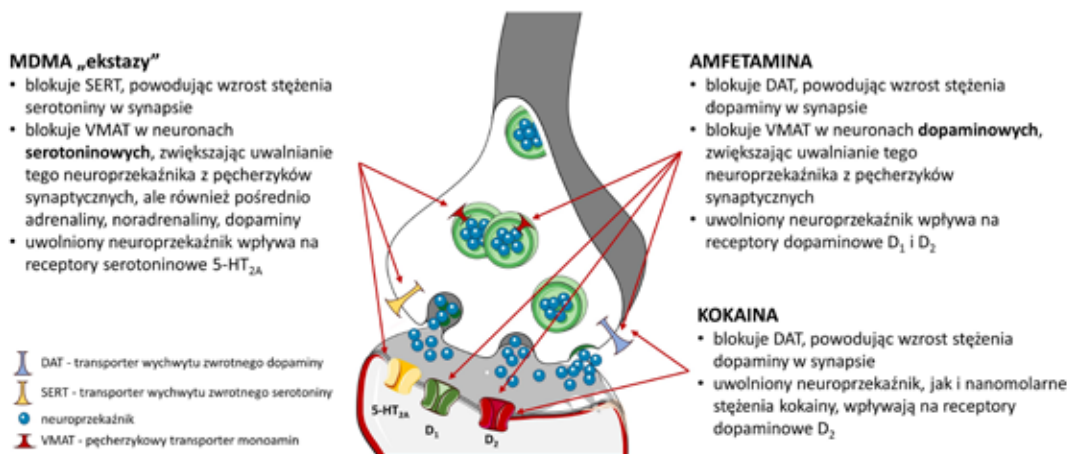
Nie każda osoba, która ma kontakt z daną substancją psychoaktywną, uzależnia się od niej – tylko niektóre jednostki są na tyle podatne, by mogło się ono rozwinąć. Na rozwój uzależnienia wpływają biologiczne cechy organizmu, zależne zarówno od czynników genetycznych, jak i środowiskowych [9].

Nawrót do nalogu

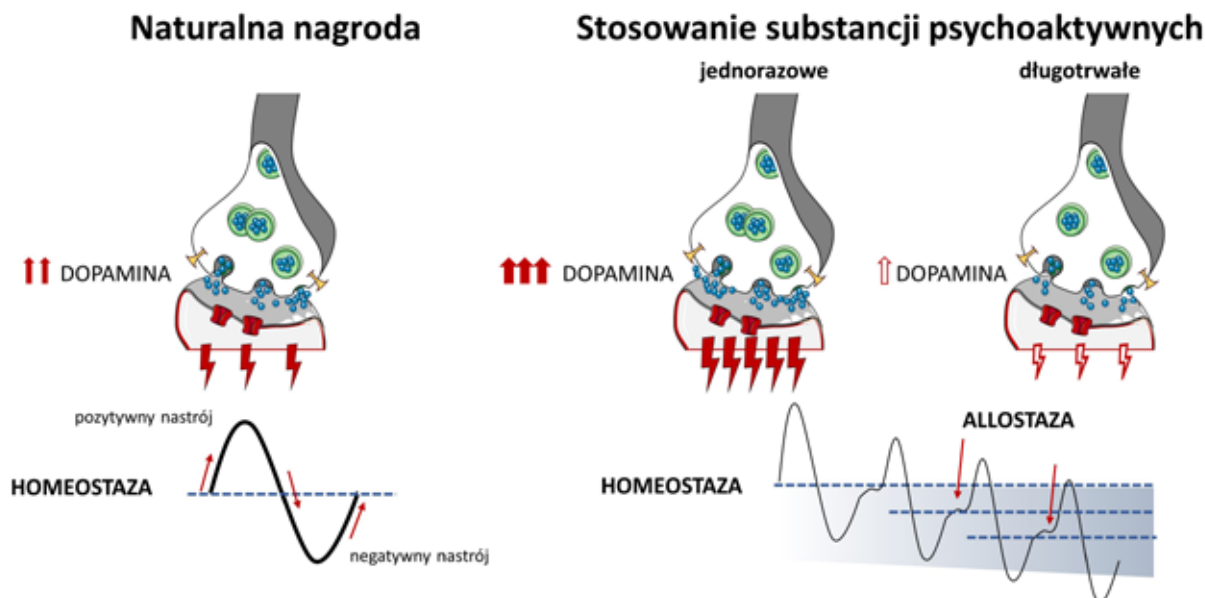
Uzależnienie niesie za sobą poważne konsekwencje zdrowotne, w tym zwiększone ryzyko rozwoju poważnych zaburzeń psychicznych, takich jak psychozy czy nerwice. Osoby uzależnione często nie zdają sobie sprawy ze swojego problemu lub go wy-

dzenie pojazdu pod wpływem substancji odurzającej lub udział w drobnych przestępstwach. **Jednym z największych wyzwań w leczeniu uzależnień jest ryzyko nawrotów, które mogą wystąpić nawet po wielu latach abstynencji.** Często są one wywoływane przez bodźce skojarzone z zażywaniem substancji, np. powrót do środowiska, w którym dochodziło do

PODSTAWOWY MECHANIZM DZIAŁANIA NARKOTYKÓW



Ryc. 4. Podstawowy mechanizm działania substancji uzależniających na zakończenia neuronowe. Schemat wykonany na podstawie pracy Ciucă Anghel i wsp. 2023 [3].



Ryc. 5. Zmiany w aktywności synaps dopaminergicznych pod wpływem naturalnych nagród oraz substancji psychoaktywnych. (A) Naturalna nagroda powoduje umiarkowany wyrzut dopaminy. (B) Jednorazowe podanie substancji psychoaktywnej skutkuje gwałtownym wzrostem poziomu dopaminy. (C) Wielokrotne podanie substancji prowadzi do zmian neuroadaptacyjnych, skutkujących osłabieniem odpowiedzi dopaminergicznej. Dolny schemat ilustruje przejście od homeostazy do allostazy zgodnie z teorią Koob i Le Moal 2008 [6].

pierają, unikając poszukiwania pomocy. Starają się samodzielnie kontrolować sytuację, co zazwyczaj prowadzi do dalszego pogłębiania się uzależnienia.

Niestety, wiele z tych osób decyduje się na leczenie dopiero w obliczu poważnych konsekwencji, takich jak konflikt z prawem – na przykład prowa-

ich przyjmowania, stres, ale także złe samopoczucie towarzyszące odstawieniu, takie jak lęk, depresja i inne symptomy abstynencji [7, 10].

Osoby uzależnione, które decydują się na terapię, zazwyczaj rozpoczynają leczenie od detoksykacji. Jest to pierwszy etap, którego celem jest oczyszcze-

nie organizmu z substancji odurzających oraz złagodzenie objawów odstawienia. Kolejnym krokiem jest terapia psychologiczna, obejmująca psychoterapię indywidualną, grupową lub terapię behawioralną (Ryc. 6). Podczas konstruowania schematu leczenia bierze się pod uwagę indywidualną sytuację pacjenta,

własne życie. Końcowym etapem terapii jest przygotowanie pacjenta do radzenia sobie z ewentualnymi nawrotami choroby. Posiadanie tej wiedzy i świadomości konsekwencji uzależnienia jest kluczowe – szczególnie w sytuacji, gdy staniesz przed wyborem sięgnięcia po jakąś używkę [10, 14].

LECZENIE UZALEŻNIEŃ

I. FARMAKOLOGICZNE

- **detoksykacja** - odtrucie, **ale nie leczenie choroby**
- **leczenie odwykowe**
 - **substytucja** - zapobiega dalszemu rozwojowi zmian adaptacyjnych, **ale ich nie odwraca**
 - **blokada** - hamuje dostęp substancji uzależniającej do receptora (zmniejszenie „high”), **nie zapobiega wystąpieniu zmian adaptacyjnych**



II. PSYCHOLOGICZNE

- **psychoterapia indywidualna i grupowa** (np. **terapia poznawczo-behawioralna**)
- **ruch anonimowych alkoholików** (indywidualna lub dla całych rodzin)
- **terapia wyuczonych zachowań** (behawioralna)
- **reprogramming** (np. terapia SMART Recovery)

Ryc. 6. Terapia uzależnień. Podsumowanie na podstawie [18].

rodzaj nałogu, stopień zaawansowania uzależnienia oraz poziom wyniszczenia organizmu. Terapia może mieć charakter krótkoterminowy lub długoterminowy i odbywać się zarówno w warunkach szpitalnych, jak i na zasadzie regularnych spotkań terapeutycznych. W cięższych przypadkach leczenie wspomagane jest także farmakoterapią. Proces terapeutyczny ma na celu uświadomienie osobie uzależnionej psychologicznych mechanizmów podtrzymujących nałóg oraz konsekwencji, jakie z niego wynikają. W trakcie terapii duży nacisk kładzie się na naukę rozpoznawania emocji oraz rozwijanie umiejętności radzenia sobie z nimi. Psychoterapia pomaga także zmotywować osobę uzależnioną do wzięcia odpowiedzialności za

Niestety, w przypadku wielu uzależnień nie istnieje skuteczna farmakoterapia. Prawie połowa osób podejmujących terapię wraca do nałogu już w pierwszym roku leczenia. Co więcej, wiele osób powraca do destrukcyjnych zachowań nawet w dniu opuszczenia ośrodka terapeutycznego, co skutkuje kolejnymi nawrotami uzależnienia.

Zrozumienie mechanizmów uzależnień oraz poszukiwanie nowych kierunków w ich leczeniu stanowią kluczowe elementy w walce z tym poważnym problemem zdrowotnym (Ryc. 7). Tylko dzięki dogłębniemu poznaniu procesów psychicznych i neurologicznych, które leżą u podstaw uzależnienia, możliwe jest opracowanie skutecznych metod

PRZYSZŁOŚĆ TERAPII UZALEŻNIEŃ



- **Personalizowana terapia genetyczna** – dostosowanie leczenia do profilu genetycznego pacjenta
- **Sztuczna inteligencja** – monitorowanie zachowań i przewidywanie nawrotów
- **Neuromodulacja** – innowacyjne techniki regulacji aktywności mózgu
- **Nowatorskie leki** – celowanie w mechanizmy neurobiologiczne uzależnienia
- **Ulepszone techniki terapii poznawczo-behawioralnej** – integracja nowoczesnych technologii

Ryc. 7. Przyszłość terapii uzależnień – podsumowanie oparte na pracy Montoya i Volkow, 2024 [11].

terapeutycznych, pozwalających nie tylko na leczenie, ale także na zapobieganie nawrotom choroby. Współczesne podejście do terapii uzależnień, uwzględniające zarówno aspekty psychologiczne, jak i biologiczne, daje nadzieję na skuteczną pomoc osobom dotkniętym tym problemem. Dalsze badania

oraz rozwój nowych metod leczenia, w tym wykorzystanie nowoczesnych technologii i innowacyjnych terapii (szczepionki), stanowią obiecujący krok w kierunku efektywnej walki z uzależnieniami, mając na celu poprawę jakości życia osób uzależnionych i ich bliskich [11, 17].

Bibliografia:

1. Binumon KV, Ezhumalai S, Janardhana N, Chand PK. (2024) Family Intervention Models for Young Adults with Substance Abuse: A Systematic Review. *Indian J Psychol Med*, 02537176241246042. doi.org/10.1177/0253717624124604
2. Biuro Narodów Zjednoczonych (ONZ) ds. Narkotyków i Przeszeczności. *World Drug Report 2023*. <https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2023.html>
3. Ciucă Anghel DM, Nițescu GV, Tiron AT, Guțu CM, Baconi DL. (2023) Understanding the Mechanisms of Action and Effects of Drugs of Abuse. *Molecules*, 28:4969. doi.org/10.3390/molecules28134969.
4. Europejskie Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii. *Europejski raport narkotykowy 2021: tendencje i osiągnięcia*. https://www.euda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2021_en
5. Europejskie Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii. *Europejski raport narkotykowy 2024: Tendencje i osiągnięcia*. https://www.euda.europa.eu/publications/european-drug-report/2024_pl
6. Koob GF, Le Moal M. (2008) Addiction and the brain antireward system. *Annu Rev Psychol*, 59:29–53. doi.org/10.1146/annurev.psych.59.103006.093548.
7. Koob GF, Volkow ND. (2016) Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry*, 3:760–773. doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00104-8.
8. Koob GF. (2006) The neurobiology of addiction: a neuroadaptational view relevant for diagnosis. *Addiction*, Suppl 1:23–30. doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01586.x.
9. Liu SX, Harris AC, Gewirtz JC. (2024) How life events may confer vulnerability to addiction: the role of epigenetics. *Front Mol Neurosci*, 17:1462769. doi.org/10.3389/fnmol.2024.1462769.
10. Lomas C. (2024) Neurobiology, psychotherapeutic interventions, and emerging therapies in addiction: a systematic review. *J Addict Dis*, 17:1–19. doi.org/10.1080/10550887.2024.2440184.
11. Montoya ID, Volkow ND. (2024) IUPHAR Review: New strategies for medications to treat substance use disorders. *Pharmacol Res*, 200:107078. doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107078.
12. Nestler EJ. (2025) The biology of addiction. *Sci Signal*, 18:eadq0031. doi.org/10.1126/scisignal.adq0031
13. Schramm-Sapyta NL, Walker QD, Caster JM, Levin ED, Kuhn CM. (2009) Are adolescents more vulnerable to drug addiction than adults? Evidence from animal models. *Psychopharmacology (Berl)*, 206:1–21. doi.org/10.1007/s00213-009-1585-5.
14. Sihag M, Varma M, Bhandari R, Lawrence AJ. (2025) Drug delivery strategies for the treatment of relapse behavior in substance use disorder - A systematic review. *Metab Brain Dis*, 40:104. doi.org/10.1007/s11011-024-01492-8
15. Szukalski B. (2012) Charakterystyka środków psychoaktywnych. Uzależnienie od narkotyków. *Podręcznik Dla Terapeutów, Krajowe Biuro do Spraw Przeciwdziałania Narkomanii*, 35–50.
16. Świątkiewicz G. (2012) Uzależnienia od narkotyków – kontekst społeczny. *Uzależnienie od narkotyków. Podręcznik Dla Terapeutów, Krajowe Biuro do Spraw Przeciwdziałania Narkomanii*, 25–34.
17. Trott M, Koblitz A, Pardhan S. (2025) Cognitive behavioural therapy versus other interventions on mental health in people with sensory impairments: A systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res*, 189:111998. doi.org/10.1016/j.jpsychores.2024.111998
18. Wojnar M, Brower K.J. (2012) Neurobiologiczne mechanizmy uzależnienia. *Uzależnienie od narkotyków. Podręcznik Dla Terapeutów, Krajowe Biuro do Spraw Przeciwdziałania Narkomanii*, 105–126.

SCHIZOFRENIA A DZIAŁANIE PSYCHODELIKÓW

Schizophrenia and the effects of psychedelics



Doskonała
Nauka

Marzena Maćkowiak (Kraków)

Streszczenie

Schizofrenia jest chorobą neurorozwojową o podłożu genetycznym, ale pojawienie się objawów związane jest też z działaniem czynników środowiskowych. Bardzo często czynniki ryzyka wywołujące chorobę występują w okresie prenatalnym czy podczas dojrzewania w okresie adolescencji. Pierwsze objawy schizofrenii pojawiają się u młodych dorosłych, wcześniej u mężczyzn niż u kobiet. Uważa się, że u podłoża powstawania symptomów negatywnych czy poznawczych tej choroby leżą zaburzenia rozwoju połączeń synaptycznych w korze mózgu w okresie adolescencji. Leki stosowane w leczeniu schizofrenii są antagonistami receptora dopaminowego D₂, ale szereg z nich hamuje też aktywność receptorów serotoninowych 5-HT_{2A}. Z kolei agonistami receptorów 5-HT_{2A} są substancje mające działanie psychodeliczne. Należą do nich np. psylocybina i LSD. Wywołują one u zdrowych osób niektóre objawy przypominające schizofrenię. Efekt ten jest przejściowy, chociaż w niektórych przypadkach może prowadzić do rozwoju choroby. Psychodeliki mają pozytywny wpływ na rozwój i funkcjonowanie synaps, co wydaje się interesujące w kontekście zaburzenia neuroplastyczności obserwowanego w schizofrenii. Jednak zastosowanie psychodelików w terapii schizofrenii budzi szereg kontrowersji, ale dyskutowana jest możliwość ich użycia w bardzo niskich dawkach (mikrodawkowanie) w leczeniu niektórych symptomów schizofrenii, np. negatywnych.

Abstract

Schizophrenia is a neurodevelopmental disease with a genetic basis, but the appearance of symptoms is also associated with the action of environmental factors. Risk factors causing the disease occur very often in the prenatal period or during puberty in adolescence. The first symptoms of schizophrenia appear in young adults, earlier in men than in women. It is believed that the development of negative or cognitive symptoms of this disease is based on the disruption of the development of synaptic connections in the cerebral cortex in adolescence. Drugs used to treat schizophrenia are dopamine D₂ receptor antagonists, but a number of them also inhibit the activity of serotonin 5-HT_{2A} receptors. In turn, 5-HT_{2A} receptor agonists are substances with psychedelic effects. These include, for example, psilocybin and LSD. They cause some symptoms resembling schizophrenia in healthy people. This effect is temporary, although in some cases it can lead to the development of the disease. Psychedelics have a positive effect on the development and functioning of synapses, which seems interesting in the context of the impaired neuroplasticity observed in schizophrenia. However, the use of psychedelics in the treatment of schizophrenia is controversial, but the possibility of using them in very low doses (microdosing) in the treatment of some symptoms of schizophrenia, e.g. negative ones, is being discussed.

Objawy schizofrenii

Schizofrenia jest chorobą neurorozwojową, choruje na nią około 1% populacji. Objawy schizofrenii występujące u młodych osób, wcześniej u mężczyzn (około 20 roku życia) niż u kobiet (20–30 lat), dzieli się na trzy grupy: pozytywne, negatywne i dysfunkcje poznawcze. Objawy pozytywne, wpływające na myśli lub zachowania jednostki, obejmują urojenia, halucynacje, niewytlumaczalne zmiany w zachowaniu i zaburzenia myślenia. Objawy negatywne są definiowane jako redukcja normalnych funkcji związanych z motywacją i zainteresowaniem (np. awolucja, anhedonia i aspołeczność) lub funkcjami ekspresyjnymi (np. stępiony afekt i alogia). Do deficytów poznawczych zalicza się słabe uczenie się i zapamiętywanie informacji werbalnych. Schizofrenię diagnozuje się w oparciu o objawy wg klasyfikacji zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) lub Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11 (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*). Zalecane jest stwierdzenie co najmniej dwóch objawów trwających przynajmniej przez miesiąc, takich jak urojenia, halucynacje, zdezorganizowana mowa (np. częste zbaczanie z tematu lub niespójność), bardzo zdezorganizowane lub katoniczne zachowanie, objawy negatywne (np. zmniejszona ekspresja emocjonalna lub awolucja). Przynajmniej jednym z tych objawów powinny być urojenia, halucynacje lub zdezorganizowana mowa [7, 20].

Uważa się, że istotną rolę w rozwoju schizofrenii odgrywa predyspozycja genetyczna, ale też zwraca się uwagę na czynniki środowiskowe działające w okresach krytycznych dla rozwoju mózgu, czyli okołoporodowym oraz dojrzewania. Za istotne czynniki ryzyka uważa się powikłania okołoporodowe, wiek rodziców, infekcje i choroby autoimmunologiczne. Sugeruje się też, że czynniki ryzyka środowiskowego, zwłaszcza w okresie dojrzewania, takie jak stres, urazy w dzieciństwie (przemoc fizyczna, zaniedbanie fizyczne, wykorzystywanie seksualne) czy stosowanie niektórych substancji, np. marihuany, mogą być istotnymi bodźcami wyzwalającymi rozwój schizofrenii. Pojawienie się choroby wynika z zachodzących podczas rozwoju interakcji gen-środowisko, wpływających na dojrzewanie neuronów w rozwijającym się mózgu. W schizofrenii na poziomie neuroanatomicznym obserwuje się zmniejszenie gęstości synaptycznej oraz postępujące zmiany w istocie szarej, co wskazuje na zaburzenia w tworzeniu i eliminacji synaps, zwłaszcza w korze przedczołowej mózgu. Uważa się, że nadmierne

przycinanie (*pruning*) synaps pobudzających glutaminianergicznych w okresie dojrzewania prowadzi do zaburzenia równowagi pomiędzy układem pobudzającym a hamującym, w którym neuroprzekaźnikiem jest kwas γ -aminomasłowy (*ang. γ -aminobutyric acid*, GABA). Powyższy brak równowagi pomiędzy pobudzaniem a hamowaniem funkcji neuronów prowadzi do wystąpienia objawów poznawczych i negatywnych schizofrenii. Z kolei odhamowanie struktur podkorowych i podwyższony poziom dopaminy prowadzi do wystąpienia objawów psychotycznych [33]. Dlatego też uważa się, że na poziomie neurobiologicznym dochodzi w schizofrenii do zaburzenia transmisji GABA-ergicznej, glutaminianergicznej, dopaminowej czy też serotoninowej.

Farmakoterapia schizofrenii

Terapia schizofrenii głównie opiera się na farmakoterapii, chociaż również metody nefarmakologiczne są włączane w proces leczenia, np. strategie rehabilitacyjne, nieinwazyjne techniki stymulacji mózgu. Obecnie dostępne farmakologiczne metody leczenia obejmują leki przeciwpsychotyczne pierwszej, drugiej i trzeciej generacji. Leki pierwszej generacji są antagonistami receptorów dopaminowych D_2 , wpływają na objawy pozytywne, ale nie są skuteczne w leczeniu objawów negatywnych i poznawczych. Leki drugiej generacji również blokują receptory dopaminowe D_2 , ale też są antagonistami receptora serotoninowego $5-HT_{2A}$, co poprawia ich skuteczność w leczeniu objawów negatywnych i poznawczych, ale jest ona ciągle niewystarczająca. Leki trzeciej generacji modulują układ dopaminergiczny jako częściowi agoniści receptorów dopaminowych D_2 i D_3 . Dotychczasowe dane wskazują, że leki przeciwpsychotyczne są skuteczne głównie w leczeniu objawów pozytywnych, a około 30% pacjentów wykazuje oporność na farmakoterapię [24]. W schizofrenii odpornej na leczenie stosuje się klozapinę, atypowy lek przeciwpsychotyczny o szerokim profilu receptorowym (działający na receptory dopaminowe, serotoninowe i muskarynowe), jednakże nie zawsze przynosi to efekt [8]. Tak więc brak skutecznej terapii objawów negatywnych i poznawczych schizofrenii powoduje, że leczenie tej choroby nadal niesie ze sobą szereg wyzwań i wciąż poszukiwane są nowe możliwości terapeutyczne.

Psychodeliki

Substancje psychodeliczne to substancje psychoaktywne, które wywołują zmiany nastroju, procesów

myślowych, percepcji oraz doświadczeń rzadko obserwowanych poza snami, kontemplacją i uniesieniem, a także ostrą psychozą (znane jako doświadczenia psychodeliczne, ang. *trip*). Subiektywne efekty działania substancji psychodelicznych ocenia się stosując różne skale, np. skalę halucynacji (ang. *Hallucinogen Rating Scale*, HRS) czy też kwestionariusz stanów świadomości. Większość substancji psychodelicznych jest pochodzenia roślinnego lub jest półsyntetyczna. Należą do nich m.in. półsyntetyczny dietyloamid kwasu lizergowego (LSD), pochodna ergoliny, naturalnie występujące: psylocybina (aktywny składnik „magicznych” grzybów; ang. *magic mushrooms*), dimetylotryptamina (DMT, składnik ayahuasca) czy meskalina (aktywny składnik niektórych kaktusów, np. pejotl, San Pedro). Psychodeliki nazywane są też klasycznymi halucynogenami, zaś ich efekt farmakologiczny jest głównie związany z ich oddziaływaniem na układ serotoninowy, a w szczególności aktywują one receptory serotoninowe 5-HT_{2A}, będąc ich agonistami lub częściowymi agonistami [23]. Ponadto badania przeprowadzone przy użyciu pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) pokazały, że efekt psychodeliczny psylocybiny jest skorelowany ze stopniem wysycenia wiązania do receptora 5-HT_{2A} w regionach korowych, zwłaszcza w korze przedczołowej [19]. Tak więc wydaje się, że efekt psychodeliczny jest związany ze stymulacją receptorów 5-HT_{2A} w mózgu.

Wykazano, że psychodeliki mogą być stosowane w leczeniu takich chorób jak depresja, uzależnienie czy zaburzenia lękowe. Badania kliniczne pokazały, że podanie kilku dawek tych substancji powoduje długotrwałe efekty terapeutyczne. Uważa się, że działanie psychodelików jest związane z ich wpływem na neuroplastyczność, czyli zdolność układu nerwowego do reorganizacji struktury i funkcji oraz adaptację do dynamicznie zmieniającego się środowiska. Neuroplastyczność jest niezbędna do uczenia się, zapamiętywania czy przystosowywania się do doświadczeń życiowych. Neuroplastyczność jest związana z szeregiem procesów zachodzących na różnych poziomach regulacji. Na poziomie molekularnym dochodzi do zmiany w ekspresji genów i białek, które regulują plastyczność synaptyczną. Na poziomie zmian morfologicznych dochodzi do powstawania i modyfikacji synaps i dendrytów. Powyższe zmiany modyfikują połączenia neuronalne, wpływając na uczenie się, pamięć i zmiany adaptacyjne w zachowaniu. Zaburzenia neuroplastyczności obserwuje się w przebiegu szeregu chorób, np. depresji, schizofrenii czy uzależnieniu, a psychodeliki, regulując procesy wpływające na neuroplastyczność, normalizują funkcjonowanie synaps i połączeń neuronalnych [4].

Objawy schizofrenii a działanie psychodelików

Psychodeliki mogą wywoływać u osób zdrowych zaburzenia przypominające niektóre nieprawidłowości obserwowane w schizofrenii. Substancje psychodeliczne wywołują zespół przypominający psychozę, który charakteryzuje się zaburzeniami ego, złudzeniami i halucynacjami, zaburzeniami myślenia, myśleniem paranoidalnym oraz zmianami nastroju. Objawy te są podobne do symptomów pozytywnych obserwowanych w początkowych stadiach ostrych epizodów schizofrenii, jednakże występują też różnice. Halucynacje wywołane przez substancje psychodeliczne są głównie wizualne, a w schizofrenii są przeważnie słuchowe. Zazwyczaj ocena rzeczywistości nie jest zaburzona u osób używających halucynogenów i potrafią one odróżnić efekty psychodeliczne od normalnej świadomości. Natomiast pacjenci ze schizofrenią mają słabe monitorowanie rzeczywistości. Czas trwania epizodów psychotycznych jest również inny. Substancje psychodeliczne wywołują przejściowe epizody psychotyczne trwające kilka godzin, w przeciwieństwie do pacjentów ze schizofrenią, u których epizody psychotyczne są nawracające i mogą trwać tygodnie lub miesiące [18]. Analiza aktywności neuronalnej kory przy użyciu PET i [F-18] fludeoksyglukozy (FDG), badającej poziom metabolizmu glukozy, wykazała hiperfrontalność metaboliczną (podwyższony metabolizm glukozy związany ze zwiększeniem aktywności neuronalnej) podczas epizodów psychotycznych u zdrowych osób zażywających substancje psychodeliczne (psylocybina, meskalina). Podobny wzorzec metaboliczny również występował w przypadku objawów psychotycznych podczas pierwszego epizodu ostrej nieleczonej schizofrenii, a także u nieleczonych i leczonych przewlekłe pacjentów z ostrymi epizodami psychotycznymi. Zatem zmiany metaboliczne związane z hiperfrontalnością są powiązane z ostrymi epizodami psychotycznymi u osób chorych na schizofrenię i są również wywoływane przez substancje psychodeliczne, w przeciwieństwie do hipofrontalności (obniżenie czynności w korze przedczołowej) obserwowanej u pacjentów z przewlekłą schizofrenią [6, 14, 17, 27, 35].

U osób chorych na schizofrenię obserwuje się zaburzenia sensorymotorycznego bramkowania; również substancje psychodeliczne wpływają na działanie mechanizmów filtrowania sensorycznego, co prowadzi do przeciążenia sensorycznego i dysfunkcji poznawczych. W warunkach fizjologicznych zdolność bramkowania sensorymotorycznego reguluje informacje sensoryczne, które są przekazywane

do wyjściowych układów motorycznych. Informacje sensoryczne przetwarzane centralnie wymagają pewnego stopnia filtrowania lub bramkowania przed uzyskaniem dostępu do wyjścia motorycznego i jego oddziaływaniem. Do bodźców sensorycznych należy dźwięk, który, jeżeli jest głośny, powoduje zaskoczenie u ludzi i wywołuje odruch mrugania oczami. Akustyczna reakcja przestachu to odruchowe skurcze mięśni szkieletowych w odpowiedzi na nagły bodziec akustyczny. Występuje u różnych gatunków ssaków i można go łatwo zmierzyć, zarówno u ludzi, jak i u zwierząt laboratoryjnych. U ludzi przestach na bodźce akustyczne lub dotykowe jest mierzony odpowiedzią mrugnięcia okiem za pomocą zapisów elektromiograficznych z mięśnia okrężnego oka. Natomiast jeżeli zostanie zaprezentowany cichy dźwięk krótko przed głośnym, zmniejsza to lub hamuje reakcję mrugnięcia okiem na bodziec akustyczny. Zjawisko to nazywa się przedsygnalowym hamowaniem przestachu. Hamowanie przedsygnalowe (ang. *prepulse inhibition*, PPI) reakcji przestachu akustycznego zostało ustalone jako operacyjna miara bramkowania sensorymotorycznego, a poziom PPI może wskazywać na bieżącą integralność mechanizmów bramkowania sensorymotorycznego. PPI występuje, gdy stosunkowo słaby bodziec sensoryczny (przedimpuls, ang. *prepulse*) jest prezentowany 30–500 ms przed silnym bodźcem wywołującym przestach (impulsem, ang. *pulse*), zmniejszając przez to siłę reakcji przestachu. Uważa się, że podstawowy mechanizm inicjujący to hamowanie przypomina normalny proces filtrowania przychodzących bodźców sensorycznych. Niedobory PPI obserwuje się u pacjentów chorych na schizofrenię. Powoduje to trudności z odrzucaniem nieistotnych bodźców, co może przyczyniać się do zaburzeń myślenia, fragmentacji poznawczej czy pojawienia się halucynacji [3].

Bramkowanie sensorymotoryczne jest regulowane przez różne układy neuroprzekaźników, np. dopaminergiczny, glutaminergiczny, serotonergiczny, GABA-ergiczny czy cholinergiczny, działające w strukturach korowych, limbicznych, prążkowie i pnia mózgu. Badania wskazują, że również receptory serotoniny 5-HT_{2A} są zaangażowane w regulację bramkowania sensorymotorycznego, a polimorfizm receptora 5-HT_{2A} może przyczyniać się do deficytów PPI w schizofrenii [3]. Analiza polimorfizmu receptora 5HT_{2A} (A-1438G, T102C i H452Y) wykazała, że osoby będące nosicielami allelu T102CTT i A-1438G AA wykazywały wyższe poziomy PPI niż wszystkie inne warianty. Z kolei nosiciele allelu T102C-C/A-1438G-G wykazali znacząco niższy PPI niż osoby homozygotyczne pod względem występowania allelu

T102C-T/A-1438G-A [29]. Wydaje się więc, że podłoże genetyczne może implikować funkcję receptora 5-HT_{2A} w bramkowaniu sensorymotorycznym. Ponadto stwierdzono, że halucynogeny zakłócają działanie mechanizmów filtrowania sensorycznego, co prowadzi do przeciążenia sensorycznego i dysfunkcji poznawczych. Przeanalizowano wpływ substancji psychodelicznych na PPI u ludzi i wykazano zróżnicowane efekty substancji psychodelicznych na PPI. DMT nie wykazywał wpływu na PPI, w przeciwieństwie do psylocybiny, której efekt zależał od zastosowanego odstępu czasowego pomiędzy preimpulsem a impulsem [13]. W przypadku psylocybiny niektóre badania wykazują wzrost PPI, podczas gdy inne pokazują, że wpływ psylocybiny na PPI był zależny od długości zastosowanego odstępu czasowego pomiędzy bodźcami [11, 34]. Z drugiej strony wykazano, że LSD osłabiało PPI niezależnie od zastosowanych odstępów czasowych [32]. Tak więc halucynogeny wywierają efekt na PPI u ludzi, ale efekty zależą od użytej substancji.

W schizofrenii pojawiają się zaburzenia kognitywne, np. deficyty pamięci krótkotrwałej (roboczej). Pamięć robocza (ang. *working memory*) jest to zdolność do utrzymywania łatwo dostępnych informacji przez krótki okres czasu dla bieżącego zastosowania ich w celach poznawczych, jak też wywołania określonego zachowania. Pamięć krótkotrwała jest krytyczna dla złożonego poznania i kontroli wykonawczej, a jej zaburzenia powodują upośledzenie funkcji poznawczych oraz zaburzają regulację ukierunkowanych zachowań [15]. Upośledzenia pamięci występują już w fazie prodromalnej schizofrenii i utrzymują się przez cały okres choroby. Badania procesów pamięci wykazały u osób chorych na schizofrenię deficyty przestrzennej pamięci roboczej w teście opóźnionej reakcji przestrzennej (DRT), a także w teście rozpoznawania przedmiotów Sternberga (SIRT). Funkcjonalne obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (fMRI) wykazało, że upośledzenie pamięci w schizofrenii jest związane ze zmniejszeniem wydajności przetwarzania informacji głównie w korze przedczołowej [21, 25].

Badania genetyczne wykazały, że receptory 5-HT_{2A} mogą odgrywać istotną rolę w zdolnościach poznawczych. Analiza polimorfizmu receptora 5-HT_{2A} u ludzi (rs6313 i rs4941573) wykazała, że rs4941573 jest związany z prawidłowym funkcjonowaniem przestrzennej pamięci roboczej. Co więcej, polimorfizm w obrębie loci T102C oraz A-1438G genu kodującego receptor 5-HT_{2A} jest powiązany z zaburzeniami pamięci roboczej w schizofrenii, a homozygoty T102C CC i A-1438G GG osiągają gorsze wyniki

w zadaniach związanych z wykorzystaniem pamięci roboczej [1, 10]. Powyższe dane wskazują, że genetycznie uwarunkowana nieprawidłowa funkcja receptora 5-HT_{2A} może prowadzić do obniżenia wydajności procesów pamięciowych. Rolę receptorów 5-HT_{2A} w procesach pamięci potwierdzają również badania zdrowych osobników zażywających psylocybinę lub LSD, czy też u osób stosujących ayahuasca, które pokazują deficyty pamięci przestrzennej w różnych testach pamięciowych [2, 28, 36].

Do badania etiologii mechanizmów schizofrenii stosuje się modele zwierzęce. Są one także użyteczne w poszukiwaniu i testowaniu potencjalnych, nowych substancji leczniczych. Jeden z najstarszych zwierzęcych modeli schizofrenii opiera się na działaniu halucynogenów poprzez aktywację receptorów serotoninowych 5-HT_{2A}, takich jak meskalina, psylocybina czy LSD. Modele schizofrenii oparte na podaniu psychodelików i obserwacji zachowania zwierząt dostarczyły ważnych spostrzeżeń na temat związku między serotoniną a schizofrenią i pomogły zidentyfikować cele receptorowe oraz interakcje, które można wykorzystać w opracowaniu nowych środków terapeutycznych. Jednakże wielu autorów podnosiło kwestię, że psychodeliki powodują stany psychoetyczne odpowiadające wczesnym fazom schizofrenii i pozwalają modelować tylko niektóre objawy schizofrenii (głównie pozytywne) [12]. Dlatego też uważa się, że modele farmakologiczne oparte na podaniu agonistów receptorów serotoninowych 5-HT_{2A} nie odzwierciedlają złożoności objawów schizofrenii.

Psychodeliki a terapia schizofrenii

Badania kliniczne przeprowadzone w latach 1950–70 wskazywały pozytywny wpływ podań meskaliny czy LSD na symptomy negatywne i kognitywne schizofrenii. Uzyskane wyniki nie są jednoznaczne, ponieważ badania te były prowadzone na małych grupach pacjentów, stosowano różne dawkowanie i czas trwania leczenia, a ponadto testowano różne grupy wiekowe (dorośli, dzieci-nastolatki). Jednak efekty tych badań wskazują, że podawanie psychodelików może mieć korzystny wpływ na poprawę stanu zdrowia osób cierpiących na schizofrenię. Zwracano zwłaszcza uwagę na polepszenie kontaktów społecznych, zarówno u młodych, jak i dorosłych pacjentów. Badań dotyczących wpływu psychodelików na funkcje kognitywne było niewiele, ale stwierdzano poprawę zdolności poznawczych oraz lepsze radzenie sobie z nauką u osób młodocianych. Ponadto zauważono również zmniejszenie objawów pozytywnych u młodocianych pacjentów ze schizofrenią [30, 31].

Obecnie psychodeliki nie są stosowane w leczeniu schizofrenii ze względu na możliwość wystąpienia psychoz, a osoby predysponowane do ich wystąpienia mogą być wykluczone z badań klinicznych lub terapii z ich udziałem. Jednakże istnieją przesłanki wskazujące, że wprowadzenie psychodelików do leczenia objawów negatywnych lub kognitywnych schizofrenii mogłoby mieć pozytywny efekt ze względu na wpływ psychodelików na procesy związane z neuroplastycznością [30, 31]. Negatywne lub kognitywne symptomy schizofrenii są związane ze zmianami strukturalnymi mózgu oraz zaburzeniem pracy synaps. Obserwuje się zmniejszenie kory mózgu, redukcję objętości substancji szarej, spadek poziomu białek synaptycznych i utratę synaps [9, 16, 37]. Powyższe zmiany neuroanatomiczne mogłyby być rekompensowane przez podanie psychodelików (psylocybina, LSD, DMT), nasilających procesy neuroplastyczne poprzez wzrost liczby kolców dendrytycznych i stymulację powstawania nowych synaps (np. w korze przedczołowej), a także nasilenie neurogenezy (powstawanie nowych neuronów) w hipokampie. Efekt działania psychodelików może trwać od kilku godzin do kilku dni, a czasem do miesiąca. Uważa się, że działanie neuroplastyczne psychodelików może być wynikiem ich wpływu na uwalnianie czynników troficznych (np. BDNF, ang. *brain-derived neurotrophic factor*), wywoływanie długotrwałych zmian na poziomie transkryptomu czy epigenomu, prowadzących do nasilenia ekspresji genów związanych z plastycznością synaptyczną [4, 22].

Potencjalny pozytywny wpływ psychodelików w leczeniu schizofrenii skłania do dyskusji nad sposobem dawkowania psychodelików, żeby z jednej strony osiągnąć efekty neuroplastyczne, a z drugiej uniknąć działania psychozomimetycznego. Dawki substancji psychodelicznych stosowane w większości badań na ludziach mogą wywoływać zmianę stanu świadomości, odcieśnienie, niezwykle doświadczenia i objawy psychotyczne, ukrywając tym samym leczniczy potencjał tych związków, co utrudnia określenie ich możliwości terapeutycznych. Dlatego też pojawiła się metoda „mikrodawkowania”, polegająca na przyjmowaniu dawki leku, która zwykle stanowi 10% farmakologicznie aktywnej dawki, aby uniknąć osiągnięcia „progu psychodelicznego” i wywoływania jedynie umiarkowanych lub żadnych efektów psychoaktywnych. Wstępne dane sugerują, że mikrodawkowanie poprawia nastrój i koncentrację, sprawność poznawczą i empatię [26, 30, 31]. Zwraca się również uwagę na fakt, iż nieliczne, jak do tej pory, badania kliniczne wskazywały, że bardzo niskie dawki wydawały się skuteczniejsze w leczeniu objawów negatywnych i poznawczych

schizofrenii. Sugeruje się również wzięcie pod uwagę, podczas tworzenia potencjalnych protokołów leczenia, połączenie niskich dawek substancji psychodelicznych z obecnie stosowanym leczeniem przeciwpsychotycznym, które może powodować remisję objawów pozytywnych [31].

Innym sposobem uniknięcia niekorzystnych efektów psychodelików jest stosowanie substancji pobudzających receptor 5-HT_{2A} i wpływających na plastyczność synaptyczną, ale nie powodujących halucynacji (ang. *non-hallucinogenic psychedelics*) [5]. Takim przykładem może być analog LSD, 2-Br-LSD, który w badaniach przedklinicznych na modelach zwierzęcych nie wykazywał działania halucynogennego, natomiast w wyniku aktywacji receptora 5-HT_{2A} nasilał neuroplastyczność strukturalną i odwracał behawioralne efekty stresu. Niestety, jak na razie dostępne dane pochodzą z badań *in vitro* lub wykonanych na modelach zwierzęcych, ale może być

to droga do uzyskania skutecznych leków również w leczeniu schizofrenii.

Podsumowanie

Schizofrenia jest chorobą o złożonej etiologii i przebiegu. Obecnie stosowane leki przeciwpsychotyczne nie poprawiają lub słabo wpływają na objawy negatywne i poznawcze. Dlatego też istnieje potrzeba poszukiwania nowych substancji, które mogłyby pomóc w leczeniu tej choroby. Dostępne dane kliniczne wskazują, że stosowanie psychodelików mogłoby być pomocne w łagodzeniu objawów choroby, zwłaszcza symptomów negatywnych. Jednakże możliwość wystąpienia działań ubocznych, np. psychoz, powoduje, że ich zastosowanie w leczeniu schizofrenii pozostaje kwestią nierozstrzygniętą i wymagającą dalszych badań.

Bibliografia

1. Alfimova M.V., Monakhov M.V., Abramova L.I., Golubev S.A., Golimbet V.E. (2010) Polymorphism of serotonin receptor genes (5-HTR2A) and Dysbindin (DTNBP1) and individual components of short-term verbal memory processes in Schizophrenia. *Neurosci Behav Physiol*, 40: 934–40.
2. Bouso J.C., Fabregas J.M., Antonijoan R.M., Rodriguez-Fornells A., Riba J. (2013) Acute effects of ayahuasca on neuropsychological performance: differences in executive function between experienced and occasional users. *Psychopharmacology (Berl)*, 230: 415–24.
3. Braff D.L., Geyer M.A., Swerdlow N.R. (2001) Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology (Berl)*, 156: 234–58.
4. Calder A.E., Hasler G. (2023) Towards an understanding of psychedelic-induced neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology*, 48: 104–112.
5. Cameron L.P., Tombari R.J., Lu J. i wsp. (2021) A non-hallucinogenic psychedelic analogue with therapeutic potential. *Nature*, 589: 474–479.
6. Cleghorn J.M., Garnett E.S., Nahmias C. i wsp. (1989) Increased frontal and reduced parietal glucose metabolism in acute untreated schizophrenia. *Psychiatry Res*, 28: 119–33.
7. Correll C.U., Schooler N.R. (2020) Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review and Clinical Guide for Recognition, Assessment, and Treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 16: 519–534.
8. de Bartolomeis A., Ciccarelli M., Vellucci L. i wsp. (2022) Update on novel antipsychotics and pharmacological strategies for treatment-resistant schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother*, 23: 2035–2052.
9. Glausier J.R., Lewis D.A. (2013) Dendritic spine pathology in schizophrenia. *Neuroscience*, 251: 90–107.
10. Gong P., Li J., Wang J. i wsp. (2011) Variations in 5-HT_{2A} influence spatial cognitive abilities and working memory. *Can J Neurol Sci*, 38: 303–8.
11. Gouzoulis-Mayfrank E., Heekeren K., Thelen B. i wsp. (1998) Effects of the hallucinogen psilocybin on habituation and prepulse inhibition of the startle reflex in humans. *Behav Pharmacol*, 9: 561–6.
12. Halberstadt A.L., Geyer M.A. (2013) Serotonergic hallucinogens as translational models relevant to schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*, 16: 2165–80.
13. Heekeren K., Neukirch A., Daumann J. i wsp. (2007) Prepulse inhibition of the startle reflex and its attentional modulation in the human S-ketamine and N,N-dimethyltryptamine (DMT) models of psychosis. *J Psychopharmacol*, 21: 312–20.
14. Hermle L., Funfgeld M., Oepen G. i wsp. (1992) Mescaline-induced psychopathological, neuropsychological, and neurometabolic effects in normal subjects: experimental psychosis as a tool for psychiatric research. *Biol Psychiatry*, 32: 976–91.

15. Ichinose M., Park S. (2019) Mechanisms Underlying Visuospatial Working Memory Impairments in Schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci*, 41: 345–367.
16. Jiang Y., Luo C., Li X. i wsp. (2018) Progressive Reduction in Gray Matter in Patients with Schizophrenia Assessed with MR Imaging by Using Causal Network Analysis. *Radiology*, 287: 633–642.
17. Kaplan R.D., Szechtman H., Franco S. i wsp. (1993) Three clinical syndromes of schizophrenia in untreated subjects: relation to brain glucose activity measured by positron emission tomography (PET). *Schizophr Res*, 11: 47–54.
18. Leptourgos P., Fortier-Davy M., Carhart-Harris R. i wsp. (2020) Hallucinations Under Psychedelics and in the Schizophrenia Spectrum: An Interdisciplinary and Multiscale Comparison. *Schizophr Bull*, 46: 1396–1408.
19. Madsen M.K., Fisher P.M., Burmester D. i wsp. (2019) Psychedelic effects of psilocybin correlate with serotonin 2A receptor occupancy and plasma psilocin levels. *Neuropsychopharmacology*, 44: 1328–1334.
20. McCutcheon R.A., Reis Marques T., Howes O.D. (2020) Schizophrenia-An Overview. *JAMA Psychiatry*, 77: 201–210.
21. Metzack P.D., Riley J.D., Wang L. i wsp. (2012) Decreased efficiency of task-positive and task-negative networks during working memory in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 38: 803–13.
22. Nichols C.D., Sanders-Bush E. (2002) A single dose of lysergic acid diethylamide influences gene expression patterns within the mammalian brain. *Neuropsychopharmacology*, 26: 634–42.
23. Nichols D.E. (2016) Psychedelics. *Pharmacol Rev*, 68: 264–355.
24. Orzelska-Gorka J., Mikulska J., Wiszniewska A., Biala G. (2022) New Atypical Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia and Depression. *Int J Mol Sci*, 23: 10624.
25. Park S., Holzman P.S. (1992) Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Arch Gen Psychiatry*, 49: 975–82.
26. Petranker R., Anderson T., Maier L.J. i wsp. (2022) Microdosing psychedelics: Subjective benefits and challenges, substance testing behavior, and the relevance of intention. *J Psychopharmacol*, 36: 85–96.
27. Phelps M.E., Huang S.C., Hoffman E.J. i wsp. (1979) Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method. *Ann Neurol*, 6: 371–88.
28. Pokorny T., Duerler P., Seifritz E., Vollenweider F.X., Preller K.H. (2020) LSD acutely impairs working memory, executive functions, and cognitive flexibility, but not risk-based decision-making. *Psychol Med*, 50: 2255–2264.
29. Quednow B.B., Kuhn K.U., Mossner R. i wsp. (2008) Sensorimotor gating of schizophrenia patients is influenced by 5-HT_{2A} receptor polymorphisms. *Biol Psychiatry*, 64: 434–7.
30. Sabe M., Sulstarova A., Glangetas A. i wsp. (2024) Reconsidering evidence for psychedelic-induced psychosis: an overview of reviews, a systematic review, and meta-analysis of human studies. *Mol Psychiatry*.
31. Sapienza J., Martini F., Comai S. i wsp. (2025) Psychedelics and schizophrenia: a double-edged sword. *Mol Psychiatry*, 30: 679–692.
32. Schmid Y., Enzler F., Gasser P. i wsp. (2015) Acute Effects of Lysergic Acid Diethylamide in Healthy Subjects. *Biol Psychiatry*, 78: 544–53.
33. Uliana D.L., Lisboa J.R.F., Gomes F.V., Grace A.A. (2024) The excitatory-inhibitory balance as a target for the development of novel drugs to treat schizophrenia. *Biochem Pharmacol*, 228: 116298.
34. Vollenweider F.X., Csomor P.A., Knappe B., Geyer M.A., Quednow B.B. (2007) The effects of the preferential 5-HT_{2A} agonist psilocybin on prepulse inhibition of startle in healthy human volunteers depend on interstimulus interval. *Neuropsychopharmacology*, 32: 1876–87.
35. Vollenweider F.X., Leenders K.L., Scharfetter C. i wsp. (1997) Positron emission tomography and fluorodeoxyglucose studies of metabolic hyperfrontality and psychopathology in the psilocybin model of psychosis. *Neuropsychopharmacology*, 16: 357–72.
36. Wittmann M., Carter O., Hasler F. i wsp. (2007) Effects of psilocybin on time perception and temporal control of behaviour in humans. *J Psychopharmacol*, 21: 50–64.
37. Yan J., Cui Y., Li Q. i wsp. (2019) Cortical thinning and flattening in schizophrenia and their unaffected parents. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 15: 935–946.



KANNABIDIOL W WALCE Z BÓLEM I ZABURZENIAMI AFEKTYWNYMI: PRZEŁOM CZY PLACEBO?

Cannabidiol for pain and affective disorders:
breakthrough or placebo?

Mateusz Królewski, Katarzyna Starowicz (Kraków)

Streszczenie

Przewlekły ból oraz zaburzenia afektywne stanowią wyzwania terapeutyczne, wymagające nowych podejść w leczeniu. Kannabidiol (CBD), choć nie wywołuje efektu odurzenia, wykazuje pewne działanie psychoaktywne, ale nie psychotropowe. Jako jeden z głównych fitokannabinoidów, zyskał zainteresowanie naukowców i lekarzy dzięki swojemu potencjalnemu działaniu przeciwbólowemu oraz przeciwłękowemu. Artykuł omawia aktualne badania nad mechanizmami działania CBD, jego wpływem na receptory kannabinoidowe i inne sprzężone z białkami G (ang. GPCR), z kanałami jonowymi i transporterami białkowymi, kanałami TRP i transporterami nukleozydowymi. Przedstawione zostały dowody zarówno z badań przedklinicznych, jak i klinicznych dotyczące stosowania CBD w leczeniu bólu neuropatycznego, zapalnego oraz idiopatycznego, a także w terapii depresji, lęku społecznego i zespołu stresu pourazowego (ang. *Post-Traumatic Stress Disorder*, PTSD). Mimo obiecujących wyników, skuteczność CBD nadal budzi kontrowersje ze względu na ograniczoną liczbę badań na dużych próbach pacjentów oraz potencjalny wpływ efektu placebo. Konieczne są dalsze badania kliniczne, które pozwolą określić optymalne dawkowanie, formy podania oraz długoterminowe skutki stosowania CBD w leczeniu bólu i zaburzeń afektywnych.

Abstract

Chronic pain and affective disorders pose significant challenges in contemporary medicine, necessitating innovative therapeutic approaches. Cannabidiol (CBD) is generally considered to be a non-intoxicating substance, exhibits certain psychoactive, but not psychotropic effects. As one of the main phytocannabinoids, it has gained the interest of scientists and medical professionals due to its potential analgesic and anxiolytic properties. The article discusses current research on the mechanisms of action of CBD, its impact on cannabinoid receptors and other G protein-coupled receptors (GPCRs), ion channels and protein transporters, TRP channels and nucleoside transporters. The analysis includes preclinical and clinical evidence on CBD's use in neuropathic, inflammatory and idiopathic pain, as well as its potential for treating depression, social anxiety and Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). While preliminary findings are promising, the effectiveness of CBD remains controversial due to the limited number of large-scale clinical trials and the possible influence of the placebo effect. Further clinical research is needed to determine optimal dosing, administration routes and long-term effects of CBD for pain and affective disorder management.

Wprowadzenie

Ból zawsze jest doświadczeniem osobistym, na które w różnym stopniu wpływają czynniki biologiczne, psychologiczne i społeczne. Pełni on funkcję sygnału alarmowego, mobilizując organizm do działania i chroniąc go przed potencjalnymi bodźcami uszkadzającymi [14]. Eksperti Międzynarodowego Towarzystwa Badania Bólu (ang. *International Association for the Study of Pain*, IASP), powołanego do życia w 1973 roku, ustalili definicję bólu już w latach 70. ubiegłego wieku i jest ona aktualna do dzisiaj. Zgodnie z nią: „ból to subiektywnie przykre oraz jednoznacznie negatywne wrażenie zmysłowe i emocjonalne, powstające pod wpływem bodźców uszkadzających tkankę lub zagrażających jej uszkodzeniu albo opisywanym w kategoriach takiego uszkodzenia” [102]. W 2020 roku IASP poszerzyło jego definicję, podkreślając wielowymiarowy charakter oraz subiektywność tego doświadczenia. Ból określono jako „nieprzyjemne zmysłowe i emocjonalne doświadczenie związane z rzeczywistym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek lub opisywane w kategoriach takiego uszkodzenia” [68].

Ostry ból może mieć źródło w stanach zapalnych, uszkodzeniach tkanek, urazach czy po przebytej operacji. Zwykle trwa on do dwóch tygodni i kończy się po wyleczeniu choroby lub usunięciu przyczyny leżącej u jego podłoża. Niepowodzenie w leczeniu bólu ostrego zwiększa ryzyko jego przekształcenia w ból przewlekły, który często traci funkcję ostrzegawczą i utrzymuje się dłużej niż normalny czas gojenia tkanek uszkodzonych przez proces patologiczny, zwykle przyjmowany za okres 3 miesięcy. W przypadku bólu przewlekłego IASP zaproponowało następującą definicję: „ból bez oczywistej wartości biologicznej, trwający dłużej niż wynosi normalny czas gojenia tkanek”, zazwyczaj przekraczający okres 3 miesięcy [89].

Według badań epidemiologicznych częstość występowania bólu przewlekłego w populacji ogólnej waha się od 11% do 64% [48] w zależności od regionu i zastosowanych metod badawczych. Średnio przyjmuje się, że około 20% dorosłych na świecie doświadcza bólu przewlekłego. W Polsce problem ten jest szczególnie wyraźny — niemal 30% dorosłych Polaków, co odpowiada około 8,5 milionom osób, cierpi z powodu bólu przewlekłego. Jest to wyższy odsetek niż średnia europejska i światowa [6, 103]. Najczęstszymi przyczynami tych dolegliwości są schorzenia układu kostno-mięśniowego, takie jak choroba zwyrodnieniowa stawów, bóle krzyża oraz choroby zapalne stawów. Dość często ból przewlekły współwystępuje z różnymi zaburzeniami

afektywnymi, do których możemy zaliczyć dystymię, depresję, manię, afektywną chorobę dwubiegunową czy sezonowe zaburzenie afektywne, przy czym szacuje się, że od 35% do 45% osób doświadczających przewlekłego bólu cierpi na depresję [92]. Badanie z wykorzystaniem obrazowania czynnościowego wskazuje, że zaburzenia afektywne i przewlekły ból mogą wynikać ze wspólnych mechanizmów neurobiologicznych [33]. Przykładem tego powiązania jest zwiększona wrażliwość na ból u osób cierpiących na depresję [38].

W obliczu rosnącej liczby przypadków przewlekłego bólu i towarzyszących mu zaburzeń afektywnych pojawiają się nowe podejścia terapeutyczne, które łączą leczenie obu tych problemów. Obecnie coraz większą uwagę poświęca się tradycyjnym metodom leczenia, w tym stosowaniu roślin leczniczych, m.in. wykorzystaniu konopi, jednak podlegają one rygorystycznym regulacjom dotyczącym bezpieczeństwa i skuteczności. W ciągu ostatnich dziesięcioleci klasyfikacja botaniczna konopi była przedmiotem licznych badań i debat. Tradycyjnie wyróżniano trzy gatunki: *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* i *Cannabis ruderalis*. Jednak współczesne analizy genetyczne sugerują, że *Cannabis sativa* jest jedynym gatunkiem, a pozostałe to jego podgatunki lub odmiany. Liczne źródła wskazują, że konopie należą do jednych z pierwszych roślin uprawianych przez człowieka. Najstarsze zasiewy datowane są na 12 tys. lat p.n.e., co zbiega się w czasie z rozpoczęciem upraw pszenicy (ok. 10 tys. lat temu) [22, 69]. Za kolebkę medycznych zastosowań konopi należałoby natomiast uznać starożytne Chiny, gdzie już 4 tys. lat p.n.e. jej włókna powszechnie stosowano do wyrobu lin, tkanin oraz papieru. Nasiono używano do tłoczenia oleju, a właściwości lecznicze były znane i wykorzystywane przez tamtejszych medyków. W Chinach konopie stosowano w roli środka anestetycznego, w Egipcie – jako maść na stany zapalne. Z kolei w czasach nowożytnych upowszechnienie stosowania konopi w medycynie zachodniej zawdzięcza się irlandzkiemu lekarzowi Williamowi O’Shaughnessy’emu, który czerpał swoje doświadczenia z podróży do Indii [54].

Nasza obecna wiedza na temat właściwości farmakologicznych kannabinoidów opiera się na badaniach prowadzonych dopiero od końca XIX wieku. Pierwszym związkiem wyizolowanym w czystej postaci z tej rośliny był kannabinol (CBN) [96]. Początkowo błędnie zakładano, że to właśnie on jest głównym aktywnym składnikiem odpowiedzialnym za działanie psychoaktywne konopi [59]. Drugim odkrytym związkiem był kannabidiol (CBD), wyizolowany przez Mechoulama i Shvo [60]. Rok później, w 1964 roku,

Gaoni i Mechoulam wyizolowali główny związek aktywny – delta-9-tetrahydrokannabinol (THC) [28]. Odkrycie to stanowiło przełom w badaniach nad fitokannabinoidami, przyczyniając się do intensywnych analiz ich właściwości biologicznych oraz potencjalnych zastosowań terapeutycznych. Dzięki temu kannabinoidy stały się obiektem intensywnych badań nad ich potencjalnym zastosowaniem w terapii różnych schorzeń, w tym bólu przewlekłego, zaburzeń neuropsychiatrycznych oraz chorób neurodegeneracyjnych. Związki te pełnią funkcję ligandów receptorów kannabinoidowych, modulując różne procesy fizjologiczne. Niektóre z nich, jak THC, wykazują działanie psychotropowe, co ogranicza ich zastosowanie ze względu na regulacje prawne oraz potencjalne ryzyko nadużywania. W przeciwieństwie do THC, kannabinoidy takie jak CBD, CBG i CBN nie posiadają właściwości odurzających [56], co zwiększa ich akceptację w kontekście terapeutycznym.

Kolejna seria przełomowych odkryć związanych z kannabinoidami dotyczyła odkrycia układu endokannabinoidowego i miała miejsce na początku lat 90. XX wieku. W 1988 roku Allyn Howlett i William Devane zidentyfikowali pierwszy receptor kannabinoidowy CB₁ w mózgu, co zapoczątkowało badania nad wewnętrznym systemem sygnalizacji kannabinoidowej [17]. Kolejne przełomowe odkrycie miało miejsce w 1992 roku, kiedy Raphael Mechoulam, William Devane i Lumír Hanuš wyizolowali anandamid (AEA) – pierwszy poznany endokannabinoid, działający jako naturalny ligand receptorów CB₁ [18]. W 1995 roku zespół Mechoulama opisał drugi kluczowy endokannabinoid: 2-arachidonyloglicerol (2-AG), który wykazuje powinowactwo zarówno do receptorów CB₁, jak i CB₂ [58]. Odkrycia te przyczyniły się do zdefiniowania układu endokannabinoidowego, który poza receptorami i endogennymi ligandami składa się również z licznych enzymów metabolicznych i katabolicznych zaangażowanych w ich syntezę oraz degradację, jako istotnego systemu regulacyjnego, biorącego udział w modulacji bólu, nastroju, apetytu, a także procesów neuroprotektoryjnych [53].

Leczenie bólu przewlekłego: skuteczność i ryzyko terapii oraz potencjał kannabinoidów jako alternatywy

W 1986 roku Światowa Organizacja Zdrowia opracowała trójstopniową drabinę analgetyczną – systematyczne podejście do leczenia bólu nowotworowego, które zostało szeroko zaadaptowane w medycynie i skutecznie łagodzi ból u 75–90% pacjentów. Model ten znajduje również zastosowanie w terapii przewle-

kłego bólu nienowotworowego, zwłaszcza w przypadku leków nieopiodowych i słabych opiodów, choć stosowanie silnych opiodów budzi kontrowersje. Badania epidemiologiczne wskazują, że w Polsce osoby z bólem przewlekłym najczęściej stosują niesteroidowe leki przeciwzapalne (71%), słabe opioidy (28%), paracetamol (8%) i silne opioidy (4%). W terapii bólu przewlekłego pomocne są także metody wspomagające, takie jak techniki fizykalne i rehabilitacyjne, metody psychologiczne oraz interwencje, np. neuromodulacja [47].

Opioidy są powszechnie stosowane w leczeniu bólu ostrego i nowotworowego, ale w przypadku bólu przewlekłego (szczególnie nienowotworowego) ich stosowanie jest ograniczone i kontrowersyjne, ponadto ze względu na poważne skutki uboczne i ryzyka, w tym hiperalgezji, tolerancji, depresji oddechowej, hiperaktywności ruchowej oraz ośrodkowego bezdechu sennego (ang. *central sleep apnea*, CSA), budzi to poważne obawy [75]. Podawanie opiodów może paradoksalnie nasilać bodźce bólowe, co jest zjawiskiem znanym jako opiodowa hiperalgezja (ang. *opioid-induced hyperalgesia*, OIH), stanowiącym trudne wyzwanie kliniczne o niejasnym mechanizmie [90]. Co więcej, niewystarczająco kontrolowany przewlekły ból często prowadzi do eskalacji stosowania opiodów, a najnowsze dane wskazują na zwiększone ryzyko śmiertelnych przedawkowań związanych z terapią opiodową [31]. Problem ten stał się jeszcze bardziej alarmujący podczas pandemii COVID-19, gdy ograniczony dostęp do opieki zdrowotnej przyczynił się do wzrostu liczby przedawkowań opiodów [30]. Ponadto efekty uboczne opiodów, mogące prowadzić do śmierci, ograniczają ich zastosowanie jako leków przeciwbólowych, co skutkuje niewystarczającym leczeniem bólu. Biorąc pod uwagę powyższe, konieczne jest poszukiwanie alternatyw ukierunkowanych m.in. na kannabinoidy, w tym CBD, które mogą stanowić skuteczne uzupełnienie lub alternatywę w terapii bólu, zmniejszając zależność od opiodów. W odpowiedzi na rosnące zainteresowanie powstało stanowisko Europejskiej Federacji Leczenia Bólu (ang. *European Pain Federation*, EFIC) dotyczące stosowania leków na bazie konopi w leczeniu przewlekłego bólu [34].

Kannabidiol – charakterystyka i podstawy działania

CBD to najpowszechniej występujący w konopiach kannabinoid. Wykazuje on pewne działanie psychoaktywne, choć pozbawione właściwości uzależniających i nagradzających. Jego wpływ na funkcje mózgu obejmuje m.in. działanie przeciwłkowe

i nasenne. Należy więc podkreślić, że podział klasyfikujący THC jako związek psychoaktywny, a CBD jako niepsychoaktywny, jest uproszczony i nie w pełni poprawny [67, 84], ponieważ w języku potocznym często błędnie utożsamia się substancje psychoaktywne z odurzającymi. Według raportu Światowej Organizacji Zdrowia, CBD jest substancją dobrze tolerowaną i cechującą się korzystnym profilem bezpieczeństwa, a jak dotąd nie istnieją dowody świadczące o tym, by czysty CBD stanowił zagrożenie dla zdrowia publicznego lub miał potencjał uzależniający. Jednak stosowanie CBD nie jest całkowicie pozbawione ryzyka. Badania przedkliniczne wykazały, że działania niepożądane (przy dawkach wyższych niż zalecane w terapiach farmakologicznych dla ludzi) obejmują toksyczność rozwojową, śmiertelność embrionalno- płodową, hamowanie ośrodkowego układu nerwowego i neurotoksyczność, uszkodzenia hepatocytów, zmniejszenie spermatogenezy, zmiany masy narządów, zaburzenia układu rozrodczego mężczyzn oraz niedociśnienie [104]. Badania oceniające stosowanie CBD u ludzi w leczeniu padaczki i zaburzeń psychicznych wykazały, że może ono powodować interakcje lekowe, nieprawidłowości w funkcjonowaniu wątroby, biegunkę, zmęczenie, wymioty i senność [39]. Podsumowując, działania niepożądane CBD wynikają głównie z niedopasowania dawki, zwłaszcza jej przekroczenia ponad wartości rekomendowane. Ponadto niedobór badań nad długoterminowym stosowaniem utrudnia pełną ocenę bezpieczeństwa przewlekłej terapii.

CBD wykazuje bardzo szeroki profil polifarmakologiczny. Działanie CBD wynika przede wszystkim z interakcji z układem endokannabinoidowym, złożoną siecią neuromodulacyjną, odpowiedzialną za utrzymanie wewnętrznej równowagi organizmu.

CBD oddziałuje także na receptory serotoninowe, waniłoidowe i inne szlaki sygnałowe związane z modulacją bólu, stanów zapalnych oraz neuroprotekcją (Ryc. 1). Mechanizm receptorowego działania CBD został szczegółowo opisany w pracy Mlost i wsp., gdzie autorzy przedstawili jego interakcje z układem endokannabinoidowym, zdolność modulacji aktywności receptorów sprzężonych z białkami G (ang. *G protein-coupled receptors*, GPCRs), m.in. receptorami serotoninowymi 5-HT_{1A}, oddziaływanie z kanałami jonowymi, takimi jak TRPV1 (ang. *Transient Receptor Potential Vanilloid*, TRPV), receptorami jądorowymi PPAR γ (ang. *Peroxisome Proliferator-Activated Receptors*, PPAR) i transporterami w stężeniach mieszczących się w zakresie wartości osiąganych w mózgu podczas terapii *in vivo* [62]. Udział większości z tych celów molekularnych w działaniu biologicznym CBD *in vivo* wymaga

dalszego potwierdzenia, jednak może stanowić podstawę do opracowania nowych terapii, w tym leczenia bólu.

CBD i receptory sprzężone z białkiem G:

CBD moduluje aktywność kilku receptorów GPCR. Wczesne badania wykazały, że CBD słabo wiąże się z ortosterycznym miejscem CB₁, a mimo to antagonizuje jego sygnalizację [88]. CBD jest negatywnym modulatorem allosterycznym CB₁, prawdopodobnie poprzez wiązanie się do N-końca receptora, zmieniając trójwymiarową strukturę ortosterycznego miejsca wiązania i wpływając na powinowactwo THC i 2-AG [42]. Choć wyniki te sugerują, że CBD hamuje sygnalizację CB₁ poprzez bezpośrednią interakcję z allosterycznym miejscem wiązania, co może być mechanizmem niektórych jego właściwości terapeutycznych i ograniczania negatywnych skutków aktywacji CB₁, bezpośrednie wykazanie wiązania CBD do CB₁ wymaga potwierdzenia.

CBD działa również jako częściowy agonista receptora GPR55, który uczestniczy w regulacji podziału komórkowego i kierunkowania neuronów podczas rozwoju, a także reguluje transmisję neuronalną w mózgu dorosłych [37]. Poprzez częściową aktywację GPR55 oraz antagonizowanie jego endogennej aktywacji przez lizofosfatydyloinozytol (ang. *Lysophosphatidylinositol*, LPI), CBD prawdopodobnie zwiększa hamującą neurotransmisję GABAergiczną w hipokampie i redukuje nadmierną pobudliwość w padaczce [19, 44, 86]. Prowadzone badania wykazały, że CBD działa jako allosteryczny inhibitor zależny od receptora 5-HT_{3A}, wykazując też działanie pozytywnego allosterycznego modulatora względem receptorów 5-HT_{1A} [73]. Ponadto aktualne badania *in vitro* wskazują, że CBD działa jako antagonist receptorów 5-HT_{1A}, ale dopiero przy bardzo wysokim stężeniu (100 μ M), co jest dość nieoczekiwane, biorąc pod uwagę, że za efekty wywoływane przez CBD odpowiedzialne są receptory sprzężone z białkami G [57]. Kolejne badania *in vitro* wskazują, że CBD (10 μ M) antagonizuje receptor oreksynowy OX1R, który pełni kluczową rolę w regulacji pobudzenia, cyklu snu i czuwania oraz procesów związanych z motywacją i nagrodą [94]. Ponadto CBD działa jako negatywny allosteryczny modulator receptorów opioidowych μ - i δ -opiodowych, choć ten efekt występuje dopiero przy wysokich stężeniach (30–100 μ M) [45].

CBD a kanały jonowe i transportery białkowe:

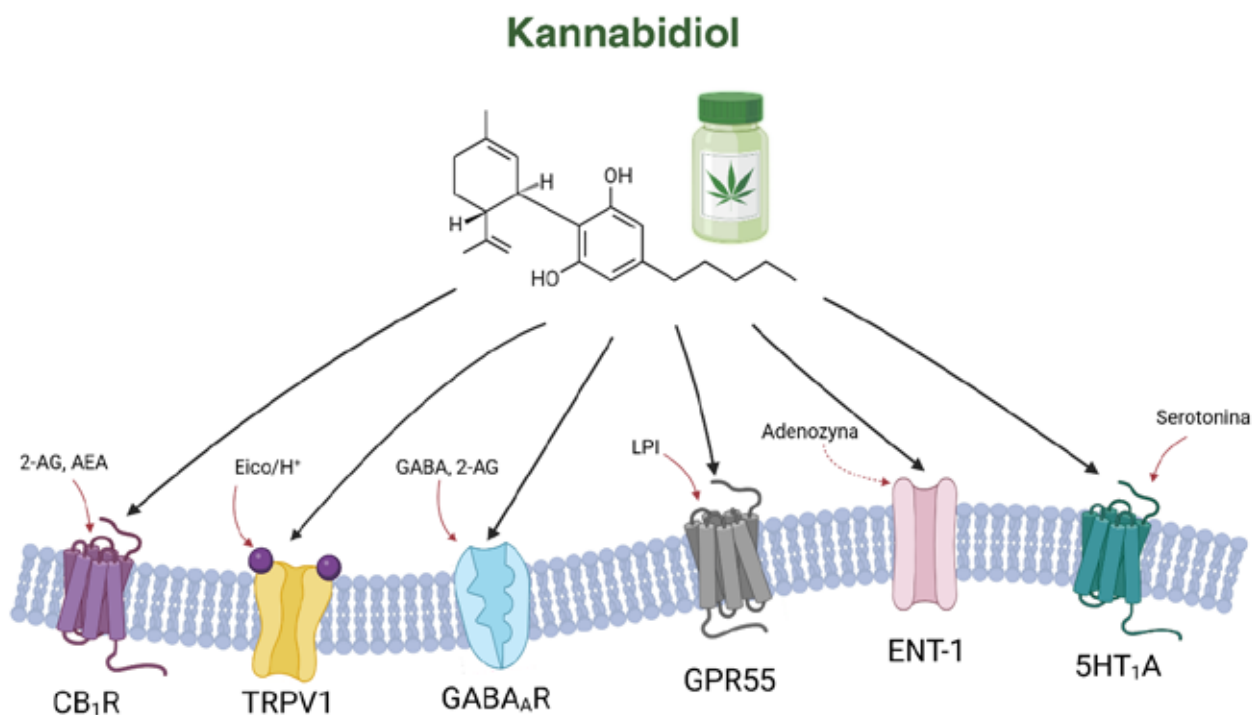
CBD moduluje aktywność kanałów jonowych oraz transporterów białkowych. Jednym z kluczowych

mechanizmów molekularnych odpowiedzialnych za uspokajające działanie CBD (w wysokich dawkach) jest zwiększenie prądów $GABA_A$ R. Kilka endogennych mechanizmów zwiększa toniczne prądy $GABA_A$ R poprzez allosteryczną modulację, w tym neurosteroidy, przyczyniając się tym samym do wzmocnienia neuroprzewodnictwa hamującego [74]. Badania *in vitro* wykazały, że CBD (3–30 μ M) czterokrotnie zwiększają prądy $GABA_A$ R poprzez mechanizm,

sugerują również, że CBD (3–10 μ M) hamuje prądy jonowe zależne od kanałów sodowych Nav1.4 oraz kanału anionowego VDAC1 w mitochondriach [72].

Kannabidiol a ból

Ze względu na lokalizację CB_1 w strukturach odpowiedzialnych za przewodzenie i przetwarzanie bodźców bólowych, takich jak rdzeń kręgowy, wzgórce



Ryc. 1. Cele molekularne modulowane przez CBD. CBD jest negatywnym modulatorem allosterycznym receptora CB_1 (endogennie aktywowanego przez endokannabinoidy), antagonistą receptora GPR55 (aktywowanego przez lizofosfatydyloinozylol – LPI) oraz agonistą receptora $5-HT_1A$, który jest aktywowany przez serotoninę. Ponadto CBD działa jako agonista receptora TRPV1, który jest aktywowany przez eikozanoidy (Eico) i zmiany w pH (H^+), pozytywny modulator allosteryczny receptora $GABA_A$, aktywowanego przez kwas γ -aminomasłowy (GABA) i endogennie modulowanego przez 2-AG oraz bloker transporterów ENT-1, które transportują adenozyne. Rycina przygotowana w programie BioRender (wersja bezpłatna).

który nie angażuje miejsc wiązania benzodiazepin ani neurosteroidów [1].

CBD a kanały TRP i transportery nukleozydowe:

Badania *in vitro* sugerują, że CBD aktywuje i desensytyzuje TRPV1, a modele komputerowe wskazują, że wzmoczona ekspresja kanałów TRPV może uwiadaczniać działanie CBD poprzez aktywację innych kanałów z rodziny TRP: TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPA1 i TRPM8 [40, 63, 64].

CBD jest także konkurencyjnym inhibitorem transportera nukleozydowego ENT-1 ($IC_{50} < 200$ nM), co prowadzi do blokowania wychwytu adenozyne przez neurony i glej, zwiększając lokalne poziomy adenozyne i aktywację receptorów A_{2a} [12]. Badania

czy kora mózgowa, oraz obecność CB_2 w komórkach układu odpornościowego zaangażowanych w reakcję zapalną, ich rola w modulacji bólu neuropatycznego i zapalnego jest kluczowa. Receptory CB_1 , zlokalizowane głównie w ośrodkowym układzie nerwowym, wpływają na modulację bólu poprzez hamowanie nadmiernej aktywności neuronów bólowych i redukcję przewodzenia bodźców. Z kolei receptory CB_2 , obecne w komórkach odpornościowych i mikrogleju, mogą zmniejszać stan zapalny towarzyszący neuropatii [23]. Endokannabinoidy, takie jak AEA i 2-AG, modulują przewodzenie bólu poprzez hamowanie presynaptyczne w rdzeniu kręgowym oraz wpływ na receptory TRPV1, których, jak wspomniano powyżej, ligandem również jest CBD. Aktywacja receptorów

CB₂ w komórkach odpornościowych prowadzi do zmniejszenia produkcji cytokin prozapalnych i ograniczenia nacieku leukocytnego w miejscu uszkodzenia [91].

Rola kannabidiolu (CBD) w leczeniu bólu – przegląd badań

Ból neuropatyczny:

W badaniach przedklinicznych na modelach zwierzęcych wykazano, że CBD może skutecznie łagodzić ból neuropatyczny. W modelu szczurzym z uszkodzeniem nerwu kulszowego podawanie CBD (0,3–30 mg/kg) zmniejszało objawy allodynni mechanicznej i termicznej oraz hiperalgezji, a także redukowało zachowania lękowe. Efekty te były mediowane przez receptory CB₁ i TRPV1 [80]. Podobne wyniki uzyskano u szczurów z cukrzycą indukowaną streptozotocyną, gdzie CBD (10 i 20 mg/kg) łagodziło mechaniczną allodynię poprzez aktywację receptorów serotoninowych 5-HT_{1A} [43]. Najnowsze badania z 2025 roku sugerują kluczową rolę interakcji między CBD a układem opioidowym, w szczególności z receptorem kappa-opioidowym (KOR) oraz konieczność utrzymania fizjologicznego poziomu dynorfiny w hipokampie, aby zachować terapeutyczne efekty CBD w modelu bólu neuropatycznego [5]. Podsumowując przegląd badań na modelach zwierzęcych, wskazuje się, że CBD jest dobrze tolerowany i skutecznie zmniejsza zarówno hiperalgezję, jak i allodynię w różnych modelach bólu przewlekłego [81, 82].

W badaniach klinicznych CBD (300 mg/doustnie/dziennie) zapobiega ostrej i przejściowej neuropatii obwodowej wywołanej chemioterapią, co sugeruje potencjalną skuteczność tej substancji w leczeniu neuropatycznych dolegliwości [65]. Jednak inne badanie nie wykazało korzystnego wpływu CBD (jak również THC ani kombinacji CBD i THC) u pacjentów z obwodowym bólem neuropatycznym, w których co najmniej jedna wcześniejsza terapia pierwszego rzutu okazała się nieskuteczna [101]. Stosowane leczenie było ogólnie dobrze tolerowane przez pacjentów. Zgodnie z wiedzą autorów jest to pierwsze badanie oceniające wpływ samego CBD na ból neuropatyczny, które nie wykazało jego większej skuteczności w porównaniu z placebo.

Ból zapalny i choroby reumatyczne:

W badaniach przedklinicznych zaobserwowano, że CBD może wykazywać działanie przeciwzapalne, istotne w terapii bólu przewlekłego, jednak w modelach bólu zapalnego daje niejednoznaczne wyniki [82]. Systematyczny przegląd badań *in vivo* wykazał,

że kannabinoidy, w tym CBD, modulują poziomy cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych, co sugeruje ich potencjalne zastosowanie w terapii stanów zapalnych [36]. W badaniach na szczurach z przewlekłym bólem zapalnym wykazano, że CBD nie tylko działa przeciwbólowo, ale także wpływa na odpowiedź immunologiczną, przy czym efekty te mogą różnić się w zależności od płci zwierząt [8]. Ponadto w modelach zwierzęcych osteoartrozy miejscowe podanie CBD prowadziło do zmniejszenia bólu oraz hamowania ostrego stanu zapalnego [66].

W przeprowadzonych przez naszą grupę badaniach opisaliśmy wpływ CBD na mechanizmy bólu związane z chorobą zwyrodnieniową stawów (ang. *osteoarthritis*, OA) przy użyciu podejścia obliczeniowego [63]. Skupiliśmy się na interakcjach CBD z receptorami TRP, które odgrywają kluczową rolę w przekazywaniu bodźców bólowych. Za pomocą modelowania molekularnego i symulacji komputerowych badaliśmy, jak CBD oddziałuje z receptorami TRP, szczególnie z TRPV1, TRPA1 i TRPM8. Okazało się, że CBD może wpływać na aktywację tych receptorów, co w kontekście OA może prowadzić do nasilenia bólu, zamiast go łagodzić, szczególnie przy wyższych stężeniach CBD. Nasze wyniki wskazują na potencjalne działanie pronocyceptywne CBD, co podważa wcześniejsze przekonania o jego wyłącznie przeciwbólowych właściwościach. Wyniki naszego badania podkreślają konieczność dalszych analiz, aby lepiej zrozumieć, w jakich przypadkach CBD może działać jako środek łagodzący ból, a kiedy może prowadzić do niezamierzonych efektów. Choć CBD wykazuje obiecujący potencjał w terapii bólu, nasze badanie wskazuje na potrzebę dalszego zgłębiania roli receptorów TRP, a także ich interakcji z CBD, aby lepiej określić, jak najlepiej wykorzystać ten związek w leczeniu różnych rodzajów bólu.

Pomimo opisanych wyżej przesłanek zachęcających do stosowania CBD w badaniach klinicznych, te jednoznacznie nie potwierdzają jego skuteczności. W badaniach klinicznych przeprowadzonych w 2023 roku na 28 pacjentach z zapaleniem stawów podstawy kciuka wykazano, że stosowanie CBD w maśle shea zmniejszyło odczuwanie bólu oraz poprawiło funkcjonalność stawu, co potwierdza jego potencjalne zastosowanie w terapii chorób reumatycznych [35]. Jednak w badaniu przeprowadzonym na większej grupie pacjentów – 129 osób z bólem ręki związanym ze zmianami zwyrodnieniowymi w przebiegu choroby zwyrodnieniowej oraz łuszczykowego zapalenia stawów – nie stwierdzono istotnych różnic w nasileniu bólu, jakości snu ani objawach depresyjnych pomiędzy pacjentami przewlekle

leczonymi doustnie CBD przez 12 tygodni a grupą otrzymującą placebo [93]. Pomimo swoich potencjalnych właściwości przeciwzapalnych i neuromodulacyjnych, CBD (30 mg/kg) nie wykazuje wpływu na ból związany z zespołem jelita drażliwego (ang. *irritable bowel syndrome*, IBS), mimo że IBS nie jest klasyczną chorobą zapalną, lecz procesy zapalne mogą odgrywać pewną rolę w jego patogenezie [95].

Przedstawione przykłady badań są jedynie wybranymi przez autorów spośród szerokiego zakresu dostępnej literatury i konieczne są dalsze analizy, aby pełniej zrozumieć mechanizmy działania CBD oraz jego potencjalne zastosowanie w leczeniu różnych rodzajów bólu.

CBD a zaburzenia afektywne

Zaburzenia afektywne, takie jak depresja i lęk społeczny, są jednymi z najczęstszych chorób psychicznych [46]. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) depresja dotyczy setek milionów ludzi na całym świecie, a liczba osób z lękiem rośnie [49]. Depresja ma tendencję do przybierania charakteru przewlekłego i nawracającego. Istnieje wiele czynników socjodemograficznych związanych z depresją, a także negatywne skutki, takie jak problemy w życiu zawodowym, osobistym, zwiększone ryzyko innych zaburzeń i przedwczesnej śmierci [46]. Zaburzenia afektywne mają znaczący wpływ na zdrowie publiczne i generują wysokie koszty dla systemu opieki zdrowotnej. Tradycyjne leczenie, takie jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) i selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. *serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors*, SNRI), przynosi poprawę, ale nie zawsze jest w pełni skuteczne lub może powodować efekty uboczne. Z tego względu pojawia się konieczność poszukiwania alternatywnych terapii, w tym m.in. wśród preparatów zawierających CBD. W kontekście leczenia depresji istotnym zagadnieniem jest również współwystępowanie bólu przewlekłego, który stanowi poważny problem zdrowotny. Interakcje pomiędzy depresją a bólem są różnorodne i mają istotne znaczenie kliniczne. Zaburzenia depresyjne mogą pojawić się jako wynik samej obecności bólu albo innych, związanych z chorobami somatycznymi dolegliwości. A z drugiej strony, w przebiegu zaburzeń depresyjnych nierzadko występują dolegliwości bólowe [87]. Depresja i dolegliwości bólowe mają wiele punktów wspólnych, a dotyczą one etiologii, obrazu klinicznego i metod terapii. Diagnoza powinna przebiegać z uwzględnieniem obu tych aspektów.

Zachowanie lękowe, depresyjne oraz zaburzenia poznawcze współwystępują ze zmniejszoną przeżywalnością nowo wytworzonych komórek w zakrębie zębatym hipokampu, co wskazuje na złożoność mechanizmów leżących u podstaw zarówno bólu przewlekłego, jak i depresji [83]. Dokładny opis objawów dokonany przez pacjenta, diagnostyka oraz obiektywizacja dolegliwości stanowią punkt wyjścia do zlecenia optymalnej terapii i do określenia rokowania.

Badania przedkliniczne:

CBD, dzięki słabemu wiązaniu się z receptorami CB_1 i CB_2 oraz modulacji innych receptorów, w tym serotoninowych, otwiera nowe możliwości terapii w psychiatrii, a badania przedkliniczne sugerują jego potencjalne działanie przeciwdepresyjne. Należy jednak zaznaczyć, że dowody sugerujące właściwości przeciwdepresyjne CBD pochodzą głównie z badań na modelach zwierzęcych, ponieważ badania kliniczne w tej dziedzinie są wciąż nieliczne [29]. W 2010 roku przeprowadzono pierwsze badanie przedkliniczne oceniające potencjalne działanie przeciwdepresyjne CBD, w oparciu o dane wyników badań Resstel i wsp. dotyczących roli receptorów $5-HT_{1A}$ w anksjolitycznym działaniu CBD [70, 97]. Autorzy wykazali, że CBD obniżał nadciśnienie i tachykardię wywołane stresem unieruchomienia w sposób zależny od dawki oraz łagodził nasilone zachowania lękowe wynikające z wcześniejszej ekspozycji na unieruchomienie [70]. Przeciwdepresyjne i anksjolityczne działanie CBD w modelach zwierzęcych zostało poddane szczegółowemu przeglądowi w pracy de Mello Schier i wsp. [61]. Ponadto w badaniu porównawczym, w którym jako lek referencyjny zastosowano imipraminę, trójpierścieniowy lek przeciwdepresyjny (ang. *Tricyclic antidepressants*, TCAs) stosowany w leczeniu depresji, lęku oraz niektórych zaburzeń somatycznych, autorzy wykazali przeciwdepresyjne behawioralne i molekularne efekty działania CBD zarówno po jego pojedynczym, jak i przewlekłym podaniu u szczurów [71].

Głównymi celami molekularnymi pośredniczącymi w przeciwdepresyjnym działaniu CBD są receptory serotoninowe $5-HT_{3A}$ i $5-HT_{1A}$. Pojedyncze (tzw. ostre) podanie CBD wyraźnie zależy od neurotransmisji angażującej receptor serotoninowy $5-HT_{1A}$ w obszarach mózgu związanych z reakcjami obronnymi [15, 24, 55]. Nie wszystkie efekty CBD są jednak związane z tym mechanizmem. Ponieważ CBD może hamować metabolizm i wychwytywanie AEA, może on również działać poprzez układ endokannabinoidowy. Wykazano, że ostre efekty CBD w teście zakopywania kulek (ang. *marble burying test*) oraz

rekonsolidacji awersyjnej pamięci zostały zniesione przez antagonistów receptorów CB₁ [85]. Mechanizm działania CBD mediowany poprzez receptor CB₁ i CB₂ został także wykazany w jego prozapalnych i pro-neurogennych efektach [11].

Badania opisujące przeciwdepresyjne własności CBD rozszerzono na modele związane z innymi zaburzeniami lękowymi, takimi jak panika, zespół stresu pourazowego (ang. *post-traumatic stress disorder*, PTSD) oraz zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne. Wykazano, że CBD wykazuje wyraźne działanie przeciwstresowe zarówno po jednorazowym, jak i wielokrotnym podaniu, łagodząc konsekwencje ostrego stresu unieruchomienia oraz anksjogenne efekty przewlekłego nieprzewidywalnego stresu [10, 70]. Te właściwości mogą być powiązane z przeciwdepresyjnym działaniem CBD, zaobserwowanym w modelach wymuszonego pływania oraz bulbektomii [51, 76, 78, 97].

Badania kliniczne:

Zgodnie z obszernymi przeglądami dostępnych danych literaturowych, ostre i przewlekłe podawanie CBD różnymi drogami (doustnie, wziewnie, dożylnie), zarówno u zdrowych ochotników, jak i u pacjentów z różnymi schorzeniami, nie wywołuje istotnych działań niepożądanych [4, 41]. Wyniki te potwierdzają wcześniejsze obserwacje z badań na zwierzętach, według których CBD wydaje się bezpiecznym związkiem do stosowania u ludzi w szerokim zakresie dawek. Jednak ryzyko działań niepożądanych może wynikać nie tylko z niedopasowania dawki, szczególnie jej przekroczenia ponad wartości rekomendowane, ale także z jakości i czystości stosowanych preparatów, zwłaszcza, że wykazano przypadki błędnego oznakowania produktów [25].

Potencjalne działanie anksjolityczne CBD po raz pierwszy zbadano u zdrowych ochotników przy użyciu Testu Symulowanego Przemówienia Publicznego (ang. *Simulated Public Speaking Test*, SPST), podczas którego rejestrowane są zarówno subiektywne odczucia lęku, jak i jego fizjologiczne korelaty (tętno, ciśnienie krwi, przewodnictwo skóry). Gdy porównano wpływ CBD (300 mg) z działaniem dwóch leków przeciwłękowych: ipsapironu (5 mg) i diazepam (10 mg), stosując procedurę podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo, wyniki wykazały, że zarówno CBD, jak i oba leki anksjolityczne skutecznie zmniejszyły poziom lęku wywołanego przez SPST [99]. Jednak do dziś nie przeprowadzono badań nad działaniem anksjolitycznym CBD w kontekście patologicznego lęku. Badania, które pośrednio podjęły ten problem, to powiązanie SPST z fobią społeczną, po przeprowadzeniu których nie stwierdzono istotnych różnic

między pacjentami z fobią społeczną leczonymi CBD a grupą zdrowych osób, w porównaniu do pacjentów z fobią, którzy otrzymywali placebo [3]. Ograniczeniem tego badania są niewielkie (12-osobowe) grupy pacjentów włączonych do tego badania. Badania przeprowadzone na większej grupie pacjentów (n=57) potwierdziły anksjolityczne działanie CBD oraz wykazały oczekiwaną odwróconą krzywą dawka-efekt w kształcie dzwonu, zgodną z wcześniejszymi badaniami na zwierzętach [100]. Wyniki te podkreślają konieczność precyzyjnego określenia optymalnych zakresów terapeutycznych CBD dla poszczególnych schorzeń klinicznych.

Neuroobrazowanie anksjolitycznych efektów CBD:

Pierwsze badanie neuroobrazowe dotyczące wpływu CBD na ośrodkowy układ nerwowy u ludzi wykorzystało tomografię emisyjną pojedynczego fotonu (ang. *single-photon emission computed tomography*, SPECT). Przeprowadzono je na zdrowych ochotnikach, którzy otrzymali CBD (400 mg) lub placebo podczas dwóch sesji, przeprowadzonych w odstępie jednego tygodnia, w randomizowanej, podwójnie zaślepionej próbie krzyżowej [16]. Ponieważ sama procedura badania wywoływała lęk, umożliwiło to ocenę potencjalnych anksjolitycznych efektów CBD [32]. Wyniki SPECT wykazały zwiększoną aktywność w lewym zakręcie przyhipokampowym oraz zmniejszoną aktywność w lewym kompleksie ciała migdałowate-hipokamp, rozszerzającą się na tylną korę obręczy i podwzgórze. Ten wzorzec aktywności mózgowej związany z przyjmowaniem CBD został uznany za zgodny z ośrodkowym działaniem anksjolitycznym w tych obszarach.

Metoda funkcjonalnego obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (ang. *functional magnetic resonance imaging*, fMRI) umożliwiła uzyskanie większej liczby obrazów o lepszej rozdzielczości przestrzennej i czasowej. Badania przeprowadzone na 15 zdrowych ochotnikach wykazały, że CBD (600 mg) modulował wzorce aktywności mózgu, gdy badani przetwarzali bodźce przedstawiające intensywnie przestraszone twarze, powodując osłabienie odpowiedzi w przedniej i tylnej korze obręczy oraz w ciele migdałowatym [27]. Co więcej, to odkrycie miało bezpośrednią korelację z wpływem CBD na reakcję przewodnictwa skóry na bodźce lękowe, co sugeruje, że zmiany w aktywności mózgowej były powiązane ze zmniejszonym pobudzeniem fizjologicznym. W kolejnym badaniu wykazano, że CBD wywołuje swoje działanie anksjolityczne poprzez zmianę połączeń między korą przedczołową a strukturami podkorowymi, zwłaszcza ciałem migdałowatym i przednią korą obręczy [26]. Łącznie wyniki

powyżej omówionych badań wskazują, że modulacyjne działanie CBD w obszarach limbicznych i paralimbicznych jest zgodne z efektami klasycznych leków anksjolitycznych, zarówno u zdrowych osób, jak i u pacjentów z zaburzeniami lękowymi [2, 61].

Zaburzenia snu:

Jednym z najczęściej obserwowanych efektów CBD w wyższych dawkach jest sedacja [98]. Zaburzenia zachowania podczas snu w fazie REM (ang. *REM sleep behavior disorder*, RBD) to parasomnia charakteryzująca się brakiem atonii mięśniowej podczas snu REM, co prowadzi do intensywnej aktywności ruchowej podczas snów oraz koszmarów nocnych. Obecnie dostępne opcje farmakologiczne w leczeniu RBD są ograniczone. W badaniu klinicznym (przeprowadzonym jedynie na 4 pacjentach) cierpiących na RBD wykazano, że u wszystkich pacjentów nastąpiło znaczące i skuteczne zmniejszenie częstotliwości epizodów RBD [13]. Oprócz tego randomizowane badanie kliniczne, oceniające efekty pojedynczych podań 300 mg CBD na jakość snu u zdrowych ochotników, wykazało, że CBD nie zaburza cyklu snu [50]. Jest to istotne odkrycie, ponieważ w przeciwieństwie do leków przeciwlękowych i przeciwdepresyjnych, takich jak benzodiazepiny i SSRI, CBD w dawkach anksjolitycznych wydaje się być bezpieczne i nie wpływa negatywnie na jakość snu. W związku z powyższym CBD może stanowić potencjalnie użyteczną opcję terapeutyczną w szerokim zakresie zaburzeń snu.

Podsumowanie

Od lat 70. XX wieku opublikowano liczne artykuły naukowe potwierdzające potencjalne działanie terapeutyczne CBD w różnych zwierzęcych modelach zaburzeń neuropsychiatrycznych, a także pierwsze badania kliniczne. W ostatnich latach prowadzone są intensywne badania nad nowymi efektami CBD i jego syntetycznych analogów, w tym fluoryzowanych pochodnych CBD, związków o dużym potencjale dla transferu wiedzy do sektora produkcyjnego, umożliwiając ich komercjalizację, a także nad mechanizmami ich działania oraz głębszym zrozumieniem układu endokannabinoidowego [7, 79]. Jednak pojawiły się również nowe kwestie, które są obecnie przedmiotem badań, dotyczące bezpieczeństwa stosowania oraz precyzyjnych zakresów terapeutycznych dawek dla poszczególnych zaburzeń. Dlatego konieczne są dalsze kontrolowane badania kliniczne na większych grupach pacjentów z różnymi zaburzeniami neuropsychiatrycznymi, aby uzyskać kluczowe odpowiedzi, które umożliwią skuteczniejsze przeniesienie wyników badań do praktyki klinicznej.

Wzrost zainteresowania CBD wynika z jego szerokiego spektrum potencjalnych efektów terapeutycznych, obejmujących działanie przeciwbólowe, przeciwzapalne, przeciwlękowe, przeciwpowietrzne i neuroprotektoryjne [77]. W 2018 roku FDA (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) zatwierdziła pierwszy lek na bazie CBD – Epidiolex, stosowany w leczeniu padaczki lekoopornej (zespół Draveta, zespół Lennox-Gastaut), co stanowiło przełom w postępowaniu kannabinoidów w medycynie [20]. Mimo obiecujących wyników badań, nadal istnieją niewyjaśnione kwestie, takie jak biodostępność CBD, optymalne dawkowanie czy interakcje z innymi lekami (Tab. 1). Szczególnie istotne jest monitorowanie jego wpływu na substancje o wąskim indeksie terapeutycznym, gdyż nawet niewielkie zmiany w stężeniu mogą prowadzić do poważnych konsekwencji zdrowotnych. Dalsze badania są niezbędne, aby precyzyjnie określić zakres tych interakcji i ich wpływ na bezpieczeństwo terapii skojarzonej.

Ponadto niejasności dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa CBD wynikają m.in. z braku standaryzacji składu dostępnych preparatów. Wiele produktów zawiera śladowe ilości THC lub innych kannabinoidów, co utrudnia ocenę, czy obserwowane efekty wynikają z działania samego CBD, czy synergii różnych składników. Rozwój rynku CBD rodzi także istotne kwestie etyczne i prawne. Pacjenci wymagają rzetelnych informacji na temat potencjalnych korzyści i zagrożeń, jednak komercjalizacja i strategie marketingowe często prowadzą do wyolbrzymiania prozdrowotnych właściwości tej substancji. Nieprecyzyjne regulacje prawne sprawiają, że konsumenci nie zawsze mają pewność co do składu i stężenia substancji czynnych w dostępnych produktach. Dodatkowym wyzwaniem jest presja pacjentów na lekarzy w kontekście stosowania CBD. Przy ograniczonej liczbie badań klinicznych jednoznaczna ocena zasadności takiej terapii pozostaje trudna. Kluczowa wydaje się współpraca środowiska naukowego, klinicystów i organów regulacyjnych w celu opracowania wytycznych opartych na dowodach naukowych, które umożliwią bezpieczne i skuteczne stosowanie CBD.

Obiecującym kierunkiem rozwoju jest integracja CBD z innymi metodami terapeutycznymi, takimi jak psychoterapia, techniki relaksacyjne czy modyfikacja stylu życia. Wstępne badania sugerują, że połączenie CBD z aktywnością fizyczną i dietą przeciwzapalną może dodatkowo zwiększać jego skuteczność [52]. Równocześnie rośnie zainteresowanie długoterminową obserwacją pacjentów (tzw. follow-up), pozwalającą ocenić trwałość efektów leczenia oraz ewentualne skutki uboczne. Dotychczasowe dane wskazują, że około połowa użytkowników

Tabela 1. Możliwe interakcje pomiędzy CBD a lekami z różnych grup. Opracowanie własne na podstawie [21].

Grupa leków	Przykładowe leki	Możliwa interakcja z CBD
Leki przeciwzakrzepowe i przeciwplatekcyjne	Warfaryna, Kłopidogrel, Aspiryna, Heparyna	Zwiększone ryzyko krwawień
Leki przeciwdepresyjne	Fluoksetyna, Sertralina, Amitryptylina, Trazodon	Zwiększona senność, ryzyko zespołu serotoninowego
Leki przeciwpsychotyczne	Olanzapina, Haloperydol, Klozapina	Zwiększona sedacja, zmienione stężenie leków
Benzodiazepiny	Diazepam, Alprazolam, Lorazepam	Zwiększona sedacja, ryzyko depresji oddechowej
Opioidy	Morfina, Kodeina, Oksykodon, Fentanyl	Wzmocnione działanie sedacyjne i depresja oddechowa
Leki przeciwbólowe (NLPZ)	Ibuprofen, Naproksen, Diklofenak	Zwiększone ryzyko problemów żołądkowych lub nerkowych
Statyny (leki obniżające cholesterol)	Atorwastatyna, Simwastatyna, Rozuwastatyna	Zwiększone stężenie statyn, większe ryzyko bólu mięśni
Leki przeciwnadciśnieniowe	Amlodypina, Lizinopryl, Losartan	Wzmocnione działanie obniżające ciśnienie krwi, zawroty głowy
Antybiotyki	Klarytromycyna, Erytromycyna, Ryfampicyna	Zwiększone lub zmniejszone stężenie leków, ryzyko oporności
Leki przeciwgrzybicze	Ketokonazol, Flukonazol, Itrakonazol	Zwiększone stężenie leków przeciwgrzybiczych, ryzyko działań niepożądanych
Leki przeciwcukrzycowe	Metformina, Glipizyd, Insulina	Możliwe zmiany poziomu cukru we krwi
Leki immunosupresyjne	Cyklosporyna, Takrolimus, Mykofenolan	Zwiększone stężenie leków, ryzyko toksyczności
Leki przeciwpadaczkowe	Walproinian, Fenytoina, Karbamazepina, Klobazam	Zmienione stężenie leków, zwiększone działania niepożądane lub osłabiona skuteczność
Beta-blokery	Propranolol, Metoprolol, Atenolol	Zwiększone ryzyko niedociśnienia i bradykardii
Inhibitory pompy protonowej (IPP)	Omeprazol, Pantoprazol, Esomeprazol	Zwiększone lub zmniejszone działanie hamujące wydzielanie kwasu żołądkowego

doświadcza działań niepożądanych, takich jak dysfunkcje wątroby, senność czy anemia [9].

CBD posiada znaczący potencjał terapeutyczny, jednak jego skuteczność wymaga dalszych badań. Dopiero precyzyjne wytyczne kliniczne, kontrola jakości preparatów i ugruntowana wiedza medyczna pozwolą na jego pełną integrację z praktyką kliniczną jako bezpiecznej do zaproponowania i skutecznej opcji terapeutycznej.

Podziękowania

Praca powstała w wyniku realizacji projektu badawczego o nr 2021/43/B/NZ7/01162 finansowanego ze środków Narodowego Centrum Nauki. Autorzy składają podziękowania dr Jakubowi Mlostowi za cenne i krytyczne uwagi wniesione podczas przygotowywania artykułu.

Bibliografia:

1. Bakas T, van Nieuwenhuijzen PS, Devenish SO, McGregor IS, Arnold JC, Chebib M (2017) The direct actions of cannabidiol and 2-arachidonoyl glycerol at GABAA receptors. *Pharmacol Res* 119:358–370
 2. Batalla A, Crippa JA, Busatto GF, Guimaraes FS, Zuardi AW, Valverde O, Atakan Z, McGuire PK, Bhattacharyya S, Martín-Santos R (2014) Neuroimaging studies of acute effects of THC and CBD in humans and animals: a systematic review. *Curr Pharm Des* 20:2168–2185
 3. Bergamaschi MM, Queiroz RHC, Chagas MHN et al. (2011) Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol* 36:1219–1226
 4. Bergamaschi MM, Queiroz RHC, Zuardi AW, Crippa JAS (2011) Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. *Curr Drug Saf* 6:237–249
 5. Boccella S, Fusco A, Ricciardi F et al. (2025) Acute kappa opioid receptor blocking disrupts the pro-cognitive effect of cannabidiol in neuropathic rats. *Neuropharmacology* 266:110265
 6. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D (2006) Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain Lond Engl* 10:287–333
 7. Breuer A, Haj CG, Fogaça MV et al. (2016) Fluorinated Cannabidiol Derivatives: Enhancement of Activity in Mice Models Predictive of Anxiolytic, Antidepressant and Antipsychotic Effects. *PLoS One* 11:e0158779
 8. Britch SC, Goodman AG, Wiley JL, Pondelick AM, Craft RM (2020) Antinociceptive and Immune Effects of Delta-9-Tetrahydrocannabinol or Cannabidiol in Male Versus Female Rats with Persistent Inflammatory Pain. *J Pharmacol Exp Ther* 373:416–428
 9. Brown JD, Winterstein AG (2019) Potential Adverse Drug Events and Drug–Drug Interactions with Medical and Consumer Cannabidiol (CBD) Use. *J Clin Med* 8:989
 10. Campos AC, Ferreira FR, Guimarães FS (2012) Cannabidiol blocks long-lasting behavioral consequences of predator threat stress: possible involvement of 5HT1A receptors. *J Psychiatr Res* 46:1501–1510
 11. Campos AC, Ortega Z, Palazuelos J et al. (2013) The anxiolytic effect of cannabidiol on chronically stressed mice depends on hippocampal neurogenesis: involvement of the endocannabinoid system. *Int J Neuropsychopharmacol* 16:1407–1419
 12. Carrier EJ, Auchampach JA, Hillard CJ (2006) Inhibition of an equilibrative nucleoside transporter by cannabidiol: a mechanism of cannabinoid immunosuppression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:7895–7900
 13. Chagas MHN, Eckeli AL, Zuardi AW et al. (2014) Cannabidiol can improve complex sleep-related behaviours associated with rapid eye movement sleep behaviour disorder in Parkinson's disease patients: a case series. *J Clin Pharm Ther* 39:564–566
 14. Craig KD, MacKenzie NE (2021) What is pain: Are cognitive and social features core components? *Pediatrics Neonatal Pain* 3:106–118
 15. Crippa JA, Guimarães FS, Campos AC, Zuardi AW (2018) Translational Investigation of the Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD): Toward a New Age. *Front Immunol* 9:2009
 16. Crippa JA de S, Zuardi AW, Garrido GEJ, Wichert-Ana L, Guarnieri R, Ferrari L, Azevedo-Marques PM, Hallak JEC, McGuire PK, Filho Busatto G (2004) Effects of cannabidiol (CBD) on regional cerebral blood flow. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol* 29:417–426
 17. Devane WA, Dysarz FA, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC (1988) Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol* 34:605–613
 18. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, Gibson D, Mandelbaum A, Etinger A, Mechoulam R (1992) Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 258:1946–1949
 19. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, Scheffer IE, Thiele EA, Wright S, Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group (2017) Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med* 376:2011–2020
 20. Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, Wong MH, Appleton R, Harden CL, Greenwood S, Morrison G, Sommerville K, GWPCARE1 Part A Study Group (2018) Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology* 90:e1204–e1211
-

21. Eberherr VM (2020) Cannabis Use, Drug-Drug and Drug-Disease Interactions in Older Patients. *Magistra of Pharmacy, University of Florida Gainesville*.
 22. Eckardt NA (2010) Evolution of domesticated bread wheat. *Plant Cell* 22:993.
 23. Finn DP, Haroutounian S, Hohmann AG, Krane E, Soliman N, Rice ASC (2021) Cannabinoids, the endocannabinoid system, and pain: a review of preclinical studies. *Pain* 162(Suppl 1):S5–S25.
 24. Fogaça MV, Reis FMCV, Campos AC, Guimarães FS (2014) Effects of intra-prelimbic prefrontal cortex injection of cannabidiol on anxiety-like behavior: involvement of 5HT1A receptors and previous stressful experience. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol* 24:410–419
 25. Freedman DA, Patel AD (2018) Inadequate Regulation Contributes to Mislabeled Online Cannabidiol Products. *Pediatr Neurol Briefs* 32:3
 26. Fusar-Poli P, Allen P, Bhattacharyya S et al. (2010) Modulation of effective connectivity during emotional processing by Delta 9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Int J Neuropsychopharmacol* 13:421–432
 27. Fusar-Poli P, Crippa JA, Bhattacharyya S et al. (2009) Distinct effects of {delta}9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neural activation during emotional processing. *Arch Gen Psychiatry* 66:95–105
 28. Gaoni Y, Mechoulam R (1964) Isolation, Structure and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. *J Am Chem Soc* 86:1646–1647
 29. García-Gutiérrez MS, Navarrete F, Gasparyan A, Austrich-Olivares A, Sala F, Manzanares J (2020) Cannabidiol: A Potential New Alternative for the Treatment of Anxiety, Depression and Psychotic Disorders. *Biomolecules* 10:1575
 30. Ghose R, Forati AM, Mantsch JR (2022) Impact of the COVID-19 Pandemic on Opioid Overdose Deaths: a Spatiotemporal Analysis. *J Urban Health Bull N Y Acad Med* 99:316–327
 31. Gomes T, Juurlink DN, Antoniou T, Mamdani MM, Paterson JM, Brink W van den (2017) Gabapentin, opioids, and the risk of opioid-related death: A population-based nested case–control study. *PLOS Med* 14:e1002396
 32. Grey SJ, Price G, Mathews A (2000) Reduction of anxiety during MR imaging: a controlled trial. *Magn Reson Imaging* 18:351–355
 33. Hashmi JA, Baliki MN, Huang L, Baria AT, Torbey S, Hermann KM, Schnitzer TJ, Apkarian AV (2013) Shape shifting pain: chronification of back pain shifts brain representation from nociceptive to emotional circuits. *Brain J Neurol* 136(Pt 9):2751–2768
 34. Häuser W, Finn DP, Kalso E, Krcevski-Skvarc N, Kress H-G, Morlion B, Perrot S, Schäfer M, Wells C, Brill S (2018) European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. *Eur J Pain Lond Engl* 22:1547–1564
 35. Heineman JT, Forster GL, Stephens KL, Cottler PS, Timko MP, DeGeorge BR (2022) A Randomized Controlled Trial of Topical Cannabidiol for the Treatment of Thumb Basal Joint Arthritis. *J Hand Surg* 47:611–620
 36. Henshaw FR, Dewsbury LS, Lim CK, Steiner GZ (2021) The Effects of Cannabinoids on Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines: A Systematic Review of In Vivo Studies. *Cannabis Cannabinoid Res* 6:177–195
 37. Hill JD, Zuluaga-Ramirez V, Gajghate S, Winfield M, Persidsky Y (2018) Activation of GPR55 increases neural stem cell proliferation and promotes early adult hippocampal neurogenesis. *Br J Pharmacol* 175:3407–3421
 38. Hooten WM (2016) Chronic Pain and Mental Health Disorders: Shared Neural Mechanisms, Epidemiology and Treatment. *Mayo Clin Proc* 91:955–970
 39. Huestis MA, Solimini R, Pichini S, Pacifici R, Carlier J, Busardò FP (2019) Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. *Curr Neuropharmacol* 17:974–989
 40. Iannotti FA, Hill CL, Leo A, Alhusaini A, Soubrane C, Mazzarella E, Russo E, Whalley BJ, Di Marzo V, Stephens GJ (2014) Nonpsychotropic plant cannabinoids, cannabidivarin (CBDV) and cannabidiol (CBD), activate and desensitize transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) channels in vitro: potential for the treatment of neuronal hyperexcitability. *ACS Chem Neurosci* 5:1131–1141
 41. Iffland K, Grotenhermen F (2017) An Update on Safety and Side Effects of Cannabidiol: A Review of Clinical Data and Relevant Animal Studies. *Cannabis Cannabinoid Res* 2:139–154
 42. Jakowiecki J, Abel R, Orzeł U, Pasznik P, Preissner R, Filipek S (2021) Allosteric Modulation of the CB1 Cannabinoid Receptor by Cannabidiol—A Molecular Modeling Study of the N-Terminal Domain and the Allosteric-Orthosteric Coupling. *Mol Basel Switz* 26:2456
-

43. Jesus CHA, Redivo DDB, Gasparin AT, et al. (2019) Cannabidiol attenuates mechanical allodynia in streptozotocin-induced diabetic rats via serotonergic system activation through 5-HT_{1A} receptors. *Brain Res* 1715:156–164
 44. Kaplan JS, Stella N, Catterall WA, Westenbroek RE (2017) Cannabidiol attenuates seizures and social deficits in a mouse model of Dravet syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 114:11229–11234
 45. Kathmann M, Flau K, Redmer A, Tränkle C, Schlicker E (2006) Cannabidiol is an allosteric modulator at mu- and delta-opioid receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 372:354–361
 46. Kessler RC, Bromet EJ (2013) The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health* 34:119–138
 47. Kocot-Kępska M (2014) Nowoczesne metody leczenia bólu przewlekłego. 24:46–56
 48. Landmark T, Romundstad P, Dale O, Borchgrevink PC, Kaasa S (2012) Estimating the prevalence of chronic pain: validation of recall against longitudinal reporting (the HUNT pain study). *Pain* 153:1368–1373
 49. Limenih G, MacDougall A, Wedlake M, Nouvet E (2024) Depression and Global Mental Health in the Global South: A Critical Analysis of Policy and Discourse. *Int J Soc Determinants Health Health Serv* 54:95–107
 50. Linares IM, Zuardi AW, Pereira LC, Queiroz RH, Mechoulam R, Guimarães FS, Crippa JA (2019) Cannabidiol presents an inverted U-shaped dose-response curve in a simulated public speaking test. *Rev Bras Psiquiatr Sao Paulo Braz* 1999 41:9–14
 51. Linge R, Jiménez-Sánchez L, Campa L, Pilar-Cuéllar F, Vidal R, Pazos A, Adell A, Díaz Á (2016) Cannabidiol induces rapid-acting antidepressant-like effects and enhances cortical 5-HT/glutamate neurotransmission: role of 5-HT_{1A} receptors. *Neuropharmacology* 103:16–26
 52. Łukasik G, Guziak M, Bastrzyk Z, Szot O, Sobocki BK (2024) The use of cannabinoids and alternative therapies in chronic pain management: a narrative review. *Palliat Med Pract* 18:150–162
 53. Maccarrone M, Di Marzo V, Gertsch J, Grether U, Howlett AC, Hua T, Makriyannis A, Piomelli D, Ueda N, van der Stelt M (2023) Goods and Bads of the Endocannabinoid System as a Therapeutic Target: Lessons Learned after 30 Years. *Pharmacol Rev* 75:885–958
 54. MacGillivray N (2017) Sir William Brooke O’Shaughnessy (1808-1889), MD, FRS, LRCS Ed: Chemical pathologist, pharmacologist and pioneer in electric telegraphy. *J Med Biogr* 25:186–196
 55. Marinho ALZ, Vila-Verde C, Fogaça MV, Guimarães FS (2015) Effects of intra-infralimbic prefrontal cortex injections of cannabidiol in the modulation of emotional behaviors in rats: contribution of 5HT_{1A} receptors and stressful experiences. *Behav Brain Res* 286:49–56
 56. Martínez V, Iriondo De-Hond A, Borrelli F, Capasso R, del Castillo MD, Abalo R (2020) Cannabidiol and Other Non-Psychoactive Cannabinoids for Prevention and Treatment of Gastrointestinal Disorders: Useful Nutraceuticals? *Int J Mol Sci* 21:3067
 57. Martínez-Aguirre C, Carmona-Cruz F, Velasco AL, Velasco F, Aguado-Carrillo G, Cuéllar-Herrera M, Rocha L (2020) Cannabidiol Acts at 5-HT_{1A} Receptors in the Human Brain: Relevance for Treating Temporal Lobe Epilepsy. *Front Behav Neurosci* 14:611278
 58. Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz AR, Gopher A, Almog S, Martin BR, Compton DR (1995) Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol* 50:83–90
 59. Mechoulam R, Hanus L (2000) A historical overview of chemical research on cannabinoids. *Chem Phys Lipids* 108:1–13
 60. Mechoulam R, Shvo Y (1963) Hashish. I. The structure of cannabidiol. *Tetrahedron* 19:2073–2078
 61. de Mello Schier AR, de Oliveira Ribeiro NP, Coutinho DS, Machado S, Arias-Carrión O, Crippa JA, Zuardi AW, Nardi AE, Silva AC (2014) Antidepressant-like and anxiolytic-like effects of cannabidiol: a chemical compound of *Cannabis sativa*. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 13:953–960
 62. Mlost J, Bryk M, Starowicz K (2020) Cannabidiol for Pain Treatment: Focus on Pharmacology and Mechanism of Action. *Int J Mol Sci* 21:8870
 63. Mlost J, Kędziora M, Starowicz K (2021) Computational Approach Reveals Pronociceptive Potential of Cannabidiol in Osteoarthritis: Role of Transient Receptor Potential Channels. *Pharm Basel Switz* 14:964
 64. Muller C, Reggio PH (2020) An Analysis of the Putative CBD Binding Site in the Ionotropic Cannabinoid Receptors. *Front Cell Neurosci* 14:615811
-

65. Nielsen SW, Hasselsteen SD, Dominiak HSH, Labudovic D, Reiter L, Dalton SO, Herrstedt J (2022) Oral cannabidiol for prevention of acute and transient chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer* 30:9441–9451
 66. Philpott HT, O'Brien M, McDougall JJ (2017) Attenuation of early phase inflammation by cannabidiol prevents pain and nerve damage in rat osteoarthritis. *Pain* 158:2442–2451
 67. Qian Y, Gurley BJ, Markowitz JS (2019) The Potential for Pharmacokinetic Interactions Between Cannabis Products and Conventional Medications. *J Clin Psychopharmacol* 39:462–471
 68. Raja SN, Carr DB, Cohen M et al. (2020) The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *PAIN* 161:1976
 69. Ren G, Zhang X, Li Y et al. (2021) Large-scale whole-genome resequencing unravels the domestication history of *Cannabis sativa*. *Sci Adv* 7:eabg2286
 70. Resstel LB, Tavares RF, Lisboa SF, Joca SR, Corrêa FM, Guimarães FS (2009) 5-HT_{1A} receptors are involved in the cannabidiol-induced attenuation of behavioural and cardiovascular responses to acute restraint stress in rats. *Br J Pharmacol* 156:181–188
 71. Réus GZ, Stringari RB, Ribeiro KF et al. (2011) Administration of cannabidiol and imipramine induces antidepressant-like effects in the forced swimming test and increases brain-derived neurotrophic factor levels in the rat amygdala. *Acta Neuropsychiatr* 23:241–248
 72. Rimmerman N, Ben-Hail D, Porat Z et al. (2013) Direct modulation of the outer mitochondrial membrane channel, voltage-dependent anion channel 1 (VDAC1) by cannabidiol: a novel mechanism for cannabinoid-induced cell death. *Cell Death Dis* 4:e949
 73. Rock EM, Bolognini D, Limebeer CL, Cascio MG, Anavi-Goffer S, Fletcher PJ, Mechoulam R, Pertwee RG, Parker LA (2012) Cannabidiol, a non-psychotropic component of cannabis, attenuates vomiting and nausea-like behaviour via indirect agonism of 5-HT_{1A} somatodendritic autoreceptors in the dorsal raphe nucleus. *Br J Pharmacol* 165:2620–2634
 74. Rudolph U, Knoflach F (2011) Beyond classical benzodiazepines: Novel therapeutic potential of GABA_A receptor subtypes. *Nat Rev Drug Discov* 10:685–697
 75. Rullo L, Morosini C, Lacorte A, Cristani M, Coluzzi F, Candeletti S, Romualdi P (2024) Opioid system and related ligands: from the past to future perspectives. *J Anesth Analg Crit Care* 4:70
 76. Sartim AG, Guimarães FS, Joca SRL (2016) Antidepressant-like effect of cannabidiol injection into the ventral medial prefrontal cortex—Possible involvement of 5-HT_{1A} and CB₁ receptors. *Behav Brain Res* 303:218–227
 77. Schouten M, Dalle S, Mantini D, Koppo K (2024) Cannabidiol and brain function: current knowledge and future perspectives. *Front Pharmacol* 14:1328885
 78. Shoval G, Shbiro L, Hershkovitz L, Hazut N, Zalsman G, Mechoulam R, Weller A (2016) Prohedonic Effect of Cannabidiol in a Rat Model of Depression. *Neuropsychobiology* 73:123–129
 79. Silva NR, Gomes FV, Fonseca MD, Mechoulam R, Breuer A, Cunha TM, Guimarães FS (2017) Antinociceptive effects of HUF-101, a fluorinated cannabidiol derivative. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 79(Pt B):369–377
 80. Silva-Cardoso GK, Lazarini-Lopes W, Hallak JE, Crippa JA, Zuardi AW, Garcia-Cairasco N, Leite-Panissi CRA (2021) Cannabidiol effectively reverses mechanical and thermal allodynia, hyperalgesia, and anxious behaviors in a neuropathic pain model: Possible role of CB₁ and TRPV₁ receptors. *Neuropharmacology* 197:108712
 81. Silva-Cardoso GK, Leite-Panissi CRA (2023) Chronic Pain and Cannabidiol in Animal Models: Behavioral Pharmacology and Future Perspectives. *Cannabis Cannabinoid Res* 8:241–253
 82. Soliman N, Haroutounian S, Hohmann AG et al. (2021) Systematic review and meta-analysis of cannabinoids, cannabis-based medicines, and endocannabinoid system modulators tested for antinociceptive effects in animal models of injury-related or pathological persistent pain. *Pain* 162(Suppl 1):S26–S44
 83. Somelar K, Jürgenson M, Jaako K, Anier K, Aonurm-Helm A, Zvejniece L, Zharkovsky A (2021) Development of depression-like behavior and altered hippocampal neurogenesis in a mouse model of chronic neuropathic pain. *Brain Res* 1758:147329
 84. Stella N (2023) THC and CBD: Similarities and differences between siblings. *Neuron* 111(3):302–327
 85. Stern CAJ, Gazarini L, Takahashi RN, Guimarães FS, Bertoglio LJ (2012) On disruption of fear memory by reconsolidation blockade: evidence from cannabidiol treatment. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol* 37:2132–2142
-

86. Sylantjev S, Jensen TP, Ross RA, Rusakov DA (2013) Cannabinoid- and lysophosphatidylinositol-sensitive receptor GPR55 boosts neurotransmitter release at central synapses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110:5193–5198
87. Tenti M, Raffaelli W, Gremigni P (2022) A Narrative Review of the Assessment of Depression in Chronic Pain. *Pain Manag Nurs Off J Am Soc Pain Manag Nurses* 23:158–167
88. Thomas BF, Gilliam AF, Burch DF, Roche MJ, Seltzman HH (1998) Comparative receptor binding analyses of cannabinoid agonists and antagonists. *J Pharmacol Exp Ther* 285:285–292
89. Treede R-D, Rief W, Barke A et al. (2015) A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain* 156:1003–1007
90. Trøstheim M, Eikemo M (2024) Hyperalgesia in Patients With a History of Opioid Use Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Psychiatry* 81:1108–1117
91. Turcotte C, Blanchet M-R, Laviolette M, Flamand N (2016) The CB2 receptor and its role as a regulator of inflammation. *Cell Mol Life Sci CMLS* 73:4449–4470
92. Vadivelu N, Kai AM, Kodumudi G, Babayan K, Fontes M, Burg MM (2017) Pain and Psychology-A Reciprocal Relationship. *Ochsner J* 17:173–180
93. Vela J, Dreyer L, Petersen KK, Arendt-Nielsen L, Duch KS, Kristensen S (2022) Cannabidiol treatment in hand osteoarthritis and psoriatic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 163:1206–1214
94. Vitale RM, Iannotti FA, Schiano Moriello A et al. (2021) Identification and Characterization of Cannabidiol as an OX1R Antagonist by Computational and In Vitro Functional Validation. *Biomolecules* 11:1134
95. Vitetta L, Nation T, Oldfield D, Thomsen M (2024) Medicinal Cannabis and the Intestinal Microbiome. *Pharmaceuticals* 17:1702
96. Wood TB, Spivey WTN, Easterfield TH (1899) III.—Cannabinol. Part I. *J Chem Soc Trans* 75:20–36
97. Zanelati TV, Biojone C, Moreira FA, Guimarães FS, Joca SRL (2010) Antidepressant-like effects of cannabidiol in mice: possible involvement of 5-HT1A receptors. *Br J Pharmacol* 159:122–128
98. Zuardi AW (2008) Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Rev Bras Psiquiatr Sao Paulo Braz* 1999 30:271–280
99. Zuardi AW, Cosme RA, Graeff FG, Guimarães FS (1993) Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. *J Psychopharmacol Oxf Engl* 7(1 Suppl):82–88
100. Zuardi AW, Rodrigues NP, Silva AL, Bernardo SA, Hallak JEC, Guimarães FS, Crippa JAS (2017) Inverted U-Shaped Dose-Response Curve of the Anxiolytic Effect of Cannabidiol during Public Speaking in Real Life. *Front Pharmacol* 8:259
101. Zubcevic K, Petersen M, Bach FW et al. (2023) Oral capsules of tetra-hydro-cannabinol (THC), cannabidiol (CBD) and their combination in peripheral neuropathic pain treatment. *Eur J Pain Lond Engl* 27:492–506
102. (1979) Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain* 6:249

Źródła internetowe

103. Ocena wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród osób cierpiących z powodu bólu przewlekłego. Protokół dostępu: <https://bolczasopismo.pl/article/33357/pl>.
104. WHO - CANNABIDIOL (CBD) - Critical Review Report Expert Committee on Drug Dependence Fortieth Meeting. ResearchGate. Protokół dostępu: https://www.researchgate.net/publication/353326813_CANNABIDIOL_CBD_Critical_Review_Report_Expert_Committee_on_Drug_Dependence_Fortieth_Meeting

Mateusz Królewski, Katarzyna Starowicz, Zakład Neurochemii, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja PAN, Kraków. Prof. dr hab. Katarzyna Starowicz – E-mail: starow@if-pan.krakow.pl; Mateusz Królewski ORCID: 0009-0009-1537-5167; Katarzyna Starowicz ORCID: 0000-0003-0091-0066.

MÓZG W FORMIE – CZYLI JAK ZADBAĆ O JEGO ENERGETYCZNE POTRZEBY?



Doskonała
Nauka

A fit brain: how to support its energy needs?

Katarzyna Głombik*, Magdalena Kukla-Bartoszek (Kraków)

Streszczenie

Czy wiesz, że mózg to prawdziwa energetyczna potęga? Jego metabolizm stanowi dynamiczny i ściśle regulowany system, który równoważy zapotrzebowanie i podaż energii poprzez współdziałanie wielu szlaków molekularnych. Mnogość tych szlaków umożliwia szybkie zmiany źródeł paliwa dla komórek mózgu w oparciu o dostępność substratów, poziom aktywności mózgu oraz stan jego komórek.

Poniższy artykuł podsumowuje aktualną wiedzę na temat metabolizmu energetycznego mózgu, podkreślając jego kluczową rolę w kontekście prawidłowego funkcjonowania tego organu. W obliczu stale zwiększającej się średniej długości życia, dużym wyzwaniem staje się długotrwałe utrzymanie mózgu w jego optymalnej kondycji. Z uwagi na to artykuł porusza także temat substancji wspomagających funkcjonowanie mózgu, występujących zarówno naturalnie, jak i w postaci suplementów diety. Mogą one korzystnie wpływać na bioenergetykę mózgu, zwiększać jego wydajność oraz wspierać zdolności poznawcze.

Abstract

Did you know that your brain is a true powerhouse of energy? Its metabolism is a dynamic and tightly regulated system that balances energy demand and supply through numerous molecular pathways. This diversity of pathways allows for rapid shifts in the fuel source for cells, depending on substrate availability, brain activity levels and cellular states. This article summarizes the current understanding of brain energy metabolism, highlighting its role in normal functioning. With an ever-increasing lifespan, one of the major challenges is maintaining the brain in optimal condition over the long term. Therefore, the article also discusses substances that help the brain function, both naturally and as dietary supplements. They can improve the bioenergetics of the brain, increasing its efficiency and cognitive capacities.

Wprowadzenie

Mózg, stanowiący zaledwie 2% masy ciała, jest jednym z organów o niezwykle dużym zapotrzebowaniu energetycznym. U ludzi zużywa on około 20% dziennego zapotrzebowania na energię. Regularne dostawy substratów energetycznych, takich jak glukoza, mleczan, kwasy tłuszczowe i ciała ketonowe, ma kluczowe znaczenie dla funkcjonowania mózgu, ponieważ on sam ma bardzo ograniczone rezerwy energetyczne. Ponadto, w związku z aktywnością neuronalną, jego zapotrzebowanie na energię jest bar-

dzo zmienne. Dostarczanie substratów energetycznych transportowanych z krwią jest skoordynowane z rytmem aktywności neuronalnej, a wykorzystanie składników odżywczych do funkcjonowania mózgu jest regulowane przez reakcje biochemiczne i procesy sygnalizacyjne zachodzące w różnych typach komórek mózgowych [23].

Glukoza, będąca monosacharydem, stanowi podstawowy substrat energetyczny dla neuronów. Jej metabolizm, zachodzący głównie w komórkach glonowych, dostarcza energii niezbędnej do utrzymania homeostazy neuronalnej, syntezy neurotransmiterów

oraz procesów przeciwutleniających zależnych od dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NADPH). Wysokie zapotrzebowanie energetyczne neuronów jest pokrywane przez glukozę dostarczaną z krwią dzięki precyzyjnie regulowanemu transportowi przez barierę krew-mózg oraz przez błony komórkowe neuronów i komórek glijowych. Proces ten jest ograniczony na poziomie komórkowym przez obecność nieprzepuszczalnych błon komórkowych oraz na poziomie tkankowym przez barierę między tkankami a naczyniami krwionośnymi. W niektórych przypadkach bariery te uniemożliwiają bierną dyfuzję glukozy i innych składników odżywczych, co wymaga zaangażowania wyspecjalizowanych białek transportowych. Transport glukozy ułatwiają glikoproteiny błonowe z rodziny SLC2 (ang. glucose transporters, GLUT) oraz kotransportery sodowo-glukozowe z rodziny SLC5 (ang. sodium-dependent glucose cotransporters, SGLT) [12].

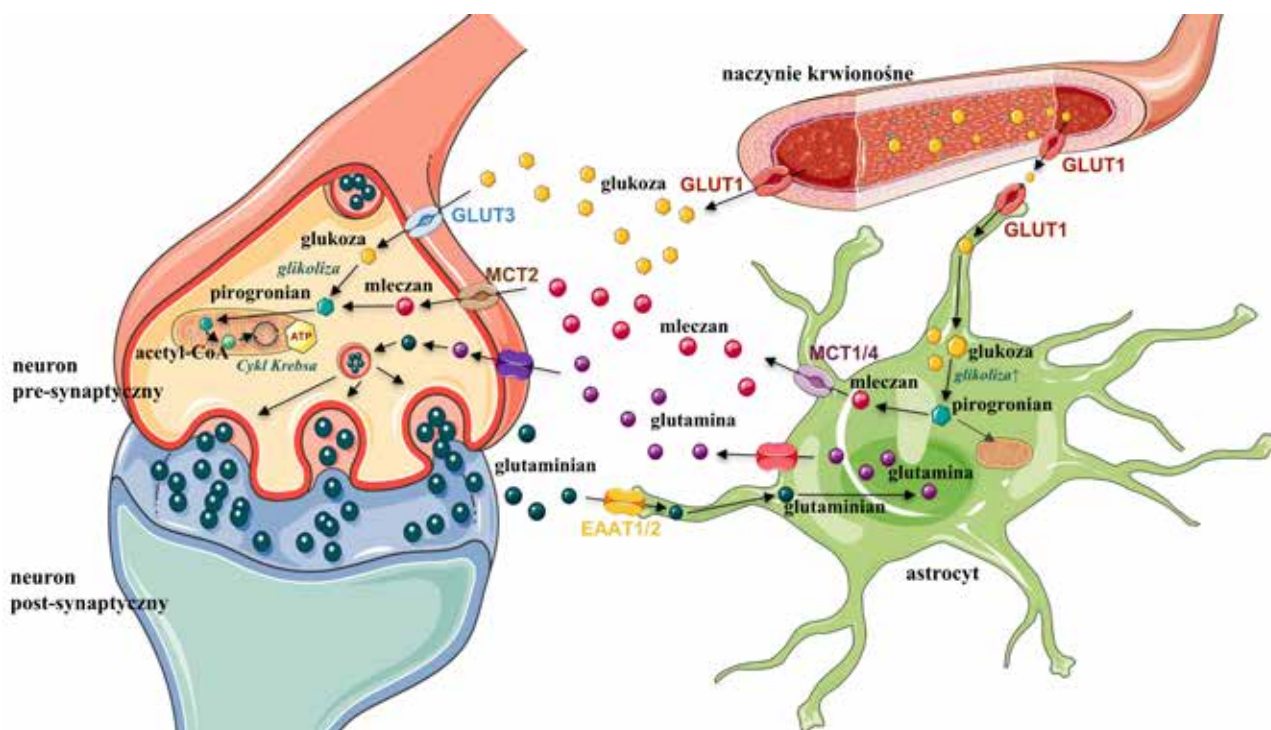
Hipoteza astrocytarno-neuronalnego czółenka mleczanowego (ang. Astrocyte-Neuron Lactate Shuttle, ANLS)

Co ciekawe, przez długi czas uważano, że neurony bezpośrednio wykorzystują glukozę jako główne źródło energii. Przełom w badaniach nad metabolizmem komórkowym w mózgu przyniosła hipoteza Pellerina i Magistrettiego [19, 20]. Ich koncepcja po-

stuluje, że to astrocyty pełnią kluczową rolę w metabolizmie energetycznym mózgu, reagując na wzrost aktywności neuronalnej poprzez zwiększenie poboru glukozy i nasilenie procesu glikolizy. Wytworzony w wyniku glikolizy mleczan jest następnie uwalniany do przestrzeni zewnątrzkomórkowej i służy jako substrat energetyczny dla neuronów. Mechanizm ten jest ściśle powiązany z cyklem glutaminian-glutamina, w którym glutaminian uwalniany przez neurony jest wychwytywany przez astrocyty, przekształcany w glutaminę i ponownie udostępniany neuronom (co przedstawiono na Rycinie 1). Pomimo upływu lat i wielu modyfikacji teoria ta ciągle pozostaje istotnym punktem odniesienia w badaniach nad procesami metabolicznymi w mózgu, a nowe badania wskazują, że metabolizm mózgu jest bardziej skomplikowany niż wcześniej sądzono. Zrozumienie systemów transportu i przemian nie tylko glukozy, ale też m.in. mleczanu, jest niezbędne do pełnego zrozumienia procesów zachodzących w mózgu [14].

Rola insuliny w mózgu

Insulina, odkryta ponad sto lat temu przez Fredericka Bantina, jest kluczowym hormonem regulującym poziom glukozy i jej przemiany w organizmie. Zaburzenia działania tego hormonu leżą u podstaw rozwoju cukrzycy oraz wielu innych schorzeń związanych z procesami metabolicznymi. Z drugiej strony



Ryc. 1. Schemat przedstawiający mechanizm transportu mleczanu między astrocytami a neuronami. Rycina przygotowana w oparciu o grafiki Servier Medical Art (<https://smart.servier.com/>), dostępne na licencji Creative Commons 4.0.

jednak jest ona niezbędna do prawidłowego rozwoju układu nerwowego, ponieważ reguluje procesy różnicowania, proliferacji i wzrostu neuronów. Mózg jest jednym z narządów docelowych insuliny, a insulinooporność, poza poważnymi konsekwencjami dla tkanek obwodowych, odgrywa istotną rolę w patogenezie zaburzeń funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego [1]. Oprócz wpływu na rozwój i funkcjonowanie neuronów, insulina reguluje również procesy związane z lękiem i depresją. Dowodem na to są badania na zwierzętach, w których zablokowanie receptorów insulinowych w podwzgórzu skutkowało pojawieniem się zachowań lękowych i depresyjnych. Oporność na działanie insuliny lub jej niedobór w mózgu jest cechą patologiczną zaburzeń metabolicznych i poznawczych, w tym otyłości, cukrzycy typu 2 i choroby Alzheimera (AD). Dowiedziono, że dysfunkcja sygnalizacji insulinowej w mózgu powoduje hiperfosforylację białka tau i akumulację beta-amyloidu, które są głównymi cechami patologicznymi AD. Związek między opornością na insulinę a AD jest tak dobrze udokumentowany, że niektórzy lekarze i naukowcy używają terminu "cukrzyca typu III" jako synonimu tej choroby. Z drugiej strony dowiedziono, że podania insuliny wykazują działanie neuroprotektcyjne, zapobiegają uszkodzeniom wywołanym przez niedokrwienie mózgu, toksyczność beta-amyloidu, stres oksydacyjny i proces apoptozy [1]. Donosowe podawanie insuliny to innowacyjne podejście terapeutyczne, które w ostatnich latach zyskało na znaczeniu ze względu na swoje potencjalne korzyści dla ośrodkowego układu nerwowego. Dzięki drodze podania i ominięciu bariery krew-mózg insulina może bezpośrednio docierać do komórek mózgu. Badania wskazują, że donosowe podawanie insuliny może mieć korzystny wpływ na funkcje poznawcze, takie jak pamięć i uwaga, a także działać przeciwdepresyjnie i przeciwlękowo [5]. Dodatkowo może chronić mózg przed schorzeniami neurodegeneracyjnymi, spowalniając rozwój choroby Alzheimera i Parkinsona [3].

Mitochondria – klucz do zrozumienia produkcji energii w komórce

Mitochondria są organellami występującymi w niemal wszystkich komórkach eukariotycznych. Ich główną funkcją jest produkcja energii, ale są także zaangażowane w szereg innych procesów komórkowych, takich jak regulacja homeostazy wapniowej, apoptozy oraz produkcji i usuwania reaktywnych form tlenu. Jedną z unikalnych cech mitochondriów jest ich zdolność do biogenezy, czyli procesu,

w którym nowe mitochondria powstają poprzez wzrost i podział już istniejących.

W strukturze mitochondriów wyróżnia się dwie przestrzenie: przestrzeń międzybłonową i macierz mitochondrialną. Przestrzeń międzybłonowa, chociaż obejmuje jedynie około 5% proteomu mitochondrialnego, pełni istotne funkcje. Odpowiada ona za wymianę cząsteczek między mitochondriami a cytozolem, inicjowanie szlaków sygnałowych związanych z programowaną śmiercią komórki (apoptozą), syntezę niektórych białek wchodzących w skład kompleksów łańcucha oddechowego, a także kontrolę integralności strukturalnej mitochondriów. Natomiast macierz mitochondrialna, posiadająca własny, niezależny genom, jest przedziałem, w którym zachodzą kluczowe procesy metaboliczne związane z produkcją energii w komórce. Macierz mitochondrialna zawiera enzymy biorące udział w utlenianiu tłuszczów i węglowodanów w cyklu kwasów trójkarboksylowych (cykl Krebsa). Wspólnie z wewnętrzną błoną mitochondrialną tworzy środowisko, w którym zachodzi cykl mocznikowy, synteza białek i metabolizm aminokwasów. Mitochondria pełnią fundamentalną rolę w produkcji głównego nośnika energii – adenozyno-5'-trifosforanu (ATP) w procesie fosforylacji oksydacyjnej. Proces ten obejmuje transfer elektronów wzdłuż łańcucha transportu elektronów, zlokalizowanego w błonie wewnętrznej mitochondrium, co prowadzi do powstania transbłonowego gradientu protonowego. Gradient ten stanowi siłę napędową dla produkcji ATP, katalizowanej przez syntazę ATP. Niezwykle ważnym ogniwem produkcji energii jest kwas pirogronowy, produkt procesu glikolizy, który jest transportowany do mitochondriów, gdzie ulega utlenieniu do acetylokoenzymu A (acetylo-CoA). Kwas ten jest kluczowym związkiem pośrednim łączącym glikolizę z cyklem Krebsa i łańcuchem transportu elektronów, którego działanie w efekcie prowadzi do syntezy ATP. Badania wskazują, że pirogronian może być skutecznym środkiem neuroprotektyjnym, ponieważ przeciwdziała ekscytotoksyczności glutaminianu, czyli procesowi, w którym nadmierna aktywność receptorów glutaminianu prowadzi do śmierci neuronów w wielu chorobach neurodegeneracyjnych. W modelach zwierzęcych wykazano, że podanie pirogronianu w warunkach hipoglikemii oraz niedokrwienia mózgu znacząco ogranicza śmierć neuronów i poprawia funkcje poznawcze. Mechanizm neuroprotektyjny pirogronianu prawdopodobnie jest związany z jego zdolnością do stabilizacji potencjału błonowego, regulowania aktywności mitochondrialnej oraz hamowania produkcji reaktywnych form tlenu [17]. Jak wiele innych

substancji, poza produkcją endogenną, jest on także dostępny w formie suplementów diety.

Suplementy diety – moda czy potrzeba?

Suplementy diety, czyli środki spożywcze, których włączenie do jadłospisu ma na celu uzupełnienie diety w cenne składniki, stanowią bogaty i zróżnicowany segment rynku. Popularność tych produktów z roku na rok znacząco rośnie, a ich stosowanie staje się powszechne w społeczeństwie. Mimo, że suplementy diety w Polsce są popularne (stosuje je 2/3 Polaków), tylko 15% osób decyduje się na konsultację lekarską przed ich zażyciem (dane z roku 2022). Do suplementów należą związki takie jak wielonienasycone kwasy tłuszczowe, witaminy, minerały, przeciwutleniające i aminokwasy. Składniki te odgrywają istotną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu organizmu, w szczególności znacząco wpływają na działanie mózgu. Wśród suplementów ciekawą grupę stanowią substancje ergogeniczne, czyli środki poprawiające wydolność fizyczną i sportową. Można do nich między innymi zaliczyć kofeinę czy kreatynę.

Kofeina

Kofeina (1,3,7-trimetyloksantyna) jest najczęściej spożywanym psychostymulantem, czyli związkiem wywołującym pobudzenie psychomotoryczne na świecie. Naturalnie występuje w produktach takich jak herbata, kawa czy czekolada, jednak jej znaczący udział w diecie współczesnego społeczeństwa pochodzi z napojów energetycznych i preparatów wieloskładnikowych. Kofeina jest nieselektywnym antagonistą receptorów adenozyne A1 i A2A. Oba podtypy receptorów odgrywają ważną rolę w regulacji funkcji mózgu związanych z cyklem snu i czuwania. Dzięki temu kofeina jest szeroko stosowana w celu zwiększenia czujności, poprawy koncentracji oraz stymulacji aktywności lokomotorycznej, wpływając na ośrodkowy układ nerwowy [16]. Ponadto kofeina poprzez blokowanie receptorów adenozyne powoduje wzrost poziomu cyklicznego adenozynomonofosforanu (cAMP) w komórkach, a w konsekwencji również nasilenie aktywności kompleksu I i IV mitochondrialnego łańcucha oddechowego i stymulację procesu fosforylacji oksydacyjnej [27]. Badania na myszach wskazują także, że dwutygodniowe codzienne spożywanie kofeiny zwiększa wydajność metaboliczną mózgu, co jest prawdopodobnie związane z nasileniem procesu glikolizy w synapsach oraz intensyfikacją transportu mleczanu pomiędzy astrocytami a neuronami [15].

Wysoką zawartością kofeiny (ale także cukrów i innych stymulantów, takich jak karnityna, tauryna, guarana czy witaminy z grupy B) charakteryzują się napoje energetyczne. Ich celem jest szybkie dostarczenie organizmowi energii i poprawa koncentracji. Są powszechnie dostępne i cieszą się dużą popularnością, natomiast ich nadmierne spożycie wiąże się z szeregiem problemów zdrowotnych i społecznych. Do najpoważniejszych należą: podwyższenie ciśnienia krwi, arytmia serca czy problemy ze snem, a także rozwój zaburzeń lękowych i nastroju. Jednakże, aby w pełni zrozumieć wpływ napojów energetycznych na nasz mózg, niezbędne są dalsze badania dotyczące ich oddziaływania na metabolizm glukozy i procesy produkcji energii zachodzące w mitochondriach.

Kreatyna (kwas β -metyloguanidynoocetowy)

Kreatyna to organiczny związek chemiczny, który naturalnie występuje w organizmie, głównie w mięśniach. Suplementacja kreatyną ma udowodnione działanie ergogeniczne, a jej skuteczność w poprawie siły, masy i wytrzymałości mięśni szczególnie w połączeniu z treningiem siłowym i odpowiednią dietą, jest poparta licznymi badaniami. Kreatyna jest jednym z najskuteczniejszych dozwolonych środków anabolicznych, stymulujących przyrost mięśni, szeroko stosowanym zarówno przez profesjonalnych sportowców, jak też przez amatorów sportów siłowych.

Tak jak wspomniano, kreatyna jest naturalnie obecna w organizmie człowieka, w szczególności w komórkach mięśniowych (95–98%), ale także trzustce, nerkach, wątrobie, a w niewielkich ilościach także w mózgu oraz jądrach. Występuje ona w dwóch formach: jako kreatyna wolna oraz fosforan kreatyny. Fosforan kreatyny pełni rolę rezerwy wysokoenergetycznej, wykorzystywanej do odbudowy ATP. Szybka synteza ATP jest niezwykle ważna podczas intensywnych skurczów mięśni, ale również dla pracy mózgu, w okresach wzmożonej aktywności, kiedy zużycie ATP gwałtownie wzrasta [26].

Niedobór kreatyny został powiązany z poważnymi zaburzeniami psychicznymi czy rozwojowymi, jak np. upośledzenie umysłowe czy autyzm, ale także z trudnościami w uczeniu się. Co istotne, niektóre z nich mogą być częściowo odwracalne dzięki suplementacji tego związku. Chociaż mięso i ryby są naturalnymi źródłami kreatyny, rynek suplementów oferuje szeroki wybór produktów zawierających tę substancję.

Wyniki badań naukowych dotyczących korzystnego wpływu suplementacji kreatyny na organizm nie są jednoznaczne. Jednak w niektórych dyscyplinach

sportowych wykazano poprawę efektów treningu czy też zwiększenie precyzji w sportach wymagających rzutów, a także zaobserwowano jej pozytywny wpływ na redukcję zmęczenia psychicznego. Co więcej, suplementacja kreatyny przyczyniała się do poprawy zdolności psychomotorycznych zarówno u sportowców, jak i u osób nietreningujących. W modelach eksperymentalnych łagodnego urazowego uszkodzenia mózgu (ang. mild traumatic brain injury, TBI) wykazano, że suplementacja kreatyną podnosi jej poziom w mózgu oraz pomaga przywracać funkcje poznawcze upośledzone przez niedotlenienie [22].

Niezwykle ważny aspekt działania kreatyny został opisany w kontekście AD. Jej suplementacja została zaproponowana jako potencjalnie skuteczna w leczeniu wczesnego stadium choroby, dzięki odkryciu, że spadek poziomu kreatyny w mózgu koreluje z przejściem od łagodnych zaburzeń poznawczych do demencji. Ponadto wiadomo, że w AD dochodzi do zaburzeń bioenergetyki mitochondrialnej i metabolizmu glukozy w mózgu. Kreatyna, jako substancja o właściwościach przeciwutleniających, chroni neurony przed uszkodzeniami wywołanymi przez wolne rodniki, których głównym źródłem są nieprawidłowo funkcjonujące mitochondria. Badania prowadzone na modelach zwierzęcych wykazały, że doustna suplementacja kreatyny stymuluje procesy oddychania mitochondrialnego w hipokampie, szczególnie poprzez poprawę działania kompleksu I łańcucha transportu elektronów. Co więcej, w mysim modelu AD zaobserwowano korzystny wpływ kreatyny, zarówno na kompleks I, jak i III. Upośledzenie pobierania glukozy przez mózg, często obserwowane w AD, jest związane z insulinoopornością neuronalną. Choć badania nad wpływem leków przeciwcukrzycowych na mózg nadal trwają, istnieją przesłanki, że kreatyna, która ułatwia transport glukozy w innych częściach ciała, może również wspierać metabolizm glukozy w mózgu. Zwiększona aktywność transportera GLUT-4, indukowana przez kreatynę, może przyczynić się do zwiększenia dostępności glukozy dla neuronów [24].

Kwasy tłuszczowe omega-3

Kwasy tłuszczowe omega-3, szczególnie kwas eikozapentaenowy (EPA) i kwas dokozaheksaenowy (DHA), są niezbędnymi składnikami naszej diety, których organizm sam nie potrafi wytworzyć. Najbogatszym źródłem omega-3 są tłuste ryby morskie, takie jak łosoś, makrela czy śledź. Jednakże, ze względu na współczesną dietę, często ubogą w te cenne tłuszcze, suplementacja omega-3 staje się coraz bardziej popularna i często medycznie uzasadniona.

Kwasy tłuszczowe omega-3 są integralną częścią błon komórkowych neuronów, które stabilizując je, chronią przed uszkodzeniami wywołanymi przez wolne rodniki. Wpływają także na liczne procesy zachodzące w mózgu, w tym na metabolizm glukozy. Dodatkowo modulują produkcję mediatorów zapalnych, regulują ekspresję genów oraz wpływają na sygnalizację komórkową. W mózgu kwasy omega-3 wywierają działanie przeciwzapalne poprzez wielorakie mechanizmy, w tym hamowanie aktywacji czynnika transkrypcyjnego NF- κ B i aktywację receptora PPAR γ . W komórkach mikrogleju obniżają produkcję prozapalnych cytokin poprzez aktywację szlaku sirtuiny (SIRT1), kluczowego regulatora biogenezy mitochondriów i homeostazy mitochondrialnej [7]. Brakuje jednak dowodów naukowych potwierdzających jednoznacznie, że kwasy omega-3 znacząco zapobiegają lub spowalniają procesy neurodegeneracyjne, zwłaszcza w kontekście zaburzeń poznawczych [4]. Mimo to, niedawne eksperymenty z wykorzystaniem komórek nerwowych wskazują, że EPA wykazuje silne działanie ochronne na mitochondria. EPA skutecznie zapobiega ich uszkodzeniom strukturalnym, takim jak pęcznienie czy destrukcja grzebieni mitochondrialnych, indukowanym przez 6-hydroksydopaminę (6-OHDA) – związek stosowany w modelowaniu zmian przypominających chorobę Parkinsona [6].

Kurkumina

Kurkumina, główny składnik kurkumy, zwana "złotem Indii", zyskała w ostatnich latach uznanie dzięki swoim licznym właściwościom prozdrowotnym. Jednym z najbardziej obiecujących obszarów badań nad kurkuminą jest jej wpływ na mitochondria w mózgu. Okazuje się, że kurkumina wykazuje szerokie spektrum działania neuroprotekcijnego, chroniąc komórki nerwowe przed konsekwencjami działania różnych czynników uszkodzających mitochondria, takich jak związki neurotoksyczne (np. glin, mangan, MPP $^{+}$, H $_2$ O $_2$, D-galaktoza, rotenon), ale także niewłaściwe nawyki (np. nadużywanie alkoholu), ekscytotoksyczność, a także patologie indukowane przez błędnie sfałdowane lub zmutowane białka (np. A β , białko prekursorowe amyloidu - APP czy też α -synukleina). Kurkumina działa poprzez stabilizację potencjału błonowego mitochondriów, regulację równowagi między procesami fuzji i fizji mitochondrialnej (łączenia i podziału mitochondriów), nasilanie biogenezy mitochondriów, obniżenie stresu oksydacyjnego oraz zapobieganie apoptozie (regulacja poziomu białek Bax/Bcl-2). W komórkach ośrodkowego układu nerwowego kurkumina reguluje

ponadto aktywność mitochondrialnych kompleksów fosforylacji oksydacyjnej, a także proces peroksydacji lipidów i karbonylacji białek (przyłączania grupy karbonylowej, -CO). Kurkumina wykazuje również zdolność normalizowania poziomów enzymów i czynników przeciwutleniających, takich jak dysmutaza ponadtlenkowa (SOD) czy glutation (GSH). Badania zarówno na modelach zwierzęcych, jak i *in vitro* pokazują, że kurkumina moduluje kluczowe szlaki sygnałowe związane z czynnikami transkrypcyjnymi, takimi jak Nrf2 i CREB, które są zaangażowane w odpowiedź komórki na stres [2].

Reasumując, liczne badania wskazują, że kurkumina może być skutecznym narzędziem w walce z chorobami neurodegeneracyjnymi, a jej działanie na poziomie mitochondrialnym sugeruje, że może przyczynić się do opracowania nowych terapii dla schorzeń, w których obserwuje się dysfunkcje tych organelli komórkowych.

Adaptogeny (ashwagandha)

W ostatnich latach bardzo popularne stało się stosowanie adaptogenów – substancji pochodzenia naturalnego lub ekstraktów roślinnych, które wspierają zdolność organizmu do adaptacji i utrzymania homeostazy w warunkach stresu. Jednym z najlepiej poznanych i przebadanych związków adaptogennych jest ashwagandha (*Withania somnifera*), której korzeń i liście są stosowane w medycynie ajurwedyjskiej od wieków. Tradycyjnie stosowana była ona na wiele schorzeń, takich jak zapalenie stawów, astma, choroby układu trawiennego, a także lęk, bezsenność i zaburzenia neurologiczne. Badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych oraz badania kliniczne wykazały, że związki bioaktywne obecne w ekstraktach z *Withania somnifera* znacząco redukcją objawy stresu i lęku, jednocześnie poprawiając jakość snu. Niemniej jednak mechanizmy molekularne leżące u podstaw tych efektów wymagają dalszych, pogłębionych badań i lepszego zrozumienia. Wydaje się, że istotnym kierunkiem badań w kontekście poznania pozytywnego działania ashwagandhy na mózg jest analiza jej wpływu na regulację procesów oddychania komórkowego oraz funkcje mitochondriów. Literatura naukowa dostarcza licznych dowodów na ochronne działanie ashwagandhy w kontekście integralności i funkcji mitochondriów. Badania prowadzone na modelach zwierzęcych, takich jak np. wywołany kwasem 3-NP (3-nitropropionowym) model eksperymentalny choroby Huntingtona [13], wykazały zdolność ekstraktu z *Withania somnifera* do indukowania syntezy ATP poprzez przywracanie zablokowanej

przez 3-NP aktywności kompleksu mitochondrialnego w obszarach takich jak prążkowie i kora mózgu. Wykazano także w szczurzym modelu cukrzycy, że doustne podawanie ekstraktu z *Withania somnifera* wykazuje działanie neuroprotektoryjne, redukuje uszkodzenia wolnorodnikowe i poprawia funkcjonowanie mitochondriów w podwzgórzu. Ponadto dostępna literatura wskazuje, że stres oksydacyjny odgrywa kluczową rolę w patogenezie powikłań neurologicznych cukrzycy, a ashwagandha może stanowić potencjalny środek terapeutyczny w leczeniu zmian w mózgu towarzyszących tej chorobie [18]. Także badania wykorzystujące zwierzęce modele choroby Parkinsona wykazały, że ashwagandha posiada silne właściwości przeciwzapalne i przeciwutleniające, które m.in. przyczyniają się do poprawy funkcji lokomotorycznych [21]. Działanie ochronne ashwagandhy potwierdzono również w kontekście udarów mózgu, będących drugą z najczęstszych przyczyn zgonów na świecie. Odpowiednio wczesne (przed udarem) podawanie ashwagandhy łagodziło skutki wywołanego eksperymentalnie udaru mózgu, w tym stres oksydacyjny, dysfunkcje mitochondrialne, apoptozę i zaburzenia poznawcze [25].

Podsumowując, ashwagandha wykazuje szerokie spektrum korzystnych właściwości, w tym działanie neuroprotektoryjne. Konieczne są jednak dalsze badania, by w pełni poznać mechanizmy jej działania i ocenić potencjał terapeutyczny w różnych schorzeniach.

Psychobiotyki

Badania ostatnich dekad przyniosły przełomowe odkrycia dotyczące powiązań między mikrobiotą jelitową a mózgiem. Oś mikrobiota-jelita-mózg, bo o niej mowa, to droga komunikacji między ośrodkowym układem nerwowym a układem pokarmowym. Okazuje się, że jelita i mózg są ze sobą ściśle powiązane – na tyle, że mikroflora jelitowa może znacząco wpływać na nastrój, zdrowie psychiczne i pracę mózgu. Badania wykazały, że mikrobiota jelitowa wywiera korzystne efekty głównie za pośrednictwem osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA), odpowiedzi immunologicznej i procesów zapalnych, a także poprzez produkcję hormonów i neuroprzekazników. Dbanie o mikrobiom jelitowy przekłada się bezpośrednio na prawidłowe działanie osi jelita-mózg, a co za tym idzie, funkcjonowanie mózgu. W kontekście troski o te obszary coraz bardziej pomocne stają się psychobiotyki, które zwracają na siebie wciąż rosnącą uwagę.

Psychobiotyki są kolejną po adaptogenach grupą suplementów diety o istotnym znaczeniu dla mózgu,

która cieszy się coraz większym zainteresowaniem zarówno wśród naukowców, jak i osób chcących świadomie wspierać układ nerwowy i dbać o zdrowie psychiczne. Pod pojęciem psychobiotyków kryją się zarówno probiotyki – żywe kultury bakterii lub drożdży, jak i prebiotyki – substancje stanowiące pożywienie dla dobroczynnych bakterii jelitowych. Badania wykazały, że bakterie te są zdolne do produkcji różnych substancji, w tym krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA, np. maślan) poprzez fermentację błonnika pokarmowego. Kwasy te wspierają aktywność mitochondriów i tym samym produkcję ATP. Ponadto psychobiotyki wykazują działanie przeciwutleniające, np. poprzez zwiększanie poziomu glutationu, który chroni komórki mózgowe i wpływa na produkcję energii. Badania wskazują również na istotny wpływ psychobiotyków na metabolizm tryptofanu, a co z tym idzie, zwiększenie poziomu serotoniny. Poza swoją rolę w regulacji nastroju, serotonina wpływa także na funkcjonowanie mitochondriów i szlaki sygnalizacyjne, przyczyniając się do zrównoważonego wykorzystania energii w komórkach mózgowych. Inne badania wykazały, że psychobiotyki są zdolne do regulacji poziomu glukozy we krwi, zapewniając stały dopływ tego kluczowego źródła energii dla aktywności neuronów. Psychobiotyki wzmacniają także barierę krew-mózg, zapewniając prawidłowy transport składników odżywczych do mózgu, jednocześnie chroniąc go przed szkodliwymi substancjami. Prawidłowo funkcjonująca bariera jest kluczowa dla utrzymania równowagi energetycznej i optymalnej bioenergetyki mózgu. Nie mniej ważnym aspektem działania psychobiotyków jest ich wpływ na łagodzenie procesów neurozapalnych. Okazuje się, że psychobiotyki mają zdolność regulowania poziomu cytokin i tym samym odpowiadzi układu odpornościowego w mózgu. Przewlekłe stany zapalne wiążą się z zaburzoną funkcją mitochondriów i obniżoną produkcją energii w komórkach mózgowych, na co odpowiedzią może być wsparcie, jakie daje stosowanie psychobiotyków w diecie [8].

Bazując na dotychczas dostępnych badaniach można wnioskować, że psychobiotyki odgrywają istotną rolę w kształtowaniu zdrowia psychicznego i wspieraniu funkcji mózgu, co znajduje odzwierciedlenie w licznych badaniach naukowych.

Restrykcje kaloryczne i dieta

Historia ewolucyjna człowieka charakteryzuje się okresowymi wahaniami dostępności pożywienia. W odpowiedzi na te warunki organizm ludzki wykształcił mechanizmy adaptacyjne umożliwiające

przetrawianie okresów głodowania. Post, definiowany jako okresowe ograniczenie kaloryczne, aktywuje szereg procesów metabolicznych mających na celu utrzymanie homeostazy energetycznej. Badania wskazują, że takie adaptacje mogą przynieść korzyści zdrowotne, jednak długotrwałe i głębokie deficyty kaloryczne mogą prowadzić do poważnych konsekwencji zdrowotnych. W związku z tym krótkotrwałe okresy przerw w dostępie do pokarmu są obecnie stosowane jako podstawa wielu diet, wśród których dwie najbardziej popularne to dieta przerywanego postu (ang. Intermittent Fasting, IF) i dieta ketogeniczna (KD). Dieta przerywanego postu to sposób żywienia, polegający na cyklicznym przeplataniu okresów, kiedy spożywa się posiłki, z okresami postu. Najbardziej rozpowszechniona jej forma to schemat 16/8, w którym stosuje się post przez 16 godzin, a jedzenie ogranicza się do 8-godzinnej okna żywieniowego. Jest to dieta łatwa do stosowania i przynosząca liczne korzyści, obejmujące nie tylko utratę masy ciała, ale także, jak coraz częściej udowadniają badania, pozytywne efekty na funkcje mózgu. Badania wskazują również, że długotrwałe stosowanie IF prowadzi do poprawy funkcji mitochondrialnych w komórkach ośrodkowego układu nerwowego, wzrostu aktywności mitochondriów, ich biogenezy, pozytywnej regulacji procesów dynamiki mitochondrialnej oraz obniżenia poziomu mleczanu. Kluczową rolę odgrywa tutaj beta-hydroksymaślan (β -OHB) – jedno z głównych ciał ketonowych, które powstaje w organizmie w warunkach ograniczonego dostępu do glukozy. β -OHB wspiera ochronę neuronów i opóźnia procesy neurodegeneracyjne. Mechanizmy leżące u podstaw efektów IF są złożone i obejmują aktywację szeregu szlaków sygnałowych, angażujących czynniki takie jak mTOR, AMPK czy Nrf2, prowadząc do poprawy funkcji mitochondrialnych, zmniejszenia uszkodzeń komórkowych oraz redukcji stresu oksydacyjnego. Dodatkowo wyniki badań sugerują, że mikrobiota jelitowa może odgrywać istotną rolę w pośredniczeniu korzystnych efektów IF na mózg, co również obecnie jest przedmiotem badań [29]. Badania wskazują, że IF, dzięki aktywacji mechanizmów ochronnych komórek, poprawia wydajność energetyczną mitochondriów, redukując jednocześnie uszkodzenia wywołane przez stres oksydacyjny, co jest kluczowe w prewencji przyspieszonego starzenia się mózgu i chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera czy Parkinsona.

Podobnie jak IF, taki i KD wywiera znaczący wpływ na komórki organizmu, modulując szereg procesów metabolicznych i sygnałowych. KD to wymagający sposób żywienia, który polega na ograniczeniu

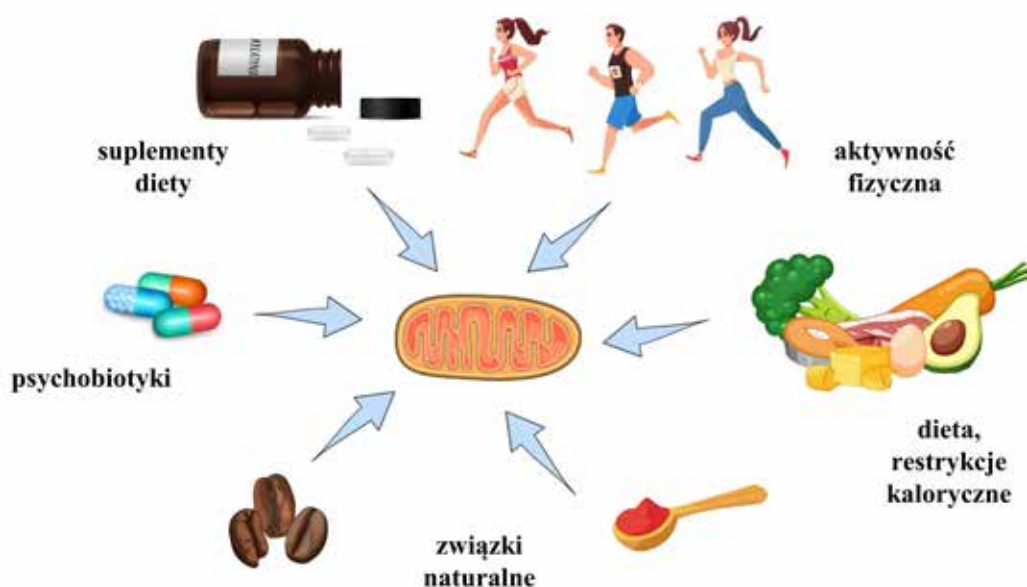
spożycia węglowodanów do niezbędnego minimum, przy jednoczesnym zwiększeniu podaży tłuszczów. Wprowadza to organizm w stan tzw. ketozy żywieniowej, w którym ciała ketonowe – acetoctan, aceton i β -OHB – stają się, obok glukozy, alternatywnym źródłem energii. Dane pokazują, że KD może działać pozytywnie na wiele aspektów chorobowych stwierdzonych w chorobach neurologicznych i neurodegeneracyjnych, m.in. we wspomnianych już chorobach: Alzheimerera i Parkinsina, ale także w stwardnieniu rozsianym, chorobie afektywnej dwubiegunowej, epilepsji czy też udarze. Mechanizmy neuroprotekcyjne KD są ściśle związane z optymalizacją funkcji mitochondrialnych. Stymulują one aktywność enzymów łańcucha oddechowego, co przekłada się na zwiększoną produkcję ATP i utrzymanie potencjału błonowego mitochondriów. Ponadto KD może modylować odpowiedź komórkową na stres oksydacyjny, potencjalnie poprzez aktywację szlaków przeciwutleniających i redukcję produkcji reaktywnych form tlenu (ROS). Mechanizmy te sugerują, że KD może stanowić obiecującą strategię terapeutyczną w chorobach neurodegeneracyjnych charakteryzujących się zaburzeniami metabolicznymi [11].

Ze względu na to, że mechanizmy związane z fizjologicznym starzeniem się przypominają mechanizmy zaangażowane w rozwój chorób neurodegeneracyjnych, diety regulujące procesy bioenergetyczne mózgu mogą stanowić atrakcyjne strategie nie tylko w ich leczeniu, ale również prewencji. Zarówno IF, jak i KD mogą wspierać zdrowie mózgu oraz opóźnić

procesy starzenia. Jednocześnie trzeba pamiętać, że diety takie jak te nie dla każdego są w pełni bezpieczne, a osoby cierpiące na różne choroby, np. cukrzycę, przed jej zastosowaniem powinny skonsultować się z lekarzem lub dietetykiem klinicznym.

Przeszczepy mitochondriów

Coraz większe zainteresowanie w kontekście leczenia zaburzeń nastroju budzi transplantacja mitochondriów. Mitochondria mogą być przenoszone do uszkodzonych komórek przy użyciu różnych metod, a ich działanie może być łatwo śledzone wewnątrz komórek gospodarza. Dotychczasowe badania przynoszą obiecujące wyniki, pokazujące, że przeszczepione mitochondria są zdolne do produkcji wystarczającej ilości energii niezbędnej do przeżycia komórki i jej samoregeneracji. Dodatkowo promują mitofagię uszkodzonych mitochondriów, regulują translację białek mitochondrialnych oraz usprawniają procesy enzymatyczne, w tym produkcję ATP [10]. Badania na modelach zwierzęcych dostarczają istotnych dowodów na skuteczność tej metody. Dane pokazują na przykład, że dożylne wstrzyknięcie mitochondriów u myszy z depresją wywołaną czynnikiem zapalnym lipopolisacharydem (LPS) spowodowało osłabienie zachowań depresyjnych, zmniejszenie aktywacji komórek glejowych w mózgu (mikrogleju i astrocytów), osłabienie procesów zapalnych oraz pobudzenie neurogenezy w hipokampie. Dodatkowo poprawie uległ poziom produkcji ATP oraz wydajność procesów



Ryc. 2. Czynniki wpływające na produkcję energii w mózgu (omówione w artykule). Rycina przygotowana z wykorzystaniem grafik udostępnionych w domenie Freepik (<https://www.freepik.com/>).

przeciwutleniających. Inna udana próba transplantacji mitochondriów, przeprowadzona przez grupę Zhang i wsp. [28], dotyczyła badania w mysim modelu urazu mózgu. Badanie to wykazało, że transfer mitochondriów do mózgu ograniczał apoptozę komórek mózgowych, zwiększał angiogenezę, ograniczał uszkodzenie bariery krew-mózg i poprawiał długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (LTP).

Pomimo obiecujących wyników dotychczasowych badań, techniki transplantacji mitochondriów są wciąż na bardzo wczesnym etapie rozwoju i dlatego wymagają wielu dalszych badań w celu oceny ich bezpieczeństwa i skuteczności, szczególnie w kontekście klinicznym.

Podsumowanie

Metabolizm glukozy stanowi fundament funkcjonowania mózgu, tworząc skomplikowaną sieć interakcji biochemicznych i komórkowych. Chociaż

dotychczasowe badania przyczyniły się do znacznego postępu w zrozumieniu tych procesów, wiele aspektów regulacji metabolizmu glukozy pozostaje wciąż nie w pełni poznanych. Kluczowym wyzwaniem dla przyszłych badań jest integracja wiedzy na temat poszczególnych szlaków metabolicznych oraz ich wpływu na funkcjonowanie komórek nerwowych i całego układu nerwowego. Głębsze zrozumienie mechanizmów regulujących metabolizm glukozy może przyczynić się do opracowania nowych strategii terapeutycznych dla licznych zaburzeń neurologicznych [9]. Efektywność energetyczna mózgu, kluczowa dla jego funkcji poznawczych i ogólnego zdrowia, jest także dynamicznie kształtowana przez wzajemne oddziaływanie czynników związanych ze stylem życia, dietą i suplementacją (co przedstawiono na Rycinie 2). Optymalizacja tych elementów może znacząco poprawić wydajność energetyczną mózgu, wspierając jego prawidłowe funkcjonowanie.

Bibliografia:

1. Agrawal R., Reno C. M., Sharma S., Christensen C., Huang Y., Fisher S. J. (2021) Insulin action in the brain regulates both central and peripheral functions. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 321, E156–E163. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00642.2020>
2. Bagheri H., Ghasemi F., Barreto G. E., Rafiee R., Sathyapalan T., Sahebkar A. (2020) Effects of curcumin on mitochondria in neurodegenerative diseases. *BioFactors (Oxford, England)*, 46, 5–20. <https://doi.org/10.1002/biof.1566>
3. Benedict C., Hallschmid M., Schmitz K. i wsp. (2007) Intranasal insulin improves memory in humans: superiority of insulin aspart. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 32, 239–243.
4. Bianchi V. E., Herrera P. F., Laura R. (2021) Effect of nutrition on neurodegenerative diseases. A systematic review. *Nutritional neuroscience*, 24, 810–834. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1681088>
5. Bohringer A., Schwabe L., Richter S., Schachinger H. (2008) Intranasal insulin attenuates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology*, 33, 1394–1400. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.08.002>
6. Ceccarini M. R., Ceccarelli V., Codini M. i wsp. (2022) The Polyunsaturated Fatty Acid EPA, but Not DHA, Enhances Neurotrophic Factor Expression through Epigenetic Mechanisms and Protects against Parkinsonian Neuronal Cell Death. *International journal of molecular sciences*, 23, 16176. <https://doi.org/10.3390/ijms232416176>
7. De Andrade A. M., Fernandes M. D. C., de Fraga L. S., Porawski M., Giovenardi M., Guedes R. P. (2017) Omega-3 fatty acids revert high-fat diet-induced neuroinflammation but not recognition memory impairment in rats. *Metabolic brain disease*, 32, 1871–1881. <https://doi.org/10.1007/s11011-017-0080-7>
8. Del Toro-Barbosa M., Hurtado-Romero A., Garcia-Amezquita L. E., García-Cayuela T. (2020) Psychobiotics: Mechanisms of Action, Evaluation Methods and Effectiveness in Applications with Food Products. *Nutrients*, 12, 3896. <https://doi.org/10.3390/nu12123896>
9. Głombik K., Budziszewska B., Basta-Kaim A. (2021) Mitochondria-targeting therapeutic strategies in the treatment of depression. *Mitochondrion*, 58, 169–178. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2021.03.006>
10. Gollihue J. L., Rabchevsky A. G. (2017) Prospects for therapeutic mitochondrial transplantation. *Mitochondrion*, 35, 70–79. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2017.05.007>
11. Gough S. M., Casella A., Ortega K. J., Hackam A. S. (2021) Neuroprotection by the Ketogenic Diet: Evidence and Controversies. *Frontiers in nutrition*, 8, 782657. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.782657>

12. Koepsell H. (2020) Glucose transporters in brain in health and disease. *Pflugers Archiv: European journal of physiology*, 472, 1299–1343. <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02441-x>
13. Kumar P., Kumar A. (2009) Possible neuroprotective effect of *Withania somnifera* root extract against 3-nitropropionic acid-induced behavioral, biochemical, and mitochondrial dysfunction in an animal model of Huntington's disease. *Journal of medicinal food*, 12, 591–600. <https://doi.org/10.1089/jmf.2008.0028>
14. Liu S., Zhou S. (2024) Lactate: A New Target for Brain Disorders. *Neuroscience*, 552, 100–111. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2024.06.023>
15. Lopes C. R., Oliveira A., Gaspar I. i wsp. (2023) Effects of Chronic Caffeine Consumption on Synaptic Function, Metabolism and Adenosine Modulation in Different Brain Areas. *Biomolecules*, 13, 106. <https://doi.org/10.3390/biom13010106>
16. McLellan T. M., Caldwell J. A., Lieberman H. R. (2016) A review of caffeine's effects on cognitive, physical and occupational performance. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 71, 294–312. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.09.001>
17. Owen L., Sunram-Lea S. I. (2011) Metabolic agents that enhance ATP can improve cognitive functioning: a review of the evidence for glucose, oxygen, pyruvate, creatine, and L-carnitine. *Nutrients*, 3, 735–755. <https://doi.org/10.3390/nu3080735>
18. Parihar P., Shetty R., Ghafourifar P., Parihar M. S. (2016) Increase in oxidative stress and mitochondrial impairment in hypothalamus of streptozotocin treated diabetic rat: Antioxidative effect of *Withania somnifera*. *Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France)*, 62, 73–83.
19. Pellerin L., Magistretti P. J. (1994) Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91, 10625–10629. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.22.10625>
20. Pellerin L., Magistretti P. J. (2012) Sweet sixteen for ANLS. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 32, 1152–1166. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2011.149>
21. Rajasankar S., Manivasagam T., Surendran S. (2009) Ashwagandha leaf extract: a potential agent in treating oxidative damage and physiological abnormalities seen in a mouse model of Parkinson's disease. *Neuroscience letters*, 454, 11–15. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.02.044>
22. Roschel H., Gualano B., Ostojic S. M., Rawson E. S. (2021) Creatine Supplementation and Brain Health. *Nutrients*, 13, 586. <https://doi.org/10.3390/nu13020586>
23. Shichkova P., Coggan J. S., Markram H., Keller D. (2024) Brain Metabolism in Health and Neurodegeneration: The Interplay Among Neurons and Astrocytes. *Cells*, 13, 1714. <https://doi.org/10.3390/cells13201714>
24. Smith A. N., Morris J. K., Carbuhn A. F. i wsp. (2023) Creatine as a Therapeutic Target in Alzheimer's Disease. *Current developments in nutrition*, 7, 102011. <https://doi.org/10.1016/j.cdnut.2023.102011>
25. Sood A., Mehrotra A., Dhawan D. K., Sandhir R. (2018) Indian Ginseng (*Withania somnifera*) supplementation ameliorates oxidative stress and mitochondrial dysfunctions in experimental model of stroke. *Metabolic brain disease*, 33, 1261–1274. <https://doi.org/10.1007/s11011-018-0234-2>
26. Szewczyk P., Poniewierka E. (2015) Creatine in Sport and Medicine. *Nursing and Public Health*. 5. 409-416. <https://doi.org/10.17219/pzpz/60488>.
27. Wesselink E., Koekkoek W. A. C., Grefte S., Witkamp R. F., van Zanten A. R. H. (2019) Feeding mitochondria: Potential role of nutritional components to improve critical illness convalescence. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 38, 982–995. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.032>
28. Zhang B., Gao Y., Li i wsp. (2020) Effects of Brain-Derived Mitochondria on the Function of Neuron and Vascular Endothelial Cell After Traumatic Brain Injury. *World neurosurgery*, 138, e1–e9. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.11.172>
29. Zhao Y., Jia M., Chen W., Liu Z. (2022) The neuroprotective effects of intermittent fasting on brain aging and neurodegenerative diseases via regulating mitochondrial function. *Free radical biology & medicine*, 182, 206–218. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.02.021>

OPATRUNKI NA RANY: PRZEGLĄD INNOWACYJNYCH ROZWIĄZAŃ OD FOLII POLIURETANOWYCH PO HYDROŻELE

Wound Dressings: A Review of Innovative Solutions
from Polyurethane Films to Hydrogels

Alicja Przybyłowicz, Sonia Kudłacik-Kramarczyk, Marcel Krzan (Kraków)

Streszczenie

Niniejszy artykuł stanowi przegląd literatury dotyczącej opatrunków stosowanych w leczeniu ran, omawiając poszczególne generacje tych produktów oraz ich ewolucję na przestrzeni lat. Przeanalizowano składy materiałów opatrunkowych i opisano, jak zmiany w ich chemicznej strukturze wpływają na właściwości użytkowe. Wykazano, że opatrunki wilgotne mają przewagę nad tradycyjnymi, suchymi opatrunkami, takimi jak gazy. Opatrunki te, dzięki swojej włóknistej budowie, mogą podrażniać rany, natomiast wilgotne opatrunki lepiej dostosowują się do zmian zachodzących w ranie, takich jak pH czy temperatura. Przegląd rozpoczyna się od opatrunków I generacji, które nie tylko chronią ranę przed czynnikami zewnętrznymi, ale także mają właściwości lecznicze i poprawiają komfort pacjenta. W artykule omówiono również najnowsze rozwiązania opatrunkowe III generacji, czyli hydrożele.

Abstract

This article provides a literature review on wound dressings, discussing the various generations of these products and their evolution over the years. The compositions of wound dressing materials are analyzed and how changes in their chemical structure affect their functional properties are described. It has been demonstrated that moist dressings have advantages over traditional, dry dressings such as gauze. Due to their fibrous structure, these materials can irritate wounds, whereas moist dressings better adapt to changes in the wound environment, such as pH and temperature. The review begins with first-generation dressings, which not only protect the wound from external factors but also have therapeutic properties and improve patient comfort. The article also discusses the latest third-generation wound dressing solutions, particularly hydrogels.

Wprowadzenie

Rana to przerwanie ciągłości skóry lub jej głębszych warstw. Aby zapewnić optymalne środowisko gojenia, stosuje się opatrunki, których główną funkcją jest izolacja rany od środowiska zewnętrznego oraz stworzenie sterylnych warunków dla procesu regeneracji skóry [17, 18]. Z uwagi na to, że urazy i skaleczenia są nieodłączną częścią życia człowieka, pierwsze opatrunki, jakie stosowano, pochodziły z natury. Przykładem może być miód pszczeli, znany

od wieków ze swoich właściwości łagodzących oraz wspomagających regenerację komórek skóry.

Choć skaleczenia i urazy są powszechne, pierwsze opatrunki znajdowano w naturze. Miód był, dzięki swoim właściwościom, często wybierany ze względu na zdolność przyspieszania gojenia się skóry [28]. Współcześnie na rynku dostępnych jest coraz więcej różnorodnych opatrunków, jednak ich dobór może być trudny z powodu zaawansowania powstałych ran [30]. Dzięki postępowi technologicznemu i nowoczesnej wiedzy można dostosowywać opatrunki do

indywidualnych potrzeb pacjenta, co znacząco przyspiesza proces gojenia [12, 13]. Dzisiejsze opatrunki różnią się zarówno wyglądem, jak i właściwościami od tych sprzed kilku dekad. Jest to zasługą skoncentrowania się na komforcie pacjenta. W przypadku dużych ran, gdzie wymiana opatrunków jest konieczna co kilka dni, ważny jest nie tylko łatwy sposób aplikacji i usuwania, ale także koszt takich produktów. Z tego powodu firmy rywalizują w tworzeniu nowych, innowacyjnych rozwiązań, co przyczyniło się do wzrostu zainteresowania nowymi technologiami w tworzeniu tych materiałów. Naukowcy zaczęli również poszukiwać nowych, alternatywnych rozwiązań, które pozwolą na otrzymanie produktów o zaawansowanych właściwościach. Dla przykładu, polscy naukowcy z Sieci Badawczej Łukasiewicz prowadzą badania nad nowoczesnymi opatrunkami do trudno gojących się ran, koncentrując się na ich biodegradacji oraz zdolności do przyspieszania procesów regeneracyjnych skóry [38]. Ciekawą alternatywą są opracowane przez nich tzw. „znikające opatrunki”, które podczas użytkowania w środowisku rany mogą degradować, a tym samym pozbawiać pacjenta konieczności usuwania takiego opatrunku po spełnieniu jego roli. Takie rozwiązanie jest szczególnie istotne dla pacjentów, którzy borykają się z ranami bolesnymi, to jest powstałymi w wyniku oparzeń bądź owrzodzeń, a których powierzchnia obejmuje sporą część ciała pacjenta [39].

Kolejną interesującą alternatywą są inteligentne opatrunki diagnostyczne, które pod wpływem np. zmiany pH mogą zmieniać swoją barwę – jest to szybka informacja dla pacjenta o możliwym zakażeniu bakteryjnym [14]. Innym przykładem mogą być opatrunki z wbudowanymi biosensorymi [25], które mogą monitorować stan rany w czasie rzeczywistym poprzez zastosowanie odpowiednich sensorów umiejscowionych w takim opatrunku. Rozwiązanie takie wydaje się być bardziej specjalistyczne, niemniej pozwala na niezwykle dokładną weryfikację badanych parametrów i szybszą weryfikację stanu pacjenta oraz postępów leczenia. Ponadto należy również wspomnieć o aspekcie nanotechnologicznym w opatrunkach hydrożelowych, który obecnie jest bardzo popularny. Interesującym wydaje się być wprowadzenie do materiałów opatrunkowych nanocząstek srebra, złota bądź tlenku cynku – pozwala to na poprawę ich właściwości antybakteryjnych oraz redukuje powstałe stany zapalne [3]. Nowoczesne opatrunki są również modyfikowane substancjami takimi jak leki, enzymy bądź czynniki wzrostu. Zastosowanie takich rozwiązań pozwala na otrzymywanie personalizowanych opatrunków hydrożelowych,

które mogą być skierowane do leczenia konkretnego schorzenia lub rany, a przede wszystkim skrócić czas terapii [15].

Dzięki takim innowacjom współczesne opatrunki nie pełnią już tylko funkcji ochronnej, ale stają się aktywnymi elementami terapii ran, umożliwiając bardziej spersonalizowane i skuteczne podejście do leczenia. Te wszystkie rozwiązania, a także zastosowanie innowacyjnych technologii oraz połączeń przyczyniły się do przełomu w leczeniu ran. Hydrożele okazały się być materiałami, które wykazują wyższą skuteczność w porównaniu z tradycyjnymi metodami leczenia [9, 31, 35]. W ubiegłym stuleciu, w zależności od sposobu ochrony ran, wyróżniono trzy generacje współczesnych opatrunków [24, 35], które zostaną szczegółowo omówione w kolejnych częściach niniejszej pracy.

Opatrunki I generacji

Opatrunki I generacji zyskały popularność w latach 60. XX wieku. Do tej grupy zaliczają się przede wszystkim folie poliuretanowe, będące efektem odkryć Wintera i stanowiące pierwowzór późniejszych wilgotnych opatrunków. Choć nie spełniały one wszystkich oczekiwań, stanowiły ważny krok w rozwoju nowoczesnych materiałów opatrunkowych. Wykonywane były również z polietylenu lub poliestru [23, 24]. Główną zaletą opatrunków I generacji było utrzymywanie wilgotności, co przynosiło pacjentowi ulgę w bólu. Rana nie ulegała wysuszeniu, a wrażliwe zakończenia nerwowe były chronione przez wydzieliny z rany. Jako ciekawostkę należy wskazać, że to George Winter w 1962 r. jako pierwszy przeprowadził tego typu badania na świniach, gdzie wykazał, że wilgotne środowisko sprzyja gojeniu się ran. Rany pokryte folią poliuretanową wedle jego doniesień goiły się dwa razy szybciej [34]. Jednakże opatrunki te miały tendencję do zbyt mocnego przylegania do skóry, co mogło prowadzić do uszkodzeń regenerującego się naskórka przy ich zdejmowaniu. Dodatkowo gromadzący się pod opatrunkiem płyn często naruszał jego szczelność, co sprzyjało rozwojowi bakterii. Mimo tych wad, opatrunki te były powszechnie stosowane [6, 12, 23]. Aby zapobiegać występowaniu tych problemów, zaczęto testować metody modyfikacji struktury, takie jak np. wprowadzenie membran mikroporowatych. Pozwalały one na odprowadzanie wilgoci przy jednoczesnym zachowaniu właściwości barierowych takiego materiału [3]. Przeprowadzono również próby wprowadzenia powłok hydrofobowych, które miały na celu ograniczać przywieranie opatrunku do rany,

jednakże zastosowanie w praktyce tego rozwiązania było bardzo ograniczone [15].

Niemniej, mimo swoich ograniczeń, należy podkreślić, że opatrunki I generacji można nazwać przełomem w podejściu do leczenia ran oraz do procesu gojenia, ponieważ do lat 60. XX wieku uważano, że rany powinny się utrzymywać w suchości. Dopiero po badaniach Wintera zaczęto zwracać uwagę na wilgotne środowisko rany i podnosić istotność tego aspektu. Takie podejście pozwoliło na rozwijanie nowych technologii oraz opracowywanie kolejnych, bardziej zaawansowanych materiałów – w tym opatrunków II oraz III generacji, o których więcej w kolejnych rozdziałach [13].

Opatrunki II generacji

Na bazie opatrunków I generacji rozpoczęto eksperymenty mające na celu ich udoskonalenie. Jednym z takich odkryć były hydrokoloidy, które żelując w kontakcie z wydzieliną z rany, zapewniały odpowiednią wilgotność. Powstały także pianki, które rozwiązały problem przywierania opatrunku do rany, umożliwiając bezbolesne zdejmowanie. Te innowacje przyczyniły się do powstania opatrunków II generacji – ulepszonych wersji swoich poprzedników [23, 29, 36]. Należy również zaznaczyć, że w latach 70. XX wieku naukowcy zaczęli zauważać, że substancje żelujące, które pierwotnie znajdowały swoje zastosowanie w przemyśle spożywczym, mogą również stanowić obiecujące rozwiązanie dla aspektów medycznych. I tak najbardziej charakterystycznymi opatrunkami tej generacji były hydrokoloidy oraz włókna adsorpcyjne, wykonane głównie z poliuretanu. W porównaniu z opatrunkami I generacji, opatrunki II generacji lepiej radziły sobie z bólem i przywieraniem do rany, co zwiększało komfort pacjenta przy ich zdejmowaniu. Dodatkowo wprowadzono silikonowe powłoki, które znacznie ułatwiały usuwanie opatrunków. W wyniku licznych badań i eksperymentów powstało wiele produktów, które różniły się właściwościami, a następnie łączono najlepsze cechy tych produktów, aby uzyskać jak najskuteczniejszy opatrunek [23, 36]. Taka technologia pozwoliła na zredukowanie częstotliwości wymian opatrunków u pacjenta, a to poprawiało komfort leczenia – zwłaszcza w przypadku leczenia ran cukrzycowych [18]. Pianki poliuretanowe, należące do II generacji opatrunków, stanowiły wówczas innowację w tej dziedzinie, ponieważ pozwalały na kontrolowanie wysięku z rany, w przeciwieństwie do folii poliuretanowych. Pianki były przepuszczalne dla gazów, a jednocześnie absorbowwały wysięk z rany, przez co ryzyko maceracji

wokół skóry było zminimalizowane [24, 29]. Wielowarstwowa budowa tych materiałów opatrunkowych pozwalała na równomierne rozprowadzenie wilgoci, dzięki czemu zmniejszono ryzyko infekcji oraz przyspieszono proces gojenia [15].

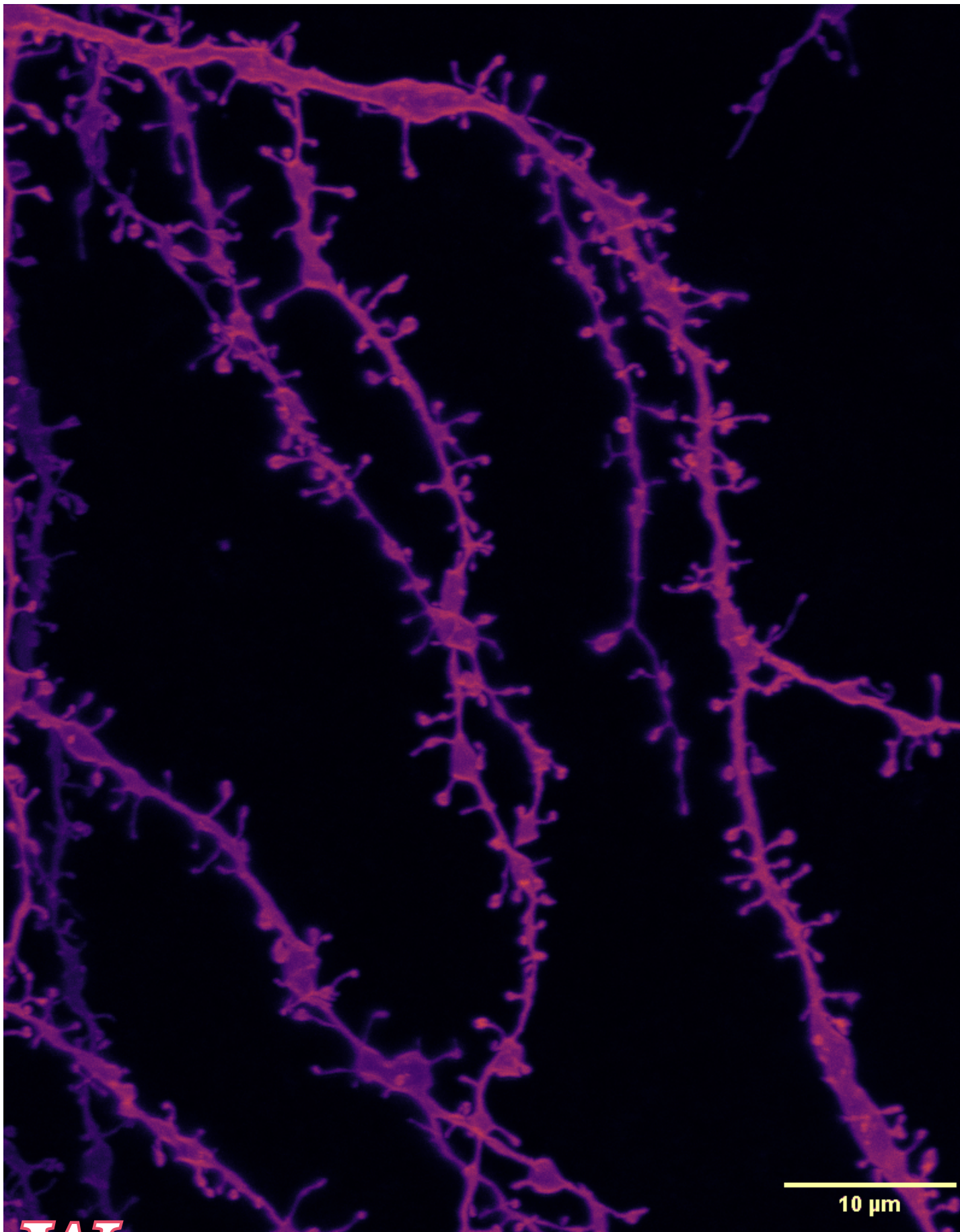
Odnosząc się do zastosowania omawianej grupy opatrunków, to produkty takie jak Granuflex czy Comfeel są przedstawicielami opatrunków hydrokoloidowych. Zawierają one substancje, które żelują w kontakcie z wydzieliną z rany [21, 22]. Natomiast jeśli chodzi o zastosowanie opatrunków na bazie pianek poliuretanowych, to możemy tutaj wyróżnić produkty takie jak Allewyn czy Mepilex. Materiały te są wzbogacone dodatkowymi silikonowymi powłokami, które minimalizują ryzyko uszkodzenia nowych tkanek. Jak podkreślają producenci, wprowadzenie tych produktów na rynek znacznie poprawiło jakość leczenia pacjentów [8, 16].

Ciekawostką naukową może być również fakt, że powłoki silikonowe w pierwszej kolejności stosowano w technologiach kosmicznych, a nie w medycynie. Dopiero w latach 90. XX wieku odkryto, że silikon może znaleźć zastosowanie właśnie w produkcji materiałów medycznych [5, 33].

Opatrunki III generacji – Hydrożele

Opatrunki III generacji, oparte na technologii swoich poprzedników, stały się najbardziej zaawansowanymi i wszechstronnymi rozwiązaniami w dziedzinie opatrunków na rany. Hydrożele to innowacyjne produkty tej generacji, które spełniają liczne wymagania współczesnej medycyny ratunkowej i pierwszej pomocy [7, 10]. Hydrożele wymagają zaawansowanych materiałów, które różnią się od tych stosowanych w poprzednich generacjach opatrunków. Podstawą hydrożeli są polimery, które mogą występować w formie homopolimerów, kopolimerów lub mieszanin polimerów, tworząc różnorodne sieci o odmiennych właściwościach. Sieciowanie hydrożeli może być osiągnięte metodami fizycznymi, takimi jak oddziaływanie hydrofobowe i jonowe czy wiązania wodorowe, jak również chemicznymi, takimi jak polimeryzacja czy promieniowanie. Dzięki różnorodnym metodom sieciowania opracowano już wiele różnych struktur hydrożeli, które znajdują szerokie zastosowanie w medycynie [10, 19].

Hydrożele mogą być produkowane zarówno z materiałów naturalnych, jak i syntetycznych. Materiały naturalne, jak chitozan, cechują się wysoką biokompatybilnością, natomiast syntetyczne, takie jak polio(glikol etylenowy) (PEG), zwiększają wytrzymałość strukturalną opatrunków. Dzięki możliwości łączenia

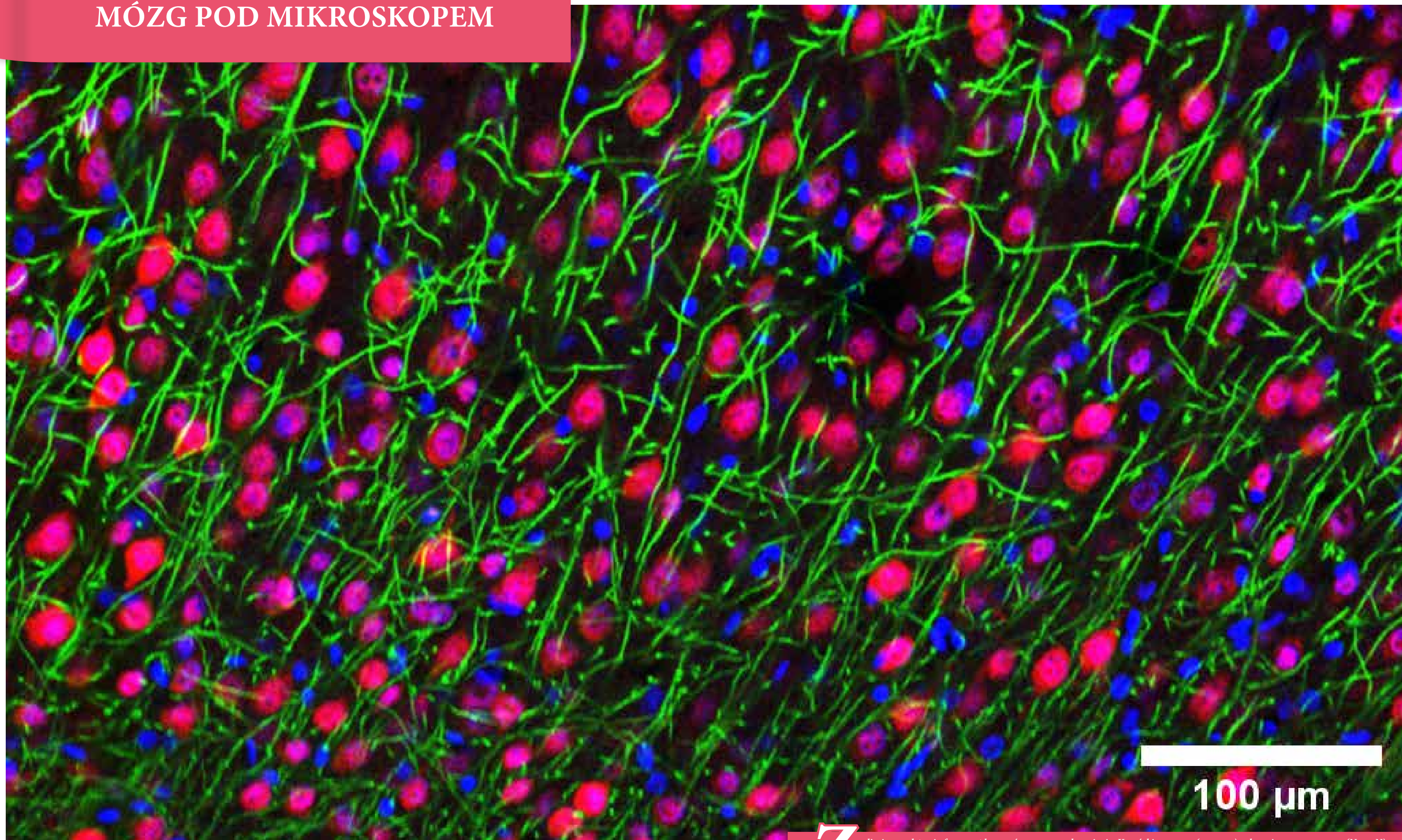


10 μm

W

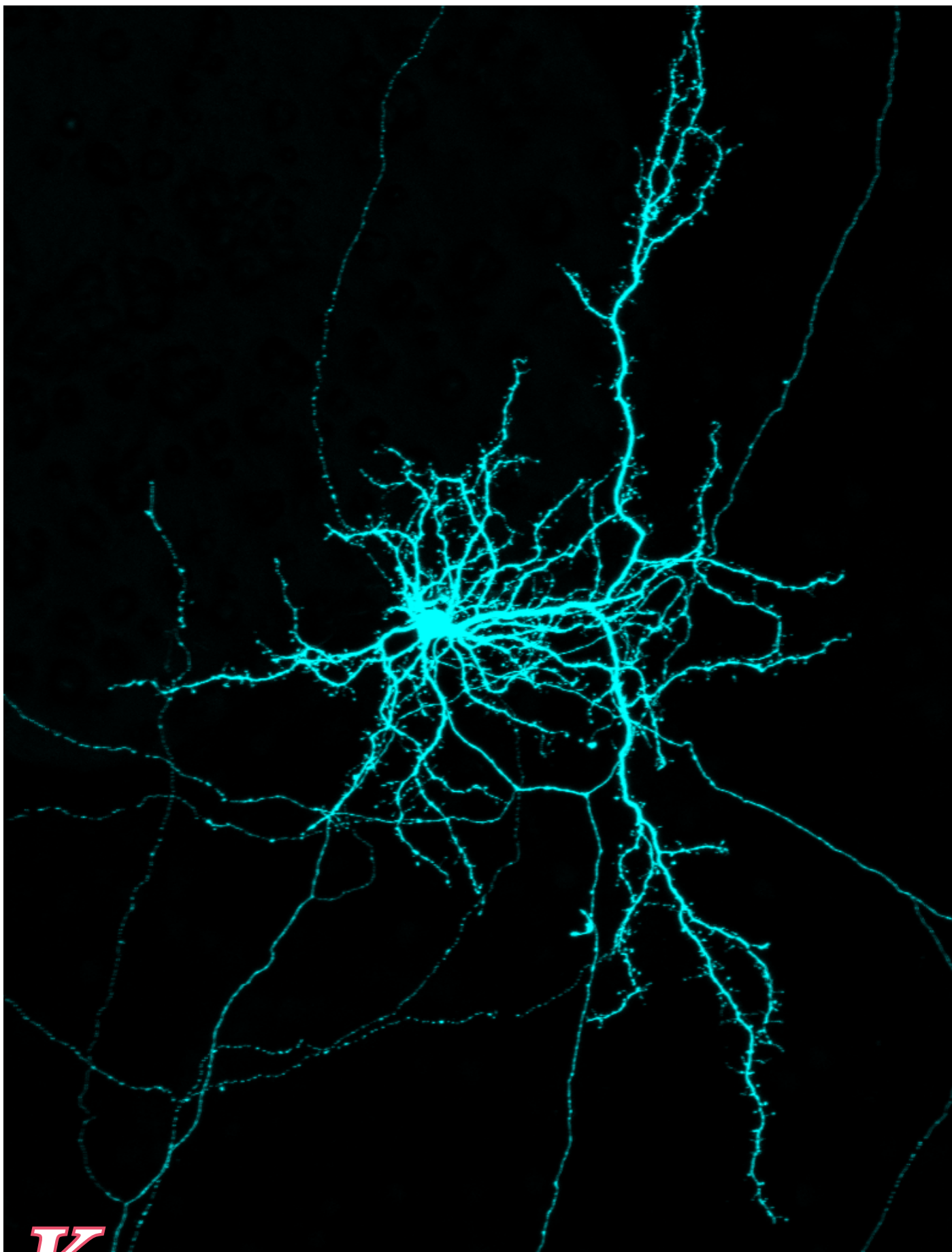
ypustki dendrytyczne oraz kolce dendrytyczne mysiego, embrionalnego neuronu hipokampalnego, pochodzącego z hodowli pierwotnych neuronów, zwizualizowane w 21. dniu rozwoju hodowli, przy użyciu lipofilnego barwnika fluorescencyjnego Dil. Kolce dendrytyczne, niewielkie struktury obecne na dendrytach wybranych populacji neuronów, stanowią miejsce odbioru bodźców pobudzających. Obraz uzyskano za pomocą mikroskopu konfokalnego Leica TCS SP8 WLL, z wykorzystaniem obiektywu o 100-krotnym powiększeniu. Kolor widoczny na zdjęciu nałożono za pomocą oprogramowania dołączonego do mikroskopu. Autor próbki i zdjęcia: Michał Wilczkowski.

MÓZG POD MIKROSKOPEM



100 µm

Zdjęcie przedstawia fragment kory mózgu szczura; barwienie: Komórki nerwowe (neurony) zabarwione na czerwono (NeuroN), mielina aksonów zabarwiona na zielono (MBP), DNA w jądrach komórkowych zabarwiony na kolor niebieski (DAPI). Obraz został wykonany przy użyciu mikroskopu konfokalnego Leica TCS SP8 X, obiektyw o powiększeniu 20x. Autorka próbki: dr Irena Smaga-Maślanka. Fot. Julita Wesołowska.



K

omórka nerwowa pochodząca z pierwotnej hodowli mysich, embrionalnych neuronów hipokampalnych, zwizualizowana w 18. dniu rozwoju hodowli, przy użyciu transfekcji plazmidem kodującym białko zielonej fluorescencji (GFP). Na zdjęciu widoczne są charakterystyczne elementy morfologii komórki nerwowej, takie jak ciało neuronu, liczne wypustki dendrytyczne oraz cienki pojedynczy akson. Obraz uzyskano przy użyciu mikroskopu konfokalnego Leica TCS SP8 WLL z obiektywem o 20-krotnym powiększeniu. Kolor widoczny na zdjęciu nałożono za pomocą oprogramowania dołączonego do mikroskopu. Autor próbki i zdjęcia: Michał Wilczkowski.

tych dwóch rodzajów komponentów, hydrożele mogą być wszechstronnie stosowane, np. w postaci folii hydrożelowych, gdzie chitozan zapewnia zgodność biologiczną, a PEG podnosi trwałość produktu [1, 19, 20].

Hydrożele, dzięki swojej trójwymiarowej strukturze polimerowej, mają zdolność zatrzymywania wody, co optymalizuje nawilżenie rany i zapobiega tworzeniu się strupów. Odpowiednie nawilżenie znacząco przyspiesza proces gojenia. W przeciwieństwie do suchych opatrunków, które mogły powodować podrażnienia, hydrożele nie zawierają włókien, co minimalizuje ryzyko dodatkowych urazów [19, 32]. Są one szczególnie skuteczne w leczeniu odleżyn u osób starszych, gdzie wysięk z rany wymaga zastosowania opatrunków o wysokiej zdolności pęcznienia [19, 20].

Hydrożele mogą zwiększać swoją objętość i zmieniać właściwości wraz ze wzrostem temperatury, co często obserwuje się w okolicy rany. Efekt ten uzyskuje się dzięki wiązaniom wodorowym w strukturze polimeru lub modyfikacjom grup funkcyjnych zawartych w hydrożelu. Przykładem jest chitozan i jego pochodne, które w wyższej temperaturze przekształcają się w żel, a w niższej temperaturze – w zol. Ta termoczułość otwiera nowe możliwości zastosowania hydrożeli, np. w kontrolowanym uwalnianiu leków bezpośrednio w miejscu urazu [11, 27].

Hydrożele mogą reagować na zmiany pH w organizmie, co jest szczególnie istotne w przypadku ran lub chorób, które powodują zmiany kwasowości otoczenia. Przykładowo, pH tkanek nowotworowych waha się między wartościami lekko zasadowymi a kwaśnymi, co sprawia, że hydrożele mogą być stosowane jako inteligentne materiały monitorujące zmiany pH. Hydrożele amorficzne mogą regulować pH poprzez uwalnianie wody, co łagodzi środowisko rany i sprzyja gojeniu. Naturalne polimery, takie jak alginian czy kwas hialuronowy, zawierają grupy dysocjujące, które mogą modulować pH, co czyni je idealnymi do tworzenia biokompatybilnych opatrunków [26, 27].

Naukowcy opracowali również opatrunki, które nie wymagają tradycyjnego nakładania na ranę, a są wstrzykiwane do tkanek. Takie opatrunki są wykonane z hydrożeli elektroaktywnych (materiały przewodzące prąd elektryczny na poziomie mikroamperów, powodując stymulację komórek skóry do szybszej proliferacji), które posiadają antybakteryjne i antyoksydacyjne właściwości, a przede wszystkim mają zdolność do samonaprawy, tj. samoregeneracji [2, 37].

Przykładem takiego rozwiązania jest opatrunek oparty na mieszaninie czwartorzędowej pochodnej chitozanu (z polianiliną) z kopolimerem PEG z poli(sebacynianem glicerolu) funkcjonalizowanym ben-

zaldehydem (PEGS-FA). Dzięki zastosowaniu takiego połączenia opatrunek ten cechuje się zdolnością do neutralizacji wolnych rodników, a to z kolei przyspiesza proces gojenia się i regeneracji. A wspomniana polianilina odpowiada za zdolność do przewodzenia prądu, dzięki czemu, jak wspomniano wcześniej, opatrunek taki przyspiesza regenerację skóry, ponieważ mikroprądy mogą stymulować naturalne środowisko w organizmie, a to również przyspiesza odbudowę uszkodzonych części organizmu [37].

Pozwala to zatem na uzyskanie nowego rozwiązania do leczenia również ran głębokich w tkankach, a nie tylko powierzchniowego uszkodzenia skóry. Jeśli chodzi natomiast o rany trudno gojące się, to rany powstałe w wyniku chorób przewlekłych, takich jak cukrzyca, są trudne do wyleczenia z powodu słabego ukrwienia i niewystarczającej podaży tlenu oraz składników odżywczych. W odpowiedzi na te problemy opracowano biomateriał hydrożelowy, który połączono z tradycyjną akupunkturą, aby wspomóc leczenie ran cukrzycowych. Biomateriał, stworzony z glikolowej pochodnej chitozanu i biodegradowalnego poliuretanu, wykazał silne właściwości antybakteryjne. Połączenie hydrożelu z akupunkturą przyczyniło się do zamknięcia rany w ciągu zaledwie 8 dni, przy jednoczesnym odnowieniu tkanki i formowaniu mikronaczyń. Akupunktura zwiększa także lokalną temperaturę, co przyspiesza proces gojenia. To innowacyjne podejście daje nowe perspektywy w leczeniu trudnych ran przewlekłych, zwłaszcza u pacjentów cierpiących na cukrzycę [4, 36].

Podsumowanie

Opatrunki I generacji zapoczątkowały zupełnie nowy sposób patrzenia na pielęgnację ran. Z czasem były udoskonalane, eliminowano ich wady i wprowadzono nowe rozwiązania, co przyczyniło się do stworzenia zaawansowanych materiałów opatrunkowych III generacji, które są obecnie liderami w tej dziedzinie. Opatrunki III generacji, takie jak hydrożele, są najbardziej nowoczesnymi i zaawansowanymi produktami. Ich zalety, takie jak łagodzenie bólu, łatwość aplikacji oraz odpowiednia reakcja na zmienne warunki, zapewniają pacjentom niespotykaną dotąd ulgę. W przypadku pacjentów z chorobami przewlekłymi, gdzie zmiana opatrunków jest codziennym wyzwaniem, produkty te umożliwiają normalne funkcjonowanie i poprawiają jakość życia. Badania nad hydrożelami trwają nieprzerwanie, co pozwala na dalsze poszerzanie możliwości ich zastosowania oraz tworzenie coraz lepszych rozwiązań. Przez trzy generacje opatrunki przeszły niesamowitą ewolucję,

zarówno pod względem używanych materiałów, jak i sposobów ich stosowania, co otwiera nowe możliwości w leczeniu ran. W tab. 1. zaprezentowano porównanie opatrunków I, II i III generacji, natomiast

w tab. 2. zaprezentowano nowoczesne technologie w opatrunkach III generacji, które ułatwią podsumowanie prezentowanej tematyki.

Tabela 1. Porównanie opatrunków I, II i III generacji.

Generacja opatrunków	Przykładowe materiały	Zalety	Wady
I Generacja	Folie poliuretanowe, polietylen, poliester	Utrzymywanie wilgotności, ochrona przed wysuszeniem	Mocne przyleganie do skóry, ryzyko uszkodzeń podczas zdejmowania, gromadzenie płynu pod opatrunkiem
II Generacja	Hydrokoloidy, pianki poliuretanowe, włókna adsorpcyjne	Żelowanie w kontakcie z raną, łatwiejsze usuwanie, mniejsze ryzyko podrażnień	Wysoki koszt produkcji, różne właściwości w zależności od rany
III Generacja	Hydrożele (chitozan, PEG, polimery naturalne i syntetyczne)	Zdolność zatrzymywania wody, biokompatybilność, elastyczność, kontrolowane uwalnianie leków	Wysoki koszt, wymagające zaawansowanej technologii produkcji

Tabela 2. Nowoczesne technologie w opatrunkach III generacji.

Technologia	Opis	Zastosowania
Samogojące hydrożele	Opatrunki, które regenerują się samodzielnie	Leczenie ran chirurgicznych, opatrunki pourazowe
Hydrożele elektroaktywne	Materiały z właściwościami antybakteryjnymi i antyoksydacyjnymi	Opatrunki na rany przewlekłe, odleżyny, oparzenia
Opatrunki wstrzykiwane	Biomateriały aplikowane przez wstrzyknięcie bezpośrednio w ranę	Leczenie ran głębokich, redukcja blizn

Bibliografia:

- Ballard K. (2001) The Tielle family of dressings: overview of the product range. *British Journal of Nursing*, 10: 808–814.
- Bhattacharyya A. S. (2024) Conducting polymers in biosensing: A review. *Chemical Physics Impact*, 8: 100642.
- Blanco-Fernandez B., Castaño O., Mateos-Timoneda M. Á., Engel E., Pérez-Amodio S. (2021) Nanotechnology Approaches in Chronic Wound Healing. *Advances in Wound Care*, 10: 234–256.
- Chen T. Y., Wen T. K., Dai N. T., Hsu S. H. (2021) Cryogel/hydrogel biomaterials and acupuncture combined to promote diabetic skin wound healing through immunomodulation. *Biomaterials*, 269: 120608.
- Colas A., Curtis J. (2004) Silicone biomaterials: history and chemistry. *Biomaterials Science: An introduction to Materials in Medicine*, 2: 80–85.
- Davis J., McLister A. (2016) History and Evolution of Bandages, Dressings, and Plasters. In *Smart Bandage Technologies*. Elsevier, 63–92.
- Francesko A., Petkova P., Tzanov T. (2018) Hydrogel Dressings for Advanced Wound Management. *Current Medicinal Chemistry*, 25: 5782–5797.
- Gefen A. (2022) Alternatives and preferences for materials in use for pressure ulcer prevention: An exper-

- riment-reinforced literature review. *International Wound Journal*, 19: 1797–1809.
9. Gupta A., Kowalczyk M., Heaselgrave W., Britland S. T., Martin C., Radecka I. (2019) The production and application of hydrogels for wound management: A review. *European Polymer Journal*, 111: 134–151.
 10. Jacob S., Nair A. B., Shah J., Sreeharsha N., Gupta S., Shinu P. (2021) Emerging Role of Hydrogels in Drug Delivery Systems, *Tissue Engineering and Wound Management. Pharmaceutics*, 13:3.
 11. Khan S., Ullah A., Ullah K., Rehman N. (2016) Insight into hydrogels. *Designed Monomers and Polymers*, 19: 456–478.
 12. Kolimi P., Narala S., Nyavanandi D., Youssef A. A. A., Dudhipala N. (2022) Innovative Treatment Strategies to Accelerate Wound Healing: Trajectory and Recent Advancements. *Cells*, 11: 15.
 13. Laurano R., Boffito M., Ciardelli G., Chiono V. (2022) Wound dressing products: A translational investigation from the bench to the market. *Engineered Regeneration*, 3: 182–200.
 14. Liu L., Li X., Nagao M., Elias A. L., Narain R., Chung H.-J. (2017) A pH-Indicating Colorimetric Tough Hydrogel Patch towards Applications in a Substrate for Smart Wound Dressings. *Polymers*, 9: 558.
 15. Mirani B., Pagan E., Currie B., Siddiqui M. A., Hosseinzadeh R., Mostafalu P., Zhang Y. S., Ghahary A., Akbari M. (2017) An Advanced Multifunctional Hydrogel-Based Dressing for Wound Monitoring and Drug Delivery. *Advanced Healthcare Materials*, 6: 1700718.
 16. Niculescu A.-G., Grumezescu A. M. (2022) An Up-to-Date Review of Biomaterials Application in Wound Management. *Polymers*, 14: 3.
 17. Obagi Z., Damiani G., Grada A., Falanga V. (2019) Principles of Wound Dressings: A Review. *Surgical Technology International*, 35: 50–57.
 18. Olutoye O. O., Eriksson E., Menchaca A. D., Kirsner R. S., Tanaka R., Schultz G., Weir D., Wagner T. L., Fabia R. B. (2024) Management of Acute Wounds-Expert Panel Consensus Statement. *Advances in Wound Care*, 13: 553–583.
 19. Op't Veld R. C., Walboomers X. F., Jansen J. A., Wagener F. A. D. T. G. (2020) Design Considerations for Hydrogel Wound Dressings: Strategic and Molecular Advances. *Tissue Engineering Part B, Reviews*, 26: 230–248.
 20. Pellá M. C. G., Lima-Tenório M. K., Tenório-Neto E. T., Guilherme M. R., Muniz E. C., Rubira A. F. (2018) Chitosan-based hydrogels: From preparation to biomedical applications. *Carbohydrate Polymers*, 196: 233–245.
 21. Queen D., Orsted H., Sanada H., Sussman G. (2004) A dressing history. *International Wound Journal*, 1: 59–77.
 22. Rajhathy E. M., Hill M. C., Le Tran D., Sibbald R. G., Ayello E. A. (2024) Evidence-Informed Nursing Clinical Practices for Wound Debridement. *The American Journal of Nursing*, 124: 26–34.
 23. Sanjarnia P., Picchio M.L., Polegre Solis A.N., Schuhladen K., Fliess P.M., Politakos N., Metterhausen L., Calderón M., Osorio-Blanco E.R. (2024) Bringing innovative wound care polymer materials to the market: Challenges, developments, and new trends. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 207: 115217.
 24. Schoukens G. (2019) Bioactive dressings to promote wound healing. In *Advanced Textiles for Wound Care*. Elsevier, 135-167.
 25. Sharma A., Badea M., Tiwari S., Marty J.L. (2021) Wearable biosensors: An alternative and practical approach in healthcare and disease monitoring. *Molecules*, 26: 748.
 26. Steinegger A., Wolfbeis O.S., Borisov S.M. (2020) Optical sensing and imaging of pH values: Spectroscopies, materials, and applications. *Chemical Reviews*, 120: 12357-12489.
 27. Supper S., Anton N., Seidel N., Riemenschnitter M., Curdy C., Vandamme T. (2014) Thermosensitive chitosan/glycerophosphate-based hydrogel and its derivatives in pharmaceutical and biomedical applications. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 11: 249-267.
 28. Tashkandi H. (2021) Honey in wound healing: An updated review. *Open Life Sciences*, 16: 1091-1100.
 29. Vachhrajani V., Khakhkhar P. (2020) *Science of wound healing and dressing materials*. Singapore, Springer.
-

30. Vowden K., Vowden P. (2017) Wound dressings: principles and practice. *Surgery (Oxford)*, 35: 489-494.
31. Wasiak J., Cleland H., Campbell F., Spinks A. (2013) Dressings for superficial and partial thickness burns. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013: CD002106.
32. Weller C. D., Team V., Sussman G. (2020) First-line interactive wound dressing update: A comprehensive review of the evidence. *Frontiers in Pharmacology*, 11: 155.
33. Wernham D. (2011) Optical coatings in space. *Proceedings of SPIE*, Vol. 8168. SPIE, 104–114.
34. Winter G. D. (1962) Formation of the scab and the rate of epithelization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. *Nature*, 193: 293-294.
35. Yadav R., Kumar R., Kathpalia M., Ahmed B., Dua K., Gulati M., Singh S., Singh P. J., Kumar S., Shah R. M., Deol P. K., Kaur I. P. (2024) Innovative approaches to wound healing: insights into interactive dressings and future directions. *Journal of Materials Chemistry B*, 12: 7977-8006.
36. Zarei N., Hassanzadeh-Tabrizi S. A. (2023) Alginate/hyaluronic acid-based systems as a new generation of wound dressings: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 253: 127249.
37. Zhang W., Liu L., Cheng H., Zhu J., Li X., Ye S., Li X. (2024) Hydrogel-based dressings designed to facilitate wound healing. *Materials Advances*, 5: 1364-1394.

Źródła internetowe:

38. <https://lukasiewicz.gov.pl/naukowcy-z-lukasiewicza-wezma-pod-lupe-opatrunki-przeznaczone-do-trudno-gojacych-sie-ran/>
39. <https://ichp.lukasiewicz.gov.pl/2025/01/20/znikajacy-opatrunek-przelom-w-medycynie-i-ochronie-srodowiska/>

Alicja Przybyłowicz¹, Sonia Kudlacik-Kramarczyk², Marcel Krzan³

¹ Politechnika Krakowska im. T. Kościuszki, Wydział Mechaniczny, Kraków. E-mail: alicjaprzybylowicz469@gmail.com

² Instytut Katalizy i Fizykochemii Powierzchni PAN im. Jerzego Habera, Kraków. E-mail: sonia.kudlacik-kramarczyk@ikifp.edu.pl, ORCID: 0000-0003-2049-6536

³ Instytut Katalizy i Fizykochemii Powierzchni PAN im. Jerzego Habera, Kraków. E-mail: marcel.krzan@ikifp.edu.pl, ORCID: 0000-0002-7469-3247

PSYLOCYBINA, JEJ POCHODZENIE I DZIAŁANIE TERAPEUTYCZNE

Psilocybin, Its Origins and Therapeutic Effects

Hanna Kaczmarczyk (Kraków)

Streszczenie

Psylocybina to alkaloid o działaniu psychodelicznym, który występuje u ponad 200 gatunków grzybów. Jest podobna w swojej budowie do serotoniny – substancji, która odgrywa kluczową rolę w regulacji nastroju. Psylocybina działa na specyficzne receptory w mózgu związane z nastrojem, percepcją i funkcjami poznawczymi. Dzięki temu może mieć zastosowanie w leczeniu różnych zaburzeń psychicznych, takich jak depresja, lęki czy uzależnienia. Jedną z najważniejszych cech psylocybiny jest to, że nie tylko łagodzi objawy, ale prawdopodobnie wpływa na złożone procesy w mózgu, prowadząc do zmian w myśleniu i zachowaniu. W badaniach klinicznych wykazano, że substancja ta zwiększa otwartość emocjonalną, zmniejsza objawy depresji oraz redukuje poziom lęku. Co więcej, psylocybina nie wywołuje długotrwałych skutków ubocznych i nie jest klasyfikowana jako substancja uzależniająca. Jednakże wiele aspektów jej działania pozostaje nieznanych, co sprawia, że dalsze badania w tej dziedzinie są kluczowe. Niezbędne są dodatkowe eksperymenty w celu pełniejszego zrozumienia terapeutycznego potencjału psylocybiny, opracowania bezpiecznych i skutecznych protokołów leczenia, jak również zrozumienia jej długoterminowego wpływu na mózg.

Abstract

Psilocybin is an alkaloid with psychedelic effects found in over 200 species of mushrooms. Its structure is similar to serotonin, a key chemical that regulates mood. Psilocybin interacts with specific receptors in the brain that are involved in mood, perception and cognitive functions. This suggests its potential use in treating various mental health conditions, such as depression, anxiety and addiction. One of the most significant features of psilocybin is that it does not just mask symptoms but appears to target deeper brain mechanisms, leading to lasting changes in thought patterns and behavior. Clinical studies have shown that psilocybin increases emotional openness, reduces symptoms of depression and lowers anxiety levels. Additionally, psilocybin does not seem to cause long-term side effects and is not classified as an addictive substance. However, many aspects of how psilocybin works remain unknown, making further research in this field essential. Additional studies are needed to fully understand its therapeutic potential, develop safe and effective treatment protocols and assess its long-term effects on the brain.

Wstęp

Psylocybina to związek chemiczny występujący w ponad 200 gatunkach grzybów [29], znanych jako grzyby psylocybinowe. Swoją budową przypomina serotoninę – substancję odpowiedzialną za regulację nastroju. Psylocybina działa na receptory serotoninowe w mózgu, głównie 5-HT_{2A}, które odgrywają klu-

czową rolę w regulacji nastroju, percepcji i funkcjach poznawczych [7]. Te same receptory są też związane z powstawaniem wielu zaburzeń psychicznych, takich jak depresja, lęki czy uzależnienia.

Psylocybina ma potencjał, by stać się nową, obiecującą metodą leczenia, ponieważ działa w inny sposób niż tradycyjne leki [8, 13]. Zamiast jedynie łagodzić objawy, wydaje się, że oddziałuje na

podstawowe źródła problemów, promując zmiany w percepcji i zachowaniach. Co więcej, badania wykazują, że psylocybina wspomaga neuroplastyczność [10], czyli zdolność mózgu do tworzenia nowych połączeń między neuronami. Zjawisko to ma wpływ na efektywność w leczeniu objawów chorób psychicznych.

Zażywanie psylocybiny może również wywołać przeżycia o charakterze mistycznym, potencjalnie przyczyniające się do poprawy samopoczucia pacjentów. Wiele osób, które zażyły tę substancję podczas badań klinicznych, opowiedziało o swoich doświadczeniach. Podczas samego „transu” odczuwały one dogłębne poczucie zjednoczenia ze wszechświatem, wdzięczność, radość, a jeśli były wierzące – podczas halucynacji widziały Boga. Uczestnicy badań opisali, że takie doświadczenia zmieniły ich perspektywę patrzenia na świat i przyniosły bardzo pozytywne skutki podczas terapii oraz poprawiły ich samopoczucie [12].

Co ważne, psylocybina nie wywołuje uzależnienia i nie zaobserwowano długotrwałych skutków ubocznych jej stosowania [21]. Jednakże podczas sesji mogą wystąpić przejściowe objawy somatyczne, takie jak zmiany ciśnienia tętniczego krwi, akcji serca czy temperatury ciała [14]. W rzadkich przypadkach u pacjentów mogą wystąpić stany lękowe lub paranoja. Dlatego też niezwykle ważne jest, aby psylocybina była zażywana pod ścisłą kontrolą medyczną. W przeciwnym razie może prowadzić do nieprzewidywalnych, niebezpiecznych zachowań lub traumatycznych przeżyć. Jednak te negatywne skutki są zwykle krótkotrwałe, w przeciwieństwie do działań niepożądanych leków przeciwdepresyjnych [22].

Psylocybina oferuje alternatywną opcję leczenia dla ludzi, u których tradycyjne leczenie farmakologiczne nie przynosi skutków [13]. Może działać szybko i zmniejszyć objawy zaburzeń psychicznych [9]. Podczas badań klinicznych uczestnicy zazwyczaj uczęszczają na jedną do trzech sesji psylocybinowych. Pozytywne efekty są odnotowywane po relatywnie krótkim czasie [12, 13], w porównaniu z tradycyjnym leczeniem, które potrafi trwać długie lata. Warto podkreślić, że terapia psylocybinowa, mimo wielu obiecujących zalet, wciąż jest we wczesnej fazie badań i nie została jeszcze zaaprobowana jako forma leczenia. Zdecydowanie potrzeba więcej badań klinicznych, które są kosztowne.

Grzyby psylocybinowe

Ogólna charakterystyka grzybów psylocybinowych

Grzyby zawierające psylocybinę są grzybami podstawkowymi, należą więc do grupy ewolucyjnej Basidiomycota. Wytwarzają podstawki, dzięki któ-

rym mogą rozmnażać się płciowo poprzez wytworzenie tzw. bazydiosporów, czyli zarodników typowych dla podstawczaków, powstających na drodze procesu mejozy. Grzyby wytwarzające psylocybinę można znaleźć na wszystkich kontynentach z wyłączeniem Arktyki. Występują w wielu klimatach, ze szczególnym zagęszczeniem w neotropikach [16]. Znaczna większość z nich jest saprobiontami – organizmami rozkładającymi martwą materię [29]. Bardzo wiele grzybów psylocybinowych jest koprofilnych [33], co znaczy, że wyrastają na odchodach zwierząt i pożywiają z nich substancje odżywcze. Odchody zwierząt roślinożernych są środowiskiem szczególnie bogatym w składniki organiczne pozyskiwane przez grzyby. Niestrawione resztki roślin zjedzonych przez roślinożercę zawierają stosunkowo dużą ilość łatwo dostępnych węglowodanów w postaci materii organicznej, która jest rozpuszczalna w wodzie, ale także hemicelulozę, celulozę i ligninę [11]. Do tej grupy grzybów należą niektóre gatunki z rodzajów *Psilocybe* i *Panaeolus* [38].

Innym siedliskiem, bogatym w gatunki grzybów psylocybinowych, jest rozkładające się drewno. Można na nim znaleźć takie rodzaje jak *Gymnopilus*, *Psilocybe* oraz *Pluteus* [33]. Grzyby rozkładające drewno pozyskują z niego wartościowe dla nich substancje. Obserwując rozkładane drewno łatwo stwierdzić poprzez ocenę koloru zgnilizny drewna, które substancje dany grzyb pobiera ze swojego substratu. Gatunki powodujące białą zgniliznę (np. z rodzaju *Gymnopilus*) [29] pobierają z drewna ligninę, zaś brązowa zgnilizna świadczy o pobranej celulozie [37]. Do pobierania substancji odżywczych w taki sposób służą im wyspecjalizowane enzymy, które oddziałują na drewno w dostosowany dla potrzeb grzyba sposób.

Powyżej wymienione cztery rodzaje są najbardziej bogate w gatunki produkujące psylocybinę. Zdecydowanie ilościowo przeważa wśród nich *Psilocybe*, które liczy aż 137 gatunków psylocybinowych, a na drugim miejscu znajduje się *Panaeolus* z zaledwie osiemnastoma gatunkami [29]. Co ciekawe, nie wszystkie grzyby psylocybinowe są grzybami saprobiontycznymi. Rodzaj *Inocybe* posiada osiem gatunków produkujących psylocybinę i charakteryzuje się wykształcaniem ektomykoryzy [28]. Ektomykoryza jest jednym z siedmiu rodzajów mykoryzy, czyli symbiozy, która zachodzi między strzępkami grzyba a korzeniem drzewa. Ta interakcja między organizmami polega na tym, że strzępki grzyba zwiększają powierzchnię chłonną korzenia, dzięki czemu roślina może pobrać więcej wody i soli mineralnych ze swojego środowiska, a w zamian dostarcza ona grzybowi związki asymilacyjne produkowane na dro-

dze fotosyntezy. Psyloocybinę można również znaleźć w jednym, bardzo wyjątkowym grzybie – *Massospora levispora* [6]. Należy on do rodziny Entomophthoraceae, która charakteryzuje się przystosowaniem do pasożytnictwa na owadach. Ten gatunek zakaża cykady. Mimo, że grzyby produkujące psyloocybinę są bardzo różnorodne, to Stamets w swej książce [38] przytoczył kilka cech, dzięki którym można makroskopowo odróżnić te grzyby. Przede wszystkim niezwykle przydatny przy rozpoznawaniu gatunków jest wysyp zarodników. W przypadku grzybów psyloocybinowych powinien być on ciemny, w kolorach od fioletowo-brązowego do czarnego. Poza tym wiele gatunków z rodzajów *Psilocybe* i *Panaeolus* sinieje po uszkodzeniu mechanicznym, podobnie jak niektóre borowiki [24].

Grzyby psyloocybinowe i człowiek

Grzyby psyloocybinowe towarzyszą człowiekowi od wieków. Coraz popularniejszym poglądem jest, że nasi przodkowie włączali właśnie te grzyby do swojej diety, a dzięki ich właściwościom umożliwiły adaptację i ewolucję ludzką [34]. Używanie substancji psychodelicznych mogło stanowić ważny czynnik stymulujący rozwijające się życie społeczne, powstanie wierzeń i religii. Rodriguez i współpracownicy [34] sugerują, że spożywanie psyloocybiny mogło poprawić szanse na przetrwanie i reprodukcję naszych przodków, a to dzięki jej przypadkowym efektom na adaptacyjne radzenie sobie ze stresem i poprawę dynamiki społeczno-poznawczej.

Jest wiele dowodów na to, że grzyby psyloocybinowe były używane przez pierwotne społeczeństwa w celach religijnych i medycznych [3]. O religijnym kulcie grzybów świadczą na przykład rzeźby w kształcie grzybów z ludzkimi lub zwierzęcymi elementami, które znaleziono na terenie południowego Meksyku. Są one datowane na 1000 lat p.n.e. i mogły być częścią obrzędów religijnych oraz kultu płodności [27]. Dowody rytualnego spożywania grzybów *Psilocybe* dostarcza także malowidło zwane kodeksem „Yuta Tnoho”, który należy do kultury Mizteków – rdzennych mieszkańców Meksyku i przedstawia ceremonię, podczas której różne bóstwa spożywają „święte grzyby” [18]. Grzyby czczone przez rdzennych Meksykanów należą wyłącznie do rodzaju *Psilocybe*, a są to przede wszystkim gatunki *P. caerulescens*, *P. mexicana*, *P. cubensis* i *P. zapotecorum* [15].

Choć tradycje związane z grzybami psyloocybinowymi trwają od wieków, to właściwości tych grzybów zostały przedstawione światu nauki dopiero w 1957 r. [42]. Niedługo potem, bow latach sześćdziesiątych, rozpoczęła się „moda” na rekreacyjne używanie grzybów halucynogennych. Szczególnie rozpowszechniła się

wśród młodych Amerykanów związanych z ruchem hipisowskim. Wiele rządów wprowadziło ustawodawstwo mające na celu zapobieganie sprzedaży i dystrybucji grzybów zawierających psyloocybinę. Aktualnie są uważane za narkotyki, ich posiadanie jest nielegalne we wszystkich państwach oprócz Holandii. Zainteresowanie psyloocybiną jednak rozpoczyna się na nowo, ponieważ stosunkowo niedawno dostrzeżono w niej terapeutyczny potencjał. Badania w tym kierunku rozpoczął Griffiths, który przeprowadził w 2006 pierwsze badanie kliniczne z użyciem psyloocybiny [14]. Zdumiewające wyniki badań wskazujące na poprawę stanu psychicznego pacjentów poruszyły świat nauki i zaczęły powstawać na ten temat bardzo liczne publikacje, a badania nad właściwościami psyloocybiny trwają do dziś [26].

Psyloocybina jako substancja terapeutyczna

Bardzo istotną cechą psyloocybiny jest jej niska toksyczność, co kwalifikuje ją jako substancję o potencjalnie terapeutycznym działaniu. Nie jest ona także substancją uzależniającą. Nawet jeśli mowa o osobach, które używają psyloocybiny jako narkotyku – regularne jej zażywanie jest bardzo mało prawdopodobne, ponieważ tolerancja na jej działanie szybko rozwija się po trzech do czterech codziennych dawkach [31]. W dodatku zażycie jej w dużych dawkach jest bardzo nieprzyjemnym doświadczeniem (występują wymioty i biegunki) i nie prowadzi w żaden sposób do zwiększenia pożądaných skutków halucynogennych [39].

Najczęściej odnotowywane objawy niepożądane to zmiany ciśnienia tętniczego krwi, akcji serca czy temperatury ciała [12]. Zmiany nie są niebezpieczne dla pacjenta ani długotrwałe. Halucynacje, których pacjenci doświadczają, są niemalże zawsze rozpoznawane jako nieprawdziwe i nie są mylone ze światem rzeczywistym, a ponad 90% z nich określiło wszystkie doświadczenia w trakcie sesji terapeutycznej za „wzbogacające” [39]. Istnieje też badanie, które wykazało, że „mistyczny” charakter doświadczeń psychodelicznych wpłynął pozytywnie na stan zdrowia i samopoczucie osób biorących udział w badaniu [12]. Mimo wielu badań, wiedza na temat długotrwałych psychologicznych skutków stosowania psyloocybiny jest wciąż bardzo ograniczona. Co więcej, wiele badań klinicznych dotyczących tego tematu jest niedokładnie standaryzowanych i brakuje im grupy kontrolnej, a liczba pacjentów biorących udział w badaniu jest często bardzo mała i niereprezentatywna [39].

Ważnym terminem w badaniach nad działaniem psyloocybiny jest *set and setting*. Został on użyty po

raz pierwszy w latach 60. przez angielskiego psychologa, Timothy Leary'ego [23]. Koncepcja set and setting opiera się na tym, że odczucia po zażyciu substancji halucynogennej w znacznym stopniu zależą od dwóch czynników: nastawienia psychicznego (set) oraz otoczenia i osób, z którymi się przebywa (setting). Termin ten nie jest używany wyłącznie w badaniach, ale również w wielu książkach i na stronach internetowych poświęconych edukacji dotyczącej optymalizacji doświadczeń psychodelicznych (w Polsce jest to np. Społeczna Inicjatywa Narkopolityki) czy przez organizacje zajmujące się tzw. redukcją szkód, czyli minimalizowaniem ryzyka związanego z zażywaniem narkotyków. Działania z zakresu redukcji szkód są prowadzone przez m.in. Organizację Narodów Zjednoczonych, Unię Europejską, Czerwony Krzyż, a w Polsce przez Krajowe Biuro ds. Przeciwdziałania Narkomanii.

Set and setting, podobnie jak placebo, nie jest wywołany przez środek farmakologiczny, ale przez mechanizmy psychospołeczne, od których bardzo zależy reakcja pacjenta na podaną mu substancję. Czynniki niefarmakologiczne są bardzo zaniedbane przez literaturę naukową, a uważa się, że set and setting oraz placebo powinny być wspólnie stosowane w badaniach klinicznych, umożliwiając poprawę ogólnego wyniku terapii. [17].

Psylocybina w walce z depresją

Depresja należy do grupy często występujących zaburzeń psychicznych. Choroba ta znacząco wpływa na jakość życia dotkniętych nią osób. Wg danych World Health Organization (WHO) z 2023 roku na depresję cierpiało około 280 milionów ludzi na całym świecie [44]. WHO podaje także, że rocznie ponad 700 tysięcy osób umiera z powodu samobójstwa, jest to czwarta najczęstsza przyczyna śmierci wśród grupy wiekowej 15-29 lat. Główne objawy depresji to obniżenie nastroju (apatia z przewlekłym poczuciem smutku, rozdrażnienia czy pustki) i/lub niemożnością cieszenia się życiem i sprawami, które wcześniej były źródłem przyjemności (anhedonia). U chorych często występuje też negatywna ocena samego siebie, poczucie winy, brak wiary w możliwość poprawy oraz myśli o śmierci lub samobójstwie. Ponadto dochodzi do obniżenia napędu psychoruchowego, czyli spowolnienia aktywności ruchowej i intelektualnej [2]. Molekularny mechanizm leżący u podłoża depresji nie został w pełni wyjaśniony. Wg tzw. teorii monoaminergicznej w depresji dochodzi m.in. do zmniejszenia natężenia transmisji serotoninerdycznej w mózgu [1].

Obecnie w terapii depresji stosuje się leki przeciwdepresyjne, głównie selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors; SSRI), w połączeniu z psychoterapią, która zapewnia pacjentowi dodatkowe wsparcie. Należy jednakże podkreślić, że do poprawy stanu klinicznego pacjenta dochodzi po co najmniej kilkutygodniowym stosowaniu leku. U około 30% pacjentów leki te są nieskuteczne (depresja lekooporna). Ponadto leki przeciwdepresyjne wywierają szereg działań niepożądanych [43]. Dlatego też w psychiatrii wzrasta zainteresowanie szybko działającymi lekami przeciwdepresyjnymi (ang. Rapid-Acting Antidepressants, RAADs), które wykazują skuteczność terapeutyczną już po jednej lub kilku dawkach i niosą ze sobą znacznie łagodniejsze skutki uboczne. Szczególnie skutecznym RAAD okazała się ketamina [43]. Ketamina ze względu na działania psychozomimetyczne nie jest wykorzystywana w leczeniu depresji. Ostatnio FDA zatwierdziła do leczenia depresji lekoopornych oraz tych z nasilonymi myślami samobójczymi esketaminę (S-enancjomer ketaminy) [43]. Psylocybina, podobnie jak esketamina, wywiera szybkie działanie przeciwdepresyjne [32]. Jednak relatywna skuteczność przeciwdepresyjna psylocybiny wciąż nie jest całkowicie zrozumiana i zostaje poddawana wielu badaniom [25].

Od roku 1980 do dnia dzisiejszego przeprowadzono ponad 200 badań dotyczących terapeutycznych właściwości psylocybiny [30]. Jednym z badań klinicznych, którego wyniki popierają hipotezę o pozytywnym jej wpływie na zdrowie psychiczne pacjentów, prowadził Carhart-Harris w roku 2017 [8]. Do zdefiniowania skuteczności działania psylocybiny w tym przypadku posłużył rezonans magnetyczny, dzięki któremu można było zaobserwować przepływ krwi w mózgu (ang. cerebral blood flow, CBF). Jest to ważny wskaźnik, ponieważ u pacjentów z depresją występuje podwyższony CBF w rejonach ciała migdałowatego. W badaniu wzięło udział 19 pacjentów cierpiących na lekooporną depresję. Choć grupa badawcza była mała, poprawę stanu zdrowia zaobserwowano u wszystkich pacjentów. Po 5 tygodniach badania u wszystkich pacjentów zaobserwowano zmniejszenie CBF w ciele migdałowatym, co wskazywało na przeciwdepresyjne działanie psylocybiny. Podczas badania pacjenci otrzymali jedynie 2 dawki psylocybiny (10 mg, a następnie 25 mg) w odstępie tygodnia. Poprawa stanu klinicznego nie dość, że była bardzo szybka, to utrzymywała się przez długi okres czasu [8].

Badanie kliniczne obejmujące liczniejszą grupę badawczą przeprowadzono na 51 pacjentach cierpiących

na zagrażający ich życiu nowotwór, u których dodatkowo zaobserwowano objawy depresji [13]. Badane osoby podzielono na grupę, która przyjmowała 1–3 mg psylocybiny (stężenie nieaktywne, nie powodujące żadnych efektów) oraz grupę, która przyjmowała wysokie dawki w ilości 22–30 mg. Psylocybinę podawano w różnej kolejności z pięciodniową przerwą między sesjami. Wysoka dawka psylocybiny znacząco obniżyła poziom depresji i lęku oraz poprawiła jakość życia, poczucie sensu życia, a także zmniejszyła lęk przed śmiercią. Po 6 miesiącach 80% badanych pacjentów wciąż odczuwało poprawę swojego stanu zdrowia [13].

Dzięki badaniom klinicznym można było porównać skuteczność psylocybiny do klasycznie stosowanego antydepresanta – escitalopramu [9]. Pacjenci biorący udział w badaniu zostali podzieleni na dwie grupy; pierwsza otrzymała dwie dawki psylocybiny (25 mg) w odstępie 3 tygodni oraz dodatkowo codzienne placebo przez 6 tygodni, natomiast druga grupa otrzymała dwie dawki psylocybiny (1 mg) oraz codziennie przyjmowała escitalopram. Głównym celem badania była zmiana wyniku w ankiecie, którą podano pacjentom po 6 tygodniach. Jednak badanie to nie wykazało istotnej różnicy w skuteczności między psylocybiną a escitalopramem w wybranej grupie pacjentów. Mimo widocznej różnicy, wynik badania wciąż jest bardzo wartościowy. Dzięki niemu można wnioskować, że konieczne jest wykonanie większej ilości badań na liczniejszej próbie badawczej, by skutecznie i dogłębnie porównać psylocybinę z wybranymi lekami na depresję.

Psylocybina w leczeniu uzależnień

Uzależnienie to przewlekła choroba mózgu, przynosząca katastrofalne konsekwencje dla pojedynczych jednostek, ich rodzin oraz całego społeczeństwa [41]. Mimo, że uzależnienia są zjawiskiem globalnym, opcje terapeutyczne dostępne dla uzależnionych pacjentów są bardzo ograniczone. Na rynku farmaceutycznym wciąż nie wprowadzono zatwierdzonych leków, które wspomagałyby walkę z uzależnieniem od marihuany czy kokainy [41]. Jednak obiecującą metodą w leczeniu zaburzeń związanych z nadużywaniem substancji psychoaktywnych okazały się psychodeliki (np. LSD czy psylocybina), w związku z czym rośnie zainteresowanie tymi związkami jako potencjalnymi związkami w terapii uzależnień [40].

Aktualnie najbardziej rozpowszechnionym i najgroźniejszym uzależnieniem jest uzależnienie od alkoholu. WHO podaje, że alkohol rocznie przyczynia się do 2,6 mln zgonów na świecie, co stanowi około 4,7%

wszystkich zgonów. Do tej pory opublikowano jedynie wyniki trzech badań klinicznych nad skutecznością psylocybiny w terapii uzależnienia od alkoholu [40]. Pierwsze badanie na ten temat zostało przeprowadzone w Polsce w roku 1968 i było kontynuowane do 1978 r. [35, 36]. W badaniu Rydzyńskiego i współpracowników wzięło udział 31 pacjentów z uzależnieniem od alkoholu, którzy mieli co najmniej jedną nieudaną próbę rzucenia picia, pomimo wcześniejszego leczenia. Pacjenci otrzymali psylocybinę (6–30 mg) oraz LSD (100–800 µg) w serii sesji, ale ostatecznie zrezygnowano z LSD na rzecz samej psylocybiny, która wykazała lepszą skuteczność i mniej działań niepożądanych. Po średnio 6-letnim okresie obserwacji, 32% pacjentów całkowicie przestało pić alkohol, a kolejne 32% utrzymywało abstynencję przez 6–12 miesięcy. Nie odnotowano poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem [35, 36].

Kolejne badanie na ten temat zostało wykonane dopiero w roku 2015 [4]. W badaniu wzięło udział 10 pacjentów z aktywnym uzależnieniem od alkoholu. Pacjenci otrzymali dwie dawki psylocybiny w 4. i 8. tygodniu, a także uczestniczyli w 12 sesjach terapii psychospołecznej. Odsetek dni intensywnego picia znacząco zmniejszył się między stanem wyjściowym a tygodniami 5–12 i pozostał niższy przez cały 36-tygodniowy okres obserwacji. Działania niepożądane związane z leczeniem były łagodne, głównie bóle głowy; jeden pacjent cierpiał na biegunkę, nudności oraz bezsenność [4].

Ta sama grupa opublikowała wyniki kolejnego badania klinicznego dotyczącego wpływu psylocybiny na uzależnienie od alkoholu w roku 2022, tym razem uwzględniając większą próbę badawczą [5]. W badaniu wzięło udział 95 pacjentów z aktywnym uzależnieniem od alkoholu. Uczestnicy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej psylocybinę lub placebo i przeszli dwie sesje terapeutyczne z interwencją psychospołeczną. Odsetek dni intensywnego picia był istotnie niższy w grupie psylocybiny w porównaniu do grupy placebo (9,7% vs 23,6%). Po 32 tygodniach odsetek abstynentów nie różnił się jednak istotnie między grupą psylocybiny (22,9%) a placebo (8,9%). Tym razem w trakcie leczenia nie odnotowano żadnych poważnych działań niepożądanych [5].

Opublikowano także badania, które sugerują, że terapia psylocybinowa może także być skuteczna w przypadku uzależnienia od nikotyny. W pilotażowym badaniu nad leczeniem uzależnienia od palenia papierosów, 15 palaczy otrzymało 2–3 dawki psylocybiny w ramach terapii poznawczo-behawioralnej mającej na celu rzucenie palenia. Po 6 miesiącach 80% uczestników (12 z 15) było abstynentami. Badanie to

dotąd wykazuje, że do wyjścia z uzależnienia bardzo przyczyniają się „mystyczne” wrażenia, jakich pacjent doznaje po przyjęciu psylocybiny i mogą one odgrywać kluczową rolę w terapii. Dzięki duchowym doświadczeniom, pacjent nadaje terapii osobiste znaczenie, co dodatkowo sprzyja poprawie jego zdrowia i dodaje wartości sesjom psylocybinowym [12].

W badaniu Johnsona i współpracowników oceniano skuteczność terapii wspomaganej psylocybiną u 15 palaczy, którzy palili co najmniej 10 papierosów dziennie i mieli za sobą liczne nieudane próby rzucenia palenia. Pacjenci przeszli trzy sesje z psylocybiną oraz cztery sesje terapii poznawczo-behawioralnej. Po 26 tygodniach 80% uczestników (12/15) było abstynentami, a po 52 tygodniach – 67% (10/15). Po dłuższym okresie obserwacji (średnio 30 miesięcy) 60% (9/15) uczestników nadal nie paliło. W trakcie sesji psylocybinowej niektórzy pacjenci opisywali epizody strachu, w tym strachu przed szaleństwem lub wrażenie przejściowego uwięzienia. Ponadto u pacjentów obserwowano przejściowy wzrost ciśnienia tętniczego krwi i przyspieszenie akcji serca, a także bóle głowy [19, 20].

Choć psylocybina wydaje się być obiecującą opcją leczenia uzależnień, zdecydowanie należy wykonać więcej badań, które obejmowałyby liczniejsze grupy badawcze. W dodatku wciąż brak badań w tym temacie

nad uzależnieniem od opioidów, kokainy, amfetaminy, marihuany, kofeiny i innych używek [40].

Podsumowanie

Psylocybina jest alkaloidem występującym w grzybach psylocybinowych. Związek ten wykazuje obiecujące właściwości terapeutyczne w kontekście zaburzeń psychicznych, takich jak depresja czy uzależnienia. Jej mechanizm działania pośrednio skutkuje poprawą nastroju oraz redukcją negatywnych objawów emocjonalnych. To czyni ją wartościową alternatywą dla pacjentów, u których standardowe leczenie nie przynosi oczekiwanych rezultatów. W przeprowadzonych do tej pory badaniach klinicznych psylocybina wykazała potencjał jako szybki i skuteczny środek w leczeniu depresji, zwłaszcza lekoopornej. W kontekście leczenia uzależnień psylocybina może wspomagać procesy psychoterapeutyczne, prowadząc do długotrwałej abstynencji.

Podsumowując, psylocybina, choć nadal będąca przedmiotem intensywnych badań, wykazuje pewien potencjał w leczeniu różnych zaburzeń psychicznych. Wymaga to jednak dalszych badań klinicznych, które pozwolą na pełniejsze zrozumienie jej długoterminowych efektów oraz na wypracowanie bezpiecznych i skutecznych protokołów terapeutycznych.

Bibliografia:

1. Albert P. R., Benkelfat C., Descarries L. (2012) The neurobiology of depression – revisiting the serotonin hypothesis. I. Cellular and molecular mechanisms. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 367, 2378–2381.
2. American Psychiatric Association 1994. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th edn Washington, DC: American Psychiatric Association.
3. Badham E. R. (1984) Ethnobotany of psilocybin mushrooms, especially *Psilocybe cubensis*. *Journal of Ethnopharmacology*, 10, 249–254.
4. Bogenschutz M. P., Forcehimes A. A., Pommy J. A., Wilcox C. E., Barbosa P. C., Strassman R. J. (2015) Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. *Journal of Psychopharmacology*, 29, 289–299. <https://doi.org/10.1177/0269881114565144>
5. Bogenschutz M. P., Ross S., Bhatt S., Baron T., Forcehimes A. A., Laska E. et al. (2022) Percentage of heavy drinking days following psilocybin-assisted psychotherapy vs placebo in the treatment of adult patients with alcohol use disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 79, 953–962. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.2096>
6. Boyce G. R., Gluck-Thaler E., Slot J. C., Stajich J. E., Davis W. J., James T.Y. et al. (2019) Psychoactive plant- and mushroom associated alkaloids from two behavior modifying cicada pathogens. *Fungal Ecol.* 41, 147–164. <https://doi.org/10.1016/j.funeco.2019.06.002>
7. Carhart-Harris R. L., Nutt D. J. (2017) Serotonin and brain function: a tale of two receptors. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 31, 1091–1120. <https://doi.org/10.1177/0269881117725915>
8. Carhart-Harris R. L., Roseman L., Bolstridge M., Demetriou L., Pannekoek J. N., Wall M. B., Tanner M., Kaelen M., McGonigle J., Murphy K., Leech R., Curran H. V., Nutt D. J. (2017) Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Scientific Reports*, 7, 13187. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13282-7>

9. Carhart-Harris R., Giribaldi B., Watts R., Baker-Jones M., Murphy-Beiner A., Murphy R., Martell J., Blemings A., Erritzoe D., Nutt D. J. (2021) Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. *The New England Journal of Medicine*, 384, 1402–1411. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032994>
 10. de Vos C. M. H., Mason N. L., Kuypers K. P. C. (2021) Psychedelics and Neuroplasticity: A Systematic Review Unraveling the Biological Underpinnings of Psychedelics. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 724606. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.724606>
 11. Dix N. J., Webster J. (1995) Coprophilous fungi. *Fungal Ecology*, 203–224.
 12. Garcia-Romeu A., Griffiths R. R., Johnson M. W. (2014) Psilocybin-occasioned mystical experiences in the treatment of tobacco addiction. *Current Drug Abuse Reviews*, 7, 157–164. <https://doi.org/10.2174/1874473708666150107121331>
 13. Griffiths R. R., Johnson M. W., Carducci M. A., Umbricht A., Richards W. A., Richards B. D., Cosimano M. P., Klinedinst M. A. (2016) Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 30, 1181–1197. <https://doi.org/10.1177/0269881116675513>
 14. Griffiths R. R., Richards W. A., McCann U., Jesse R. (2006) Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacology*, 187, 268–283.
 15. Guzmán G. (2008) Hallucinogenic Mushrooms in Mexico: An Overview. *Econ Bot* 62, 404–412. <https://doi.org/10.1007/s12231-008-9033-8>
 16. Guzmán G., Allen J. W., Gartz J. (1998) A worldwide geographical distribution of the neurotropic fungi, an analysis and discussion. *Ann. Mus. Civ. Rovereto*, 14, 189–280.
 17. Hartogsohn I. (2016) Set and setting, psychedelics and the placebo response: an extra-pharmacological perspective on psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, 30, 1259–1267. https://doi.org/10.1007/7854_2024_509
 18. Hernández-Santiago F., Martínez-Reyes M., Pérez-Moreno J., Mata G. (2017) Pictographic representation of the first dawn and its association with entheogenic mushrooms in a 16th century Mixtec Mesoamerican Codex. *Revista Mexicana de Micología*, 46, 19–28.
 19. Johnson M. W., Garcia-Romeu A., Griffiths R. R. (2017) Long-term follow up of psilocybin-facilitated smoking cessation. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 43, 55–60. <https://doi.org/10.3109/00952990.2016.1170135>
 20. Johnson M. W., Garcia-Romeu A., Cosimano M. P., Griffiths R. R. (2014) Pilot study of the 5-HT_{2A}R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *Journal of Psychopharmacology*, 28, 983–992. <https://doi.org/10.1177/0269881114548296>
 21. Kargbo R. B. (2020) Psilocybin Therapeutic Research: The Present and Future Paradigm. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 11, 399–402. <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.0c00048>
 22. Khawam E. A., Laurencic G., Malone D. A. Jr (2006) Side effects of antidepressants: an overview. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 73, 351–361. <https://doi.org/10.3949/ccjm.73.4.351>
 23. Leary T., Litwin G. H., Metzner R. (1963) Reactions to psilocybin administered in a supportive environment. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 137, 561–573.
 24. Lenz C., Wick J., Braga D., García-Altres M. et al. (2020) Injury-triggered blueing reactions of Psilocybe “magic” mushrooms. *Angewandte Chemie*, 132, 1466–1470. <https://doi.org/10.1177/0269881114548296>
 25. Ling S., Ceban F., Lui L. M. W. et al. (2022) Molecular Mechanisms of Psilocybin and Implications for the Treatment of Depression. *CNS Drugs* 36, 17–30. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00877-y>
 26. Lowe H., Toyang N., Steele B., Valentine H., Grant J., Ali A., Ngwa W., Gordon L. (2021) The Therapeutic Potential of Psilocybin. *Molecules*, 26:2948. <https://doi.org/10.3390/molecules26102948>
 27. Lowy B. (1971) New Records of Mushroom Stones from Guatemala. *Mycologia*, 63, 983–993. doi.org/10.1080/00275514.1971.1201919
 28. Matheny P. B., Hobbs A. M., Esteve-Raventós F. (2020) Genera of Inocybaceae: New skin for the old ceremony. *Mycologia*, 112:83–120. doi.org/10.1080/00275514.2019.1668906
 29. Meyer M., Slot J. (2023) The evolution and ecology of psilocybin in nature. *Fungal Genet Biol.* 2023 Jun;167:103812. doi.org/10.1016/j.fgb.2023.103812
-

30. Nichols D. E. (2020) Psilocybin: from ancient magic to modern medicine. *The Journal of Antibiotics*, 73, 679–686. doi.org/10.1038/s41429-020-0311-8
31. O'Brien C. P. (2006) Drug addiction and drug abuse. *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11, 607–627.
32. Patra S. (2016) Return of the psychedelics: Psilocybin for treatment resistant de pression. *Asian Journal of Psychiatry*, 24, 51–52. https://doi.org/10.1016/j.ajp.2016.08.010
33. Reynolds H. T., Vijayakumar V., Gluck-Thaler E., Korotkin H. B., Matheny P. B., Slot J. C. (2018) Horizontal gene cluster transfer increased hallucinogenic mushroom diversity. *Evolution Letters*, 2, 88–101. https://doi.org/10.1002/evl3.42
34. Rodríguez Arce J. M., Winkelman M. J., (2021) Psychedelics, Sociality, and Human Evolution. *Front. Psychol.* 12, 4333. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.729425
35. Rydzyński Z., Gruszczyński W. (1978) Treatment of alcoholism with psychotomimetic drugs. A follow-up study. *Activitas Nervosa Superior*, 20, 81–82.
36. Rydzyński Z., Cwynar S., Grzelak L., Jagiello W. (1968) Preliminary report on the experience with psychosomimetic drugs in the treatment of alcoholism. *Activitas Nervosa Superior*, 10, 273–273.
37. Sołowski G. (2016) Obróbka lignocelulozy — pierwszy etap zielonej energii, chemii wraz z wodorem. K. Szala, M. Kropiwniec (red.), *Wybrane zagadnienia z zakresu ochrony środowiska i energii odnawialnej* (1st ed., pp. 56–75). Lublin: Fundacja Tygiel.
38. Stamets P. (1996) *Psilocybin mushrooms of the world: an identification guide*. Ten Speed Press.
39. Studerus E., Kometer M., Hasler F., Vollenweider F. X. (2011) Acute, subacute and long-term subjective effects of psilocybin in healthy humans: a pooled analysis of experimental studies. *Journal of Psychopharmacology*, 25, 1434–1452. https://doi.org/10.1177/0269881110382466
40. van der Meer P. B., Fuentes J. J., Kaptein A. A., Schoones J. W., De Waal M. M., Goudriaan A. E. et al. (2023) Therapeutic effect of psilocybin in addiction: A systematic review. *Frontiers in Psychiatry*, 14, 1134454. https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1134454
41. Volkow N. D., Boyle M. (2018) Neuroscience of addiction: relevance to prevention and treatment. *American Journal of Psychiatry*, 175, 729–740. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17101174
42. Wasson R. G. (1957) *Seeking the Magic Mushroom*. Life, May 13, New York.
43. Witkin J. M., Martin A. E., Golani L. K., Xu N. Z., Smith J. L. (2019) Rapid-acting antidepressants. *Advances in Pharmacology*, 86, 47-96. https://doi.org/10.1016/bs.apha.2019.03.002
44. World Health Organization. (2023) *Depressive disorder (depression)*. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression

CYNK W PROCESACH BIOLOGICZNYCH: DLACZEGO JEST TAK WAŻNY?

Zinc in biological processes: why is it so important?

Anna Rafała-Ulińska (Kraków)

Streszczenie

Cynk jest niezbędnym mikroelementem do prawidłowego rozwoju i funkcjonowania organizmów żywych. Badania nad rolą cynku w rozwoju organizmów żywych rozpoczęły w roku 1869 Jules Raulin. Wykazał on, że pierwiastek ten jest niezbędny do zachowania funkcji życiowych grzybów z rodzaju *Aspergillus*. Cynk to jeden z najważniejszych pierwiastków śladowych występujących w organizmach żywych. Występuje w ilościach o połowę mniejszych niż żelazo, a około 10 razy większych niż inne mikroelementy. Organizm człowieka zawiera ok. 2–2,5 g cynku, a dobowe zapotrzebowanie na ten pierwiastek u zdrowej, dorosłej osoby wynosi około 10–30 mg. Cynk wchodzi w skład ponad 300 enzymów, w których pełni funkcję katalityczną, strukturalną i regulacyjną. Jego obecność jest niezbędna w procesach syntezy DNA, stabilizacji błon komórkowych, transportu przez błony komórkowe, a także regulacji układu immunologicznego. W organizmach żywych występuje jedynie w formie jonu dwuwartościowego Zn^{2+} . Badania wskazują, że prawidłowe funkcjonowanie organizmu wymaga utrzymania odpowiedniej homeostazy cynku w komórce. Zarówno niedobór, jak i nadmiar cynku może być szkodliwy i prowadzić do wielu zaburzeń fizjologicznych oraz psychicznych.

Abstract

Zinc is an essential trace element for the proper development and functioning of organisms. Research on the role of zinc in development began in 1869 by Jules Raulin. He demonstrated that this element is necessary for maintaining the vital functions of the fungus of the *Aspergillus* genus. Zinc is one of the most important trace elements found in living organisms. It is present in amounts about half that of iron but approximately ten times greater than other trace elements. The human body contains about 2-2.5 grams of zinc; the daily requirement for this element in a healthy adult is around 10-30 mg. Zinc is a component of over 300 enzymes, where it plays catalytic, structural and regulatory roles. Its presence is essential in processes such as DNA synthesis, cell membrane stabilization, transmembrane transport mechanisms and the immune system's regulation. In living organisms, it only occurs in the divalent ion form Zn^{2+} . Studies indicate that the proper functioning of the body requires maintaining appropriate zinc homeostasis in the cell. Both deficiency and excess zinc can be harmful and lead to many physiological and psychological disorders.

Historia odkrycia roli cynku

Składniki mineralne są niezbędne dla prawidłowego rozwoju roślin, zwierząt oraz człowieka. Jednym z kluczowych mikroelementów jest cynk, który został wyizolowany jako czysty metal przez Andreeasa Marggrafa w Niemczech w 1746 roku. W XX wieku wykazano, że cynk odgrywa istotną rolę w procesach fizjologicznych oraz ma wpływ na występowanie wielu chorób [38]. Pierwsze wzmianki dotyczące biologicznego znaczenia cynku zostały potwierdzone w 1869 r. przez Raulina, który wykazał, że pospolita pleśń chlebowa *Aspergillus niger* nie przetrwałaby bez tego pierwiastka. W kolejnych latach badania wykazały kluczową rolę cynku w procesie wzrostu roślin. Badania prowadzone w 1934 r. na szczurach wykazały niezbędną rolę cynku w diecie ssaków oraz pozwoliły na stworzenie norm żywieniowych [11, 6]. Pierwszy raz wykazano, że cynk jest niezbędny dla zdrowia człowieka w 1963 roku. Jego niedobór zaobserwował Prasad u 20-letniego mężczyzny, który odżywiał się głównie chlebem pszennym i nie spożywał białka zwierzęcego. Wystąpił u niego zespół cechujący się niedokrwistością z niedoboru żelaza, powiększeniem wątroby i śledziony, hipogonadyzmem, zahamowaniem wzrostu, upośledzeniem umysłowym oraz suchą skórą [27]. Milowym krokiem w badaniach następstw niedoboru tego pierwiastka okazały się badania Moyanhan i Barnes (1974) [1]. Moynahan powiązał chorobę *Acrodermatitis enteropatica* z niedoborem cynku. Zauważył, że objawy ustępują po suplementacji cynkiem. *Acrodermatitis enteropathica* jest to choroba wywołana niedoborem cynku (mutacją transportera ZIP4). Badania przeprowadzone przez Moyanhan i Barnes doprowadziły do opracowania zaleceń dotyczących ilości cynku w diecie ludzkiej [6].

Źródła i biodostępność cynku

Pierwiastki śladowe, zwane również mikroelementami, to składniki, których organizm potrzebuje w małych ilościach, mniej niż 100 mg/dobę. Zapotrzebowanie na cynk u człowieka zależy od wieku, płci oraz stanu fizjologicznego. Oto ogólne wytyczne dotyczące dziennego zapotrzebowania na cynk dla różnych grup wiekowych: niemowlęta 2–3 mgZn/d, dzieci 5 mgZn/d, chłopcy (9–18 lat) 8–11 mgZn/d, dziewczęta (9–18 lat) 8–9 mgZn/d, mężczyźni 11 mgZn/d, kobiety 8 mgZn/d, kobiety w ciąży 11 mgZn/d, kobiety karmiące 12–13 mgZn/d [41, 36].

Cynk dostarczany jest do organizmu głównie z pokarmem. Produkty bogate w cynk to: mięso, jaja,

nasiona słonecznika, nasiona dyni, kiełki i otręby pszenne, cebula, czosnek oraz ryby i ostrygi. Może on również przedostawać się do organizmu drogą oddechową, w wyniku wdychania pyłów metalicznych lub przez skórę poprzez stosowanie maści i kosmetyków [38, 11].

Wchłanianie i dystrybucja cynku w organizmie

Mikroelement ten jest wchłaniany głównie w jelicie cienkim, szczególnie w dwunastnicy i jelicie czczym. Jego przyswajalność wynosi 20–40%, przy czym lepiej wchłania się z pokarmów pochodzenia zwierzęcego niż roślinnego. Wchłanianie cynku zależy od kilku czynników, nie tylko od jego zawartości w pożywieniu, ale także od obecności innych składników odżywczych w diecie, które mogą utrudniać jego przyswajanie. Wśród tych czynników wymienia się: zanieczyszczenie środowiska, czyli metale ciężkie oraz toksyny obecne w wodzie, glebie czy powietrzu, mogące konkurować z cynkiem w procesie wchłaniania, stosowanie sztucznych nawozów w rolnictwie, które mogą wpływać na zawartość mikroelementów w glebie (nadmiar fosforu w nawozach fosforowych może ograniczać dostępność cynku dla roślin); stres, który powoduje zaburzenia w procesie wchłaniania, co może prowadzić do zmniejszenia przyswajalności tego mikroelementu; błędy dietetyczne, takie jak stosowanie produktów w znacznym stopniu przetworzonych, które charakteryzują się niską zawartością witamin oraz minerałów, w tym również cynku; używki, które mogą prowadzić do zaburzonego wchłaniania oraz powodować nadmierne wydalanie cynku; ciężka praca fizyczna oraz uprawianie sportu wyczynowego, który wiąże się ze zwiększonym zapotrzebowaniem na cynk. Wchłanianie cynku upośledzają również nadmiar cukru, wysokie dawki fitynianów, wysokie spożycie wapnia i żelaza oraz niskie spożycie białka. [17, 18, 8].

Transport cynku w organizmie odbywa się za pośrednictwem specyficznych transporterów białkowych. Transporter cynku ZIP4 jest zlokalizowany w apikalnej błonie komórek nabłonka jelitowego, a ZnT1 występuje na błonie podstawno-bocznej tych komórek. ZIP4 transportuje cynk ze światła jelita do enterocytów, a ZnT1 eksportuje cynk do naczyń krwionośnych. Te transportery regulują wchłanianie cynku w przewodzie pokarmowym [13].

Wewnątrz komórki cynk może być wiązany przez białka takie jak metalotioneiny, które regulują jego stężenie i chronią komórkę przed toksycznymi efektami nadmiaru metali lub jest magazynowany w pęcherzykach wydzielniczych. Zdolność tworzenia

stabilnych kompleksów z białkami kationy cynku zawdzięczają reakcjom z atomami azotu, grupami SH i karboksylowymi bocznymi łańcuchów aminokwasów, głównie cysteiny i histydyny [8, 15, 12].

Cynk w osoczu krwi jest wiązany przez białka transportowe, głównie albuminy i α_2 -makroglobuliny, i rozprowadzany do różnych tkanek oraz narządów. Największe stężenie cynku występuje w mięśniach (około 50%) i tkance kostnej (25–30%). Pozostałe 20–25% cynku jest rozmieszczone w innych tkankach. Szacuje się, że całkowita zawartość tego pierwiastka w organizmie ludzkim wynosi 2 do 2,5 g [12]. Główną drogą wydalania tego mikroelementu, w ilości 2–4 mg dziennie, jest przewód pokarmowy (cynk obecny w sokach trawiennych i złączających się komórkach nabłonkowych jelit). Cynk jest również usuwany z organizmu przez nerki i skórę [11, 12].

niezbędne dla wzrostu i naprawy komórek. Jest również ważny dla prawidłowego rozwoju organizmu, szczególnie w okresach intensywnego wzrostu, takich jak rozwój płodowy, dzieciństwo, dojrzewanie [6].

Prawdziwym krokiem milowym w badaniach nad biologiczną rolą cynku było odkrycie tzw. „palców cynkowych” w 1985 roku. To odkrycie wprowadziło badania nad tym pierwiastkiem w zupełnie nową fazę, znacząco przyczyniając się do osiągnięcia dzisiejszego stanu wiedzy. Palce cynkowe to małe, kompaktowe domeny białkowe, które zawierają atom cynku i specjalizują się w interakcjach z innymi makromolekułami. Niektóre z nich oddziałują z kwasami nukleinowymi (DNA, RNA), inne z białkami, a nawet lipidami. Palce cynkowe pełnią różnorodne funkcje, takie jak selektywne rozpoznawanie sekwencji



Ryc. 1. Produkty o najwyższej zawartości cynku: ostrygi 168 mg; wątroba cielęca 8,4 mg; pestki dyni 7,5 mg; imbir suszony 6,8 mg; wątroba wołowa 4,5 mg; fasola biała, sucha 3,8 mg; kasza gryczana 3,5 mg; migdały 3,2 mg; karkówka 3,1 mg. *zawartość cynku w mg/100g produktu (grafika wykonana przy użyciu programu Canva).

Fizjologiczna rola cynku

Cynk odgrywa kluczową rolę w wielu procesach biologicznych w organizmie ludzkim. Intensywne badania prowadzone w ubiegłym wieku doprowadziły do odkrycia pierwszego białka, w którym cynk występuje w roli kofaktora - anhidrazy węglanowej oraz innych enzymów z nim związanych, jak karboksypeptydaza. Najnowsze dane wskazują, że pierwiastek ten jest kofaktorem ponad 300 enzymów. Co więcej, cynk odgrywa rolę w syntezie DNA i białek, co jest

DNA, regulacja transkrypcji, regulacja apoptozy oraz udział w fałdowaniu białek. Najczęściej opisywanym i badanym motywem palca cynkowego jest tzw. klasyczny motyw CCHH, który występuje najliczniej w ludzkim proteomie. Motyw ten ma ściśle określoną i wysoce konserwatywną sekwencję, zawierającą reszty odpowiedzialne za wiązanie jonu Zn^{2+} , tworzenie rdzenia hydrofobowego oraz zmienne reszty aminokwasowe, które odpowiadają za interakcję z DNA. Podczas wiązania jonu Zn^{2+} do motywów palców cynkowych typu CCHH powstaje charakterystycz-

na trójwymiarowa struktura składająca się z dwóch antyrównoległych β -katek oraz α -helisy, nazywana $\beta\beta\alpha$. Wiele badań potwierdziło, że obecność jonu Zn^{2+} jest niezbędna dla stabilności struktury $\beta\beta\alpha$. Mutacje lub delecje reszt cysteinowych bądź histydynowych wpływają na wiązanie jonu Zn^{2+} , zaburzając tym samym funkcjonowanie wielu białek posiadających domenę palców cynkowych [32, 9]

Dodatkowo cynk bierze udział w metabolizmie węglowodanów, tłuszczów i białek, wpływając na przemiany energetyczne w organizmie. Mikroelement ten pełni również ważną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu układu immunologicznego, wspierając rozwój i aktywność komórek odpornościowych, takich jak limfocyty T i komórki NK (natural killers) [20, 26].

Homeostaza cynku w komórce

Cynk jest niezbędny do prawidłowego funkcjonowania i rozwoju mózgu. Szacuje się, że stężenie jonów cynku w mózgu wynosi 10-15 $\mu\text{g/g}$ mokrzej tkanki [24]. Ilość cynku rośnie wraz z wiekiem w dzieciństwie, natomiast u dorosłych ludzi utrzymuje się na stałym poziomie [39].

Cynk pełni wiele istotnych funkcji w organizmie, dlatego ważne jest, aby jego wewnątrzkomórkowe stężenie było utrzymywane w stanie homeostazy. Zarówno niedobór, jak i nadmiar cynku mogą prowadzić do zaburzeń metabolizmu komórkowego, a w konsekwencji do śmierci komórek. Cynk jest małym, hydrofilowym, wysoko naładowanym jodem, który nie przechodzi przez błony biologiczne w procesie pasywnej dyfuzji. Dlatego niezbędne są specjalne mechanizmy transportu, takie jak białka transportujące, które umożliwiają zarówno wychwyt, jak i uwalnianie cynku [23]. Utrzymanie względnie stałego stężenia tych jonów, zarówno w przestrzeniach wewnątrz-, jak i zewnątrzkomórkowych, możliwe jest dzięki obecności jego importerów i eksporterów, regulujących przepływ jonów do środka i na zewnątrz komórki. Transportery cynkowe u ssaków są białkami o domenach transbłonowych, kodowanymi przez dwie rodziny genów SLC (ang. *solute-linked carrier*): ZnT (*SLC30*) oraz ZIP (*SLC39*). Pierwsza grupa składa się z transporterów błonowych (ZnT) pośredniczących w przenoszeniu cynku z cytoplazmy do organelli komórkowych lub przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Druga grupa białek transportujących cynk, rodzina ZIP, jest odpowiedzialna za przenoszenie cynku do cytoplazmy z przestrzeni zewnątrzkomórkowej lub uwalnianiu jonów cynku z organelli. W utrzymanie homeostazy cynku są również zaangażowane metalo-

tioneiny (MT). Metalotioneiny to niskocząsteczkowe białka, bogate w reszty cysteinowe, które mają wysokie powinowactwo do cynku. Zostały zidentyfikowane zarówno w środowisku wewnątrz-, jak i zewnątrzkomórkowym [36, 9].

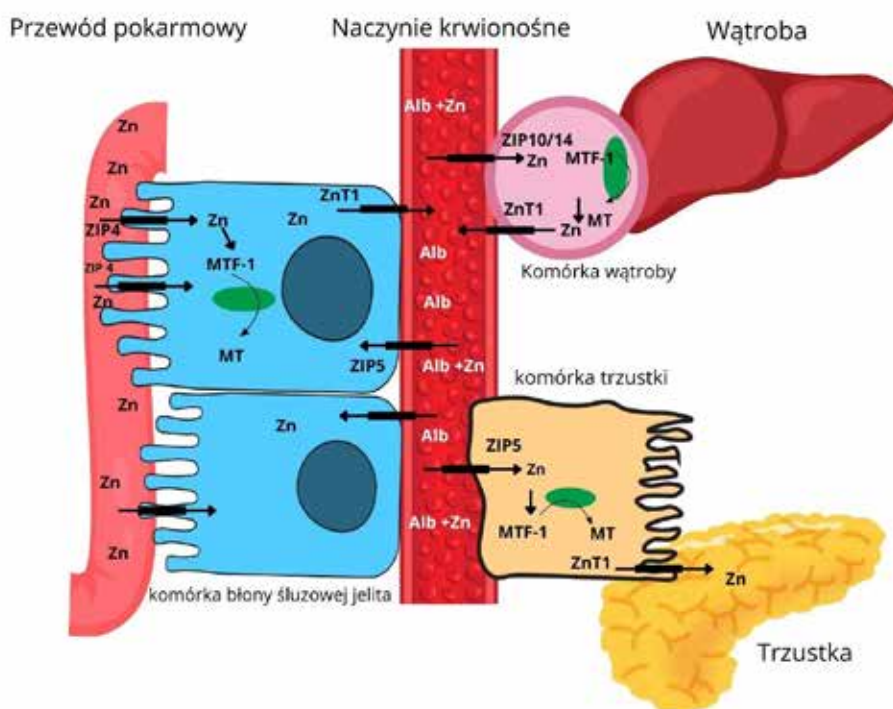
Transportery cynkowe

Transportery z rodziny ZIP (ang. *zinc-iron permease*) to białka błonowe odpowiedzialne za pobieranie kationów dwuwartościowych. Do tej rodziny należą transportery odpowiedzialne za transport jonów Zn^{2+} (ang. *zinc regulated transporters*, ZRT) i Fe^{2+} (ang. *iron regulated transporters*, IRT). Ludzki genom zawiera 14 genów kodujących białka ZIP, opisywanych symbolami od SLC39A1 do SLC39A14, gdzie każdy z nich koduje jeden z 14 transporterów. Wszystkie białka z rodziny ZIP są odpowiedzialne za przenoszenie jonów Zn^{2+} z przestrzeni zewnątrzkomórkowej lub organelli do cytoplazmy komórki. Transportery ZIP składają się z 8 domen przezbłonowych, przy czym ich końce C- i N- są zlokalizowane w przestrzeni pozakomórkowej. W ich strukturze znajduje się również pętla bogata w reszty histydynowe, skierowana do cytoplazmy, znajdująca się pomiędzy domenami 3 i 4. Domeny 5 i 6 ze względu na swoją amfipatywność uważa się za odpowiedzialne za utworzenie kanału umożliwiającego transport jonów. Na podstawie struktury białkowej wyróżniono 4 podrodziny białek ZIP: I (ZIP9), II (ZIP 1, 2 i 3), LIV-1 (ZIP 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 13 i 14) oraz gufA (ZIP11).

Transportery ZnT (*SLC30A*) należą do nadrodziny transporterów CDF (ang. *cation diffusion facilitator*). Ta rodzina obejmuje transportery o podobnej budowie, które można odnaleźć we wszystkich filogenetycznych domenach (bakterie, archeony, eukarioty) [10]. Odpowiadają one za transport jonów Zn^{2+} z cytoplazmy komórki na zewnątrz lub do organelli komórkowych, czyli obniżają stężenie tego pierwiastka w cytoplazmie. Dystrybucja oraz ekspresja w tkankach transporterów z rodziny ZnT jest regulowana przez zmiany poziomu cynku [19]. Do rodziny białek ZnT zaliczamy 10 transporterów (ZnT1 – ZnT10), które biorą udział w zmniejszaniu wewnątrzkomórkowego stężenia cynku przez jego transport z cytoplazmy do przedziałów wewnątrzkomórkowych lub przestrzeni zewnątrzkomórkowej, zapobiegając toksycznemu działaniu cynku [9, 15]. Białka z rodziny SLC30 zbudowane są z sześciu przezbłonowych domen, przy czym ich końce N- i C- skierowane są do wnętrza cytoplazmy. Między domenami 4 i 5 obecna jest duża pętla aminokwasowa bogata w reszty histydyny i seryny, której przypisuje się funkcję

wiązania cynku. Domeny 1, 2 i 5 są wysoce konserwatywne i amfipatyczne, a ich prawidłowe ukształtowanie, podobnie jak końca C, który jest w tych białkach dłuższy i zawiera elementy docelowe dla komórkowych szlaków sygnałowych, ma kluczowe znaczenie dla działania całego transportera [9]. Wyjątek stanowi transporter ZnT5, który posiada od sześciu do dzie-

w środowisku zarówno wewnątrzkomórkowym, jak i zewnątrzkomórkowym. Wewnątrzkomórkowa pula tego bogatego w reszty cysteinowe białka jest rezerwuarem istotnych metali ciężkich, usuwa reaktywne formy tlenu i azotu oraz odgrywa istotną rolę w detoksykacji metali ciężkich, a także związków organicznych. W zewnątrzkomórkowym środowisku



Ryc. 2. Wchłanianie i transport jonów cynku. Zn – cynk; Alb – albumina; ZIP – ang. *zinc-iron permease*, transporter cynkowy z rodziny ZIP, MTF-1 – ang. *metal-regulator transcription factor 1*, czynnik transkrypcyjny 1 zależny od jonów metali; ZnT – ang. *zinc transporter*, transportery cynkowe; MT – metalotioneiny.

więciu dodatkowych domen transmembranowych na długim końcu aminowym. Pod względem budowy białka ZnT podzielić można na 4 podrodziny: I – należą do niej transportery ZnT5 i ZnT7; II – do której należą transportery ZnT2, 3, 4 i 8, III – zawierająca transportery ZnT1 i 10 oraz IV, w obrębie której znajdują się transportery ZnT6 i 8 [25]. Transport cynku przy udziale ZnT zachodzi wbrew gradientowi stężeń. Z tego powodu przypuszcza się, że białka ZnT działają jak aktywne transportery lub antyporty. Ich działanie odbywa się na zasadzie wymiany jonów Zn^{2+} na H^+ [12], a elektrochemiczny gradient wytwarzany jest przez wodniczkowe ATPazy [36].

Metalotioneiny

Stężenie cynku jest również regulowane za pomocą metalotionein. Są to niskocząsteczkowe białka, bogate w reszty cysteinowe, odkryte ponad 50 lat temu. Metalotioneiny (MT) zidentyfikowano

metalotioneiny pełnią rolę antyoksydacyjną, biorą udział w transporcie metali ciężkich między tkankami oraz uczestniczą w odpowiedzi komórki na stres. Wyróżniamy metalotioneiny typu I, II, III oraz IV. Ekspresja genu metalotionein typu I i typu II zachodzi w różnych tkankach i narządach. MT-I i MT-II są indukowane w odpowiedzi na stres oksydacyjny, stan zapalny i obecność metali ciężkich. Natomiast MT-III występują głównie w mózgu, w neuronach. MT-III są zaangażowane w ochronę neuronów przed uszkodzeniami oksydacyjnymi i apoptozą. Ponadto MT-III odgrywa ważną rolę w plastyczności synaptycznej i procesach uczenia się oraz pamięci. Dodatkowo mogą one również wpływać na wzrost i różnicowanie neuronów. Natomiast ekspresja MT-IV zachodzi w nabłonkach, takich jak nabłonek skóry i nabłonek przewodu pokarmowego. W mniejszych ilościach są one również obecne w mózgu, jednakże funkcja ich nie jest w pełni poznana [36, 15].

Zawartość cynku w mózgu człowieka

Najwcześnieszą wzmianką dotyczącą występowania cynku w mózgu było odkrycie Rosta z 1920 roku, który zauważył, że ludzki mózg zawiera znaczne ilości tego pierwiastka. Odkrycie to zostało szybko potwierdzone przez Bodansky'ego (1921), który stwierdził, że średnia zawartość cynku w suchej masie mózgu wynosi około 40 części na milion (ppm). Dalsze badania instrumentalne przeprowadzone w latach trzydziestych i czterdziestych XX wieku potwierdziły wcześniejsze obserwacje oraz dostarczyły dodatkowych informacji na temat zawartości cynku w mózgu. Jednakże dopiero Maske w 1955 roku dokonał przełomowego odkrycia [22]. Stosując techniki barwienia histochemicznego zauważył, że cynk może być wykorzystywany do selektywnego barwienia pewnych obszarów mózgu, a dokładniej formacji hipokampa. Jego badania pokazały, że cynk daje intensywne i wyraźne barwienie specyficznych rejonów hipokampa, co pozwalało na dokładniejsze ich badanie [8]. Po odkryciu Maske'a nastąpiła fala badań neurohistochemicznych i neuroanatomicznych prowadzonych w późnych latach pięćdziesiątych i wczesnych sześćdziesiątych XX wieku, w których szczegółowo zbadano zabarwienie związane z obecnością cynku w niektórych częściach formacji hipokampa i ciała migdałowego. Okazuje się, że histochemicy z tamtego okresu, nie zdając sobie sprawy, selektywnie barwili cynk zgromadzony w wypustkach aksonalnych neuronów [6, 5].

Cynk jest niezbędny do prawidłowego funkcjonowania i rozwoju mózgu. Szacuje się, że stężenie jonów cynku w mózgu wynosi 10–15 $\mu\text{g/g}$ mokrej tkanki [24]. Ilość cynku rośnie wraz z wiekiem w dzieciństwie, natomiast u dorosłych utrzymuje się na stałym poziomie [39]. Obecnie wiadomo, że w mózgu człowieka występują trzy pule cynku: cynk związany z białkami, cynk pęcherzykowy oraz wolny cynk [40].

Szacuje się, że około 10% białek kodowanych w ludzkim genomie ma potencjalne motywy wiązania cynku. Drugim typem są nietrwałe jony cynku, znane jako „wolne” jony cynku. Stężenie wolnych jonów cynku w cytozolu jest niezwykle niskie, nanomolowe. Znacznie wyższe stężenie jonów cynku występuje w niektórych rodzajach pęcherzyków, takich jak granulki insuliny i pęcherzyki synaptyczne [9, 21].

Puła cynku określana jako „wolne jony Zn^{2+} ” stanowi mniej niż 1%. Jest to puła przejściowa, ponieważ wolny cynk bardzo szybko ulega sprzężeniu ze specyficznymi białkami [40]. Drugą pulę stanowi cynk związany z białkami (enzymy i białka strukturalne, głównie metaloproteiny). Ta puła stanowi

około 85–95% całkowitej zawartości cynku w mózgu. Należą do nich enzymy cytoplazmatyczne (np: dysmutaza ponadtlenkowa, fosfodiesteraza), jądrowe (np. polimeraza DNA, RNA), enzymy mitochondrialne (np. oksydaza cytochromowa, karboksylaza pirogronianowa), enzymy aparatu Golgiego (peptydazy, mannozydazy). Jony cynku są również elementem strukturalnym wielu białek budulcowych, regulatorowych, w tym czynników transkrypcyjnych. We wszystkich tych strukturach jony Zn^{2+} są stałe związane, dlatego też tworzą one stabilną pulę zaangażowaną tylko w specyficzne funkcje białek, w których występują [4]. Do trzeciej puli zaliczamy cynk synaptyczny, który jest gromadzony w pęcherzykach synaptycznych na zakończeniach komórek nerwowych (neuronów) wzbogaconych w cynk lub cynkoergicznych (ZEN, ang. *zinc-enriched neurons*). Cynk synaptyczny obejmujący zaledwie 5-15% całkowitej zawartości cynku w mózgu [4, 7]. Neuron cynkoergiczne, występujące w korze mózgowej, hipokampie oraz jądrze migdałowatym, są neuronami glutaminianergicznymi i oprócz jonów cynku uwalniają glutaminian [4, 33], jednak nie wszystkie neurony glutaminianergiczne zawierają jony Zn^{2+} [37]. Istnieją jeszcze dwie grupy neuronów zawierających cynk: występujące w mózdzku i rdzeniu kręgowym neurony związane z transmisją GABA-ergiczną [40, 35] oraz występujące jedynie w rdzeniu kręgowym neurony glicynergiczne [2]. Podczas aktywności neuronalnej cynk zostaje uwolniony do szczeliny synaptycznej i oddziałuje z różnymi transporterami, kanałami jonowymi i receptorami, modulując pobudliwość mózgu, neurotransmisję i plastyczność synaptyczną [34, 3]. W stężeniach fizjologicznych cynk może wykazywać działanie neuroprotekcyjne, natomiast wysokie stężenie jonów Zn^{2+} (300 μM na zewnątrz komórki i 400 nM wewnątrz komórki) jest toksyczne i prowadzi do śmierci neuronów oraz komórek glejowych [2, 26].

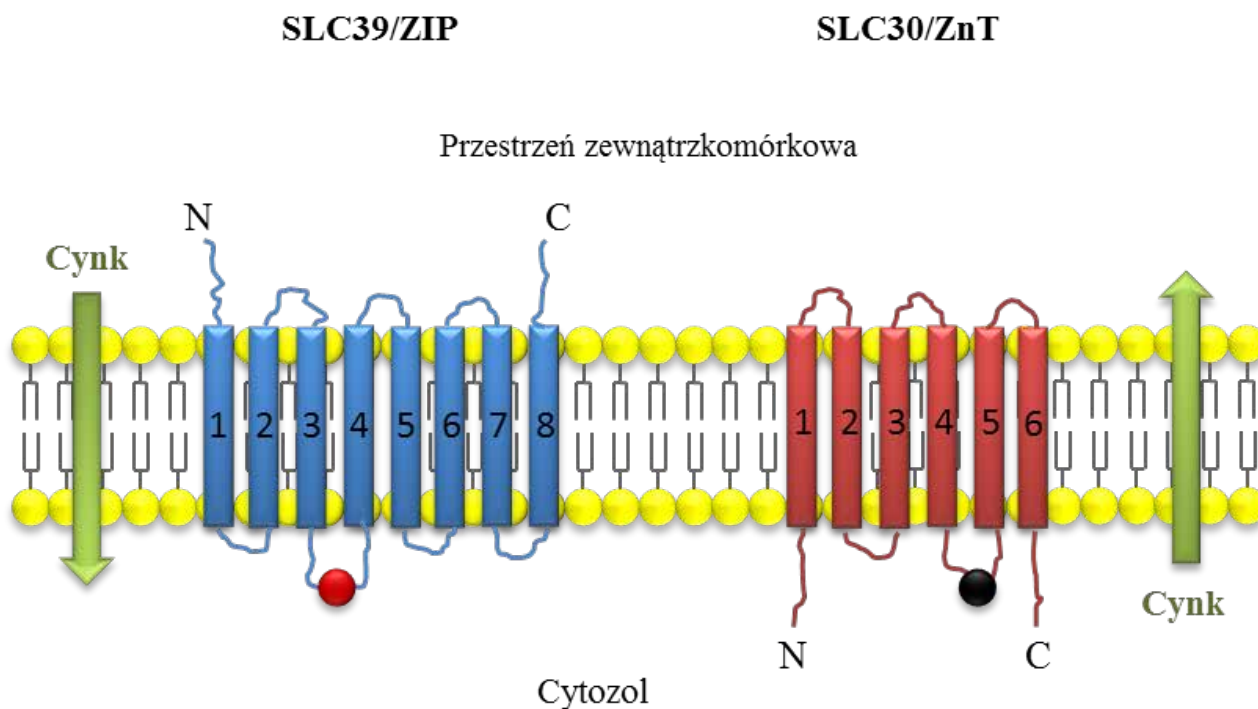
Skutki niedoboru cynku

Trzecia historycznie ważna linia badań nad rolą cynku w mózgu rozwinęła się na podstawie badań żywieniowych, przeprowadzonych w latach sześćdziesiątych XX wieku. Hurley i wsp. ustalili, że niedobór cynku może powodować poważne nieprawidłowości w rozwoju mózgu zwierząt [14]. Mniej więcej w tym samym czasie pionierska praca Prasada i wsp. ujawniła wyniszczające objawy kliniczne wynikające z niedoboru cynku w diecie u ludzi. Wśród konsekwencji wczesnego niedożywienia cynkiem u ludzi, podobnie jak u zwierząt laboratoryjnych, znalazły się

deficyty neuropsychologiczne. Wpływ niskiej podaży cynku w okresie okołoporodowym na rozwój mózgu nadal stanowi ważny przedmiot badań nad cynkiem, mający bezpośrednie implikacje kliniczne [6].

Obecnie ryzyko niskiego spożycia cynku w diecie zmniejszyło z 22% do 16% w latach 1992–2011, pomimo to częstość występowania niedoboru cynku jest nadal znaczna. Wykazano, że poziom cynku w diecie jest silnie powiązany z rozwojem gospodarczym regionów. W krajach o niskich i średnich dochodach niedobory cynku nadal występują często i obejmują ponad 20% populacji [41].

w tym głównie depresji. Wyniki badań klinicznych wykazały, że pacjenci ze zdiagnozowaną depresją mają znacznie niższy poziom cynku w osoczu niż osoby zdrowe psychicznie. Co więcej, u części pacjentów obniżony poziom cynku korelował z nasileniem objawów depresyjnych. Wykazano również, że u pacjentów lekoopornych stężenie cynku w surowicy krwi było niższe niż u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie [28]. Z drugiej strony wykazano, że suplementacja cynkiem zwiększa efektywność działania klasycznych leków przeciwdepresyjnych, w tym także u pacjentów lekoopornych [28]. Po-



Ryc. 3. Schemat budowy transporterów cynkowych ZIP i ZnT oraz kierunek przenoszenia cynku.

Ze względu na liczne funkcje biologiczne cynku, każde zaburzenie jego homeostazy w organizmie może prowadzić do mniej lub bardziej poważnych zaburzeń funkcji życiowych. Jak już wcześniej wspomniano, niedobór cynku może powodować wiele objawów, m.in. zahamowanie wzrostu, zaburzenia immunologiczne, opóźnione dojrzewanie płciowe, wtórna niedoczynność tarczycy, zaburzenia węchu i smaku oraz upośledzenie funkcji poznawczych. Niedobór cynku jest szczególnie niebezpieczny w okresach wzmożonego wzrostu, takich jak rozwój płodowy i dzieciństwo [9, 16].

Co więcej, badania prowadzone w ostatnich latach wykazały, że niedobór cynku może prowadzić do poważnych zaburzeń neurologicznych. Niedobór cynku może skutkować problemami z pamięcią, koncentracją, a także prowadzić do zaburzeń psychicznych,

wyższe badania kliniczne znalazły odzwierciedlenie w badaniach na zwierzętach. Zaobserwowano, że zmniejszenie zawartości cynku w diecie zwierząt powoduje zmiany w zachowaniu przypominające symptomy depresji, a indukowany eksperymentalnie deficyt cynku jest obecnie stosowany jako zwierzęcy model depresji [29].

Deficyt cynku a układ odpornościowy

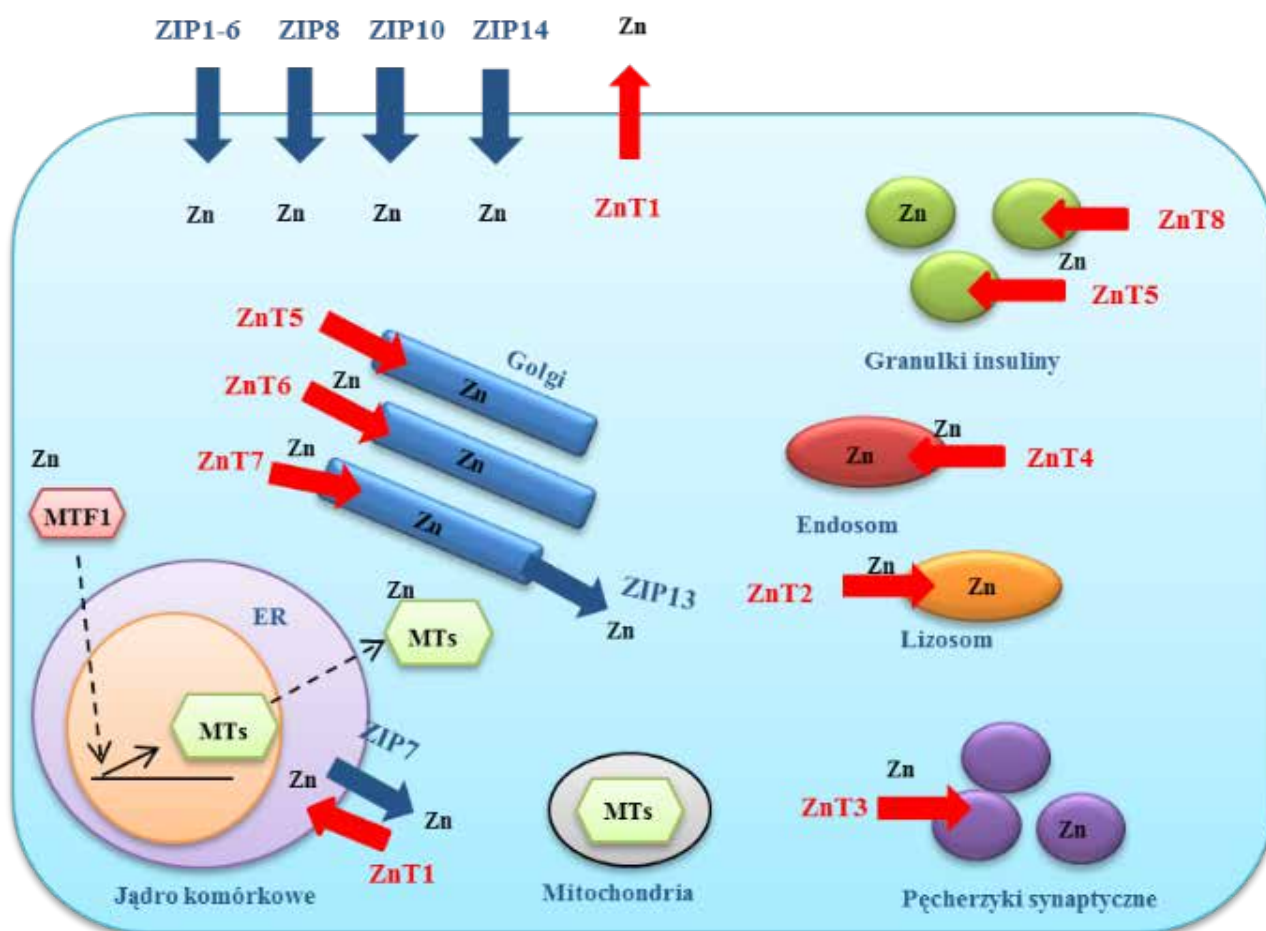
Niedobór cynku może prowadzić do upośledzenia odpowiedzi immunologicznej, co zwiększa podatność na czynniki patogenne. Niedobór cynku w organizmie prowadzi do zmniejszenia liczby limfocytów T, które są kluczowe w walce z wirusami i komórkami nowotworowymi, co osłabia odpowiedź immunologiczną typu komórkowego. Ponadto niedobór

cynku może prowadzić do osłabienia odpowiedzi humoralnej poprzez zmniejszoną produkcję przeciwciał przez limfocyty B, co w konsekwencji sprawia, że organizm jest mniej skuteczny w zwalczaniu bakterii i wirusów. Reasumując, osoby z niedoborem cynku są bardziej podatne na infekcje, zarówno wirusowe, jak i bakteryjne. Cynk działa również jak antyoksydant, chroniąc komórki przed stresem oksydacyjnym i uszkodzeniami wywołanymi przez wolne rodniki, a także jest niezbędny dla procesów naprawy tkanek i gojenia się ran. Niedobór cynku negatywnie wpływa na produkcję IL-2 i INF- γ , a także obniża produkcję IL-12 w makrofagach. INF- γ i IL-12 niezbędne są do prawidłowej fagocytozy [9].

aktywność NF- κ B, który jest głównym czynnikiem transkrypcyjnym regulującym produkcję wielu prozapalnych cytokin, takich jak TNF- α , IL-1 β i IL-6. Niedobór cynku może prowadzić do zmniejszonej jego aktywacji, co skutkuje zmniejszoną produkcją tych cytokin [9]. Wiadomo również, że niedobór cynku sprzyja przewlekłemu, ogólnoustrojowemu stanowi zapalnemu o niskim nasileniu, związanemu z otyłością i starzeniem się [9].

Skutki nadmiaru cynku

Przypadki zatrucia cynkiem zdarzają się rzadko, głównie dlatego, że w organizmie występują rozwi-



Ryc. 4. Schemat przedstawiający lokalizację poszczególnych transporterów w komórce.

Dodatkowo wykazano powiązanie pomiędzy stężeniem jonów cynku a czynnością układu immunologicznego. Cynk w stężeniu 100 μ M powoduje wzrost syntezy cytokin prozapalnych oraz białek pro-apoptotycznych, takich jak: kaspaza 3, Fas i FasL. Z drugiej strony stężenie powyżej 100 μ M cynku powoduje obniżenie syntezy cytokin prozapalnych oraz anty-apoptotycznych czynników, tj.: NF- κ B, Bcl2, Bcl-XL. Badania wykazały wpływ jonów cynku na

nięte mechanizmy odpowiedzialne za utrzymanie komórkowej homeostazy tych kationów, takie jak systemy białek wiążących i transporterów kontrolujących przepływ jonów cynku na zewnątrz i do wnętrza komórki. Co więcej, nie ma doniesień o nadmiarze/toksyczności cynku spowodowanych mutacjami w transporterach cynku. Zgłoszone przypadki toksyczności tego metalu są efektem nabytych przyczyn, a nie dziedzicznych. Zdarza się, że w wyniku

narażenia zawodowego lub nieadekwatnej suplementacji dochodzi do wchłonięcia różnymi drogami dużo wyższej dawki niż dzienne zapotrzebowanie na cynk. Tolerowane górne spożycie cynku, według amerykańskiego Instytutu Medycyny, wynosi:

- 4 mg dla najmłodszych niemowląt,
- 12 mg dla dzieci w wieku 4–8 lat,
- 34 mg dla młodzieży w wieku 14–18 lat,
- 40 mg dla osób w wieku 19 lat i starszych.

Ostra i przewlekła toksyczność cynku jest definiowana jako spożycie cynku powyżej 200 mg/dzień dla dorosłych i 50–150 mg/dzień dla dzieci [38]. Ostra toksyczność cynku jest prawdopodobnie wynikiem nadmiernej suplementacji, a nie nadmiernego spożycia cynku w diecie. Również długotrwałe narażenie na cynk w środowisku zawodowym jest jedną z przyczyn toksyczności tego metalu. Narażenie na działanie tego pierwiastka występuje u osób pracujących przy produkcji stopów, świec dymnych oraz procesach galwanicznych. Toksyczność cynku objawia się na różne sposoby, w zależności od sposobu nadmiernego obciążenia cynkiem. Na przykład nadmierne spożycie cynku objawia się nudnościami, wymiotami, biegunką i skurczami mięśni. Jeśli toksyczność jest spowodowana wdychaniem oparów, objawia się ona symptomami grypopodobnymi, takimi jak kaszel, gorączka i dreszcze. Przewlekłe spożycie powoli prowadzi do zespołu neuropatii, anemii, zmęczenia i spastyczności. Badania wykazały, że wysokie dawki cynku mają działanie immunosupresyjne, co prowadzi do osłabienia funkcji limfocytów T oraz leukopenii (spadku liczby białych krwinek). W niektórych przypadkach zaburzona homeostaza cynku może prowadzić do rozwoju choroby neurodegeneracyjnej. Ponadto dobrze udokumentowano związek metaboliczny między cynkiem a miedzią. Badania wykazały, że długotrwała suplementacja cynkiem, znacznie przekraczająca dzienne zapotrzebowanie, może prowadzić do zaburzeń wchłaniania miedzi [30]. Niedobór miedzi, wynikający z zaburzonego metabolizmu cynku, prowadzi do zmniejszenia aktywności ferroksozydaz miedziozależnych, takich jak ceruloplazmina i hefajstyna. Ceruloplazmina odpowiada za utlenianie żelaza Fe^{2+} do Fe^{3+} , co jest niezbędne do jego wiązania z transferyną i transportu w organizmie. Hefajstyna pełni podobną funkcję w enterocytach jelitowych, umożliwiając efektywne przenikanie żelaza do krwi. Niedostateczna aktywność tych enzymów powoduje retencję żelaza w tkankach i zaburzenia jego dystrybucji, prowadząc do anemii związanej z niedoborem miedzi. W konsekwencji, mimo wystarczających zapasów żelaza, organizm nie jest w stanie go efektywnie wykorzystać,

co zaburza erytropoezę [20]. W konsekwencji prowadzi to do upośledzenia wykorzystania żelaza i syntezy hemu, a co za tym idzie do anemii. Wiele innych efektów początkowo przypisywanych nadmiarowi cynku w organizmie jest w rzeczywistości spowodowanych niedoborem miedzi wywołanym wysokimi dawkami cynku. Co więcej, niedobór cynku nasila toksyczność miedzi. Z drugiej jednak strony, nadmierne spożycie miedzi w diecie lub jej zwiększone wiązanie do metalotionein zaburza równowagę cynku wewnątrz- i zewnątrzkomórkowego [20]. Dane wskazują, że te dwa kationy są metabolicznymi antagonistami, a prawidłowe funkcjonowanie organizmu jest możliwe przy zachowaniu ich odpowiednich proporcji w przestrzeni pozakomórkowej [31].

Podsumowanie

Cynk to niezbędny mikroelement, odgrywający ważną rolę w wielu procesach biologicznych. Jest ko-faktorem ponad 300 enzymów i bierze udział w syntezie białek, metabolizmie węglowodanów, tłuszczów oraz kwasów nukleinowych. W układzie nerwowym pierwiastek ten pełni istotną funkcję modulacyjną w neurotransmisji synaptycznej, co ma bezpośredni wpływ na procesy uczenia się, zapamiętywania czy regulację nastroju. Niedobór cynku może prowadzić do zaburzeń neurologicznych i neuropsychiatrycznych, takich jak depresja, trudności z koncentracją, pogorszenie funkcji poznawczych. Dodatkowo cynk wspiera odpowiedź immunologiczną organizmu, wzmacniając obronę przed infekcjami. Niedobór tego mikroelementu może skutkować osłabieniem odporności, zwiększoną podatnością na infekcje oraz wydłużeniem czasu gojenia się ran. Odpowiednia ilość cynku jest niezbędna dla procesów regeneracyjnych tkanek, a jego udział w ekspresji genów i podziałach komórkowych sprawia, że jest kluczowy dla prawidłowego wzrostu i rozwoju organizmu, zwłaszcza w okresach intensywnego wzrostu, jak u dzieci czy młodzieży. Zarówno niedobór, jak i nadmiar cynku mogą prowadzić do wielu problemów zdrowotnych. Zwiększone spożycie cynku może wywoływać nudności, osłabienie układu odpornościowego, a także zaburzenia wchłaniania innych kluczowych minerałów, jak np. miedź. Z tego względu utrzymanie odpowiedniego poziomu cynku w organizmie jest niezwykle ważne dla zachowania zdrowia fizycznego i psychicznego.

Bibliografia:

1. Barnes P.M., Moynahan E.J. (1973) Zinc deficiency in acrodermatitis enteropathica: multiple dietary intolerance treated with synthetic diet. *Proc R Soc Med.* 66:327-9. PMID: 4577330.
 2. Birinyi D., Parker M., Antal M., Shupliakov O. (2001) Zinc co-localizes with GABA and glycine in synapses in the lamprey spinal cord. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 433, pp. 208–221, doi.org/10.1002/cne.1136
 3. Côté A., Chiasson M., Peralta M. R., Lafortune K., Pellegrini L., Tóth K. (2005) Cell type-specific action of seizure-induced intracellular zinc accumulation in the rat hippocampus. *J Physiol*, vol. 566, pp. 821–837, doi.org/10.1113/jphysiol.2005.089458
 4. Frederickson C. J., Bush A. I. (2001) Synaptically released zinc: Physiological functions and pathological effects. *BioMetals*, vol. 14, pp. 353–366, doi.org/10.1023/A:1012934207456
 5. Frederickson C. (2003) Imaging Zinc: Old and New Tools. *Sci Signal*, vol. 182, pp. pe18–pe18, doi.org/10.1126/stke.2003.182.pe18
 6. Frederickson C. J. (1989) Neurobiology of zinc and zinc-containing neurons. *Int Rev Neurobiol* 31: 145-238, doi.org/10.1016/s0074-7742(08)60279-2
 7. Frederickson C. J., Koh J.-Y., Bush A. I. (2005) The neurobiology of zinc in health and disease. *Nat Rev Neurosci*, vol. 6, pp. 449–462, doi.org/10.1038/nrn1671
 8. Fukada T., Kambe T. (2011) Molecular and genetic features of zinc transporters in physiology and pathogenesis. *Metallomics*, vol. 3, p. 662, doi.org/10.1039/c1mt00011j
 9. Fukada T., Kambe T. (2014) Zinc signals in cellular functions and disorders. doi: 10.1007/978-4-431-55114-0.
 10. Gaither L. A., Eide D. J. (2001) Eukaryotic zinc transporters and their regulation. *Biometals*, vol. 14, pp. 251–270, doi.org/10.1023/A:1012988914300
 11. Gapys B., Raszeja-Specht A., Bielarczyk H. (2014) Role of zinc in physiological and pathological processes of the body, tom 50, s. 45-52, ISSN: 0867-4043.
 12. Hara T., Takeda T., Takagishi T., Fukue K., Kambe T., Fukada T. (2017) Physiological roles of zinc transporters: molecular and genetic importance in zinc homeostasis, *Journal of Physiological Sciences*, vol. 67, pp. 283–301, doi.org/10.1007/s12576-017-0521-4
 13. Hashimoto A.; Kambe T. (2022) Overview of the zinc absorption mechanism for improving zinc nutrition. *Metallomics Research*, vol 2, pp. 20-28, <https://doi.org/10.11299/metallomicsresearch.MR202115>
 14. Hurley L. S., Swenerton H. (1966) Congenital malformations resulting from zinc deficiency in rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 123: 692-6, doi.org/10.3181/00379727-123-31578
 15. Kambe T., Tsuji T., Hashimoto A., Itsumura N. (2015) The Physiological, Biochemical and Molecular Roles of Zinc Transporters in Zinc Homeostasis and Metabolism. *Physiol Rev*, vol. 95, pp. 749–784, doi.org/10.1152/physrev.00035.2014
 16. Kesler K. W., Abuelo A. (2024) Zinc about it – zinc and calf immunity. *Frontiers Media SA*, doi.org/10.3389/fimmu.2024.1387950
 17. Knyszewski K., Czapiewska M., Kaźmierczak K., Lebedzińska A. (2016) Wpływ stylu życia współczesnego człowieka na rozwój chorób układu krążenia. *BROMAT. CHEM. TOKSYKOL. – XLIX*, 2, str. 107–113.
 18. Kuźmicka P., Karakiewicz B., Rotter I. (2012) Wpływ palenia tytoniu na wybrane składniki mineralne: wapń, magnez, żelazo, cynk i selen-przegląd badań. [Online]. Available: www.monz.pl
 19. Langmade S. J., Ravindra R., Daniels P. J., Andrews G. K. (2000) The transcription factor MTF-1 mediates metal regulation of the mouse ZnT1 gene. *Journal of Biological Chemistry*, vol. 275, pp. 34803–34809, doi.org/10.1074/jbc.M007339200
 20. Manto M. (2014) Abnormal Copper Homeostasis: Mechanisms and Roles in Neurodegeneration. *Toxics*, vol. 2, 327-345, doi.org/10.3390/toxics2020327
 21. Maret W. (2017) Zinc in cellular regulation: The nature and significance of ‘zinc signals. *Int J Mol Sci* 18:2285, doi.org/10.3390/ijms18112285
 22. Maske H. (1955) Relation between insulin and zinc in the islands of Langerhans, with special reference to blood sugar control and insulin secretion. *Experientia* 11:122–8, doi.org/10.1007/BF02161704
-

23. McMahon R. J., Cousins R. J. (1998) Regulation of the zinc transporter ZnT-1 by dietary zinc. *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 95, pp. 4841–4846, doi.org/10.1073/pnas.95.9.4841
24. Opoka W., Jakubowska M., Sowa-Kućma M., Baś B. (2011) Development and validation of an anodic stripping voltammetric method for determination of Zn²⁺ ions in brain microdialysate samples. *Biol Trace Elem Res*, vol. 142, pp. 671–682.
25. Palmiter R. D., Huang L. (2004) Efflux and compartmentalization of zinc by members of the SLC30 family of solute carriers. *Pflugers Arch*, vol. 447, pp. 744–751, doi.org/10.1007/s00424-003-1070-7
26. Plum L. M., Rink L., Hajo H. (2010) The essential toxin: Impact of zinc on human health. *Int J Environ Res Public Health*, vol. 7, pp. 1342–1365, doi.org/10.3390/ijerph7041342
27. Prasad A. S. (2012) Discovery of human zinc deficiency: 50 years later. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, vol. 26, no. 2–3, pp. 66–69, 2012, doi.org/10.1016/j.jtemb.2012.04.004
28. Rafalo A., Sowa-Kucma M., Pochwat B., Nowak G. (2016) Zinc Deficiency and Depression. *Nutritional Deficiency*, pp. 3–22, doi.org/10.5772/63210
29. Rafało-Ulińska A. et al. (2022) Zinc Deficiency Blunts the Effectiveness of Antidepressants in the Olfactory Bulbectomy Model of Depression in Rats. *Nutrients* 14:2746, doi.org/10.3390/nu14132746
30. Samman S., Roberts D. C. K. (1987) The effect of zinc supplements on plasma zinc and copper levels and the reported symptoms in healthy volunteers. *The medical journal of Australia*, vol. 146, pp. 246–249, <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1987.tb120232.x>
31. Siwek M., Styczeń K., Sowa-Kućma M., Dudek D., Reczyński W., Szewczyk B., Misztak P., Opoka W., Topór-Mądry R., Nowak G., Rybakowski J. K. (2017) The serum concentration of copper in bipolar disorder. *Psychiatr Pol*. 51:469-481, doi: 10.12740/PP/OnlineFirst/65250.
32. Skalny A. V., Aschner M., Tinkov A. A., (2021) Zinc. *Advances in Food and Nutrition Research*, vol. 96, Academic Press Inc., pp. 251–310, doi.org/10.1016/bs.afnr.2021.01.003
33. Smart T. G., Hosie A. M., Miller P. S., (2004) Zn²⁺ Ions: Modulators of Excitatory and Inhibitory Synaptic Activity. *The Neuroscientist*, vol. 10, pp. 432–442, doi.org/10.1177/1073858404263463
34. Smart T. G., Xie X., Krishek B. J. (1994) Modulation of inhibitory and excitatory amino acid receptor ion channels by zinc. *Prog Neurobiol*, vol. 42, pp. 393–441, doi.org/10.1016/0301-0082(94)90082-5
35. Szewczyk B. (2013) Zinc homeostasis and neurodegenerative disorders. *Front Aging Neurosci*, vol. 5, pp. 1–12, doi.org/10.3389/fnagi.2013.00033
36. Szewczyk B., Poleszak E., Pilc A., Nowak G. (2010) Glutamate-based Therapies for Psychiatric Disorders. pp. 21–39, doi.org/10.1007/978-3-0346-0241-9
37. Szcześniak M., Grimling B., Meler J. (2014) Cynk – pierwiastek zdrowia. *Farm Pol*, 70: 363–366.
38. Takeda A. (2000) Movement of zinc and its functional significance in the brain. *Brain Res Rev*, vol. 34, pp. 137–148, doi.org/10.1016/S0165-0173(00)00044-8
39. Takeda A. (2001) Zinc homeostasis and functions of zinc in the brain. *BioMetals*, vol. 14, pp. 343–351, doi.org/10.1023/A:1012982123386
40. Wessells K. R., Singh G. M., Brown K. H. (2012) Estimating the Global Prevalence of Inadequate Zinc Intake from National Food Balance Sheets: Effects of Methodological Assumptions. *PLoS One*, vol. 7: e50565, doi.org/10.1371/journal.pone.0050565

Źródła internetowe

41. “What is zinc and what does it do? How much zinc do I need?” [Online]. Available: <http://ods.od.nih.gov>

CO WARTO WIEDZIEĆ O ROŚLINNYCH KULTURACH *IN VITRO*?

What is worth knowing about plant tissue cultures *in vitro*?

Jadwiga Żebrowska (Lublin)

Streszczenie

W artykule opisano wybrane zagadnienia związane z roślinnymi kulturami *in vitro* (łac. „w szkle”), które stanowią ważne narzędzie współczesnej biotechnologii roślin. Przedstawiono ich stopniowy rozwój, podstawy naukowe i znaczenie wśród nauk biologicznych. Szczególną uwagę zwrócono na praktyczne zastosowanie tej metody biotechnologii roślin, zauważalne zwłaszcza w rolnictwie i ogrodnictwie.

Abstract

The article describes selected issues related to *in vitro* plant cultures (Latin: „in glass”), which are an important tool in modern plant biotechnology. Their gradual development, scientific basis and importance among biological sciences are presented. Particular attention was paid to the practical application of this method of plant biotechnology, especially in agriculture and horticulture.

Roślinne kultury *in vitro* stanowią integralną część współczesnej biotechnologii roślin. Biotechnologia to słowo, które zostało użyte po raz pierwszy w 1919 roku przez węgierskiego agronoma K. Ereky'ego, a dzisiaj jest w powszechnym użyciu. Co ono oznacza? Dzięki połączeniu przedrostka „bio-” z drugim członem – „technologia” uzyskujemy pełną informację o jego znaczeniu. „Bio-” to skrót od greckiego słowa *bios* (βίος) oznaczającego procesy życiowe. Wskazuje on, że biotechnologia zajmuje się procesami zachodzącymi w organizmach żywych, które ta dziedzina nauki wykorzystuje na skalę przemysłową. Podpatrujemy naturę i przeprowadzamy przydatne dla nas procesy biologiczne w laboratoriach czy zakładach produkcyjnych. Po co to robimy? Odpowiedź wydaje się oczywista: dla znaczącego zwiększenia ich wydajności w celu uzyskania określonych korzyści. Roślinne kultury *in vitro* są jedną z metod stosowanych we współczesnej biotechnologii roślin. Hodowla komórek i tkanek roślinnych prowadzona w naczyniach szklanych na specjalnych pożywkach i w sterylnych warunkach jest coraz częściej wykorzystywana.

Trudne początki

Historia roślinnych kultur *in vitro* zaczyna się w pierwszej połowie XIX wieku. Był rok 1838, kiedy M. J. Schleiden przedstawił komórkową teorię budowy roślin. W 1860 roku R. Virchow podsumował ją sentencją „*omnis cellula e cellula*” (łac. *każda komórka z komórki*) [2]. W myśl teorii Schleidena każda żywa komórka roślinna jest najmniejszą jednostką zdolną do samodzielnego przeprowadzenia wszystkich procesów życiowych nawet wtedy, gdy jest pozbawiona korelacyjnego wpływu innych komórek organizmu, aż do regeneracji w kompletną roślinę. Ten fenomen komórki roślinnej nazwano totipotencjalnością. Jak się później okazało, komórkowa teoria Schleidena stała się istotnym motorem rozwoju roślinnych kultur tkankowych *in vitro*, które przyczyniły się także do rozkwitu współczesnej biotechnologii roślin. Opierając się na tej właśnie teorii podjęto próby mające na celu wyzwolenie potencjału genetycznego komórek już poza organizmem rośliny i sprawdzenie ich zdolności regeneracyjnych. W roku 1902 G. Haberlandt (Ryc. 1) [29] podjął pierwszą laboratoryjną próbę hodowli pojedynczych komórek

i tkanek roślinnych na jałowych podłożach w szklanych naczyniach [7]. I to właśnie on został uznany za twórcę koncepcji kultury *in vitro* komórek i tkanek roślinnych. Niestety, mimo wielu prób z różnymi gatunkami roślin, ten austriacki botanik nie osiągnął spektakularnego sukcesu. Przez kilkadziesiąt dni prowadzenia hodowli nie zaobserwował podziałów ko-



Ryc. 1. Gottlieb Haberlandt (1854–1945) – austriacki botanik, twórca koncepcji roślinnych kultur *in vitro*. [29] https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/9/9f/Gottlieb_Haberlandt.jpg

mórek, a jedynie wzrost ich objętości. Mimo to przeprowadzał kolejne eksperymenty, uzyskując bardziej obiecujące wyniki. Hodując cienkie skrawki ziemniaka zawierające wiązki przewodzące zaobserwował wreszcie podziały komórkowe. Na tej podstawie sformułował, jak się później okazało, trafne hipotezy. Stwierdził, że izolowane komórki roślinne będzie można utrzymywać w jałowych hodowlach przez dowolnie długi czas. W swoich wnioskach poszedł dalej i zasugerował, że komórki somatyczne tworzące wegetatywne części organizmu – pędy, liście i korzenie można będzie stymulować do tworzenia zarodków i regeneracji całych roślin. Ten niewątpliwy sukces Haberlandta skłonił innych badaczy do podejmowania kolejnych prób z kulturami komórek i tkanek roślinnych.

Dalszy rozwój badań

Upłynęło 20 lat, kiedy to w 1922 roku W. J. Robbins i W. Kotte hodowali izolowane korzenie kukurydzy (*Zea sp.*), grochu (*Pisum sp.*) i bawełny (*Gossypium sp.*), które niestety zamierały [17, 10]. Ale już w 1934 roku P. R. White otrzymał długotrwały wzrost korzenia pomidora (*Solanum lycopersicum*) na pożywce mineralnej i wyciągu z drożdży [24], a w 1939 roku uzyskał nieograniczony wzrost tkanki roślinnej pobranej z guzowatych narośli występujących na łądygach mieszańca tytoniu uzyskanego z krzyżowania między gatunkami *Nicotiana glauca* i *N. langsdorffii* [25, 26]. I nareszcie nadszedł prawdziwy sukces – w 1946 roku E. A. Ball odtworzył kompletną roślinę tytoniu z wierzchołka wzrostu pędu [1], a w 1965 roku V. Vasil i A. C. Hildebrandt zregenerowali roślinę tytoniu z pojedynczej komórki, dostarczając tym samym dowodu na jej totipotencjalność [22, 23]. Dwa lata później J. P. Bourgin i J. P. Nitsch zregenerowali roślinę tytoniu z ziaren pyłku [3]. W kolejnych latach następował dalszy rozwój technik roślinnych kultur *in vitro* dzięki opracowaniu skutecznych przepisów na pożywki hodowlane. W Polsce doświadczenia nad roślinnymi kulturami *in vitro* zapoczątkował w latach 1948–52 profesor Jerzy Czosnowski pracujący na Uniwersytecie im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. W swoich badaniach skupił się nad fizjologią różnych typów tkanek hodowanych *in vitro*. Zajmował się także hodowlą izolowanych zarodków. Wyniki eksperymentów nad hodowlą komórek i tkanek roślinnych *in vitro* uzyskiwane przez wielu badaczy na przestrzeni lat doskonale współbrzmia z łacińską sentencją „*per aspera ad astra*”, czyli przez trudności do gwiazd.

Komórka może wszystko, ale...

Śledząc historię rozwoju roślinnych kultur *in vitro* nasuwa się pytanie o przyczyny tak wielu początkowych niepowodzeń związanych z utrzymaniem tkanek roślinnych przy życiu oraz uzyskaniem podziałów i wzrostu komórek w warunkach kultur jałowych. Odpowiedź, jaka się tutaj nasuwa, jest dość oczywista. Komórki roślinne mają zróżnicowane wymagania odnośnie warunków zewnętrznych, w jakich mogą zregenerować w kompletną roślinę. Obecnie wiadomo już, że przyczyną niepowodzeń Haberlandta był wybór zbyt zróżnicowanych i wyspecjalizowanych fizjologicznie komórek oraz niechętnie regenerujących *in vitro* gatunków należących do roślin jednoliściennych. Wyzwolenie zdolności morfogenetycznych komórki to największe „wąskie gardło” roślinnych kultur *in vitro*. Dzisiaj wiemy, że nie wszystkie

komórki jednakowo chętnie podejmują podziały oraz dalszy wzrost i rozwój w warunkach *in vitro*. Zdolność komórki do podziałów i ukierunkowanego wzrostu w odpowiedzi na warunki kultury *in vitro* nazywa się kompetencją rozwojową. Najbardziej kompetentne są komórki o niskim stopniu zróżnicowania i specjalizacji, z żywotnym jądrem komórkowym, nieuszkodzonymi błonami plazmatycznymi i cienkimi ścianami komórkowymi. Takie właśnie cechy posiadają komórki tkanki twórczej, czyli merystematycznej. Co więcej, komórki te zachowują zdolność do podziałów w kulturze *in vitro* oraz stabilność genetyczną. Ta cenna właściwość tkanki twórczej została wykorzystana w powszechnie dziś stosowanej technice biotechnologicznej regeneracji roślin nazywanej mikrorozmnażaniem albo mikropropagacją.



a)

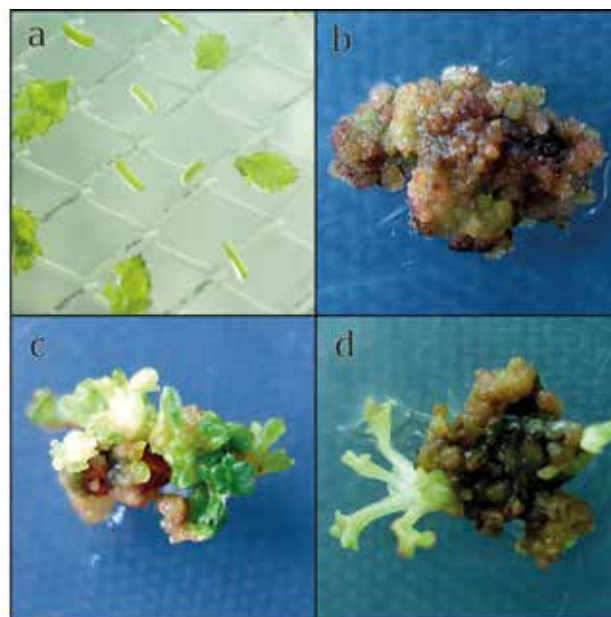


b)

Ryc. 2. (a, b). Mikrosadzonki truskawki (*Fragaria × ananassa* Duch.) w kulturze *in vitro*. Fot. Jadwiga Żebrowska, Zakład Genetyki i Hodowli Roślin Ogrodniczych, UP Lublin.

Technika ta jest obecnie wykorzystywana do produkcji sadzonek *in vitro*, stanowiąc korzystną alternatywę dla przemysłu szkółkarskiego (Ryc. 2). Nieprzydatne do prowadzenia w kulturach *in vitro* są cewki, włókna, komórki przyspawkowe, sklerenchyma czy włoski wydzielnicze. Regeneracja *in vitro* komórek kompetentnych w kompletną roślinę nazywana jest morfogenezą, czyli „kształtotworzeniem” (gr. *morphē* ‚kształt’, ‚postać’; *gēnesis* ‚pochodzenie’).

Proces rozwojowy zachodzący w wyniku naturalnego programu genetycznego komórki poprzez pobudzenie do rozwoju struktur już istniejących i bezpośrednio formowanie na eksplantacie (czyli komórce, tkance lub fragmencie rośliny inicjującym kulturę) poszczególnych organów roślinnych nazywany jest morfogenezą bezpośrednią. W ten właśnie sposób regenerują komórki merystematyczne. Natomiast komórki wyspecjalizowane fizjologicznie regenerują na drodze morfogenezy pośredniej poprzez tkankę kalusową. Komórki takie są stymulowane przez zawarte w pożywce regulatory wzrostu do podejmowania na nowo podziałów komórkowych, czyli ulegają odróżnicowaniu (dedyferencjacji). W wyniku tych podziałów tworzy się tkanka kalusowa. Jest to tkanka niejednorodna genetycznie, co oznacza, że mogą występować w niej komórki o zmienionej liczbie i strukturze chromosomów. Przyczyną tej niestabilności genetycznej są zachodzące jednocześnie w czasie tworzenia kalusa procesy takie jak różnicowanie, odróżnicowanie i powtórne różnicowanie komórek. Częstość zmian genetycznych w komórkach kalusa jest tym wyższa, im pożywka jest bogatsza w regulatory wzrostu, kultura starsza, a czas między przeniesieniem kultury na świeżą pożywkę krótszy. Początkowo kalus składa się z nieodróżnicowanych komórek miękkiszowych o różnym kształcie i wielkości. Później powstają w nim również nieregularne formacje tkanek przewodzących i centra merystematyczne,



Ryc. 3. Organogeneza pośrednia *in vitro* truskawki (*Fragaria × ananassa* Duch.) z fragmentów liścia: a) fragmenty blaszki i ogonka liściowego na pożywce MS suplementowanej regulatorami wzrostu; b) grudkowaty kalus; c) początek organogenezy; d) mikropęd truskawki zregenerowany z kalusa. Fot. Jadwiga Żebrowska, Zakład Genetyki i Hodowli Roślin Ogrodniczych, UP Lublin.

w których mogą powstawać *de novo* korzenie przybyszowe (organogeneza korzeniowa – ryzogeneza), pędy (organogeneza pędowa – kaulogeneza), liście oraz przybyszowe zarodki somatyczne. Kalus na pożywkach stałych rośnie wolniej niż na płynnych [13]. Etapy morfogenezy pośredniej przedstawia Ryc. 3. Ten z pozoru prosty proces morfogenezy *in vitro* jest bardzo wymagający. Jego efektywność zależy nie tylko od składu pożywki stymulującej procesy odróżnicowania komórek eksplantatu, ale także w dużym stopniu od genotypu rośliny. Najchętniej regenerują w kulturze *in vitro* zielne rośliny dwuliścienne i dlatego to one jako pierwsze zostały zregenerowane (przykładem jest tytoń). Trudniej jest zregenerować zielne rośliny jednoliścienne, a najtrudniej rośliny zdrewniałe [13, 28].

Jak wyzwolić potencjał morfogenetyczny komórki? Co lubi komórka?

Haberlandt i inni badacze mieli nie lada problem z wyzwoleniem pełnej totipotencjalności komórki roślinnej w warunkach kultury *in vitro*. Niewątpliwie trudności te wynikały ze słabej jeszcze wtedy znajomości czynników stymulujących wzrost i podziały komórki. Brakowało przełomowego odkrycia, które przyspieszyłoby te badania. Ale na szczęście i ten problem został rozwiązany, kiedy pod koniec lat 20. XX wieku holenderski biolog F. Went i ukraiński uczony N. G. Chołodny [30] udowodnili niezależnie od siebie istnienie auksyn – jednej z grup regulatorów wzrostu roślin. Odkrycie to znacznie zwiększyło tempo badań nad składem pożywek stosowanych w hodowli *in vitro*. W roku 1943 P. R. White opracował skład swojej pożywki opierając się na pożywce opracowanej do hodowli glonów z dodatkiem mikroelementów i witamin, takich jak pirydoksyna (witamina B₆), tiamina (witamina B₁) czy kwas nikotynowy (niacyna, witamina B₃ lub PP) [27]. W roku 1962 T. Murashige i F. K. Skoog bazując na pożywce White'a przygotowali pożywkę do hodowli komórek mięksiszu tytoniu odmiany Wisconsin 38, która odpowiadała składowi ekstraktu z liści tej rośliny [14]. Do dzisiaj pożywka według Murashige i Skooga z niezbędnymi modyfikacjami jest najczęściej stosowana w roślinnych kulturach *in vitro* i opatrzona powszechnie przyjętym przez biotechnologów roślin skróttem MS. W 1965 roku E. M. Linsmaier i F. Skoog, a potem w 1968 roku Duńczyk O. L. Gamborg i inni opracowali pożywki LS i B5 (odpowiednio) o wszechstronnym zastosowaniu. Są one jednak mniej popularne od pożywki MS [11, 5]. W roku 1969 J. P. Nitsch i C. Nitsch przedstawili skład pożywki N6 do kultury pylników

[16], w 1974 roku K. N. Kao i inni opracowali skład pożywki K3 do kultury protoplastów [9], a w roku 1981 G. Lloyd i B. H. McCown podali skład pożywki WPM (ang. *Woody Plant Medium*) do kultury roślin drzewiastych [12]. Te liczne opracowania składów pożywek wyraźnie wskazują, jak ważne jest w ukierunkowaniu rozwoju komórki *in vitro* odpowiednio dobrane podłoże. Czym więc jest pożywka i jaką pełni rolę? Uogólniając, pożywka dla większości roślinnych kultur *in vitro* jest to wodny roztwór zawierający makroelementy (azot, fosfor, potas, wapń, magnez, siarka) i mikroelementy (mangan, żelazo, kobalt, molibden, miedź, bor), najczęściej w postaci łatwo rozpuszczalnych soli oraz związki organiczne: witaminy (B₁, B₆, PP); aminokwasy, np. glicyna; źródło węgla organicznego (sacharoza, rzadziej glukoza czy fruktoza); roślinne regulatory wzrostu. Pożywki mogą być płynne lub zestalone (najczęściej agarem). Ich podstawową funkcją jest utrzymanie hodowli *in vitro* przy życiu poprzez dostarczanie komórkom składników do wzrostu i rozwoju oraz pochłanianie i neutralizowanie substancji szkodliwych. Modyfikacje składu pożywek są podyktowane wymaganiami komórek, ale nie tylko. Nie mniej ważny jest cel, jaki chcemy osiągnąć prowadząc określoną kulturę *in vitro*. Wymienione już wcześniej auksyny regulują procesy morfogenezy roślin *in vitro*, indukują wzrost kalusa i tworzenie korzeni przybyszowych. Ponadto stymulują komórki do tworzenia zarodków z komórek somatycznych. Antagonistycznie do auksyn działają cytokininy, które stymulują proces tworzenia pędów przybyszowych, hamując wzrost korzeni. Pobudzają także komórki wyspecjalizowane do odróżnicowania. Kolejna grupa regulatorów wzrostu to gibereliny, które powodują wydłużanie pędów w kulturze *in vitro*. W miarę rozwoju wiedzy na temat regulacji procesów życiowych komórki, kierowanie jej wzrostem i rozwojem w kulturze *in vitro* stawało się coraz bardziej efektywne i dzisiaj określane jest inżynierią komórkową.

Jak wykorzystywane są zdolności regeneracyjne komórki?

O znaczeniu roślinnych kultur *in vitro* świadczą ich liczne zastosowania w różnych dziedzinach życia. I to nie tylko w rolnictwie czy ogrodnictwie, ale także w farmacji, medycynie, kosmetologii czy przemyśle chemicznym. Kultury *in vitro* wspierają także szybko rozwijającą się subdyscyplinę biotechnologii, jaką jest inżynieria genetyczna. Metody inżynierii genetycznej wykorzystują kultury *in vitro* do regeneracji roślin modyfikowanych genetycznie. Popularność

biotechnologicznych metod rozmnażania roślin, takich jak wspomniana wcześniej mikropropagacja czy rozmnażanie za pomocą „sztucznych nasion”, stale rośnie. Obie techniki charakteryzują się wielokrotnie wyższym potencjałem rozmnażania w stosunku do metody tradycyjnego rozmnażania wegetatywnego. Dla przykładu – z jednej rośliny truskawki można uzyskać w sezonie wegetacyjnym kilkanaście sadzonek. Natomiast rozmnażając ją w kulturze *in vitro* liczba uzyskanych w ten sposób sadzonek jest praktycznie nieograniczona (Ryc. 2). Czas oczekiwania na ukorzonioną i zaaklimatyzowaną do warunków środowiska sadzonkę *in vitro* wynosi średnio 10–12 tygodni, a ich produkcja jest całkowicie niezależna od warunków zewnętrznych i może być prowadzona przez cały rok. Kolejnym przykładem jest lilia złotocista (*Lilium auratum*), która może wytworzyć nawet 400 000 mikrocebulek w ciągu zaledwie 75 dni trwania kultury. Skuteczność tej metody sprawiła, że mikrorozmnażanie stało się w chwili obecnej najpowszechniej stosowaną techniką agrobiotechnologii. Sadzonki otrzymane tą metodą są wolne od patogenów (w tym wirusów) i szkodników oraz przewyższają sadzonki konwencjonalne pod względem wigoru, a także odporności na stres środowiskowy. Dodając do tego jeszcze łatwy i bezpieczny transport oraz możliwość utrzymywania roślin przez praktycznie nieograniczony czas w kulturze *in vitro*, widzimy wyraźnie zalety tej metody. Obecnie w ten właśnie sposób rozmnażanych jest ponad 2000 gatunków.

Dogodną formą klonalnego rozmnażania roślin są „sztuczne nasiona”. Proces biotechnologiczny, który prowadzi do ich uzyskania, obejmuje w pierwszym etapie, nazywanym embriogenezą somatyczną, otrzymanie zarodków somatycznych z komórek wegetatywnych. Następnie zarodki są odpowiednio zabezpieczane specjalnymi osłonkami ochronnymi, tworząc w ten sposób formę „nasion”. Komórki wegetatywne można pobudzić do rozwoju zarodka w kulturze *in vitro* za pomocą pożywki o odpowiednim składzie. Stymuluje ona powstawanie drobnych dwubiegunowych struktur morfologicznie przypominających roślinne zarodki z uformowanymi zawiązkami pędu i korzenia. Pod względem genetycznym zarodki somatyczne są wiernymi kopiami (klonami) roślin, z których powstały. „Sztuczne nasiona” nie mają materiałów zapasowych, dlatego przed wysianiem poddawane są procesowi regeneracji i hodowli na pożywkach celem zapoczątkowania kiełkowania oraz konwersji, czyli rozwoju korzonka zarodkowego i merystemu pędu.

Obecne techniki biotechnologii zapewniają produkcję „sztucznych nasion” wielu gatunków roślin na

skalę komercyjną. W ten sposób propagowane są m. in. trudne do rozmnożenia gatunki ozdobnych drzew iglastych, takich jak: *Pseudotsuga menziesii* – dagleżja zielona, *Pinus taeda* – sosna taeda, *Picea abies* – świerk pospolity, a o wydajności tej metody świadczy choćby przykład fiołka alpejskiego (*Cyclamen persicum*), który w ciągu 10 tygodni kultury w jednym litrze pożywki płynnej może wytworzyć 40 000 cebulek. W warunkach konwencjonalnego rozmnażania wegetatywnego pojedyncza roślina cyklamenu wytwarza zaledwie kilkanaście cebulek w sezonie wegetacyjnym.

Jeszcze wydajniej proces embriogenezy somatycznej można przeprowadzać w urządzeniach zwanych bioreaktorami, gdzie uzyskany wcześniej kalus embriogeny rozdabniany jest na pojedyncze komórki, które mogą regenerować w zarodki somatyczne. W takich przemysłowych warunkach hodowli liczba uzyskiwanych zarodków jest olbrzymia.

Należy wspomnieć o tym, że opisane wyżej biotechnologiczne metody klonalnego rozmnażania z komórek wegetatywnych to technologie wykorzystywane również w ochronie zasobów genowych roślin do tworzenia banków genów *in vitro* gatunków ginących i zagrożonych wyginięciem. Rozmnażanie roślin w kulturze *in vitro*, oprócz niewątpliwych zalet, obarczone jest ryzykiem wystąpienia w regenerujących roślinach zmian genetycznych określanych jako zmienność somaklonalna. Stres, na który są narażone regenerujące komórki, może wywołać w nich zaburzenia w liczbie i strukturze chromosomów. Czynnikiem zmniejszającym to ryzyko są między innymi: krótki czas prowadzenia kultury (maksymalnie 2–3 cykle namnożeń), stosowanie pożywek o zbalansowanym składzie (dotyczy to zwłaszcza regulatorów wzrostu), zapewnienie odpowiednich warunków świetlnych, temperaturowych i wilgotnościowych w czasie prowadzenia kultury.

Prowadzenie kultur *in vitro* w bioreaktorach służy także produkcji metabolitów wtórnych, w tym różnych związków biologicznie aktywnych wykorzystywanych przez przemysł farmaceutyczny do produkcji leków. Dowodem na to są liczne przykłady takiego zastosowania bioreaktorów. Biosynteza metabolitów wtórnych znanego ze swych właściwości leczniczych gatunku *Echinacea purpurea* (jeżówka purpurowa) przeprowadzana w bioreaktorach zwiększa wydajność produkcji kwasu chlorogenowego, kawowego czy cykoriowego ponad czterokrotnie w stosunku do procesu wytwarzania tych fitozwiązków w roślinach rosnących w gruncie. Hodowla zawieszinowa komórek cynowodu japońskiego (*Coptis japonica*) prowadzona na pożywce LS daje w bioreaktorach

30% wzrost biosyntezy berberyny. Produkcja paklitakselu (lek przeciwnowotworowy) uzyskiwanego z kory i liści gatunków z rodziny *Taxaceae* (cisowate), którego zawartość w roślinie jest niska (0,05%), w bioreaktorach osiąga nawet kilkaset kilogramów na rok. Wydajność biosyntezy katarantyny wyraźnie zwiększa się w hodowli zawiesiny komórkowej *Catharanthus roseus* (barwinek różowy), gdzie w ciągu tygodnia można uzyskać 230 mg tego związku z litra pożywki. W sposób istotny zwiększana jest także biosynteza takich fitozwiązków jak: ajmalicina i serpentyna z *Catharanthus roseus*, kwas rozmarynowy z *Salvia officinalis* (szałwia lekarska), jatroryzyna z *Berberis wilsoniae* (berberys Wilsona), diosgenina z *Dioscorea deltoidea* (pochrzyn) czy szikonina z *Lithospermum erythrorhizon* (nawrot). Szikonina była pierwszym wytwarzanym na skalę komercyjną metabolitem wtórnym wykorzystywanym w przemyśle kosmetycznym.

Biotechnolodzy opracowali również metodę, dzięki której można przełamać naturalne genetyczne bariery krzyżowania roślin, które uniemożliwiają otrzymanie mieszańców generatywnych. Ta metoda to hybrydyzacja somatyczna, polegająca na łączeniu, czyli fuzji, protoplastów (tj. komórek pozbawionych ściany komórkowej) dwóch różnych gatunków roślin. Tak uzyskany mieszaniec somatyczny różni się od mieszańca generatywnego. Produkt fuzji protoplastów – heterokariocyt, po zregenerowaniu w kulturze *in vitro* w kompletną roślinę będzie zawierał pełne lub prawie pełne składy genetyczne pochodzące od swoich „rodziców”, czyli protoplastów uzyskanych od gatunków wyjściowych. Takiego składu genetycznego nie uzyskamy w przypadku rozmnażania

generatywnego, ponieważ tutaj mieszaniec otrzymuje zawsze tylko połowę genów od każdego rodzica. Dotychczas otrzymano wiele mieszańców międzygatunkowych: w rodzaju *Solanum* (psianka) [15, 21], *Brassica* (kapusta) [18], *Nicotiana* (tytoń) [4], *Datura* (bieluń) [19] oraz mieszańce międzyrodzajowe, jak mieszaniec pomidora z ziemniakiem (*Solanum lycopersicum* + *Solanum tuberosum*) [20], pomarańczy chińskiej z rośliną z rodzaju *Severinia* (*Citrus sinensis* + *Severinia disticha*) [6] czy petunii z tytoniem (*Petunia hybrida* + *Nicotiana plumbaginifolia*) [8], wszystkie otrzymane w latach 80. i 90. XX wieku. Znak „+” wskazuje, że mamy do czynienia z mieszańcem somatycznym.

Kolejną korzyścią wynikającą z zastosowania roślinnych kultur tkankowych *in vitro* jest rozwój niekonwencjonalnych metod hodowli roślin. Nie ulega wątpliwości, że prowadzenie selekcji w ściśle kontrolowanych warunkach laboratoryjnych ułatwia uzyskanie wiarygodnego wyniku. Ponadto hodowla może być prowadzona niezależnie od warunków pogodowych, a liczny testowany materiał roślinny mieści się na stosunkowo niewielkiej powierzchni.

Podane powyżej przykłady to tylko niektóre z wielu zastosowań roślinnych kultur *in vitro*. Metody te wykorzystywane są także w naukach podstawowych, takich jak genetyka czy fizjologia. Wiedza zdobyta dzięki badaniom nad procesami życiowymi komórki zachodzącymi „w szkle” stanowi solidną podstawę dla przyszłych eksperymentów w zakresie nauk stosowanych czy biotechnologii roślin, torując jednocześnie drogę do dalszych postępów naukowych w wielu dziedzinach naszego życia.

Bibliografia:

1. Ball E. (1946) Development in sterile culture of stem tips and subjacent regions of *Trapaecolum majus* L. and of *Lupinus albus* L. American Journal of Botany, 33: 301-318.
2. Baturó W. (2011) Najważniejsze teorie biologii. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa. ISBN 978-83-01-16448-5, s. 256.
3. Bourgin J. P., Nitsch J. P. (1967) Obtention de *Nicotiana* Haploides à Partir d'étamines Cultivées in Vitro. (Production of Haploid *Nicotiana* from Excised Stamen). Annales de Physiologie Vegetale, Vol. 9: 377-382.
4. Famelaer I., Gleba Y. Y., Sidorov V. A. i wsp. (1989) Intrageneric assymetric hybrids between *Nicotiana plumbaginifolia* and *Nicotiana sylvestris* obtained by „gamma-fusion”. Plant Science, 61: 105-117.
5. Gamborg, O. L., Miller, R. A., Ojima, K. (1968) Nutrient Requirements of Suspension Cultures of Soybean Root Cells. Experimental Cell Research, 50: 151-158. [http://dx.doi.org/10.1016/0014-4827\(68\)90403-5](http://dx.doi.org/10.1016/0014-4827(68)90403-5)
6. Grosser J. W., Gmitter F. G. Jr., Chandler J. L. (1988) Intergeneric somatic hybrids plants from sexually incompatible woody species: *Citrus sinensis* and *Severinia disticha*. Theoretical and Applied Genetics, 75: 397-401.
7. Haberlandt G. (1902) Culturversuche mit isolierten Pflanzenzellen. Sitzungsberichte der Kaiserlichen Akademie der Wissenschaften. Mathematisch-Naturwissenschaftliche Classe, Wien 111: 69–92.
8. Hinnisdaels S., Bariller L., Mouras A. i wsp. (1991) Highly assymmetric intergeneric nuclear hybrids

- between *Nicotiana* and *Petunia*: Evidence for recombinogenic and translocation events in somatic hybrid plants after „gamma”- fusion. *Theoretical and Applied Genetics*, 82: 609-614.
9. Kao K. N., Constabel F., Michayluk M. R. i wsp. (1974) Plant protoplast fusion and growth of intergeneric hybrid cells. *Planta* (Berlin), 120: 215-227.
 10. Kotte W. (1922) Kulturversuch isolierten Wurzelespitzen. *Beitrag Allgemeine Botanische Zeitschrift*. 2: 413–434.
 11. Linsmaier E. M., Skoog F. (1965) Organic Growth Factor Requirements of Tobacco Tissue Cultures. *Physiologia Plantarum*, 18: 100-127. <https://doi.org/10.1111/j.13993054.1965.tb06874.x>
 12. Lloyd G., McCown B. H. (1981) Woody Plant Medium (WPM) — A Mineral Nutrient Formulation for Microculture of Woody Plant Species. *Hort Science*, 16: 453.
 13. Malepszy S. (red.) (2001) *Biotechnologia roślin*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, ISBN 83-01-13566-2, s. 607.
 14. Murashige T., Skoog F. (1962) A revised medium for rapid growth and bioassays with tobacco tissue cultures. *Physiologia Plantarum*, 15: 473-497.
 15. Preszner J., Feher A., Veisz O. i wsp. (1992) Characterization of morphological variation and cold resistance in interspecific somatic hybrids between potato (*Solanum tuberosum* L.) and *S. brevidens* Phil. *Euphytica*, 57: 37-49.
 16. Nitsch J. P., Nitsch C. (1969) Haploid Plants from Pollen Grains. *Science*, 163: 85-87. <http://dx.doi.org/10.1126/science.163.3862.85>
 17. Robbins W. J. (1922) Cultivation of excised root tips and stem tips under sterile conditions. *Botanical Gazette*, 73: 376–390.
 18. Rosen B., Hallden C., Heneen W. K. (1988) Diploid *Brassica napus* somatic hybrids: Characterization of nuclear and organellar DNA. *Theoretical and Applied Genetics*, 76: 197-203.
 19. Schieder O. (1978) Somatic hybrids of *Datura innoxia* Mill. + *Datura discolor* Bernh. and *Datura innoxia* Mill. + *Datura stramonium* L. var. *tatula* L. I. Selection and characterization. *Molecular and General Genetics*, 162: 113-119.
 20. Shoenmakers H. C. H., Wolters A. M. A., Nobel E. M. i wsp. (1993) Allotriploid somatic hybrids of diploid tomato (*Lycopersicon esculentum* Mill.) and monoploid potato (*Solanum tuberosum* L.). *Theoretical and Applied Genetics*, 87: 328-336.
 21. Sihachakr D., Haicour R., Chaout M. H. i wsp. (1989) Somatic hybrids plants produced by electrofusion between *Solanum melongena* L. and *Solanum torvum* Sw. *Theoretical and Applied Genetics*, 77: 1-6.
 22. Vasil V., Hildebrandt A. C. (1965a) Growth and tissue formation from single, isolated tobacco cells in microculture. *Science* 147: 1454–1455.
 23. Vasil V., Hildebrandt A. C. (1965b). Differentiation of tobacco plants from single, isolated cells in microcultures. *Science* 150: 889–892.
 24. White P. R. (1934) Potentially unlimited growth of excised tomato root tips in a liquid medium. *Plant Physiology*, 9: 585–600.
 25. White P. R. (1939a) Potentially unlimited growth of excised plant callus in an artificial nutrient. *American Journal of Botany*, 26: 59–64.
 26. White P. R. (1939b) Controlled differentiation in a plant tissue culture. *Bulletin of the Torrey Botanical Club*, 66: 507–513.
 27. White P. R. (1943) *A Handbook of Plant Tissue Culture*, Jaques catell, Lancaster. *Plant Physiology*, 9: 585-600. <https://doi.org/10.1104/pp.9.3.585>
 28. Zenkteler M. (red.) (1984) *Hodowla komórek i tkanek roślinnych*. Państwowe Wydawnictwo Naukowe, Warszawa 1984, Wydanie pierwsze, ISBN 83-01-04944-8, s. 480.

Źródła internetowe:

29. https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/9/9f/Gottlieb_Haberlandt.jpg
30. <https://pl.wikipedia.org/wiki/Auksyn>

ROZBÓJNIK PRZY KARMNIKU

Tegoroczna zima bardziej przypominała szary i mglisty listopad. Wprawdzie ze śniegiem i lekkim mrozem zawitała do naszego kraju, ale na krótko. Tylko ptaki przyzwyczajone zimą do dokarmiania zaglądały do karmników, bo tutaj mogły się najeść do syta. Wróble, sikory, dzięcioły i rudziki, zajęte zajadaniem, nie zawsze zauważą zagrożenie, które może czaić się na pobliskim drzewie...



Ryc. 1. Czatujący samiec krogulca zwyczajnego. Fot. A. Olszowski.

Tym zagrożeniem jest krogulec zwyczajny (*Accipiter nisus*), drapieżny ptak szponiasty z rodziny jastrzębiowatych, zwany też jastrzębiem wróblarzem w kontraście do jastrzębia gołębiarza. W Polsce to nieliczny ptak lęgowy, występujący u nas cały rok. U tego gatunku występuje dymorfizm płciowy. Samica jest większa od samca. Długość jej ciała wynosi ok. 35–39 cm, rozpiętość skrzydeł ok. 74–79 cm. Długość ciała samca wynosi ok. 30–33 cm, rozpiętość skrzydeł ok. 60–63 cm. Samiec ma jednolicie stalowoszary wierzch, rdzawe policzki, boki ciała, pomarańczową tęczę oraz rdzawo prążkowany brzuch (Ryc.1). Wierzch ciała samicy jest stalowoszary, brzuch gęsto, szaro prążkowany. Tęczę jest pomarańczowa (Ryc.2). Na prosto ściętym ogonie u obydwu płci widać cztery ciemne, poprzeczne pasy.

zakłada zbudowane z patyków gniazdo i wyściela świeżymi gałązkami. Wyprowadza jeden lęg w roku. Krogulec jest wyspecjalizowanym łowcą małych ptaków. Najczęściej chwyta drozdy, sikory, dzięcioły, zięby i rudziki. Na terenach otwartych poluje na szpaki, pliszki, skowronki i trznadle. Tak jak jastrząb gołębiarz, uderza z wielką mocą i szybkością. Potrafi powalić ptaka swojej wielkości, bo dysponuje także znakomitą refleksą. Ptak jest mistrzem manewrowania w czasie lotu. Jest w stanie złożyć skrzydła i bez zwalniania przelecieć między ciasno rosnącymi drzewami czy zaroślami, sprawnie je omijając.

W zimie zobaczymy go nie tylko na wsiach, ale też na peryferiach miast, w miejskich parkach, a nawet w ogrodach, wśród miejskich zabudowań ludzi. Karmniki, w których zimą stołują się wróble, sikory,



Ryc. 2. Samica krogulca na czatach. Fot. A. Olszowski.

Żółte nogi zakończone są długimi szponami. Samica wyglądem przypomina jastrzębia gołębiarza, choć jest od niego mniejsza. Ptak odzywa się bardzo rzadko, przeważnie w pobliżu miejsca gniazdowania, gdy jest zaniepokojony. Krogulec jest bowiem ptakiem terytorialnym. Wykrzykuje wtedy „kee-kee-kee-kee”. Zimą nie wydaje głosu. Na drzewach szpilkowych (świerk, modrzew lub jodła) w pobliżu pnia

dzięcioły i rudziki, są dla krogulca jak restauracje. Jego przysmakiem są wróble i sikory. Odkąd karmniki stały się popularne, zaczęła rosnąć liczba krogulców blisko ludzkich siedzib, bo właśnie tu mogą znaleźć takie jadalnie. Ptak zaszywa się w zaroślach lub czatuje na drzewie. Krogulec to prawdziwy rozbójnik.

Nawet siedząc na drzewie, potrafi błyskawicznie



Ryc. 3. Krogulec szponami schwycił owada. Fot. A. Olszowski.

złapać długimi szponami jednej nogi przelatującego obok owada (Ryc.3). Ptak jest postrachem małych ptaków. W polowaniu na nie stosuje dwie strategie. Albo płoszy ptaki swoją obecnością albo uderza nagle, zniemacka w ptaki przy karmniku. W jednym i w drugim przypadku zaatakowane ptaki rozpierschają się, zachowują chaotycznie i często wpadają na okienne szyby. Ogluszone lub martwe stają się łatwym łupem krogulca. W czasie polowania na otwartej przestrzeni ptak goni pojedynczą ofiarę, chwytając ją w powietrzu albo na ziemi, przesywając ostrymi szponami. Krogulec zwyczajny jest jedynym ptakiem z rzędu szponiastych, który regularnie poluje na ptaki stołujące się w karmnikach. Sam także pada ofiarą większych od siebie drapieżników. Ten piękny roz-

bójnik jest objęty ścisłą ochroną.

Bibliografia:

1. Stichmann W., Kretzschmar E. (2006) Spotkania z przyrodą-Zwierzęta. Multico.Warszawa.

Źródła internetowe:

2. <https://jestemnaptak.pl/atlas-ptakow/krogulec/>

*Maria Olszowska, Mrągowo
e-mail: marjolsz@interia.pl*

**CO PRZED WIEKIEM WIEDZIELIŚMY
O NARKOTYKACH I HALUCYNOGENACH**
*Fragmenty z Wszechświatów sprzed 141, 136, 80,
69 i 67 lat*

Wszechświat 1884, tom III, nr 31, str. 484-485

O wpływie morfiny na organizm ludzki
*Z odczytu p. B. Balla
streścił T. W.*

Pomiędzy różnymi rodzajami obłąkania, pochodzącymi z zatrucia, które grają tak ważną rolę w psychiatrii, jest jeden, zasługujący na szczególniejszą uwagę, tak z powodu wielkiej doniosłości naukowej, jak i szybkiego rozszerzania się na zachodzie w przeciągu ostatnich lat kilku. Mówimy tu o morfinomanii.

Chorobę tę stworzył, rzec można, lekarz Wood, przyzwyczajając chorych swoich do zaskórnego wstrzykiwania morfiny. Rzeczywiście metoda ta prędko się przyjęła; ale oddając wielkie usługi w uśmierzeniu dolegliwości fizycznych i moralnych, spowodowała chorobę dawniej nieznaną. Choroba ta objawia się przez uczucie niepowstrzymanej potrzeby zażycia morfiny.

Jak już nadmieniliśmy, morfina uspakaja nie tylko dolegliwości fizyczne, ale i cierpienia moralne. Za jednym ukluciem igły wszelkie zmartwienia ulatują a ich miejsce zastępuje jakiś rokoszny spokój.

Morfina ma smak nieprzyjemny i przyjmowana wewnętrznie działa wprost na żołądek, skąd pochodzi brak apetytu, ciężkość w żołądku, nudności, a nawet wymioty. Z tych przyczyn morfinomani zażywają morfinę sposobem zaskórnego wstrzykiwania, tembardziej, że zażyta w ten sposób daleko prędzej zaczyna swoje działanie, nieszkodząc trawieniu i zostawiając zdolności umysłowe. Oprócz tego, chory uczuwa jakąś dziwną przyjemność, nakłuwając ciało swoje igłą. Chory, który zaczyna wstrzykiwać morfinę doznaje z początku po większej części przyjemnego uczucia, złe skutki nie zaraz się okazują. Okres ten może trwać parę tygodni, albo parę miesięcy, czasem nawet lat kilka. Ale raz zażywszy, chory nie może się obejść bez tej trucizny, tak że prędzej czy później musi ona źle oddziaływać na organizm.

O stanie normalnym morfinomanów można powiedzieć, że jest to sparaliżowanie woli i zupełne odretwienie, z którego otrząsnąć się nie są zdolni. Co się tyczy wewnętrznej strony człowieka, to pamięć i rozsądek nie zdają się być wcale osłabionymi. Morfina służy nawet czasem dla niektórych

pracowników, jako środek pobudzający działalność umysłową. Z drugiej strony zażywanie tej trucizny osłabia poczucie moralności, tak że morfinomani często popełniają różne przestępstwa, a nawet dopuszczają się czasem zbrodni. Inną wadą, którą jeszcze częściej widzimy u morfinomanów, jest kłamstwo. Są to bezczelni kłamcy, szczególnież w tych rzeczach, które tyczą się ich nałogu. Twierdzą np. że zupełnie zaprzestali wstrzykiwania morfiny, gdy czynią to jak i pierwój. Dla tego też lekarze nie powinni im nigdy wierzyć pod tym względem.

Obłąkanie, pochodzące od zatrucia morfiną objawia się najczęściej pod postacią halucynacyj wzrokowych. Obłądy innych zmysłów zdarzają się również często u wielu chorych, chory uczuwa np. smak nieprzyjemny w ustach i nieznośne zapachy. Do halucynacyj wzrokowych zaliczyć należy paniczny strach, któremu często podlegają morfinomani. Dręczy ich prawie zawsze jakaś niespokojność wewnętrzna. Czasem jednak obłąkanie przybiera zupełnie inny obrót: zamiast przygniecenia i smutku, chorzy wpadają w szal i wtedy mogą się dopuścić wszelkich zbrodni.

Zwróćmy teraz uwagę na inne wstrząśnienia mózgu, pochodzące z nadużycia morfiny. Są to głównie niezmiernie częste zawroty głowy i bezsenność. Morfina nie usypia wcale chorego, przeciwnie przymusza go ona przepędzać noce całe bezsennie, pobudzając organy myślenia. W dzień chory jest sennym i zasypia jak tylko usiądzie na czas dłuższy. Jednakże nie trwa to długo, tak że nie zaznaje on nigdy takiego spoczynku, jak w stanie normalnym.

Czułość dotykowa bywa zwykle osłabiona i tą właśnie nieczułością nerwów można sobie objaśnić, dla czego morfinomani doznają raczej przyjemności niż bólu, nakłuwając ciało swoje igłą. Chorzy cierpią niekiedy na newralgię i hiperestezję, ale dolegliwości te bywają najczęściej spowodowane powstrzymywaniem się od morfiny.

Pomiędzy najbardziej zadziwiającymi skutkami zaskórnego wstrzykiwania morfiny wymienić wypada przywrócenie czułości skóry u osób, które tej czułości są pozbawione. Jako przykład można przytoczyć pewną młodą histeryczkę, która straciła czułość nie tylko na skórze ale i na błonach śluzowych; gdy zaczęto używać morfiny, czułość normalna powoli wróciła.

Oprócz tego morfina sprowadza jeszcze i inne złe skutki, a najbardziej szkodliwą jest dla wzroku. Morfinomani podlegają często chorobom oczu, jak np. czarna katarakta, które są właściwe ludziom używającym zbyt wiele tytoniu.

Osobliwszy wpływ wywiera morfina na organy trawienia. Wstrzykiwana za skórę nie tylko, że nie szkodzi trawieniu, ale przeciwnie powiększa apetyt i sprowadza nawet czasem wilczy głód. Zażywana zaś wewnątrznie styka się bezpośrednio z błoną śluzową żołądka i jak już było powiedziane, sprowadza nudności i nawet wymioty. Następuje wtedy zupełny brak apetytu, tak że odżywianie staje się prawie niemożliwym. U niektórych osób już samo zaskórne wstrzykiwanie morfiny wywołuje nudności i wymioty, takie osoby nie bywają nigdy morfinomanami, gdyż przyrodzony wstręt powstrzymuje ich od tego nałogu.

Ale najszkodliwszym jest niewątpliwie wpływ morfiny na oddychanie i krążenie krwi. Puls uderza nieregularnie, bicie serca jest osłabione, – oddech utrudniony, głos ochrypliwy. Jednakże wszystkie te objawy zdarzają się częściej przy powstrzymywaniu się od morfiny. W niektórych razach trapi chorych febra, której paroksyzmy następują po sobie w równych odstępach czasu.

Morfina sprawia to, że człowiek starzeje się dziwnie prędko, pod wpływem tej trucizny oczy tracą swój blask zwykły, twarz staje się maską nieruchomą bez żadnego wyrazu, skóra żółknie i nabiera koloru ziemistego, nareszcie pojawiają się zmarszczki przedwczesne. Zaskórne wstrzykiwanie morfiny powoduje również osobliwsze stwardnienie skóry, tak że ostrze igły zaledwie przez nią przejść jest w stanie. Skóra taka stwardniała, czerwona i nabrzmiąta, zachowuje ślady codziennych nakłuć, któremi jest upstrzona. Ale nim do tego dojdzie, skóra morfinomanów pokrywa się stwardniałymi pryszczkami i wrzodami.

Morfinomani, powiększając ciągle dozy zażywanej trucizny, mogą dojść do zupełnego zatrucia. Czasem kończą nagłą śmiercią. Najczęściej chory wpada stopniowo w osłabienie i umiera nakoniec z suchot albo z wycieńczenia, jeżeli przedtem jeszcze jaka peryjodycznie wracająca choroba, chociażby nawet lekka, nie zabierze go z tego świata.

Wielu bardzo morfinomanów próbują odzwyczaić się od tej trucizny, lub też oddają się sami w ręce lekarzy, bo jeżeli pijaństwo jest nieuleczalnym, morfinomania daje się uleczyć. Pierwszym warunkiem wyleczenia jest zupełne powstrzymanie się od morfiny, albo przynajmniej stopniowe zmniejszanie dozy zażywanej trucizny.

Wszechświat 1889, tom VIII, nr 10, str. 159

Dział Rozmaitości **Kokaina przeciw morfinie.**

Dla usunięcia zgubnych skutków morfinizmu proponowano nazwyczajając ludzi oddanych temu nałogowi do zastąpienia morfiny przez wstrzykiwania podskórne kokainy, w nadziei, że ta ostatnia substancja okaże się mniej szkodliwą. Według oświadczeń wszakże złożonych towarzystwu bijologicznemu w Paryżu przez pp. Magnan i Saury chorzy na zamianie tej nic nie zyskują, wywołany bowiem przez ten środek „kokainizm chroniczny” powoduje także objawy bardzo zgubne. Przedewszystkiem mianowicie występują halucynacje wrażliwości ogólnej – chorym wydaje się, jakby skóra ich zostawała w zetknięciu z obcymi ciałami, z robakami, mikrobami, kryształami, w dalszym ciągu następują halucynacje zmysłów – wzroku, słuchu, węchu. Niekiedy zachodzą ataki epileptyczne i kurcze. (Rév. Scient.).

Wszechświat 1899, tom VIII, nr 20, str. 322

Dział Kronika Naukowa, Chemija **Sztuczna kokaina.**

Od czasu jak młody lekarz niemiecki, dr Koller dokonał spostrzeżenia, że kokaina, alkaloid zawarty w krasnodrzewie pospolitym (*Erythroxylon coca*), działa znieczulająco na błony śluzowe, ciało to w znacznych ilościach stosowaniem bywa w medycynie. Lecz kokaina jest stosunkowo bardzo droga; z liści krasnodrzewu wydobywaną zostaje w ilości około 2% zaledwie. W ostatnich zaś latach wywóz liści z Peru i Boliwii został bardzo utrudniony. Wreszcie naturalną kokainę trudno otrzymać w stanie dostatecznie czystym; prawie zawsze bowiem najczęściej używany jej przetwórczy – chlorowodan kokainy – nie zostaje doskonale wykryształizowany, zawiera on przymieszkę pewnego żywocowego ciała, wpływającego ujemnie na działanie kokainy. Wobec tego wszystkiego doniosłe posiada znaczenie niedawno dokonana częściowa synteza kokainy przez prof. Liebermanna i dra Giesela. Za surowy materiał służy Liebermannowi inny obficie w liściach krasnodrzewu zawarty alkaloid, który dotąd bezużytecznie był marnowany. Spodziewać się należy, że wkrótce na tej drodze da się osiągnąć całkowite sztuczne otrzymywanie tak cennego leku jakim jest kokaina.

Wszehświat 1956, tom 57, nr 10, str. 268-270

Dział Drobiazgi przyrodnicze

***Methysticodendron amesianum* Schultes – nowa roślina lecznicza**

Dziewicze lasy Ameryki Południowej kryją niejedną jeszcze niespodziankę dla badacza przyrody. Niedawno rozeszła się wiadomość o odkryciu w górach południowej Kolumbii pięknie kwitnącego drzewa, którego liście posiadają bardzo silne właściwości narkotyczne. Odkrycia tego dokonał dr Richard Evans Schultes, pracownik muzeum botanicznego uniwersytetu w Harvard. Oto co pisze dr Schultes o swoim odkryciu (*London News Dec. 55*):



Ryc. 1. Kwiaty *Methysticodendron amesianum* wg rys. E. W. Smitha.

„Ukryta w górach południowej Kolumbii, leży urocza dolina Sibundoy. Stanowi ona dno dawno już wyschniętego jeziora górskiego. Położona na wysokości ok. 7000 stóp n.p.m., otoczona jest o wiele jeszcze wyższymi górami, porośniętymi wilgotnym lasem i monotonnymi, wiecznie zamglonymi torfowiskami. Mieszkańcy tego, mało znanego zakątka, w którym bierze swój początek jeden z głównych dopływów Amazonki, potężna rzeka Putumayo, należą do dwóch plemion indiańskich. Jedno z nich to tzw. Sibundojesowie lub Kamsasi; drugie



Ryc. 2. Chłopiec ze szczepu Kamsa, trzymający w ręku kwiat „drzewa odurzającego” — na ramionach ma charakterystyczny naszyjnik ze szklanych paciorków.



Ryc. 3. Część korony nowo odkrytego narkotycznego drzewa — *Methysticodendron amesianum*, w czasie kwitnienia.

– to Inganosie. Oba te plemiona, pomimo zetknięcia się z zachodnią cywilizacją, zachowały jeszcze bardzo dużo ciekawych zwyczajów. Zarówno

mężczyźni, jak i kobiety ubierają się w długie do kolan „cusma” oraz ciężkie wełniane „ruana”. Na szyi przedstawiciele obojga płci noszą niezliczoną wprost ilość sznurów szklanych kolorowych paciorków, zwanych „chaquira”.



Ryc. 4. Kwitnące drzewo *Methysticodendron amesianum* z bliska.

Większość plemion indiańskich zamieszkujących północną część Andów jest doskonale „narkotycznie” uświadomiona. Zarówno w swych obrzędach religijnych, weselnych czy terapeutycznych, jak również w codziennym życiu, używają oni całego szeregu nieraz bardzo dziwnych środków odurzających. Wśród nich największą rolę odgrywają narkotyki, preparowane z drzewiastych gatunków rodzaju *Datura* (bieluń) – pięknie kwitnących przedstawicieli rodziny psiankowatych. Narkotyki te w niewielkich już stosunkowo dawkach wywołują niebezpieczne stany euforyczne.

Indianie z doliny Sibundoy, podobnie jak i ich sąsiedzi, znają oczywiście narkotyczne właściwości tych drzew, określając je ogólnym mianem – „borrachera”. Wydaje się jednak, że posiadają oni specjalnie gruntowną znajomość narkotyków roślinnych. Wskazuje na to ostatnie odkrycie tzw. „drzewa oszalamiającego” nieznanego dotychczas botanikom, a spokrewnionego niewątpliwie

z drzewiastymi gatunkami rodzaju *Datura*. Drzewo to w narzeczach miejscowych posiada kilka nazw: *culebra borrachera*, *kinde borrachera*, *quinchora borrachera* lub wreszcie – *mitskway borrachera*. Nadałem mu botaniczną nazwę: *Methysticodendron amesianum*; „*Methysticodendron*” – z greckiego – „drzewo odurzające”; „*amesianum*” – na cześć jednego z najwybitniejszych amerykańskich botaników – prof. Oakesa Amesa z uniwersytetu w Harvard.

Miejscowi znachorzy indiańscy hodują tę roślinę w ogródkach przydomowych, a od czasu do czasu wędrują w okoliczne góry, celem zdobycia nowych okazów. Zdobyte przeze mnie nasiona tego drzewa wysiano już obecnie w londyńskim Kew Garden oraz w ogrodzie botanicznym uniwersytetu harwardzkiego.

Methysticodendron jest drzewem dochodzącym do wysokości 8 m, posiadającym dużą wartość ozdobną. Posiada ono długie, lancetowate, po brzegach wyraźnie karbowane, liście oraz obfitość wyjątkowo pięknych, białych kwiatów. Kwiaty te, podobnie jak u wszystkich drzewiastych gatunków *Datury*, mają kształt zwisających kielichów długości ok. 15–20 cm, pocięte są jednakże, w odróżnieniu od tamtych, na 5 delikatnych płatków. O zachodzie słońca wydają one nadzwyczaj wykwintny, delikatny zapach. Pod względem chemicznym roślina ta nie została jeszcze dokładnie zbadana. Wydaje się jednak, że czynnymi narkotycznie substancjami są tutaj alkaloidy z grupy tropanowych, podobnie jak i u większości drzewiastych gatunków z rodzaju *Datura*. Działanie tych alkaloidów u *Methysticodendron* jest nadzwyczaj silne. Miejscowi misjonarze opowiadali mi o wypadkach śmiertelnych wśród tubylczych znachorów, spowodowanych nadużyciem tego narkotyku.

Indiańscy znachorzy – czarodzieje, hodujący *culebra borrachera* przekazują z czasem te rośliny uczniom swoim jako własność dziedziczną wraz z całą wiedzą o ich stosowaniu. Praktyka takiego adepta wiedzy tajemnej jest długa i skomplikowana. Musi on przejść przez wiele stanów odurzeń, podczas których nauczyciel powierza mu swoje tajniki. Według przekonania tubylców, wiedzę tę może nowicjusz osiągnąć tylko wówczas, gdy pozostaje „pod opieką” ducha narkotycznego drzewa. Istnieje poza tym przekonanie, że jedynie w fazie ubywania księżyca narkotyk ten działa skutecznie.

Odurzający napój sporządza się w formie zimnego wyciągu wodnego z liści, zbieranych nie wcześniej niż na godzinę przed wypiciem. Bezpośrednio przed podaniem wyciąg nieco się ogrzewa. Miejscowi

znachorzy wypijają szklanekę takiego ekstraktu w ciągu 2–3 godzin, a jeżeli nie sprowadzi to jeszcze stanu odurzenia, poprzedzającego kilkodniowe nieraz kompletne odrętwienie, asystent przygotowuje dodatkowy napój ze świeżych liści. Napój ten ma zastosowanie wszechstronne. Znachorzy–czarownicy używają go celem „odnajdywania” – w stanach oszołomienia – ukradzionych rzeczy, przepowiadania rezultatów ważnych przedsięwzięć, wykrywania czarownic, a wreszcie stawiania diagnozy i leczenia chorób. Liście i kwiaty ogrzane w wodzie stosowane są np. w postaci plastrów i okładów na tumory i opuchlizny – specjalnie stawów. Kąpiel w wywarze tych liści stosowana też jest na chrońniczne w tym klimacie zaziębienia i febry.

Dla botaników niezmiernie ciekawy jest fakt ścisłego ograniczenia zasięgu występowania *Methysticodendron* wyłącznie do doliny Sibundoy. Znana jest ona zresztą i z innych rzadkich roślin – endemitów, których poza nią nigdzie nie znaleziono. Dziwne jest tylko to, że tak okazała, pięknie kwitnąca roślina, uszła dotychczas uwagi badaczy. Jest to właśnie jedna z tych zagadek, które czynią pracę przyrodnika w Połudn. Ameryce nadal zawsze fascynującą, sownicie wynagradzaną przez niewyczerpane w swych zasobach góry”.

K. MICZYŃSKI (Kraków)

Wszechświat 1958, tom 59, nr 4, str. 99-100

Dział drobiazgi przyrodnicze Halucynogenne grzyby Meksyku

Różne rośliny, przede wszystkim krajów tropikalnych, zawierają pewne substancje, głównie alkaloidy, które wywołują halucynacje i pewne zaburzenia nerwowe w zależności od rodzajów rośliny i ilości zawartej w niej substancji. Najbardziej znaną rośliną jest peyotl rodzaj kaktusa (*Echinocactus Williamsi*), którego korzeń zawiera substancję wywołującą halucynacje, wyosobnioną przez chemików i nazwaną meskaliną. Jeden ze szczepów Meksyku, Sziszimekowie, gromadzi się celem spożycia peyotlu. W wywoływanym przez peyotl podnieceniu nerwowym tańczą przez szereg godzin, następnie płaczą, przypisując tym łzom moc oczyszczającą. Ta trucizna ma dla nich charakter świętości. Od dawna już wiadano, że Aztekowie, sąsiedzi i rywale Sziszimeków, oddawali się podobnym praktykom po spożyciu grzyba wywołującego podobne zaburzenia, który został nazwany przez nich „teonanacatl”, czyli ciało boga.

Pierwotnie sądzono, że „teonanacatl” używany przez Azteków jest niczym innym jak peyotlem Sziszimeków, a więc korzeniem *Echinocactus Williamsi*. Dzięki Evansowi Schultes, któremu udało się zaobserwować dawne ceremonie u szczepów Indian Meksyku związane ze spożywaniem grzybów – rozgraniczono te dwa rodzaje środków wywołujących wizje. Schultes przywiózł dostarczone przez Indian próbki grzyba z rodzaju *Panaeolus* (*P. sphinctrinus*) o dużym zasięgu geograficznym i znanego także w Europie. Następne badania dowiodły, że grzyb ten nie był grzybem spożywanym przez Indian podczas rytualnych ceremonii.

Począwszy od 1952 r. uczone amerykański, Gordon Wasson, wraz z żoną przedsięwzięli szereg ekspedycji do Meksyku, aby zebrać więcej i bardziej kompletnych danych na ten temat. Uczestniczyli w szeregu ceremonii różnych plemion i zgromadzili szereg okazów grzybów używanych w tych praktykach. Te eksponaty przesłano do M. Roger Heyma, który oznaczył te gatunki mikroskopowo i wysiał spory tych grzybów na różne sztuczne podłoża. W 1956 r. Roger Heym sam udał się do Meksyku centralnego i południowego, do plemion Mazateków, Azteków. Nahua, na stoki słynnego wulkanu Popocatepetl. Zdołał tutaj zebrać w stanie świeżym, w ich środowisku naturalnym większość gatunków grzybów oznaczonych uprzednio mikroskopowo z materiału suchego. Oznaczono aż 7 gatunków grzybów wywołujących wizje i specyficzne stany nerwowe. Żaden z gatunków nie należy do rodzaju *Panaeolus* ale do rodzajów spokrewnionych: 5 gatunków to *Psilocybum mexicana*, *Ps. zapotecorum*, *Ps. aztecorum*, *Ps. mazatecorum* i *Ps. nigripes*. Pozostałe to *Stropharia cubensis* i *Conocybium siligenoides*. Z wyjątkiem *Stropharia* żaden z tych grzybów nie był dotychczas opisany. Heym przyjmuje, że jedynie grzyby z rodzaju *Psilocybum* są używane przez Indian w ich ceremoniach. Przemawia za tym i ten fakt, że wszystkie te gatunki są endemiczne, a więc występują tylko w Meksyku centralnym i południowym. Większość hodowli grzybów z rodzaju *Psilocybum* założonych na sztucznym podłożu w laboratorium wykształciła owocniki. Większość z nich może być hodowana w skali półprzemysłowej, gdyż można otrzymać ich czyste hodowle w bardzo dużej ilości równie łatwo jak w hodowlach na nawozie naturalnym. Miałyby to duże znaczenie w przypadku zastosowania własności farmakodynamicznych tych grzybów w medycynie, co wydaje się bardzo prawdopodobne.

Gordon Wasson i Roger Heym doświadczyli na samych sobie efektów wywołanych przez spożycie

grzybów *Psilocybum*. Oto co opisali o ich właściwościach halucynogennych w notatce do Akademii Nauk: grzyby te po spożyciu wywołują dziwne wizje kolorowe, lekkie zaburzenia przewodzenia pokarmowego, następnie uczucie ciepła z lekką gorączką, a wreszcie złudzenia optyczne jak podwójne widzenie przedmiotów, ukośność terenu, nadmierne podniecenie i wesołość oraz uczucie lekkości. Tym uczuciom i doznaniom towarzyszy ból głowy i częstotliwy zanik pamięci w ciągu kilku godzin.

Jak z tego wynika, szereg nauk jest zainteresowanych w badaniach nad tymi dziwnymi grzybami:

botanika, chemia, biologia, medycyna a także etnografia, badająca dawne ceremonie rytualne różnych plemion w okresie poprzedzającym erę naszej cywilizacji.

B. KONIECZNA-MARCZYŃSKA (Kraków)

Teksty wybrały i przygotowały Krystyna Ossowska i Maria Śmiałowska.

Pomoc techniczna Wiktoria Babiarz.



Ach! te kolory, kropki, kreski i plamki...

Przyroda jest pełna kolorów. Jednak ten różnobarwny przepych, który podziwiamy, powstał w toku ewolucji wcale nie dla nas. W powszechnej opinii najpiękniejsze w przyrodzie są kolorowe kwiaty. Właśnie w kwiatkach rozpoczyna się czynność zapylania, czyli przenoszenia pyłku na znamiona słupki. Zapylenie ma największe znaczenie w życiu roślin lądowych zapylanych przez owady (Ryc. 1). Tytułowe kolory, kropki, kreski i plamki odgrywają w tym procesie ważną rolę. Przyjrzyjmy się kolorom kwiatów i informacjom, które kwiaty przekazują zapylaczom.



Ryc. 1. Czerwonczyk uroczek uczujący na złocieniu właściwym. Fot. M. Olszowska.

Za kolory kwiatów odpowiadają barwniki. Ksantryna i karotyna jako barwniki żółte i pomarańczowe, antocyjan jako barwnik czerwony, niebieski i fioletowy – to niemal wszystkie farby na malarskiej palecie przyrody. Barwniki występują w kwiatkach najczęściej jako ciała rozpuszczone w soku komórkowym albo w postaci kuleczek lub też ciałek barwnych (chromatoforów). Barwniki płynne najczęściej gromadzone są w skórcie, zaś stałe zwykle w głębszych

tkankach, a wyjątkowo barwniki mogą znajdować się także w błonach i protoplazmie komórek. Rzadko występujące pomarańczowe kolory kwiatów są zwykle barwami kombinowanymi (czerwono-żółtymi). Kombinowane barwy mają niekiedy kwiaty fioletowe (niebiesko-czerwone) czy jasnoniebieskie, powstające przez nakładanie się barw niebieskiej i białej. Białe kolory uzyskują kwiaty poprzez odpowiednie rozmieszczenie w komórkach banieczek powietrza.

Osobliwością są białe kwiaty astra (*Aster*), którego biel jest wywołana przez bezbarwną odmianę antocyjanu. Prawie czarne barwy kwiatów lub ich części pochodzą stąd, że w tych czarnych miejscach występują barwniki, które całkowicie absorbują promie-



Ryc. 2. Kwiaty miodunki zmieniają barwę. Fot. M. Olszowska.



Ryc. 3. Trzmieł rudy sięga języczkiem w głąb rurki korony niezapominajki. Fot. M. Olszowska.

niowanie. Kwiaty mogą zmieniać swą barwę, jak to widzimy u miodunki (*Pulmonaria*), które za młodu są czerwone lub różowe, a później niebieskie (Ryc. 2). Przyczyną tej zmiany jest zmiana antocyjanu w komórkach z kwaśnej (czerwonej) na alkaliczną (niebieską).



Ryc. 4. Lnica pospolita – widoczne pomarańczowe sygnały na wargach zamykających wejście do wnętrza kwiatów. Fot. M. Olszowska.

Kwiaty roślin mają różne kolory, aby zwabiać owady. Kwiat za usługę zapylenia daje owadowi słodki nektar i pyłek, a niekiedy specjalnie dlań wytworzone odżywcze włoski lub inne jadalne produkty. Jednak, aby doszło do zapylenia, rośliny muszą zwabić właściwego zapylacza. Czyli takiego, którego wrażliwość zmysłowa i budowa ciała, głównie jego aparatu gębowego, będzie odpowiadać szczegółom budowy kwiatu. Posłużę się przykładem. Niebieskie kwiaty znanej niezapominajki leśnej (*Myosotis silvatica*) posiadają płatki korony zrosnięte w rurkę, w której schowane są pręciki i słupek. Zapylić je może tylko taki owad, który potrafi głęboko sięgnąć w głąb rurki po nektar. Może nim być motyl, posiadający aparat gębowy ssący z długą trąbką ssącą (trąbka to wydłużone zewnętrzne żuwki) lub trzmieł z aparatem gryząco-liżącym z wydłużonym owłosionym języczkiem (języczek to przekształcone szczęki). Odnalezienie wlotu do rurki ułatwią owadowi jaskrawe żółte osklepki na płatkach, osłaniające wlot do rurki korony (Ryc. 3). Zaś grzbiecisty, zamknięty kwiat lniczy pospolitej (*Linaria vulgaris*) ma na wardze zamykającej wejście do wnętrza kwiatu jaskrawopomarańczową plamę

(Ryc. 4). Te jaskrawo zabarwione plamy na płatkach, żywo kontrastujące z ich barwą, to sygnały barwne wabiące owada i wskazujące mu miejsce lądowania na kwiecie.

Niekiedy bardziej przyciągające dla owadów są nie tyle kolorowe płatki korony, co znajdujące się



Ryc. 5. Kreskowe znaczki na płatkach lilii tygryziej. Fot. M. Olszowska.



Ryc. 6. Prątniczki w kwiatkach powojnika. Fot. M. Olszowska.

na nich znaczki (wskaźniki). Zwykle są to kreski, prążki albo plamki zabarwione ciemniej od płatków, zbiegające się w grubsze pasemka lub zagęszczające się, wiodące ku miodnikom, jak u lilii tygryziej (*Lilium lancifolium*) (Ryc. 5). Rolę powabni dla owadów mogą pełnić barwne, płonne pręciki, tzw. prątniczki (przekształcone pręciki), które jednak nie posiadają pylników ani nie produkują pyłku. U powojnika (*Clematis*) tworzą wewnątrz korony ozdobny pierścień (Ryc. 6).

Wabiące mogą być barwne pręciki kontrastujące z resztą kwiatu pięknej lilii złotogłowiu (*Lilium maritagon*) (Ryc. 7). Wabić może też słupek, np. w kwiatkach zwodniczych czworolistu pospolitego (*Paris quadrifolia*), który naśladuje kawałek mięsa, a nawet pachnie zgniłym mięsem, wabiąc padlinożerne muchówki (Ryc. 8).



Ryc. 7. Pręciki kontrastujące z resztą kwiatu lilii złotogłowiu. Fot. M. Olszowska.



Ryc. 8. Wabiący słupek czworolistu pospolitego. Fot. M. Olszowska.

Warto także wspomnieć o barwnych liściach u niektórych roślin, które niejako zastępują kwiaty w ich ekologicznej funkcji zwabiania owadów. Barwne liście występują przeważnie u roślin, których kwiaty są niepozorne i nie mają jaskrawych kolorów. Choć bywają przypadki, że pomimo posiadania przez roślinę barwnych kwiatów, ich powabność zwiększona jest jeszcze dodatkowo przez barwne liście podkwiatowe. Najpospolitszą grupę takich roślin stanowią w naszej

florze pszeńce, np. pszeniec gajowy (*Melampyrum nemorosum*). Jego charakterystyczną cechą jest często spotykane wybarwienie górnych przysadek na fioletowo, niezależnie od kwiatów o żółcistożółtej koronie z pomarańczowym wybarwieniem na szczycie (Ryc. 9). Rolę powabni dla owadów mogą pełnić



Ryc. 9. Fioletowe górne przysadki pszeńca gajowego zwiększają powabność jego kwiatów. Fot. M. Olszowska.



Ryc. 10. Powabna łodyga żmijowca zwyczajnego. Fot. M. Olszowska.

zabarwione pędy z kolorowymi plamkami lub włoskami. Takie owłosione powabne pędy z niewielkimi, czerwonymi, nierównomiernie rozmieszczonymi

plamkami zobaczymy u żmijowca zwyczajnego (*Echium vulgare*) (Ryc. 10).

Obok słodkiego nektaru, drugą odżywczą korzyść przynosi owadom pyłek. Wytwarzany jest w kwiatkach, które nie mają miodników, a tym samym nie produkują nektaru. Mają jaskrawe kolory, znacz-



Ryc. 11. Kwiat pyłkowy maku piaskowego. Fot. M. Olszowska.



Ryc. 12. Barwne włoski w kwiatkach dziewanny pospolitej. Fot. M. Olszowska.

ną wielkość, są otwarte i łatwo dostępne dla owadów takich jak muchówki z różnych grup, pszczoły

i chrząszcze, które raczą się obficie wysypującym się z pylników pyłkiem i zapylają przy tym znamiona słupka pyłkiem przyniesionym na swoim ciele. Typowe kwiaty pyłkowe w naszej florze mają pospolite maki, np. mak piaskowy (*Papaver argemone*). Ma on płatki korony jaskrawo czerwone, kontrastujące z czernią plam znajdujących się u ich nasad oraz z oliwkowoczarным pęczkiem pręcików, skupionych wokół słupka (Ryc. 11).

Jeszcze innymi pożytkami (poza nektarem i pyłkiem) dostarczonymi owadom przez kwiaty są wabiące kolorowe jadalne twory w kwiatach. Mogą to być np. jadalne włoski w kwiatach, jak u dziewanny pospolitej (*Verbascum nigrum*) (Ryc. 12).



Ryc. 13. Kolorowy owoc trzmieliny pospolitej. Fot. M. Olszowska.

Barwne są także owoce wielu roślin. Dzieje się tak po to, aby przywabić ewentualnych pośredników rozsiewania – w tym przypadku ptaki i ssaki. Dominują tu barwy czerwone, bordowe lub fioletowe. Trzmielina pospolita (*Euonymus europaeus*) wytwarza pięknie wyglądający owoc. Jest nim różowa torebka zawierająca 1–2 ciemne nasiona w pomarańczowej osnówce (Ryc. 13). Jej barwne nasiona wabią ptaki, które żywią się kolorową osnówką, nie zjadając trującego nasienia. Inne rośliny, nawet bardzo trujące, mają barwne nasiona zjadane przez ptaki, ale okrywa nasienna nie ulega strawieniu i nasiona są wydalane bez szkody dla roznosiciela.

Dla większości kwiatów korzystniejsze jest zapylenie nie własnym, lecz obcym pyłkiem, pochodzącym w innego kwiatu tego samego gatunku (zapylenie krzyżowe). Dlatego najczęściej osobliwych szczegółów, wymyślnych i zadziwiających, spotykamy w grupie roślin obcopylnych. Przytoczone przykłady pokazują, że rośliny te przystosowały się do zapylenia krzyżowego szeregiem cech i różnymi sposobami, które do tego doprowadzają. Wszak po zapyleniu może dojść do zapłodnienia, a w konsekwencji do wytworzenia owocu z nasionami. Dzięki nasionom gatunek ma szansę na przetrwanie.

Bibliografia:

1. Szafer W., Wojtusiakowa H. (1969) Kwiaty i zwierzęta. PWN Warszawa.

Maria Olszowska, Mrągowo
emerytowana nauczycielka biologii z Mrągowo
e-mail: marjolsz@interia.pl



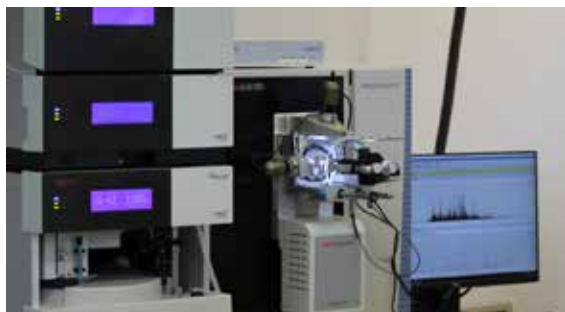
CDT-CARD

Centrum Rozwoju Terapii
Chorób Cywilizacyjnych i Związanych z Wiekami

Celem projektu „Centrum Rozwoju Terapii Chorób Cywilizacyjnych i Związanych z Wiekami” (CDT-CARD) jest stworzenie i rozwój interdyscyplinarnego, innowacyjnego ośrodka badawczego działającego w oparciu o potencjał naukowy trzech wydziałów Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum: Wydziału Farmaceutycznego, Wydziału Lekarskiego oraz Wydziału Nauk o Zdrowiu.

Centrum będzie stanowił integralną część *Kampusu Medycznego Prokocim*, a jego składową będą laboratoria badawcze ukierunkowane na praktyczne wykorzystanie wyników badań nad patogenezą chorób cywilizacyjnych i związanych z wiekiem, identyfikacji nowych celów terapeutycznych, tworzenia nowych leków i weryfikacji nowych metod terapii.

Kluczowym elementem Centrum będzie infrastruktura badawcza w formie zintegrowanego zespołu laboratoriów centralnych wyposażonych w nowoczesną aparaturę. *Jednostka będzie funkcjonować w otwartej formule core facility polegającej na udostępnianiu unikatowych urządzeń i know-how naukowcom z krajowych i zagranicznych jednostek naukowych.*



Działalność naukowa Centrum będzie się skupiać na kilku obszarach, m.in. poszukiwaniu nowych celów terapeutycznych, prowadzeniu badań przedklinicznych i selekcji nowych kandydatów na leki, rozwoju leku wspomaganego modelami komputerowymi, modelowaniu *in silico* przebiegu choroby oraz skuteczności leczenia, prowadzeniu niekomercyjnych badań klinicznych czy rozwoju pozafarmakologicznych metod terapii i profilaktyki schorzeń cywilizacyjnych i związanych z wiekiem.

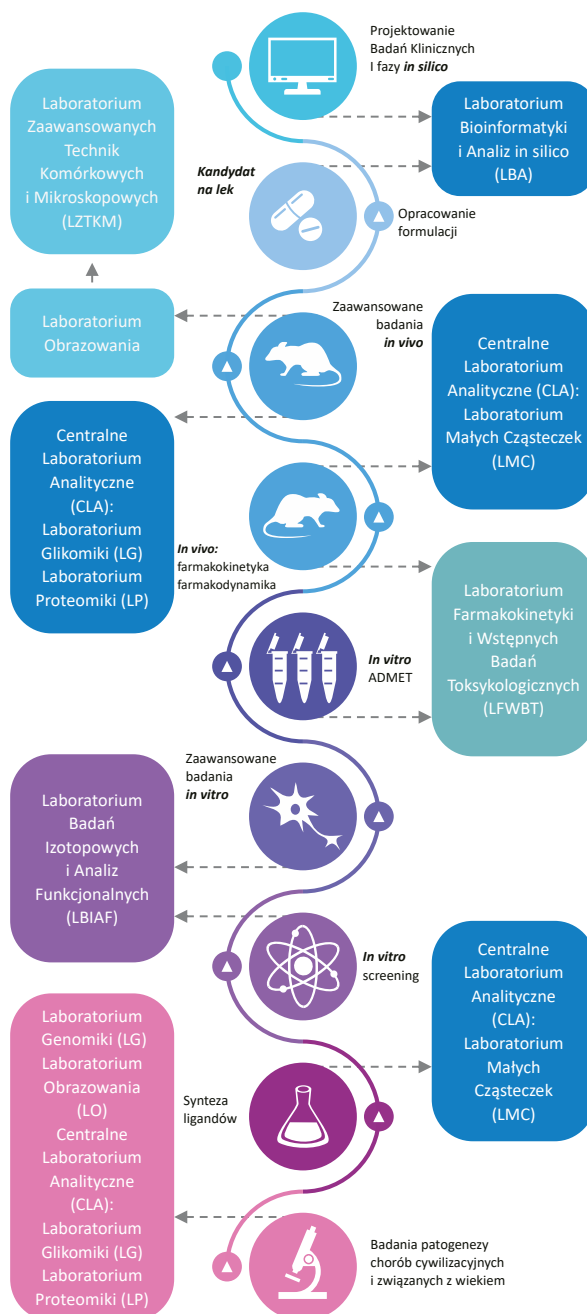
Centrum zapewni dostęp do kolejnych etapów rozwoju nowych leków: projektowania i syntezy nowych ligandów, oceny ich powinowactwa do szerokiego panelu celów molekularnych, testów funkcjonalnych, parametrów farmakokinetycznych, a także zwierzęcych modeli chorób oraz przyczyni się do rozwoju jednego z **najbardziej zaawansowanych ośrodków kompleksowych badań przedklinicznych w kraju.**

Projekt został umieszczony na Polskiej Mapie Infrastruktury Badawczej (inicjatyw o kluczowym znaczeniu dla rozwoju nauki w Polsce), a także dostał dofinansowanie w wysokości ponad 39 mln. zł z Programu Operacyjnego Inteligentny 4.2 POIR „Rozwój nowoczesnej infrastruktury badawczej sektora nauki”.

Więcej informacji dotyczących projektu dostępne jest pod linkami:

cdt-card.cm-uj.krakow.pl/

[linkedin.com/showcase/cdt-card/](https://www.linkedin.com/showcase/cdt-card/)



PROFESOR DR HAB. ANNA SKOWRON-CENDRZAK

19 stycznia 2025 roku, w wieku 93 lat, zmarła Profesor doktor habilitowana Anna Skowron-Cendrzak, emerytowany pracownik naukowy Instytutu Farmakologii im. J. Maja PAN w Krakowie, popularyzatorka badań naukowych w czasopismach przyrodniczych *Kosmos* i *Wszechświat*.



Ryc. Profesor dr hab. Anna Skowron-Cendrzak.

Profesor Anna Skowron-Cendrzak była uznanym w świecie immunobiologiem, wybitną uczoną i nauczycielką pokoleń pracowników naukowych. Urodziła się 19 września 1932 roku. Jej rodzice, matka Helena z domu Jasiczanka i ojciec Stanisław Skowron byli z wykształcenia biologami, poznali się na studiach na Uniwersytecie Jagiellońskim w Krakowie i pobrali w 1923 roku. Profesor Anna Skowron-Cendrzak tytuł magistra uzyskała w 1956 roku na Wydziale Biologii Uniwersytetu Jagiellońskiego, a 6 lat później, w 1962 roku, otrzymała stopień doktora nauk przyrodniczych. Habilitowała się w 1969 roku, profesorem nadzwyczajnym nauk przyrodniczych została w 1979 roku, a mianowanie na stanowisko profesora zwyczajnego otrzymała w 1991 roku.

Pani Profesor przez całe swoje zawodowe życie była związana z Polską Akademią Nauk. W latach 50. i 60. pracowała w Zakładzie Zoologii Doświadczalnej PAN stworzonym w Krakowie przez jej ojca, Profesora Stanisława Skowrona w 1954 roku, a w 1968 roku została kierownikiem Pracowni Immunologii Farmakologicznej Zakładu Farmakologii PAN w Krakowie. W roku 1975 kierowana przez nią pracownia zmieniła nazwę na Samodzielną Pracownię Immunologii Rozwoju, a rok później na Pracownię Immunobiologii Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie, ponieważ w roku 1974 Zakład Farmakologii PAN przekształcił się w Instytut Farmakologii PAN. W roku 1989 powstał Zakład Immunobiologii w miejsce Pracowni, którym kierowała do przejścia na emeryturę.

Panią Profesor cechowała głęboka wiedza, pracowitość, perfekcja w wykonywaniu badań i gotowość dzielenia się wiedzą z innymi, dlatego przez wiele lat była kierownikiem Studiów Doktoranckich Instytut Farmakologii PAN. Wypromowała kilkunastu doktorów nauk przyrodniczych i nauk medycznych, a także była recenzentką w kilkudziesięciu przewodach doktorskich. Wygłaszała cykle wykładów monograficznych z zakresu immunologii dla studentów i uczestników studiów doktoranckich na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Jagiellońskiego.

Profesor Anna Skowron-Cendrzak szczególnie zainteresowaniem darzyła badanie mechanizmów odpowiedzialnych za wywoływanie stanu tolerancji transplantacyjnej, zmian reaktywności typu komórkowego w ontogenezie i immunopotencjalizującego działania ciąży i laktacji. Kontakt organizmu z antygenem może wywołać dwie przeciwstawne odpowiedzi, albo mobilizować organizm do eliminacji antygeny na drodze odpowiedzi humoralnej lub komórkowej albo powodować stan tolerancji zwany inaczej stanem swoistej areaktywności immunologicznej. Stan ten charakteryzuje się zahamowaniem wymienionych powyżej typów odpowiedzi immunologicznej w stosunku do wprowadzonego antygeny, z zachowaniem pełnej reaktywności na inne potencjalne antygeny.

To, która z wymienionych odpowiedzi wystąpi, zależy od rodzaju, formy, dawki i drogi wniknięcia antygeny do ustroju oraz od stanu immunologicznego biorcy. Uzyskiwanie tolerancji na antygeny zgodności tkankowej jest bardzo ważnym zagadnieniem z punktu widzenia transplantologii klinicznej.

W kierowanej przez Panią Profesor Samodzielnej Pracowni Immunobiologii, a od 1989 roku w Zakładzie Immunobiologii Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie, prowadzono badania z zakresu transplantologii doświadczalnej. Spośród wielu prowadzonych w Zakładzie badań na szczególną uwagę zasługuje wykazanie, że opracowany w Zakładzie model przeszczepu skóry znajduje zastosowanie w badaniach zjawiska płodowej supresji i noworodkowej „kontr-supresji”, a „płodowe komórki supresyjne” są skutecznym czynnikiem immunosupresyjnym w obniżaniu reakcji na przeszczep skóry, a także skutecznie przedłużają allogeniczne przeszczepy serca.

W badaniach nad zmianami w reaktywności typu komórkowego w ontogenezie, nad zjawiskiem tolerancji oraz mechanizmem odrzucania przeszczepów allogenicznych, semiallogenicznych i ksenogenicznych wykazano, że wywołanie stanu tolerancji powoduje obniżenie postępującego z wiekiem spadku aktywności makrofagów i splenocytów oraz wzrost znaczenia mechanizmów obwodowych w regulacji odpowiedzi odpornościowej u tolerantnych zwierząt.

W badaniach mechanizmu stymulującego wpływu wielokrotnych ciąży i okresów laktacji na układ odpornościowy samic myszy stwierdzono odległy w czasie immunopotencjalizujący efekt wielokrotnych ciąży połączonych z fizjologicznymi okresami laktacji na utrzymanie wysokiej reaktywności starzejących się zwierząt. Dalsze badania przeprowadzone u kobiet potwierdziły ogólnobiologiczne znaczenie wyników uzyskanych w modelu zwierzęcym.

Profesor Anna Skowron-Cendrzak opublikowała ponad 70 oryginalnych prac badawczych w recenzowanych czasopismach międzynarodowych oraz szeregu prac poglądowych.

Jedne z pierwszych jej prac ukazały się w *Nature* (Anna Skowron-Cendrzak, Barbara Konieczna-Marczyńska: Skin homografts in parabiotic mice, *Nature* volume 184, 1959 rok; Anna Skowron-Cendrzak: Transfer of Tolerance to Skin Grafts in F 1 C57B 1 Inbred Mice, *Nature* volume 189, 1961 rok), co wskazuje na rangę uzyskiwanych przez Panią Profesor i jej zespołu wyników.

Swoje prace poglądowe publikowała między innymi w czasopiśmie *Wszechświat* („Genetyczne podstawy przeszczepiania tkanek i narządów”, rok 1967) i w czasopiśmie *Kosmos* („Integralność układu nerwowego i odpornościowego”, rok 1993). Przez wiele lat była członkiem Rady Redakcyjnej *Folia Biologica*, Kraków.

Profesor Anna Skowron-Cendrzak była wspaniałą, godną naśladowania kobietą, a jej mądrość, wiedza, ogromne osobiste zaangażowanie w prowadzenie badań doświadczalnych, doświadczenie życiowe i życzliwość budziły wielki podziw i szacunek współpracujących z nią osób.

*Wychowankowie Pani Profesor;
a obecnie wieloletni pracownicy Instytutu Farmakologii im. J. Maja PAN*

*prof. dr hab. Marta Kubera
prof. dr hab. Agnieszka Basta-Kaim
dr Adam Roman*

PROFESOR DR HAB. WINCENCY M. KILARSKI

21 lutego 2025, w wieku 94 lat, zmarł Profesor doktor habilitowany Wincenty M. Kilariski, członek honorowy Polskiego Towarzystwa Przyrodników im. Kopernika, wieloletni członek Rady Redakcyjnej pisma przyrodniczego *Wszechświat*.

Profesor Wincenty Kilariski był emerytowanym profesorem Zakładu Biologii i Obrazowania Komórki, w Instytucie Zoologii i Badań Biomedycznych, na Wydziale Biologii Uniwersytetu Jagiellońskiego. Był członkiem rzeczywistym Polskiej Akademii Nauk i członkiem czynnym Polskiej Akademii Umiejętności.

W latach 60. XX w. prof. Kilariski utworzył krakowską szkołę biologiczną mikroskopii elektronowej transmisyjnej i skaningowej, pierwszą na Uniwersytecie Jagiellońskim. Był stypendystą Fundacji Rockefellera w laboratorium prof. Keitha R. Portera na Uniwersytecie Harvarda, w USA. Wybitny uczony, specjalista z zakresu ultrastruktury komórek mięśniowych i naczyń krwionośnych włosowatych oraz struktury oocytów, znawca biologii, anatomii i histologii ryb doskonałokostnych.

Od 1955 roku prof. Kilariski związany był z Zakładem Anatomii Porównawczej im. H. Hoyera Uniwersytetu Jagiellońskiego, później był kierownikiem tegoż Zakładu, a następnie założycielem i kierownikiem Zakładu Cytologii i Histologii oraz Pracowni Mikroskopii Elektronowej Nauk Biologicznych i Geologicznych.

Wieloletni Przewodniczący Komisji Mikroskopii Elektronowej PAN, Komitetu Biologii Komórki PAN oraz Komitetu Fizjologii i Patologii Mięśni.

Wyróżniony nagrodami Ministra Edukacji za osiągnięcia naukowe (1968), Sekretarza Polskiej Akademii Nauk (1976) za osiągnięcia naukowe, Polskiego Towarzystwa Biochemicznego (nagroda Jakuba Parnasa 1979) za najnowocześniejszą publikację roku oraz Laurem Jagiellońskim w 2004 roku.

Odnaczony Krzyżem Kawalerskim Orderu Odrodzenia Polski (1975) oraz Krzyżem Oficerskim Orderu Odrodzenia Polski (2001).

Opublikował ponad 150 pozycji naukowych, był autorem podręczników dla studentów biologii, medycyny i weterynarii; wykładał biologię komórki, histologię i mikroskopię elektronową dla studentów nauk biologicznych i medycznych.

Profesor Wincenty Kilariski był popularyzatorem nauki, zaangażowanym również w misję przekazy-

wania społeczeństwu wiedzy naukowej na łamach *Wszechświata*. Będąc członkiem Rady Redakcyjnej czasopisma, w latach 1991–1997 oraz 2003–2020 uczestniczył w kształtowaniu tematyki czasopisma, zabiegał o wysoki standard publikowanych tam materiałów i pozostaje na poczesnym miejscu w historii *Wszechświata*.

Prof. dr hab. Elżbieta Pyza
– Prezes Zarządu Głównego PTP im. Kopernika

Prof. dr hab. Irena Nalepa
– Przewodnicząca Rady Redakcyjnej *Wszechświata*

Prof. dr hab. Maria Śmiałowska
– Redaktor Naczelna *Wszechświata*

Szerszy artykuł wspomnieniowy o Profesorze Kilarskim ukaże się w następnym numerze *Wszechświata*.

PODZIĘKOWANIE DLA RECENZENTÓW

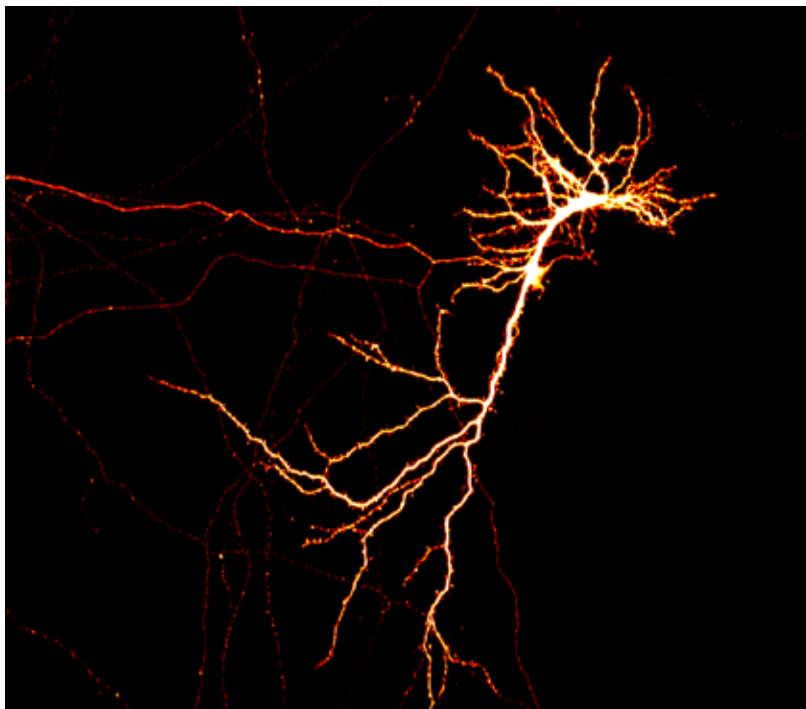
Redakcja *Wszechświata* serdecznie dziękuje Recenzentom, którzy poświęcili swój czas i wiedzę dla oceny artykułów i innych tekstów przysłanych do *Wszechświata* i opublikowanych w roku 2024. Równocześnie prosimy o dalszą życzliwą pomoc i współpracę.

Podziękowanie to składamy zgodnie z uchwałą podjętą na zebraniu Rady Redakcyjnej *Wszechświata* w dniu 17.11.2022 r. Zdecydowaliśmy wtedy, iż w każdym ostatnim numerze *Wszechświata* z danego roku będziemy umieszczać podziękowania dla Recenzentów artykułów w danym roku, z wymienieniem ich nazwisk w kolejności alfabetycznej. W tym roku, ze względów organizacyjnych, zdecydowałam iż wykaz recenzentów będziemy publikować w pierwszym numerze roku następnego.

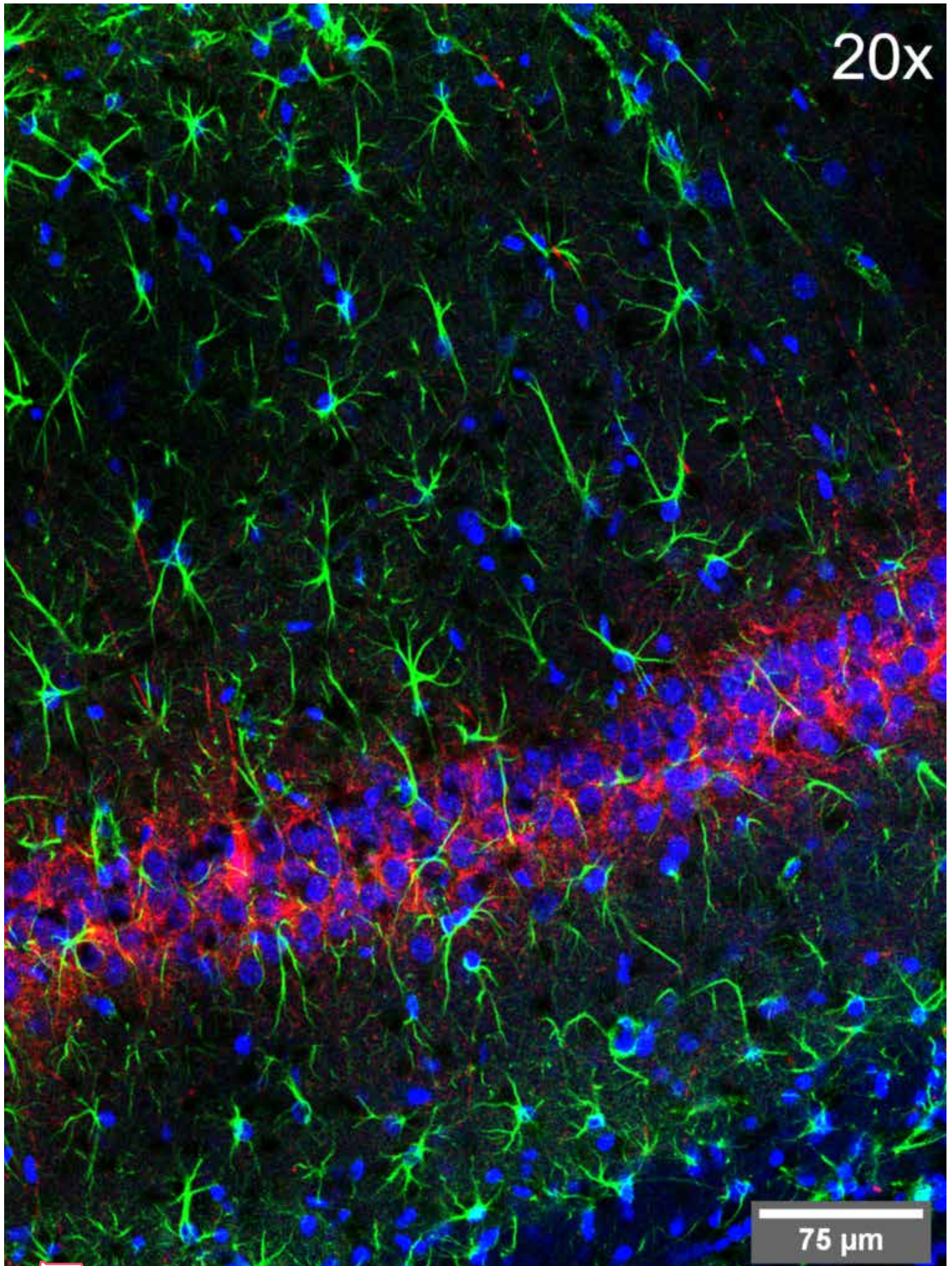
*W imieniu Redakcji,
Redaktor Naczelna
prof. dr hab. Maria Śmiałowska*

Poniżej zamieszczamy alfabetyczny spis recenzentów tekstów, które ukazały się w roku 2024:

Boroń Alicja
Holeksa Jan
Knutelski Stanisław [zmarł]
Lasoń Władysław
Nalepa Irena
Pasierbek Tomasz
Polański Zbigniew
Pyza Elżbieta
Ryguła Rafał
Salińska Elżbieta
Stachurska-Swakoń Alina
Stojakowska Anna
Śmiałowska Maria
Tadeusiewicz Ryszard
Turski Waldemar
Weiner January
Zemanek Bogdan



Ryc. Komórka nerwowa pochodząca z pierwotnej hodowli mysich, embrionalnych neuronów hipokampalnych, zwizualizowana w 18. dniu rozwoju hodowli, przy użyciu transfekcji plazmidem kodującym białko zielonej fluorescencji (GFP). Na zdjęciu widoczne są charakterystyczne elementy morfologii komórki nerwowej, takie jak ciało neuronu, liczne wypustki dendrytyczne oraz cienki pojedynczy akson. Obraz uzyskano przy użyciu mikroskopu konfokalnego Leica TCS SP8 WLL z obiektywem o 20-krotnym powiększeniu. Kolor widoczny na zdjęciu nałożono za pomocą oprogramowania dołączanego do mikroskopu. Autor próbki i zdjęcia: Michał Wilczkowski.

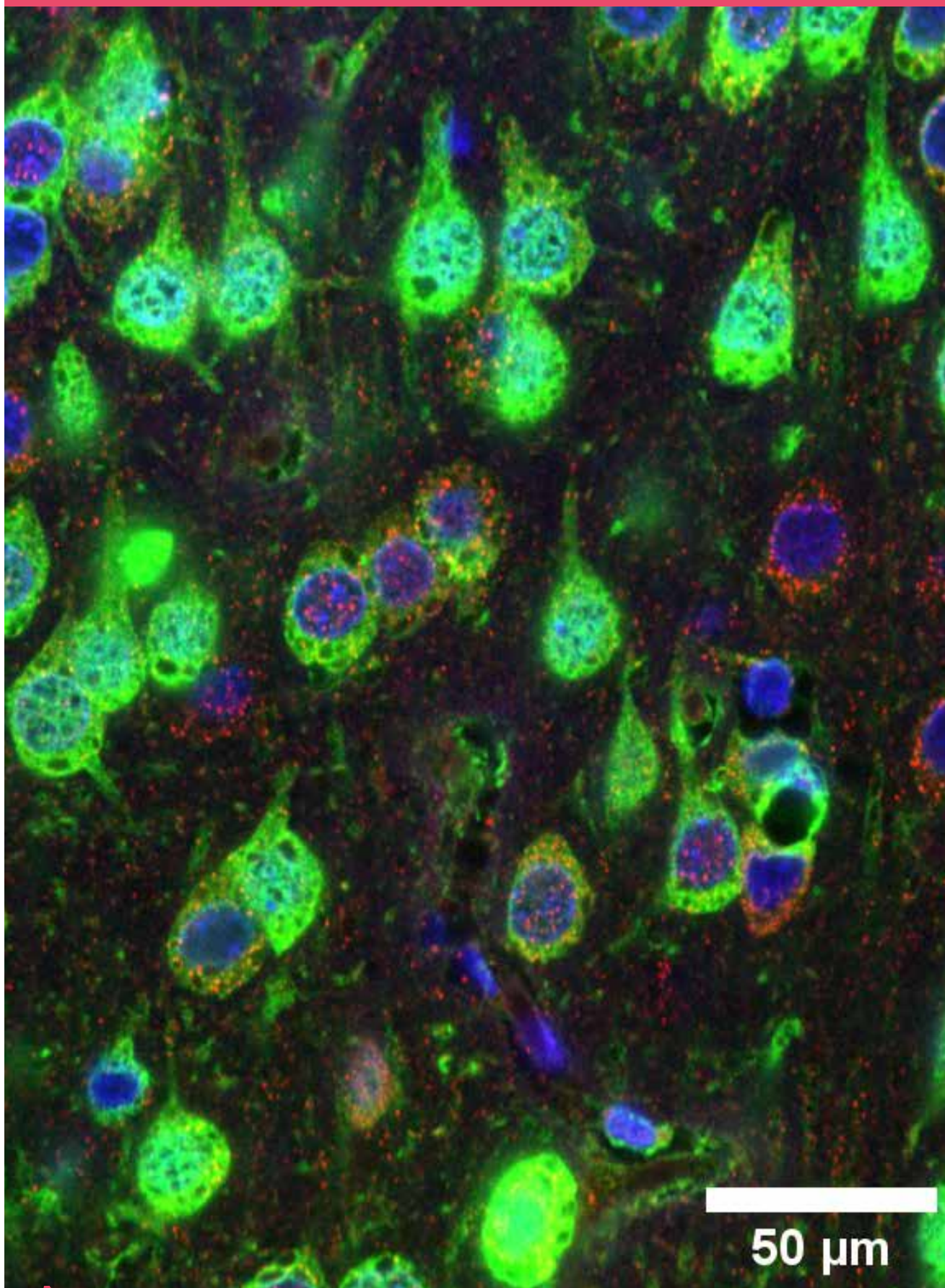


20x

75 μm

Z

djęcie przedstawia fragment hipokampa mózgu szczura; barwienie: czerwony – parwalbumina w neuronach, zielony – GFAP w astrocytach, niebieski – DNA (DAPI) w jądrach komórkowych. Obraz został wykonany przy użyciu mikroskopu konfokalnego Leica TCS SP8 X, obiektyw o powiększeniu 20x. Autorka próbki: dr Kinga Gzielo, autorka zdjęcia: dr Julita Wesołowska.



Z

zdjęcie przedstawia fragment kory mózgu myszy; barwienie: czerwony – miejsca obecności receptorów glutaminianergicznych GluA1, zielony – parwalbumina w neuronach, niebieski – DNA (DAPI) w jądrach komórkowych. Obraz został wykonany przy użyciu mikroskopu konfokalnego Leica TCS SP8 X, obiektyw o powiększeniu 63x. Autorka próbki i zdjęcia: Weronika Surdej.