

ISSN 2623-6575

UDK 63

GLASILO FUTURE

PUBLIKACIJA FUTURE – STRUČNO-ZNANSTVENA UDRUGA ZA PROMICANJE OBILNOG RAZVOJA, KULTURE I MEĐUNARODNE SURADNJE, ŠIBENIK

VOLUMEN 7 BROJ 2-3

lipanj 2024.

Glasilo Future

Stručno-znanstveni časopis

Nakladnik:

FUTURA



Sjedište udruge: Šibenik

Adresa uredništva:

Bana Josipa Jelačića 13 a, 22000 Šibenik, Hrvatska / Croatia

☎ / 📠: +385 (0) 022 218 133

✉: urednistvo@gazette-future.eu / editors@gazette-future.eu

🌐: www.gazette-future.eu

Uređivački odbor / Editorial Board:

Nasl. izv. prof. dr. sc. Boris Dorbić, prof. struč. stud. – glavni i odgovorni urednik / *Editor-in-Chief*
Emilija Friganović, dipl. ing. preh. teh., univ. mag. nutr., v. pred. – zamjenica g. i o. urednika / *Deputy Editor-in-Chief*
Ančica Sečan, mag. act. soc. – tehnička urednica / *Technical Editor*
Prof. dr. sc. Željko Španjol – član
Mr. sc. Milivoj Blažević – član
Vesna Štibrčić, dipl. ing. preh. teh. – članica
Antonia Dorbić, mag. art. – članica

Međunarodno uredništvo / International Editorial Board:

Dr. sc. Gean Pablo S. Aguiar – Savezna republika Brazil (Universidade Federal de Santa Catarina)
Prof. dr. sc. Kiril Bačevandžiev – Portugalska Republika (Instituto Politécnico de Coimbra)
Prof. dr. sc. Martin Bobinac – Republika Srbija (Šumarski fakultet Beograd)
Prof. dr. sc. Zvezda Bogevska – Republika Sjeverna Makedonija (Fakultet za zemjodjelski nauki i hrana Skopje)
Dr. sc. Bogdan Cvjetković, prof. emeritus – Republika Hrvatska (Agronomski fakultet Zagreb)
Prof. dr. sc. Duška Čurić – Republika Hrvatska (Prehrambeno-biotehnoški fakultet Zagreb)
Prof. dr. sc. Margarita Davitkovska – Republika Sjeverna Makedonija (Fakultet za zemjodjelski nauki i hrana Skopje)
Prof. dr. sc. Dubravka Dujmović Purgar – Republika Hrvatska (Agronomski fakultet Zagreb)
Prof. dr. sc. Josipa Giljanović – Republika Hrvatska (Kemijско-tehnoški fakultet u Splitu)
Prof. dr. sc. Sezai Ercişli – Republika Turska (Atatürk University Agricultural Faculty)
Prof. dr. sc. Semina Hadžabić – Bosna i Hercegovina (Agromediteranski fakultet Mostar)
Doc. dr. sc. Jasna Hasanbegović – Bosna i Hercegovina (Agromediteranski fakultet Mostar)
Prof. dr. sc. Péter Honfi – Mađarska (Faculty of Horticultural Science Budapest)
Prof. dr. sc. Mladen Ivić – Bosna i Hercegovina (Univerzitet PIM)
Doc. dr. sc. Anna Jakubczak – Republika Poljska (Uniwersytet Technologiczno-Przyrodniczy w Bydgoszczy)
Dr. sc. Željko Jurjević – Sjedinjene Američke Države (EMSL Analytical, Inc., North Cinnaminson, New Jersey)
Prof. dr. sc. Mariia Kalista – Ukrajina (National Museum of Natural History of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv)
Prof. dr. sc. Tajana Krička – Republika Hrvatska (Agronomski fakultet Zagreb)
Doc. dr. sc. Dejan Kojić – Bosna i Hercegovina (Univerzitet PIM)
Slobodan Kulić, mag. iur. – Republika Srbija (Srpska ornitološka federacija i Confederation ornitologique mondiale)
Dr. sc. Jae Hwan Lee, pred. - Republika Koreja (Natural Science Research Institute of Sahmyook University in Seoul, South Korea)
Prof. dr. sc. Branka Ljevnaić-Mašić – Republika Srbija (Poljoprivredni fakultet Univerziteta u Novom Sadu)
Prof. dr. sc. Zvonimir Marijanović – Republika Hrvatska (Kemijско-tehnoški fakultet u Splitu)
Semir Maslo, prof. – Kraljevina Švedska (Primary School, Lundäckerskolan, Gislaved)
Prof. dr. sc. Ana Matin – Republika Hrvatska (Agronomski fakultet Zagreb)
Prof. dr. sc. Elizabeta Miskoska-Milevska – Republika Sjeverna Makedonija (Fakultet za zemjodjelski nauki i hrana)
Prof. dr. sc. Bosiljka Mustać – Republika Hrvatska (Sveučilište u Zadru)
Prof. dr. sc. Ayşe Nilgün Atay – Republika Turska (Mehmet Akif Ersoy University – Burdur, Food Agriculture and Livestock School)
Nibir Pratim Choudhury, MBA - Republika Indija (Ph.D student i suradnik na projektu - University of Science and Technology Meghalaya)
Prof. dr. sc. Tatjana Prebeg – Republika Hrvatska (Agronomski fakultet Zagreb)
Prof. dr. sc. Bojan Simovski – Republika Sjeverna Makedonija (Fakultet za šumarski nauki, pejzažna arhitektura i ekoinženering "Hans Em" Skopje)
Prof. dr. sc. Davor Skejić – Republika Hrvatska (Građevinski fakultet Zagreb)
Akademik prof. dr. sc. Mirko Smoljić, prof. struč. stud. – Republika Hrvatska (Sveučilište Sjever, Varaždin/Koprivnica, Odjel ekonomije)
Prof. dr. sc. Nina Šajna – Republika Slovenija (Fakulteta za naravoslovje in matematiko)
Doc. dr. sc. Mladenka Šarolić, prof. struč. stud. – Republika Hrvatska (Kemijско-tehnoški fakultet u Splitu)
Prof. dr. sc. Andrej Šušek – Republika Slovenija (Fakulteta za kmetijstvo in biosistemske vede Maribor)
Prof. dr. sc. Elma Temim – Bosna i Hercegovina (Agromediteranski fakultet Mostar)
Doc. dr. sc. Merima Toromanović – Bosna i Hercegovina (Biotehnički fakultet Univerziteta u Bihacu)
Prof. dr. sc. Marko Turk – Republika Hrvatska (Visoka poslovna škola PAR)
Prof. dr. sc. Ivana Vitasović Kosić – Republika Hrvatska (Agronomski fakultet Zagreb)
Prof. dr. sc. Ana Vujošević – Republika Srbija (Poljoprivredni fakultet Beograd)
Sandra Vuković, mag. ing. – Republika Srbija (Poljoprivredni fakultet Beograd)
Prof. dr. sc. Vesna Židovec – Republika Hrvatska (Agronomski fakultet Zagreb)
Prof. dr. sc. Denisa Žujo Zekić – Bosna i Hercegovina (Nastavnički fakultet Mostar)

Grafička priprema: Ančica Sečan, mag. act. soc.

Objavljeno: 30. lipnja 2024. godine.

Časopis izlazi u elektroničkom izdanju dva puta godišnje, krajem lipnja i prosinca, a predviđena su i dva specijalna izdanja tijekom godine iz biotehničkog područja.

Časopis je besplatan. Rukopisi i recenzije se ne vraćaju i ne honoriraju.

Autori/ce su u potpunosti odgovorni/e za sadržaj, kontakt podatke i točnost engleskog jezika.

Umnožavanje (reproduciranje), stavljanje u promet (distribuiranje), priopćavanje javnosti, stavljanje na raspolaganje javnosti odnosno prerada u bilo kojem obliku nije dopuštena bez pismenog dopuštenja Nakladnika.

Sadržaj objavljen u Glasilu Future može se slobodno koristiti u osobne i obrazovne svrhe uz obvezno navođenje izvora.

Časopis je indeksiran u CAB Abstract (CAB International).

Glasilo Future

Stručno-znanstveni časopis

FUTURA – stručno-znanstvena udruga za promicanje održivog razvoja, kulture i međunarodne suradnje, Bana Josipa Jelačića 13 a,
22000 Šibenik, Hrvatska

(2024) 7(2-3) 01–110

SADRŽAJ:

	Str.
Izvorni znanstveni rad (original scientific paper)	
<i>Jae Jung Ahn, Eun A Kim, Eun Ji Shin, Yeong Sunwoo, Jae Hwan Lee, Sang Yong Nam</i> Shading treatments affect the growth characteristics, ornamental value, and photosynthetic activities of various <i>Peperomia</i> species and cultivars	01–19
<i>Aleksandra Šupljeglav Jukić, Jasmina Aliman, Jasna Hasanbegović Sejfić</i> Fizikalno-kemijske značajke ploda trešnje sorte Isabella i Prima Giant uzgajanih na različitim tlima Physico-chemical characteristics of the sweet cherry fruit of the Isabella and Prima Giant varieties grown on different soils	20–35
Prethodno priopćenje (preliminary communication)	
<i>S. Maslo, Š. Šarić, Đ. Milanović</i> New data on the distribution of <i>Adiantum capillus-veneris</i> L. in Bosnia and Herzegovina	36–46
Pregledni rad (scientific review)	
<i>D. Šmidt, I. Širić</i> Neiskorišteni farmakološki potencijal gljive muhare - <i>Amanita muscaria</i> (L.) Lam. (1783) The unused pharmacological potential of fly agaric - <i>Amanita muscaria</i> (L.) Lam. (1783)	47–71
Stručni rad (professional paper)	
<i>D. Viličić</i> Hrast crnika (<i>Quercus ilex</i> L.) u makiji sjevernodalmatinskih otoka – utjecaj klimatskih i antropogenih čimbenika Holm oak (<i>Quercus ilex</i> L.) in the maquis of the northern Dalmatian islands – influence of climatic and anthropogenic factors	72–96
Nekategorizirani rad (uncategorised paper)	
<i>Ivana Vitasović Kosić</i> Prikaz knjige (book review)	97–99
<i>Ivana Vitasović Kosić</i> Prikaz izložbe (exhibition review)	100–105
<i>Ivana Vitasović Kosić</i> Prikaz knjige (book review)	106–107
<i>B. Dorbić</i> Društvene vijesti i obavijesti (social news and announcements)	108–108
Upute autorima (instructions to authors)	109–110

Neiskorišteni farmakološki potencijal gljive muhare -

***Amanita muscaria* (L.) Lam. (1783)**

The unused pharmacological potential of fly agaric -

***Amanita muscaria* (L.) Lam. (1783)**

Domagoj Šmidt^{1*}, Ivan Širić²

pregledni znanstveni rad (scientific review)

doi: 10.32779/gf.7.2-3.4

*Citiranje/Citation*³

Sažetak

Amanita muscaria (L.) Lam., gljiva poznatija pod narodnim imenom crvena muhara stigmatizirana je kao otrovna gljiva u većini znanstvene literature i javnom mišljenju. Danas postoje brojni povijesni zapisi i anegdote o pozitivnim zdravstvenim učincima vrste *A. muscaria*, kao što su smanjenje tjeskobe, bolova, upala i ublažavanja kroničnih neurodegenerativnih poteškoća poput Parkinsonove i Alzheimerove bolesti te posljedica traumatskih iskustava. Ovim radom bit će prikazana povijest upotrebe odabrane vrste, a poseban naglasak biti će na aktivnim spojevima pronađenim u ovoj gljivi, različitim metodama pripreme, izolacije i učincima pripravaka od plodišta vrste *A. muscaria*.

Ključne riječi: *Amanita muscaria*, etnomikologija, farmakologija, ibotenska kiselina.

Abstract

A. muscaria, a mushroom more commonly known as the red fly agaric, has been stigmatized as a poisonous mushroom in most literature and public opinion. Today there are numerous historical records and anecdotes about the positive effects of *A. muscaria*, primarily in reducing anxiety, pain, inflammation, and alleviating symptoms of chronic neurodegenerative conditions such as Parkinson's and Alzheimer's disease, as well as the consequences of traumatic experiences. This paper will describe

¹ Student diplomskog studija Mikrobna biotehnologija u poljoprivredi, Sveučilište u Zagrebu, Agronomski fakultet, Odsjek za agroekologiju, Zavod za mikrobiologiju, Svetošimunska cesta 25, 10 000 Zagreb, Republika Hrvatska.

* E-mail: docs.den115@gmail.com (dopisni autor).

² Sveučilište u Zagrebu, Agronomski fakultet, Odsjek za animalne znanosti, Zavod za opće stočarstvo. Svetošimunska cesta 25, 10 000 Zagreb, Republika Hrvatska.

³ Šmidt, D., Širić, I. (2024). Neiskorišteni farmakološki potencijal gljive muhare - *Amanita muscaria* (L.) Lam. (1783). *Glasilo Future*, 7(2-3), 47–71. / Šmidt, D., Širić, I. (2024). The unused pharmacological potential of fly agaric - *Amanita muscaria* (L.) Lam. (1783). *Glasilo Future*, 7(2-3), 47–71.

the history of its use with a special focus on the active compounds found in this mushroom, various preparation and isolation methods, and how they impact the effects of *A. muscaria* preparations.

Key words: *Amanita muscaria*, ethnomycology, pharmacology, ibotenic acid.

Uvod

Amanita muscaria jedna je od najprepoznatljivijih gljiva, poznata po svojem žarko crvenom klobuku s bijelim točkama što nagovještava da je zaintrigirala ljude od davnina. Ime ove gljive - muhara, latinski *muscaria* odnosi se na njezinu uporabu kao sredstvo za ubijanje muha, najkorištenije ime ove gljive u mnogim jezicima ima isto značenje; *fly agaric* (engleski), *amanite tue-mouche* (francuski), *fliegenpilz* (njemački), *muchomor* (poljski), *Мухомор* (ruski), *moscario* (talijanski), *hongo mosquero/hongo matamoscas* (španjolski) (Guzman, 2001; Michelot i Melendez-Howell, 2003; Wasser, 1967). Unatoč snažnoj konotaciji imena, muhara ima slab insekticidni učinak. Prema narodnim izvorima svježi klobuci *A. muscaria* bili su smrvljeni rukama u mješavini vode i mlijeka, muhe se rado hrane ovakvom mješavinom te padaju u otupljeno stanje ili komu od nekoliko sati do nekoliko dana, ovisno o koncentraciji mješavine (Muto i Sugawara, 1970). Omamljene muhe je zatim potrebno ubiti zato što se nakon nekog vremena vrate u prvobitno stanje. Drugo objašnjenje imena muhara je činjenica da se prije i tijekom srednjeg vijeka ludilo asocijalo s muhamama (Feeney, 2020).

Mnogi su odustali od konzumacije vrste *A. muscaria* nakon što su iskusili mučninu i neuobičajene kognitivne učinke ove gljive, no neki korisnici su ipak pronašli terapijsku i vizionarsku vrijednost muhare u malim i umjerenim dozama. U zadnjih 30 godina je sve više istraživanja koja su fokusirana na potkrepljivanje ovih navoda. *A. muscaria* sadrži mnoštvo biološki aktivnih spojeva od kojih se ističu dvije glavne komponente, ibotenska kiselina i muskimol. Ibotenska kiselina veže se na *N*-metil-D-aspartatni (NMDA) receptor dok se muskimol veže za gama-aminomaslačni receptor (GABA) u mozgu sisavaca što ovoj gljivi daje mnoštvo farmakoloških mogućnosti. Plodišta muhare također sadrže izuzetno visoku koncentraciju ergosterola, spoja koji je demonstrirao snažna protuupalna svojstva (Maciejczyk et al., 2012). Koncentracija i omjer navedenih spojeva može se manipulirati zajedno s mnogim sporednim farmakološki aktivnim sastavnica ove gljive primjenom različitih metoda prerade. Sposobnost manipulacije sastava i u konačnici učinka proizvoda od vrste *A. muscaria* čini iste zanimljivim farmakološki aktivnim pripravcima s mnogobrojnim različitim mogućnostima uporabe (Michelot i Melendez-Howell, 2003).

Ovaj pregledni rad je multidisciplinarnan te ponajviše raspravlja o etnomikologiji i farmakologiji plodišta vrste *A. muscaria*. U konačnici, ovaj rad bi mogao poslužiti u edukaciji javnosti, kao materijal za pisanje vodiča za berbu gljiva i enciklopedija te kao baza za daljnja znanstvena istraživanja. *A. muscaria* je jedna od najčešćih makro gljiva s velikim plodištem na području Republike Hrvatske i ostatku sjeverne hemisfere tako da predstavlja neiskorišteni potencijalno koristan šumski resurs (Michelot i Melendez-

Howell, 2003). Svrha ovog rada je kritički prikazati literaturne zapise o ovoj gljivi te navesti dokaze i tvrdnje da je primjerena konzumacija plodišta vrste *A. muscaria* sigurna i da ne uzrokuje negativne dugoročne posljedice.

Povijest uporabe

Pretpostavlja se da je *A. muscaria* korištena najmanje nekoliko tisuća godina ponajviše u Sibiru, Skandinaviji, Istočnoj Europi i Rusiji (Feeney, 2020). Brojne informacije koje opisuju iskustva konzumacije ove gljive počela su biti dostupna u Sibiru tijekom 17. i 18. stoljeća od strane istraživača, vojnika i ratnih zarobljenika (Wasson, 1968). Navodi su se uglavnom svodili na vizionarska iskustva zadobivena konzumacijom visokih doza ove gljive, dok je suptilnija terapijska upotreba iste bila zanemarena što je doprinijelo stigmatizaciji. U Sibiru *A. muscaria* najčešće je terapijski bila korištena kao stimulans, protuupalni lijek, analgetik, anksiolitik te kao pomagalo za spavanje (Feeney, 2020). Između navedenih učinaka zanimljiv je stimulativan učinak ove gljive. Stimulativan učinak je okrijepljivao korisnike te se primarno koristio kao alat za olakšanje napornih poljoprivrednih poslova (Irimoto, 2004). Učinak plodišta vrste *A. muscaria* se u tom kontekstu može usporediti s kofeinom, no za razliku od kofeina navodno čini posao zanimljivijim. Sibirski pastiri sobova koriste suhe klobuke *A. muscaria* za snagu i energiju koja im pomaže u držanju koraka s stadom (Lincoff, 2005; Salzman et al., 1996). Adolf Erman je sredinom 18. stoljeća intervjuirao člana plemena Koriak koji je objasnio „*U sakupljanju sijena... mogu obaviti posao 3 muškarca od jutra do sumraka bez ikakvih problema ako sam pojeo gljivu*” (Wasson, 1968). Također, Takashi Irimoto intervjuirao je ženu iz plemena Chukchi koja je izjavila „*Možemo brzo napredovati u procesu obrade kože sobova, ako pojedemo gljivu prije ili usred posla*” (Irimoto, 2004). Postoje zapisi da su osušena plodišta *A. muscaria* koristili i članovi plemena Khanti za ublažavanje psihofizičkog umora (Saar, 1991).

U Sibiru je *A. muscaria* poznata po svojoj primjeni kao lijek protiv nesаницe (Irimoto, 2004; Kopec, 1837; Lincoff, 2005) što je i dokazano (Feeney, 2020). Članovi plemena Chukchi oralno (*per os*) su konzumirali suha plodišta kako bi ublažili bol i upalu mišića (Irimoto, 2004). Nadalje, ljudi iz plemena Evensk i Koriak transdermalno su koristili pastu pripremljenu na bazi *A. muscaria* za liječenje upala i boli (Lincoff, 2005; Salzman et al., 1996). Sposobnost pripravaka vrste *A. muscaria* da smanji tjeskobu imala je važnu ulogu u šamanskoj uporabi, kao što je prikazano u citatu „*Šaman jede (muharu) ne samo za predviđanje budućnosti nakon uznemirujućih snova, nego da se ohrabri prije susreta sa nekoliko duhova*” (Kulemzin, 1984). Iz navoda se može zaključiti da *A. muscaria* inducira hrabrost i smanjuje inhibicije te se u tom aspektu učinak može usporediti s etanolom. U Europi i Rusiji *A. muscaria* je najčešće bila korištena transdermalno ili oralno u obliku tinkture. U 1980-ima zabilježeno je da Ukrajinci i Rusi iz doline rijeke Suhodol koriste vlastite pripravke *A. muscaria* transdermalno, ponajviše za liječenje oboljenja zglobova (Moskalenko, 1987). Marja Härkönen je 1998. opisala kako Kareli (narod u sjeverozapadu Rusije) još uvijek koriste plodišta *A. muscaria* u svojim “kućnim ljekarnama”. Kareli odstranjuju

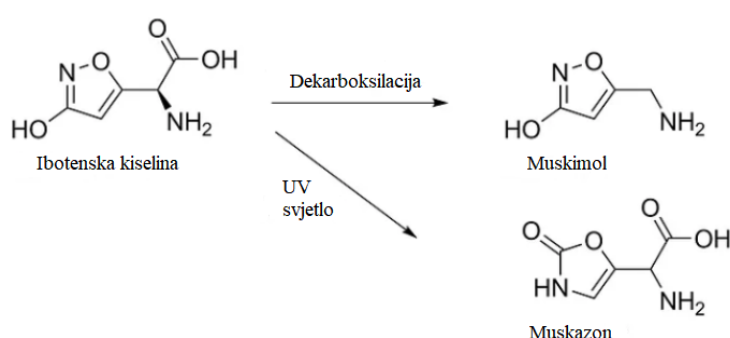
crvenu kožu s klobuka te ostatak klobuka natapaju u alkoholu. Takvu tinkturu koriste vanjskom uporabom za liječenje bolova i oteklina ili male količine konzumiraju oralno za liječenje glavobolja i bolova u trbuhu. U dijelovima Istočne Europe i Rusije vodeni i alkoholni ekstrakti vrste *A. muscaria* koristili su se za liječenje reume, epilepsije, demencije i raznih drugih neuroloških poremećaja (Dunn, 1973; Rolfe i Rolfe, 1974).

Popis farmakološki aktivnih sastavnica u plodištima vrste *A. muscaria*

Ibotenska kiselina

α -Amino-3-hidroksi-5-izoksazol octena kiselina poznata i pod nazivom ibotenska kiselina je bezbojna kristalna tvar koja je dobro topljiva u hladnoj vodi. Najveće količine ovog spoja u vrsti *A. muscaria* pronađena su u crvenoj koži (lat. *pileus*) i žutom mesu ispod kože na klobuku (Michelot i Melendez-Howell, 2003). Ibotenska kiselina je aminokiselina koja ne selektivno stimulira *N*-metil-D-aspartat (NMDA) receptore (Barceloux, 2008).

Ovaj spoj je vrlo podložan dekarboksilaciji, procesu kroz kojeg u toplim, vlažnim i kiselim uvjetima gubi karboksilnu skupinu te se pretvara u muskimol (slika 1). Upravo zbog ove reakcije, sušenje gljiva pri umjerenim temperaturama ili njihovo termičko obrađivanje postaju ključni koraci u manipulaciji ovim biološkim materijalom. Pretpostavlja se da sušenje pretvara do 15 % ibotenske kiseline u muskimol, prokuhavanje u vodi oko 60 % a fermentacija s acidofilnim bakterijama (*Lactobacillus acidophilus* Hansen i Mocquot 1970.) pretvara više od 95% ibotenske kiseline zbog prisustva enzima *glutamat dekarboksilaze* (GAD) (Filer et al., 2005). Može se pretpostaviti da se oralnom konzumacijom plodišta *A. muscaria* većina ibotenske kiseline metaboličkim procesima pretvara u muskimol prije nego što dođe do mozga (Li i Oberlies, 2005; Okhovat et al., 2023).



Slika 1. Proces dekarboksilacije ibotenske kiseline u muskimol i fotokemijsko pretvaranje iste u muskazon pod utjecajem UV svjetla.

(Izvor: <https://medium.com/@jonasgruska/amanita-muscaria-the-science-and-practice-of-the-fly-agaric-mushroom-587893d4bfe2>).

Figure 1. Decarboxylation of ibotenic acid into muscimol and its photochemical conversion to muscazone under UV light.

(Source: <https://medium.com/@jonasgruska/amanita-muscaria-the-science-and-practice-of-the-fly-agaric-mushroom-587893d4bfe2>).

Ibotenska kiselina ima stimulativan učinak kojeg neki korisnici uspoređuju s lijekovima za hiperaktivnost. Postoje anegdote da ibotenska kiselina povećava koncentraciju i motivaciju, izoštrava vid i druga osjetila te da smanjuje osjećaj umora i boli (Feeney, 2010). Godine 1985. otkriveno je da je panterin, supstanca izolirana iz vrste *Amanita pantherina* (DC.) Krombh. (1846) ustvari ibotenska kiselina (Feeney, 2020). Navedeni spoj je glavni razlog uvjerenja da je *A. muscaria* toksična zato što u visokim dozama uzrokuje mučninu, povraćanje, proljev i delirij - panterinski sindrom trovanja (Horowitz i Moss, 2023). Međutim, važno je napomenuti da mnogi farmaceutski lijekovi imaju mnoštvo sličnih nuspojava ali to nije razlog da se njihova mogućnost uporabe u potpunosti odbaci (Bounds i Patel, 2024). Postoje vjerovanja da je *A. muscaria* neurotoksična (Feeney, 2020). Potonje uvjerenje proizlazi iz činjenice da mnogi znanstvenici koji se bave neurološkim istraživanjima koriste ibotensku kiselinu kao sredstvo za stvaranje lezija na mozgu (Coyle i Schwarcz, 2020). Poznato je da ubrizgavanjem čiste ibotenske kiseline u intrakranijalni prostor dolazi do oštećenja moždanih stanica, no mnoge svakidašnje tvari poput limunske kiseline imaju citotoksičan učinak ako bivaju ubrizgane u visokim koncentracijama (Giardino et al., 2022). Oralnom konzumacijom ibotenske kiseline dolazi do njezinog metabolizma i razrjeđenja u krvi te nije prisutna u citotoksičnim koncentracijama (Ordak et al., 2023). U trenutku pisanja ovog rada (2024) ne postoji slučaj kronične neurotoksičnosti uzrokovane konzumacijom vrste *A. muscaria*.

Muskimol

5-Aminometil-3-izoksazol je bezbojna kristalna tvar dobro topljiva u vodi. Svježi primjerci plodišta vrste *A. muscaria* sadrže malu količinu ovog spoja. Moguće je da se muskimol formira tijekom ubiranja i pripreme uzorka za analizu (Hatanaka, 1992). Muskimol se veže za receptore gama aminomaslačne kiseline (GABA), ima agonističko djelovanje što znači da se veže snažnije od GABA te aktivira iste receptore. Agonistički učinak muskimola rezultira povećanjem nivoa serotonina i acetilkolina, a smanjuje nivo norepinefrina. Pretpostavlja se da je muskimol najviše zaslužan za učinke koji slijede nakon konzumacije gljiva koje sadrže ibotensku kiselinu, muskimol te druge spojeve (Barceloux, 2008).

Dokazano je da muskimol ima nekoliko terapijskih učinaka. Otkriveno je da injekcija muskimola u tjelesnu šupljinu štakora smanjuje tjeskobu u sličnoj mjeri kao diazepam (Corbett et al., 1997). Učinak smanjenja tjeskobe potvrdila je još jedna studija u kojoj je dokazano da muskimol također smanjuje reakciju smrzavanja kod štakora (Muller et al., 1997). Hosseini i suradnici (2014) su otkrili da injekcija muskimola u spinalni kanal štakora značajno smanjuje neuropatsku bol čiji učinak traje otprilike 3 sata.

Muskimol poboljšava i štiti pamćenje smanjivanjem moždanih upala i metabolizma acetilkolina u mozgu (Pilipenko et al., 2018). Acetilkolin je poznat po svojoj ulozi u poboljšanju pamćenja (Barceloux, 2008). Jedna studija je demonstrirala da muskimol može smanjiti pojavu umjetno uzrokovanih želučanih rakova u štakorima (Tatsuta et al., 1992.). Poznato je da muskimol ima otprilike 5 puta snažniji farmakološki učinak od ibotenske kiseline (Feeney, 2020).

Muskazon

α -amino-2,3-dihidro-2-okso-5-oksazoloctena kiselina je bezbojan kristalni spoj koji nastaje fotokemijskom konverzijom ibotenske kiseline. Nastaje primarno tijekom procesa ekstrakcije drugih spojeva iz gljiva koje sadrže ibotensku kiselinu zbog veće izloženosti ibotenske kiseline svjetlosti dok je u otopini. U usporedbi sa drugim navedenim spojevima u plodištu muhare muskazon uzrokuje slabe ali značajne nepoželjne farmakološke učinke kao što su zbunjenost, gubitak kratkotrajnog pamćenja i mutan vid (Barceloux, 2008; Li i Oberlies, 2005). Konsenzus između korisnika je da je muskazon nepoželjan spoj u pripravcima *A. muscaria* (Feeney, 2020).

Muskarin

Do nedavno se vjerovalo kako je muskarin zaslužan za većinu učinaka uzrokovanih konzumacijom vrste *A. muscaria*. Ta teza je diskreditirana zato što se učinci konzumacije muskarina i plodišta vrste *A. muscaria* drastično razlikuju (Feeney, 2020). Sam po sebi muskarin je snažan otrov, no u vrsti *A. muscaria* pojavljuje se u iznimno malim količinama (0,0002-0,0003 %) u usporedbi s *Inocybe* spp. ili *Clitocybe* spp. (0,43 % u *Inocybe subdestricta* Kauffman [1924] i do 0,15 % u *Clitocybe dealbata* (Sowerby) Gillet [1874]) (Michelot i Melendez-Howell, 2003). *A. muscaria* ne pokazuje simptome muskarinskog trovanja osim u iznimnim slučajevima kao što su prekomjerna konzumacija ili varijabilnosti koncentracije spojeva ovisno o mjestu rasta i razvoja plodišta gljive (Feeney i Stijve, 2010). Iako muskarin uzrokuje neugodne simptome poput znojenja, prekomjerne salivacije i povraćanja; postoje dokazi da u malim količinama ima neuroprotektivan učinak (Shen et al., 2024). Sarno i suradnici (2003) su naveli da stimulacija muskarinskih receptora u mozgu pruža značajnu zaštitu od oštećenja DNK, oksidativnog stresa i narušavanja mitohondrija.

Muskaridin

[(4*R*,5*S*)-4,5-dihidroksimetil]-trimetil azanij je izoliran iz plodišta vrste *A. muscaria* i nekoliko drugih gljiva (Maciejczyk et al., 2012; Feeney, 2020). Muskaridin je aciklički izomer muskarina i kod ljudi uzrokuje stimulaciju središnjeg živčanog sustava. U plodištima *A. muscaria* je prisutan u maloj količini te vjerojatno nema veliki utjecaj na farmakološki učinak ove gljive (Feeney, 2020).

(*R*)-4-hidroksipirolidin-2-1

(*R*)-4-hidroksipirolidin-2-1 je neimenovani spoj koji se karakteristično nalazi u stanicama nekih mikroskopskih gljiva koje demonstriraju antimikrobnu aktivnost protiv bakterija i drugih gljiva. Ima baznu strukturu sličnu muskimolu i ibotenskoj kiselini te se stoga može zaključiti da je jedan od dijelova biosinteze prethodno navedenih spojeva. Biosinteza najvjerojatnije započinje s β -hidroksi glutaminskom kiselinom (Michelot i Melendez-Howell, 2003).

Hercinin

N,N,N-trimetil-L-histidin je derivat aminokiseline betaina i prekursor L-ergotioneinu, spoju koji je pokazao sposobnost neutralizacije slobodnih radikala i protuapoptotički učinak (smanjuje programiranu staničnu smrt). Hercinin je aminokiselina koja ne sudjeluje u izgradnji proteina, te se pojavljuje u visokim koncentracijama u nekim vrstama gljiva, uključujući vrstu *A. muscaria*. Potpuni mehanizam djelovanja ove aminokiseline je nepoznat (Kohlmunzer i Grzybek, 1972; Tulp i Bohlin, 2005). Trenutno se proučava potencijal L-ergotioneina u liječenju Parkinsonove bolesti (Tang et al., 2018).

Sticolobična i sticolobinična kiselina

Sticolobična i sticolobinična kiselina (α -piron aminokiseline) pronađene su u malim količinama u plodištima *A. muscaria* i nekoliko srodnih vrsta (Hatanaka, 1992). Obje aminokiseline imaju stimulatívni učinak na izoliranu kralježničnu moždinu štakora. Proučavanja biosintetskih puteva upućuju na to da je DOPA (3,4-dihidroksifenilalanin) prekursor za obje aminokiseline (Michelot i Melendez-Howell, 2003).

1,2,3,4,-tetrahidro-1-metil- β -karbolin-3-karboksilna kiselina

1,2,3,4,-tetrahidro-1-metil- β -karbolin-3-karboksilna kiselina je supstanca nepoznatog farmakološkog djelovanja (Ott, 1993). Ovaj spoj pronađen je u raznim uzorcima hrane poput voćnih sokova, džemova, ali i u pivu, vinu i sojinom umaku. Ovaj spoj se formira u Pictet-Spengler kondenzaciji - reakciji acetaldehida i triptofana (Cao et al., 2007). Slični spojevi nalaze se u mnogobrojnim prirodnim psihodelicima poput ayahuaska lijane (*Banisteriopsis caapi* (Spruce ex Griseb.) C.V. Morton), sirijskoj rutvici (*Peganum harmala* L.) i u nekim kaktusima koji sadrže meskalin (*Lophophora williamsii* (Lem.) J.M.Coult.). β -Karbolini imaju širok spektar djelovanja, od toksičnog učinka na krvožilni sustav do inhibicije enzima *mono-amin oksidaze* (MAO), glavnog enzima koji razgrađuje mono amine poput serotoninina i dopamina, manjak istih uzročno dovodi do brojnih psihofizičkih oboljenja poput depresije. Navedeni spoj je prisutan u malim koncentracijama u plodištima vrste *A. muscaria* (Feeney, 2020).

β -indoloctena kiselina

β -Indoloctena kiselina je produkt deaminacije triptofana ili dekarboksilacije triptamina i smatra se važnim biljnim hormonom koji pripada grupi auksina (Prusty et al., 2004). Ovaj spoj često proizvode bakterije u utrobi sisavaca. Često se pronalazi u urinu u maloj količini, a u većoj količini kod pacijenata koji boluju od fenilketonurije (PKU). U plodištima *A. muscaria* sadržana je u malim koncentracijama (Maciejczyk et al., 2012).

Muskarufin i muskaflavin

Muskarufin je tijekom 1930-ih bio predložen kao glavni pigment zaslužan za boju klobuka *A. muscaria* no nije znanstveno potvrđen (Hatanaka, 1992; Michelot i Melendez-Howell, 2003). Muskaflavin je pigment klobuka *A. muscaria* žute boje, pretpostavka je da se sintetizira istim putem kao i β -mliječna, sticobična i sticobinična kiselina (Hatanaka, 1992; Michelot i Melendez-Howell, 2003).

Amavadin

Amavadin je svjetlo plavi kompleks vanadija prvi put izoliran iz plodišta *A. muscaria* (Braeuer et al., 2023). Akumulacija metala i njihovo organsko vezanje asocirana je s potrebom zaštite od toksičnog učinka povećane količine metala u tlu. Međutim koncentracija vanadija u nekim gljivama roda *Amanita* zna biti nekoliko stotina puta viša u usporedbi s koncentracijom vanadija u okolnim biljkama (Li i Oberlies, 2005). Prisustvo ovog spoja u visokim koncentracijama upućuje na moguću važnost u metabolizmu i/ili obrani organizma. Amavadin je 8-koordinatni spoj vanadija i (S,S)-2,2'-hidroksiimin dipropionske kiseline u stehiometrijskom omjeru 1:2. Zbog svoje neobične molekulske strukture ovaj spoj je potaknuo velik interes kemičara te su njegovu strukturu potvrdila mnoga kristalografska i spektroskopska istraživanja (Da Silva et al., 2013; Li i Oberlies, 2005; Ooms et al., 2009). Amavadin je bio izoliran iz drugih psihoaktivnih gljiva roda *Amanita* uključujući *A. regalis* (Fr.) Michael i *A. velatipes* G. F. Atk. (Berry et al., 1999). Točan učinak amavadina je u trenutku pisanja rada nepoznat (2024).

Derivati arsena

U 1990-ima po prvi put u gljivama otkriven je netoksičan arsenobetain zajedno s nekoliko drugih derivata arsena. Osim arsenobetaina u vrstama roda *Amanita* pronađeni su arsenokolin, tetrametil arsenova sol i kakodilna kiselina (Maciejczyk et al., 2012; Feeney, 2020). Pronađeno je još nekoliko derivata arsena povezanih za molekule šećera i fosfolipida. Metilni derivati arsena pokazuju razne toksične i potencijalno korisne funkcije dok arsenobetain i arsenokolin ne pokazuju toksične učinke. Kakodilna kiselina bila je jedan od glavnih komponenata defolianta “*Agent Blue*” korištenog u Vijetnamskom ratu (Stellman i Stellman, 2018). Važno je napomenuti da su navedeni spojevi sadržani u iznimno malim količinama te nije pronađen nikakav učinak na iskustvo konzumacije plodišta *A. muscaria*. Prisustvo ovih spojeva ukazuje na to da *A. muscaria* i slične gljive posjeduju mehanizme zaštite od štetnog učinka anorganskih oblika arsena (Byrne et al., 1995; Kuehnelt et al., 1997; Vetter, 2005).

Drugi spojevi

A. muscaria je makrogljiva koja razvija plodišta samo kada je u mikoriznoj vezi s korijenjem stabala što znači da ima kompleksan metabolizam te sadrži širok raspon spojeva. Većina proteina identificiranih u

plodištima *A. muscaria* su enzimi. Jedan od njih je DOPA 4,5-dioksigenaza, važan enzim u pigmentata betalaina (Girod i Zyrđ, 1991). *A. muscaria* proizvodi i enzim *aspartičku proteazu*; koja koristi aspartičnu kiselinu kao katalizator u svrsi hidrolize proteina. Generalno, proteaze iz gljiva se proučavaju zbog svojih potencijalnih primjena u industriji i medicini (Erjavec et al., 2012).

Masne kiseline

A. muscaria proizvodi male količine masnih kiselina: linolenske, oleinske, stearinske i palmitinske kiseline. *A. muscaria* sadrži i estere masnih kiselina: triacilglicerole, fosfolipide i estere sterola. Hidroksi masne kiseline su pronađene u vrlo malim koncentracijama (Karliński et al., 2007). Ester masnih kiselina - diacilglicerol-1,3-diolein izoliran je iz istisnutog soka plodišta *A. muscaria* te djeluje kao atraktant kućnih muha (*Musca domestica* L.) (Muto i Sugawara, 1970). Zanimljivo je što *A. muscaria* proizvodi atraktant za insekte zajedno s insekticidom - ibotenskom kiselinom. Točan razlog te pojave nije u potpunosti jasan, ali je poznato da mnoge vrste gljiva imaju sposobnost razgradnje hranjivih tvari iz mrtvih insekata no taj mehanizam još nije dokazan u vrsti *A. muscaria* (Hatanaka, 1992). Vjerojatnije objašnjenje je da *A. muscaria* privlači i ubija neke tipove insekata kako bi privukla druge, više životinje i insekte u svrsi boljeg rasprostranjivanja vlastitih spora.

Sfingolipidi

A. muscaria proizvodi sfingolipide, uglavnom ceramide i u manjoj količini cerebrozide (Weiss i Stiller, 1972). Ceramidi su *N*-acil derivati alifatskih amino alkohola, a cerebrozidi u svojoj molekularnoj strukturi sadrže i šećer koji je u slučaju plodišta *A. muscaria* glukoza (Weiss i Stiller, 1972). Mnogi stanični procesi ovise o sfingolipidima, uključujući regulaciju rasta, migraciju stanica, apoptozu, starenje i upalne reakcije (Olsen i Faergeman, 2017). Cerebrozidi su lipidi koji se nalaze u membranama mijelinskih ovojnica koje obavijaju aksone u središnjem živčanom sustavu. Cerebrozidi se ne apsorbiraju direktno putem probave već se razgrađuju na bazne komponente što znači da vjerojatno nemaju utjecaja na terapijski učinak pripravaka napravljenih od plodišta *A. muscaria*.

Steroli

Jedni od najvažnijih sastavnica gljiva u zdravstvenom kontekstu su steroli - spojevi koji posjeduju antivirusna, antibakterijska, antiupalna i antikancerogena svojstva. Najpoznatiji spoj sa navedenim svojstvima je ergosterol. Ovaj spoj prvi put je izolirao francuski kemičar Auguste Boudier 1885. iz ražene glavice (*Claviceps purpurea* (Fr.) Tul. [1853]) parazitske gljivice koja proizvodi ergot alkaloida. U eksperimentu provedenom s heksanskim ekstraktom micelija gljive *Grifola frondosa* (Dicks.) Gray (1821) demonstrirana su inhibicijska svojstva prema ciklooksigenazama 1 i 2 (COX-1 i COX-2). COX-1 i 2 smatraju se važnim enzimima te djeluju kao regulatori upala, bolova i vrućica. Ekstrakt je sadržavao komponente ekstrahirane iz gljive: masne kiseline, ergosterol i ergosta-4,6,8(14),22-tetraen-3-1 (Zhang

et al., 2002). Druga studija upućuje na to da ergosterol izoliran iz gljive *Agaricus subrufescens* Peck (1893) remeti razvoj sarkoma u miševima (Zaidman et al., 2005). Uočena je i inhibicija angiogeneze - procesa stvaranja novih krvnih žila u Lewisovom raku pluća nakon administracije ergosterola (Li et al., 2015). Važno je napomenuti da se ergosterol pod utjecajem UV svjetla pretvara u vitamin D₂ (ergokalciferol). Ovaj vitamin je nužan za ispravan razvoj kostiju, te se koristi u liječenju kožnih bolesti, sekundarnog hiperparatiroidizma i raznih tipova raka (Jäpelt i Jakobsen, 2013). Plodište *A. muscaria* je izuzetno dobar izvor ergosterola te sadrži do 77 mg/g suhe mase (Maciejczyk et al., 2012). Koncentracija ergosterola u najpopularnijoj jestivoj gljivi, šampinjonu (*Agaricus bisporus* (J.E.Lange) Imbach [1946]) je otprilike šest puta manja u odnosu sa vrstom *A. muscaria* (Feeney, 2020).

Polisaharidi i polioli

Poznato je da polisaharidi iz koljena gljiva *Basidiomycetes* ispoljavaju mnoga medicinska svojstva (Ruthes et al., 2016). Iz plodišta *A. muscaria* izolirani su fukomannogalaktan i β-D-glukan (Kiho et al., 1994; Ruthes et al., 2013). Potvrđeno je da oba polisaharida posjeduju protuupalna i snažna antinociceptivna svojstva (smanjen osjet boli) (Ruthes et al., 2013). β-D-Glukan izoliran iz plodišta *A. muscaria* pokazao je snažno protutumorno djelovanje protiv sarkoma 180 u miševima (Kiho et al., 1992). Drugi interesantni šećerni metaboliti su polioli, metabolički se dobivaju supstitucijom aldehidne skupine s hidroksilnom. Količinski najbrojniji polioli u plodištima *A. muscaria* su manitol i sorbitol, također se pojavljuju u brojnim drugim vrstama gljiva (Lewis i Smith, 1967). Osim što služe kao izvor ugljika i energije, oni imaju i zaštitnu ulogu u sušnim uvjetima i termalnom stresu (Tibbett et al., 2002; Wingler et al., 1993). Manitol stvara osmotski potencijal tijekom rasta plodišta i sprječava smrzavanje u slučaju niskih temperatura. Manitol je široko korišten u medicini: tijekom kontrole pritiska u lubanji, u zaštiti bubrega usred transplantacije i u liječenju rhabdomiolize (Shawkat et al., 2012). Nekoliko istraživanja ukazuje na to da manitol ima sposobnost poboljšanja prijenosa lijekova kroz krvno-moždanu barijeru (Bhattacharjee et al., 2001; Brown et al., 2004; Ikeda et al., 2002). Ova činjenica potakla je razvoj hipoteze da relativno visoke koncentracije manitola u tkivu *A. muscaria* ($1,02 \pm 0,02$ g manitola/100 grama suhe tvari (Reis et al., 2011)) omogućuju učinkovitiji transport aktivnih sastavnica do mozga te tako povećava njihov psihoaktivan učinak (Maciejczyk i Kafarski, 2013). Istina je da se konzumacijom klobuka *A. muscaria* postižu snažniji psihoaktivni učinci od konzumacije ekvivalentne količine izolirane ibotenske kiseline i muskimola (Ott, 1993). Mnogi istraživači se ne slažu s tom hipotezom te tvrde da snažniji halucinogeni učinak ostvaruju druge, još neotkrivene aktivne sastavnice *A. muscaria* (Barceloux, 2008; Catalfomo i Eugster, 1970; Eugster, 1967; Feeney, 2010; Festi i Bianchi, 1991; Liu, 2005; Matsushima et al. 2009; Michelot i Melendez-Howell, 2003; Schultes, 1977; Waser, 1967).

A. muscaria u borbi protiv oboljenja i ovisnosti

Jedna od najzanimljivijih uporaba plodišta *A. muscaria* danas služi kao sredstvo za odvikavanje. Na internetu se mogu pronaći tisuće anegdota koje opisuju kako *A. muscaria* pomaže u dugom putu do odvikavanja i oporavka od alkohola, benzodiazepina, amfetamina, opijata i mnogih dizajnerskih droga. U trenutku pisanja ovog rada ne postoji znanstvena studija koja potvrđuje ovu tematiku ili objašnjava točan mehanizam učinka. Iz anegdota korisnika pronađenih na internetu može se zaključiti da *A. muscaria* smanjuje anksioznost i podiže svijest korisnika do te mjere da primjete štetu koju uzrokuju sebi i svojoj okolini te im daje dovoljno snage da okrenu novu stranicu u svom životu. Treba uzeti u obzir da je muskimol GABA agonist. Alkohol i benzodiazepini su pozitivni alosterički modulatori GABA receptora što znači da pojačavaju električne impulse koje neuron proizvodi kada je za isti receptor vezana molekula koja ga aktivira. Interakcija više spojeva koji djeluju na GABA receptor može biti smrtno opasna. Uporaba spojeva koji se vežu za GABA receptor u postupku odvikavanja nije nova ideja te ih mnoge klinike koriste (Caputo i Bernardi, 2010). Neki korisnici u anegdotama opisuju svoje doze pripravaka *A. muscaria* kao “veličine zrna riže” ili “kap tinkture”. Bitno je napomenuti da alkohol prisutan u tinkturama nije problematičan trijeznoj osobi zbog male količine. Poznato je da upotreba vrste *A. muscaria* ne uzrokuje ovisnost, te nije zabilježen niti jedan slučaj. Mnoga izvješća govore o ublažavanju ili nestanku simptoma: depresije, anksioznosti, nesanice, psorijaze, lajmske bolesti, kroničnog umora, poremećaja smanjene pažnje (ADD), upalne bolesti crijeva (IBS), traumatske ozljede mozga, demencije i mnogih drugih stanja nakon samoliječenja pripravcima gljive *A. muscaria* (Feeney, 2020). Trenutno ne postoje znanstvene studije koje potvrđuju ili negiraju pozitivan utjecaj pripravaka vrste *A. muscaria* na navedena oboljenja kod ljudi. Pilipenko i suradnici (2018) su proveli istraživanje koje potvrđuje pozitivan učinak malih doza muskimola na štakorima s induciranom Alzheimerovom bolesti.

Dozacija

Učinci koji proizlaze iz konzumacije plodišta *A. muscaria* usko su povezani s dozom. Kroz povijest doze su se određivale ugrubo, primjerice: jedan zagriz, jedan-dva-tri klobuka itd. (Dunn, 1973) Ovo je vrlo nepouzdan način doziranja zato što se koncentracija svih sastavnica drastično razlikuje od jednog do drugog plodišta (Tsunoda et al., 1993). Mnogi ljudi imaju negativna iskustva s ovom gljivom zato što im je prethodno navedena činjenica nepoznata te dolazi do “predoziranja”, mnogi počinju koristiti ovu gljivu nadajući se vizionarskom iskustvu poput iskustava s psilocibinskim gljivama. Takva iskustva zahtijevaju izuzetno visoke doze (iznad 15 grama suhih klobuka) što dovodi do mnogih nuspojava: poput mučnine, dezorijentiranosti, ataksije, pojačanog znojenja i salivacije te poremećajima u percepciji vremena (tablica 1). Muskimol ima oko 5 puta snažniji farmakološki učinak od ibotenske kiseline što se treba uzeti u obzir kada se odlučuje koji stupanj dekarboksilacije koristiti (Feeney, 2020).

Tablica 1. Širina osjetne potentnosti suhих klobuka vrste *A. muscaria* (Izvor: Feeney et al., 2020).
Table 1. Wide range of felt potency among dried *A. muscaria* caps (Source: Feeney et al., 2020).

Nivo psihoaktivnosti plodišta	Doza		
	Niska	Srednja	Visoka
Nizak	10 - 15 g	15 - 20 g	20 - 25 g
Srednji	5 - 10 g	10 - 15 g	15 - 20 g
Visok	1 - 5 g	5 - 10 g	10 - 15 g

Mikrodoziranje

Mikrodoziranje je pojam koji opisuje uzimanje male doze psihoaktivnog spoja kako bi se postigli pozitivni učinci nekog spoja bez da se remeti svijest ili mogućnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti. Mikrodoziranje je postalo popularno nedavno nakon što su mnogi korisnici halucinogenih supstanci shvatili da iste supstance imaju koristan učinak čak ako se uzimaju u dozi 10 do 20 puta manjoj od halucinogene što primjerice iznosi 100 mg psilocibinskih gljiva (Cavanna et al., 2022). Postoji mnogo anegdota o poboljšanoj koncentraciji i raspoloženju, smanjenoj anksioznosti i mnogim drugim dobrobitima no istraživanja trenutno nisu potvrdila utjecaj placeba u ovom načinu uporabe. Mnogi korisnici pripravaka vrste *A. muscaria* preferiraju ovaj način uporabe (Feeney, 2010). Postoje različiti protokoli koje korisnici prate, a najpopularniji je “mikrodoza svaki treći dan” u kojoj uzimaju tinkturu ili vodenu iscrpinu ekvivalentnu 1-3 ili manje grama suhих klobuka *A. muscaria*. Mikrodoziranjem se u pravilu izbjegavaju sve nuspojave asocirane s ovom gljivom, a ako se primjećuju nuspojave dozu je potrebno smanjiti.

Nuspojave

U travnju 2023. godine objavljeno je istraživanje u kojem su prikupljeni podaci od 684 osobe koje redovito konzumiraju pripravke *A. muscaria* (Ordak et al., 2023). Sudionici istraživanja pronađeni su u Facebook grupama u kojima je tematika *A. muscaria*. Od 684 osobe 236 je navelo da su doživjele nuspojave povezane s konzumacijom *A. muscaria*, dok su najčešće nuspojave bile pospanost, bolovi u trbuhu, mučnina i smanjenje apetita. Učestalost nuspojava blisko je povezana s konzumacijom većih količina svježeg ili suhog plodišta dok vodeni i alkoholni ekstrakti minimiziraju probavne tegobe.

Predoziranje

Predoziranje je medicinski pojam koji se koristi za opisivanje situacije u kojoj osoba konzumira više od sigurne količine farmakološki aktivne tvari. Drugim riječima to je doza koja dovodi u opasnost život korisnika. Predoziranje je ozbiljno stanje koje zahtijeva liječničku intervenciju. Gotovo sve hospitalizacije uzrokovane trovanjem konzumacijom plodišta *A. muscaria* proizlaze zbog početničkih

pogrešaka s identifikacijom, doziranjem i željom za vizionarskim iskustvom nalik onom uzrokovanom s psilocibinskim gljivama (Rampolli, 2021). Većina predoziranja halucinogenim tvarima nije fiziološki opasna već drastično promijenjeno mentalno stanje uzrokuje iracionalno ponašanje u kojem može doći do samoozljeđivanja. Konsenzus između korisnika je da do predoziranja može doći ako osoba (75 kg) konzumira više od 20 grama suhih klobuka *A. muscaria* iznad prosječne potencije (Feeney, 2020). Predoziranje je vrlo širok pojam kada se govori o halucinogenim tvarima. Neki toksikolozi smatraju pojavu halucinacija kao simptom predoziranja no važno je naglasiti da predoziranje plodištima *A. muscaria* u ekstremnim slučajevima osim halucinacija uzrokuje konvulzije, komu, respiratornu depresiju i zastoj srca što može rezultirati smrtnim ishodom (Rampolli, 2021). Klinički simptomi su slični drugim često korištenim spojevima poput alkohola, benzodiazepina i barbiturata, gdje svi navedeni imaju interakciju sa GABA receptorom. Uzrok mnogo hospitalizacija je neočekivana interakcija pripravaka *A. muscaria* s nekim od navedenih spojeva. Dolazi do kumulativnog učinka u kojem se pojačava učinak oba spoja te mnogi smrtni ishodi proizlaze zbog miješanja pripravaka *A. muscaria* i pretjeranih količina alkohola (Tupalska-Wilczyńska et al., 1997).

U jednom ekstremnom slučaju 44-godišnjak konzumirao je pola kilograma (13 klobuka) *A. muscaria*, otprilike 50-60 grama suhe mase. Gljivu je zamijenio sa srodnom vrstom, *Amanita caesarea* (Scop.) Pers. te je u roku od sat vremena odvezen u bolnicu zbog promijenjenog stanja svijesti. Ubrzo nakon ulaska u bolnicu pacijent je pao u nesvjesticu koja se pretvorila u komu trajanja 72 sata. Želudac pacijenta bio je ispumpan ubrzo nakon hospitalizacije te je administriran aktivni ugljen. Zbog proizvodnje velike količine sline pacijent je bio intubiran. Nakon 4 dana provedena u bolnici pacijent je postigao potpuni oporavak bez kroničnih posljedica (Rampolli et al., 2021).

Konzervacija, ekstrakcija i metode pripreme vrste *A. muscaria*

Konzerviranje

Kao i kod ostalih gljiva, plodišta *A. muscaria* su podložna kvarenju zbog svojeg velikog sadržaja vlage (80-90 %). Pri sobnoj temperaturi znakovi kvarenja na svježim plodištima vidljivi su već nakon 2-3 dana nakon ubiranja. Čuvanjem svježih plodišta u hladnjaku na +4 °C rok valjanosti produžuje se do otprilike tjedan dana. Smrzavanje se ne preporučuje zato što kristali leda koji se formiraju tijekom smrzavanja drastično oštećuju hife plodišta. Nakon odmrzavanja klobuk vrste *A. muscaria* pretvara se u smeđu kašu koja se kvari iznimno brzo. Najstabilniji način konzervacije plodišta *A. muscaria* je dehidracija (sušenje), a poznato je da su se klobuci tradicionalno sušili na suncu ili blizu izvora topline (pećnice). Sušenje je vrlo fleksibilna metoda konzervacije, važno je da se ne prekorači temperatura od +105 °C i da se osigura ventilacija vlažnog zraka koji izlazi iz klobuka (Feeney, 2010). Najčešća temperatura sušenja u kućnim dehidratorima je +65 °C, pri toj temperaturi klobuci nakon 8-24 sata (ovisno o protoku zraka u dehidratoru) postaju krhki te se uz malo pritiska pretvaraju u prah. Savitljivost

klobuka je znak da klobuk sadrži previše vlage te da se dehidracija mora produžiti/ponoviti. Dehidrirane klobuke najbolje je čuvati na sobnoj temperaturi u hermetički zatvorenoj posudi izvan dosega sunčevog svjetla. Dehidrirani klobuci vrlo brzo upijaju vlagu iz zraka, korisno je skladištiti plodišta *A. muscaria* zajedno sa nekom vrstom desikanta. Konsenzus između korisnika je da suhi klobuci *A. muscaria* zadržavaju svoju potenciju do 2 godine nakon kojih potencija polako opada. Primjerci stari 5 godina bili su pozitivno testirani na prisustvo psihoaktivnih izoksazola (Ott, 1993).

Standardizacija uzorka

A. muscaria je gljiva kojoj sastav aktivnih komponenti drastično varira ovisno o razvojnom stadiju gljive, tipu tla, količini vlage, izloženosti suncu te vrsti stabla s kojim je bila u mikoriznoj vezi. Česta je pojava da se dva plodišta vrste *A. muscaria* koja rastu jedno pokraj drugoga razlikuju u potenciji farmakološkog učinka (Tsunoda et al., 1993). Stoga je vrlo bitno da se prikupi velik broj plodišta koje nakon sušenja treba usitniti na manje komade i pomiješati kako bi se osigurao homogeni uzorak. Svi dijelovi plodišta *A. muscaria* sadrže aktivne sastavnice - najpotentniji je klobuk, zatim zadebljani dio stručka, dok ostatak stručka sadrži najmanju količinu aktivnih sastavnica (Feeney, 2020). Većina konzumenata *A. muscaria* ne koristi stručak u izradi aktivnih pripravaka.

Vodene iscrpine

Najčešća metoda pripreme pripravka od plodišta *A. muscaria* je ekstrakcija vodom, glavne aktivne sastavnice su dobro topljive u hladnoj i toploj vodi. Smrvljena *A. muscaria* uglavnom se dodaje u vruću vodu te se ostavlja nekoliko minuta, proces je identičan pripremanju čaja. Primjerice 3 grama smrvljenih suhih klobuka *A. muscaria* stavljaju se u vrećicu za čaj te se prelijevaju sa 250 mililitara kipuće vode. Takav način pripreme rezultira čajem blagog okusa niskog stupnja dekarboksilacije, dio aktivnih komponenti ostaje ne ekstrahirano. Precizniji način pripreme s većim stupnjem dekarboksilacije dobiva se prokuhavanjem klobuka *A. muscaria* u vodi najmanje 15 minuta, potrebno je kompenzirati isparavanje s dodavanjem vode po potrebi. Ovim načinom pripreme postiže se ekstrakcija gotovo svih terapijski važnih komponenti iz plodišta *A. muscaria* (Feeney, 2020).

Izlaganje plodišta *A. muscaria* visokim temperaturama rezultira gubljenjem aktivnih tvari, prokuhavanjem dužim od 2 sata učinak je otprilike upola manji. Konzumacija plodišta nakon prokuhavanja ne pridodaje terapijskom učinku te može pojačati probavne poteškoće (Feeney, 2010). Volumetrijsko doziranje je najprecizniji način doziranja te mnogi korisnici izrađuju veću količinu vodene iscrpine koja traje nekoliko dana ili tjedana. Važno je napomenuti da su vodene iscrpine *A. muscaria* sklone brzom kvarenju, te je smrzavanje najsigurniji način konzervacije vodene iscrpine. Mnogi korisnici smrzavaju vodenu iscrpinu u kocke leda koje rastapaju u bilo kojem napitku, na taj način osiguravaju konzistentnu dozu (Feeney, 2020).

Alkoholni ekstrakti - tinkture

Tinkture su vrlo popularan način uporabe ljekovitih komponenti iz biljaka i gljiva. Razlog tome je lakoća uporabe i gotovo neograničen mikrobiološki rok trajanja zbog visokog sadržaja etanola (najčešće oko 40 %). Proces izrade je jednostavan, suha plodišta vrste *A. muscaria* natapaju se u etanolu minimalno tjedan dana, optimalna ekstrakcija se postiže nakon mjesec dana. Alkoholni ekstrakt se zatim filtrira, a ostatak plodišta se uklanja. Česta pojava u tinkturama je takozvani “muskarinski oblak” koji se precipitira nakon filtracije iz tinkture. Kemijski sastav muskarinskog oblaka je nepoznat, ali je opisan kao “nepoželjna pojava” te ga korisnici izbjegavaju dekantiranjem tinkture (Feeney, 2020).

Drugi način pripreme tinkture je uporaba vodene iscrpine nastale detoksifikacijom plodišta *A. muscaria* namijenjene za kulinarsku uporabu u kojoj se plodište prokuhava najmanje 2 puta po 10 minuta te se voda mijenja kako bi se odstranile vodotopljive aktivne komponente. Preostala voda se uglavnom odbacuje no njezin volumen se može reducirati i pomiješati s etanolom visoke koncentracije. Poželjno je da volumen etanola u konačnoj tinkturi bude oko 40 % no glavna uloga etanola u tinkturi *A. muscaria* je da spriječi neželjenu fermentaciju i konzervira tinkturu stoga se mogu tolerirati tinkture do 20 % etanola.

Uljne ekstrakcije

U trenutku izrade ovog rada (2024) nije pronađen niti jedan znanstveni rad koji opisuje uljne ekstrakte vrste *A. muscaria*. Muskimol i ibotenska kiselina u pravilu nisu dobro topljivi u mastima, no oralna konzumacija takvog ekstrakta proizvodi učinke slične konzumaciji vodene iscrpine. Spojevi koji bivaju ekstrahirani u mastima iz vrste *A. muscaria* su nepoznati. Za ekstrakciju korisnici uglavnom upotrebljavaju maslinovo ulje te s njime prekrivaju suhe, usitnjene klobuke vrste *A. muscaria* koji ostaju u kontaktu s uljem minimalno 2 mjeseca. Potencija ovakvih ekstrakata navodno je varijabilna, zbog toga se koriste transdermalno, a oralna konzumacija se izbjegava (Feeney, 2020).

Transdermalni pripravci

Kroz povijest *A. muscaria* najčešće se koristila transdermalno (Feeney, 2020). Razlog tome vjerojatno je činjenica da se ovim načinom primjene izbjegavaju gotovo sve nuspojave. Glavne sastavnice lokalizirano se zadržavaju oko mjesta primjene što znači da vrlo mala količina spojeva odlazi do središnjeg živčanog sustava tako da su nuspojave i psihoaktivni učinci gotovo neprimjetni. Sadržaj plodišta *A. muscaria* također ne mora prolaziti kroz probavni sustav što uklanja mučninu i ostale iritacije.

Najraniji pripravci izrađivali su se od paste smrvljenih plodišta *A. muscaria* ili vodene iscrpine (čaja) u kojoj su se natapali oblozi (Feeney, 2020). Danas su masti i kreme popularni pripravci vrste *A. muscaria*

te se često izrađuju miješanjem tinkture s baznom komercijalno dostupnom kremom. Česti sastojci upotrebljavani za izradu bazne kreme su svinjska mast/kokosovo ulje, pčelinji vosak i eterična ulja.

Dimetil sulfoksid (DMSO) ima zanimljivu interakciju s transdermalnim pripravcima, te DMSO djeluje kao transporter aktivnih sastavnica *A. muscaria* i potiče dekarboksilaciju ibotenske kiseline (Filer, 2018). DMSO sam po sebi ima protuupalni učinak te djeluje kao slabi analgetik. Mjesto koje se tretira pripravcima sa dimetil sulfoksidom mora biti čisto zato što DMSO djeluje kao transporter mnogih drugih spojeva poput insekticida i sapuna (Feeney, 2020).

Fermentirani pripravci

Fermentirani pripravci su tek nedavno ušli u raspravu kroz krugove korisnika *A. muscaria*. Postoji teorija da je legendarni napitak spomenut u Rig Vedi - Soma izrađivan od plodišta *A. muscaria* koji su prošli kroz fermentaciju s acidofilnim mlijekom (Doniger, 2005). Postupak izrade Some je opskuran, ali istraživač Kevin Feeney pokušao ga je rekonstruirati (Feeney, 2010).

Recept počinje zakuhavanjem 750 mL vode u koju se dodaje 20-30 g suhih klobuka vrste *A. muscaria*. Nakon 30 minuta plodišta se procjeđuju, a vodena iscrpina se reducira do 500 mL. Reduciranoj iscrpini se zatim dodaje 500 mL acidofilnog mlijeka te se podgrijava na slaboj vatri od 30 minuta do 1 sat. Nakon hlađenja oralno se konzumira od 125 do 250 mL konačnog pripravka.

Navedenom metodom pripreme postiže se vrlo visok stupanj dekarboksilacije zbog prisustva bakterije *Lactobacillus acidophilus* koja proizvodi enzim *glutamat dekarboksilazu*. Acidofilno mlijeko je bilo prisutno u dolini Indus za vrijeme pisanja Rig Vede (Doniger, 2009). Izvješća o učincima ovakvog pripravka u halucinogenim dozama su rijetka no može se očekivati upadanje u duboki san - halucinogeno stanje koje je sigurnije za korisnika od budnog stanja. Fermentirani pripravci također pružaju relativno sigurnije iskustvo od vodenih iscrpina zato što su nuspojave povezane s konzumacijom ibotenske kiseline gotovo ne postojeće.

U trenutku pisanja ovog rada ne postoji medicinsko izvješće o hospitalizaciji nakon konzumacije fermentiranog pripravka *A. muscaria* vjerojatno zato što samo najiskusniji korisnici ulažu dovoljno vremena za proučavanje ovakvog stila pripravka. Opasnost od predoziranja fermentiranim pripravcima *A. muscaria* je vrlo relevantna te se savjetuje izniman oprez i nadzor odgovorne osobe.

Pušenje

Postoji vrlo malo podataka o pušenju plodišta vrste *A. muscaria*. Poznato je da je ova metoda uporabe bila popularna u šamanskom kontekstu za uzrokovanje kratkih transcendentnih stanja u kojima bi dijagnosticirali bolesti, proricali budućnost i pronalazili izgubljene objekte. Postoje zapisi o takvoj uporabi u Meksiku i Gvatemali (Diaz, 1979; Knab, 1978; Rättsch, 1987; 2005). Neki od zapisa govore

da je za pušenje korišten cijeli klobuk, dok drugi bilježe da je korištena samo crvena koža klobuka (Rätsch, 2005). Ott (1993) potvrdio je da je u dimu suhих klobuka *A. muscaria* prisutan muskimol i zabilježio je da dim uzrokuje kratak i jedinstveni učinak opijenosti. Mnogi korisnici također potvrđuju prethodni navod no mnogi drugi tvrde da pušenje ne uzrokuje osjetljiv učinak (Feeney, 2010). Razlog tome vjerojatno je varijabilnost u količini aktivnih sastavnica primjeraka *A. muscaria*, varijabilne apsorpcije prilikom pušenja i činjenice da tradicionalne smjese za pušenje nisu sadržavale samo klobuke vrste *A. muscaria*, već su najčešće bile pomiješane s duhanom. Duhan koji se je koristio nije bila danas poznata vrsta *Nicotiana tabacum* L. već *Nicotiana rustica* L., predak *N. tabacum* koji sadrži oko 3 puta veću količinu nikotina (Buchanan, 1994). *N. rustica* sadrži harman i norharman - psihoaktivne inhibitore mono amin oksidaze (Janiger i de Rios, 1976). Većina recepata smjese za pušenje savjetuje miješanje lišće vrste *N. rustica* i suhих klobuka *A. muscaria* u omjeru 50:50, neki recepti u smjesu uključuju druge aromatične biljke poput paprene metvice (*Mentha x piperita* L.). Takva smjesa bi se pušila isključivo iz dugih drvenih lula koje bi hladile dim. Velika količina aktivnih komponenti *A. muscaria* biva izgubljena zbog visokih temperatura izgaranja. *A. muscaria* nije psihoaktivna gljiva iz roda *Amanita* sa najvećom količinom aktivnih sastavnica te je za svrhu pušenja moguće koristiti druge vrste poput klobuka vrste *A. pantherina* (Feeney, 2020). Zbog kratkog trajanja iskustva nije zabilježen niti jedan slučaj hospitalizacije uzrokovan pušenjem *A. muscaria*.

***A. muscaria* u kulinarstvu**

Iako kulinarska upotreba nije vezana za farmakologiju gljive važno ju je spomenuti. Većina slučajeva trovanja *A. muscaria* proizlazi zbog nesvjesne konzumacije ove gljive pripremljene na isti način kao bilo koja druga jestiva gljiva. Postoji jednostavan način “detoksikacije” plodišta *A. muscaria*. Cijelo plodište može se očistiti, narezati na ploške i prokuhati 15 minuta u 5-10 puta većoj količini vode naspram mase plodišta. Plodišta se trebaju ocijediti i isprati, a voda nakon kuhanja sadrži gotovo sve aktivne sastavnice te se odbacuje ili koristi za izradu tinkture. Plodišta pripremljena na takav način sigurna su za daljnju uporabu u mnogim klasičnim receptima koje sadrže gljive (Feeney, 2020). Postoje i drugi načini pripreme, primjerice „*Dobro je poznato da je muhara česta namirnica u nekim dijelovima Europe nakon što se otrov ukloni sa tretmanom octa*” (Coville, 1898). Primjeri kulinarske uporabe klobuka *A. muscaria* mogu biti pronađeni u Aziji, Europi i Sjevernoj Americi. *A. muscaria* ima slabo izraženi “okus gljive” što je čini vrijednim dodatkom u kategoriju uvjetno jestivih gljiva. Okus *A. muscaria* opisan je kao bogat, blag i delikatan te se najbolje uklapa u umami kategoriju. Klobuci *A. muscaria* mogu se usporediti s teksturom i okusom rakovog mesa. Stručak *A. muscaria* je jestiv, ali posjeduje teksturu koja je žilavija, ponekad čak i hrskava ovisno o starosti ubranog plodišta. Ibotenska kiselina bila je patentirana kao potencijalan poboljšivač okusa 1969, međutim nikad nije izašla na tržište (Takemoto, 1969). Svrha metoda pripreme *A. muscaria* za kulinarsku uporabu je uklanjanje ibotenske kiseline i ostalih psihoaktivnih sastavnica kako bi konzumacija bila sigurna neovisno o količini.

Zaključak

A. muscaria se kroz povijest pojavljuje u velikom broju kultura. U gotovo svim zapadnim društvima konotacija koju dobiva je ista, *A. muscaria* se spominje kao opasna ljepotica koja je vizualno lijepa, ali se ne smije upotrebljavati. Iako su opasnosti stvarne treba se prisjetiti Paracelsusove izreke "Sve stvari su otrov i ništa nije bez otrova; sama doza čini da stvar nije otrov". Kao i svako drugo farmakološki aktivno sredstvo *A. muscaria* ima svoje nuspojave. Činjenica je da su mnogi korisnici patili zbog konzumacije prevelike količine vrste *A. muscaria*, neki kroz neznanje, a drugi kroz manjak opreza no to nije razlog da se njezina uporaba odbaci i diskreditira. Prema mnogim izvještajima, gljiva *A. muscaria* pruža olakšanje velikom broju oboljenja poput kroničnog umora i bolova, nesаницe i upalnih oboljenja. Nadalje, mnogi korisnici tvrde da su im pripravci od vrste *A. muscaria* omogućili kvalitetniji život i smanjenje uporabe drugih lijekova koji nose veći dugoročni rizik sa sobom. Prisustvo spojeva poput derivata arsena u plodištima vrste *A. muscaria* nije dokaz da se ovu gljivu treba izbjegavati, zato što gotovo sve gljive i biljke sadrže malu količinu teških metala u sebi. Potrebno je obratiti pažnju na područje na kojem raste plodišta te izbjegavati područja blizu prometnica i industrijskih zona. Nužna je reklasifikacija vrste *A. muscaria* sa (smrtonosno) otrovne na ljekovitu i uvjetno jestivu gljivu. Primjer vrste *A. muscaria* služi kao podsjetnik da se vjerovanja današnjice moraju propitkivati, a istraživanja o potencijalu koje kriju gljive i dalje provoditi.

Napomena

Rad je izvod iz završnog rada univ. bacc. ing. agr. Domagoja Šmidta (vidi literaturu).

Literatura

Barceloux, D. G. (2008). Isoxazole containing mushrooms and pantherina syndrome (*Amanita muscaria*, *Amanita pantherina*). In D. G. Barceloux (Ed.), *Medical Toxicology of Natural Substances: Foods, Fungi, Medicinal Herbs, Plants and Venomous Animals* (pp. 298-302). Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.

Berry, R. E., Armstrong, E. M., Beddoes, R. L., Collison, D., Ertok, S. N., Helliwell, M., Garner, C. D. (1999). The structural characterization of amavadin. *Angewandte Chemie International Edition*, 38(6), 795-797

Bounds, C. G., Patel, P. (2024). Benzodiazepines. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.

Bhattacharjee, A. K., Nagashima, T., Kondoh, T., Tamaki, N. (2001). The effects of the Na⁺/Ca⁺⁺ exchange blocker on osmotic blood-brain barrier disruption. *Brain Research*, 900(2), 157-162.

- Braeuer, S., Walenta, M., Steiner, L., Goessler, W. (2021). Determination of the naturally occurring vanadium-complex amavadin in *Amanita muscaria* with HPLC-ICPMS. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 36, 954-967.
- Brown, R. C., Egleton, R. D., Davis, T. P. (2004). Mannitol opening of the blood-brain barrier: Regional variation in the permeability of sucrose, but not $^{86}\text{Rb}^+$ or albumin. *Brain Research*, 1014(1-2), 221-227.
- Buchanan, R. (1994). Tobacco: The most provocative herb. *Mother Earth Living* October/November, 34-38.
- Byrne, A. R., Šlejkovec, N., Stijve T., Fay, L., Gössler, W., Gailer, J. F., Lrgolic, K. J. (1995). Arsenobetaine and other arsenic species mushrooms. *Applied Organometallic Chemistry*, 9(4), 305-313.
- Cao, R., Peng, W., Wang, Z., Xu, A. (2007). Beta-carboline alkaloids: Biochemical and pharmacological functions. *Current Medicinal Chemistry*, 14(4), 479-500.
- Caputo, F., Bernardi, M. (2010). Medications acting on the GABA system in the treatment of alcoholic patients. *Current Pharmaceutical Design*, 16(19), 2118-2125.
- Catalfomo, R., Eugster, C. H. (1970). *Amanita muscaria*: Present understanding of its chemistry. *Bulletin on Narcotics*, 22(4), 33-41.
- Cavanna, F., Muller, S., de la Fuente, L. A., Zamberlan, F., Palmucci, M., Janeckova, L., Kuchar, M., Pallavicini, C., Tagliazucchi, E. (2022). Microdosing with psilocybin mushrooms: A double-blind placebo-controlled study. *Translational Psychiatry*, 12(1), 307.
- Corbett, R. S., Fielding, S., Cornfeldt, M. L., Dunn, R. W. (1997). GABA mimetic agents display anxiolytic-like effects procedures in the social interaction and elevated plus maze. *Psychopharmacology*, 104(3): 312-316.
- Coyle, J. T., Schwarcz, R. (2020). The Discovery and characterization of targeted perikaryal-specific brain lesions with excitotoxins. *Frontiers in Neuroscience*, 14, 927.
- Da Silva, J. A., da Silva, J. J. F., Pombeiro, A. J. (2013). Amavadin, a vanadium natural complex: Its role and applications. *Coordination Chemistry Reviews*, 257(15-16), 2388-2400.
- Díaz, J. L. (1979). Ethnopharmacology and taxonomy of Mexican psychedelic plants. *Journal of Psychedelic Drugs*, 11(1-2), 71-101.
- Doniger, W. (2005). *The Rig Veda*. Published by Penguin Classics Sep 27, 2005 ISBN 9780140449891
- Dunn, E. (1973). Russian use of *Amanita muscaria*: A footnote to Wasson's Soma. *Current Anthropology*, 14(4), 488-492.

Erjavec, J., Kos, J., Ravnikar, M., Dreo, T., Sabotič, J. (2012). Proteins of higher fungi - from forest to application. *Trends in Biotechnology*, 30(5), 259-273.

Eugster, C. H. (1967). Isolation, structure, and syntheses of central-active compounds from *Amanita muscaria* (L. ex Fr.) hooker. *Psychopharmacology Bulletin*, 4(3), 18-19.

Feeney, K. (2010). Revisiting Wasson's soma: Exploring the effects of preparation on the chemistry of *Amanita muscaria*. *Journal of Psychoactive Drugs*, 42(4), 499-506.

Feeney, K. (Ed.). (2020). *Fly Agaric: A Compendium of History, Pharmacology, Mythology, & Exploration*. Fly Agaric Press.

Feeney, K., Stijve, T. (2010). Re-examining the role of muscarine in the chemistry of *Amanita muscaria*. *Mushroom, The Journal Spring-Summer*, 32- 36.

Festi, F., Bianchi, A. (1991). *Amanita muscaria*: Mycopharmacological outline and personal experiences. In T. Lytle (Ed.), *Psychedelic monographs and essays* (pp. 209-233). PM&E Publishing Group.

Filer, C. N. (2018). Ibotenic acid: On the mechanism of its conversion to [³H] muscimol. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 318(3), 2033-2038.

Filer, C. N. Lacy, J. M., Peng, C. (2005). Ibotenic acid decarboxylation to muscimol: Dramatic solvent and radiolytic rate acceleration. *Synthetic communications*, 35(7), 967-970.

Giardino, L., Generali, L., Savadori, P., Barros, M. C., de Melo Simas, L. L., Pytko-Polończyk, J., Wilkoński, W., Ballal, V., Andrade, F. B. (2022). Can the concentration of citric acid affect its cytotoxicity and antimicrobial activity? *Dentistry Journal*, 10(8), 148.

Girod P. A., Zryd, J. P. (1991). Biogenesis of betalains: Purification and partial characterization of dopa 4,5-dioxygenase from *Amanita muscaria*. *Phytochemistry*, 30(1), 169-174.

Guzman, G. (2001). Hallucinogenic, medicinal, and edible mushrooms in Mexico and Guatemala: Traditions, myths, and knowledge. *International Journal of Medicinal Mushrooms*, 3(4), 10.

Härkönen, M. (1998). Uses of mushrooms by Finns and Karelians. *International Journal of Circumpolar Health*, 57(1), 40-55.

Hatanaka, S. I. (1992). Amino acids from mushrooms. *Forischnitte der Chemie organischer*.

Horowitz, B. Z., Moss, M. J. Amatoxin Mushroom Toxicity. [Updated 2023 Jun 26]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.

- Hosseini, M., Karami, Z., Janzadneh, A., Jameie, S. B. Mashhadi, Z. H., Yousefifard, M., Nasirinezhad, F. (2014). The effect of intrathecal administration of muscimol on modulation of neuropathic pain symptoms resulting from spinal cord injury; an experimental study. *Emergency*, 2(4), 151.
- Ikeda, M., Bhattacharjee, A. K., Kondoh, T., Nagashima, T., Tamaki, N. (2002). Synergistic effect of cold mannitol and Na⁺/Ca²⁺ exchange blocker on blood-brain barrier opening. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 291(3), 669-674.
- Irimoto, T. (2004). *The eternal cycle: Ecology, worldview and ritual of reindeer herders of Northern Kamchatka*. Osaka, Japan: National Museum of Ethnology.
- Janiger, O., De Rios, M., D. (1976). Nicotiana an hallucinogen? *Economic Botany*, 30(3), 295-297.
- Jäpelt, R., B., Jakobsen, J. (2013). Vitamin D in plants: a review of occurrence, analysis, and biosynthesis. *Frontiers in Plant Science*, 4, 136.
- Karliński, L., Ravnskov, S., Kieliszewska-Rokicka, B., Larsen, J. (2007). Fatty acid composition of various ectomycorrhizal fungi and ectomycorrhizal of Norway spruce. *Soil Biology Biochemistry*, 39, 854-866.
- Kiho, T., Katsurawaga, M., Nagai, K., Ukai, S., Haga, M. (1992). Structure and antitumor activity of a branched (1-3)-β-d-glucan from the alkaline extract of *Amanita muscaria*. *Carbohydrate Research*, 224, 237-243.
- Kiho, T., Yoshida, I., Katsuragawa, M., Sakushima, M., Usui, S., Ukai, S. (1994). Polysaccharides in fungi. XXXIV. A polysaccharide from the fruiting bodies of *Amanita muscaria* and the antitumor activity of its carboxymethylated product. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 17(11), 1460-1462.
- Knab, E. (1976-1978). *Minor Mexican pharmacogens: Context and effects*.
- Kohlmunzer, S., Grzybek, J. (1972). Charakterystyczne składniki chemiczne grzybów wielkoowocnikowych (Macromycetes). *Wiadomości Botaniczne*, 16(1), 35-56.
- Kuehnelt, D. Goessler, W., Irgolic, K. J. (1997). Arsenic compounds in terrestrial organisms II: Arsenocholine in the mushroom *Amanita muscaria*. *Applied Organometallic Chemistry*, 11(6), 459-470.
- Kulemzin, V. M. (1984). *Chelovek priroda verovaniyah khantov*. Tomsk.
- Lewis, D. H., Smith, D. C. (1967). Sugar alcohols (polyols) in fungi and green plants: I. Distribution, physiology and metabolism. *New Phytologist*, 66(2), 143-184.
- Li, C., Oberlies, N. H. (2005). The most widely recognized mushroom: Chemistry of the genus *Amanita*. *Life Sciences*, 78(5), 532-538.

- Li, X., Wu, Q., Xie, Y., Ding, Y., Du, W. W., Sdiri, M., Yang, B. B. (2015). Ergosterol purified from medicinal mushroom *Amauroderma rude* inhibits cancer growth in vitro and in vivo by up-regulating multiple tumor suppressors. *Oncotarget*, (61)9, 17832-17846.
- Liu, J. K. (2005). N-containing compounds of macromycetes. *Chemical Reviews*, 105(7), 2723-2744.
- Matsushima, Y., Eguchi, F., Kikukawa, T., Matsuda, L. (2009). Historical overview of psychoactive mushrooms. *Inflammation and Regeneration*, 29(1), 47-58.
- Maciejczyk, E., Jasicka-Misiak, I., Młynarz, P., Lis, T., Wieczorek, P., Kafarski, P. (2012). *Muchomor czerwony (Amanita muscaria) jako obiecujące źródło ergosterolu [Fly agaric (Amanita muscaria) as promising source of ergosterol]*. *Przemysł Chemiczny* 91(5), 853-855.
- Maciejczyk, E., Kafarski, P. (2013). Mannitol in *Amanita muscaria* An osmotic blood-brain barrier disruptor enhancing its hallucinogenic action? *Medical Hypotheses*, 81(5), 766-767.
- Michelot, D., Melendez-Howell, L. M. (2003). *Amanita muscaria*: chemistry, biology, toxicology, and ethnomycology. *Mycological Research*, 107(2), 131-146.
- Tang, R.M.Y., Cheah, I.K.M., Yew, T.S.K., Halliwell, B. (2018). Distribution and accumulation of dietary ergothioneine and its metabolites in mouse tissues. *Scientific Reports* (1): 1-15.
- Tupalska-Wilczyńska, K., Ignatowicz, R., Poziemski, A., Wójcik, H., Wilczyński, G. (1997). *Zatrucia muchomorami plamistym i czerwonym--patogeneza, objawy leczenie [Amanita pantherina and Amanita muscaria poisonings--pathogenesis, symptoms and treatment]*. *Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*, 3(13), 30-32.
- Muller, J., Corodimas, K. P., Fridel, Z., LeDoux, J. E. (1997). Functional inactivation of the lateral and basal nuclei of the amygdala by muscimol infusion prevents fear conditioning to an explicit conditioned stimulus and to contextual stimuli. *Behavioral Neuroscience*, 111(4), 683.
- Muto, T., Sugawara, R. (1970). 1,3-Diolein, a house fly attractant in the mushroom, *Amanita muscaria* (L.) Fr. In Wood, D., Silverstein, R., Nakajima, M. (Eds.) *Control of insect behavior by natural products* (pp. 189-208). Academic Press, Inc.
- Okhovat, A., Cruces, W., Docampo-Palacios, M. L., Ray, K. P., Ramirez, G. A. (2023). Psychoactive isoxazoles, muscimol, and isoxazole derivatives from the *Amanita* (Agaricomycetes) species: Review of new trends in synthesis, dosage, and biological properties. *International Journal of Medicinal Mushrooms*, 25(9), 1-10.
- Olsen, A. S. B., Færgeman N. J. (2017). Sphingolipids: Membrane microdomains in brain development, function and neurological diseases. *Open Biology*, 7(5), 170069.

- Ooms, K. J., Bolte, S. E., Baruah, B., Choudhary, M. A., Crans, D. C., Polenova, T. (2009). ⁵¹V solid-state NMR and density functional theory studies of eight-coordinate non-oxo vanadium complexes: Oxidized amavadin. *Dalton Transactions*, 17, 3262-3269.
- Ordak, M., Gałązka, A., Nasierowski, T., Muszyńska, E., Bujalska Zadrozny, M. (2023). Reasons, form of ingestion and side effects associated with consumption of *Amanita muscaria*. *Toxics*, 11(4), 383.
- Ott, J. (1993). *Pharmacotheon: Entheogenic drugs, their plant sources and history*. Kennewick, WA: Natural Products Co.
- Pilipenko, V., Narbutė, K., Beitnere, U., Rumaks, J., Pupure, J., Jansone, B., Klusa, V. (2018) Very low doses of muscimol and baclofen ameliorate cognitive deficits and regulate protein expression in the brain of a rat model of streptozotocin-induced Alzheimer's disease. *European Journal of Pharmacology*, 8(18), 381-399.
- Prusty, R., Grisafi, P., Fink, G. R. (2004). The plant hormone indoleacetic acid induces invasive growth in *Saccharomyces cerevisiae*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(2), 4153-4157.
- Rampolli, F. I., Kamler, P., Carnevale Carlino, C., Bedussi, F. (2021). The deceptive mushroom: Accidental *Amanita muscaria* Poisoning. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*, 8(3), 002212.
- Rätsch, C. (1987). *Indianische heilkräuter: Tradition und anwendung*. Köln, Germany.
- Rätsch, C. (2005). *The encyclopedia of psychoactive plants: Ethnopharmacology and its applications*. Rochester, VT: Park Street Press
- Rolfe, R. T., Rolfe, F. W. (1974). *The romance of the fungus world: an account of fungus life in its numerous guises, both real and legendary*. Courier Corporation.
- Ruthes, A. C., Carbonero, E. R., Córdova, M. M., Baggio, C. H., Sasaki, G. L., Gorin, P. A. J., Lacomini, M. (2013). Fucomannogalactan and glucan from mushroom *Amanita muscaria*: Structure and inflammatory pain inhibition. *Carbohydrate Polymers*, 98(1), 761-769.
- Ruthes, A. C, Smiderle, F. R., i Iacomini, M. (2016). Mushroom heteropolysaccharides: A review on their sources, structure and biological effects. *Carbohydrate Polymers*, 136, 358-375.
- Saar, M, (1991). Ethnomycological data from Siberia and North-East Asia on the effect of *Amanita muscaria*. *Journal of Ethnopharmacology*, 31(2), 157-173.
- Salzman, E., Salzman, J., Salzman, J., Lincoff, G. (1996). In search of Mukhomer, the mushroom of immortality. *Shaman's Drum* 41 (Spring), 36-47.

Schultes, R. E. (1977). The botanical and clinical distribution of hallucinogens. *Journal of Psychoactive Drugs*, 9(3), 247-263.

Shawkat, H., Westwood, M. M., Mortimer, A. (2012). Mannitol: A review of its clinical uses. *Continuing Education in Anaesthesia. Critical Care and Pain*, 12(2), 82-85.

Shen, G., Zhou, Z., Guo, Y., Li, L., Zeng, J., Wang, J., Zhao, J. (2024). Cholinergic signaling of muscarinic receptors directly involves in the neuroprotection of muscone by inducing Ca²⁺ antagonism and maintaining mitochondrial function. *Journal of Ethnopharmacology*, 319(Pt 2), 117192.

Stellman, J. M., Stellman, S. D. (2018). Agent orange during the Vietnam War: The lingering issue of its civilian and military health impact. *American Journal of Public Health*, 108(6), 726-728.

Šmidt, D. (2024). *Amanita muscaria (L.) Lam. - gljiva s neiskorištenim farmakološkim potencijalom. Završni rad. Sveučilište u Zagrebu Agronomski fakultet.*

Takemoto, T. (1969). Seasoning compositions containing tricholomic acid and ibotenic acid as flavor enhancers. U.S. Patent No. 3,466, 175. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.

Tatsuta, M., Lishi, H., Baba, M. Uehara, H. Nakaizumi, A., Taniguchi, H. (1992). Protection by muscimol against gastric carcinogenesis induced by N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine in spontaneously hypertensive rats. *International Journal of Cancer*, 52(6), 924-927.

Tibbett, M., Sanders, F. E., Cairney, J. W. G. (2002). Low-temperature induced changes in trehalose, mannitol and arabitol associated with enhanced tolerance to freezing in ectomycorrhizal basidiomycetes (*Hebeloma* spp.). *Mycorrhiza*, 12(5), 249-255.

Tsunoda, K., Inoue, N., Aoyagi, Y., Sugahara, T. (1993). Changes in concentration of ibotenic acid and muscimol in the fruiting body of *Amanita muscaria* during the reproduction stage. *Food Hygiene and Safety Science (Shokuhin Eiseigaku Zasshi)* 34(1), 18-24.

Tulp, M., Bohlin, L. (2005). Rediscovery of known natural compounds: Nuisance or goldmine? *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 13(17), 5274-5282.

Vetter, J. (2005). Mineral composition of basidiomes of *Amanita* species. *Mycological Research* 109(6), 746-750.

Viess, D. (2012). Further reflections on *Amanita muscaria* as an edible species. *Mushroom, the Journal* 110: 42-49, 65- 68. (https://bayareamushrooms.org/education/further_reflections_amanita_muscaria.html)

Wasson. R.G. (1968). *Soma: Divine mushroom of immortality*. New York: Harcourt Brace Jovanovich, Inc.

Wasser, P. G. (1967). The pharmacology of *Amanita muscaria*. In Efron, D., Holmstedt, B., Kline, N. S. (Eds.). *Ethnopharmacologic search for psychoactive drugs* (p. 419-439). Washington D.C., U.S. Department of Health, Education, and Welfare.

Weiss, B., Stiller, R. L. (1972). Sphingolipids of mushrooms. *Biochemistry*, 11(24), 4552-4557.

Wingler, A., Guttenberger, M., Hampp, R. (1993). Determination of mannitol in ectomycorrhizal fungi and ectomycorrhizas by enzymatic micro-assays. *Mycorrhiza*, 3(2), 69-73.

Zhang, Y., Mills G. L., Nair, M. G. (2002). Cyclooxygenase inhibitory and antioxidant compounds from the mycelia of the edible mushroom *Grifola frondosa*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50(26), 7581-7585.

Zaidman, B. Z., Majed, Y., Mahajna, J., Wasser, S. P. (2005). Medicinal mushroom modulators of molecular targets as cancer therapeutics. *Applied Microbiology Biotechnology*, 67(4), 453-468.

Primljeno: 02. svibnja 2024. godine.

Received: May 02, 2024.

Prihvaćeno: 28. lipnja 2024. godine.

Accepted: June 28, 2024.