

© Коллектив авторов, 1997  
УДК 616.612-018-092.9:613.26-099

*Р.В.Бабахян, Т.А.Костырко, А.Е.Сафрай, О.Д.Ягмуров*

## ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ ПРОКСИМАЛЬНЫХ И ДИСТАЛЬНЫХ КАНАЛЬЦЕВ ПОЧЕК ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПСИЛОЦИБИНСОДЕРЖАЩИМИ ГРИБАМИ

*Babakhanyan R.V., Kostyrko T.A., Safrai A.E., Jagmourov O.D.*

## FUNCTIONAL MORPHOLOGY OF PROXIMAL AND DISTAL TUBULES DURING EXPERIMENTAL POISONING BY PSILOCYBINE-CONTAINING MUSHROOMS

Кафедры судебной медицины и правоведения, патологической анатомии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

### РЕФЕРАТ

Проведено количественное гистохимическое исследование активности ферментов СДГ, ЛДГ, НАДН<sub>2</sub>-дегидрогеназы, КФ, 5'НУК в проксимальных и дистальных канальцах почек, а также ЩФ в эндотелии перитубулярных капилляров у экспериментальных животных, подвергнутых моделированию хронической интоксикации псилоцибинсодержащими грибами. Показано, что введение этих грибов существенно влияет на митохондриальные и цитоплазматические окислительно-восстановительные процессы в почках, что может отражать специфическое непосредственное воздействие наркотических алкалоидов, содержащихся в псилоцибинсодержащих грибах.

**Ключевые слова:** псилоцибинсодержащие грибы, проксимальные и дистальные канальцы, ферменты.

### ABSTRACT

The article presents quantitative histochemical investigation of activity of succinate dehydrogenase (SDH), lactate dehydrogenase (LDH), nicotinamide adenine denucleotide diaphorase (NADH<sub>2</sub>), 5'nucleotidase (5'nuc), acid phosphatase (AcPase) in kidney proximal and distal tubules and also alkaline phosphatase (AlPase) in the endothelium of peritubular vessels during experimental poisoning by psilocybine-containing mushrooms (*Psilocybe semilanceata*). It was found that these mushrooms had substantial influence on the mitochondrial and cytoplasmic processes of oxidation and restoration in the kidneys. These findings showed specific effects of narcotic alkaloids in psilocybine-containing mushrooms.

**Key words:** psilocybine-containing mushrooms, proximalis and distalis canalis, enzymes.

### ВВЕДЕНИЕ

Среди большого количества наиболее часто встречающихся отравлений грибами в последнее время в судебно-медицинской и клинической практике нередки случаи отравлений псилоцибинсодержащими грибами.

На территории России обнаружены три вида этих грибов, причем ареал распространения одного из них — *Psilocybe semilanceata* — включает в себя и Ленинградскую область.

В псилоцибинсодержащих грибах имеется большое количество разнообразных биологически активных веществ, однако их наркотическое действие обусловлено наличием в них псилоцибина и псилоцина [3, 4, 6].

Псилоцибинсодержащие грибы используются в основном молодыми людьми с целью достижения наркотического эффекта. Среди лиц, употребляющих галлюциногенные препараты, они известны как «магические грибы». Кроме того, поскольку псилоцибин и псилоцин по действию сходны с диэтиламидом лизергиновой кислоты, нередко псилоцибинпродуцирующие грибы называют «ЛСД», «кислота», «трип».

Изучаемые грибы являются одними из наиболее известных галлюциногенных, психомиметических средств, относящихся к классу препаратов, которые вызывают симптомы, напоминающие психоз.

Клиническая картина отравлений псилоцибинсодержащими грибами включает в себя раз-



личные расстройства ЦНС — галлюцинации, эйфорию, потерю чувства реальности и умения ориентироваться в ней, онейроидные состояния и другие изменения в процессах мышления и ощущения.

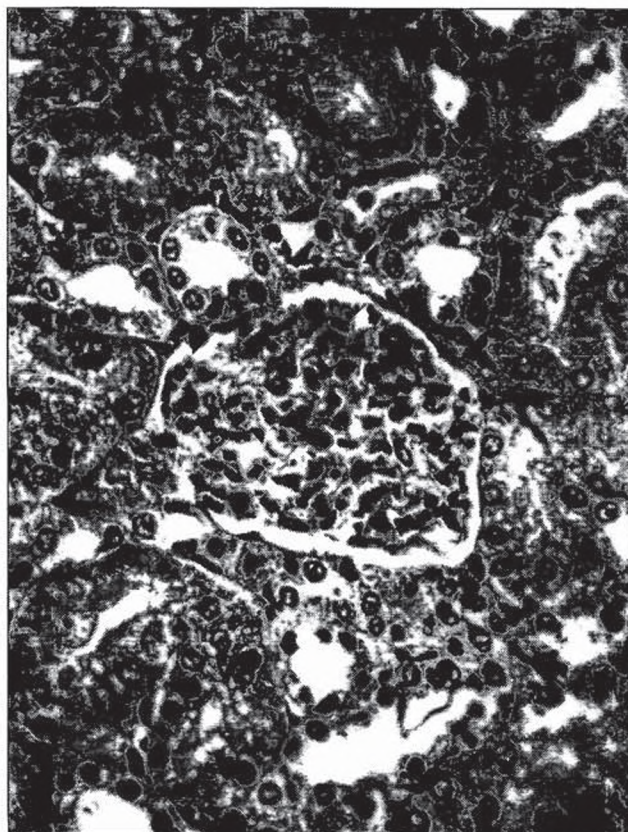
Под действием галлюциногенных грибов резко повышается внушаемость, сильно изменяется ощущение самого себя, иногда достигая степени деперсонализации [1, 2, 6].

Помимо эффектов на ЦНС, возникают и ряд вегетативных расстройств: мидриаз, рвота, тахикардия, тремор и др.

При отравлении псилоцибинсодержащими грибами описаны гипертермия, миалгии, метгемоглобинемия, диспноэ, а также нарушение функции почек [2, 5, 6].

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для создания экспериментальной модели хронической интоксикации псилоцибинсодержащими грибами 35 крысам-самцам в течение 3 дней в желудок через зонд вводили взвесь высушенных измельченных грибов рода *Psilocybe semilanceata* в дозе 1500 мг/кг. Контрольным животным (в количестве 10) вводили аналогичный объем физиологического раствора.



Почка. Видны выраженная белковая дистрофия эпителия проксимальных и дистальных канальцев, а также пролиферация мезангиальных клеток клубочка с увеличением мезангиального матрикса.

Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото. Ув. 400.

После забоя кусочки ткани почек замораживали в жидком азоте. В микротоме-криостате МК-25 изготавливали срезы толщиной 10 мкм, на которых выявляли следующие ферменты: сукцинатдегидрогеназу (СДГ), лактатдегидрогеназу (ЛДГ) по Нахлассу и Зелигману, НАДН<sub>2</sub>-дегидрогеназу с помощью реакции с тетранитросиним тетразолием, кислую фосфатазу (КФ), щелочную фосфатазу (ЩФ), 5'-нуклеотидазу (5'-НУК) методом азосочетания.

Активность ферментов оценивали количественно прямым методом цитоспектрофотометрии в перинуклеарных участках в апикальных и базальных отделах цитоплазмы эпителия проксимальных и дистальных канальцев и в эндотелии перитубулярных капилляров. На каждом препарате проводили измерение активности 100 точек. Параллельно кусочки ткани почек после фиксации в 10% нейтральном формалине заливали в парафин. Срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону и суданом III.

Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере IBM PC AT с использованием профилированного программного пакета «GB STATGRAPHIC».

Использовали методы вариационной и непараметрической статистики.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

При гистологическом исследовании почек экспериментальных животных наиболее выраженные изменения в эпителии проксимальных и дистальных канальцев развивались к 3-му дню эксперимента. Отличительной особенностью последних была мозаичность диспротеиноза, что придавало просветам проксимальных и дистальных канальцев звездчатую форму. В эпителии проксимальных канальцев отмечалась зернисто-вакуольная дистрофия. Это сопровождалось резким набуханием цитоплазмы дистальных канальцев, местами доходящего до тубулорексиса. Жировая дистрофия чаще всего определялась в эпителии проксимальных канальцев, в виде характерных мелких и пылевидных включений, расположенных субнуклеарно.

В некоторых случаях в гломерулярном аппарате выявлялась пролиферация мезангиальных клеток и увеличение мезангиального матрикса. При этом в капсуле некоторых клубочков выявлялся серозный выпот.

Изучение стромального компонента выявило выраженные микроциркуляторные нарушения, проявляющиеся в виде полнокровия интермедулярной зоны и диапедезных кровоизлияний перигломерулярных зон (рисунок).

Количественный гистохимический анализ выявил существенные изменения активности



изучаемых ферментов (таблица). Приведенные результаты достоверны ( $p < 0,05$ ).

Так, к 3-му дню опыта хроническая интоксикация псилоцибинсодержащими грибами вызывала достоверное повышение активности ЛДГ в эпителии как проксимальных, так и дистальных канальцев, по сравнению с контролем. Активность СДГ, напротив, резко снижалась по мере возрастания интоксикации.

Введение изучаемых грибов приводило также к достоверному однонаправленному снижению активности ферментов энергообеспечения (НАДН<sub>2</sub>) по сравнению с контрольными животными. Наряду с этим, в эпителии дистальных канальцев наблюдалось резкое увеличение активности кислой фосфатазы.

В эндотелии гемомикроциркуляторного русла наблюдалось резкое снижение активности ферментов, характеризующих трансэндотелиальный транспорт. Причем снижение уровня 5'-НУК, по сравнению с контролем, сопровождалось таким же уменьшением активности ЩФ.

Таким образом, гистоэнзимологический анализ показал, что хроническая интоксикация псилоцибинсодержащими грибами наиболее резко изменяет метаболизм клеток нефротелия и выявляет некоторые специфические особенности изменений ферментативных процессов.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленные нами в исходе хронической интоксикации псилоцибинсодержащими грибами изменения клубочкового аппарата могут свидетельствовать о развитии гломерулита. Пролиферация мезангиальных клеток и увеличение мезангиального матрикса, как правило, происходят при значительной деструкции трехслойной базальной мембраны гломерулярного фильтра, как проявление репаративных процессов. С этих позиций обнаруженные нами изменения могут быть расценены как результат непосредственного влияния алкалоидов изучаемых грибов.

Полученные результаты показали, что хроническая интоксикация псилоцибинсодержащими грибами влияет как на митохондриальные, так и на цитоплазматические окислительно-восстановительные процессы, связанные с циклом Кребса, пентозофосфатным шунтом и системой анаэробного гликолиза.

Известно, что активация НАДН<sub>2</sub>-дегидрогеназы предполагает усиление процессов внутриклеточного синтеза, направленного на обеспечение процессов компенсации. Поэтому резкое снижение активности НАДН<sub>2</sub>-дегидрогеназы можно расценивать, как специфическое проявление непосредственного воздействия наркоти-

**Влияние псилоцибинсодержащих грибов на активность ферментов в проксимальных и дистальных канальцах почек**

Фермент (Е')	Контроль		Опыт	
	Проксимальные канальцы ( $\bar{X} \pm m$ )	Дистальные канальцы ( $\bar{X} \pm m$ )	Проксимальные канальцы ( $\bar{X} \pm m$ )	Дистальные канальцы ( $\bar{X} \pm m$ )
СДГ	24,4±1,3	24,3±1,25	16,4±0,95	16,9±1,4
ЛДГ	12,1±0,6	13,9±0,25	22,6±1,6	22,3±1,6
НАДН <sub>2</sub>	28,3±1,1	30,6±1,8	24,8±1,7	24,5±1,2
5'-НУК	13,5±2,1	13,5±1,3	9,8±0,4	9,6±0,6
ЩФ	20,9±0,7	21,8±0,63	13,4±0,5	12,9±0,5
КФ	15,1±1,4	16,1±1,1	18,3±1,7	19,6±1,5

ческих алкалоидов псилоцибинсодержащих грибов. Возможно, снижение активности СДГ, которое четко наблюдалось на 3-и сутки эксперимента, может быть связано с перегрузкой митохондрий эпителия канальцев ионами кальция. В литературе отмечено, что перегрузка митохондрий клеток приводит к срыву окислительного фосфорилирования и ведет к ингибированию активности дыхательных ферментов.

Под воздействием псилоцибинсодержащих грибов изменялась и активность ферментов трансэндотелиального транспорта. Снижение активности 5'-НУК, наблюдаемое на фоне повышения активности КФ, возможно также отражает непосредственное влияние этих грибов.

Снижение активности ферментов трансэндотелиального транспорта ведет к нарушению процессов энергообеспечения окислительного фосфорилирования.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что хроническая интоксикация псилоцибинсодержащими грибами приводит к комплексному нарушению внутриклеточного метаболизма нефротелия проксимальных и дистальных канальцев, а также функционального состояния эндотелия микроциркуляторного русла сосудов стромы, что может привести к нарушению функции почек.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Каплан Г.И., Сэдок Б.Дж. Клиническая психиатрия: Пер. с англ.—М.: Медицина, 1994.—Т. 1.—С. 202—208.
2. Могош Г. Острые отравления. Диагноз и лечение: Пер. с рум.—Бухарест: Мед. изд-во, 1984.—С. 541—542.
3. Руководство по токсикологии отравляющих веществ / Ред. С.Н.Голиков и др.—М.: Медицина, 1972.—С. 322—324, 328—334.
4. Clark S. Isolation and Identification of drugs in pharmaceuticals, body fluid and postmortem material. Second Edition.—London.—1986.—P. 946.
5. Raff E., Halloran P.F., Kjellstrand C.M. Renal failure after eating «magic» mushroom // Canad. Med. Assoc. J.—1992.—Nov. 1.—Vol. 147 (9)—P. 1339—41.
6. Toxicologic Emergencies / Goldfrank L.R. et al.—Northwalk.—Pergamon Press USA.—1994.—P. 882, 884—885, 957.