

Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова МО РФ
Государственный научно-исследовательский испытательный
институт военной медицины МО РФ
Ботанический институт имени В. Л. Комарова РАН

ТОКСИНЫ МАКРОМИЦЕТОВ

*Под общей редакцией профессоров
В. А. Башарина и С. В. Чепура*

Санкт-Петербург
СпецЛит
2025

УДК 591.145.2:635.8

ББК 52.84

T51

Авторский коллектив:

Башарин Вадим Александрович — д-р мед. наук, профессор; *Чепур Сергей Викторович* — д-р мед. наук, профессор; *Ховпачев Алексей Андреевич* — канд. мед. наук; *Волобуев Сергей Викторович* — канд. биол. наук; *Иванов Игорь Михайлович* — д-р мед. наук; *Калинина Людмила Борисовна* — канд. биол. наук; *Никифоров Александр Сергеевич* — д-р биол. наук, профессор; *Толкач Павел Геннадьевич* — д-р мед. наук; *Халютин Денис Александрович* — канд. мед. наук; *Цой Дмитрий Васильевич* — канд. биол. наук; *Юдин Михаил Анатольевич* — д-р мед. наук, профессор

Рецензент:

Н. Н. Плужников — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ

T51 **Токсины макромицетов** / под общ. ред. проф. В. А. Башарина и проф. С. В. Чепура. — Санкт-Петербург : СпецЛит, 2025. — 143 с.

ISBN 978-5-299-01281-1

На основе экспериментально-теоретического и клинического материала уточнены современные представления о токсинах макромицетов. Представлены классификации токсинов и вызываемых ими мицетизмов, раскрыты патогенетические механизмы, формирующие токсический процесс. Обобщены данные по биоразнообразию и встречаемости на территории России значимых с токсикологической точки зрения дикорастущих видов макромицетов. Обозначены приоритетные направления дальнейшего развития учения о токсинах грибов.

Монография адресована научным работникам и медицинским специалистам токсикологического профиля, а также читателям, интересующимся современными проблемами естествознания.

УДК 591.145.2:635.8

ББК 52.84

Based on experimental, theoretical and clinical material, modern ideas about macromycete toxins have been clarified. Classifications of toxins and the mycetisms they cause are presented, and the pathogenetic mechanisms that form the toxic process are revealed. Data on biodiversity and occurrence of wild species of macromycetes that are significant from a toxicological point of view on the territory of Russia are summarized. Priority directions for further development of the doctrine of fungal toxins are identified.

The monograph is addressed to scientists and medical specialists in toxicology, as well as readers interested in modern problems of natural science.

© Коллектив авторов, 2025

ISBN 978-5-299-01281-1

© ООО «Издательство „СпецЛит“», 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

Условные сокращения	5
ПРЕДИСЛОВИЕ	6
ВВЕДЕНИЕ	8
ГЛАВА 1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ И СИСТЕМАТИКА	10
Ядовитые макромицеты	10
Токсины макромицетов	11
Токсические процессы, инициируемые макромицетами	14
ГЛАВА 2. ПРОСТЫЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ ...	19
Оксоланы	19
Изоксазолы	22
Стизолобаты	24
Простые индолы	25
β -карболины	29
Гиromитрины	31
Коприн	34
Пиридиновые аминокислоты <i>P. amoenolens</i>	36
Пиридиновые алкалоиды грибов рода <i>Cortinarius</i>	38
Аминокислоты грибов рода <i>Amanita</i>	40
Нестабильные аминокислоты <i>P. porrigens</i>	41
Полиненасыщенные аминокислоты <i>T. venenata</i>	42
ГЛАВА 3. ЦИКЛОПЕПТИДЫ	44
Биологическое разнообразие продуцентов	45
Биосинтез	48
Химическое строение	50
Токсикокинетика	56
Поступление в клетку	58
Ингибирование транскрипции аманитотоксинами	61
Нарушение работы микрофиламентов фаллотоксинами и виротоксинами	64
ГЛАВА 4. ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ БЕЛКИ	66
Токсины, повреждающие мембраны	67
Ингибиторы синтеза белка	76
Активаторы иммунной системы	81
Протеазы	84

ГЛАВА 5. БЕЗАЗОТИСТЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ . . .	86
Терфенилы	87
Пироны	91
Олигоизопреноиды	94
Сесквитерпеноиды	96
Тритерпены	98
Трихотецены	103
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	108
ПРИЛОЖЕНИЕ А	110
ПРИЛОЖЕНИЕ Б	115
ЛИТЕРАТУРА	121

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АльдГ	— альдегиддегидрогеназа
АТФ	— аденозинтрифосфат
БКПК	— 3-(7-гидрокси-9Н-β-карболин-1-ил)-пропановая кислота
в/б	— внутривнутрино, внутривнутрино введение
в/в	— внутривенно, внутривенное введение
в/ж	— внутривнутрино, внутривнутрино введение
в/м	— внутримышечно, внутримышечное введение
ВЭБ	— водно-электролитный баланс
ГАМК	— γ-аминомасляная кислота
ГЭБ	— гематоэнцефалический барьер
ДЛК	— диэтиламид лизергиновой кислоты
ДМТ	— диметилтриптамин
ЕД	— эффективная доза
ИЛ	— интерлейкин
КОС	— кислотно-основное состояние
КФ	— код фермента по международной иерархической классификации
ЛД	— летальная доза
МАО	— моноаминоксидаза
МБККК	— 1-метил-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболин-3-карбоновая кислота
МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра
ОПП	— острое почечное повреждение
п/к	— подкожно, подкожное введение
РНК	— рибонуклеиновая кислота
ФНО	— фактор некроза опухоли
CAS	— номер соединения в реестре Chemical Abstracts Service
FIP	— грибной иммуномодулирующий пептид
GAC	— гуанозинтрифосфатазный центр рибосом
IC	— ингибирующая концентрация
Kd	— константа диссоциации
ОАТР	— органический анион-транспортный полипептид
Pfam	— номер структуры в базе данных белковых доменов Protein Families
pH	— водородный показатель
POP	— пролилолигопептидаза
RIP	— рибосом-инактивирующий протеин
RNAp	— ДНК-зависимая РНК-полимераза
5-MeO-DMT	— 5-метоксидиметилтриптамин

ПРЕДИСЛОВИЕ

Грибы как отдельную классификационную общность биологических организмов стали выделять в отдельное царство лишь во второй половине двадцатого столетия. Как эукариотические организмы, они сочетают в себе признаки и растений, и животных, представляя собой гетеротрофы с осмотическим типом питания. Грибы — загадочные, малоизученные биологические сущности, видовое разнообразие которых в десятки раз превосходит многообразие растений и животных. Общее количество видов грибов составляет до полутора миллионов, из них около 150 видов считают облигатно ядовитыми, а примерно 350 видов — условно ядовитыми для человека.

Знания о грибах почти не освещены в школьном курсе биологии, а в учебных программах медицинских университетов и академий темы медицинской микологии вообще отсутствуют, слабо рассмотрены и вопросы токсикологии макромицетов. К этому следует добавить и то, что непонятно, исходя из каких побуждений и неизвестно по чьей инициативе из учебных программ подготовки специалистов с высшим медицинским образованием была удалена проблематика общей и военной токсикологии. Таким образом, токсикология как фундаментальная медико-биологическая дисциплина, её основные разделы — токсикометрия, токсикокинетика, токсикодинамика — исключены из поля зрения студентов-медиков. И поскольку вопросы токсикологии грибов не в фокусе внимания медицинских специалистов, постольку отсутствуют специфические средства и методы диагностики, этиотропной терапии отравлений токсинами макромицетов.

Наука интересна на уровне концепций и идей, но скучна в подробностях. Авторы монографии, проделав объемную работу, представили на суд читателей (научных работников, медицинских специалистов токсикологического профиля) фундаментальные данные по вопросам лиганд-рецепторного взаимодействия, проникновения в клетки, токсификации и детоксикации различных типов токсинов грибов. Конечно, для неспециалистов чтение такой работы, наверное, потребует усилий, но для подготовленного читателя это будет восприниматься, как поднимающая дух органная музыка, побуждающая к дальнейшему продвижению вперед.

В силу практической значимости, исходя из запросов клинической токсикологии и микологии, на данном этапе идет накопление данных о биологических эффектах токсинов грибов. Царство грибов — неисчерпаемый кладезь биологически активных субстанций, способных послужить в качестве лекарственных средств или прототипов лекарственных средств для лечения самых разнообразных патологических состояний. Грибы уже одарили человечество антибиотиками. В про-

цессе эволюции они убедительно доказали, что способны обеспечивать трудные решения эволюционных биологических головоломок. В частности, именно грибы положили конец каменноугольному геологическому периоду. Дело в том, что лигнин как часть древесины (25–35 % массы), представляющий собой аperiodический полимер крайней степени гетерогенности (многообразия мономеров) с очень прочной структурой, не был подвержен биологической деструкции в силу отсутствия энзимов, способных разрушать связи данного полимера. И только 300 миллионов лет назад с появлением грибов, экспрессирующих ферменты, разлагающие лигнин, прекратилось образование каменного угля.



*Н. Н. Плужников,
заслуженный врач Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор*

ВВЕДЕНИЕ

*Поколению советских военных токсикологов,
обеспечивших создание комплексных антидотов высокотоксичных
отравляющих веществ, посвящаем...*

Токсины макромицетов, или грибов с крупными плодовыми телами, весьма разнообразны по своей структуре. Химические свойства молекул ядов определяют широкий спектр их физических, метаболических и токсических характеристик.

Изучение ядовитых грибов, как и ядовитых организмов в целом, важно с позиции фундаментального понимания эволюции. Ведь, как писал в своих замечательных научно-популярных изданиях В. Б. Прозоровский, определенные элементы живой природы, в т. ч. лекарственные растения, сохранили свои свойства в процессе эволюции не для того, чтобы внезапно стать полезными человеку (Прозоровский, 1991), и ядовитость всецело можно считать одной из ключевых стратегий борьбы макромицетов за существование. Вместе с тем область исследования токсинов тесно связана с многими разделами клинической медицины, в особенности с токсикологией. В частности, к прикладным медицинским аспектам ядовитости грибов относят совершенствование токсикологической помощи при интоксикациях ими.

Проявления токсичности грибов требуют дальнейшего изучения и системного обобщения накопленных данных. Несмотря на существенный скачок в развитии методов химико-токсикологического анализа и идентификации веществ, токсины грибов всё ещё малоизучены. Полагают, что их структура идентифицирована не более чем для 20 % индивидуальных соединений. Многие механизмы их действия, объясняющие проявления расстройств, наблюдаемых в клинике, до настоящего времени не раскрыты.

Вместе с тем последнее десятилетие обогатило науку новыми сведениями о ядовитых макромицетах и их токсикологической значимости. Это обстоятельство позволяет рассматривать в актуальном свете цель настоящей книги — системное изложение современных представлений о свойствах токсинов макромицетов и реализуемом ими токсическом процессе. Также уделено внимание биоразнообразию содержащих их биологических форм и встречаемости токсичных макромицетов на территории нашей страны.

Монография адресована широкому кругу специалистов, занимающихся и встречающихся с проблемой токсичности макромицетов: научным работникам медико-биологического профиля, врачам-ток-

сикологам, судебно-медицинским экспертам и врачам общей практики. Также пособие будет интересно обучающимся лечебному делу и читателям, интересующимся современными проблемами естествознания.

Авторы надеются, что настоящая работа будет способствовать распространению знания о токсинах макромицетов, а также профилактике отравлений ими и улучшению качества оказания медицинской помощи населению.

Настоящее издание прошло большой цикл подготовки, а его доработка стала возможной после публикации фрагментов материала в журнале «Успехи современной биологии» и их всестороннего критического обсуждения специалистами, за что авторы выражают искреннюю признательность заведующей редакцией журнала Татьяне Юрьевне Павловой.

Вместе с тем, Уважаемый Читатель, просим снисходительно учесть, что Вы держите в руках первое издание пособия. Поэтому редакторы и коллектив авторов с радостью примут во внимание Ваши отзывы и предложения по его совершенствованию.

Глава 1

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ И СИСТЕМАТИКА

Ядовитые макромицеты

Макромицеты — нетаксономическая группа высших грибов, объединяющая виды с плодовыми телами, которые визуализируют без оптического увеличения. В настоящее время науке известны свыше 27 тыс. видов грибов, относимых к макромицетам, из числа которых около 500 видов ядовиты для человека, а 216 — обладают галлюциногенными свойствами (Guzman [et al.], 1998; Hawksworth, Lücking, 2017). На территории России описаны 6142 вида макромицетов (Bolshakov [et al.], 2021), среди которых к ядовитым и галлюциногенным относят всего около 150. Из их числа 20–25 видов считают особо опасными для жизни человека (Клиника, диагностика..., 2016).

Большинство ядовитых макромицетов принадлежит обширной группе базидиальных грибов, или базидиомицетов (*Basidiomycota*). Базидиомицеты развивают споры экзогенно, на специальных окончаниях гиф — базидиях, формируя для этого свой собственный тип плодовых тел — базидиомы.

Ядовитые макромицеты встречаются и среди сумчатых грибов, или аскомицетов (*Ascomycota*), которые образуют споры эндогенно, внутри специальных вместилищ на окончаниях гиф — в асках (сумках). Таким образом они формируют плодовые тела, называемые аскомами, апотециями, клейстотециями и перитециями. Клейстотеции и перитеции часто возникают на особых образованиях — стромах — плотных сплетениях гиф, которые ошибочно принимают за плодовые тела.

В названиях макромицетов, как и в названиях других организмов, используют бинарную латинскую номенклатуру, предложенную К. Линнеем. Основная единица классификации — вид. Виды объединяют в роды. Роды, в свою очередь, образуют семейства, семейства входят в порядки, порядки — в классы, а классы — в отделы. Каждая единица системы (таксон) имеет ещё подкатегории. По отношению к категории вида более низкими ступенями выступают подвид, разновидность и форма.

Латинское название вида состоит из названия рода, к которому принадлежит данный вид, и видового эпитета. Иногда латинские наименования переводят на русский язык, а также приводят обиходные названия. После латинского названия вида указывают фамилии авторов названия, иногда сокращённые (в скобках или без скобок). Первой

в видовом эпитете указывают фамилию автора, впервые его эффективно опубликовавшего. Если вид был переведён в другой род или был изменён ранг таксона, создают новую комбинацию из видового эпитета и названия рода, в который вид был переведён. При этом первого автора помещают в скобки, за которыми следует фамилия автора новой комбинации (Павлинов, 2015). Образование и применение научных названий регламентирует «Международный кодекс номенклатуры водорослей, грибов и растений», пересмотренный в 2017 г. на XIX Международном ботаническом конгрессе в г. Шэньчжэнь (Китай) – Шэньчжэньский кодекс (International Code of..., 2018).

Приводимые названия видов ядовитых макромицетов унифицированы и приведены в соответствии с электронной базой данных Index Fungorum по следующей схеме: русское название имени рода и видового эпитета (принимаемое научное название на латинском языке, ≡ гомотипный синоним (по правилам номенклатуры), либо = гетеротипный синоним (по таксономическому мнению)). Рядом с названием на латинском языке указаны фамилии исследователей. Русские названия видов приведены в соответствии с латинско-русским биологическим словарем либо с наименованием, принятым в отечественной микологической литературе. После первого упоминания развёрнутого наименования названия родов представлены в сокращённом виде.

Встречаемость на территории нашей страны рассматриваемых дикорастущих продуцентов токсинов сверены со справочным микологическим изданием (Bolshakov [et al.], 2021). В данном издании по административно-территориальному признаку исчерпывающим образом обобщены все находки макромицетов в нашей стране, отражённые в микологической литературе за последние 200 лет.

Токсины макромицетов

Плодовые тела макромицетов – относительно кратковременные структуры, которые как источник питательных веществ привлекают множество микофагов. Поэтому часть макромицетов в качестве защитной стратегии обеспечения размножения продуцирует токсины.

Токсинам можно дать биохимическое, физиологическое и юридическое определения. Биохимически токсины – это ядовитые вторичные метаболиты живых организмов всех уровней организации: бактерий, растений, грибов, животных и т. д. Данная трактовка охватывает и соединения небелкового строения. Понятие вторичных метаболитов включает органические вещества, не участвующие в энергетическом обмене, росте, развитии или репродукции их продуцента. Далее токсины определяют как регуляторные элементы, действующи-

щие в гетерологических клеточных системах вне их контроля и сдвигающие равновесие протекающих в них физиологических процессов (Магазов [и др.], 2019). Нормативно-правовые документы суммируют к этим формулировкам и любые ядовитые изомеры, гомологи или производные природных токсинов, полученные искусственным путём. Действительно, некоторые токсины могут быть и продуктами направленного лабораторного синтеза или биотехнологий, в т. ч. в химерном виде (Клиника, диагностика..., 2016).

Понятие «токсин» тесно граничит с терминами «яд», «токсикант» и «ксенобиотик».

Ядами называют химические вещества, которые при взаимодействии с живыми организмами в определённых условиях среды обитания и в определённом количестве способны оказать на них повреждающее действие. В более узком смысле, только применительно к природным продуцентам, яд определяют как сумму индивидуальных токсинов, продуцируемых одним организмом (Орлов [и др.], 1990).

Токсикант — более широкое по сравнению с ядом понятие. Термин употребляют не только для обозначения веществ, вызывающих интоксикацию, но провоцирующих возникновение и других известных форм токсического процесса. Также токсикантами называют соединения, инициирующие токсический процесс в биологических системах различных уровней организации: клеток (цитотоксикант), органов (гепатотоксикант, нефротоксикант и др.) и популяций (эко-токсикант).

Ксенобиотик — это чужеродное вещество, не участвующее в пластическом или энергетическом обмене и попавшее во внутренние среды организма (Куценко, 2002).

В настоящее время известны структура, свойства и токсичность более 170 индивидуальных токсинов макромицетов. Краеугольным камнем в их изучении остаётся отсутствие общепринятой систематизации. В этой связи было предложено распределить известные группы токсинов по четырём классам органических веществ: простыми азотсодержащими соединениями, циклопептидами, высокомолекулярными белками и безазотистыми соединениями.

Химическая классификация токсинов макромицетов

1. Простые азотсодержащие соединения:

- 1.1. Оксоланы (мускарин и его производные).
- 1.2. Изоксазолы (мусцимол, иботеновая кислота и др.).
- 1.3. Индолы (псилоцин, буфотенин и др.).
- 1.4. Карболины (гарман, норгарман, инфрактопикрин и др.).
- 1.5. Гиромитрины (гиромитрин, агарикон, ксантодермин и др.).

- 1.6. Коприн.
- 1.7. Пиридины (орелланин, стизолобовые и акромелевые кислоты).
- 1.8. Нестандартные нуклеозиды (клитидин, небуларин).
- 1.9. Непротеиногенные аминокислоты (плеврацибеллазиридин, норлейцин и др.).
2. *Циклопептиды:*
 - 2.1. Аманитотоксины (α -аманитин и др.).
 - 2.2. Фаллотоксины (фаллоидин и др.).
 - 2.3. Виротоксины (виroidин и др.).
3. *Высокомолекулярные белки:*
 - 3.1. Токсины, повреждающие мембраны:
 - 3.1.1 Перфорины (эгеролизины и др.).
 - 3.1.2 Аминооксидазы (токсовирин и др.).
 - 3.2. Ингибиторы синтеза белка:
 - 3.2.1. Рибосом-инактивирующие протеины I и II типа (болесатин и др.).
 - 3.2.2. Рибонуклеазы (эгеритин и др.).
 - 3.3. Активаторы иммунной системы (лектины VVL, HRL, ALL и др.).
 - 3.4. Протеазы (молибдофиллизин и др.).
4. *Безазотистые органические соединения:*
 - 4.1. Ароматические углеводороды:
 - 4.1.1. Терфенилы (полипоровая кислота и др.).
 - 4.2. Терпеновые соединения:
 - 4.2.1. Олигоизопреноиды (гимнопилины и др.).
 - 4.2.2. Сесквитерпеноиды (иллюдовая кислота и др.).
 - 4.2.3. Тритерпены (фасцикулолы, гебевинозиды, сапонацеолиты и др.).
 - 4.2.4. Трихотецены (сатратоксин, роридин, веррукарин и др.).

Исходя из предлагаемой классификации понятно, что токсины макромицетов неоднородны по своему химическому строению. Однако их объединяет то, что все они при попадании в малом количестве в биологические системы способны приводить к формированию токсического процесса.

Тем не менее не все вещества, вызывающие токсический процесс у человека и других млекопитающих, выступают для макромицетов как защитные соединения. Так, противоречием в реализации стратегии защиты от поедания выступает то, что многие сложные токсины безвкусны для человека, а гибель макроорганизма вследствие их токсического действия носит отсроченный характер и не спасает базидиому. Например, многие ядовитые пептиды и белки обладают высокой активностью и узкой специфичностью, что возникает в результате избирательной и длительной коэволюции. Однако с

точки зрения защиты от микофагов большей эффективностью по сравнению с такими токсинами обладают вызывающие отвращение одоранты, метаболиты с горьким вкусом или с эметическим (рвотным) эффектом. Поэтому полагают, что большинство токсинов грибов нацелены на конкурирующие виды с медленным передвижением: нематод, слизней, бактерий и растений, рассматривая млекопитающих как побочную жертву в давней борьбе между грибами и их понастоящему значимыми антагонистами в составе экологических ниш (Wisecaver [et al.], 2015).

Существуют гипотезы касательно основных биологических функций соединений, иногда рассматриваемых в качестве токсинов. С одной стороны, они как вторичные метаболиты могут участвовать в регуляции эндогенных процессов. Например, в гуморальных реакциях на абиотический стресс или в обеспечении процессов развития: активного роста мицелия, разрушения субстрата, плодоношения и старения (Кудрявцева [и др.], 2008; Berry, Crickmore, 2017). С другой стороны, рассматривают их роль в качестве антиметаболических и запасных белков (Lapadula, Ayub, 2017). Кроме того, известны случаи опосредованных макромицетами инфекционных заболеваний, что позволяет рассмотреть роль их токсинов в качестве контагиозных факторов (Mori [et al.], 1998).

Токсические процессы, инициируемые макромицетами

Токсический процесс — реакция биосистемы на действие токсиканта. Токсины макромицетов способны приводить ко всем четырём известным формам токсического процесса на организменном уровне: интоксикациям (отравлениям), транзиторным токсическим реакциям, специальным токсическим процессам и аллобиозу.

Интоксикации и отравления — это заболевания химической этиологии (Куценко, 2002). Интоксикации макромицетами называют мицетизмами. Мицетизмы как тип отравлений имеют существенные отличия от интоксикаций токсинами микрогрибов. Возникновение мицетизмов всегда сопряжено с осознанностью происходящего: грибы потребляют с целью удовлетворить пищевую потребность (пищевые и бытовые интоксикации), достигнуть галлюциногенного эффекта (интоксикации с целью наркотического опьянения), убийства (криминальные интоксикации). Микрогрибы же приводят к появлению микотоксикозов, а также «синдрома больного здания» — отравлений, вызванных неосознанно. Примерами этому служат непреднамеренное употребление в пищу плесневелого хлеба, у которого по незнанию отрезали только корочку с цветными плодовыми

телами, оставив бесцветный мицелий, либо при вдыхании воздуха, контаминированного ядовитым мицелием микромицета, поселившегося в системе кондиционирования. Промежуточное положение между отравлениями макро- и микрогрибами занимает эрготизм — микотоксикоз, возникший вследствие попадания в организм с пищей токсинов макромицетов семейства Спорыньёвых (*Clavicipitaceae*).

Транзиторные токсические реакции — это быстро и самопроизвольно проходящие состояния, сопровождающиеся кратковременной утратой дееспособности (Куценко, 2002). К транзиторным токсическим реакциям способны приводить психоактивные токсины, обладающие низкой цитотоксичностью в отношении нейронов. В ряде стран очищенные препараты псилоцибина изучают в качестве возможного лекарственного средства при посттравматическом стрессовом расстройстве и депрессии у онкологических больных, резистентных к стандартной терапии (Adams [et al.], 2019).

Токсины грибов способны инициировать специальные токсические процессы. В их основе лежит вероятностное локальное повреждение генома, а стохастичность реализации токсического повреждения приводит к отсутствию зависимости доза — эффект и продолжительному скрытому периоду (Куценко, 2002). Так, известны токсины макромицетов, которые способны инициировать канцерогенез, эмбриотоксичность, тератогенез и нарушение репродуктивных функций.

Аллобиоз, или аллобиотическое состояние, — стойкое изменение реактивности организма на воздействие физических, химических и биологических факторов среды, а также психические и физические нагрузки (Куценко, 2002). Сюда относят аутоиммунный гемолиз после потребления Свинушки тонкой (*Paxillus involutus* (Batsch) Fr.), шиитаке-ассоциированный токсико-аллергический дерматит (White [et al.], 2019).

Токсическое действие макромицетов классифицируют по МКБ-10 под шифрами T62.0 — Токсическое действие других ядовитых веществ, содержащихся в съеденных грибах, и T40.9 — Отравление другими и неуточнёнными наркотиками и психодислептиками (галлюциногенами): мескалином, псилоцином, псилоцибином. Эти нозологии сопряжены с трудной дифференциальной диагностикой и невысокой частотой лабораторно подтверждённых случаев. Также для них характерно неожиданное течение клинической картины в сторону её утяжеления — «два шага от гастроэнтерита до множественной органной дисфункции» (Клиника, диагностика..., 2016). Это связано с низкой корреляцией между биологической активностью токсинов и клиническими проявлениями интоксикаций в условиях их алиментарного поступления в организм. Иными словами, некоторые токсины имеют

органическую структуру, тяжело преодолевающую кишечный барьер, вследствие чего интоксикация манифестирует желудочно-кишечным расстройством и только. Однако при возникновении условий для их резорбции они способны приводить к тяжёлым повреждениям функциональных систем организма. Подобная закономерность характерна и для интоксикаций пассивно-ядовитыми животными и растениями, у которых отсутствует аппарат доставки токсинов (Guidebook to protein..., 1997; Berry, Crickmore, 2017).

Способность к продукции токсинов также встречаются и за пределами токсикологически значимых грибов (Odenthal [et al.], 1982; Žužek [et al.], 2006). Так, среди культивируемых с пищевыми целями макромицетов встречаются высокомолекулярные белки с экспериментально установленной токсичностью менее 0,1 мг/кг при внутривенном введении. Тем не менее эти токсины неустойчивы к ряду факторов, что делает низким риск пероральной интоксикации их продуцентами.

Отравления грибами в России, хоть и имеют сезонную динамику, регистрируют в течение года постоянно с большей или меньшей частотой.

В отличие от других стран в России население употребляет в пищевых целях в основном дикорастущие грибы, а не виды, выращенные в промышленных условиях. Поэтому частота бытовых микетизмов определена местными традициями в сборе дикорастущих грибов, приготовлении и потреблении их в пищу, опытом заготовителей, встречаемостью и биоразнообразием токсин-продуцирующих видов, климатическими условиями и конкретным сезоном плодоношения. Традиционно считают, что основная причина бытовых интоксикаций токсин-продуцирующими макромицетами обусловлена пищевой значимостью внешне сходных с ними съедобных видов (Мусселиус, Рык, 2002). Кроме этого, грибы — ценный источник лекарственного сырья (Gill, 2003; Abraham, 2011). Однако в данном случае интоксикации также возникают по причине ошибочной идентификации ядовитых грибов в качестве лечебных.

Частота же отравлений с целью достижения психодислептического эффекта коррелирует с наркологической ситуацией в регионе. В этой связи подобные отравления в МКБ-10 классифицируют отдельно от бытовых микетизмов вместе с психодислептиками. Здесь также необходимо отметить, что в настоящее время большую часть галлюциногенных грибов получают посредством незаконной культивации.

Прослежены сложности как в испытании средств диагностики и терапии клинических проявлений микетизмов, так и в воспроизводимости их симптомокомплексов после внутривенных (в/в), внутрибрюшинных (в/б) и внутрижелудочных (в/ж) введений животным дериватов макромицетов и полученных из них субстанций. Причины этого скрыты в не до конца изученной этиологии, проблемах с иден-

тификацией ядовитых грибов, высокой вариабельности в видовом распределении токсинов, сочетанности их воздействия.

В 90 % случаев мицетизмов вид грибов, вызвавший отравление, не определяют. Невысока частота и выявления самих токсинов. В этой связи для дифференциальной диагностики мицетизмов используют синдромальный подход или алгоритм, основанный на органотропности задействованных токсинов. Известны несколько классификаций мицетизмов: по органотропности Linboff, Mitchell (1977), Diaz (2005), по конечному эффекту Linkoff (1993), по латентному периоду (Клиника, диагностика..., 2016). Наиболее исчерпывающей в настоящее время считают классификацию мицетизмов по Spoerke, Rumack (1994) в дополнении White [et al.] (2019). Необходимо отметить, что она общепринята в США и странах Европы, в то время как в России ещё не получила широкого распространения. Данная классификация выделяет 21 синдром, систематизируя их на 6 групп с учётом органотропности, вероятности летального исхода и тяжёлого течения, сроков манифестации развёрнутой клинической картины.

Клиническая классификация токсического действия макромицетов (цит. с изменениями по: Spoerke, Rumack, 1994; White [et al.], 2019)

1-я группа – цитотоксическое отравление грибами:

1А – ранняя первичная гепатотоксичность (фаллоидиновый, фаллоидный, аманитиновый, циклопептидный синдром; отравление бледной поганкой);

1В – ранняя первичная нефротоксичность (проксимановый, норлейциновый синдром);

1С – отсроченная первичная нефротоксичность (орелланиновый синдром).

2-я группа – нейротоксическое отравление грибами:

2А – психодислептический галлюциногенный синдром;

2В – мускариновый (судориновый) синдром;

2С – микоатропиновый (пантериновый) синдром;

2D – сморчковый синдром отсроченной энцефалопатии.

3-я группа – отравление миотоксичными грибами:

3А – синдром раннего рабдомиолиза;

3В – синдром отсроченного рабдомиолиза.

4-я группа – синдромы с метаболическими и/или эндокринными нарушениями:

4А – отравление грибами с ГАМК-литическим действием (гиротриновый синдром);

4В – отравление грибами с дисульфирамподобным действием (коприновый синдром);

4С — отравление полипоровыми грибами (полипоровый синдром);
4D — отравление трихотеценовыми грибами;
4E — гипогликемический синдром (Юньнаньский синдром внезапной сердечной смерти);

4F — гиперпрокальцитонинемический синдром;

4G — панцитопенический синдром.

5-я группа — доброкачественный желудочно-кишечный синдром, не сопровождающийся другими эффектами (резиноидный синдром).

6-я группа — разные побочные реакции, возникшие в результате потребления грибов:

6A — шиитаке-связанный дерматит;

6B — эритромелалгический (акромелалгический) синдром;

6C — паксиллюсный синдром;

6D — синдром отсроченной энцефалопатии.

Алгоритм дифференциальной диагностики мицетизмов приведён в приложении А.

Из числа перечисленных состояний 10 синдромов до настоящего времени на территории России ещё не зарегистрированы. Это шиитаке-ассоциированный токсико-аллергический дерматит (6A), эритромелалгический синдром (6B), отравление трихотеценовыми грибами (4D), Юньнаньский синдром внезапной смерти (4E), гиперпрокальцитонинемический синдром (4F), панцитопенический синдром (4G), синдромы рабдомиолиза (3A, 3B), синдром отсроченной нейротоксичности (2D) и проксимановый синдром (1B) (Клиника, диагностика..., 2016).

Глава 2

ПРОСТЫЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Простые азотсодержащие соединения макромицетов — разнообразная группа веществ со структурой аминов, нуклеозидов и аминокислот, в т. ч. непротеиногенных, а также содержащих кислородные (оксоланы) и азотистые (изоксазолы, триптамины, пиридины) гетероциклы (Jin, 2016, Ховпачев [и др.], 2020а). Часть из них рассматривают как алкалоиды в традиционном понимании этого термина (Gosselin [et al.], 1984).

Токсический эффект простых азотсодержащих соединений, как правило, обусловлен структурным сходством с первичными метаболитами млекопитающих, что определяет цитотоксические свойства, и с аминами-нейромедиаторами, что сопряжено с нейротоксическими и психодислептическими эффектами. Например, псилоцибин и остальные простые индольные токсины выступают аналогом серотонина, а иботеновая, стизолобовая и акромелевая кислоты — глутамата, проявляя лигандное сродство к NMDA- и AMPA-рецепторам соответственно. Таким же образом описывают тропность и эффекты мусцимола по отношению к рецепторам γ -аминомасляной кислоты, а мускарин — к рецепторам ацетилхолина (Lundström, 1989).

ОКСОЛАНЫ

Интоксикации макромицетами, содержащими оксоланы группы мускарин, сопряжены с формированием судорожного (лат. *sudor* — потеть) синдрома (2В), летальность при котором в отсутствие лечения может варьировать от 2 до 5 % (Мусселиус, Рык, 2002; Lurie [et al.], 2009). Кроме мускарин и его изомеров, к числу широко распространённых среди грибов соединений, которые также в определённых условиях влияют на парасимпатическую нервную систему, относят ряд четвертичных аммониевых оснований и алкалоидов — производных холина и бетаина: ацетилхолин, тригонеллин, гомарин и бутиробетаин, глицинбетаин, гликоилбетаин, а также ареколин и кондельфин (Шиврина, 1965; Jaeger [et al.], 2013; Chen, Liu, 2017).

Среди ядовитых видов макромицетов, содержащих мускарин и его производные в количествах, достаточных для проявления судорожного синдрома, в нашей стране описаны агарикоидные грибы трёх родов (Нездоймино, 1996; Govorushko [et al.], 2019):

— рода Волоконница (*Inocybe*): В. темноволосяя (*I. cincinnata* (Fr.) Quel.), В. краснеющая = В. Патуйяра (*I. erubescens* A. Blytt

= *I. patouillardii* Bres.), В. клочковатая (*I. flocculosa* (Berk.) Sacc.), В. землисто-пластинковая (*I. geophylla* (Sowerby) P. Kumm.), В. Годэ (*I. godeyi* Gillet), В. серовато-лиловая (*I. griseolilacina* Lange), В. иглистая (*I. hystrix* (Fr.) P. Karst.), В. рваная (*I. lacera* (Fr.) P. Kumm.), В. пятнистая (*I. maculata* Boud.), В. реповидноногая (*I. napipes* Lange.), В. приятная (*I. oblectabilis* (Britzelm.) Sacc.), В. трещиноватая (*I. rimosa* (Bull.) P. Kumm.), В. Вайта (*I. whitei* (Berk., Broome) Sacc.), В. медово-желтая (*I. xanthomelas* Boursier, Kühner);

— рода Энтолома (*Entoloma*): Э. продавленная (*E. rhodopolium* (Fr.) P. Kumm.);

— рода Говорушка (*Clitocybe*): Г. белесая (*C. candicans* (Fr.) P. Kumm.), Г. листволюбивая (*C. phyllophila* (Pers.) P. Kumm.), Г. красноватая (*C. rivulosa* (Pers.) P. Kumm.).

До 75 % известных представителей рода *Inocybe* содержат мускарин в концентрациях на порядок выше, чем в других известных видах грибов (Гуревич, Незодминого, 1990). Наибольшее количество мускарина выявлено в *I. oblectabilis* — до 16 %, а также в *I. erubescens* и *I. geophylla* — 6–8 % сухой массы, в то время как в плодовых телах *Entoloma* и *Clitocybe* — до 0,5 % (Lurie [et al.], 2009).

По механизму действия мускарин — неселективный агонист М-ацетилхолиновых рецепторов. В отличие от эндогенного лиганда токсин не подвержен инактивации ацетилхолинэстеразой, что обуславливает значимо большую продолжительность его действия. Среднесмертельные дозы (ЛД₅₀) мускарина составляют для кроликов 27 мг/кг при п/к введении и 127 мг/кг в/ж, для кошек — 1,1 мг/кг в/в и 7 мг/кг в/ж. За ЛД₅₀ для человека принимают 50 г свежих плодовых тел *I. erubescens*, что в пересчёте на чистый мускарин составляет 300–500 мг (Jin, 2016).

В количестве менее 0,02 % сухой массы, то есть в следовых концентрациях, мускарин и его производные выявлены в Мухоморах красном (*Amanita muscaria* (L.) Lam.) и пантерном (*A. pantherina* (DC.) Krombh.), в Свинушке тонкой (*P. involutus*), в Руброболете сатанинском, или сатанинском грибе (*Rubroboletus satanas* (Lenz) Kuan Zhao et Zhu L. Yang), и некоторых миценах (Chilton, Ott, 1976; Jaeger [et al.], 2013). При этом ошибочное потребление последних вместе с содержащими псилоцибин грибами по причине внешнего сходства может приводить к модификации серотонинового синдрома и потенцирует возникновение делирия (Brvar [et al.], 2006) даже при наличии мускарина в плодовых телах изоксазолсодержащих грибов в следовых количествах.

Наличие в мускарине трёх асимметричных атомов углерода обуславливает существование оптически активных форм — D- и L-изомеров алломускарина, эпиалломускарина, эпимускарина. Од-

нако физиологическую активность проявляют только L(+)-изомеры. Также из числа производных мускарина (1) в составе плодовых тел известны: нормускарин (2), мускарон, нециклический мускарин (3) и его два альдегида (Шиврина, 1965) (рис. 1).

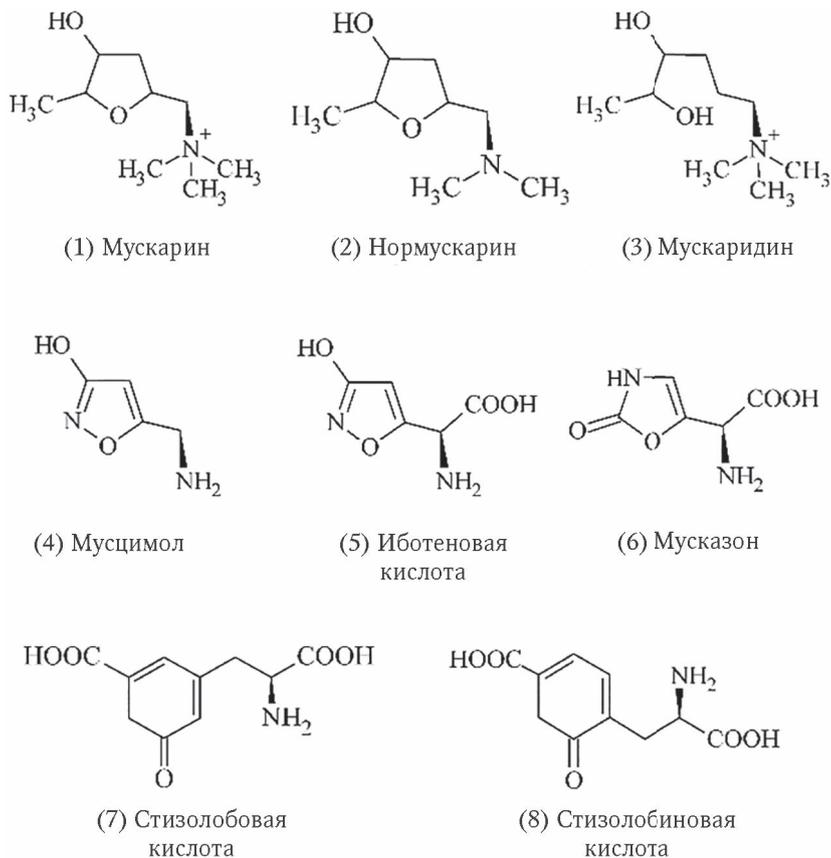


Рис. 1. Химическая структура некоторых токсинов галлюциногенных мухоморов (адаптировано по: Jin, 2016)

Положительный заряд аминогруппы во многом ограничивает способность мускарина преодолевать гематоэнцефалический (ГЭБ) и гематоликворный барьеры, а его токсичность сопряжена с периферическим действием (Мусселиус, Рык, 2002). Однако в больших концентрациях возможно проникновение мускарина или его производных

водных в головной мозг, что ведёт к неврологическим нарушениям в виде угнетения и изменения сознания, с большей вероятностью это описано при применении синтетических аналогов холиномиметика. Учитывая кинетику яда, аналогичные проявления могут возникнуть и при применении для купирования симптомов интоксикации лекарственных средств, повышающих проницаемость ГЭБ (диуретики, ингибиторы фосфодиэстеразы и др.). В частности, центральное действие мускарина в изолированном виде отмечали при терапии судорожного синдрома гликопироллатом, обладающим исключительно периферическим действием (Brvar [et al.], 2006).

Изоксазолы

В отличие от мускарина непротеиногенные амины и аминокислоты (см. рис. 1) обладают высокой способностью к проникновению через ГЭБ. К этой группе относят производные изоксазола: мусцимол (4), иботеновую кислоту (5) и мусказон (6), вызывающие психотонический пантериновый или микоатропиновый синдром (2С). Пантериновый синдром манифестирует делирием с выраженным вегетативным компонентом и коматозным состоянием. У детей вследствие несовершенного ГЭБ течение интоксикации сопряжено с формированием судорожного синдрома чаще, чем у взрослых (Мусселиус, Рык, 2002; Brvar [et al.], 2006).

На территории России к макромицетам, содержащим производные изоксазола в качестве главного токсического начала, относят Мухоморы (*Amanita*): М. красный (*A. muscaria*), М. пантерный (*A. pantherina*), М. ярко-желтый (*A. gemmata* (Fr.) Bertill.), М. королевский (*A. regalis* (Fr.) Michael, Führ. Pilzfr.), М. шишковидный (*A. strobiliformis* (Paulet ex Vittad.) Bertill.) (Funga Nordica..., 2012; Stebelska, 2013; Schüffler, 2018).

Концентрации мусцимола и иботеновой кислоты в плодовых телах *A. muscaria* варьируют и составляют в среднем 0,2–0,6 и 0,1–0,3 % сухой массы соответственно. Напротив, в базидиомах *A. pantherina* содержание иботеновой кислоты (в среднем до 0,4–0,7 %) больше, чем содержание мусцимола (0,3 %). Это определяет клинические различия в проявлениях интоксикации (Мусселиус, Рык, 2002; Jin, 2016). Кроме этого, мухоморы содержат в небольших концентрациях непротеиногенные аминокислоты и амины, обладающие потенцирующим эффектом. К ним относят стизолобовые кислоты, производные β-карболина, буфотенин. Возможно, потенцирующим действием обладают некоторые их пигменты: амавидин, мускаурин, мускаруфин и беталамовая кислота (Wurst [et al.], 2002). Наличие гиосциамин и других алкалоидов, обладающих центральными и периферическими

атропиноподобными эффектами, в этих грибах до настоящего времени считают спорным (Patočka, 2012).

Название иботеновой кислоты дано по японскому названию одного из видов ядовитого мухомора — иботенгутаке. Этот гриб филогенетически близок к *A. panterina* и до 2002 г. был его разновидностью, а сейчас выделен в самостоятельный вид — *A. ibotengutake* T. Oda, S. Tanaka et Tsuda. Похожая на иботеновую трихоломовая кислота выявлена в эндемичной для Японии Рядовке мускариновой (*Tricholoma muscarium* Kawam. ex Hongo) (Tamborini [et al.], 2017).

ЛД₅₀ иботеновой кислоты для крыс составляют 42 мг/кг в/в и 129 мг/кг в/ж, для мышей — 15 мг/кг в/б и 38 мг/кг в/ж (The Merck index, 2006; Stebelska, 2013).

Иботеновая кислота структурно напоминает глутаминовую, хорошо проникает через ГЭБ и реализует токсический эффект как частично обратимый агонист NMDA-ионофоров. Она также проявляет сильный агонизм к I (mGluR_{1,5}) и II (mGluR_{2,3}) группам метаботропных рецепторов глутамата, слабый агонизм к АМРА- и каинатным рецепторам, не элиминирует из синаптической щели посредством системы обратного захвата, существующей для ГАМК и глутамата, что обуславливает более длительный эффект в сравнении с эндогенными лигандами (Michelot, Melendez-Howell, 2003). Из-за ферментативного декарбоксилирования глутаматдекарбоксилазой (КФ 4.1.1.15) *in vivo* в мусцимол и спонтанного превращения в мусказон, кислота проявляет свойства ГАМК_A-агониста, поэтому в некоторых источниках описана как премусцимол. Иботеновая кислота может оказывать Ca²⁺-зависимый эксайтотоксический эффект, возникающий при чрезмерной активации NMDA-рецепторов. Помимо индукции апоптоза нейронов иботеновая кислота вызывает вторичную альтерацию миелиновых глиальных оболочек и нарушает аксональный транспорт (Jin, 2016).

Мусказон — лактонный изомер иботеновой кислоты, на настоящий момент обнаружен только у *A. muscaria* (Yin [et al.], 2019). Нельзя полностью исключить, что мусказон — преаналитический артефакт, возникающий во время экстракции иботеновой кислоты (Antkowiak, Antkowiak, 1991). В фармакологических исследованиях мусказон был менее активен, чем иботеновая кислота и мусцимол (Chilton, Ott, 1976).

Мусцимол как прямой обратимый агонист ГАМК-ионофорного комплекса приводит к снижению уровня критического мембранного потенциала и входного сопротивления, обусловленному гиперполяризацией мембраны. Тканевая концентрация мусцимола, активирующая ионный ток через ГАМК_A- и ГАМК_C-рецепторы нейронов человека, варьирует мало и составляет 0,002 мкмоль/л. В то же время

пороговая концентрация в крови, при которой наблюдают клинические эффекты, составляет 4–8 мкмоль/л. Для мусцимола, как и для иботеновой кислоты, свойственна таутомерия. При переходе мусцимола в изомусцимол деполаризация молекулы придаёт веществу ГАМК-антагонистические свойства. Кроме этого, мусцимол обладает высоким аддиктивным потенциалом, то есть определяет риск возникновения зависимости, обусловленной D_3 -положительным подкреплением (Stebelska, 2013). ЛД₅₀ мусцимола для крыс составляет 4,5 мг/кг при в/в и 45 мг/кг при в/ж введениях, для мышей при в/б введении – 2,5 мг/кг, для кролика в/ж – 10 мг/кг (Gosselin [et al.], 1984; The Merck index, 2006).

Считают, что проявления пантеринового синдрома при интоксикациях мухоморами значительно зависят от сочетанного действия мусцимола и иботеновой кислоты в аналогичных дозах (Gosselin [et al.], 1984).

Стизолобаты

К психоактивным аминокислотам в составе мухоморов, модулирующим влияние изоксазолов, относят стизолобовые кислоты (Michelot, Melendez-Howell, 2003).

Стизолобовая кислота (7) и её изомер стизолобиновая кислота (8) (см. рис. 1) изначально были выделены в 1959 г. из проростков растения Стизолобии жгучей (*Mucuna pruriens* var. *utilis* (Wall. ex Wight) L. H. Bailey = *Stizolobium hassjoo* Piper et Tracy), а уже потом из ядовитой Говорушки благовонной, или акромелалгической (*Paralepistopsis atoenolens* (Malençon) Vizzini = *Clitocybe acromelalga* Singer) (Fushiya [et al.], 1992). Они были найдены в обнаруживаемых количествах у некоторых популяций *A. gemmata* и *A. muscaria* и во всех образцах *A. pantherina* (Chen, Liu, 2017). Метаболизм кислот в базидиомах *G.* благовонной отличен от такового у мухоморов и связан с пиридиновыми фрагментами акромелиновых кислот, общим предшественником которых считают D-дигидроксифенилаланин (Wurita [et al.], 2019).

Эти кислоты по механизму действия – конкурентные антагонисты АМРА- и каинатных рецепторов, они обладают атропиноподобными (антихолинергическими) эффектами. При оценке на изолированном нервно-мышечном синапсе рака стизолобиновая кислота была примерно в 5 раз слабее стизолобовой, которая, в свою очередь, в 5 раз уступает эталонному антагонисту АМРА- и каинатных рецепторов – цианкиксалину. У грызунов кислоты аллостерически модулировали активность канала NMDA-рецептора. Экстраполяция этих данных позволяет полагать существенную роль кислот в модификации пантеринового синдрома (Ishida, Shinozaki, 1988a; 1988b).

Простые индолы

Сейчас особый интерес к биоразнообразию галлюциногенных макромицетов, в т. ч. содержащих простые индолы, в нашей стране по большей части связан с мерами по пресечению наркомании и профилактики девиантного поведения (Клиника, диагностика..., 2016). Однако в совокупности со своей ограниченной нейротоксичностью некоторые из них представляют терапевтическое значение в лечении депрессивных расстройств, резистентных к стандартной терапии (Geiger [et al.], 2018; Adams [et al.], 2019; Blei [et al.], 2020).

К простым индолам (индолалкаламинам), которые выявлены у макромицетов, относят псилоцибин (9), псилоцин (10), диметилтриптамин (ДМТ, 11), буфотенин (12), 5-метоксидиметилтриптамин (5-МеО-ДМТ, 13), эругинацин (14), беоцистин (15), норбеоцистин (16) (рис. 2) (Stebelska, 2013). Также описана группа прениллированных триптаминов, в частности N-метил-4-аллилтриптофан, которые встречаются у Спорыньевых (*Clavicipitaceae*) и считают промежуточными соединениями в биосинтезе производных лизергиновой кислоты. Несмотря на то что производные псилоцибина формально относят к биогенным аминам, традиционно их рассматривают как алкалоиды (Wurst [et al.], 2002).

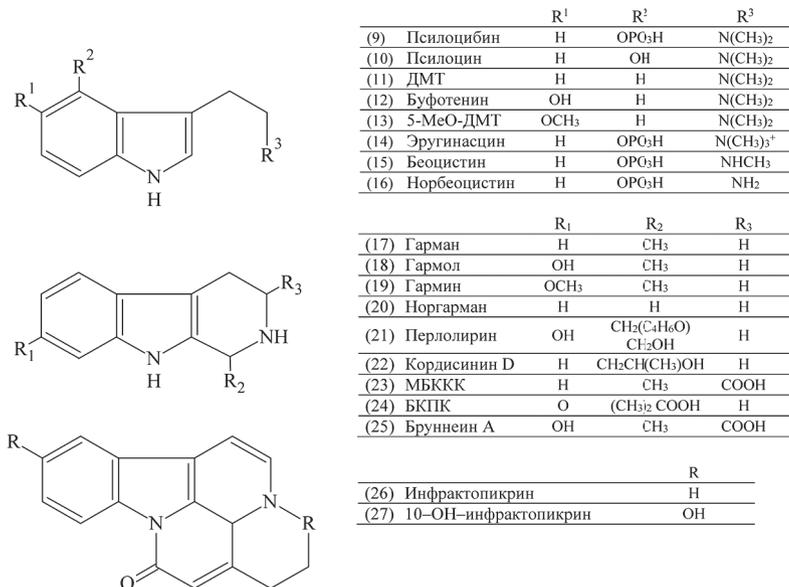


Рис. 2. Химическая структура простых индольных (9–16) и β-карболиновых (17–27) алкалоидов (адаптировано по: The Merck index, 2006)

В молекулярном строении производных индолалкиламинов, которое определяет их психодислептические эффекты, особое значение отведено наличию двух атомов углерода между индолом и аминогруппой. Наличие ортофосфорной группы увеличивает биодоступность и стабильность соединений. Присоединение одной метильной группы при атоме азота (беоцистин) усиливает галлюциногенную активность, увеличивая сродство к рецептору-мишени. Присутствие четвертичного атома аминного азота значительно снижает проницаемость токсинов для ГЭБ и гематоликворного барьера. Однако триптамины с гидроксигруппой в 4-м положении от алкиламинной группы способны формировать псевдокольцевую структуру с ионной связью (типа цвиттер-иона), нейтрализующей заряд четвертичной группы. В то же время гидроксигруппа в 5-м положении (буфотенин) препятствует своей отдалённостью нейтрализации заряда и, как следствие, снижает доступность токсина для головного мозга. Вместе с тем наличие метоксигруппы в положении 5 индола (5-МеО-ДМТ) сокращает этот разрыв, обеспечивая формирование псевдокольца и из такого положения (Lundström, 1989; McBride, 2000).

Поскольку производные псилоцина не относят к вторичным метаболитам, представляющим разграничительный критерий для таксономии, содержащие их макромицеты встречаются в различных семействах (Guzman [et al.], 1998). Из их числа на территории России встречаются 18 представителей (Bolshakov [et al.], 2021):

– семейства Больбитиевые (Bolbitiaceae): Коноцибе бархати-стоножковая, или Кюнера (*Conocybe velutipes* (Velen.) Hauskn. and Svrcek; = *C. kuehneriana* Singer), Фолиотина синеногая (*Pholiotina cyanopus* (G. F. Atk.) Singer ≡ *Conocybe cyanopus* (G. F. Atk.) Kühner), Панеолус каемчатый (*Panaeolus cinctulus* (Bolton) Sacc.), П. навозный (*P. fimicola* (Pers.) Gillet), П. подпоясанный (*P. subbalteatus* (Berk. et Broome) Sacc.);

– семейства Паутинниковые (Cortinariaceae): Гимнопилус средний (*Gymnopilus intermedius* (Singer) Singer), Г. великолепный или Юноны (*G. junonius* (Fr.) P.D. Orton = *G. spectabilis* (Weinm.) A. H. Sm), Г. сосновый (*G. sapineus* (Fr.) Murrill), Волоконница сине-зелёная (*Inocybe aeruginascens* Babos), В. хохлатковая (*I. corydalina* Quéf.);

– семейства Гименогастровые (Hymenogastraceae): Псилоцибе полуланцетовидная (*Psilocybe semilanceata* (Fr.) P. Kumm.), П. прямоногая (*P. strictipes* Singer ex A. H. Sm.), П. синеющая (*P. cyanescens* Wakef.), П. обильномякотная (*P. medullosa* (Bres.) Borov.), П. увенчанная (*P. coronilla* (Bull.) Noordel. ≡ *Stropharia coronilla* (Bull.) Quéf.);

– семейства Миценовые (Micenaceae): М. синеногая (*M. cyanorhiza* Quéf.);

— семейства Плутеевые (Pluteaceae): П. синеногий (*P. cyanopus* Quél. = *P. chrysophaeus* (Schaeff.) Quél.), П. ивовый (*P. salicinus* (Pers.) P. Kumm.).

Есть предположение, что буфотенин продуцируют все Мухоморы секции *Validae*, однако большинство — в незначительных количествах (Stebelska, 2013). Тем не менее в настоящее время сведения о наличии буфотенина в видах, встречаемых на территории нашей страны, есть только в отношении Мухомора лимонного, или поганковидного (*Amanita citrina* Pers.), и М. порфиривого (*A. porphyria* Alb. et Schwein.).

Содержание псилоцина и псилоцибина в плодовых телах макромрицетов зависит от вида, условий, сезона, климата и субстрата произрастания. Простым индолам в качестве минорных токсинов часто сопутствуют β -карболины и фенилэтиламины, которые могут значимо влиять на токсикокинетику триптаминов и вариабельность проявлений интоксикации (Lundström, 1989). Также рассматривают их возможный коэргизм с психоактивными олигоизопреноидами (Lee [et al.], 2020).

Псилоцибин обладает собственной активностью, такой же как и у псилоцина, исполняя роль его предшественника. Так, отношение активности по константе взаимодействия с $5HT_2$ -рецептором по психодислептическому эффекту и по вегетативному сдвигу у субстанций псилоцибин/псилоцин составляет 1,48, что соответствует разнице по молекулярной массе и отражает одинаковую молярную эффективность этих соединений (Halberstadt, Geyer, 2011).

Среднеэффективные дозы псилоцина для человека при в/в введении составляют 22 мг/кг, при этом выявляют только психологические эффекты; 60 мг/кг перорально или 37 мг/кг в/в — преходящие галлюцинации, слабые вегетативные реакции; 75 мг/кг в/м — выраженный галлюциногенный эффект, средний вегетативный ответ; 130–150 мг/кг в/м — выраженный токсический психоз, яркие галлюцинации, паранойю, средний вегетативный сдвиг (Halberstadt, Geyer, 2011; MacLean [et al.], 2011). По силе развёрнутого психотического действия при в/в введении 45 мг/кг псилоцина эквивалентны 1 мг/кг диэтиламида лизергиновой кислоты (ДЛК) и 66 мг/кг мескалина (Vollenweider [et al.], 1999).

У животных отклонения в поведении псилоцибин и псилоцин вызывают в дозах от 0,25 до 10 мг/кг, в то время как их LD_{50} составляют соответственно: для крыс в/в — 280–293 и 74 мг/кг; в/б — 420 и 280 мг/кг; для кроликов в/в — 13 и 7 мг/кг. Смерть наступает от остановки дыхания (The Merck index, 2006).

Простые индольные алкалоиды действуют главным образом на рецепторы 5-гидрокситриптамина (5-НТ). Псилоцин представляет

неселективный агонист пресинаптических α_{2A} - ($IC_{50} = 1380$ нмоль/л) и α_{2B} - ($IC_{50} = 1894$ нмоль/л) адренорецепторов с высоким сродством при низких и умеренных концентрациях полумаксимального ингибирования ($IC_{50} < 570$ нмоль/л) к серотониновым 5-HT_{1A}, 1B, 1D⁻, 5-HT_{2A}, 2B, 2C⁻, 5-HT₅⁻, 5-HT₆⁻, 5-HT₇-рецепторам (Madsen [et al.], 2019). Также псилоцин обладает аддитивным потенциалом, напрямую активируя D₃-дофаминергические нейроны в концентрациях, в несколько раз превышающих среднеэффективные для триптаминовой группы рецепторов (IC_{50} D₃ = 2694 нмоль/л). В отличие от ДЛК он не взаимодействует с остальными типами дофаминорецепторов напрямую (Blei [et al.], 2020). Кроме этого, псилоцибин обладает облегчающим действием для выхода эндогенного серотонина и ингибирует в синаптической щели серотониновый транспортер SERT (sodium-dependent serotonin transporter), что приводит к усилению возбуждающего эффекта на постганглионарные нейроны за счёт снижения обратного захвата медиатора (Halberstadt, Geyer, 2011).

В формировании галлюциногенного эффекта триптаминов решающее значение имеет возбуждение 5-HT_{1A} - и 5-HT_{2A}-рецепторов. Показано, что предварительный приём 20 мг кетансерина, антагониста 5HT_{2A/2C}-рецепторов, может полностью отменить психотомиметические эффекты псилоцибина (Madsen [et al.], 2019). Тем не менее предварительное введение антагониста D₂-рецептора также уменьшает псилоцибин-индуцированный психоз, повышая вероятность того, что вызванные псилоцибином психодислептические эффекты могут быть вторичными в ответ на увеличение дофаминергической нейротрансдачи. Эта связь также была продемонстрирована при помощи позитронно-эмиссионной визуализации на примере лиганда D₂-рецептора [¹¹C]-раклоприда (Vollenweider [et al.], 1999).

Пороговая концентрация псилоцина в плазме, при которой возникают психотические эффекты у человека, составляет 1,96 мкг/л, при этом происходит оккупация 25 % 5HT_{2A}-рецепторов головного мозга. Кривая насыщения отражает логарифмическую зависимость и характеризует быстрое взаимодействие с 5-HT_{2A}-рецепторами при концентрации псилоцибина в диапазоне от 4,6 до 6,2 мкг/л, когда задействовано от 30 до 60 % рецепторов, далее скорость падает. Так, при концентрации в плазме, равной 24 мкг/л, количество провзаимодействовавших рецепторов не достигает 74 % (Geiger [et al.], 2018; Madsen [et al.], 2019).

Начиная с доз 0,2–0,25 мг/кг, псилоцибин увеличивает общий метаболизм в головном мозге в среднем на 10–30 %. Разница в скорости нарастания метаболизма напрямую зависит от количества накоплен-

ного в зоне мозга псилоцибина и, вероятно, связана с достижением концентраций, при которых происходит опосредованная активация адренергической нейротрансмиссии (Geiger [et al.], 2018).

Помимо острых проявлений, психоактивные производные триптаминов обладают рядом отдалённых последствий, которые в большей степени актуальны для их хронического потребления. При наркомании, помимо высокой частоты возникновения психиатрических заболеваний, к ним можно отнести повышение сердечно-сосудистого риска за счёт гипертрофической кардиомиопатии с усилением транскрипции и трансляции белка и пролиферацией кардиомиоцитов, опосредованных активацией расположенных на них 5-НТ_{2В}-рецепторов (Wurst [et al.], 2002).

В отличие от триптаминов с заместителями в 4-м положении и 5-метоксигруппой, буфотенин не оказывает галлюциногенного действия, а работает как вегетативный яд. Это связано с его низким коэффициентом распределения мозг — кровь, составляющим всего 0,06, в то время как у псилоцибина и 5-МеО-ДМТ он приближается к 3,3. Так, при оценке на добровольцах буфотенин, полученный из плодовых тел *M. лимонного*, не приводил к помрачению сознания, оказывая лишь периферические серотониновые эффекты: повышение артериального давления, бронхоспазм, бронхоррея, покраснение кожи и уртикарные высыпания (McBride, 2000). Здесь необходимо отметить, что нет ни одного достоверно зафиксированного случая галлюциногенного синдрома, сопряженного с токсическим действием буфотенин-продуцирующих мухоморов.

Кроме простых индолов, группа индольных алкалоидов представлена изопреноидными индолами в пределах плодовых тел грибов семейств Спорыньевых (*Clavicipitaceae*) и Кордицепсовых (*Ophiocordycipitaceae*), схожими с лизергиновой и клавиновой кислотами. При отравлении алкалоидами проявления эрготизма и клавицепстоксикоза соответствуют механизму попадания токсинов в организм, встречаемому при микотоксикозах. Однако в условиях потребления для достижения психодислептического эффекта, который может быть обусловлен водорастворимыми фракциями алкалоидов группы эрготамина, спорынью рассматривают как источник психоактивных соединений наряду с макромицетами (Guzman [et al.], 1998).

***β*-карболины**

Алкалоиды *β*-карболинового ряда: гарман (17), гармол (18), гармин (19), норгарман (20), перлолирин (21) и некоторые эфиры тетрагидрокарболинкарбоновой кислоты, по причине общности

метаболических путей присутствуют в большинстве содержащих псилоцибин видов и могут значимо влиять на его токсикокинетику (см. рис. 2) (Jaeger [et al.], 2013; Blei [et al.], 2020).

Многие β -карболины (17–27) хорошо проникают через ГЭБ, проявляют широкий спектр собственных психофармакологических эффектов, к которым в зависимости от дозы и строения молекулы могут быть отнесены галлюциногенный, анальгетический, анксиогенный и судорожный (Дуленко [и др.], 1992). Несмотря на высокую психоактивность β -карболинов, их содержание в плодовых телах макромицетов составляет до 50–100 мкг/г, поэтому они играют второстепенную роль, модулируя эффекты основных токсинов (Schüffler, 2018).

При интоксикации психоактивными макромицетами β -карболины, обнаруженные в их составе, могут выполнять потенцирующую роль для соединений, инактивация которых происходит посредством моноаминоксидазы А (МАО_А, КФ 1.4.3.4.), а именно — для триптаминов. Гармин по активности в отношении МАО_А в 100 раз превосходит по силе действия антидепрессант ипрониазид. Так, IC₅₀, при которой гарман и гармин наполовину ингибируют активность МАО_А мозга, составляют 8,9 и 0,5 мкмоль/л соответственно, а печени — 9,9 и 0,2 мкмоль/л, что на порядок ниже доз, вызывающих судорожный синдром (Дуленко [и др.], 1992).

Вероятно, β -карболины могут потенцировать появление делирия при интоксикации изоксазол-содержащими грибами. Так, наличие 1-метил-1,2,3,4-тетрагидро- β -карболин-3-карбоновой кислоты (МБККК, 23) было подтверждено у галлюциногенных мухоморов *A. panterina* и *A. citrina* (Antkowiak, Antkowiak, 1991). Кроме этого, МБККК и кордисинин D (22) присутствуют в плодовых телах *M. metata* (Jaeger [et al.], 2013). Последний также известен для некоторых психоактивных видов рода *Cordyceps* (Yang [et al.], 2011).

Избирательным средством к ацетилхолинэстеразе (КФ 3.1.1.7) обладают 3-(7-гидрокси-9Н- β -карболин-1-ил)-пропановая кислота (БКПК) (24) и бруннеины А (25), В, С, выделенные из Паутинника коричневого (*Cortinarius brunneus* (Pers.) Fr.) и Полевки цилиндрической (*Agrocybe cylindracea* (DC.) Maire) (Teichert [et al.], 2007; Krüzselly [et al.], 2019). Высоким сродством к ацетилхолинэстеразе при полном отсутствии ингибирования бутирилхолинэстеразы (КФ 3.1.1.8) обладают алкалоиды инфрактопикрин (26) и 10-гидрокси-инфрактопикрин (27), выделенные из плодовых тел Паутинника надломленного (*Cortinarius infractus* (Pers.) Fr.). IC₅₀ этих соединений по ингибированию ацетилхолинэстеразы головного мозга составляют 9,72 и 12,7 мкмоль/л соответственно (Geissler [et al.], 2010; Patočka, 2012).

По отношению к ГАМК-бензодиазепин-ионофорному комплексу β -карболины делят на три группы: полные антагонисты — су-

щественно снижают константу диссоциации для 1,4-замещённых бензодиазепинов (тетраметиленгарман); частичные агонисты/антагонисты — действуют как прямые агонисты в низких дозах и антагонисты в высоких (гарман, гармин, МБККК, её метиловый эфир); модуляторы/ингибиторы (нейтральные агонисты) — не влияют на функцию рецептора (этиловый эфир МБККК). В связи с этим алкалоиды первых двух групп могут выступать как судорожные агенты. Однако ввиду невысоких концентраций в плодовых телах этот эффект β -карболинов может быть ограничен анксиогенными проявлениями, в т. ч. при сочетанном действии с псилоцибином.

Производные тетрагидрокарболинкарбоновой кислоты взаимодействуют с серотониновыми рецепторами, выступая как частичные агонисты: для гармана $IC_{50} 5\text{-НТ}_{2A} = 4$ мкмоль/л. МБККК и гарман наполовину ингибировали связывание кетансерина (антагонист $5\text{-НТ}_{1A/2A}$) в $IC_{50} = 1,8$ и 56 мкмоль/л, спиперона (агонист $5\text{-НТ}_{1A/2A}$) — в $IC_{50} = 1,81$ и $23,7$ мкмоль/л соответственно. В тех же концентрациях происходило снижение функции β_1 -адренорецепторов всех подтипов и D_{2-5} -дофаминовых рецепторов (Blei [et al.], 2020).

μ гармана, гармола и гармина обнаруживают прямое агонистическое сродство к μ_{1-3} , δ_{1-2} опиатным рецепторам. Структурное сходство с морфином у β -карболинов с заместителем CH_3 в положении R_2 , к которым помимо перечисленных веществ относят МБККК и бруннеины, на порядок выше по сравнению с другими алкалоидами данной группы (Дуленко [и др.], 1992).

Гиромитрины

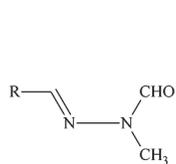
К грибным ядам, вызывающим неврологические нарушения, а также гемолиз, поражения печени и почек, могут быть отнесены алкалоиды гиромитринового ряда, структурно аналогичные гидразину (рис. 3) (Мусселиус, Рык, 2002).

К ядовитым грибам, содержащим в своём составе гомологи гиромитрина, относят аскомицеты двух семейств порядка Пецицевые (*Pezizales*) (Patočka [et al.], 2012):

— семейства Строчковые (*Discinaceae*): Строчок обыкновенный, или съедобный (*Gyromitra esculenta* (Pers.) Fr.), С. гигантский (*G. gigas* (Krombh.) Cooke) и С. осенний, или неприкосновенный (*G. infula* (Schaeff.) Quél.);

— семейства Лопастниковые (*Helvellaceae*): Лопастник чашевидный (*Helvella acetabulum* (L.) Quél.), Л. курчавый (*H. crispa* (Scop.) Fr.) и Л. белоножковый (*H. leucopus* Pers.).

Кроме этого, в нашей стране найдены ядовитые виды, содержащие циклические производные гиромитрина: Шампиньон желтокожий,



	R
(28)	CH ₃
(29)	CH ₂ CH ₃
(30)	CH ₂ CH ₂ CH ₃
(31)	CH ₂ CH (CH ₃) CH ₃
(32)	(CH ₂) ₃ CH ₃
(33)	(CH ₂) ₄ CH ₃
(34)	(CH ₂) ₆ CH ₃
(35)	CH = CH (CH ₂) ₄ CH ₃

Гомологи гиromитрина

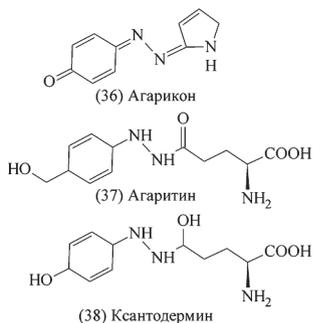


Рис. 3. Химическая структура гиromитрина (28), его гомологов (29–35) и некоторых циклических производных (36–38) (адаптировано по: Schüffler, 2018)

или карболовый (*Agaricus xanthodermus* Genev.), о котором известно, что он имеет в составе агарикон (36) и ксантодермин (38), и Рядовку сросшуюся (*Leucocybe connata* (Schumach.) Vizzini, P. Alvarado, G. Moreno et Consiglio), из которой выделили коннатин, псаллиотин и лиофиллин.

Из производных гидразина в съедобном Шампиньоне двуспоровом (*Agaricus bisporus* J. E. Lange) выявлен агаритин (37), лишенный острой токсичности (Schüffler, 2018). Предполагают, что под действием грибной агаритин- γ -глутамилтрансферазы (КФ 2.3.2.9) агаритин высвобождает 4-метоксиметилфенилгидразин, который, далее окисляясь до соответствующей диазониевой соли, способен оказывать канцерогенное действие. При лабораторных испытаниях было прослежено возникновение новообразований у мышей в различных тканях при наличии в их рационе большого количества шампиньонов, содержащих агаритин, однако при аналогичных условиях и дозах самого агаритина канцерогенной активности выявлено не было (Patočka [et al.], 2012).

Съедобными двойниками строчков и лопастников считают род Сморчки (*Morchella*). Примечательным остаётся то, что родовой эпитет *esculenta* (съедобный) присвоен условно-ядовитому *G. esculenta*. Из-за внешнего сходства сморчки также часто рассматривают как условно-ядовитые, хотя, как считали до недавнего времени, они лишены острой токсичности. Вразрез этому идёт описанный недавно сморчковый синдром отсроченной энцефалопатии (2D), патогенез которого ещё подлежит уточнению (White [et al.], 2019).

Гиromитрин — N-этилиден-N-метилформилгидразон (28) в старых изданиях фигурирует как гелвелловая кислота, которая, как

изначально считали, была ядовитым началом строчков, что в ходе дальнейших исследований не нашло подтверждений. Концентрация гомологов гиromитрина (29–35) в сушёной массе *G. esculenta* сильно зависит от климата и возраста макромицета. При этом доля гиromитрина может составить от 0,05 до 0,9 %, а содержание метилбутан-гиromитрина (31) — до 2,3 % биомассы, в то время как другие производные обнаруживают в следовых количествах (Antkowiak R., Antkowiak W. Z., 1991).

Острую пероральную токсичность гиromитрина характеризует $LD_{50} = 344$ мг/кг для мышей, 320 мг/кг — для крыс, от 20 до 70 мг/кг — для кроликов. Гибель животных наступает на 2–8-е сутки (Michelot, Toth, 1991; Patočka [et al.], 2012). Для человека LD_{50} составляет 25–50 мг/кг для взрослых и 10–30 мг/кг для детей (Мусселиус, Рык, 2002).

В желудке производные гиromитрина подвержены кислотному гидролизу, а в кишке — ферментативной токсификации в метилформилгидразин и монометилгидразин, пик концентраций которых наблюдают в крови через 2 ч после отравления. Так, при в/в введении монометилгидразина собакам LD_{50} составляет 12 мг/кг (The Merck index, 2006). Основным путём первой фазы метаболизма гиromитрина и продуктов его гидролиза считают P_{450} -микросомальное окисление, в результате которого возникают метильные радикалы и нестабильный диазен, играющие основную роль в реализации перекисного окисления липидов, которое на клеточном уровне опосредует цитолитическое и канцерогенное действия (Patočka [et al.], 2012). Кроме того, производные гиromитрина вступают в химическое взаимодействие с нуклеиновыми кислотами, образуя ковалентные связи с аминогруппами пуриновых и пиримидиновых оснований, что также оказывает алкилирующее и канцерогенное действия. В сравнении с гиromитринами алифатического ряда, канцерогенное действие у фенилгиromитринов выражено в большей степени (Hilbig [et al.], 1985). В ходе второй фазы метаболизма при участии соответствующих трансфераз происходит конъюгация с эндогенным уридином, фосфатом и ацетатом. В течение суток с мочой элиминирует до 40 % гиromитрина, который, обладая диуретическим эффектом, приводит к чрезмерному выведению калия из организма, что, в свою очередь, повышает риск электрической нестабильности миокарда (Arłukowicz-Grabowska [et al.], 2019).

Попав в кровяное русло, гиromитрин с кровотоком проникает в органы и ткани, в т. ч. через ГЭБ. Он напрямую взаимодействует с альдегидными группами пиридоксала, образуя пиридоксаль-гидразоны, которые могут ингибировать пиридоксаль-фосфокиназу (КФ 2.7.1.35), ответственную за превращение провитамина B_6 в активный пиридокс-

саль-5-фосфат. Без кофактора пиридоксаль-5-фосфата декарбоксилаза глутаминовой кислоты (КФ 4.1.1.15) не может преобразовать глутамат в ГАМК в шунте Роберта. По мере истощения пула γ -аминомасляной кислоты стимуляция ГАМК-ионофоров падает, что приводит к снижению судорожного порога (Hilbig [et al.], 1985).

В результате ингибирования других пиридоксаль-содержащих ферментов возникают нарушения обмена, которые на аутопсии косвенно определяют по жировому перерождению всех внутренних органов и тканей (Мусселиус, Рык, 2002). Ингибируя кишечную диаминооксидазу (КФ 1.4.3.6), гиромитрин может приводить к нарушению функции энтерогематического барьера и повышению его проницаемости для тканевых ядов и микрофлоры, что может потенцировать риск множественной органной дисфункции (Michelot, Toth, 1991). В отчетах об отравлениях описаны непостоянная токсичность гиромитрина, влияние повторного потребления содержащих его макромицетов на уровень индивидуальной чувствительности к токсину и наличие идиосинкразии (Perisetti [et al.], 2018).

Коприн

К непротеиногенным аминокислотам в составе макромицетов относят коприн (39), вызывающий дисульфирамовую (тетурамовую, антабусную) реакцию при совместном приёме с алкоголем (рис. 4). Данное состояние описано как коприновый синдром (4В), проявляющийся неврологическими и вегетативными изменениями вследствие нарушения метаболизма этилового спирта.

Среди произрастающих на территории России грибов данная реакция описана при потреблении четырёх пластинчатых видов различных семейств: Лепиоты шероховатой (*Lepiota aspera* (Pers.) Qué!., *Agaricaceae*), Говорушки булавоногой (*Ampulloclitocybe clavipes* (Pers.) Redhead, Lutzoni, Moncalvo et Vilgalys, *Hygrophoraceae*), Навозника чернильного (*Coprinopsis atramentaria* (Bull.) Redhead [et al.], *Psathyrellaceae*), Чешуйчатка чешуйчатой (*Pholiota squarrosa* (Oeder) P. Kumm., *Strophariaceae*). Среди грибов с пористым гименофором подобные реакции прослежены только у Боровика мясистого (*Imperator torosus* (Fr.) Assyov, Bellanger, Bertea, Courtec., Koller, Loizides, G. Marques, J. A. Muñoz, Oppicelli, D. Puddu, F. Rich. ex P.-A. Moreau = *Boletus torosus* Fr., *Boletaceae*) (Haberl [et al.], 2011; Funga Nordica..., 2012).

В любительской литературе бытует представление, что все навозники обладают свойствами вызывать дисульфирамоподобные реакции, однако это ошибочное мнение. В частности, наличие коприна было опровергнуто для Навозников белого и мерцающего. Кроме

этого, коприн считают не единственным соединением с подобными свойствами. Несмотря на эффект, наличие коприна в составе *L. aspera* не подтверждено.

Среднеэффективная доза коприна, ингибирующая альдегиддегидрогеназу (АльдДГ, КФ 1.2.1.3), для кроликов составляет 0,2–0,6 г/кг в/в. У крыс при в/б введении он оказывает антиферментное действие, начиная с дозы 9 мг/кг, развивая максимальный эффект в дозе 0,15–0,18 г/кг. При этой дозе время действия, в ходе которого наблюдают алкоголь-альдегидную диссоциацию, составляет в среднем 75 ч после однократного введения (Antkowiak R., Antkowiak W. Z., 1991). Группа исследователей, выделившая коприн в 1975 г., пришла к выводу, что он тормозит АльДГ печени *in vivo*, но не *in vitro* и не может быть прямым её ингибитором (Hatfield, Schaumberg, 1975). Позднее было выяснено, что коприн при гидролизе в желудочно-кишечном тракте диссоциирует до аминокicloпропанола (40) и его аналога циклопропангидрата (41) (см. рис. 4).

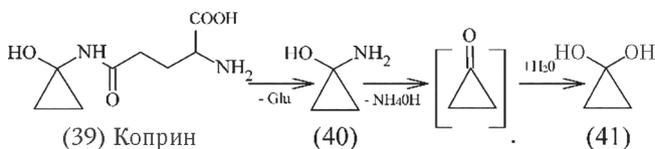


Рис. 4. Механизм токсификации коприна (39) до активных метаболитов (40, 41) (адаптировано по: Yin [et al.], 2019)

В отличие от дисульфирама, тетурама и подобных им лекарственных средств, метаболиты коприна не обладают избирательностью в отношении различных изоформ АльДГ и не проникают через ГЭБ (Yin [et al.], 2019). Помимо ингибирования изоформы АльДГ₂, задействованной в утилизации этанола, аминокicloпропанола ингибирует и другие изоформы фермента, которые участвуют ещё в 17 метаболических путях, фигурирующих в противоопухолевой защите, в утилизации ксенобиотиков и в регуляции сосудистого тонуса. В частности, аминокicloпропанол, ингибируя механизм преобразования из пролекарства, снижает или отменяет сосудорасширяющее действие нитроглицерина на артериальные сосуды, при этом эффективность прямых доноров оксида азота, например нитропрусида натрия, сохранена (Коррака [et al.], 2012). Клиническому использованию коприна и аминокicloпропанола в качестве средств, снижающих тягу к алкоголю, препятствовали обусловленные ингибированием АльДГ₁ канцерогенные эффекты, выявленные в тесте Эймса и при оценке хронической токсичности для крыс и собак: у животных выявляли

угнетение кроветворения, лимфоцитопению, деградацию сперматогенеза и структуры семенников (цит. по: Chen, Liu, 2017).

В ходе интоксикации интенсивность вегетативных симптомов тесно связана с количеством грибов и объёмом принятого алкоголя, а также временным интервалом между эпизодами их потребления. Как правило, проявления регрессируют в течение 2–4 ч. Длительную непереносимость к алкоголю прослеживали в течение нескольких суток преимущественно у лиц с генетически детерминированными низкоактивными формами АльДГ₂ с заменой Glu₄₈₇ на Lys₄₈₇ (Коррака [et al.], 2012).

Пиридиновые аминокислоты *P. amoenolens*

Синдром эритромелалгии конечностей (6B), связанный с отравлениями Говорушкой акромелалгической (*C. acromelalga*), был описан ещё в 1918 г. в Японии и Южной Корее. До серии случаев эритромелалгии во Франции, а затем в Италии в 1996 г., ассоциированных с Говорушкой благовонной (*C. amoenolens*), заболевание считали эндемичным для азиатских стран. В 2012 г. оба вида, не встречающиеся в России, по результатам филогенетического анализа были объединены в *Paralepistopsis amoenolens* (Malençon) Vizzini (Vizzini, Ercole, 2012). Базидиомы *P. amoenolens* не относят к смертельно ядовитым, но, тем не менее, их употребление вызывает сильную нейропатическую жгучую боль, которая выражена совместно с гиперемией и отёком конечностей. В наблюдавшихся случаях исход был благоприятный, но разрешение симптоматики было затяжным и происходило в течение от 1 до 4 нед. (Saviuc [et al.], 2001).

Первоначально к числу ядовитых веществ в составе плодовых тел говорушек были отнесены рибофуранозидные нуклеозиды клитидин (42) и небуларин (43) (рис. 5).

Эти соединения, открытые изначально в 1954 г. в Говорушке дымчатой (*C. nebularis* (Batsch) P. Kumm.), представляют структурные аналоги предшественников никотинамидаденин динуклеотида и аденозинтрифосфата (АТФ), поэтому могут приводить к возникновению антиметаболического эффекта, энергодифицита и нарушения всех видов обмена, связанных с аденином. Прекращая синтез ДНК во время S-фазы митоза, небуларин и клитидин проявляли цитотоксическую и антимитотическую активность на культурах клеток различных тканей. При в/б введении крысам небуларина и клитидина ЛД₅₀ составляют 220 и 50 мг/кг соответственно (Wurita [et al.], 2019). Содержание клитидина в базидиомах *P. amoenolens* европейского и азиатского ареалов варьирует от 1,4 до 9,3 мг/г и от 3,2 до 14,4 мг/г соответственно (Konno [et al.], 1982).

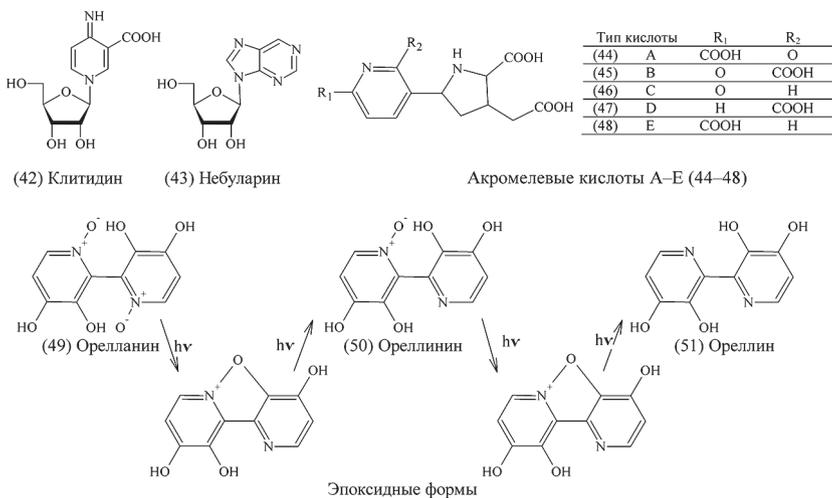


Рис. 5. Химическая структура токсинов *P. amoenolens* (42–48) и таутомерия дипиридина орелланина (49–51) (адаптировано по: Herrmann [et al.], 2012; Yin [et al.], 2019)

Однако результаты исследований аналогов нуклеозидов с анти-метаболическими свойствами не могли объяснить возникновение выраженного болевого синдрома (Yin [et al.], 2019). Дальнейший поиск привёл к открытию пяти (44–48) типов акромелевых кислот в составе *P. amoenolens*. Концентрация аминокислот в плодовых телах крайне мала и может составлять от 0,0001 до 0,00056 % сухой биомассы (Fushiya [et al.], 1992).

Было показано, что акромелевая кислота типа А (44) имеет собственный участок связывания на глутаматных рецепторах и на $\alpha_2\delta$ -субъединицах потенциалзависимых кальциевых каналов VGCC (voltage-gated Ca^{2+} -channel) нейронов спинного мозга, а её интратекальное введение крысам в дозе 1 фг/особь приводило к аллодинии (Minami [et al.], 2004). Активация NMDA- и AMPA-рецепторов акромелевой кислотой опосредует индукцию аллодинии только на ранней стадии, а болевому синдрому и спастическому парапарезу в поздней фазе способствуют прямое повреждение спинальных вставочных интернейронов, вторичное повреждение астроцитарной глии и миелинолиз, которые возникают по механизму эксайтотоксичности (Omoto [et al.], 2015). Альтерация интернейронов акромелевыми кислотами может приводить не только к нарушению деятельности ноцицептивного спинномозгового реле с формирова-

нием самоподдерживающихся гиперактивных клеточных агрегатов, но и к дезинтеграции функций высших структур системы болевой чувствительности по механизму афферентной сенситизации (Tsujii [et al.], 1995). Так, острая аллодиния в результате воздействия акромелевой кислотой типа А может возникать у крыс при в/б введении её в дозе 50 пг/кг и продолжаться в течение месяца (Tsujii [et al.], 1995; Wurita [et al.], 2019).

Острые эффекты акромелевых кислот нивелируют неконкурентные ингибиторы глутаматергической нейротрансмиссии и ингибиторы $\alpha_2\beta$ -субъединиц VGCC — габапентин и прегабалин (Bourinet [et al.], 2016). Несмотря на эффективность на ранних стадиях, эти препараты не приводили к значимому снижению болевого синдрома в отдаленном периоде, который частично устраняло введение обратного агониста Ca^{2+} -кальмодулин-зависимой протеинкиназы II типа (CaMK II) KN-93 (Hendrich [et al.], 2008).

Пиридиновые алкалоиды грибов рода *Cortinarius*

До первого упоминания в 1957 г. о серии случаев отравлений в польском г. Быдгощ Паутиником плюшевым (*Cortinarius orellanus* Fr.) 132 человек, 11 из которых умерли, этот вид не относили к ядовитым. После долгого поиска причины лишь в 1962 г. из *C. orellanus* был выделен орелланин в количестве 14 мг/г и изучена его токсичность (Grzymala, 1965). Позднее считали, что причиной цитотоксического действия паутиников могут быть ещё и индольные циклопептиды, подобные аманитину. Однако существование выделенных в 1984 г. кортинаринов А, В и С почти сразу было поставлено под сомнение, а на данный момент отвергнуто (Dinis-Oliveira [et al.], 2016).

Производные ореллана выявлены у 34 из около 700 известных представителей рода Паутиников (*Cortinarius*), которые относят к подроду *Leprocycbe*. Они могут вызывать острое повреждение почек, описанное как орелланиновый синдром (IC) (Moser, 1969). Из известных *Cortinarius*, встречающихся на территории РФ, наличие токсина описано для П. красноватого (*C. rubellus* Cooke), П. благородного (*C. gentilis* (Fr.) Fr.), П. блестящего (*C. splendens* Rob. Henry), содержащих в сухой массе от 2,5 до 3,0 % орелланина, и П. браслетчатого (*C. armillatus* (Fr.) Fr.), у которого алкалоид выделен в следовых концентрациях (Нездоймино, 1996; Herrmann [et al.], 2012; Shao [et al.], 2016).

Орелланин (49) — тетрагидроксилированное диамин-окисленное биридиновое соединение, структурно подобное пульмонотоксичным гербицидам параквату, диквату и нейротоксичному герби-

циду 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридину, проявляющему дофаминергическую эксайтотоксичность, которую используют при моделировании паркинсонизма у животных (Shao [et al.], 2016). В макромицетах встречаются сходные по строению с орелланином соединения — гомологи эринацерина и пиристриатина, которые содержат только одно пиридиновое кольцо, но также обладают цитотоксичностью в микромолярном диапазоне концентраций (Chen, Liu, 2017).

В природе орелланин существует ещё в виде двух интермедиатов: ореллинина (50) и ореллина (51), а также в форме эпоксидов и семихинонов, в которые вне биологических систем деградируют после ультрафиолетового облучения (см. рис. 5). Также его встречаются в виде конъюгатов — орелланин-4-глюкопиранозид и орелланин-4-диглюкопиранозид, которые могут проявлять токсические свойства как сами, так и подвергаясь гидролизу (Herrmann [et al.], 2012). В сравнении с гербицидами орелланин и ореллинин проявляют окислительные свойства в большей степени, в то время как ореллин лишён ядовитости (Buvall [et al.], 2017).

Орелланин обладает избирательным сродством к нефроцитам. Биохимический механизм нефротоксичности орелланина заключен в образовании при окислении долгоживущих O-семихиноновых радикалов руллинина и руллина, которые могут участвовать в различных реакциях, в т. ч. и в ковалентном связывании с биологическими соединениями, что приводит к прямому повреждению клеток. Степень токсичности сильно зависит от активности P₄₅₀-микросомальной системы и может возрастать при введении индукторов этого фермента у грызунов в 1,5–3 раза (Dinis-Oliveira [et al.], 2016).

Орелланин обладает высокой токсичностью: ЛД_{50/7 сут} для крыс при в/б введении варьирует от 8 до 12,5 мг/кг, а *per os* составляет 33 мг/кг (Dinis-Oliveira [et al.], 2016). В организме орелланин подвержен токсификации, двухэтапно преобразуясь в семихинонные соединения. Токсин ингибирует синтез белков, РНК и ДНК, способствует неконкурентному торможению активности щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы и лейцинаминопептидазы и прерывает продукцию АТФ именно в проксимальном отделе канальцев почки, ухудшая энергозависимую реабсорбцию пептидов и полисахаридов (Buvall [et al.], 2017). Было показано, что метаболиты орелланина, но не сам токсин, ингибируют ДНК-зависимую активность РНК-полимераз в клетках как прокариот, так и эукариот, однако в гораздо меньшей степени в сравнении с аманитинами (Moser, 1969).

Аминокислоты грибов рода *Amanita*

Несмотря на то что нефротоксичное действие этих грибов в первую очередь ассоциировано с орелланиновым синдромом, существует ещё ряд соединений, вызывающих почечный синдром раннего типа, который по названию главного действующего вещества получил наименование норлейциновый, а в отечественной литературе фигурирующий как проксимановый (1В).

Впервые случаи острого повреждения почек и печени при потреблении Мухомора псевдопорфиривого (*Amanita pseudoporphyria* Hongo), не содержащего аманитотоксины, были описаны в 1978 г. в Японии (Iwafuchi [et al.], 2003). Тогда же из плодовых тел были выделены L-изомеры норлейцина (53), аллилглицина, или 2-амино-4-пентеновой кислоты (54), и 2-амино-4,5-гександиеновой кислоты (55) в качестве основных действующих компонентов, вызывающих в эксперименте острый тубулярный некроз почек и стеатоз печени, введение которых воспроизводит токсическое действие *A. pseudoporphyria* у людей (рис. 6) (Yin [et al.], 2019).

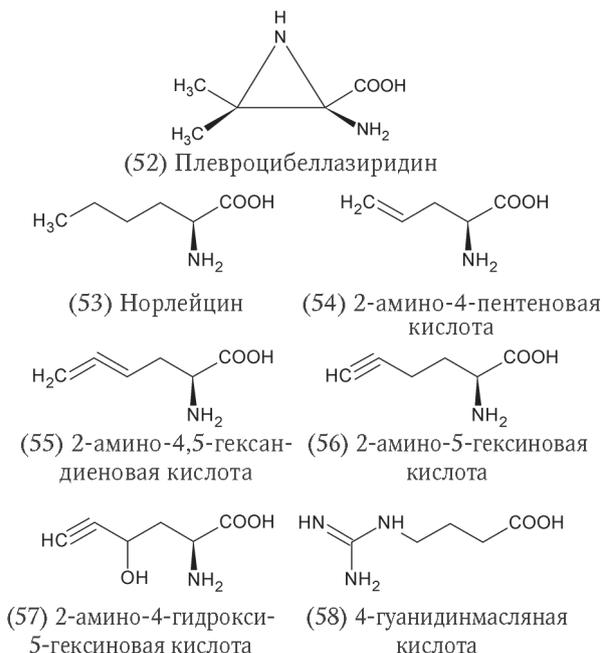


Рис. 6. Химическая структура токсичных непротеиногенных аминокислот (адаптировано по: Yin [et al.], 2019)

После исследования нескольких произошедших в США, Германии и Португалии случаев проксиманового синдрома, вызванного этими непротеиногенными аминокислотами, было выявлено, что они присутствуют, помимо М. очевидного (*A. proxima* Dumee), ещё в нескольких смежных видах: американском *A. smithiana* Bas, а также западно-европейских *A. boudieri* Barla и *A. gracilior* Bas et Honrubia (West [et al.], 2009). В России к видам, в пределах плодовых тел которых описано наличие токсичных аминокислот, отнесены М. щетинистый (*A. echinocephala* (Vittad.) Quél.), а также недавно обнаруженный в Приморском крае М. круглолуковичный (*A. sphaerobulbosa* Hongo). Так, в базидиомах последнего определяют до 0,26 % аллилглицина, 0,91 % 2-амино-4,5-гексадиеновой кислоты от сухой массы, а также в следовых количествах 2-амино-5-хлор-6-гидрокси-4-гексеную кислоту (Govorushko [et al.], 2019).

Непосредственное повреждение печени и почек токсинами приводит к нарушениям ВЭБ, гипогликемии, метаболическому кетозидозу, гипераммониемии и гиперглицинемии. Ретроспективный анализ клинического течения 53 случаев проксиманового синдрома показал, что токсидром в 38 % наблюдений коррелирует только с креатининемией средней выраженности, в 32 % возникает анурия, требующая заместительной терапии в связи с критическими нарушениями функции почек (White [et al.], 2019).

Нестабильные аминокислоты *P. porrigens*

До серии отравлений в 2004, 2007 и в 2010 г. Плевроцибеллу вытянутую (*Pleurocybella porrigens* (Pers.) Singer, Marasmiaceae) в азиатских странах не относили к ядовитым грибам. Так, только в Японии в 2004 г. из 55 подвергшихся интоксикации лиц 17 погибло. Несмотря на то что *P. porrigens* встречаются в наших лесах, связанный с ней синдром отсроченной энцефалопатии (6D) в России пока не зарегистрирован (Govorushko [et al.], 2019).

Исследования случаев отравлений показали, что средний возраст пациентов составлял 70 лет и все они имели хроническую болезнь почек различной степени выраженности (Yin [et al.], 2109). Симптомы интоксикации манифестировали через 12–18 сут в виде лёгкого тремора конечностей. Далее спустя 2–3 сут возникла судорожная энцефалопатия, которой сопутствовала гипертермия (Kawaguchi [et al.], 2010).

Была выдвинута гипотеза о наличии в плодовых телах плевроцибелл антивитамина D, который мог бы приводить к неврологическим нарушениям и тяжелой гипокальциемии, что позднее не подтвердили. В 2010 г. из макромикета выделили четыре нестабильные

циклические аминокислоты, а именно изомеры N-ацетил- и N-гликоил-нейраминовых кислот, которые незначительно снижали жизнеспособность культур олигодендроцитов крысы (Kawaguchi [et al.], 2010). Позже были экстрагированы ещё 6 нестабильных амиридинов, которые обладали более выраженной токсичностью, и азиридин — непротеиногенная циклическая аминокислота, которая могла быть предшественником этих соединений в пределах плодовых тел. Её содержание в плодовых телах *P. porrigens* составляло до 0,4 мг на 1 г свежей массы. Плевроцибеллазиридин (52) по механизму действия может быть отнесен к демиелинизирующим агентам, проявляющим тропность к глиоцитам. Эта аминокислота в концентрации 10 мкг/л (87 мкмоль/л) приводила к гибели 50 % олигодендроцитов в культуре *in vitro*, а в концентрации 30 мкг/л — 95 % (Wakimoto [et al.], 2010).

Полиненасыщенные аминокислоты *T. venenata*

Эпидемиологический анализ 400 смертельных случаев в течение 35 лет в юго-восточной китайской провинции Юньнань привел к выделению в 2010 г. трех ненасыщенных аминокислот в дроворазрушающей Трогии ядовитой (*Trogia venenata* Zhu L. Yang, Y. C. Li et L. P. Tang, Marasmiaceae): 2-амино-5-гексиновой (56), 2-амино-4-гидрокси-5-гексиновой (57) и 4-гуанидинмасляной (58) кислот (см. рис. 6) (Shi [et al.], 2006). Гриб эндемичен для этой провинции, где его встречают только в субтропических горных районах на высоте от 1,5 до 3,0 км над уровнем моря (Yang [et al.], 2012).

До 70 % летальных исходов при Юньнаньском синдроме внезапной сердечной смерти происходили спустя от 8 до 24 ч от начала интоксикации, а летальность была больше среди мужчин 35–55 лет (Zhou [et al.], 2012). Внезапное начало острых кардиальных симптомов часто приводило к такой же внезапной смерти. Период между возникновением клинических проявлений до летального исхода составлял 2 ч, при этом 60 % пострадавших не имели никаких жалоб или признаков сердечно-сосудистых заболеваний (Shi [et al.], 2006). На этапах оказания помощи регистрировали признаки подостро прогрессирующего синдрома электрической нестабильности миокарда и критической гипогликемии. Симптоматика отравления была неспецифичной и проявлялась тошнотой, сердцебиением, слабостью, головокружением, потерей сознания вследствие остановки кровообращения (Wang [et al.], 2007; Xu [et al.], 2018).

Танатологический анализ летальных исходов, произошедших с 1991 по 2006 г., показал, что морфологические изменения протекали в форме миокардита или жировой дисплазии миокарда. В 38 %

случаев была обнаружена лимфоцитарная инфильтрация с очаговым некрозом и дисплазией, в 10 % — нейтрофильный миокардит с очаговым коагуляционным некрозом, в 14 % — изолированное жировое перерождение миокарда, а в 17 % наблюдений патологических изменений найдено не было. При этом только в 5 % случаев были найдены признаки хронической ишемической болезни сердца в виде кардиофиброза (Wang [et al.], 2007).

При моделировании интоксикации на грызунах введение экстракта *T. venenata* приводило к возникновению сходной симптоматики, сопровождавшейся гипогликемией до 0,6 ммоль/л, развивавшейся в течение 2 ч с момента введения ЛД₅₀, а также нарушением обмена АТФ. Нарушения нуклеозидного обмена, даже при условии компенсации гипогликемии, приводили к энергодефициту с повреждением всех органов и тканей и с дозозависимым нарастанием ферментов повреждения миокарда (Zhou [et al.], 2012).

Среднесмертельные дозы 2-амино-4-гидрокси-5-гексиновой кислоты и 2-амино-5-гексиновой кислоты при введении крысам *per os* составляют 71 и 84 мг/кг соответственно (Yin [et al.], 2019). Несмотря на найденные токсины, исследования носят противоречивый характер из-за нестабильности искомым соединений, а также не до конца уточненного патогенеза, что может быть основанием для дальнейшего их изучения (Xu [et al.], 2018).

Глава 3

ЦИКЛОПЕПТИДЫ

Циклические пептиды (циклопептиды) – соединения, образованные протеиногенными и непротеиногенными аминокислотами, которые замкнуты посредством амидных связей. Из соединений, продуцируемых макромицетами, к токсинам причисляют циклопептиды с индольным центром, сгруппированные как аманитотоксины (аматоксины), фаллотоксины и виротоксины. Эти соединения обладают ядовитыми свойствами, которые на порядок превышают таковые у остальных известных циклопептидов высших грибов (Wieland, 1983; Walton, 2018; Ховпачев [и др.], 2020b). Исходя из теории границы минимальных молярных летальных доз (Антонов, 1994), циклопептиды относят к самым ядовитым веществам в своей весовой категории.

Отравления аманитинсодержащими макромицетами сопряжены с возникновением первичного гепатотоксического синдрома группы цитотоксических поражений печени (1А). В литературе он также носит название фаллоидинового, фаллоидного, аманитинового и циклопептидного синдрома, а также отравления бледной поганкой. С фаллоидиновым синдромом связывают более 90 % летальных исходов пищевых интоксикаций неинфекционной этиологии. Уровень смертности при фаллоидиновом синдроме варьирует от 8,7 до 30 % (Мусселиус, Рык, 2002; Brandenburg, Ward, 2016; Govorushko [et al.], 2019). В то же время пятилетняя выживаемость после ургентной трансплантации печени, потребность в которой в случаях средней и тяжёлой степени интоксикации составляет от 60 до 94 %, не достигает 38,5 % (Krasnodębski [et al.], 2016; Kieslichova [et al.], 2018).

Среди ядовитых грибов аманитин-содержащие макромицеты представляют особый интерес, поскольку лечение интоксикаций ими длительное и сложное, в то время как средства с широкой антидотной мощностью в отношении их не известны (Мусселиус, Рык, 2002; Magdalan [et al.], 2009; Rodrigues [et al.], 2020). Это, равно как и сам факт высокой летальности, требует более детального рассмотрения механизмов токсического действия аманитина, в т. ч. особенностей молекулярного строения и участков его взаимодействия с рецепторами.

Токсичность грибов, вызывающих фаллоидиновый синдром, опосредована преимущественно аманитотоксинами. Считают, что причина такой избирательности сопряжена с отсутствием всасывания фаллотоксинов и виротоксинов в желудочно-кишечном тракте (Walton, 2018). В то же время присутствующие в некоторых пептид-продуцирующих мухоморах высокомолекулярные белковые токси-

ны — фаллолизин ($LD_{50} = 40$ мкг/кг, кролик, в/в), токсофаллин и токсовирин — термолабильны при температуре более $39,0^{\circ}\text{C}$ и подвержены протеолизу в просвете кишки (Faulstich [et al.], 1983).

Представляя серьёзную проблему для клиницистов по сегодняшний день, аманитин — один из древнейших ядов, которые применяли в криминальных целях. К числу исторических персонажей, которые, как считают, были отравлены аманитинсодержащими грибами, причисляют греческого драматурга Еврипида, римского императора Клавдия и его сына Британника, папу Климента VII (Джулио Медичи), императора Карла VI, Даниэля Фаренгейта и Наталью Нарышкину — мать Петра I (Супотницкий, 2011; Walton, 2018). В случае с семьёй и придворной охраной Клавдия, благодаря «Анналам» Тацита, известно и имя отравительницы — Лукуста (цит по: Кнабе, 1981). Тем не менее исторические описания отравлений, даже когда в источниках указано происхождение яда, содержат немало клинических деталей, которые нельзя объяснить на основании современных представлений о механизмах ядовитости аманитотоксинов, что, в свою очередь, может ставить их этиологию под сомнение (Супотницкий, 2011).

Биологическое разнообразие продуцентов

Со времен древнеримской отравительницы Лукусты, благодаря которой токсины бледной поганки были прозваны «ядом царей», список грибов, содержащих индольные циклопептиды, был значительно расширен. К числу ядовитых и смертельно ядовитых видов макроскопических грибов относят представителей родов *Amanita*, *Galerina*, *Lepiota* (Нездойминога, 1996; Малышева, 2018; Funga Nordica ..., 2012).

Из ядовитых *Amanita* в России, помимо общеизвестной бледной поганки, или Мухомора зелёного (*Amanita phalloides* (Vaill. ex Fr.) Link), встречаются М. весенний = М. белый (*A. verna* (Bull.) Lam. = *A. phalloides* var. *verna* (Bull.) Lanzi) и М. вонючий, или белая поганка (*A. virosa* (Fr.) Bertill.), М. светло-желтоватый (*A. subjunquillea* S. Imai) и М. бледно-розовый (*A. pallidorosea* P. Zhang et Zhu L. Yang) (Гуревич [и др.], 1995; Малышева [и др.], 2014).

Продуцирующие аманитин мухоморы ограничены секцией *Phalloideae*. Следует отметить, что на данный момент в мире известно около 60 видов ядовитых мухоморов, вызывающих фаллоидиновый синдром (Pulman [et al.], 2016; Luo [et al.], 2018). Помимо перечисленных видов, наибольшее количество отравлений ассоциировано в Северной Америке с *A. bisporigera* G. F. Atk., *A. suballiacea* (Murrill) Murrill, а в Восточной Азии — *A. exitialis* Zhu L. Yang et

Т. Н. Li и *A. fuliginea* Hongo (Madhok [et al.], 2006; Wei [et al.], 2017; Brandenburg, Ward, 2018; Govorushko [et al.], 2019; White [et al.], 2019). В свою очередь, внутри секции *Phalloideae* самые базальные, рано дивергировавшие таксоны не производят ядовитые циклопептиды и, по сути, съедобны. Так, в исследовании (Cai [et al.], 2014) посредством филогенетической реконструкции на примере четырёх не продуцирующих токсины видов *A. areolata* T. Oda, С. Tanaka et Tsuda, *A. hesleri* Bas, *A. mutabilis* Beardslee и *A. crassiconus* Bas было показано, что способность к продукции ядовитых пептидов в некоторых линиях этой секции была утеряна.

Известны сообщения о распространении ядовитых бициклопептидов среди мухоморов вне секции *Phalloideae*. Так, методами радиоиммуноанализа и ингибирования РНК-полимераз было показано наличие от 0,2 до 16 нг/г аматоксинов в плодовых телах *A. muscaria*, *A. rubescens* Pers., *A. citrina* и *A. pantherina* (Faulstich, Cochet — Meilhac, 1976). Кроме этого, в исследовании были выявлены те же концентрации токсинов в съедобных плодовых телах *Agaricus sylvaticus* Schaeff. (шампиньон лесной), *Boletus edulis* Bull. (белый гриб) и *Cantharellus cibarius* Fr. (лисичка). Однако при дальнейшем изучении представленные данные не были подтверждены, что, по мнению Т. Виланда (Wieland, 1983), указывает на нарушения в ходе преаналитического этапа исследования 1976 г.

Сделать однозначное и обобщённое заключение об уровнях бициклопептидов в макромицетах затруднительно, поскольку данные получены в исследованиях с различной стандартизацией процедур (Yilmaz [et al.], 2015). С другой стороны, разброс оценочных уровней токсинов слишком высок, чтобы его можно было объяснить просто межлабораторными различиями, и, вероятно, представляет естественную изменчивость, по крайней мере частично. В качестве фактора, обуславливающего уровень вариабельности токсинов в составе плодовых тел, обсуждают генетическую нестабильность по аналогии с высшими аскомицетами, у которых она изучена более детально (Luo [et al.], 2012). Кроме этого, не до конца понятны таксономические и географические вариации содержания токсина, а также его накопление внутри клеточных компартментов.

Однако полагают, что общее содержание основных токсичных аманитинов (α , β и γ) в свежих плодовых телах бледной поганки (*A. phalloides*) варьирует от 0,1 до 0,5 мг/г, что соответствует от 1 до 5 мг/г в высушенных. Так, свежая базидиома *A. phalloides* массой 100 г может содержать более 20 мг активных аматоксинов. Учитывая, что достаточная доза для смерти человека массой 70 кг составляет 7 мг, одно такое плодовое тело гриба среднего размера эквивалентно 3,0 ЛД₅₀ (Yilmaz [et al.], 2015). Что касается бледной поганки, отмеча-

ют её низкую изменчивость по содержанию токсинов, а также редкую встречаемость плодовых тел в составе вида, в которых токсины отсутствуют. В свою очередь, для *M. весеннего* (*A. verna*) характерен более высокий разброс: известны случаи идентификации только фаллотоксинов в отсутствие аманитотоксинов или полного отсутствия обоих типов токсинов в составе базидиокарпов (Гуревич [и др.], 1995).

Как и у мухоморов, способность к биосинтезу токсинов не универсальна для рода *Galerina* в целом, будучи ограниченной подродом *Naucoriopsis*. В России токсикологическое значение отводят Галерине окаймленной (*Galerina marginata* (Batsch) Kühner), которая по результатам филогенетического анализа (Gulden [et al.], 2001) включает в себя пять ранее обособленных видов: *G. осеннюю* (*G. autumnalis* (Peck) A. H. Sm. et Singer), *G. оregonскую* (*G. oregonensis* A. H. Sm.), *G. одноцветную* (*G. unicolor* (Vahl) Singer) и *G. ядовитую* (*G. venenata* Singer). Кроме этого, из числа видов, отнесенных к подроду *Naucoriopsis*, в нашей стране встречаются базидиомы *G. Яапа* (*G. jaarii* A. H. Sm. et Singer) и *G. ложномиценовидной* (*G. pseudomycenopsis* Pilát) (Нездоймино, 1996). В отличие от *G. marginata*, которые ошибочно принимают за съедобные опята, последние могут быть случайно собранными с целью достижения наркотического опьянения по причине сходства с псилоцибинсодержащими видами. В Китае описаны случаи бытовых интоксикаций вследствие ошибочного потребления плодовых тел *G. sulciceps* (Berk.) Boedijn, а в Японии — также *G. fasciculata* Hongo и *G. helvoliceps* (Berk. et M. A. Curtis) Singer (Muraoka [et al.], 1999; Xiang [et al.], 2017).

К числу проявляющих ядовитые свойства в нашей стране относят 15 видов рода *Lepiota*: Лепиоту коричнево-красную (*Lepiota brunneoincarnata* Chodat et C. Martín), Л. каштановую (*L. castanea* Qué.), Л. ядовитую (*L. helveola* Bres.), Л. лиловую (*L. lilacea* Bres.), Л. розоватую (*L. subincarnata* J. E Lange = *L. s. var. josserandii* (Bon ex Boiffard) Gminder = *L. josserandii* Bon ex Boiffard), Л. Будье (*L. boudieri* Bres. = *L. fulvella* Rea), Л. серо-зеленоватую (*L. griseovirens* Maire), Л. щиткововидную (*L. clypeolarioides* Rea), Л. Кюнера (*L. kuehneri*); Л. кошачью (*L. felina* (Pers.) P. Karst.), Л. охристо-желтую или охристо-буро-желтую (*L. ochraceofulva* P.D. Orton), Л. псевдолиловую (*L. pseudolilacea* Huijsman = *L. pseudohelveola* Kühner), Л. желтопластинковую (*L. xanthophylla* P.D. Orton), Л. Ланге (*L. langei* Locq. = *Cystolepiota hetieri* (Boud.) Singer) и Л. лимоннопластинковую (*L. citrophylla* (Berk. et Broome) Sacc.). Несмотря на разнообразие лепиот, в России зарегистрированы интоксикации только плодовыми телами Л. розоватой (Мусселиус, Рык, 2002; Sun [et al.], 2019).

Распространено представление, что помимо перечисленных видов аманитотоксины содержат ещё 2 вида рода *Conocybe*: Коноцибе

нитевидная (*Conocybe filaris* (Fr.) Kühner = *Pholiotina filaris* (Fr.) Singer) и К. молочная (*C. apala* (Fr.) Arnolds = *C. albipes* Hauskn.).

Наличие фаллотоксинов и генов, ответственных за их продукцию, было показано для К. молочной (*C. apala*). Это первый известный вид, продуцирующий фаллотоксины за пределами рода *Amanita*. Тем не менее суммарные уровни фаллотоксинов в базидиомах *C. apala* находятся очень низкими — около 30 нг/г сухой массы, что в 10^5 раз ниже, чем обычно встречаются у мухоморов (Luo [et al.], 2009). Единственное сообщение об аутопсии пострадавшего с семиотикой, соответствующей фаллоидиновому синдрому и ассоциированной с К. нитевидной (*C. filaris*), представлено у Брэди с соавт. (Brady [et al.], 1975). Не отрицая значимости исследования, с момента появления которого *C. filaris* включают во все списки ядовитых грибов, необходимо отметить, что за период, прошедший с 1975 г., не известен ни один случай интоксикации человека или животного этим видом, а также идентификации в нём аманитина, которые нашли бы отражение в рецензируемом издании (Walton, 2018).

Таким образом, среди *Conocybe* нет аманитинпродуцирующих видов, в связи с чем заключения об их токсикологической значимости голословны.

Биосинтез

Общие черты химического строения циклопептидных токсинов опосредованы общими механизмами биосинтеза. Грибы продуцируют большинство циклических соединений с помощью нерибосомальных пептид-синтетаз NRPS (nonribosomal peptide-synthetase) (Wang [et al.], 2017). В то же время рассматриваемые токсины относятся к группе синтезированных на рибосомах и посттрансляционно модифицированных пептидов RiPPs (ribosomally synthesized and post-translationally modified peptides). Следует отметить, что биосинтез базидиомами *Amanita* аманито- и фаллотоксинов — первый изученный рибосомальный путь образования циклопептидов в грибах (Walton [et al.], 2010; Matinkhoo [et al.], 2018).

Последовательность белков-предшественников индолсодержащих полипептидов кодирует семейство генов MSDIN с учетом механизмов альтернативного сплайсинга. Протеолиз предшественника происходит посредством фермента пролилолигопептидазы В (POP_В) до 34–37 аминокислот (Walton [et al.], 2010; Pulman [et al.], 2016; Luo [et al.], 2018).

Кроме POP_В, известна пролилолигопептидаза типа А (POP_А), которая не участвует в биосинтезе токсинов и получила широкое распространение среди базидиомицетов, в то время как большинство

аскомицетов её не содержат. POP_B характерна только для токсинообразующих видов и не проявляет субстратной специфичности в отношении насыщенных пролином пептидов. Как и некоторые сериновые протеазы растений, POP_B обладает циклазной активностью в отношении пептидов, содержащих от 7 до по меньшей мере 16 аминокислот, с оптимумом в 8–9 остатков (Sgambelluri [et al.], 2017). Вследствие этого после элиминации концевых аминокислотных последовательностей она образует целый ряд моноциклически замкнутых соединений. Так, помимо ядовитых бициклопептидов в составе мухоморов секции *Phalloideae* выявляют ещё антаманид, биологически инертные циклоаманиды $A-J_3$, аманекситид и шесть видов ядовитых виротоксинов (Luo [et al.], 2020). Из них антаманид — $Val_1-Pro_2-Pro_3-Ala_4-Phe_5-Pro_6-Pro_7-Phe_8-Phe_9$ — проявляет антидотные свойства в отношении аманитинов на культурах гепатоцитов, однако присутствует в плодовых телах в недостаточных для реализации защитного эффекта концентрациях (Montanaro [et al.], 1971). Тем не менее к ограничивающим факторам клинического применения антаманида относят ингибирование эффлюкса аманитотоксина из гепатоцитов. Последнее может быть сопряжено с повышением цитотоксичности, и поэтому на организменном уровне эффекты антаманида оценивают как неоднозначные (Wieland, 1983). Следует отметить, что биологическая инертность сопутствующих циклоаманидов не была обоснована, поскольку её пристально не изучали (Wang [et al.], 2017). В то же время неизвестна их роль в процессе взаимодействия с аманитотоксинами, в частности — влияние на клеточный транспорт последних.

Кроме рассматриваемых видов, протеазы с циклазной активностью участвуют в биосинтетических путях и других макромицетов. Так, известны 9 типов омфалотинов A–I Омфалота масличного (*Omphalotus olearius* (DC.) Singer) и N-метилованные гимнопептиды A и B Коллибии веретеноногой (*Gymnopus fusipes* (Bull.) Gray). Несмотря на показанную высокую антипролиферативную активность, гимнопептиды и омфалотины представляют ограниченное токсикологическое значение, поскольку описания отравлений *G. fusipes* отсутствуют, а в качестве основного токсина *O. olearius* позиционируют мускарин и иллюдины (Vanyolos [et al.], 2016; Ramm [et al.], 2017). Помимо этого, среди аскомицетов рода *Xylaria* Hill ex Schrank встречаются циклические трипептиды группы ксилоалленоида с высокой цитотоксической, а также инсектицидной и противогрибковой активностями (Wang [et al.], 2017).

Причины наличия одинаковых токсинов у различных родов спорны. Считают, что конвергентная гомология, возникшая в ходе однонаправленного естественного отбора и определяющая одинаковое токсинообразование бициклопептидов в разных таксонах макро-

мицетов, и теория общего предшественника маловероятны (Wang [et al.], 2017). Исходя из анализа последовательностей MSDIN и POP_B различных видов, показана высокая вероятность участия механизма горизонтальной передачи генов от *Amanita* к *Galerina* (Luo [et al.], 2018). В целом, данный механизм обмена наследственной информацией играет большую роль в изменчивости макромицетов, поскольку в «типичном» грибном геноме от 0,1 до 2,8 % последовательностей ДНК могут быть результатом горизонтальной передачи генов (Wisecaver [et al.], 2015). В связи с тем что кластеры, кодирующие POP_B токсинообразующих лепиот, не похожи на последовательности геномов мухоморов, рассматривают возможные дополнительные механизмы их наследования. Анализ молчащих нуклеотидных последовательностей генов также указывает на единое происхождение синтетического пути пептидов у мухоморов. При этом их азиатские субпопуляции, потерявшие свойства токсичности, относят к более базальным в сравнении с европейскими и американскими (Pulman [et al.], 2016; Luo [et al.], 2018).

Как и базидиомы *Galerina*, ни один из видов *Lepiota* не продуцирует фаллотоксины. Однако геном *L. subincarnata* кодирует до пяти предсказанных типов нетоксичных циклопептидов. В целом, разнообразие семейства генов MSDIN в *Lepiota* попадает в промежуточное положение между родом *Galerina*, среди видов которого встречаются только последовательность, ответственную за синтез α -аманитина, и родом *Amanita*, некоторые представители которого содержат более 30 различных видов белков-предшественников циклопептидов (Pulman [et al.], 2016).

Отражая предназначение и биологическую роль токсинов, показано, что ключевым фактором в активации генов, ответственных за синтез циклопептидов плодовыми телами *Amanita*, выступает наличие эктотрофной микоризы, а биосинтез токсина за счёт экспрессии ферментов мицелием *Galerina* нарастает *in vitro* в условиях низкой концентрации глюкозы (Luo [et al.], 2012, 2020).

Химическое строение

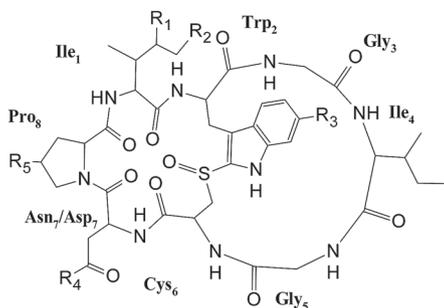
Структурно группа ядовитых циклопептидов макромицетов занимает промежуточное положение между циклопептидными токсинами растений и микроорганизмов за счёт своих особенностей. Так, аманитотоксины и фаллотоксины отличает от токсинов белковой и полипептидной структуры других организмов присутствие γ -гидроксилированных и D(+)-аминокислот, а также наличие индолил-тиоэфирной связи Trp₂-Cys₆, образующей триплатиониновый мостик второго цикла. Входящая в состав токсинов сульфоксид-сульфонная

группа при триптофане Trp₂, наравне с пептидным остовом, представляет одно из главных условий их ядовитых свойств (Falcigno [et al.], 2001; Rodrigues [et al.], 2020). Следует отметить, что на данный момент триптаиноновый мостик не был найден ни в одном соединении естественного происхождения за рамками рассматриваемых. В то же время для животных и растительных токсинов характерна циклизация за счёт дисульфидных связей (Matinkhoo [et al.], 2018). Эти особенности позволяют циклопептидам макромицетов быть термостабильными в широком диапазоне температур и устойчивыми к действию большинства протеолитических ферментных систем млекопитающих.

Из десяти известных грибных гидроксированных бицикло-октапептидов с общей структурой Ile₁-Trp₂-Gly₃-Ile₄-Gly₅-Cys₆-Asn₇-Pro₈ к аманитотоксинам отнесены всего семь (рис. 7) (59–65). В состав молекулы менее токсичных полипептидов – амануллина (66), амануллиновой кислоты (67) и проамануллина (68) – вместо гидроксиизолейцина входит изолейцин (Ile₁), лишаящий их токсических свойств. Все аманитотоксины, кроме σ -аманитина (63), продуцируемого лишь некоторыми штаммами *G. marginata*, были выделены из *A. phalloides* (Wieland, 1983; Walton, 2018).

Последовательность аминокислотных остатков аманитотоксинов заложена в двух генах, отличных для α - и β -аманитина. Показано, что различия между этими двумя токсинами (Asn₇ или Asp₇) обусловлены не посттрансляционной модификацией (например, деамидированием Asn в Asp), тогда как лабораторно превращение β - в α -аманитин достигают именно амидированием в присутствии этоксикарбонилхлорида (CAS 541-41-3) (Wieland, 1983; Wisecaver [et al.], 2015). Содержание β -аманитина в некоторых исследованиях может быть ложно завышено из-за артефактного деамидирования α -аманитина (Pulman [et al.], 2016). Остальное разнообразие аманитотоксинов обусловлено вариабельностью посттрансляционного гидроксирования и отражает отношения структура – активность.

В части, касающейся сульфоксида, его восстановление до сульфида или тиоэфира и окисление до сульфона не снижают его токсичности для мышей. В то же время левовращающие (S)-сульфоксидные формы аманитотоксинов в 20 раз менее токсичны в сравнении с (R)-энантиомерами (Matinkhoo [et al.], 2018). Кроме сульфоксид-сульфонной группы, ещё одним важным элементом токсичности бициклопептидов считают наличие β -поворота при Ile₄, посредством которого возникает изменение направления полипептидной цепи (Baumann [et al.], 2008). Кроме этого, α - и β -аманитин содержат 4,5-дигидрокси-L-Ile₁. В то же время γ -аманитин представляет собой α -аманитин, только с наличием 4(γ)- и отсутствием 5(δ)-гидроксильной группы при Ile₁, а δ -амани-



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	ЛД ₅₀ , мг/кг	Ki RNAPII, Мл
(59) α-аманитин	ОН	ОН	ОН	NH ₂	ОН	0.3–0.6	3×10 ⁻⁸
(60) β-аманитин	ОН	ОН	ОН	ОН	ОН	0.5	3×10 ⁻⁸
(61) γ-аманитин	ОН	Н	ОН	NH ₂	ОН	0.2–0.5	3×10 ⁻⁸
(62) ε-аманитин	ОН	Н	ОН	ОН	ОН	0.3–0.6	–
(63) σ-аманитин	ОН	Н	ОН	NH ₂	Н	–	–
(64) Аманин	ОН	ОН	Н	ОН	ОН	0.5	3×10 ⁻⁸
(65) Аманинамид	ОН	ОН	Н	NH ₂	ОН	0.5	–
(66) Амануллин	Н	Н	ОН	NH ₂	ОН	>20	10 ⁻⁶
(67) Амануллиновая кислота	Н	Н	ОН	ОН	ОН	>20	–
(68) Проамануллин	Н	Н	ОН	NH ₂	Н	>20	6×10 ⁻⁴

Примечание:

ЛД₅₀ – среднесмертельная доза для мышей при в/бр введении (здесь и на рис. 8, 9);

Ki RNAPII – константа ингибирования ДНК-зависимой РНК-полимеразы II типа.

Рис. 7. Химическая структура и токсичность аманитотоксинов (адаптировано по: Wieland, 1983; Walton, 2018)

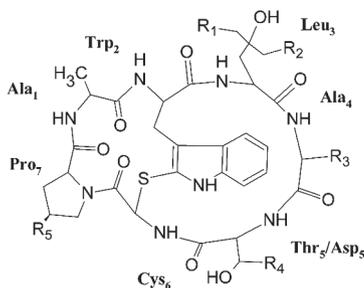
тин – наоборот, с наличием только 5(δ)-ОН. Аналогично ε-аманитин представляет β-аманитин без 5(δ)-ОН.

Триптаминовый центр аманитотоксинов гидроксирован в C₅-положении (5-ОН-Trp). 5-ОН при Trp₂ не относят к необходимому условию токсичности. Так, аманинамид и аманин, представляя собой α- и β-аманитин без 5-ОН при Trp₂, сравнимы с ними по уровню среднесмертельных доз. Однако направленный на выявление 5-ОН-Trp₂ тест Вилланда–Мейкснера как наиболее простой метод предварительного анализа на присутствие индолсодержащих циклопептидов в составе макромицетов не выявляет аманинамид и аманин (*A. virosa*, *L. brunneoincarnata*) и выдаёт ложноположительные результаты при наличии 5-MeO-DMT и буфотенина (Walton, 2018).

Разница по Asn₇/Asp₇ обуславливает кислотно-основные различия токсинов (Montanaro [et al.], 1971). Однако ввиду отсутствия данных о влиянии точек ионизации на токсикокинетику, кроме способности β-аманитина к раздражению слизистых оболочек, трудно сделать определённые выводы относительно особенностей токсикологического профиля отдельных соединений.

Среднесмертельные дозы наиболее ядовитых аманитотоксинов для мелких грызунов варьируют от 0,2 до 0,6 мг/кг, что может быть экстраполировано на людей, несмотря на видовые различия. При ретроспективной оценке токсичности для человека было показано, что 0,1 мг/кг α-аманитина представляет абсолютно эффективную дозу по критерию возникновения крайне тяжёлой фульминантной печеночной недостаточности (Yilmaz [et al.], 2015).

Фаллотоксины включают в свой состав как минимум 7 индивидуальных соединений с общей аминокислотной последовательностью: Ala₁-Trp₂-Leu₃-Ala₄-Thr₅-Cys₆-Pro₇ (рис. 8). Суффикс -аци в наименованиях токсинов (фаллацин (71), фаллисацин (72) и фаллацидин (74)) указывает на то, что они обладают кислыми свойствами вследствие замещения Asp₅ для Thr₅. Суффикс -дин указывает на присутствие дигидрокси-Leu в положении 3 (фаллоидин (69)), тогда как -ин — на наличие тригидрокси-Leu₃ (фаллизин (73)) (Wieland, 1983; Loranger, 1985; Walton, 2018). При парентеральном введении ЛД₅₀ этих циклопептидов составляет от 1,5 до 4,5 мг/кг, кроме менее токсичного профаллоина (75) — ЛД₅₀ > 20 мг/кг.



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	ЛД ₅₀ , мг/кг
(69) Фаллоидин	ОН	Н	СН ₃	СН ₃	ОН	2
(70) Фаллоин	Н	Н	СН ₃	СН ₃	ОН	1.5
(71) Фаллацин	Н	Н	СН(СН ₃) ₂	СООН	ОН	1.5
(72) Фаллисацин	ОН	ОН	СН(СН ₃) ₂	СООН	ОН	4.5
(73) Фаллизин	ОН	ОН	СН ₃	СН ₃	ОН	2
(74) Фаллацидин	ОН	Н	СН(СН ₃) ₂	СООН	ОН	1.5
(75) Профаллоин	Н	Н	СН ₃	СН ₃	Н	>20

Рис. 8. Химическая структура и токсичность фаллотоксинов (адаптировано по: Wieland, 1983; Walton, 2018)

Из числа фаллотоксинов фалацидин и фаллоидин относят к первично зрелым токсинам, в то время как остальные — к продуктам посттрансляционной модификации. Вариабельность их аминокис-

лотных последовательностей заключена в положениях 4 (Ala или Val) и 5 (Thr или Asp), что обусловлено дуализмом кодирующих генов (Pulman [et al.], 2016).

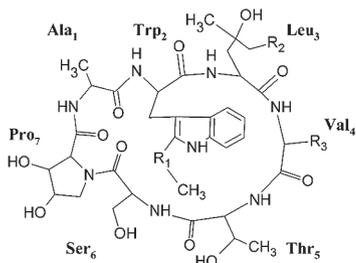
К важным заместителям, влияющими на отношения структура – активность фаллотоксинов, относят боковые радикалы при Ala₁, Trp₂, Cys₆ и Pro₇. В то же время количество гидроксильных групп при Leu₃, как и модификация их различными заместителями, не влияет на уровень токсичности. Норфаллоин, который структурно отличается от фаллоина наличием норвалина вместо изолейцина Ile в положении 3, сохраняет токсичность, подтверждая, что в отличие от аматоксинов гидроксильные группы не играют значимой роли в связывании фаллотоксинов. Тем не менее показано, что для сохранения ядовитых свойств при Leu₃ необходима разветвленная боковая цепь (Falcigno [et al.], 2001). Кроме этого, замена дигидрокси-L-Leu₃ на D-изомер в фаллисацине или фаллизине устраняет их токсичность, что отражает важность стерической конфигурации данного участка в целом. Изменение соседнего D-Ala в положении 4 на L-Ala также снижает ядовитые свойства токсинов (Matinkhoo [et al.], 2018).

Как и аманитотоксины, фаллотоксины содержат триплатионную связь, однако искусственно синтезированные бициклические гексапептиды и октапептиды на основе фаллоидина нетоксичны. Расщепление мостика Trp₂-Cys₆ устраняет токсичность фаллотоксинов (Falcigno [et al.], 2001). Отмечено, что они устойчивы в кислой среде в меньшей степени в сравнении с аманитотоксинами, поэтому тяжело преодолевают кислотный барьер желудка. Отсутствие 5-OH при Trp₂ не позволяет выявлять их посредством теста Вилланда – Мейкснера (Wieland, 1983).

Замена Ala₁ лишает токсины ядовитых свойств. Пролин в положении 7 фаллотоксинов содержит 4-(S)-гидроксил, то есть Pro₇ – *цис*-изомер. В активных аманитотоксинах пролин располагается *транс*-конфигурацией, в то время как фаллотоксины с 4-(R)-OH-Pro₇ лишены ядовитости. Сама гидроксильная группа также вносит вклад в сохранение токсичности фаллотоксинов, о чём свидетельствует разница между ЛД₅₀ фаллоина (70) и профаллоина (75), а также отсутствие токсичности у модифицированного до ацетил-Pro-фаллоидина (Zanotti [et al.], 1999).

Виротоксины, помимо *A. virosa*, выделены ещё из плодовых тел *A. subpallidrosea* Hai J. Li и *A. subballiacea* (Murrill) Murrill (Wei [et al.], 2017). В наибольшем количестве из виротоксинов эти виды содержат вироизин (78) и вироидин (79). Стереизомер последнего – алавиридин (76), экстрагированный из *A. subballiacea*, содержит 2-(S), 4-(S)-дигидрокси-Leu₃ вместо изомера 2-(S), 4-(R) – у вироидина, хотя и соответствует ему по активности (рис. 9). Показано наличие

дезоксовироидина (80) у собранного в Китае *A. exitialis* (Deng [et al.], 2011), однако Вэй с соавт. (Wei [et al.], 2017) ставят эти данные под сомнение.



	R ₁	R ₂	R ₃	ЛД ₅₀ , мг/кг
(76) Алавироидин	SO ₂	CH ₃	CH ₃	3.3
(77) Аладезоксовироидин	SO	CH ₃	CH ₂ OH	-
(78) Вироизин	SO ₂	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ OH	1.0
(79) Вироидин	SO ₂	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	3.7
(80) Дезоксовироидин	SO	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	1.7
(81) Дезоксовироизип	SO	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ OH	5.1

Рис. 9. Химическая структура и токсичность виротоксинов (адаптировано по: Loranger, 1985; Walton, 2018)

Структуры виротоксинов (76–81) представляют варианты аминокислотных последовательностей фаллоидина, в положении 4 которых произведена замена Ala на Val. Отсутствие ковалентно-замкнутого триплатионинового цикла не лишает виротоксины ядовитых свойств, что может быть объяснено сохранением конфигурации молекулы за счёт ионного взаимодействия. Методом ядерного магнитного резонанса показано, что виротоксины сохраняют стабильную трехмерную структуру, более сходную с бициклическими фаллотоксинами, чем с моноциклизованными по триплатиониновому мостику, которые присутствуют в плодовых телах как популяция нетоксичных конформеров (Bhaskaran, Yu, 1994). Вне царства грибов похожей конфигурацией домена взаимодействия, также лишенной ковалентно-замкнутого цикла, обладает ясплакинолид (рис. 10). В свою очередь этот трипептид морской губки *Jaspis johnstoni* Schmidt (1862) реализует механизм токсичности подобно фаллотоксинам (Pospich [et al.], 2020).

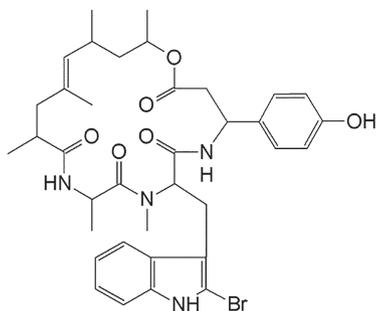


Рис. 10. Химическая структура индол-трипептидного токсина ясплакинолида губки *Jaspis johnstoni* Schmidt, 1862

Тем не менее при сравнении с фаллотоксинами наличие у виротоксинов метилсульфинил-Trp₂, дигидрокси-Pro₇ и D-Ser₆ придает им отличительные особенности в ходе реализации токсического эффекта (Zanotti [et al.], 1999; Walton, 2018). На основе синтетических

производных вироизина Занотти с соавт. (Zanotti [et al.], 1999) пришли к выводу, что гидроксильная группа при D-Ser₆ важна, в сравнении с другими перечисленными остатками, в меньшей степени.

На основании ранних работ Виланда, а также совсем недавних из области секвенирования генома видов, продуцирующих аманитины, известно, что токсинам с индольным центром сопутствуют многие, возможно сотни циклических пептидов, биологическую активность которых ещё предстоит оценить (цит по: Walton, 2018). Так, недавно при помощи геном-ориентированного подхода из 4 смертельно ядовитых мухоморов секвенировано и выделено 12 новых циклических пептидов (циклоаманиды G₁-J₃), из которых больше половины не дают отдельных пиков в ходе высокоэффективной жидкостной хроматографии (Luo [et al.], 2020).

Токсикокинетика

К причинам, по которым фаллотоксины не ядовиты при пероральном приёме, относят отсутствие поглощения их клетками кишки и способности к пенетрации энтерогематического барьера. Тем не менее гибель животных в ходе моделирования интоксикаций при парентеральном способе введения фаллоидина наблюдают в более ранние сроки, около 2–5 ч, в сравнении с аманитином (более 30 ч). Причисляя виротоксины к моноциклическим вариантам фаллотоксинов, считают, что с точки зрения реализации токсического эффекта они схожи (Oda [et al.], 2005).

В условиях интоксикации аманитотоксинами как цитотоксическими агентами повреждению подвержены все органы и системы (Зарафьянц, 2016). В отличие от α -аманитина, β -аманитин оказывает выраженный раздражающий эффект, в т. ч. на органы дыхания и зрения, и проникает через кожные покровы и слизистые оболочки (Кауа [et al.], 2014). При пероральном поступлении аманитотоксины обнаруживают в крови через 90–120 мин после начала интоксикации. Они не связывают белки плазмы крови, до 60 % токсинов кумулируют в печени и, не подвергаясь метаболизму, элиминируют из организма в неизменном виде. Показано, что период их полуэлиминации варьирует от 26,7 до 49,6 мин, а общий клиренс — от 2,7 до 6,2 мл/кг · мин (Fiume [et al.], 1977; Jaeger [et al.], 1993).

Вследствие гепатозентеральной рециркуляции токсина в желчевыводящей системе формируют более значимый пул, чем внутрисосудистый (Sun [et al.], 2019). При этом отношение их концентраций кровь : желчь дозозависимо падает. Показано, что при внутрипортальном введении α -аманитина свиньям в дозах 0,35 мг/кг и 0,15 мг/кг пиковая концентрация его в плазме крови составляет в среднем 220 и

80 нг/мл, в то время как в желчи — 153 и 100 нг/мл соответственно. Однако его концентрации в большом круге кровообращения и в портальной венозной сети эквивалентны. Токсин выявляют в плазме крови в течение 30–36 ч, в то время как в желчи он присутствует в 1,5–2 раза дольше, а в моче — до 4 сут (Thiel [et al.], 2011).

Помимо экспериментальных исследований, клинически было показано, что в период с 8 ч и до 3–4 сут после начала интоксикации концентрация аманитина в моче может превышать сывороточные уровни в 100–150 раз, при этом до 80 % токсина элиминирует через клубочки в отсутствие реабсорбции (Kieslichova [et al.], 2018). Частичное депонирование нефроцитами до 3 % от всего циркулирующего токсина приводит к тубулярному некрозу, который клинически манифестирует острым почечным повреждением с анурией, а также присоединением к нарушениям кислотно-основного состояния (КОС) канальцевого ацидоза (Мусселиус, Рык, 2002).

Аманитотоксины обладают слабой способностью проникать в некоторые компартменты распределения, ограниченные плотными барьерами, такими как ГЭБ и гематоплацентарный. Несмотря на то что аманитин не проникает через ГЭБ, течение печеночной энцефалопатии в своих конечных стадиях закономерно обуславливает изменения сознания, метаболическую кому, отёк головного мозга, а непосредственно перед смертью — скачок внутричерепного давления, которое может приводить к смерти по механизму гибели мозга (Чепур, 2002). Тем не менее при интравентрикулярном введении аманитотоксины также обладают высокой токсичностью. Так, для крыс внутрижелудочковую токсичность α -аманитина характеризует $LD_{50} = 10$ мкг/кг (Montanaro [et al.], 1971). При этом его внутригиппокампальное введение вызывает нарушения долговременной памяти у крыс уже в дозе 25 пг/особь, что используют как инструмент в исследовании её белковой природы (Igaz [et al.], 2002).

Несмотря на общепризнанное представление об отсутствии всасывания фаллотоксинов из просвета кишки в кровоток, не исключена возможность их резорбции в условиях энтеральной недостаточности и нарушенной работы барьера. Кроме этого, известны экспериментальные данные, утверждающие обратное. Так, в исследовании (Sun [et al.], 2018) при энтеральном введении собакам от 1,0 до 4,0 LD_{50} экстракта *A. exitialis* помимо аманитинов в желчи и сыворотке крови в течение 2 сут определяли фаллацидин, а $T_{1/2}$ его элиминации из сосудистого русла в среднем составлял 0,62 ч. Не отрицая того, что всасывание фаллацидина в кровоток у собак может быть сопряжено с межвидовыми различиями и не отражать реальное состояние у человека, подобная возможность должна быть подвергнута более детальной клинической проверке.

Поступление в клетку

В целом способность токсинов бициклопептидной структуры к проникновению в ткани связывают со специфическим транспортом (рис. 11).

Для перорально поглощенных аманицинов печень представляет основной орган-мишень и первый орган, в который они попадают из желудочно-кишечного тракта посредством портальной венозной сети. Более высокая биодоступность аманицинов для гепатоцитов в сравнении с другими типами клеток в первую очередь обусловлена наличием специфических для органа транспортеров парных желчных кислот: органического анион-транспортирующего полипептида 1В3 (ОАТР1В3) и Na^+ -таурохолат-котранспортерного полипептида, локализованных на синусоидальных мембранах гепатоцитов. Так, константа Михаэлиса ОАТР1В3 для аманицина варьирует от 3,1 до 4,2 мкмоль/л, а гибель половины клеток, экспрессирующих его на поверхности, наблюдают *in vitro* в течение 48 ч при концентрации токсина в культуральной среде 0,1 мкмоль/л (Letschert [et al.], 2006).

Роль ОАТР-опосредованного поглощения в процессе реализации токсического действия бициклопептидов была продемонстрирована у генетически нокаутированных грызунов. Так, ОАТР1В3-отрицательные крысы были полностью резистентными к действию аманицина, в то время как были чувствительны к фаллацидину. Между тем у крыс транспорт фаллотоксинов преимущественно зависит от ОАТР1В2 (Lu [et al.], 2008). В случае с человеком в качестве основного белка-переносчика фаллотоксинов позиционируют ОАТР1В1 – $K_m = 6,0$ мкмоль/л (Kaplan [et al.], 2008).

Наличие избирательного транспорта дает повод для обоснования способности конкурирующих за переносчики соединений проявлять защитный эффект в отношении бициклопептидов. К числу применяемых в клинической практике средств, снижающих взаимодействие аманицина с ОАТР1В3, относят бензилпенициллин ($\text{IC}_{50} = 25$ мкмоль/л) и инъекционные формы силибинина ($\text{IC}_{50} = 0,4$ мкмоль/л). Кроме этого, сравнимую эффективность прогнозируют для рифампицина ($\text{IC}_{50} = 0,8$ мкмоль/л) и циклоспорина А ($\text{IC}_{50} = 0,3$ мкмоль/л) (Letschert [et al.], 2006). В то же время амфотерицин В делает клетки более проницаемыми и, следовательно, более чувствительными к аманицину. Относительно Na^+ -таурохолат-котранспортерного переносчика существует мнение, что его роль в транспорте аманицинов преувеличена. Тем не менее в клинической практике рекомендуют средства, направленные на его ингибирование, к числу которых относят глюкокортикостероидные препараты (García [et al.], 2019).

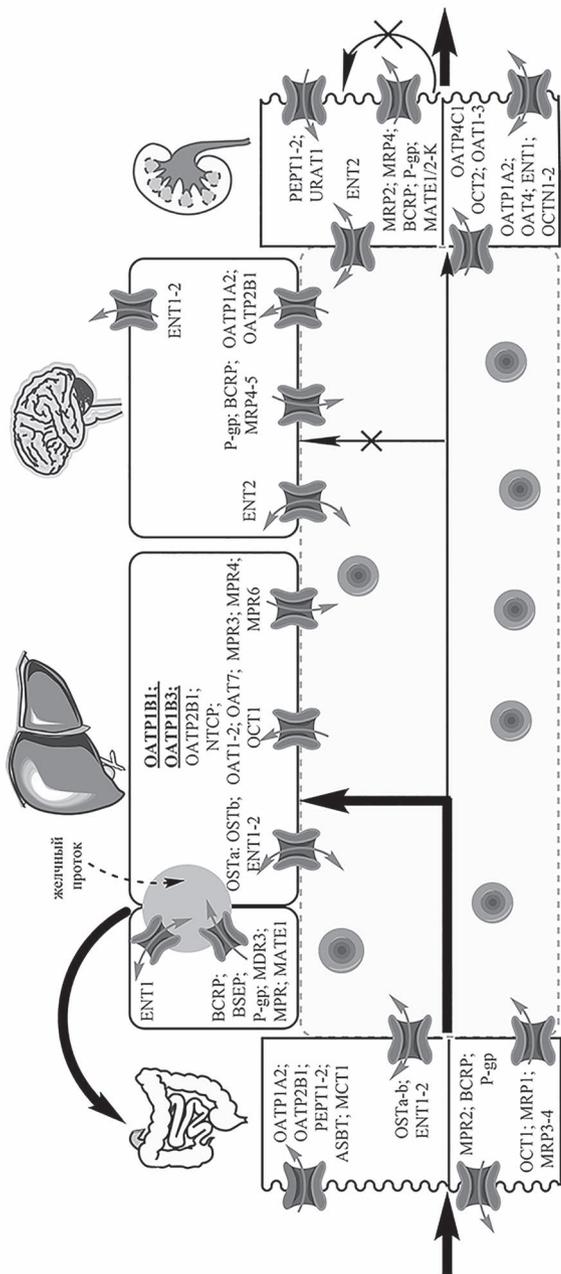


Рис. 11. Токсикокинетика аманитотоксинов (пояснение в тексте, адаптировано по: Manautou [et al.], 2010)

С момента открытия первого ОАТР-переносчика в 1994 г. охарактеризовано около 300 их представителей у более чем 40 видов млекопитающих, включая 11 — у человека. На основании 40 % идентичности аминокислотных последовательностей ОАТР среди них у человека выделяют шесть групп (Manautou [et al.], 2010). Представители семейства ОАТР1В3 описаны как рН-зависимые гепатобилиарные транспортеры, чья активность может сильно варьировать в условиях смещения локального КОС (Thomson [et al.], 2016). Показано, что в условиях нарастания тканевого ацидоза происходит стимуляция ОАТР1В3-опосредованного транспорта парных желчных кислот и стероидных глюкуронидов, скорость которого, достигая при рН = 6,5 уровня 160 % исходной активности, в дальнейшем падает. В условиях щелочного сдвига скорость транспорта убывает, принимая минимальные значения при рН > 8 (Li [et al.], 1998).

В настоящий момент механизмы работы органических анион-транспортирующих полипептидов не до конца ясны. В качестве противоиона в работе ОАТР-переносчиков был определен бикарбонат (Powell [et al.], 2014). В других исследованиях также было показано, что ОАТР-опосредованный транспорт связан с оттоком бикарбоната, однако в качестве противоиона был представлен восстановленный глутатион (Li [et al.], 1998). Тем не менее подобные результаты в других работах были плохо воспроизводимы, поэтому вопросы дальнейшего поиска тонких механизмов работы переносчика, а также способов воздействия на него через градиент противоионов до настоящего времени открыты (Mahagita [et al.], 2007; Thomson [et al.], 2016).

Ген ОАТР1В3-переносчика известен популяционной изменчивостью. Продукция анион-транспортного полипептида 1В3 повышена у лиц кавказской национальности (Burt [et al.], 2016). Кроме этого, высокая экспрессия белка характерна для некоторых клеточных элементов новообразований. Рассматривают несколько видов генетических полиморфизмов ОАТР1В3, при этом частоты аллелей, значимых для снижения транспорта ксенобиотиков, достигают 10–15 %. Несмотря на отсутствие полноценных исследований, считают, что носители изменённых типов белков-переносчиков среди людей менее чувствительны к токсическому действию бициклопептидов (Powell [et al.], 2014).

Ингибирование переносчика достижимо как в условиях прямого, так и опосредованного воздействия, которое может быть осуществлено за счёт регуляции его гликозилирования, убиквитинирования и фосфорилирования. Считают, что уровни гликозилированного пула переносчика варьируют с возрастом и могут играть роль в его пропускной способности (Thomson [et al.], 2016). Показано, что повышенное фосфорилирование ОАТР1В3 после активации протеникиназы С форбол-12-миристан-13-ацетатом (CAS 17673-25-5)

сопровождает быстрое подавление транспортной функции белка. Функциональные последствия для активности OATP1B3 при его посттрансляционной модификации посредством присоединения убиквинона до настоящего времени не выяснены (Powell [et al.], 2014).

Тем не менее, по данным многих исследований, почти все типы тканей млекопитающих чувствительны к аманитотоксинам и фаллотоксинам, что указывает на участие альтернативного переносчика или другого вида транспорта (Зарафьянц, 2016; Wieland, 1983; Loranger, 1985). Гибель 50 % инкубируемых элементов клеточных культур нефроцитов, экспрессирующих на своей поверхности только OATP1B1, наблюдали при концентрации аманитина 10 мкмоль/л. В свою очередь это может быть объяснено высоким уровнем гомологии последовательностей 1B1 и 1B3 семейств транспортных комплексов, которая может достигать 80 % (Lu [et al.], 2008). Для индукции апоптоза не экспрессирующих на мембране и 1B1-, и 1B3-типы транспортных белков необходимы большие концентрации токсина. При повышении количества последнего в конечном счёте также наблюдаются дистрофические изменения и клеточная гибель (Letschert [et al.], 2006). Помимо этого, факт чувствительности некоторых растений к бициклопептидам указывает на возможное участие иных вспомогательных механизмов (Walton, 2018).

В условиях целостного организма ядовитые соединения могут быть подвергнуты реакции токсификации. Например, белковые конъюгаты бициклопептидов могут быть в 50–100 раз токсичнее, чем нативные соединения. Следует отметить, что в число реакционноспособных протеинов не входит альбумин (Fiume [et al.], 1977). Вместе с тем важно отметить, что попытка создать моноклональные антитела в их отношении стала беспрецедентным примером того, как иммуноглобулины или их фрагменты могут усиливать активность токсина (Faulstich [et al.], 1988). Считается, что механизм поглощения некоторых конъюгатов токсин — белок опосредован через эндоцитоз (Walton, 2018).

Ингибирование транскрипции аманитотоксинами

Попадая внутрь клетки, аманитотоксины инактивируют как ДНК-зависимую РНК-полимеразу II RNAPII (α -аманитин, $K_d = 6,4 \times 10^{-9}$ моль/л при 37 °С), так и РНК-полимеразу III RNAPIII (β -аманитин), связываясь с аминокислотными остатками С-концевого ретинол-связывающего участка RBP₁ (retinol binding protein) и триггерной петли запуска TL (trigger loop). В концентрации 10 мкг/л α -аманитин ингибирует активность РНК-полимеразы II на 60–70 % и тем самым снижает синтез гетерогенной ядерной РНК — предшественника

матричной (информационной) РНК. RNAPIII опосредует синтез рибосомной 5S, транспортной и других малых РНК (Montanaro [et al.], 1971; Nguyen, 1996). Критическое значение в ингибировании синтеза полимеров нуклеиновых кислот отведено задействованности His₁₀₈₅ участка TL. Так, показано, что замена гистидина в положении 1085 фермента на аланин или фенилаланин делает его высокоустойчивым к воздействию α -аманитина (Kaplan [et al.], 2008).

Известно несколько модельных соединений, которые снижают ДНК-зависимую РНК-активность (Garcia [et al.], 2019). Однако в сравнении с ними аманитотоксины проявляют на порядок превосходящую токсичность за счет индукции повышенной скорости деградации RNAPII, при этом напрямую не активируя систему протеолитических клеточных ферментов. Показано, что медленное и необратимое связывание аманитотоксинов с участками RBP₁ и TL сигнализирует к индукции биодеградации фермента. Этот механизм позволяет аманитину, в отличие от актиномина D и 5,6-дихлор-1-бета-D-рибофуранозилбензимидазола (CAS 53-85-0), проявляющих сходный уровень афинности к данному домену, снижать период полужизни фермента. Кроме этого, время полужизни RNAPII при различных концентрациях α -аманитина составляет в среднем: 5 мкг/л — 8 ч, 20 мкг/л — 4 ч, 100 мкг/л — 2 ч (Nguyen, 1996). Ускорение биодеградации лимитированных пулов ДНК-зависимых РНК-полимераз и рибонуклеиновых полимеров выступает серьезным ограничением временных рамок в реализации помощи средствами с потенциальной антидотной эффективностью (Garcia [et al.], 2019).

После воздействия аманитина клетки страдают от дефицита функционально-активных белков, что приводит к недостатку транскрипционной информации и к их гибели. Наличие целой цепочки событий, а также медленно деградирующего пула резервной мРНК объясняет, почему некроз печени происходит с некоторой задержкой. К критическим факторам выживания гепатоцитов отнесён период времени, в течение которого токсины присутствуют внутри клетки в концентрации ≥ 1 мкг/л, достаточной для ингибирования процесса транскрипции, что, в свою очередь, зависит от их содержания во внеклеточной среде и пропускной способности OATP1B3 (Lu [et al.], 2008).

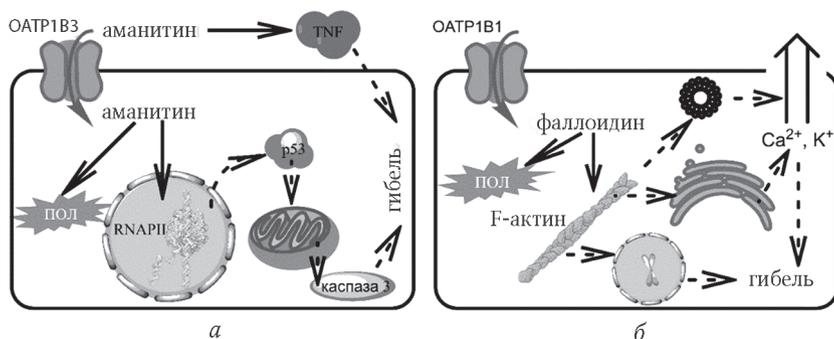
Помимо антиферментного механизма действия аманитотоксины, как и другие бициклопептиды грибов, за счёт переходной сульфоксид-сульфонной группы при триптофанае оказывают мощный прооксидантный мембранотоксический эффект. При прямом взаимодействии с мембранами митохондрий это вызывает нарушение окислительного фосфорилирования и приводит к активации лизосом, что также привносит свой вклад в цитотоксическое действие. Кроме этого, интоксикация аманитином уже в малых дозах, по срав-

нению со среднесмертельными, приводит к снижению концентрации внутриклеточного глутатиона и повышению продуктов перекисного окисления липидов (Zheleva [et al.], 2007).

Совокупность токсических эффектов аматоксинов индуцирует гибель клетки, которая происходит преимущественно через ФНО и p53-индуцированный апоптоз (рис. 12, а). Активация протеина p53 при блоке RNAPII происходит с помощью двух независимых механизмов. Она связана, во-первых, с уменьшением ядерного экспорта мРНК и, во-вторых, опосредована запуском фосфорилаз, опосредующих присоединение фосфорного остатка к триггеру её запуска — Ser₁₅ (Derheimer [et al.], 2007).

На клеточном уровне наблюдают отсроченную фрагментацию и конденсацию хроматина, а на тканевом и органном — диссеминированные геморрагические изменения и жировое перерождение (Зарафьянц, 2016). При фаллоидиновом синдроме выделяют два временных пика гибели. Гибель в гастроинтестинальный период интоксикации связывают с нарушениями ВЭБ и КОС, а также гипогликемией и прямым повреждением миокарда аматитином. В печёночную стадию летальные исходы связаны с возникновением труднокупируемых кровотечений на фоне коагулопатии и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания, а также с неврологическими нарушениями, опосредованными отёком мозга (кома, судороги), реже — вследствие кардиомиопатии или сепсиса (Мусселиус, Рык, 2002; Krasnodębski [et al.], 2016).

Прорыв последнего десятилетия в исследованиях, связанных с изучением рецепторного участка взаимодействия аматитина, пред-



Примечание:

ПОЛ – перекисное окисление липидов;

→ – непосредственный механизм токсичности;

-> – реализация путей клеточной гибели.

Рис. 12. Механизмы цитотоксичности аматитина (а) и фаллоидина (б)

ставляет многообещающее условие для успешного поиска специфических средств терапии. Обнадёживающими могут быть данные о полимиксине В, оказывающем «молчаливое» сродство к ДНК-зависимой РНК-полимеразе (Garcia [et al.], 2019), которое, впрочем, оспаривают (Rodrigues [et al.], 2020). Также большие надежды связывают с экспериментально показанной эффективностью красителя индоцианинового зеленого, механизм защитной активности которого предстоит уточнить (Wang [et al.], 2023). В то же время использование в качестве средства этиотропной терапии фаллоидинового синдрома уже одобренного для клинического применения препарата побуждает исследователей к более детальной оценке его эффективности.

Нарушение работы микрофиламентов фаллотоксинами и виротоксинами

Цитотоксичность фаллотоксинов и виротоксинов опосредована их взаимодействием с актином (Wieland, 1983; Falcigno [et al.], 2001). Как известно, актин — это белок, который образует микрофиламенты цитоскелета и сократительного аппарата мышечной ткани. Таким образом, он участвует во многих типах клеточного движения, включая цитокинез, везикулярный транспорт, движение органелл и поддержание общей формы клетки. Актин существует в динамическом равновесии между мономерными формами (G-актин) и полимером (F-актин).

Одним из ключевых моментов равновесия считают реакцию гидролиза АТФ. В ходе деполимеризации F-актин проходит, по крайней мере, через три различных состояния в зависимости от кинетики дефосфорилирования АТФ, в реакции которых большую роль отводят конформационным изменениям остатков His₇₃ и Arg₁₇₇.

Фаллотоксины связывают все формы актина во всех типах эукариотических клеток и их компартментах, включая цитоплазму, органеллы и ядро. В качестве участка связывания с актином выступает домен токсина, состоящий из остатков Pro₇, Ala₄ и сульфоксид-сульфонной группы, чье сродство с клеточными филаментами характеризует $K_d = 20$ нмоль/л (Walton, 2018). В присутствии токсина скорость полимеризации актина может возрасть до 30 раз. Считают, что фаллоидин посредством отмены высвобождения фосфата из F-актина может как стабилизировать полимер, так и ингибировать его деполимеризацию (Oda [et al.], 2005). Наиболее вероятным путём нарушения высвобождения фосфата фаллоидином полагают его взаимодействие с участком His₇₃ и Arg₁₇₇. Стехиометрия связывания фаллоидина подлежит дальнейшему уточнению, однако по последним данным доменов стабилизации актина несколько. Отмечено, что ак-

тин в составе мышечных волокон гораздо менее чувствителен к токсину, что связывают с гидрофобным характером окружающих этот сайт аминокислотных остатков (Pospich [et al.], 2020).

В результате блока деполимеризации актина в мономерные формы возникают нарушения функции цитоскелета, что сопровождается падением скорости всех видов внутриклеточного транспорта, а также активацию лизосом (Falcigno [et al.], 2001). Кроме этого, блок деполимеризации актина напрямую и опосредованно, через активность каспаз и кальпаинов, связан с деградацией ДНК. Коллапс актиновых филаментов также нарушает необходимое поверхностное механическое напряжение клеток. Вследствие этого возникает разрушение межклеточных контактов, которое приводит к вторичной индукции клеточной гибели (White [et al.], 2001). Структурным перестройкам филаментов сопутствуют нарушения внутриклеточного переноса ионов и повышение их концентрации в сосудистом русле при утечке из вакуолизованных клеток (рис. 12, б). Далее возникают urgentные нарушения обмена глюкозы, массивный цитолиз, внутрисосудистая утечка содержимого вакуолизованных гепатоцитов и перипортальные кровоизлияния. На уровне организма это сначала приводит к перераспределительному шоку, за которым следует депонирование крови в тканях и повреждения миокарда, в конечном счете влекущего гибель животных (Ховпачев [и др.], 2020с).

Ультрафиолетовые спектры взаимодействия виротоксинов с актином отличны от таковых при инкубации клеток с фаллотоксинами, что отражает различную кинетику реакций. Считают, что кроме этого виротоксины по неутонченному механизму могут оказывать прямое повреждающее действие на биологические мембраны. В ходе моделирования экспериментальной патологии это приводит к большому, по сравнению с аманитотоксинами и фаллотоксинами, дистрофическим, геморрагическим и некротическим изменениям (Loranger, 1985).

Глава 4

ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ БЕЛКИ

Среди белков макромицетов с функциональных позиций по соотношениям структура — активность принято выделять лектины, перфорины, грибные иммуномодулирующие белки, ингибиторы синтеза белка и лакказы (Ховпачев [и др.], 2021; Xu [et al.], 2011). С позиций токсикологии классификация этих белков во многом дублирует такую для бактериальных токсинов (Schmitt [et al.], 1999), среди которых выделяют пять основных типов по механизмам действия: повреждающие мембрану, ингибиторы синтеза белка, активаторы вторичных мессенджеров, активаторы иммунной системы и протеазы.

Структурно токсины макромицетов, как и ядовитые белки микроорганизмов, животных и растений, представляют либо отдельные соединения, либо олигомерные комплексы с несколькими видами активности (Hassan [et al.], 2015). Считается, что эволюционно образование таких агрегатов возникло благодаря объединению нескольких функциональных белков, когда один участок обладает каталитической активностью, а другой — отвечает за распознавание и доставку в клетку-мишень (Schmitt [et al.], 1999).

Тропность белковых токсинов определена их связывающим доменом. Среди токсинов грибов эта функция опосредована лектинными участками, а также аффинностью, обусловленной их молекулярными химическими свойствами (Xu [et al.], 2011). В качестве лектинов рассматривают неиммунные белки или гликопротеины, которые обладают способностью связывать углеводы с высокой степенью селективности, в результате чего *in vitro* возникает явление агглютинации. Следует отметить, что макромицеты представляют один из основных источников лектинов без прочей биологической активности. В течение последних лет был обнаружен ряд грибных лектинов, биологическую активность которых предстоит изучить (Hassan [et al.], 2015).

К характерным свойствам высокомолекулярных токсинов белковой структуры в качестве сигнальных молекул относят наличие экранизирующего элемента, исключающего их случайное взаимодействие с субстратом в собственной клетке и за пределами мишени. Этот механизм также способствует передаче сигнала на большом расстоянии без ослабления его силы (Guidebook to protein..., 1997). Среди токсинов макромицетов известны механизмы протеолиза субъединицы-прекурсора и инициирования процесса сборки мономеров в полноценный функциональный комплекс после их взаимодействия со структурными элементами мишеней.

Токсины, повреждающие мембраны

Среди ядовитых белков макромицетов встречаются два класса токсинов, повреждающих биологические мембраны: перфорины и прооксиданты.

Перфорины, или порообразующие токсины PFTs (pore-forming toxins), оказывают повреждающее действие на плазматические мембраны посредством циклизации на них в полимерные комплексы, формирующие ионные каналы с различной пропускной способностью. На клеточном уровне образование пор приводит к коллоидно-осмотическому лизису, в то время как на уровне целостного организма они оказывают выраженное кардио-, нейро- и пульмонотоксическое действие (Современные методы изучения..., 2020; Gouaux, 1997; Dal Peraro, van der Goot, 2015).

Первые исследования агглютинирующих и лизирующих эритроциты фракций в составе плодовых тел, причисленных к родам *Amanita*, *Entoloma*, *Lactarius* и *Inocybe*, относят к 1907 и 1911 гг. (Ford, 1911). Однако токсичность изолированных перфоринов впервые была показана на примере микрогрибов – аспергиллгемолизина – оппортунистического патогена *Aspergillus fumigatus* Fresen., ЛД₅₀ которого при в/в введении крысам и курицам составляют 0,75 и 0,35 мг/кг соответственно (Henrici, 1939). Начало исследований ядовитых свойств токсинов в чистом виде среди макромицетов связано с изучением фаллолизинов Мухомора зелёного (*A. phalloides*), рубесценслизина М. серо-розового (*A. rubescens*) и фасцикуларелизина Ложноопенка серно-желтого (*H. fasciculare*). Токсичность фаллолизинов для мышей при в/в поступлении характеризует ЛД₅₀ = 0,22 мг/кг, а для крыс – ЛД₅₀ = 0,1 мг/кг и ЛД₉₉ = 0,66 мг/кг (Odenthal [et al.], 1975; Faulstich [et al.], 1983). Сравнимым уровнем токсичности обладают рубесценслизин – при его в/в введении ЛД₅₀ = 0,15 мг/кг (крысы) и 0,31 мг/кг (мыши), а также фасцикуларелизин – ЛД₅₀ = 0,5 мг/кг (крысы) (Seeger, 1975; Seeger [et al.], 1981).

На сегодня перфорины идентифицированы, выделены и в различной степени охарактеризованы для ряда макромицетов (табл. 1). Интерес вызывает наличие токсинов подобного рода среди съедобных и культивируемых в пищевых целях видов. Объяснением этого считают относительную термолабильность рассматриваемых перфоринов. Вместе с тем известны случаи летальных интоксикаций после приема в пищу в большом количестве или после недостаточной обработки их съедобных продуцентов (Lin [et al.], 1974; Al-Deen [et al.], 1987; Jin [et al.], 2014; White [et al.], 2019).

Перфорины макромицетов
(адаптировано по: Nayak [et al.], 2013)

№	Перфорин	Продуцент
82	Эгеролизин	<i>Cyclocybe aegerita</i> (V. Brig.) Vizzini
83	Фаллолизины А, В	<i>Amanita phalloides</i> (Vaill. ex Fr.) Link
84	Рубесценслизин	<i>Amanita rubescens</i> Pers.
85	Фламмутоксины А, В	<i>Flammulina velutipes</i> (Curtis) Singer
86	Фасцикуларелизин	<i>Hypholoma fasciculare</i> (Huds.) P. Kumm.
87	Лектин LSL	<i>Laetiporus sulphureus</i> (Bull.) Murrill
88	Дейтеролизин	<i>Moniliophthora perniciosa</i>
89	МрPRIA 1, 2	(Stahel) Aime et Phillips-Morab
90	Эрилизины А, В ₁ , В ₂	<i>Pleurotus eryngii</i> (DC.) Quél.
91	Эрингеолизин	
92	Небродеолизин	<i>Pleurotus nebrodensis</i> (Inzenga) Quél.
93	Остреолизин А	<i>Pleurotus ostreatus</i> (Jacq.) P. Kumm., <i>Pleurotus pulmonarius</i> (Fr.) Quél.
94	Плевротолизины А, В	
95	Токсин 40 кДа	<i>Entoloma rhodopolium</i> (Fr.) P. Kumm.
96	Шизолизин	<i>Schizophyllum commune</i> Fr.
97	Вольватоксин А ₂	<i>Volvariella volvacea</i> (Bull.) Singer

Токсины макромицетов с порообразующей активностью принадлежат надсемейству мембраноатакующих перфоринов MACPF (membrane attack complex/perforin). Они представляют мономерные протеины, которые образуют каналы при совместном участии и для которых характерна либо одно-, либо двухкомпонентная система полимеризации (Gouaux, 1997; Nayak [et al.], 2013). Наличие дополнительной субъединицы в ходе реакции полимеризации для некоторых обязательно, а для других – нет. Последние могут реализовывать свой эффект либо потенцируя друг друга, либо, наоборот, ингибируя. Для ряда перфоринов грибов показано, что их максимальная токсичность возникает при фиксированном соотношении субъединиц разных типов (Faulstich [et al.], 1983; Lukoyanova [et al.], 2015). Ингибирующие процесс полимеризации субъединицы, как правило, играют роль неактивного предшественника токсина (Weng [et al.], 2003; Lin [et al.], 2004).

Структурно среди известных мембраноатакующих перфоринов грибов в наибольшей степени охарактеризованы белки с эгеролизино-

вым доменом (Pfam: PF06355) (Ota [et al.], 2013; Frangež [et al.], 2017). В составе МАСРФ они входят в семейство холестерин-зависимых цитолизинов CDC (cholesterol-dependent cytolysin), также известных как тиол-активируемые перфорины (Gouaux, 1997; Ota [et al.], 2013). Несмотря на то что продукцию эгеролизинов связывают с геном *Aa-PRII* Опёнка тополиного (*C. aegerita* \equiv *Agrocybe aegerita* (V. Brig.) Singer), впервые кодирующая их последовательность нуклеотидов была секвенирована из мицелия *A. fumigatus* (Fernandez Espinar, Labarère, 1997; Jin [et al.], 2014). В настоящий момент к числу мембран-атакующих перфоринов макромицетов, гомологичных эгеролизину (16,0 кДа), относят небродеолизин (27,0 кДа) (Lv [et al.], 2009), эрилизины (Ery A = 14,9 кДа, Ery B₁ = 14,5 кДа, Ery B₂ = 37,4 кДа) (Ngai, Ng, 2006), остроолизин А (Oly A = 12,5 кДа) и плевротолизины А и В (Ply A = 14,5 кДа, Ply B = 59,0 кДа) (Ota [et al.], 2013; Lukoyanova [et al.], 2015), МрPRIA 1,2 тропического фитопатогена какао Монилиофторы опасной (*M. perniciosa*) (Mondego [et al.], 2008).

Сходными с эгеролизинами по массе, электрохимическим и токсикологическим свойствам считают фаллолизины А и В (Pha A = Pha B = 34,0 кДа), рубесценслизин (35,0 кДа), фасцикуларелизин (35,5 кДа), у которых наличие домена PF06355 не описано. Также, несмотря на то что N-концевые последовательности эрингеолизина (17,0 кДа), присутствующего наравне с эрилизинами в базидиомах Вешенки степной (*P. eryngii*), и дейтеролизина, который вместе с МрPRIA 1,2 кодирует геном *M. perniciosa*, гомологичны PF06355, их не причисляют к белкам семейства эгеролизинов (Mondego [et al.], 2008; Nayak [et al.], 2013).

Эгеролизины представляют двухкомпонентные системы, для последовательностей которых характерны частые повторы цистеина, ароматических и кислых остатков. Индивидуальные белки в составе эгеролизинов стабильны в широком диапазоне рН, однако термолabileны без возможности рефолдинга при температурах более 39 °С, их активность подвергнута значительному снижению в присутствии Hg²⁺ в микромолярном диапазоне концентраций (Žužek [et al.], 2006).

По всей видимости, функциональное значение аминокислотных повторов в составе эгеролизинов макромицетов сопряжено с их аффинностью к клеточным структурам. Аналогичные повторы наблюдаются в пределах семейства бактериальных токсинов с повторяющимися последовательностями RTX (repeats in toxin) (Guidebook to protein..., 1997). Тем не менее, в отличие от грибных эгеролизинов, для RTX-токсинов — гемолизина кишечной палочки и аденилатциклазы коклюшной палочки, а также семейства инсектицидных токсинов Vip3В *Bacillus thuringiensis* Berliner характерны повторы, богатые глицином и аспаратом. Есть мнение, что их аминокислотные по-

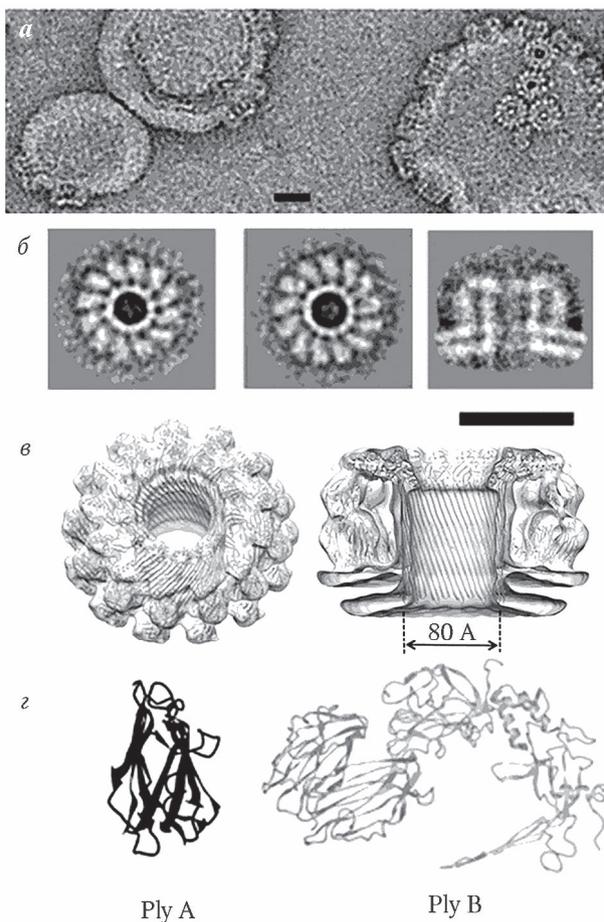
следовательности проявляют высокую степень сходства с участками некоторых эквинатоксинов (Ota [et al.], 2013) и инсектицидных токсинов семейства Cry34/Cry35 *B. thuringiensis* (Berry, Crickmore, 2017; Novak [et al.], 2020).

Кроме структурного сходства эгеролизинов с токсинами представителей других царств, определённые параллели прослежены и в механизмах их токсического действия (Frangéž [et al.], 2017). Так, остреолизин Oly A и плевртолизины Ply A и B, сопутствующие друг другу в плодовых телах Вешенок обыкновенной (*P. ostreatus*) и лёгочной (*P. pulmonarius*), разрабатывают в рамках экологически чистых инсектицидов, но вместе с тем при в/в введении млекопитающим они проявляют выраженные кардиотоксические свойства (Novak [et al.], 2020).

Самопроизвольная олигомеризация в растворе субъединиц типа A Ply и Oly, которые идентичны на 90 %, возможна только в присутствии Ply B. К молекулам-мишеням, запускающим процесс сборки, относят специфический для насекомых сфинголипид церамид-фосфоэтаноламин, а также сфингомиелин и холестерин мембран млекопитающих. Методами комбинированной кристаллографии и криоэлектронной микроскопии показано, что сборка 12–13-кратной поры с внутренним диаметром 8 нм происходит посредством присоединения одной молекулы Ply B к димеру Ply A или Oly A, отражая оптимальное соотношение субъединиц 1 : 2 (рис. 13) (Lukoynova [et al.], 2015).

При данном соотношении показатели их токсичности составляют: для мышей в/в ЛД₅₀ = 1,14 мг/кг, для крыс в/в ЛД₅₀ = 1,17 мг/кг, ЛД_{99/15 мин} = 1,4 мг/кг, в то время как при введении *per os* ЛД₅₀ достигает 319 мг/кг (Al-Deen [et al.], 1987; Žužek [et al.], 2006; Rebolj [et al.], 2007). Вследствие этого, несмотря на высокую в/в токсичность перфоринов, экстраполированная пероральная ЛД₅₀ свежих плодовых тел *P. ostreatus* для человека массой 70 кг составляет около 2,8 кг. При исследовании подострой *per os* токсичности *P. ostreatus* у грызунов наблюдают микроабсцедирование печени и других паренхиматозных органов, которое сопровождается инфильтрацией воспалительными клеточными элементами. Отмечают амилоидные изменения селезёнки, лимфоидную инфильтрацию кишки и геморрагии в лёгких (Al-Deen [et al.], 1987).

При парентеральном введении млекопитающим плевртолизины приводят к нарушению координации движений, клонико-тоническим судорогам, далее переходящим в атоническую кому. Подобные наблюдения были сделаны уже в ходе ранних исследований фаллолизина, рубесценслизина и фасцикуларелизина, внесение которых в среду препарата Лангендорфа угнетает сократимость миокарда, в дальнейшем приводя к остановке сокращений в фазе систолы (Lin [et al.], 1974; Odenthal [et al.], 1975, 1982; Seeger, Bunsen, 1980). В со-



— масштабная линейка 20 нм

Рис. 13. Плевротоксины: поры на липосомах и структуры мономеров (по: Lukoyanova [et al.], 2015):

а — криоэлектронная микрофотография пор на липидных монослоях; б — усредненные 12- и 13-мерные поры и их сагиттальный вид; в — трехмерная реконструкция пор; г — трехмерные структуры плевротоксинов А и В

вокупности с электрокардиографическими данными эти признаки позволили предположить, что при токсическом действии перфоринов гибель наступает вследствие сердечного механизма танатогенеза (Odenthal [et al.], 1975).

Эгеролизины *P. ostreatus* дозозависимо приводят к гибели эритроцитов, моноцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, эндотелия и нейронов человека. Вызываемый токсинами гемолиз сопровождается длительная лаг-фаза, после окончания которой скорость разрушения эритроцитов быстро нарастает, характеризуясь крутой кривой концентрация – отклик (Žužek [et al.], 2006). Клеточные и субклеточные эффекты оптимальных соотношений перфоринов *P. ostreatus* возникают *in vitro* при следующих концентрациях: 7–14 нмоль/л – порог клеточной утечки Ca^{2+} , 64 нмоль/л – IC_{50} гемолиза эритроцитов, 81,2 нмоль/л – IC_{50} апоптоза фибробластов, 137–250 нмоль/л – IC_{50} апоптоза эндотелиоцитов пуповины, 450 нмоль/л – IC_{50} дегрануляции нейтрофилов, при 700 нмоль/л наблюдают блеббинг нейронов (Rebolj [et al.], 2007; Juntos [et al.], 2009).

Чтобы пережить инициируемый утечкой ионов стресс, поражённые клетки-мишени активируют ряд защитных мер, в т. ч. провоспалительный каскад (Frangéž [et al.], 2017). Снижение концентрации клеточного калия вызывает активацию стресс-/ и митоген-активируемых протеинкиназ MAPK (mitogen-activated protein kinase): p38 и внеклеточных сигнально-регулируемых киназ ERK (extracellular signal-regulated kinases). Активация MAPK приводит к высвобождению запасов кальция из эндоплазматического ретикулума, а в дальнейшем из клеток через образуемые токсинами поры. Цепь событий воспалительного комплекса включает мобилизацию каспазы-1 и активацию ИЛ-1 (Dal Perago, van der Goot, 2015); формирует дополнительные пути воспалительного ответа (Bonfini, Buchon, 2016).

Способность к восстановлению целостности плазматической мембраны после нанесённого повреждения и скорость, с которой это происходит, варьируют между типами клеток. Репарация мембран после действия перфоринов опосредована либо эндоцитозом поражённых участков мембраны, либо, наоборот, их отпочковыванием по механизму генерации мультивезикулярных тел по пути ESCRT (endosomal sorting complexes required for transport) (Rebolj [et al.], 2007). Считают, что ESCRT-опосредованная цитоплазматическая экструзия выступает в данных условиях одним из основных механизмов клеточной защиты, который не требует дополнительного синтеза белка, тем самым позволяя своевременно изолировать вызванные перфорином повреждения в режиме низкого расхода энергии (Ota [et al.], 2013). Так, методами электронной микроскопии показано, что, воздействуя на клетки почечного эпителия линии Madin-Darby, Ply A/Oly A и Ply B индуцируют выработку внутри- и внеклеточных мембранных пузырьков, которые включают микровезикулы как диаметром от 100 нм до 1 мкм, так и более крупные – до 10 мкм. Наблюдают проникновение за пределы клеток белков, задействован-

ных в реализации пути ESCRT, а также кластерную сортировку холестерина, сфингомиелина и их аддуктов с перфориными *P. ostreatus* на поверхности мембран (Skočaj [et al.], 2016).

Клеточные эффекты плевротוליзинов опосредуют ряд явлений, изученных на изолированных органах животных. Показано, что остроолизин и плевротוליзины на изолированных препаратах кишки и сердца вызывают мышечный спазм, иногда купируемый папаверином. На электрически стимулированном левом предсердии и на препарате Лангендорфа токсины вызывают сначала кратковременный положительный, а затем отрицательный инотропный эффект (Juntas [et al.], 2009; Sabotič [et al.], 2015). В крови, оттекающей от искусственно перфузируемой печени грызунов после введения в систему перфоринов *P. ostreatus*, возникает быстрое повышение концентрации K^+ . Далее, отражая динамику цитолиза гепатоцитов, в крови, которая оттекает от органа, нарастает содержание цитоплазматических и митохондриальных ферментов. В перфузируемой почке крыс перфорин также индуцирует массивную протеинурию и снижение ионной реабсорбции (Žužek [et al.], 2006; Juntas [et al.], 2009).

Плевротוליзины приводят к специфическим изменениям на электроэнцефалограмме, которые связывают с генерацией пор на мембранных структурах ГЭБ (Frangejž [et al.], 2017). В связи с этим считают, что наблюдаемая в ряде случаев остановка дыхательных движений опосредована их прямым влиянием на дыхательный центр (Žužek [et al.], 2006). Вместе с тем показано, что у ваготомированных свиней в условиях общей анестезии с искусственной вентиляцией вследствие продленного введения Ply A/Oly A и Ply B возникают спазм и периваскулярный отёк коронарных артерий, ведущие к выраженной брадикардии с желудочковыми экстрасистолами. Изменения периферического сосудистого сопротивления в условиях интоксикации носят двухфазный характер, возрастая на начальных этапах и далее переходя в α_1 -резистентную вазоплегию (Juntas [et al.], 2009). В связи с этим полагают, что дыхательные расстройства по отношению к оказываемому ими ишемическому повреждению миокарда также вторичны и носят рефлекторный характер (Lukoyanova [et al.], 2015; Vrecl [et al.], 2015).

Большинство исследователей единодушны во мнении, что непосредственная причина гибели животных при в/в введении плевротוליзинов опосредована коронарным вазоспазмом, более детальные механизмы которого все ещё подлежат уточнению (Frangejž [et al.], 2017). В остром эксперименте на грызунах плевротוליзины приводят к нарастанию концентрации K^+ в крови, значения которой могут превышать референсные показатели в два раза, достигая 10 ммоль/л ещё до выявления гемолиза (Sabotič [et al.], 2015). Исследуя реак-

тивность сосудов на плевротוליзины после обработки различными фармакологическими препаратами, приходят к выводу (Vrecl [et al.], 2015), что опосредующая коронарный вазоспазм ионная утечка Ca^{2+} дополнительно обусловлена прямой активацией Ca^{2+} -каналов L-типа. Плевротוליзины в ЛД₅₀ также снижают натяжение сосудов эластического типа (аорта, артерии среднего калибра) на 7–30 % (Rebolj [et al.], 2007). Вместе с тем наблюдаемая в ходе изменений сосудистого комплаенса депрессия диастолического артериального давления ведет к снижению перфузионного давления в коронарном круге кровообращения (Juntas [et al.], 2009).

Кроме эгеролизинов также известны перфорины грибов, которые содержат гомологичные Cru- и Cyt-токсинам *B. thuringiensis* участки (Bonfini, Buchon, 2016). Например, трехдоменные вольватоксины Vol A₁ (44,8 кДа) и A₂ (22,4 кДа) Вольвариеллы вольвовой (*V. volvacea*) включают аминокислотную последовательность, на 48 % соответствующую δ -эндотоксину Cyt B (Pfam: PF01338). Токсичность Vol A₂ для грызунов при в/в введении характеризует ЛД₅₀ = 1,23 мг/кг, а при в/ж введении ЛД₅₀ = 40 мг/кг, демонстрируя его относительную устойчивость к протеолизу в просвете кишки (Lin [et al.], 2004; Sze [et al.], 2004). Как и эгеролизины, помимо гемолитической активности Vol A₂ обладает цито-, кардио- и нейротоксическими эффектами, выраженность которых варьирует в связи с различными уровнями аффинности токсинов и особенностями генерируемых ими пор (Nayak [et al.], 2013).

Образование проходимой для 70 кДа декстрана 18-мерной поры происходит при участии только Vol A₂. Присутствие Vol A₁ ингибирует процесс полимеризации, выполняя роль активируемого после протеолиза предшественника. Активная форма токсина Vol A₂ состоит из С-концевого участка 1–127, задействованного в порообразовании, и N-концевого гепарин-связывающего фрагмента 165–199, который гомологичен лектиновому участку токсина индийской кобры *Naja naja* (L., 1758). Адгезивные свойства гепарин-связывающего фрагмента обеспечивают амфифильные β -нити, а также обнажаемая после протеолиза Vol A₁ α -спираль. Помимо отмены зависимой от гепарина полимеризации Vol A₂ проявляет тропность к сульфатированным гликоаминогликанам кардиомиоцитов (Weng [et al.], 2003; Lin [et al.], 2004).

Из числа многодоменных перфоринов известен лектин LSL Трутовика серно-жёлтого (*L. sulphureus*) с молекулярной массой 35 кДа, образующий комплекс из трех связанных между собой каналов-гексамеров с внутренним диаметром 4 нм. Лектин LSL обладает С-концевым порообразующим участком и N-концевым модулем с двумя дисахарид-связывающими сайтами на каждую субъединицу белка

(Nayak [et al.], 2013). В связи с этим токсин характеризуют различные рН-оптимумы по эффектам связывания с мембранами и сборки канала: максимальная скорость взаимодействия с биомембранами возникает при рН = 5–7, в то время как оптимальную активность по гемолитическому эффекту наблюдают при рН = 7–8. В водном растворе с рН = 7,4 прослежено динамическое равновесие между мономером и полимером — $K_d = 10^{-6}$ моль/л. Помимо агглютинации N-концевой лектиновый домен LSL оказывает цитотоксическое действие путем связывания поверхностных гликопротеинов и ингибирования их активности. Он обладает гомологическим сходством с подобными сайтами амарантина, абрина, участка НА₁ ботулотоксина А и лектина CEL-III морского огурца *Pseudocnus echinatus* (Von Marenzeller, 1881) (Mancheño [et al.], 2005; Hassan [et al.], 2015).

Ко второму классу грибных токсинов, проявляющих мембранотоксические свойства, относят каталитические белки с L-аминооксидазной активностью в отношении аминокислот. Выявлено, что в составе плодовых тел Мухомора зелёного (*A. phalloides*) свойствами аминоксидазы обладает токсифаллин — токсин с массой 55 кДа, состоящий из 503 аминокислотных остатков, из числа которых приблизительно 7 % составляет пролин (Stasyk [et al.], 2010). Подобный белок, фигурирующий под названием токсовирин, выделен из М. воющего (*A. virosa*) (Antonyuk [et al.], 2010). Гомологичным токсифаллину считают лектин в составе плодовых тел Лаковицы двухцветной (*Laccaria bicolor* (Maire) P. D. Orton) (Martin [et al.], 2008). Токсины обладают сродством к широкому спектру простых азотсодержащих соединений, продукты окисления которых представляют стабильные радикалы, приводящие к активации процессов перекисаации липидов. Клеточная гибель вследствие действия токсифаллина и токсовирин возникает по независимому от активации каскада каспаз пути. Соединения с известной антиоксидантной активностью — аскорбиновая кислота и глутатион — *in vitro* могут полностью отменить опосредованную токсинами конденсацию хроматина и ядерную фрагментацию (Antonyuk [et al.], 2010; Stasyk [et al.] 2010).

Содержание токсифаллина в базидиомах *A. phalloides* составляет около 60 мг/кг свежего веса, в то время как концентрация токсовирин в *A. virosa* менее 10 мг/кг. Оксидативный стресс, оказываемый аминоксидазами в тех количествах, в которых они присутствуют в плодовых телах, отсрочен и совпадает по времени с аналогичным действием аманиитинов, чей прооксидантный эффект связывают с атомом серы переходной валентности (Zheleva [et al.], 2007). Вместе с тем уровень биодоступности токсовирин и токсифаллина в условиях функционирования энтерального барьера, нарушенного основными бициклопептидными токсинами мухоморов секции *Phalloideae*,

не изучен. В связи с этим полагают (Antonyuk [et al.], 2010), что аминоксидазы могут играть весомую роль в проявлениях фаллоидинового синдрома при потреблении термически необработанных *A. phalloides* и *A. virosa*.

Ингибиторы синтеза белка

Подобно растительным токсальбуминам среди макромицетов описаны продуценты двух классов рибонуклеаз, которые приводят к нарушению белкового анаболизма посредством необратимой модификации сарцин-рициновой петли 28S рибосомальной РНК (рРНК) большой 60S субъединицы рибосом (Ennamany [et al.], 1995b; Olombrada [et al.], 2017). Непосредственная мишень цитотоксических рибонуклеаз – сарцин-рициновая петля (sarcin-ricin loop) – состоит из 14 нуклеотидных оснований, последовательность которых высоко консервативна среди рибосом как эукариот, так и некоторых видов прокариот. Она принадлежит к гуанозинтрифосфатазному центру GAC (GTPase associated center) – элементу трансляционного аппарата рибосом, ответственному за управление их непрерывным движением вдоль транслируемого рибонуклеинового полимера. Нарушение работы GAC также ингибирует связывание с рибосомами факторов элонгации EF (elongation factor). Суммарно нарушение этих процессов останавливает биосинтез белка, дефицит продукции которого в конечном счете приводит к клеточной гибели (Guidebook to protein..., 1997).

Петля получила своё название от риботоксина α -сарцина и рибосом-инактивирующего белка рицина – первых и, как следствие, типовых токсинов среди своих классов. К рибосом-инактивирующим протеинам RIP (ribosome-inactivating protein) относят высокоспецифичные N- β -гликозидазы (КФ 3.2.2.22), нарушающие синтез белка посредством расщепления аминокликозидной связи рибозы с аденином, который локализован в рибосомах гепатоцитов крыс в положении A₄₃₂₄ (Wong [et al.], 2020). Ферментативное разрушение связи при адениновом основании сарцин-рициновой петли SRL препятствует функционированию трансляционного механизма посредством блока гидролиза гуанозинтрифосфата.

Каталитический домен RIP-токсинов характеризует консервативная вторичная структура, которая формирует активный сайт, называемый РНК-связывающей расщелиной. К важным аспектам, определяющим уровень цитотоксичности RIP, относят их способность к клеточной пенетрации. В связи с этим выделяют три типа их архитектуры. RIP типа I обычно считают нетоксичными, поскольку они не обладают эффективным доменом связывания клеток или попадания

в них. В то же время наиболее ядовитые RIP II типа помимо каталитического центра содержат лектин-подобный участок. Несмотря на высокое структурное внутригрупповое сходство, биологическая активность токсинов II типа существенно варьирует — в их составе известны нетоксичные рибонуклеазы. В составе растительных токсинов также выделяют III тип RIP, среди которых одна подгруппа содержит участок с неизвестной ролью, а другая похожа на тип I, но содержит сайт, посредством которого токсин подвержен протеолитической активации (Lapadula, Ayub, 2017).

Селективная депуринизация RIP-токсинами основания A_{4324} делает смежную с ним фосфодиэфирную связь между гуанином и аденином в положениях G_{4325} и A_{4326} более восприимчивой к кислотно-основному и ферментативному гидролизу (Barbieri [et al.], 1997). Вместе с тем риботоксины также могут расщеплять эту фосфодиэфирную связь напрямую. По причине обладания схожей ферментативной активностью, было предложено объединить риботоксины и RIP-токсины в один класс (Schmitt [et al.], 1999). Тем не менее в современном понимании остаётся представление, что составы классов разграничены по критериям механизмов действия токсинов и консервативных последовательностей их каталитических центров. Эти особенности определяют различную степень их способности к ингибированию синтеза белка и некоторые специфические проявления токсического процесса (Olombrada [et al.], 2017).

Риботоксины в природе выявлены среди 73 видов живых организмов (Lapadula, Ayub, 2017). Тем не менее до недавнего времени среди грибов они были известны исключительно для микромицетов отдела *Ascomycota* (Landi [et al.], 2017; Ruggiero [et al.], 2019). К наиболее изученным из их числа относят риботоксины в пределах микромицетов семейства *Aspergillaceae*: α -сарцин (ЛД₅₀ = 12,0 мг/кг, мыши в/б) и митогиллин (ЛД₅₀ = 0,06 мг/кг, обезьяны в/в) (Olombrada [et al.], 2017).

Поскольку как мишень данное образование универсально, способность к продукции нарушающих её работу токсинов получила широкое распространение среди живых организмов (Lapadula, Ayub, 2017). Среди шляпочных грибов способность к ингибированию рибосомального синтеза описана относительно недавно. Необходимо заметить, что уровень изученности многих рибонуклеаз макромицетов, оказывающих цитотоксическое действие, недостаточен для их строгого отнесения к той или иной группе токсинов.

Активность подобного рода выявлена и охарактеризована среди белков в составе плодовых тел Вольвариеллы вольвовой (*V. volvacea*), Фламмулины бархатистоножкой, или опенка зимнего (*F. velutipes*), Головача круглого (*Calvatia caelata* (Bull.) Morgan = *Bovistella utrififormis*

(Bull.) Demoulin ex Rebriev), Лиофиллюма симедзи (*Lyophyllum shimeiji* (Kawam.) Hongo), Гипсизигуса мраморного (*Hypsizygos marmoreus* (Peck) H. E. Bigelow), Оксипоруса коркового (*Oxyporus corticola* (Fr.) Ryvardeen) и Вешенки клубнеплодной (*Pleurotus tuber-regium* (Fr.) Singer) (Белова, 2018; Wong [et al.], 2020). Рибонуклеазы в пределах этих видов лишены способности к клеточной пенетрации, однако они обладают высокой активностью на модели ингибирования синтеза протеинов в бесклеточной среде. Например, IC₅₀ рибосом калкаелина (*C. caelata*), плевтурегина (*P. tuber-regium*) и фламмулина (*F. velutipes*) составляют 4,0; 0,5 и 0,25 нмоль/л соответственно (Wong [et al.], 2020).

Несмотря на то что перечисленные белки относят (Wong [et al.], 2020) к I типу RIP-токсинов, среди них способность к депуринизации, отличающая RIP от риботоксинов, была отмечена только у вольварина (*V. volvaceae*), мраморина и гипсина (*H. marmoreus*), а также порицина (*O. corticola*), токсичность которого для крыс при в/б введении характеризуется ЛД₅₀ = 791 мг/кг (Lapadula, Ayub, 2017). Вольварин, как и многие токсины RIP I типа, проявляет аборттивное действие — полуэффективная доза составляет 0,15 мг/особь (мышь в/б) и дезоксирибонуклеазную *in vitro* активность — IC₅₀ = 0,42 мкмоль/л. Для гипсина и порицина, помимо абортивного, показан тератогенный эффект. Известно, что в ходе цитотоксического процесса они действуют по внешнему апоптотическому пути, активируя каспазу-8 (Ng [et al.], 2010). Тем не менее в составе геномов *V. volvacea* и *H. marmoreus* консервативные последовательности, ответственные за биосинтез каталитического центра RIP-токсинов, выявлены не были (Yao [et al.], 1998).

Таким образом, распределение большинства известных грибных белков, инактивирующих рибосом-опосредованный синтез, между RIP- и риботоксинами остаётся предметом дискуссий. Изначально ошибочно к RIP I типа был причислен один из первых известных белков с рибонуклеазной активностью среди базидиомицетов — эгеритин (Landi [et al.], 2017). Ранее с эгеритином связывали пищевые интоксикации после неумеренного потребления культивируемой в пищевых целях *S. aegerita*, в данный момент эту роль отводят рассмотренному выше эгеролизину (Jin [et al.], 2014). Активное состояние риботоксина требует присутствия двухвалентных катионов: *in vitro* оптимальный эффект подавления белкового синтеза (IC₅₀ = 0,15 нмоль/л) наблюдают в условиях насыщения раствора Zn²⁺ (Jin [et al.], 2014; Ruggiero [et al.], 2019). При крайне высокой активности в отношении насекомых он не активен против нематод и слаботоксичен в отношении млекопитающих. Введение грызунам лиофилизата эгеритина в течение недели приводит к развитию жирового гепатоза

и почечного повреждения. Тем не менее его острая в/ж токсичность невелика и составляет $LD_{50} = 8,8$ г/кг, в то время как количество эгеритина, экстрагируемого из свежих плодовых тел, едва достигает 12 мг/кг (Landi [et al.], 2017).

Большее, в сравнении с эгеритином, токсикологическое значение представляет ряд рибосом-инактивирующих токсинов болетовых грибов, которые, помимо нарушения работы рибосомального комплекса, вызывают множественную органную дисфункцию на фоне массивного тромбоза (Gachet [et al.], 1996; Matsuura [et al.], 2007). В 1986 г. после двух случаев интоксикаций в результате потребления в сыром виде Ксантоконииума, или Боровика родственного (*Xanthoconium affine* (Peck) Singer \equiv *Boletus affinis* Peck), были выявлены ядовитые свойства термолабильного протеина массой 22,0 кДа болаффинина – LD_{50} при в/б введении мышам составляет 61 мг/кг (Ennamany [et al.], 1995a). Следует отметить, что ранее неизвестный для наших территорий *X. affine* был обнаружен на о. Кунашир в 2016 г. Более устойчив к внешним воздействиям болесатин Руброболета сатанинского (*Rubroboletus satanas* (Lenz) Kuan Zhao et Zhu L. Yang \equiv *Boletus satanas* Lenz). В связи с этим смертельные интоксикации встречаются при его потреблении даже после термообработки (Ennamany [et al.], 1995b; Merlet [et al.], 2012). Из плодовых тел Болета ядовитого (*Boletus venenatus* Nagas) выделен дублирующий его N-концевую последовательность болевенин. Болевенин с массой 33,0 кДа обладает *per os* токсичностью для мышей $LD_{50/24\text{ ч}} = 10$ мг/кг (Matsuura [et al.], 2007).

В отличие от болаффинина, болесатин – мономерный токсин из 567 аминокислотных остатков массой 63,0 кДа – термостабилен при температурах до 70 °С и относительно устойчив к протеолизу в просвете кишки (Kretz [et al.], 1991a; 1991b). Гликопротеин проявляет двухфазную активность, ингибируя биосинтез белка у грызунов при в/б введении в дозах более 0,8 мг/кг, вместе с тем выступая в качестве активатора иммунного ответа и фактора пролиферации лимфоцитов при 0,05 мг/кг (Licastro [et al.], 1993). Для крыс суточная $LD_{50/24\text{ ч}}$ болесатина при в/в введении составляет 0,15–1,0 мг/кг в/б, в то время как пероральную токсичность для мышей характеризует $LD_{50/24\text{ ч}} = 3,3$ мг/кг (Kretz [et al.], 1991a; Gachet [et al.], 1996). Лектиновый домен токсина детально не охарактеризован, однако известно, что он опосредует образование внутрисосудистого тромбоза, а галактоза в концентрации 23 ммоль/л снижает уровень его способности к агглютинации на 50 % от исходного уровня (Ennamany [et al.], 1995b).

При в/ж поступлении ^{14}C -болесатин наполовину проникает в кровь в течение 2 ч. После фазы перераспределения его находят в эпителии кишки, почках, печени и в меньшей степени в тимусе,

селезёнке и лёгких. Так, в/ж введение крысам 1,65 мг/кг токсина приводит к ингибированию белкового анаболизма в почках на 26 % и в печени на 48 %. Тканевая концентрация подавления белкового синтеза токсина варьирует мало ($IC_{50} = 9$ мкг/мл). В течение 24 ч с момента начала интоксикации всосавшийся токсин на 80 % элиминирует через почки — скорость экскреции у грызунов составляет в среднем 0,67 мл/мин (Ennamany [et al.], 1995b).

При попадании среднесмертельных доз болесатина в желудок смерть животных наступает в промежуток между 16 и 24 ч от начала интоксикации (Kretz [et al.], 1991a). Гибель в большинстве случаев возникает в результате массивного тромбоза. Вместе с этим наблюдают умеренно выраженный гастроэнтерит, значимые дистрофические изменения в лёгких, печени и почках (Kretz [et al.], 1991b; Gachet [et al.], 1996). Болесатин *in vitro* безизбирательно по группам крови человека агглютинирует эритроциты в диапазоне концентраций от 20 до 40 нмоль/л и тромбоциты при 320 нмоль/л. Введение аспирина, гепарина и клопидогреля предотвращает внутрисосудистое свертывание у грызунов, но не оказывает защитного эффекта при отравлении токсином в среднесмертельных дозах (Ennamany [et al.], 1995a).

Показано, что болесатин также способен к гидролизу макроэргических нуклеозидтрифосфатов и ингибированию репликации ДНК в $IC_{50} = 20$ мкг/мл (Ennamany [et al.], 1995a; 1995b). В этой связи авторами сделан поспешный вывод, что цитотоксичность болесатина опосредована в большей степени гидролизом оснований вне рибосом, а не недостатком функциональных белков. Не преуменьшая значимости серии исследований, которые носят пионерский характер и были выполнены до начала активного обсуждения этих второстепенных по значимости механизмов в качестве отличительной черты RIP-токсинов от риботоксинов, следует отметить, что данное ошибочное заключение до сих пор широко цитируют как в любительских справочниках, так и в некоторых медицинских руководствах по лечению отравлений.

В настоящее время внерибосомальные рибонуклеазная и нуклеозидтрифосфатазная активности обнаружены для подавляющего большинства растительных RIP-токсинов (Wong [et al.], 2020). В то же время посредством изучения 52 различных RIP показано (Barbieri [et al.], 1997), что каждый из рассмотренных токсинов был способен катализировать *in vitro* разрушение связей аденина в составе ДНК. Известно, что внерибосомальные мишени характеризует случайная встречаемость последовательности GAGA и ещё более низкая вероятность возникновения специфической конфигурации, характерной для сарцин-рициновой петли SRL, которые необходимы для высокого уровня аффинитета к RIP-токсинам. Поэтому считают, что вне-

рибосомальные поли- и мононуклеотидные субстраты играют роль медленных и, как следствие, неосновных биологических мишеней для данного класса токсинов (Guidebook to protein..., 1997). Таким образом, несмотря на то что нарушаемые боцелатуиом структуры внерибосомальных нуклеотидов могут быть задеиствованы как в обмене макроэрггов, так и в развитии стохастических эффектов, рРНК по логике вещей сохраниет для данного рибосом-инактивирующего протеина статус предпочтительного субстрата, опосредующего его ривостепенные токсикогенные эффекты.

Активаторы иммунной системы

Несмотря на антигенные свойства высокомолекулярных белков, к специфическим активаторам иммунной системы и иммунотоксикантам относят только ксенобиотики, которые вызывают иммуносупрессию, усиление иммунитета или аутоиммунитета либо индуцируют аллергические реакции. Отдельные бактериальные токсины могут воздействовать непосредственно на Т-клетки и антигенпрезентирующие эффекторы. Например, пирогенные токсины-суперантигены PTSAg (pyrogenic toxin-superantigens) — стафилококковые энтеротоксин и токсин синдрома токсического шока TSST-1 (toxic shock syndrome toxin-1), пирогенные экзотоксины стрептококков — способны связывать главный комплекс гистосовместимости II типа и вариабельные β-субъединицы Т-клеточного рецептора. К следствиям Т-клеточного связывания с токсинами подобного рода относят пролиферацию лимфоцитов, а также массивное высвобождение ИЛ-1, -2 и -6, γ-интерферона и ФНО. Совместно эти цитокины приводят к возникновению симптомов, напоминающих системную воспалительную реакцию (Schmitt [et al.], 1999; Matsuyama [et al.], 2014).

Аналогичным образом действуют некоторые продуцируемые макромицетами лектины, для которых известна митогенная активность в отношении Т-хелперов 1 типа (табл. 2). Вместе с тем среди макромицетов известно около 30 иммуномодулирующих белков FIP (fungal immunomodulatory proteins). При разработке новых лекарственных средств учитывают, что иммуномодулирующим лектинам свойственны разные механизмы взаимодействия с иммунитетом (Xu [et al.], 2011).

Среди лектинов съедобных грибов наиболее выраженное иммуностимулирующее действие выявлено для лектина VVL в составе базидиом Вольвариеллы вольвовой (*V. volvacea*). Так, по эффектам индукции выброса ИЛ-2 и ФНО и клеточному приросту Т-хелперов 1 типа лектин VVL в девять раз превосходит эталонную активность конковалина А. Известно, что активация и пролиферация VVL опо-

средована Ca^{2+} -зависимым путём, о чем свидетельствует наблюдаемое увеличение внутриклеточного притока иона и ингибирование вызванных им эффектов посредством блокатора кальциневрина циклоспорина А (Sze [et al.], 2004). Аналогичные эффекты лектина ALL Флоккулярии жёлто-зеленоватой (*F. luteovirens*), которые в сравнении с VVL устойчивы к термическим, кислотно-основным изменениям и дегидратации в широком диапазоне, используют в качестве терапевтического средства (Hassan [et al.], 2015).

Таблица 2

**Митогенный потенциал некоторых лектинов макромицетов
в отношении лимфоцитов человека**

(адаптировано по: Xu [et al.], 2011; Hassan [et al.], 2015)

№	Лектин	IC ₅₀ , мкмоль/л	Продуцент
98	VVL	0,12	<i>Volvariella volvacea</i> (Bull.) Singer
99	HRL	0,15	<i>Hygrophorus russula</i> (Schaeff. ex Fr.) Kauffman
100	ALL	1	<i>Floccularia luteovirens</i> (Alb. & Schwein.) Pouzar ≡ <i>Agaricus luteovirens</i> Alb. & Schwein.
101	BEL	1	<i>Boletus edulis</i> Bull.
102	ACG	2	<i>Cyclocybe parasitica</i> (G. Stev.) Vizzini (≡ <i>Agrocybe parasitica</i> G. Stev.)
103	PCL	2	<i>Pleurotus citrinopileatus</i> Singer
104	SCL	4	<i>Schizophyllum commune</i> Fr.
105	GCL	1,5	<i>Ganoderma capense</i> (Lloyd) Teng
106	HEA	20	<i>Hericium erinaceus</i> (Bull.) Pers.
107	CML	26	<i>Cordyceps militaris</i> (L.) Fr.
108	XSL	31,2	<i>Boletus ferrugineus</i> (Schaeff.) Alessio = <i>Xerocomus spadiceus</i> (Schaeff. Ex Fr.) Quél.

Избирательная митогенная активность в отношении Т-лимфоцитов человека, которая приводит к формированию выраженного воспалительного ответа, выявлена для рассмотренного выше рибосом-инактивирующего болесатина. В диапазоне концентраций от 1 до 20 нг/мл (0,016–0,3 нмоль/л) токсин *R. satanas* вызывает избирательный прирост Т-лимфоцитов, по силе превышающий действие селективного митогена фитогемагглютинина РНА в концентрации 20 мкг/мл. Тем не менее при инкубации иммунокомпетентных кле-

ток в среде, содержащей 10 мкг/мл токсина, его митогенный потенциал падает, что связывают с эффектом инактивации белкового синтеза (Ennamany [et al.], 1998). В мононуклеарных клеточных культурах оптимальные митогенные дозы болесатина вызывают высвобождение ИЛ-1 α и ИЛ-1 β , ИЛ-2, концентрации цитокинов превышают показатели контроля к 72 ч наблюдений в среднем в 10 раз (Licastro [et al.], 1993). В рамках митогенного эффекта, помимо ИЛ-2, болесатин напрямую и опосредованно через высвобождение инозитолтрифосфата активирует протеинкиназу С РКС (protein kinase C). Введение токсина грызунам в желудок в дозах 100 и 200 мкг/кг приводит к приросту активности цитозольных киназ в 5,9 и 6,2 раза соответственно. На этом фоне у животных наблюдают гиперергическую реакцию с накоплением маркеров системного воспалительного ответа (Licastro [et al.], 1993; Ennamany [et al.], 1995a; 1995b). Повышению плазменных концентраций ИЛ-1 β у кроликов (Licastro [et al.], 1993) сопутствует перераспределительный шок, сопровождаемый нарушением доставки и утилизации кислорода тканями (Matsuyama [et al.], 2014).

В подтверждение перечисленным экспериментальным исследованиям описаны (Merlet [et al.], 2012) 7 нелетальных случаев иммунореактивного состояния после потребления Руброболета сатанинского (*R. satanas*). В течение 24 ч от начала интоксикации концентрация прокальцитонина в плазме крови поражённых составляла в среднем 25,4 нг/мл, достигая у одного пострадавшего 49 нг/мл. Прокальцитонин относят к чувствительным и широко применяемым маркерам клинической диагностики сепсиса, а его концентрации в плазме крови более 10 нг/мл, как правило, указывают на тяжёлое течение множественной органной дисфункции, сопровождаемой шоком. В связи с наблюдением 2011 г. гиперпрокальцитонинемический синдром (4F) выделяют в отдельную нозологическую форму среди мицетизмов как одну из редких причин повышения данного маркера при неинфекционной этиологии (White [et al.], 2019).

Известны лектины макромицетов, которые могут оказывать иммуносупрессивное действие. Так, лектин 42,0 кДа Шампиньона двуспорового (*A. bisporus*) подавляет активацию Т- и В-лимфоцитов, а TML-1 и TML-2 — лектины Рядовки монгольской (*Tricholoma mongolicum* S. Imai) снижают численность их популяции (Wang [et al.], 1995). Вместе с тем среди перфоринов описан зависимый от каспазы-1 эффект активации инфламмасом, которые через комплекс промежуточных путей индуцируют гибель макрофагов и нейтрофилов (Bonfini, Buchon, 2016).

Протеазы

Протеолитические ферменты, также известные как протеазы, протеиназы и пептидазы, присутствуют во всех организмах. В плодовых телах макромицетов они выполняют как эндогенные, так и экзогенные функции. Для макромицетов показана тесная связь между видом секретируемых ими протеиназ и трофическим типом этих грибов (Денисова, 2009). Считают, что наиболее совершенные протеолитические механизмы характерны для древоразрушающих макромицетов, из которых наибольшего внимания с точки зрения фармакологической биотехнологии были удостоены металло- и сериновые протеазы (Кудрявцева [и др.], 2008).

Как показывают многочисленные исследования, внеклеточные протеазы ксилотрофов и сапрофитов лигнотрофной группы направлены на разрушение древесины и представляют с эволюционной точки зрения довольно развитый ферментативный аппарат (Sabotić [et al.], 2015). Некоторые из них, например субтилизин- и трипсиноподобные протеазы, рассматривают как факторы патогенности грибов в отношении растений, то есть их присутствие может указывать на способность макромицета жить и размножаться на живой ткани растения-хозяина, постепенно разрушая её. Вместе с тем полагают, что протеазы макромицетов, подобно протеолитическим токсинам микроорганизмов, способны при попадании в клетки животных организмов специфически обеспечивать деградацию регуляторных белков, контролирующих ответ на тепловой шок, SOS-путь репарации ДНК и программируемой клеточной гибели (Кудрявцева [и др.], 2008), а также путём активации плазминогена опосредовать лизис кровяного сгустка (Денисова, 2009).

Внимание исследователей привлекает способность протеаз макромицетов к гидролизу плазминогена и фибрина млекопитающих. Подобная активность востребована в медицине в лечении тромботических осложнений. В ходе клинического решения этой задачи продолжительное время используют стрептокиназу — токсин гемолитического стрептококка — и аналогичные ей белки. Способность к биосинтезу макромицетами протеинов фибрино- и тромболитического действия впервые была показана на примере протеаз Фламмулины бархатистоножкой (*F. velutipes*) (Фалина [и др.], 1978).

Несмотря на наличие основополагающих работ, до конца двадцатого столетия подобная активность среди протеолитических ферментов макромицетов была практически не изученной. Группой отечественных исследователей путём оценки экстрактов мицелия и плодовых тел около 400 видов выявлен список грибов, продуцирующих протеазы с высокой избирательностью, способные к лизису

тромбов и фибринолизу (Денисова, 2009). Кроме этого, в решении актуальной проблемы ими были предложены лабораторные регламенты получения фибринолитических препаратов из глубинных культур и плодовых тел Навозников пушистого (*Coprinus lagopides* P. Karst) и домашнего (*C. domesticus* (Bolton) Gray). Предложенный способ позволяет экстрагировать из плодовых тел *C. lagopides* фибринолизин с выходом 3,0 мг/кг и удельной активностью 50–100 Ед/мг. На модели индуцированного тромбоза бедренной артерии крыс показано, что тромбо- и фибринолитический эффекты протеазы *H. пушистого* возникают при её введении в дозе 0,5 мг/кг, в то время как доза 2,5 мг/кг позволяет в течение суток восстанавливать нарушенный кровоток сосудов конечности на 93 % от исходного уровня (Шамцян [и др.], 2011).

На моделях *in vitro* рассматривают терапевтический потенциал протеолитических ферментов Хлорофиллюма свинцового (*Chlorophyllum molybdites* (G. Mey.) Masee = *Lepiota morgani* Peck) (Денисова, 2009). Гриб известен своими токсичными свойствами, которые связывают с молибдофиллизином — Zn^{2+} -зависимой протеазой массой 23,0 кДа. Интоксикации *C. molybdites*, как правило, ассоциированы с желудочно-кишечными расстройствами, нарушениями свёртывающей системы крови и системной вазоплегией (Eilers, Nelson, 1974).

Молибдофиллизин при pH = 7,0 сохраняет активность при температурах до 60 °С, теряя её при 100 °С в течение 20 мин. ЛД₅₀ молибдофиллизина для собак при в/в введении варьирует в диапазоне от 78 до 84 мг/кг (Eilers, Nelson, 1974). Как и в клинических наблюдениях, так и в условиях экспериментального исследования введённый в/в до и после норадреналина он оказывает выраженный гипотензивный эффект (Yamada [et al.], 2012). Это можно расценивать исключительно как проявление α_1 -обратного агонизма (Yamada [et al.], 2012) и отвергать возможность реализации других механизмов влияния молибдофиллизина на системное сосудистое сопротивление. Но подобные выводы дискуссионны в связи с неокончательно охарактеризованной активностью фермента.

Глава 5

БЕЗАЗОТИСТЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Безазотистые токсины макромицетов относят к ароматическим углеводородам и терпеновым структурам (Ховпачев [и др.], 2022).

Среди ароматических соединений токсикологически значимые молекулы встречаются среди терфенилов. Терфенилы — это углеводороды, структурно содержащие бис-фенилзамещённый ароматический цикл либо циклохинон (терфенилхиноны). В природе *o*-терфенилы неизвестны, *m*-производные встречаются в ограниченном количестве, а *n*-терфенильные соединения в настоящий момент выявлены только среди лишайников и грибов. В этой связи *n*-терфенилы уникальны в своём роде (Li [et al.], 2017).

Терпеновые соединения, или терпены, составляют обширную и разнообразную группу ненасыщенных углеводородов — производных изопрена (2-метилбутадиен-1,3). Их совместно со стероидами относят к неомыляемым липидам. Структурно терпены делят на димеры (монотерпены), тримеры (сесквитерпены) или полимеры (политерпены) изопрена и их кислородные производные — терпеноиды: спирты, альдегиды и кетоны. Монотерпены из макромицетов, в отличие от растений, не выделены. Грибы продуцируют токсичные метаболиты с изопреновыми включениями, которые иногда рассматривают отдельно от терпенов. Так, производные лизергиновой кислоты содержат присоединенные к индолу триптамина изопреновые звенья, а меротерпеноиды — сесквитерпеноидный фрагмент совместно с поликетидом (Abraham, 2011).

Считают, что макромицеты способны вырабатывать некоторые соединения подобной структуры в ходе реализации антифидантной защиты, запускаемой после механического повреждения. Формально такой подход в виде экстренной продукции вторичных метаболитов, которые не участвуют в процессах ауторепарации, соответствует процессу токсинообразования. По такому принципу базидиомы накапливают сесквитерпены группы лактарана: бленнины А и D Рыжика соснового (*Lactarius deliciosus* (L.) Gray), лактарорурфин и фурандиол Груздя горького (*L. rufus* (Scop.) Fr.) (Chen, Liu, 2017).

Идентифицировано более 200 цитотоксичных терпенов макромицетов, ядовитые свойства которых значимы для человека в различной степени. Цитотоксичность одних служит препятствием дальнейших разработок в качестве антибактериальных и антифунгицидных средств. Примерами могут служить кринипеллины Кринипеллиса шероховато-

го (*Crinipellis scabella* (Alb. et Schwein.) Murrill = *Crinipellis stipitaria* (Fr.) Pat.), гемимицины Гемимицины кукушечной (*Hemimycena cucullata* (Pers.) Singer), стриадины Бокальчика полосатого (*Cyathus striatus* (Huds.) Willd.). Так, токсичность последних при в/б введении мышам варьирует от 60 до 110 мг/кг. К основным ограничениям применения других соединений данного класса в рамках химиотерапии относят индуцируемые ими специальные формы токсического процесса. Примером могут служить цитотоксиканты, показавшие проонкогенные свойства в тесте Эймса, такие как маразминовая кислота (ЛД₅₀ = 15–30 мг/кг, мыши в/б) Беоспоры мышехвостой (*Baeospora myosura* (Fr.) Singer) и мерлидиалы Флебии дрожащей (*Phlebia tremellosa* (Schrad.) Nakasone ex Burds.) (Sterner, Anke, 1995).

Значимые для токсикологов терпены грибов представлены в группах олигоизопреноидов, сескви- и тритерпенов, а также трихотенов.

Терфенилы

Терфенилы макромицетов представляют обширный класс пигментов: лейкомелон представителей рода *Inonotus* P. Karst., гиропцианин Гиропоруса синеющего (*Gyroporus cyanescens* (Bull.) Quél.), флебиаруброн Пунктулярии щетинисто-зональной (*Punctularia strigosozonata* (Schwein.) P. H. B. Talbot) и т. д. (Zhou, Liu, 2010), аурантрихолон Рядовки золотисто-оранжевой (*Tricholoma aurantium* (Schaeff.) Ricken) и т. д. В целом, рассматриваемые соединения малоядовиты для млекопитающих: наименьшую среди них ЛД₅₀ определили для терферола (109) — 160 мг/кг, мыши в/б (The Merck index ..., 2006). Токсикологическим значением среди терфенилов макромицетов обладают полипоровая (110), вульпиновая (111) и усталиновая (112) кислоты (рис. 14).

С отравлениями полипоровой кислотой (4С), содержащейся в базидиомах Гапалопилуса красноватого (*Hapalopilus rutilans* (Pers.) Murrill), связывают всего 7 случаев интоксикации в Германии и Франции, произошедшие в период с 1986 по 2013 г. (Villa [et al.], 2013). Плодовые тела *H. rutilans* отличает необычайно высокое содержание данного соединения — до 40 % от сухой массы (Baier [et al.], 1990). Пигмент часто встречаются и в других афиллофороидных грибах, а также лишайниках, но в гораздо меньших количествах (Gill, 2003; Li [et al.], 2017).

Все известные интоксикации *H. rutilans* вызваны его ошибочной идентификацией в качестве сходной с ним и потребляемой в пищу в этих краях Фистулины печеночной (*Fistulina hepatica* (Schaeff.) With.) (Villa [et al.], 2013). Интоксикации свойственно выделение

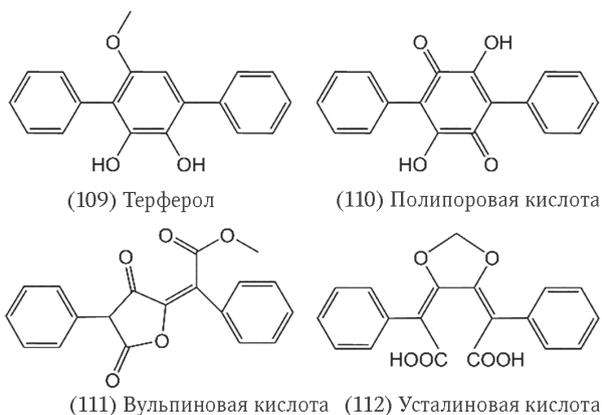


Рис. 14. Химическая структура ядовитых терфенилов и терфенилоподобных соединений макромицетов (адаптировано по: Sano [et al.], 2002; Schüffler, 2018)

фиолетовой мочи в течение нескольких дней, что неудивительно, поскольку в зависимости от pH полипоровая кислота приобретает оттенки от красного до темно-коричневого цвета. Латентный период до проявления гастроинтестинального синдрома составляет около 12 ч. Далее к концу 1–2-х суток возникают диплопия, разнонаправленный нистагм, оглушение и зрительные галлюцинации. Неврологические нарушения проходят к 4-м суткам (White [et al.], 2019). Неспецифические изменения регуляции витальных функций, признаки отёка мозга и диффузная лабильность волновой активности на спонтанной электроэнцефалограмме приходят к референсным показателям нормы только на 7–10-е сутки (Kraft [et al.], 1998). Лабораторно интоксикациям свойственны проявления лёгкого и умеренного цитолитического синдрома, метаболического ацидоза, гипокали- и гипокальциемии и почечного повреждения: повышение концентрации мочевины и креатинина в крови, альбуминурия (Bauer [et al.], 1990; Villa [et al.], 2013).

Подобные изменения выявляют при в/в, в/б и в/ж интоксикациях грызунов. Токсичность *per os* полипоровой кислоты для мышей относительно невысока — $LD_{50} = 800$ мг/кг. При этом нейродепрессивные эффекты возникают уже при её введении в дозах более 100 мг/кг и приводят к снижению мышечной силы, локомоторной активности, нарушениям темнового рефлекса и координации движений (Kraft [et al.], 1998).

По механизму действия полипоровую кислоту относят к ингибиторам Src-тирозин-протеинкиназы (КФ 2.7.10.2), дигидрооротатдегидрогеназы (КФ 1.3.5.2). В отношении дигидрооротатдегидрогеназы её IC_{50} составляет 0,5 ммоль/л (Burton, Cain, 1959; Kraft [et al.], 1998). Помимо этого, известно, что она проявляет свойства агентов, разобщающих окислительное фосфорилирование. Соединение обладает способностью переносить H^+ через мембраны крист митохондрий, минуя протонные каналы. Деграция протонного градиента в этом случае ведёт к увеличению скорости окисления, однако фосфорилирования АДФ не происходит. Вследствие разобщения этих процессов возникает энергодефицит (Abo-Khatwa [et al.], 1996; Chen, Liu, 2017).

Ранее способность полипоровой кислоты влиять на обмен пуриновых оснований посредством ингибирования перечисленных ферментов рассматривали как цитостатическую в рамках онкотерапии лейкемии (Burton, Cain, 1959). Однако в отличие от аналогичного по основному механизму цитостатика — бреквинара, полипоровая кислота в дозе 100 мг/сут не оказывает у грызунов противовоспалительного действия на модели оксазолон-индуцированного отёка. Наряду с отсутствием избирательности в отношении опухолевых клеток это послужило основанием для прекращения дальнейших исследований, посвящённых внедрению этого соединения в клиническую практику (Jafee [et al.], 1993).

Полипоровая кислота приводит нервные клетки к гибели вследствие апоптоза. Показано, что в ходе 2-х суток инкубации с линиями глии, нейронов и феохромоцитомы РС12 она вызывает утрату их способности к адгезии и расщепление ДНК-активированными эндонуклеазами (Jafee [et al.], 1993). Тем не менее считают, что механизм нейротоксичности полипорового терфенилхинона, опосредующий неврологические и психические изменения в ходе интоксикации, носит функциональный характер и изучен слабо (Villa [et al.], 2013).

Такой терфенил, как вальпиновая кислота, выявляют в плодовых телах Пульвероболета Равенеля (*Pulveroboletus ravenelii* (Berk. ex M. A. Curtis) Murrill), встречаемого в странах Северной Америки (Stephenson, Rundel, 1979; Duncan [et al.], 2003). Вальпиновую кислоту ($LD_{50} = 178$ мг/кг, мыши в/б) также относят к группе лишайниковых кислот, поскольку её накапливают лишайники родов *Letharia* и *Vulpicida*. Издавна пастухи использовали их ядовитые свойства для истребления нападающих на стада хищников, закладывая лишайники в тушки животных, используемых в качестве приманки. К сходным по структуре, но менее токсичным соединениям относят хризопетраговую, лепрариновую и ризокарповую кислоты. По всей видимости, они выполняют функцию пропеллентов, подавляющих

рост конкурентов лишайников за субстрат (Abo-Khatwa [et al.], 1996; Li [et al.], 2017).

Ядовитые производные пигмента флебиаруброна — усталиновую кислоту и её метаболиты — относят к основным токсинам Рядовки опалённой (*Tricholoma ustale* (Fr.) P. Kumm.) (Sano [et al.], 2002; Sawayama [et al.], 2006). Свежие базидиомы *T. ustale* в среднем содержат 4 мкг/г усталиновой кислоты и при попадании в желудок приводят к выраженному желудочно-кишечному синдрому со спазмами, рвотой и диареей (5 группа). Это один из трёх видов грибов, наиболее часто вызывающих мицетизмы в Японии. Так, в период с 1989 по 2010 г. было зарегистрировано в общей сложности 347 пострадавших (Beuhler, 2016; Yoshioka [et al.], 2020). В условиях резорбтивного действия токсина *T. ustale* способны оказывать нейро- и кардиотоксические эффекты. Основные механизмы токсичности усталиновой кислоты опосредованы ингибированием Na^+/K^+ -АТФазы. Концентрации, наполювину ингибирующие работу белкового переносчика в нейронах и энтероцитах свиньи, составляют 5,2 и 0,77 ммоль/л соответственно (Sano [et al.], 2002).

Латентный период между приемом в пищу *T. ustale* и возникновением резиноидного синдрома составляет от 30 мин до 3 ч. При тяжёлых интоксикациях возникают неврологические нарушения (Yoshioka [et al.], 2020). Аналогично, при в/б введении яда грызунам в ЛД₅₀ в дополнение к абдоминальному синдрому возникают тремор и судороги. Смерть животных происходит в результате остановки дыхательных движений на высоте судорог (Sano [et al.], 2002).

Несмотря на то что цитотоксические свойства терфенилов начали изучать уже в середине прошлого века, на настоящий момент отношения структура — активность данной группы соединений весьма расплывчаты (Li [et al.], 2017). Тем не менее за последние 20 лет были проанализированы механизмы действия некоторых из них. Как и полипоровая кислота, атроментин Свинушки толстой (*Tapinella atrotomentosa* (Batsch) Šutara = *Paxillus atrotomentosus* (Batsch) Fr.) индуцирует процессинг каспазы-3 в клетках лейкемии человека (Kim, Lee, 2009). Телефоровую кислоту, пигмент Омфалота подиллюдового (*Omphalotus subilludens* (Murrill) H. E. Bigelow) и Полиозеллуса сложного (*Polyozellus multiplex* (Underw.) Murrill), со свойствами ингибитора пролилוליгопептидазы (КФ 3.4.21.26) нейронов человека позиционируют в качестве терапевтического средства при болезни Альцгеймера (Ju-Yeon [et al.], 1999). Встречаемый среди афиллофороидных грибов терферол ингибирует циклическую аденозин-3,5-монофосфатфосфодиэстеразу (КФ 3.1.4.53) (Li [et al.], 2017).

Пироны

В отечественных рекомендациях по лечению интоксикаций макромицетами (Мусселиус, Рык, 2002; Клинические рекомендации..., 2012) упомянут стерил-пироновый психодислептический синдром со зрительными галлюцинациями. В качестве ассоциированных с ним макромицетов приводят Гимнопилус Юноны (*G. junonius*), Строфарию сине-зелёную (*Stropharia aeruginosa* (Curtis) Quél.), Псилоцибе увенчанную (*P. coronilla*), Чешуйчатку чешуйчатую (*Pholiota squarrosa* (Vahl) P. Kumm.) (Hatfield, Valdes, 1978).

Данное состояние в руководствах ассоциируют с мекеновой кислотой (113) – соединением класса пиронов (рис. 15). Этимология названия синдрома также подразумевает участие в токсическом процессе стирилазамещённых пиронов, или стирилпиронов (англ. styrylpyrones).

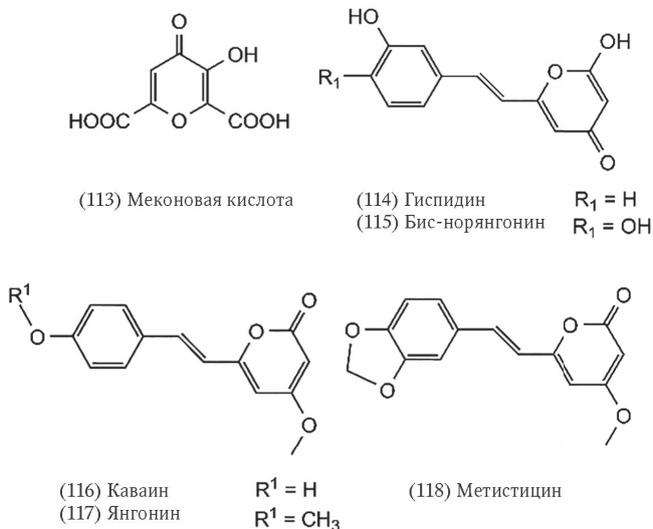


Рис. 15. Химическая структура пиронов макромицетов (113–115) и строение психоактивных каво-лактонов кустарника *Piper methysticum* (116–118) (адаптировано по: Lee, Yun, 2011)

Мекеновая кислота в качестве меконата морфия выделена Ф. Сертунером из Мака снотворного (*Papaver somniferum* L., 1753). С начала прошлого века кислоту используют в качестве аналитического маркера на присутствие алкалоидов опия в биологических жидкостях: с

хлорным железом она даёт глубоко-красное окрашивание. Начиная с этого периода, соединению приписывают слабое наркотическое действие, что в настоящее время признают ошибочным суждением (Fairbairn, Steele, 1981). Считается, что роль меконовой кислоты, наряду с фумаровой, янтарной и другими первичными метаболитами, может состоять в образовании растворимых солей с алкалоидами. По-видимому, вследствие этого её находят в различных биологических источниках, в том числе съедобных грибах (Schüffler, 2018). В то же время меконовую кислоту активно используют в косметологической промышленности как ингибитор тирозиназы, способствующий осветлению кожи (Kletskov [et al.], 2018).

Гиспидин, бис-норянгонин и ещё 44 стирилпирона со структурами иноскавина, интерофунгина, феллигридина и даваллиалактона к настоящему времени выявлены среди широкого списка дериоразрушающих грибов, которые не обладают галлюциногенными свойствами. Вместе с тем среди индивидуальных соединений пиранов грибного происхождения описаны только антиоксидантная, гипогликемическая и цитотоксическая активности (Zhou, Liu, 2010; Lee, Yun, 2011).

Брейди с соавт. показал наличие стирилпиранов гиспидина (114) и бис-норянгонина (115) в плодовых телах *G. великолепного* (*G. spectabilis*) (Hatfield, Brady, 1969) и Чешуйчатке чешуйчатожирной (*Pholiota squarrosodiposa* J. E. Lange) (Brady, Benedict, 1972). Двигаясь в русле общего развития идей о соединениях пиранового ряда растительного происхождения, авторами высказано предположение, что выявленные стирилпираны также обладают и галлюциногенными свойствами. Ссылаясь на эти исследования, в ряде работ данные соединения отождествляют с психоактивными стирилпиранами Перца опьяняющего (*Piper methysticum* F. Forst, 1786) (Медицинская токсикология..., 2012). Последние также известны как кава-лактоны: название кустарника *P. methysticum* «kava» с полинезийского — горькое растение.

Кава-лактоны перца действительно обладают психотропными свойствами. Опьяняющие эффекты корня растения связывают с 18 соединениями, из которых до 96 % экстрагируемой безазотистой массы составляют каваин (116), янгонин (117), метистицин (118) и три их производные (White, 2018). В отличие от известных стирилпиранов грибов, все психогенные кава-лактоны *P. methysticum* содержат метокси-группу в 4-м положении гетероцикла, которая представляет их общую черту (Lee, Yun, 2011). Таким образом, отсутствие галлюциногенных свойств среди известных пиранов макромицетов можно объяснить тем, что структурно они не идентичны кава-лактонам *P. methysticum*.

Тем не менее стирилпироны грибов и растительные кава-лактоны имеют и много общего в строении. Логичен вопрос: есть ли сходство в проявлениях описанного мицетизма и токсического действия кавы, опосредованное общими чертами структур их биоактивных соединений? С этой позиции необходимо более детальное рассмотрение известных механизмов действия и наблюдаемых эффектов кава-лактонов.

Потребление напитка на основе порошка корня *P. methysticum* вызывает обратимую анестезию рта и кожи, эйфорию, седативный эффект, миорелаксацию, атаксию и ступорозный сон. Вместе с тем в отчётах о токсическом действии растительных кава-лактонов на зрительных галлюцинациях, которые приводят в качестве основного дифференциально-диагностического критерия рассматриваемого мицетизма, внимание не акцентируют либо не упоминают (White, 2018). Таким образом, описание грибного стерил-пиронового синдрома мало соответствует состоянию, наблюдаемому в ходе токсического действия *P. methysticum*.

По мнению А. Шульгина (Shulgin, 1973), существует некоторая неопределённость и противоречивость в отношении ниши кава-лактонов среди психотомиметиков, которая до сих пор не разрешена. Так, в исследованиях *in vitro* и *in vivo* выявлен довольно широкий спектр их центральных эффектов: усиление связывания лиганда с ГАМК_A-рецептором, ингибирование потенциал-зависимых Na⁺- и Ca²⁺-каналов, снижение обратного захвата дофамина и норадреналина и усиление ацетилхолиновой нейротрансмиссии, возможно, из-за ингибирования ацетилхолинэстеразы (Sarris [et al.], 2011). По всей видимости, они могут модулировать серотониновую и каннабиноидную рецепторные системы. Важно отметить, что антагонист бензодиазепинового сайта ГАМК-рецепторов флумазенил не ингибирует эффекты растительных кава-лактонов, что исключает их работу через этот сайт. Аналогичным образом μ -антагонист налоксон не влияет на биологическое действие кава-лактонов, предполагая, что опиоидные рецепторы не участвуют в реализации их эффектов (Sarris [et al.], 2011; White, 2018). Помимо этого, кава-лактоны оказывают выраженный депрессивный эффект в отношении активности цитохрома P₄₅₀ и слабое ингибирование моноаминоксидазы В (Anke, Razman, 2004).

В ходе клинических испытаний кава-лактонов в качестве препаратов анксиолитического действия показано, что они обладают высоким риском фармакологического взаимодействия (White, 2018). Однако клинические исследования претерпели неудачу именно по причине того, что кава-лактоны *P. methysticum* обладают гепатотоксичностью (Sarris [et al.], 2011). Цитотоксические эффекты выявляют у гиспидина и бис-норянгонина (Li [et al.], 2017).

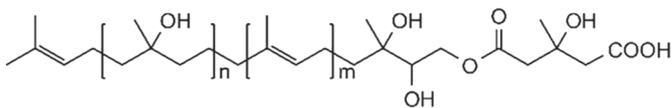
Таким образом, к общим чертам пиронов растительного и грибного происхождения относят только их цитотоксичность. Наряду с этим в настоящее время отсутствуют данные, подтверждающие психоактивные свойства как меконовой кислоты, так и стирилпионов макромицетов. В рецензируемых зарубежных изданиях стерил-пионовый синдром среди мицетизмов не упоминают, а его клинические наблюдения отсутствуют. Суммируя различные аргументы, выделение среди интоксикаций психоактивными грибами данной нозологии в отечественных источниках дискутабельно и присутствует на уровне необоснованных допущений.

Олигоизопреноиды

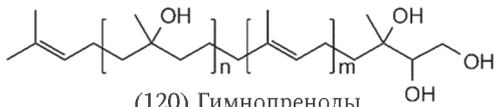
В рассмотренном выше *G. Junony* (*G. junonius*), который вызывает зрительные галлюцинации, наличие псилоцибина было подтверждено только в базидиомах, собранных в Европе и Северной Америке (Hatfield, Valdes, 1978). Вместе с тем в азиатских популяциях макромицетов (*G. junonius* широко известен в Японии как «ohwaraitake» — гриб большого смеха) триптамины не выявляют (Lee [et al.], 2020).

Установлено, что базидиомы *G. junonius* содержат в качестве минорных компонентов 3 вида олигоизопреноидов: гимнопилины (119), гимнопренолы (120) и гимнопилены (121). Структурно перечисленные соединения можно охарактеризовать как ациклические полиоксигенированные непредельные жирные кислоты и спирты, содержащие от 9 до 12 изопреновых звеньев (рис. 16). Хотя известные механизмы действия олигоизопреноидов на нервную систему млекопитающих не могут полностью объяснить возникновение неконтролируемого смеха, галлюциногенное действие азиатских популяций ассоциируют именно с ними (Findlay, He, 1991; Kim [et al.], 2012).

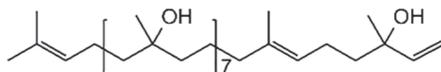
Ранее с этими соединениями связывали горький вкус представителей рода *Gymnopilus*. В дальнейшем показано, что гимнопилины способны преодолевать ГЭБ и проявлять цитотоксические свойства в отношении нервных клеток. При оценке посттетанического ответа выявлена их способность к деполяризации двигательных нейронов переднего рога спинного мозга (Tanaka [et al.], 1993). Выявлено, что гимнопилины в $IC_{50} = 30$ мкмоль/л активируют везикулярный транспорт Ca^{2+} через систему G_q -фосфолипаза C. В мотонейронах первого порядка, мантийных глиоцитах и леммоцитах спинального ганглия крыс этот механизм приводит к повышению концентрации иона Ca^{2+} в цитоплазме (Miyazaki [et al.], 2012). В данном исследовании также отмечено, что олигоизопреноиды активируют цАМФ-зависимый каскад. На клетках феохромоцитомы РС12 показано, что помимо мобилизации внутриклеточного пула Ca^{2+} гимнопилины ингибируют



(119) Гимнопилины: G1: m=1, n=7, 8, 9
G2: m=2, n=5, 6, 7
G3: m=3, n=5, 6



(120) Гимнопренолы



(121) Гимнопилены

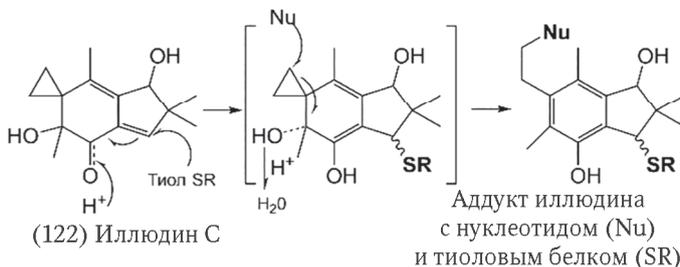


Рис. 16. Химическая структура олигоизопреноидов (119–121) и механизм образования иллиудинами белково-нуклеиновых аддуктов на примере процесса алкилирования иллиудина С (122) (адаптировано по: Yin [et al.], 2019)

работу никотинчувствительных ацетилхолиновых рецепторов в ответ на введение полных агонистов ($IC_{50} = 15$ мкмоль/л). При этом в зависимости от структуры активность соединений с $m = 2$ возрастает в следующем порядке: $n = 7 < n = 6 < n = 5$ (Кауано [et al.], 2014).

Помимо центрального действия, олигоизопреноиды обладают выраженными гемодинамическими эффектами – на изолированных препаратах аорты крыс сумма гимнопиллинов в концентрациях более 0,1 мг/кг оказывает вазодилатирующее действие. На организменном уровне (анестезированные крысы) они проявляют положительный инотропный и отрицательный хронотропный эффекты. Кроме этого, их в/в введение в дозах 5 и 50 мг/кг повышает среднее артериальное

давление в 1,4 и 1,7 раз соответственно. С учетом кинетики и содержания токсина в *G. junonius* — 5 мг/г сухой массы полагают, что его уровни в плазме будут достигать гипертензивных концентраций при потреблении 30 г высушенных плодовых тел человеком массой 60 кг (Nishio [et al.], 2012).

Таким образом, к настоящему времени показано, что гимнопилины и родственные им соединения обладают центральным Н-холинолитическим действием и гипертензивным эффектом. Тем не менее выясненных механизмов недостаточно для полноценного суждения о психодислептическом процессе, который ассоциирован с псилоцибин-негативными популяциями *Gymnopilus*. Поэтому их дальнейшее изучение пока сохраняет проблему открытой (Miyazaki [et al.], 2012).

Сесквитерпеноиды

В странах Океании, Юго-Восточной Азии и Северной Америки к значимым в токсикологическом отношении относят несколько видов рода *Omphalotus*: Омфалот иллюдовый (*Omphalotus illudens* (Schwein.) Bresinsky et Besl), *O. гуепиниобразный* (*O. guerpiniiformis* (Berk.) Neda) и *O. японский* (*O. japonicus* (Kawam.) Kirchn. et O. K. Mill.) (French, Garrettson, 1988; Aoki [et al.], 2020; Dai [et al.], 2020). Интересно отметить, что перечисленные виды обладают люменесцентными свойствами, поэтому в англоязычных изданиях в качестве их обиходного названия используют оборот «jack-o-lantern mushroom» — блуждающий огонек. Резиноидный синдром (5 группа) вследствие интоксикации данными видами ассоциирован с производными иллюдиновой кислоты: иллюдинами, иллюданами, протоиллюданами и иллюдаланами (Yokoуama, Gonmori, 2009; Veuhler, 2016). По всей видимости, обитающий в наших причерноморских краях *O. масличный* (*O. olearius*) также содержит токсины подобного рода.

Несмотря на относительно доброкачественное течение описанных интоксикаций, сесквитерпены *Omphalotus* иллюдинового типа проявляют выраженную цитотоксичность в условиях резорбции. ЛД₅₀ для крыс наиболее ядовитого среди них иллюдина С (122) составляет 15,6 мг/кг при в/в и 30 мг/кг при в/б введении (см. рис. 16). Цитотоксичность производных иллюдовой кислоты опосредована их алкилирующими свойствами при взаимодействии с ДНК и белками. Так, иллюдины М, S и С проявляют апоптотическую активность в отношении клеток рака легкого А549 — IC₅₀ = 0,22; 0,069; 0,36 мкмоль/л соответственно (McMorris [et al.], 2003).

Механизмы резорбтивного действия иллюдинов изучены достаточно подробно в связи с тем, что в течение достаточно продол-

жительного времени их исследовали в рамках химиотерапевтических средств. Так, при помощи модификации иллюдина S получен препарат ирофульвен. В ходе клинических испытаний ирофульвен в отношении злокачественных новообразований яичников и немелкоклеточного рака легких признан более эффективным в сравнении с такими известными соединениями, как митомицин, цисплатин и паклитаксел (McMorris [et al.], 1990).

Иллюдины в организме млекопитающих подвержены реакции токсификации в ходе окисления простагландинредуктазой PTGR₁ (КФ 1.3.1.48) и НАДФ-зависимой алкенальной оксидоредуктазой (КФ 1.3.1.74). Образуемый активный метаболит легко реагирует в бесклеточных системах при физиологическом диапазоне pH с аденином и гуанином ДНК, тиоловыми нуклеофилами, такими как серосодержащие пептиды и амины. Среди особенностей иллюдинов следует обратить внимание на наличие двух различных по реакционным предпочтениям участков. Наличие этих центров может приводить к связыванию одной молекулой токсина нуклеотида и белка в непосредственной близости (Le [et al.], 2019). При этом внутримолекулярная перегруппировка электронов способствует образованию двойных нуклеин-белковых аддуктов, которые отличает большая стабильность в сравнении с соединениями токсина с одной из молекул.

В процессе алкилирования серосодержащих молекул высока вероятность ингибирования тиолсодержащих ферментов. Считают, что алкогольдегидрогеназа, глутатионредуктаза и рибонуклеозидтрифосфатредуктаза наиболее чувствительны к иллюдинам (Le [et al.], 2019). Заслуживает внимания нарушение токсинами работы алкогольдегидрогеназы I типа, которое ведет к снижению синтеза оксида азота (II). Так, иллюдин С ингибирует в активированных бактериальным липополисахаридом макрофагах продукцию монооксида азота со значением $EC_{50} = 31,4$ мкмоль/л, что отчасти объясняет его противоспалительные эффекты (Chen, Liu, 2017).

Образуя карбонильные аддукты с сульфидными группами цистеина и глутатиона, иллюдины также выступают в качестве прооксидантов. Перечисленные биологически активные молекулы, наряду с ингибируемыми ферментными системами, играют ключевую роль в поддержании антиоксидантного и кислотно-основного равновесия в тканях (McMorris [et al.], 1990). Для некоторых разветвленных иллюдинов и иллюданов этот процесс можно рассматривать как токсификацию с образованием α - или β -ненасыщенного кетона. Последний обладает высокой реакционной способностью и ведёт к вторичному повреждению (Yin [et al.], 2019).

За последние 10 лет список сесквитерпенов на основе иллюдиновой кислоты был расширен за пределы рода *Omphalotus* в рамках

концепции «drug discovery». Они выявлены среди макромицетов рода *Coprinopsis*: иллюдины I, I₂ и J₂ — из культур Навозника епископального (*Coprinopsis episcopalis* (P. D. Orton) Redhead, Vilgalys et Moncalvo), копринастатин и иллюдан-иллюдановые димеры бовистолы — из плодовых тел Н. Строссмайера (*C. strossmayeri* (Schulzer) Redhead, Vilgalys et Moncalvo), дигидрогранулоинден — из культур Н. пепельного (*C. cinerea* (Schaeff.) Redhead, Vilgalys et Moncalvo) (Aoki [et al.], 2020; Dai [et al.], 2020). Терпены иллюданового типа — эхинолактоны выделяют из культуральной жидкости афиллофороидного гриба Эхинодентиеллума японского (*Echinodontiellum japonicum* (Imazeki) S. H. He et Nakasone) (Chen, Liu, 2017). По всей видимости, токсикологическое значение перечисленных видов ограничено отсутствием у них пищевой ценности и своеобразным габитусом.

Тритерпены

Тритерпены и их производные состоят из шести изопреновых единиц и представлены моно-, ди-, три-, тетра- и пентациклическими углеводородами. К настоящему времени из макромицетов выделены соединения со скелетами ланостана, эргостана, кукурбитана и сапонацеолида. Ядовитые полициклические тритерпены со скелетом ланостана встречаются среди макромицетов рода *Hypholoma* и *Hebeloma*, а сапонацеолида — среди представителей рода *Tricholoma* (рис. 17).

Отравления Опёнком серно-желтым (*H. fasciculare*) и Ложноопёнком кирпично-красным (*H. lateritium* (Schaeff.) P. Kumm.) приводят к обезвоживанию вследствие интенсивного гастроинтестинального синдрома. Помимо этого, их токсическое действие манифестирует парезами мышц и нарушениями зрения (Shi [et al.], 2011; Chuluunbaatar [et al.], 2019). Полагают, что токсины перечисленных видов могут быть одной из значимых причин гибели пациентов, которым был поставлен диагноз резиноидного синдрома (5 группа) (Yokoyama, Gonmori, 2009; Veuhler, 2016). В этой связи *H. fasciculare* и *H. lateritium* относят к смертельно ядовитым видам (Бадалян, 1998).

Токсичность сухого остатка водно-метанольного экстракта *H. fasciculare* характеризует ЛД₅₀ = 500 мг/кг, мыши в/б (Suzuki [et al.], 1983), по другим оценкам этот показатель составляет 243,3 мг/кг, а ЛД₉₉ = 250 мг/кг, мыши в/б (Бадалян, 1998). При этом наблюдают дозозависимые гастроинтестинальные, гемолитические и нейротоксические эффекты с различными латентными периодами. В пределах базидиом токсическими свойствами обладают ланостановые тритерпены фасцикулолы, сесквитерпен со скелетом кариофиллана нематолон, порообразующий протеин фасцикуларелизин (35,5 кДа). Производные фасцикулола и кариофиллана также обнаруживают в

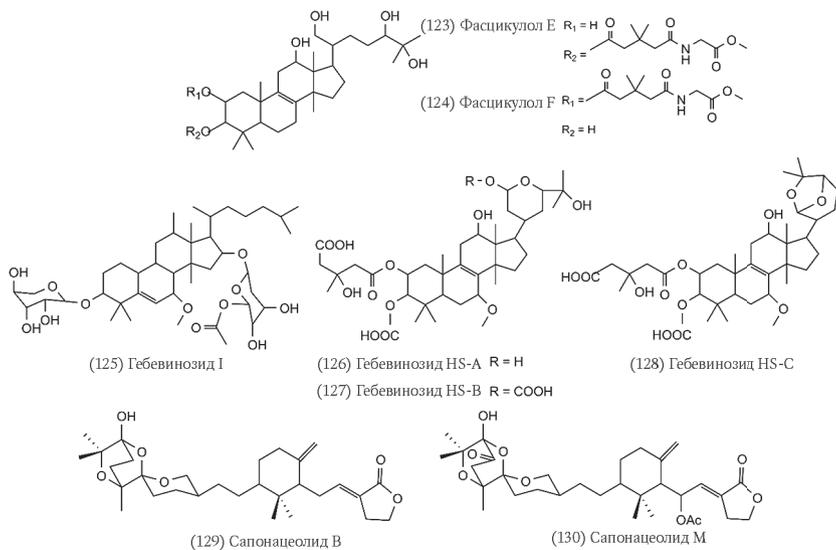


Рис. 17. Химическая структура ядовитых тритерпенов со скелетами ланостана (123–128) и сапонацеолида (129, 130) (адаптировано по: Fujimoto [et al.], 1992; Yin [et al.], 2014)

составе базидиом *H. lateritium* (Chuluunbaatar [et al.], 2019). В связи с тем что фасцикуларелизин (ЛД₅₀ = 0,5 мг/кг, крысы в/в) подвержен в желудке протеолизу и термолабилен, а полуретальная доза нематолона значительно превышает 225 мг/кг (мыши в/б), ядовитые свойства перечисленных видов связывают исключительно с фасцикулолами (Sterner, Anke, 1995).

С момента первой идентификации в макромицетах тритерпенов со структурой фасцикулолов (Ikeda [et al.], 1977) их список был значительно расширен. В настоящем среди *Hypholoma* известны фасцикулолы А–М, фасцикуловые кислоты А–С, фасцикулароны А, В (Abraham, 2011; Yin [et al.], 2019). Вместе с тем список ядовитых фасцикулолов сохранен в прежнем виде. Он ограничен изомерами Е (123) с ЛД₅₀ = 168 мг/кг и F (124) с ЛД₅₀ = 30–50 мг/кг, мыши в/б (Suzuki [et al.], 1983), а также минорными изоформами Н и I, которые проявляют цитотоксичные свойства в отношении клеток глиомы U87 и нефроцитов (Shi [et al.], 2011). В ходе моделирования интоксикаций гибель животных от фасцикулолов Е и F возникает в результате паралича дыхательной мускулатуры. При этом наблюдаются дозозависимые гастроинтестинальные, гемолитические и нейротоксические

эффекты с различными латентными периодами. Также в ходе морфологических наблюдений отмечают выраженные дистрофические изменения в печени и почках (Suzuki [et al.], 1983).

Помимо рассматриваемых токсинов остальные известные фасцикулолы, фасцикулароны и фасцикуловые кислоты малоядовиты для млекопитающих. Им отводят роль ингибиторов роста растений. В этой связи актуален вопрос выяснения механизма действия и ключевых структурных особенностей фасцикулолов E и F, придающих среди целой группы тритерпенов токсичность только им (Chen, Liu, 2017).

Среди ланостановых тритерпенов со структурой гебевинозида к ядовитым относят изоформы I (125), HS-A (126), HS-B (127) и HS-C (128). Токсичные гебевинозиды выделяют из базидиом Гебеломы винософиллумной (*Hebeloma vinosophyllum* Hongo) (Fujimoto [et al.], 1986) и Г. раздетой (*H. spoliatum* (Fr.) Gillet). Так, *H. spoliatum* содержит HS-A, HS-B и HS-C в количестве 1,1, 0,71 и 0,02 % от сухой массы соответственно (Fujimoto [et al.], 1992). Помимо этого, HS-A присутствуют в Г. клейкой (*H. crustuliniforme* (Bull.) Quél.) и Г. горчичной (*H. sinapizans* (Paulet) Gillet), которые встречаются и в нашей стране (Yin [et al.], 2019). Как правило, токсическое действие перечисленных видов ассоциировано только с резиноидным синдромом с коротким латентным периодом (5 группа). Однако описаны и летальные интоксикации, сопровождавшиеся судорогами с исходом в кому (Price, 1927; White [et al.], 2019).

Гебевинозиды содержат углеводный компонент и гликозидную связь, необходимые для их нейротоксичности. Поэтому их иногда рассматривают как гликозиды макромицетов (Chen, Liu, 2017). Экспериментально показано, что ЛД₅₀ гебевинозидов I, HS-A, HS-B и HS-C составляет около 100 мг/кг, мыши в/б. Полагают, что механизм их действия опосредован нарушением возбудимости тканей за счёт ингибирования Na⁺/K⁺-переносчика. Интоксикации веществами в полулетальных дозах приводят к депрессии мышечной силы и возникновению атонической комы. Также соединения вызывают ослабление изолированной тонкой кишки, сокращённой путём обработки ацетилхолином или хлористым барием (Fujimoto [et al.], 1992).

Тритерпены позиционируют в качестве одной из возможных причин рабдомиолиза, наблюдаемого при отравлениях некоторыми грибами. Вследствие интоксикаций макромицетами выделяют ранний (3А) и отсроченный (3В) рабдомиолиз (White [et al.], 2019). В качестве этиологического фактора раннего рабдомиолиза, описанного на территории Азии, приводят Подгруздок чернеющий (*Russula subnigricans* Hongo), токсины которого в настоящее время точно не определены. Возможной причиной могут быть циклопропенкар-

боновая кислота ($LD_{50} = 2,5$ мг/кг, мыши в/б), которую встречают в базидиомах в виде циклопропилацетилкарнитина, и хлорированные феноловые эфиры руссофелины А–F (Yin [et al.], 2019).

В результате работы, выполненной группой китайских исследователей, была выявлена причина рабдомиолиза на европейской территории континента. В ходе исследования из неполярной фракции экстракта Рядовки землистой (*Tricholoma terreum* (Shaef.) P. Kumm.) выделены 16 индивидуальных соединений: терреолиды А–F и сапонацеолиды Н–Р. Среди них токсичностью обладают сапонацеолиды В (129) и М (130) — $LD_{50} = 88,3$ и $63,7$ мг/кг, мыши в/б соответственно. Содержание изоформ В и М в сухой массе базидиом *T. terreum* составляет 414 и 184 мг/кг соответственно, а количество всей суммы сапонацеолидов достигает 1,3 г/кг. Гибель животных при введении веществ в полулетальных дозах сопряжена с судорогами, морфологически наблюдают повреждение почек на фоне массивного рабдомиолиза (Yin [et al.], 2014).

Однако не у всех исследователей однозначное мнение относительно полученных результатов. Аргументируя тем, что *T. terreum* издавна относили к съедобным видам, считают, что модель интоксикации не отражает действительности, поскольку в эксперименте был использован термически не обработанный экстракт (Davoli [et al.], 2016). Вместе с тем известно, что потребление сырых плодовых тел даже съедобных видов способно приводить к повышенным значениям креатинкиназы (Niemiinen [et al.], 2005). Также Даволи с соавт. (Davoli [et al.], 2016) выражают сомнение насчёт стабильности рассматриваемых тритерпенов, однако в ответ на указанные возражения в отношении результатов исследования авторы настаивают на валидности полученных данных (Yin [et al.], 2016).

Кроме этого, высказано предположение, что базидиомы *T. terreum* могли быть неверно идентифицированы. Вид *T. terreum* крайне вариабелен и обладает большой экологической пластичностью. Описано несколько видов рядовок, сходных с *T. terreum*, но отличающихся друг от друга наличием или отсутствием частного покрывала и различиями в строении пилеипеллиса: Рядовка байковая (*Tricholoma gausapatum* (Fr.) Quél.), Р. белоземлистая (*T. leucoterreum* Mariotto et Turetta) и Р. мышьяная (*T. myomyces* (Pers.) J. E. Lange). Европейские микологи (Christensen, Heilmann-Clausen, 2013) считают, что вышеперечисленные таксоны составляют один вид. Вместе с тем ядовитые свойства представителей, считавшихся ранее самостоятельными видами, могут быть различными.

После выхода в свет работ Бедри с соавт. (Bedry [et al.], 2001; Bedry, Gromb, 2009) рабдомиолиз-ассоциированным видом также считают Р. зеленую (*T. equestre* (L.) P. Kumm. = *T. auratum* Gillet).

В работах представлена серия клинических наблюдений, ассоциированных с *T. equestre* и произошедших в Аквитании (Франция) начиная с 1992 г. Серия включает 12 случаев, три из которых летальные. Также с *T. equestre* связывают три случая отравлений в Польше (Chodorowski [et al.], 2003; Klimaszuk, Rzymiski, 2018).

Ассоциируемые с *T. equestre* интоксикации сопровождается латентный период от 1 до 3 сут. После его окончания выявляют повышенную утомляемость, мышечную слабость и миалгии в области бёдер. Слабость нарастает в течение последующих 4 сут, возникают скованность в ногах, миоглобинурия. В половине случаев токсическому действию *T. equestre* сопутствуют эритема лица, тошнота, которая не доходит до рвоты, и обильное потоотделение. Уровень креатинкиназы в плазме достигает 200 тыс. МЕ/л. В большинстве наблюдений разрешение симптомокомплекса происходит в течение 15 сут. Предвестниками неблагоприятного течения интоксикации среди погибших пациентов выступают нарастание одышки, лихорадки, почечной и сердечной недостаточности. Неблагоприятное течение интоксикации сопровождаются гиперкалиемия и острый миокардит (Chodorowski [et al.], 2003; Bedry, Gromb, 2009).

Опроверяющим аргументом можно считать то, что в исследовании на людях никаких побочных эффектов *T. equestre* не обнаруживают (Klimaszuk, Rzymiski, 2018). К достоинствам исследования следует отнести использование идентифицированных с помощью молекулярных инструментов образцов. Однако в данной работе токсичность оценивали после однократного потребления. В то же время описанные случаи интоксикаций возникали вследствие нескольких эпизодов употребления в пищу в течение как минимум нескольких дней подряд.

На данный момент в нашей стране пока не выявлено ни одного случая рабдомиолиза, связанного с *T. equestre*. В этой связи не акцентируют внимание на её ядовитые свойства и не исключают из съедобных видов.

С учётом чётко отграниченных территорий, на которых возникают данные интоксикации, то есть эндемичности, не могут быть полностью исключены гипотезы идиосинкразических реакций, генетической предрасположенности и ядовитых паразитов грибов. Предполагают, что ответственные за рабдомиолиз плодовые тела могли быть заражены паразитирующими на грибах миксомицетами (микромицетами), которые продуцируют цитохалазин В — токсин, способный вызывать поражение мышечных волокон (Klimaszuk, Rzymiski, 2018).

Трихотецены

Трихотецены традиционно считают токсинами микромицетов, однако их встречают и среди макромицетов. Исторически интерес к изучению трихотеценов предопределён их значением в качестве контаминантов пищи (Медицинская токсикология..., 2012), строительных материалов и систем кондиционирования воздуха (Smoragiewicz [et al.], 1993). Оказываемый трихотеценовыми микотоксинами токсический эффект сложен и зависит от конкретных точек приложения механизмов действия индивидуальных соединений, попавших в организм человека (Shifrin, Anderson, 1999; Wu [et al.], 2017).

Среди базидиомицетов трихотецены в качестве минорных метаболитов выявляют в плодовых телах Г. Юноны (*G. junonius*). Однако ввиду их невысокой токсичности относительно других известных трихотеценов и малой концентрации в пределах плодовых тел самостоятельное токсикологическое значение им не отводят (Lee [et al.], 2020). Токсикологически значимым продуцентом трихотеценов считают аскомицет Подострему оленероговую (*Podostroma cornu-damae* (Pat.) Boedijn \equiv *Trichoderma cornu-damae* (Pat.) Z. X. Zhu et W. Y. Zhuang сем. *Hypocreaceae*). Летальные отравления стромами этого вида описаны на территориях Австралии, Китая, Кореи, Японии и острова Ява (Saikaw [et al.], 2001; Kim [et al.], 2016; Choe [et al.], 2018). Вследствие выраженности токсического эффекта некоторые исследователи считают *P. cornu-damae* самым ядовитым видом среди известных макромицетов (Beuhler, 2016).

Интоксикации стромами *P. cornu-damae* классифицируют как токсическое действие трихотеценов (4D). Этот вид считают достаточно редким в ареале обитания и хорошо дифференцируемым относительно представителей с пищевой ценностью, поэтому отравления ими встречают редко. Например, в Японии с 1983 по 2008 г. описано всего 13 случаев с 3 смертельными исходами (Lee [et al.], 2018). Токсическое действие *P. cornu-damae* ассоциируют с ошибочным сбором их стром вместо видов рода *Cordyceps* и примордиев плодовых тел Трутовика лакированного (*Ganoderma lucidum* (Curtis) P. Karst.), потребляемых населением в лечебных целях. Известны случаи криминальных отравлений (White [et al.], 2019).

Выявляемые в стромах *P. cornu-damae* трихотецены (рис. 18) проявляют выраженные ядовитые свойства: сатратоксин H (131) — ЛД₅₀ = 0,5–1,23 мг/кг, крысы в/б; роридин E (132) — ЛД₅₀ = 10 мг/кг, мыши в/б; ЛД₅₀ = 55 мг/кг, мыши п/о; ЛД₅₀ = 17,3 мг/кг — кролик п/о; веррукарин J (133) — ЛД₅₀ = 0,5–0,7 мг/кг, мыши в/б (McCormick [et al.], 2011). Из чистых культур этого аскомицета также выделяют менее токсичные сатратоксин I (134), роридин F (135) и миофитоцен D (136) (Lee [et al.], 2018).

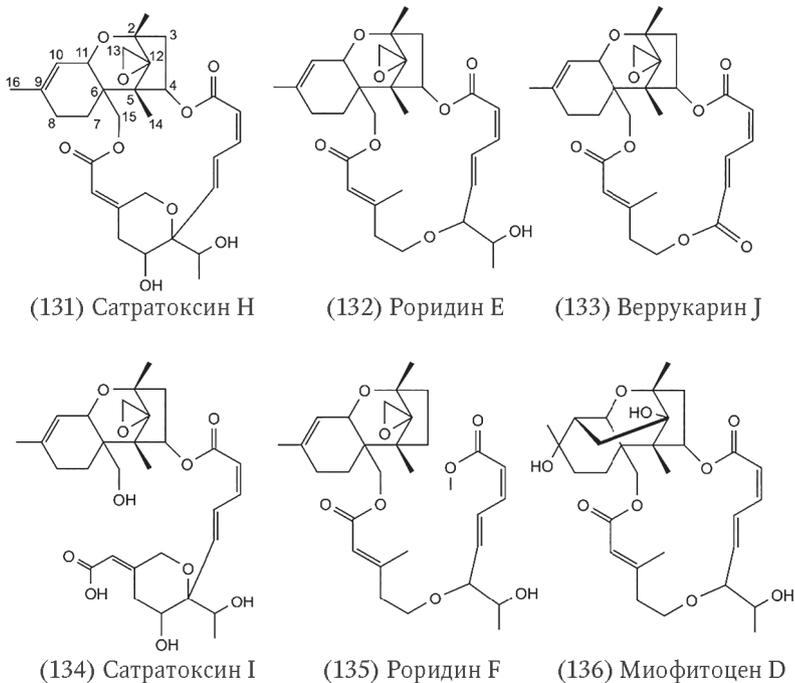


Рис. 18. Химическая структура трихотеценов *P. cornu-damae* (адаптировано по: Choe [et al.], 2018; Lee [et al.], 2018)

Токсины данного класса относят к поликетидам (Shifrin, Anderson, 1999), также их классифицируют как соединения сесквитерпенового ряда (Lee [et al.], 2020). Трихотецены *P. cornu-damae* относят к типу D, которые характеризует наличие эфирного макроцикла C_4-C_{15} относительно 12,13-эпокситрихотец-9-енового ядра. Как правило, соединения подобной структуры более токсичны в сравнении с простыми трихотеценовыми типами А–С (McCormick [et al.], 2011). Необходимыми условиями их токсичности считают наличие двойной связи между атомами C_9-C_{10} , эпоксидной группы при $C_{12}-C_{13}$ -положении, а также макроцикла. Так, гидроксирование C_{12} снижает токсичность роридина Е более чем в 1000 раз, а незамкнутый макроцикл роридина F и сатратоксина I делает их неактивными в отношении линий раковых клеток (Zhu [et al.], 2020).

Клинически отравления *P. cornu-damae* дублируют проявления микотоксикозов по типу алейкии. Описывают раздражающее действие аска на слизистую ротовой полости (Kim [et al.], 2016).

Латентный период до начальных проявлений со стороны пищеварительной системы варьирует от 1 до 3 ч: отмечают тошноту, рвоту, диарею, повышенную температуру тела и обезвоживание (White [et al.], 2019). При отсроченной госпитализации последнее перетекает в гипотензию, олигурию и синдромы нарушенного сознания. Со стороны кожных покровов наблюдают мелкие кровоизлияния и петехиальную сыпь, пластинчатую десквамацию кожи ладоней, стоп, лица и алопецию. Тяжёлые степени интоксикации характеризуют поражение всех органов и систем (Mogi [et al.], 2003).

Ключевые лабораторные изменения сопряжены с поражением костного мозга, нарушениями энергообмена, метаболизма, органоспецифической токсичности индивидуальных соединений. В ходе диагностических мероприятий наблюдают панцитопению, повышение трансаминаз, азотемию, изменения КОС и ВЭБ (Jang [et al.], 2013). Описаны случаи агранулоцитоза, рефрактерного к лечению гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Mogi [et al.], 2003). У пациентов в течение недели прогрессируют нарушения свертывающей системы крови и иммунитета — падает устойчивость к инфекционным осложнениям, вследствие этого они подвержены массивным кровотечениям и сепсису (White [et al.], 2019).

Описанные летальные исходы опосредованы множественной органной дисфункцией на фоне инфекционных и тромботических осложнений. В ходе аутопсии выявляют синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, атрофию нервной ткани, жировое перерождение печени, почек, сердца (Saikaw [et al.], 2001; Mogi [et al.], 2003). Примечателен случай гибели пожилого мужчины вследствие геморрагического некроза легкого после потребления отваренных плодовых тел (Jang [et al.], 2013). Аналогичные проявления описаны при «синдроме больного здания» вследствие ингаляции трихотеценовых микотоксинов (Smoragiewicz [et al.], 1993). По всей видимости, в данном случае помимо перорального присутствовал ингаляционный путь поступления, который мог быть реализован в ходе термической обработки ядовитого гриба.

При проведении биологических проб очищенных субстанций роридина Е, веррукарина J и сатратоксина Н на грызунах обнаруживают изменения, аналогичные клиническим проявлениям. Течение интоксикации у животных характеризуют какехсия и геморрагический синдром. В месте введения токсинов возникают воспаление и раздражение. Как при в/ж, так и парентеральном введении у крыс и цыплят возникают эрозивно-язвенные изменения тонкого и толстого кишечника. Наблюдают транслокацию за пределы энтерогематического и лимфатического барьеров в норме малопроникающих ¹⁴C-маннитола и условно-патогенной микрофлоры (Wu [et al.], 2017).

При интраназальной аппликации рассматриваемых соединений морфологически обнаруживают гибель обонятельных окончаний. При введении веществ в ЛД₅₀ прослеживают массивную гибель нейронов, в большей степени мозжечка (McCormick [et al.], 2011). Со стороны кроветворной системы основными мишенями выступают гематопоэтические предшественники и иммунокомпетентные клетки. Показано, что обнаруживаемые в плазме продукты расщепления ДНК происходят преимущественно из белых ростков крови и костного мозга. В результате выраженности повреждений пролиферирующих клеток костного мозга, селезенки, тимуса и лимфатических узлов трихотецены описывают как соединения с «радиомиметическим» эффектом (Smoragiewicz [et al.], 1993).

Трихотецены относят к ингибиторам синтеза белка и алкилирующим агентам. В частности, токсины типа D нарушают процесс инициирования трансляции, препятствуя образованию пептидной связи в пептидилтрансферазном центре 60S субъединицы рибосом (Shifrin, Anderson, 1999). Токсины оказывают множественное алкилирующее действие, образуя аддукты с ДНК, РНК и белками. Так, связывание тиоловых групп белков происходит преимущественно за счёт 12,13-эпоксида в составе их ядра (McCormick [et al.], 2011). Поскольку введение различных органических меркаптанов не снижает их цитотоксичности, считают, что они проявляют избирательность в отношении лишь некоторых дисульфидных групп белков. Так как трихотецены не ингибируют ДНК- и РНК-полимеразы *in vitro*, подавление сборки нуклеиновых полимеров считают процессом вторичным в отношении снижения экспорта функционально-активных протеинов. Снижение ядерного экспорта белков и матричной РНК индуцирует через митоген-активируемую протеинкиназу, каспазы-3 и -9 апоптоз и аутофагию. Также клеточной гибели способствует выраженный прооксидантный эффект токсинов, который, иницируя повреждение биологических мембран и ферментных систем, истощает клеточный ресурс репарации (Wu [et al.], 2017).

Вследствие перечисленных биохимических изменений также падает интенсивность всех видов обмена и возникают специальные формы токсического процесса. Тем не менее предпосылки для фатальных осложнений создает токсическое действие трихотеценов в отношении органов гемопоэза и иммунитета.

В зависимости от дозы трихотецены могут быть как иммунодепрессантами, так и иммуностимуляторами. В высоких дозах токсины приводят к быстрому началу вакуолизации лейкоцитов, в то время как в низких способствуют экспрессии набора цитокинов *in vitro* и *in vivo*. Ряд авторов связывают это с дозозависимой направленностью модуляции работы трихотеценами внеклеточных сигнал-регулирую-

щих киназ ERK₁ и ERK₂ (Shifrin, Anderson, 1999; McCormick [et al.], 2011). Ингибирование последних препятствует активации наивных Т-клеток и опосредует изменение конформации F-актина макрофагов, тем самым снижая интенсивность фагоцитоза патогенных микроорганизмов. Снижение сопротивляемости вследствие иммунотоксичности трихотеценов показано на животных в отношении целого ряда патогенных и условно-патогенных вирусов, бактерий и микромицетов (Wu [et al.], 2017).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературы показывает, что область исследования токсинов макромицетов требует дальнейшего освоения. Ввиду различной практической значимости они изучены в неодинаковой степени. Так, в отличие от достаточно полно охарактеризованного процесса, запускаемого значимыми в токсикологическом отношении аманитотоксинами, в данный момент предприняты лишь единичные попытки по исследованию подавляющего большинства высокомолекулярных белков и терпенов. Вместе с тем глубокое понимание реализуемых ими процессов — прочный фундамент как для совершенствования лечебных мероприятий при микетизмах, так и внедрения веществ подобного рода в качестве фармакологических агентов и исследовательских инструментов в медико-биологических изысканиях.

Благодаря проанализированным источникам прослежено, что роль в формировании патологических процессов некоторых токсинов дискутабельна. Так, нет оснований относить к галлюциногенам буфотенин, меконовую кислоту и грибные стирилпироны. Также в литературе всё ещё применяют устаревшие и недействительные наименования токсинов, например кортинарины и гельвелловая кислота. Недостаточны сведения о гемолизинах свинушек, сапонацеолидах, цианогенных токсинах, а также о кардиотоксичных непротеиногенных аминокислотах.

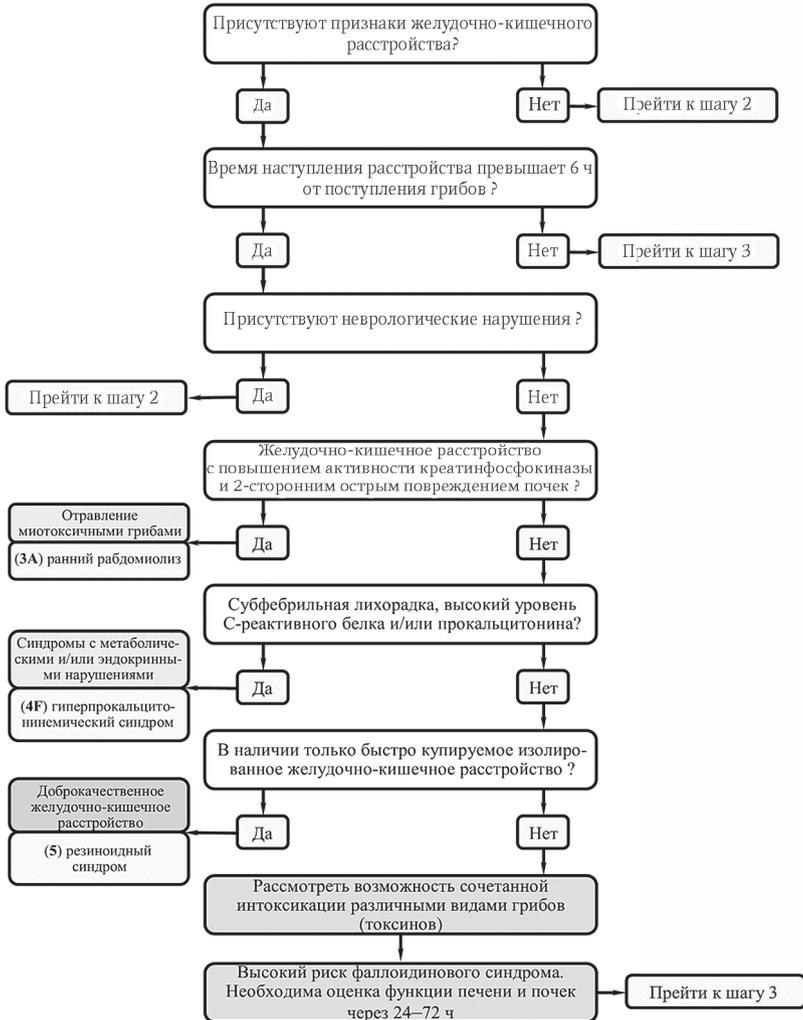
Сегодня токсины макромицетов рассматривают в качестве достаточно мощного фактора химической угрозы ввиду их высокой токсичности, отсутствия широко внедрённых методов выявления, эффективных средств профилактики и терапии. Не решён ряд практических для медицины проблем. На примере наиболее значимого с позиции клиницистов фаллоидинового синдрома вызывает удивление факт отсутствия ОАТР1В3 на поверхности энтероцитов. С учётом избирательной способности к пенетрации аманитина, это предполагает наличие другого, ещё не раскрытого способа специфического преодоления им энтерального барьера, который неэффективен для фаллотоксинов и виротоксинов. Вместе с этим не уточнён переносчик, опосредующий экскрецию токсина в просвет желчных протоков, что представляет принципиальное значение для предупреждения его гепато-энтеральной рециркуляции. Не выяснен механизм деградации пула рибонуклеиновых полимеров, который, вероятно, представляет один из главных факторов, лимитирующих период эффективной терапии. Уяснение механизмов их токсического действия даёт нам не только представление о причинах патологических процессов, но и возможность ими управлять, предотвращая критические

проявления интоксикаций. Поэтому дальнейшее системное исследование этих вопросов поможет укрепить основу для разработки методов диагностики и средств терапии, а также совершенствования направлений оказания медицинской помощи при мицетизмах.

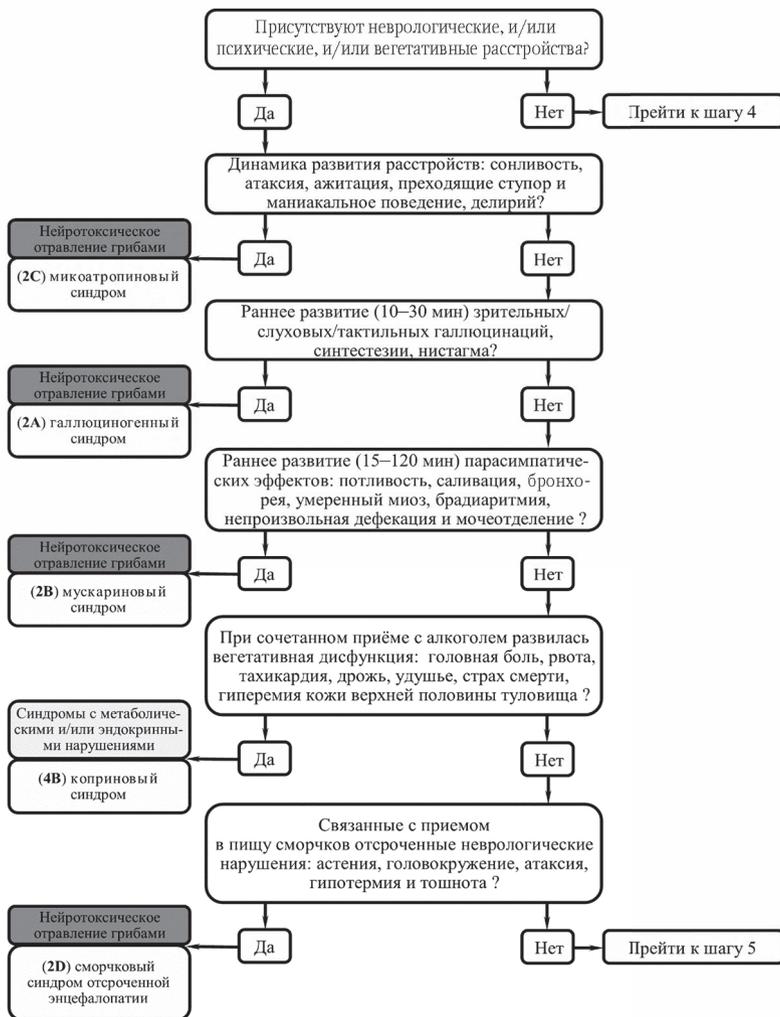
Несомненно, исследования в направлении детализации ядовитых свойств макромицетов актуальны и привлекают всё больше внимания, а ответы на многие из рассмотренных вопросов будут получены уже в ближайшем будущем.

Алгоритм дифференциальной диагностики мицетизмов
(цит. с изменениями по: White [et al.], 2019)

Шаг 1



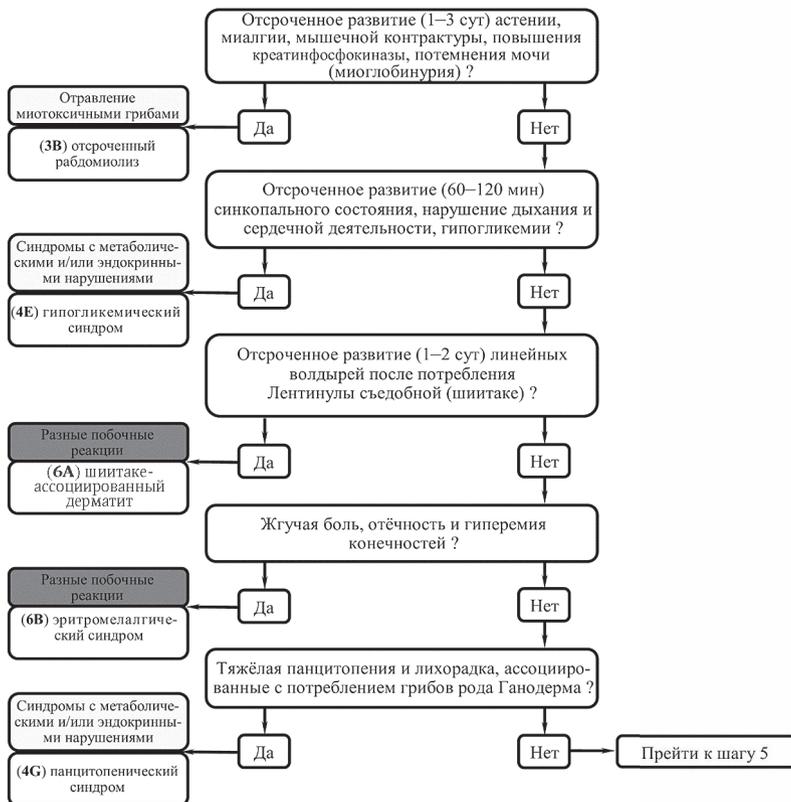
Шаг 2



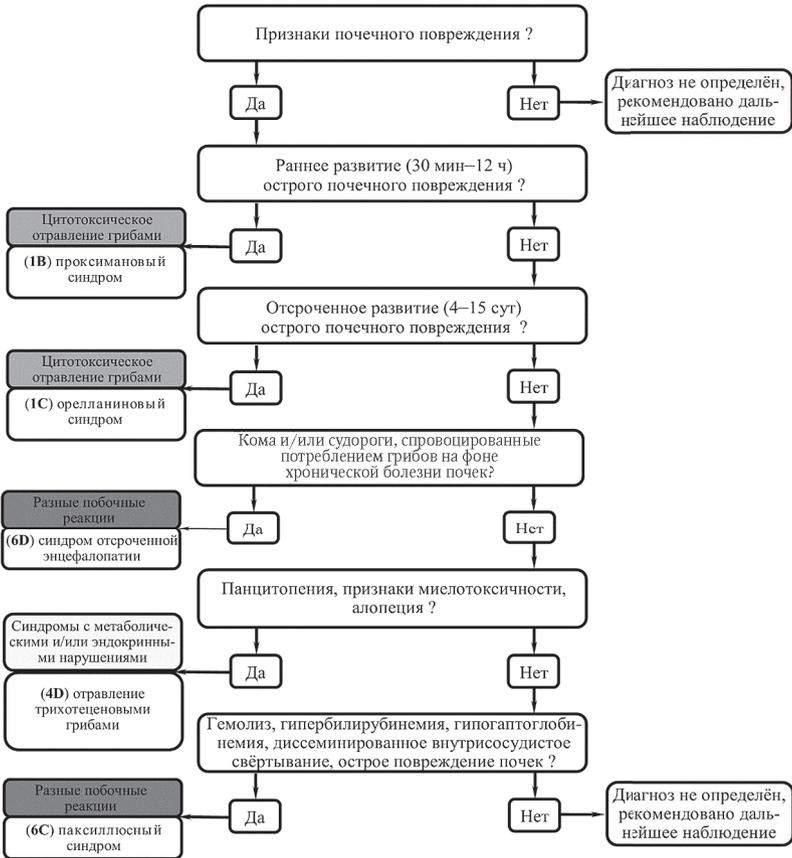
Шаг 3



Шаг 4



Шаг 5



Систематический указатель токсин-продуцирующих макромицетов

Аскомицеты		
порядок Гипокрейные (<i>Hypocreales</i>)		
семейство Гипокрейные (<i>Hypocreaceae</i>)		
Подострема оленероговая	<i>Podostroma cornu-damae</i>	103
семейство Кордицепсовые (<i>Cordycipitaceae</i>)		
Кордицепс военный	<i>Cordyceps militaris</i>	82
порядок Пенцилиевые (<i>Penicillales</i>)		
семейство Строчковые (<i>Discinaceae</i>)		
Строчок обыкновенный	<i>Gyromitra esculenta</i>	31
Строчок гигантский	<i>Gyromitra gigas</i>	31
Строчок осенний	<i>Gyromitra infusa</i>	31
семейство Лопастиниковые (<i>Helvellaceae</i>)		
Лопастник чашевидный	<i>Hebella acetabulum</i>	31
Лопастник курчавый	<i>Hebella crispa</i>	31
Лопастник белоножковый	<i>Hebella leucopus</i>	31
Базидиомицеты		
порядок Шампиньоновые (<i>Agaricaceae</i>)		
семейство Мухоморовые (<i>Amanitaceae</i>)		
Мухомор Будье	<i>Amanita bouderi</i>	41
Мухомор лимонный	<i>Amanita citrina</i>	27, 46
Мухомор щетинистый	<i>Amanita echinocephala</i>	41
Мухомор ярко-жёлтый	<i>Amanita gemmata</i>	22, 24
Мухомор изысканный	<i>Amanita gracilior</i>	41
Мухомор иботенгуtake	<i>Amanita ibotengutake</i>	23
Мухомор красный	<i>Amanita muscaria</i>	20, 22—24, 46
Мухомор бледно-розовый	<i>Amanita pallidorosea</i>	45
Мухомор пантерный	<i>Amanita pantherina</i>	20, 22, 24, 46
Мухомор зелёный	<i>Amanita phalloides</i>	45, 46, 51, 67, 68, 75, 76
Мухомор порфиновый	<i>Amanita porphyria</i>	27
Мухомор очевидный	<i>Amanita proxima</i>	41
Мухомор псевдопорфиновый	<i>Amanita pseudoporphyria</i>	40
Мухомор королевский	<i>Amanita regalis</i>	22

Мухомор серо-розовый	<i>Amanita rubescens</i>	46, 67, 68
Мухомор Смита	<i>Amanita smithiana</i>	41
Мухомор круглолуковичный	<i>Amanita sphaerobulbosa</i>	41
Мухомор шишковидный	<i>Amanita strobiliformis</i>	22
Мухомор светло-желтоватый	<i>Amanita subjunquillea</i>	45
Мухомор весенний	<i>Amanita verna</i>	45, 47
Мухомор воюночий	<i>Amanita virosa</i>	45, 52, 54, 75, 76
семейство Шампиньоновые (<i>Agaricaceae</i>)		
Шампиньон двуспоровый	<i>Agaricus bisporus</i>	32, 83
Шампиньон желтокожий	<i>Agaricus xanthodermus</i>	32
Головач круглый	<i>Calvatia caelata</i>	77
Хлорофиллом свиной	<i>Chlorophyllum molybdites</i>	85
Бокальчик полосатый	<i>Cyathus striatus</i>	87
Лепиота шероховатая	<i>Lepiota aspera</i>	34
Лепиота коричнево-красная	<i>Lepiota brunneoincarnata</i>	47, 52
Лепиота каштановая	<i>Lepiota castanea</i>	47
Лепиота кошачья	<i>Lepiota felina</i>	47
Лепиота серо-зеленоватая	<i>Lepiota griseovirens</i>	47
Лепиота ядовитая	<i>Lepiota nebeola</i>	47
Лепиота Кюнера	<i>Lepiota kuehneri</i>	47
Лепиота лиловая	<i>Lepiota lilacea</i>	47
Лепиота охристо-желтая	<i>Lepiota ochraceofulva</i>	47
Лепиота желтопластинковая	<i>Lepiota xanthophylla</i>	47
Лепиота Будье	<i>Lepiota boudieri</i>	47
Лепиота лимоннопластинковая	<i>Lepiota citrophylla</i>	47
Лепиота щитковидная	<i>Lepiota clypeolarioides</i>	47
Лепиота Ланге	<i>Lepiota langei</i>	47
Лепиота псевдолиловая	<i>Lepiota pseudolilacea</i>	47
Лепиота розоватая	<i>Lepiota subincarnata</i>	47, 50
семейство Бельбигиевые (<i>Bolbitiaceae</i>)		
Конюцбе молочная	<i>Conocybe apala</i>	48
Конюцбе нитевидная	<i>Conocybe filaris</i>	48
Конюцбе бархатистоножковая	<i>Conocybe velutipes</i>	26
Панеолус каемчатый	<i>Panaeolus cinctulus</i>	26
Панеолус навозный	<i>Panaeolus fomicola</i>	26
Панеолус подпоясанный	<i>Panaeolus subbalteatus</i>	26
Фолиотина синеногая	<i>Pholiotina cyanopus</i>	26, 27

семейство Паутинниковые (<i>Cortinariaceae</i>)	
Паутинник браслетчатый	38
Паутинник коричневый	30
Паутинник благородный	38
Паутинник надломленный	30
Паутинник плюшевый	38
Паутинник красноватый	38
Паутинник блестящий	38
Гимнопилус средний	26
Гимнопилус Юноны	26, 91, 94, 96, 103
Гимнопилус сосновый	26
Волоконница сине-зеленая	26
Волоконница темноволосая	19
Волоконница краснеющая	19, 20
Волоконница клочковатая	20
Волоконница землисто-пластинковая	20
Волоконница Годэ	20
Волоконница серовато-лиловая	20
Волоконница иглистая	20
Волоконница рваная	20
Волоконница пятнистая	20
Волоконница реповидноногая	20
Волоконница приятная	20
Волоконница трещиноватая	20
Волоконница Вайта	20
Волоконница медово-желтая	20
Волоконница хохлатковая	20
семейство Энтоломовые (<i>Entolomataceae</i>)	26
Э. продавленная	20, 68
семейства Гиднangиевые (<i>Hudnangiaceae</i>)	
Лаковица двухцветная	75
семейство Гигрофоровые (<i>Hugrophoraceae</i>)	
Говорушка булавоногая	34
Гигрофор сыроежковый	82
семейство Гименогастровые (<i>Hymenogastreae</i>)	
Галерина пучковая?	
фасцикулата	47
<i>Cortinarius armillatus</i>	38
<i>Cortinarius brunneus</i>	30
<i>Cortinarius gentilis</i>	38
<i>Cortinarius infractus</i>	30
<i>Cortinarius orellanus</i>	38
<i>Cortinarius rubellus</i>	38
<i>Cortinarius splendens</i>	38
<i>Gymnopilus intermedius</i>	26
<i>Gymnopilus junonius</i>	26, 91, 94, 96, 103
<i>Gymnopilus sapineus</i>	26
<i>Inocybe aeruginascens</i>	26
<i>Inocybe cinnamata</i>	19
<i>Inocybe erubescens</i>	19, 20
<i>Inocybe flocculosa</i>	20
<i>Inocybe geophylla</i>	20
<i>Inocybe godeyi</i>	20
<i>Inocybe griseoilacina</i>	20
<i>Inocybe hystrix</i>	20
<i>Inocybe lacera</i>	20
<i>Inocybe maculata</i>	20
<i>Inocybe napipes</i>	20
<i>Inocybe oblectabilis</i>	20
<i>Inocybe rimosa</i>	20
<i>Inocybe whitei</i>	20
<i>Inocybe xanthomelas</i>	20
<i>Inocybe corydalina</i>	26
<i>Entoloma rhodopodium</i>	20, 68
<i>Laccaria bicolor</i>	75
<i>Ampulloclitocybe clavipes</i>	34
<i>Hugrophorus russula</i>	82
<i>Galerina fasciculata</i>	47

Галерина ядовитая? гельволицепс	<i>Galerina helvoliceps</i>	47
Галерина Яапа	<i>Galerina jaapii</i>	47
Галерина окаймленная	<i>Galerina marginata</i>	47, 51
Галерина ложномиченовидная	<i>Galerina</i>	47
Галерина бороздчатая? сульцицепс	<i>pseudomycenopsis</i>	47
Габелома клейкая	<i>Galerina sulciceps</i>	100
Габелома горчичная	<i>Hebeloma crustuliniforme</i>	100
Габелома раздетая	<i>Hebeloma sinapizans</i>	100
Габелома виносифиллумная	<i>Hebeloma spoliatum</i>	100
Псилоцибе увенчанная	<i>Hebeloma vinosophyllum</i>	26, 91
Псилоцибе синешоная	<i>Psilocybe coronilla</i>	26
Псилоцибе обильномякотная	<i>Psilocybe cyanescens</i>	26
Псилоцибе полуланцетовидная	<i>Psilocybe medulosa</i>	26
Псилоцибе прямоногая	<i>Psilocybe semilanceata</i>	26
семейство Лиофилловые (Lyophyllaceae) ·	<i>Psilocybe strictipes</i>	26
Гипсизигус мраморный	<i>Hypsizygus marmoreus</i>	78
Лиофиллум симедзи	<i>Lyophyllum shimeji</i>	78
семейство Негниючниковые (Marasmiaceae)		
Беоспора мышехвостая	<i>Beaurogma myosura</i>	87
Кринипеллис шероховатый	<i>Crinipellis scabella</i>	87
Коллибия веретеноногая	<i>Gymnopus fusipes</i>	49
Монилиофтора опасная	<i>Monitophthora perniciosa</i>	68, 69
Омфалот гуепиниобразный	<i>Omphalotus guepiniformis</i>	96
Омфалот иллиодовый	<i>Omphalotus illudens</i>	96
Омфалот японский	<i>Omphalotus japonicus</i>	96
Омфалот масляный	<i>Omphalotus olearius</i>	49, 96
Омфалот подлилодовый	<i>Omphalotus subilludens</i>	90
Плевроцибелла выгнутая	<i>Pleurocybella porrigens</i>	41
Трогия ядовитая	<i>Trogia venenata</i>	42
семейство Миценовые (Mycenaceae)		
Гемимицены кукушечной	<i>Hemimycena cucullata</i>	87
Мицена синеногая	<i>Mycena cyanorhiza</i>	26
Мицена конусовидная	<i>Mycena metata</i>	30
семейство Физалакриевые (Physalaciaceae)		
Фламмулина бархатистоножовая	<i>Flammulina velutipes</i>	68, 77, 84
семейство Плевровые (Pleurotaceae)		

Вешенка лимонная	<i>Pleurotus citrinopileatus</i>	82
Вешенка степная	<i>Pleurotus eryngii</i>	68, 69
Вешенка обыкновенная	<i>Pleurotus ostreatus</i>	68, 70, 72, 73
Вешенка лёгочная	<i>Pleurotus pulmonarius</i>	68, 70
Вешенка клубнецелодная	<i>Pleurotus tuber-regium</i>	78
семейство Плутовые (Pluteaceae)		
Плутей синеногий	<i>Pluteus cyanopus</i>	27
Плутей ивовый	<i>Pluteus salicinus</i>	27
Вольвариелла вольвовая	<i>Vohariella vohvacea</i>	68, 74, 77, 81, 82
семейство Псатирелловые (Psathyrellaceae)		
Навозник чернильный	<i>Coprinopsis atramentaria</i>	34
Навозник пепельный	<i>Coprinopsis cinerea</i>	98
Навозник епископальный	<i>Coprinopsis episcopalis</i>	98
Навозник Строссмайера	<i>Coprinopsis strossmayeri</i>	98
Навозник домашний	<i>Coprinus domesticus</i>	85
Навозник пушистый	<i>Coprinus lagopides</i>	85
семейство Строфариевые (Strophariaceae)		
Полевка цилиндрическая	<i>Agrocycbe cylindracea</i>	30
Опенок тополиный	<i>Cyclocybe aegerita</i>	68, 78
Циклоцибе паразитическая	<i>Cyclocybe parasitica</i>	82
Ложноопенок серно-желтый	<i>Hypoholoma fasciculare</i>	67, 68, 98
Ложноопенок кирпично-красный	<i>Hypoholoma lateritium</i>	98, 99
Чешуйчатка чешуйчатая	<i>Pholiota squarrosa</i>	34, 91
Чешуйчатка чешуйчатожирная	<i>Pholiota squarrosoidposa</i>	92
Строфария сине-зеленая	<i>Stropharia aeruginosa</i>	91
семейство Щелелистниковые (Schizorhyllaceae)		
Щелелистник обыкновенный	<i>Schizorhyllum commune</i>	68, 82
семейство Рядовковые (Tricholomataceae)		
Говорушка акромелаллическая	<i>Clitocybe acromelalga</i>	24, 36
Говорушка белая	<i>Clitocybe candicans</i>	20
Говорушка листволюбивая	<i>Clitocybe phyllophila</i>	20
Говорушка красноватая	<i>Clitocybe rivulosa</i>	20
Говорушка сросшаяся	<i>Leucocybe connata</i>	32
Говорушка благовонная	<i>Paralepistopsis amoenolens</i>	24, 36, 37
Рядовка золотисто-оранжевая	<i>Tricholoma aurantium</i>	87
Рядовка зелёная	<i>Tricholoma equestre</i>	102
Рядовка байковая	<i>Tricholoma gausapatium</i>	101

Рядовка белоземлистая	<i>Tricholoma leucoterreum</i>	101
Рядовка мускариновая	<i>Tricholoma muscarium</i>	23
Рядовка мышиная	<i>Tricholoma myomyces</i>	101
Рядовка землистая	<i>Tricholoma terreum</i>	101
Рядовка опадённая	<i>Tricholoma ustale</i>	90
порядок Болетовые (<i>Boletaceae</i>)		
Белый гриб	<i>Boletus edulis</i>	46, 82
Моховик каштановый	<i>Boletus ferrugineus</i>	82
Болет ядовитый	<i>Boletus venenatus</i>	79
Боровик мясистый	<i>Imperator torosus</i>	34
Пульвероболета Равенеля	<i>Pufferoboletus ravenelii</i>	89
Руброболет сатанинский	<i>Rubroboletus satanas</i>	20, 79, 82, 83
Ксантоконииум родственный	<i>Xanthoconium affine</i>	79
семейство Гирипоровые (<i>Gyroporaceae</i>)		
Гирипорус синопший	<i>Gyroporus cyanescens</i>	87
семейство Свинушковые (<i>Paxillaceae</i>)		
Свинушка тонкая	<i>Paxillus involutus</i>	15, 20
семейство Тапинелловые (<i>Tapinellaceae</i>)		
Свинушка толстая	<i>Tapinella atrotoomentosa</i>	90
порядок Полипоровые (<i>Polyporales</i>)		
семейство Летиפורусовые (<i>Laetiporaceae</i>)		
Трутовик серно-жёлтый	<i>Laetiporus sulphureus</i>	68, 74
семейство Мерулиевые (<i>Meruliaceae</i>)		
Флебия дрожжащая	<i>Phlebia tremellosa</i>	87
семейство Полипоровые (<i>Polyporaceae</i>)		
Гапалопилус красноватый	<i>Hapalopilus rutilans</i>	87
порядок Сыроежковые (<i>Echinodontiaceae</i>)		
семейство Эхинодонтиевые (<i>Echinodontiaceae</i>)	<i>Echinodontium japonicum</i>	98
Эхинодонтиеллума японского		
семейство Герциевые (<i>Hericiaceae</i>)		
Ежовик гребенчатый	<i>Hericium erinaceus</i>	82
семейство Сыроежковые (<i>Russulaceae</i>)		
Рыжик сосновый	<i>Lactarius deliciosus</i>	86
Груздь горький	<i>Lactarius rufus</i>	86
Подгруздок чернеющий	<i>Russula subnigricans</i>	100
порядок Телефоровые (<i>Thelephorales</i>)		
семейство Телефоровые (<i>Thelephoraceae</i>)		
Полиозеллус сложный	<i>Polyozellus multiplex</i>	90

ЛИТЕРАТУРА

Антонов Н. С. Химическое оружие на рубеже двух столетий. — М. : Прогресс, 1994. — С. 131.

Бадалян С. М. Биологические особенности некоторых базидиальных макромицетов (морфология, экология и физиологическая активность) : автореф. дис. ... д-ра биол. наук. — Ереван : Институт ботаники НАН РА, 1998. — 52 с.

Белова Н. В. Рибонуклеазы высших грибов, перспективные в биомедицинских исследованиях // Микол. фитопатол. — 2018. — Т. 52. — № 5. — С. 301–305.

Вассер С. П. Наука о лекарственных шляпочных грибах: современные перспективы, достижения, доказательства и вызовы // Биосфера. — 2015. — Т. 7. — № 2. — С. 238–248.

Гуревич Л. С., Журкович И. К., Нездойминого Э. Л. Изучение токсинов *Amanita verna* (Bull.: Fr.) Vitt. и *Amanita virosa* (Fr.) Bertill. методом высокоэффективной жидкостной хроматографии // Микол. фитопатол. — 1995. — Т. 29. — № 3. — С. 32–39.

Гуревич Л. С., Нездойминого Э. Л. Возможность использования алкалоидов псилоцибина и мускарина в хемотаксономии рода *Inocybe* (Fr.) Fr. // Микол. Фитопатол. — 1990. — Т. 24. — № 2. — С. 97–105.

Денисова Н. П. Тромболитические свойства ферментов базидиальных грибов // Пробл. мед. микол. — 2009. — № 4. — С. 3–9.

Дуленко В. И., Комиссаров И. В., Долженко А. Т. Бета-карболины. Химия и нейробиология. — Киев : Наукова Думка, 1992. — 216 с.

Зарафьянц Г. Н. Судебно-медицинская диагностика отравлений некоторыми ядовитыми грибами при летальном исходе в стационаре // Суд.-мед. экспертиза. — 2016. — № 1. — С. 22–28.

Клиника, диагностика, лечение, судебно-медицинская экспертиза отравлений грибами : пособие для врачей / под ред. Е. Ю. Бонитенко. — СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2016. — 240 с.

Кнабе Г. С. Корнелий Тацит: Время. Жизнь. Книги. — М. : Наука, 1981. — С. 172. — Сер. «Научные биографии».

Кудрявцева О. А., Дунаевский Я. Е., Камзолкина О. В., Белозерский М. А. Протеолитические ферменты грибов: особенности внеклеточных протеаз ксилотрофных базидиомицетов // Микробиология. — 2008. — Т. 77. — № 6. — С. 725–737.

Куценко С. А. Основы токсикологии. — СПб. : Наука, 2002. — 396 с.

Магазов Р. Ш., Степанов А. В., Чепур С. В., Савельев А. П. Токсины биологического происхождения: природа, структура, биологические

функции и диагностика / под ред. Р. Ш. Магазова. — Уфа : Башкирская энциклопедия, 2019. — 352 с.

Мальшиева Е. Ф. Семейство большитиевые. Определитель грибов России: Порядок агариковые. Вып. 2. — СПб. : Нестор-история, 2018. — 416 с.

Мальшиева Е. Ф., Кияшко А. А., Коваленко А. Е. Грибы Дальнего Востока России. 3. Новые для России виды мухоморов (Basidiomycota) из Приморского края // Новости сист. низш. раст. — 2014. — Т. 48. — С. 152–163.

Медицинская токсикология. Национальное руководство / под ред. Е. А. Лужникова. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. — С. 748.

Мусселиус С. Г., Рык А. А. Отравления грибами. — М. : Демиург-АРТ, 2002. — 310 с.

Нездоймино Э. Л. Семейство паутинниковые. Определитель грибов России: Порядок агариковые. — Вып. 1. — СПб. : Наука, 1996. — 408 с.

Орлов Б. Н., Гелашвили Д. Б., Ибрагимов А. К. Ядовитые животные и растения СССР. — М. : Высшая школа, 1990. — 272 с.

Павлинов И. Я. Таксономическая номенклатура. — Кн. 3. Современные кодексы. — М. : Товарищество науч. изд. КМК, 2015. — 57 с.

Прозоровский В. Б. Почему лекарства лечат. — Л. : Лениздат, 1991. — 190 с.

Современные методы изучения структуры и функций ионных каналов / под ред. О. С. Соколовой. — М. : Товарищество науч. изд. КМК, 2020. — 316 с.

Супотницкий М. В. Несостоявшаяся биологическая война. — Часть I : Боги — «биотеррористы» и древние отравители // Офицеры. — 2011. — № 5. — С. 56–61. (Цикл статей по истории биологического оружия.)

Фалина Н. Н., Морозова Э. Н., Денисова Н. П. [и др.]. Препарат фибринолитического действия из зимнего опенка (*Flammulina velutipes*) // Прикл. биохим. микробиол. — 1978. — Т. 14. — № 5. — С. 699–701.

Ховпачев А. А., Башарин В. А., Ченур С. В. [и др.]. Современные представления о токсинах высших грибов: простые азотсодержащие соединения // Успехи совр. биол. — 2020а. — Т. 140. — № 4. — С. 378–394.

Ховпачев А. А., Башарин В. А., Ченур С. В. [и др.]. Современные представления о токсинах высших грибов: циклические пептиды // Успехи совр. биол. — 2020б. — Т. 140. — № 6. — С. 584–600.

Ховпачев А. А., Башарин В. А., Ченур С. В. Фаллоидиновый синдром: актуальные направления токсикокинетической и токсикодинамической терапии // Medline. ru. — 2020с. — Т. 21. — № 1. — С. 768–798.

Ховпачев А. А., Башарин В. А., Ченур С. В. [и др.]. Современные представления о токсинах высших грибов: высокомолекулярные белки // Успехи совр. биол. — 2021. — Т. 141. — № 2. — С. 149–163.

Ховпачев А. А., Башарин В. А., Ченур С. В. [и др.]. Современные представления о токсинах высших грибов: безазотистые органические соединения // Успехи совр. биол. — 2022. — Т. 142. — № 1. — С. 37–51.

Ченур С. В. Морфофункциональная характеристика структур нервной системы в норме и закономерности их изменений при печеночной энцефалопатии : дис. ... д-ра мед. наук. — СПб, 2003. — 389 с.

Шамцян М. М., Петрищев Н. Н., Денисова Н. П. [и др.]. Ферментный препарат тромболитического и фибринолитического действия из базидиального гриба рода *Coprinus* : патент на изобретение RU 2435848 С1. 10.12.2011.

Шиврина А. Н. Биологические активные вещества высших грибов. — Л. : Наука, 1965. — 200 с.

Abo-Khatwa A. N., Al-Robai A. A., Al-Jawhari D. A. Lichen acids as uncouplers of oxidative phosphorylation of mouse liver mitochondria // Nat. Toxins. — 1996. — V. 4. — № 2. — P. 96–102.

Abraham W. R. Bioactive sesquiterpenes produced by fungi are they useful for humans as well // Curr. Med. Chem. — 2001. — V. 8. — № 6. — P. 583–606.

Adams A. M., Kaplan N. A., Wei Z. [et al.]. *In vivo* production of psilocybin in *E. coli* // Metabol. Engin. — 2019. — V. 56. — P. 111–119.

Ainsworth et Bisby's dictionary of the Fungi. 10th Edition / Eds P. M. Kirk, P. F. Cannon, D. W. Minter, J. A. Stalpers. — CAB International, 2008. — 771 p.

Al-Deen I. H. S., Twajj H. A. A., Al-Badr A. A., Istarabadi T. A. Toxicologic and histopathologic studies of *Pleurotus ostreatus* mushroom in mice // J. Ethnopharmacol. — 1987. — V. 21. — № 3. — P. 297–305.

Anke J., Razman I. Pharmacokinetic and pharmacodynamics drug interactions with kava (*Piper methysticum* Forst. F.) // J. Ethnopharmacol. — 2004. — V. 93. — P. 153–160.

Antkowiak R., Antkowiak W. Z. Alkaloids from mushrooms : Ch. 2 // The alkaloids: chemistry and pharmacology / Ed. A. Brossi. — Academic Press, 1991. — P. 189–340.

Antonyuk V. O., Klyuchivska O. Y., Stoika R. S. Cytotoxic proteins of *Amanita virosa* Secr. mushroom: purification, characteristics and action towards mammalian cells // *Toxicon*. — 2010. — V. 55. — № 7. — P. 1297–1305.

Aoki S., Aboshi T., Shiono Y. [et al.]. Constituents of the fruiting body of poisonous mushroom *Omphalotus japonicus* // *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo). — 2020. — V. 68. — № 5. — P. 436–442.

Artukowicz-Grabowska M., Wójcicki M., Raszeja-Wyszomirska J. [et al.]. Acute liver injury, acute liver failure and acute on chronic liver failure: a clinical spectrum of poisoning due to *G. esculenta* // *An. Hepatol.* — 2019. — V. 18. — № 3. — P. 514–516.

Barbieri L., Valbonesi P., Bonora E. [et al.]. Polynucleotide: adenosine glycosidase activity of ribosome-inactivating proteins: effect on DNA, RNA and poly(A) // *Nucl. Acids Res.* — 1997. — V. 25. — № 3. — P. 518–522.

Bauer S., Langner J., Rath F. W. [et al.]. Zur Toxizität des Pilzinhaltstoes Polyporsäure aus *Hapalopilus rutilans* // *Tag. Berl. Akad. L. Wiss.* — 1990. — B. 285. — S. 179–182.

Baumann K., Zanotti G., Faulstich H. A β -turn in α -amanitin is the most important structural feature for binding to RNA polymerase II and three monoclonal antibodies // *Prot. Sci.* — 2008. — V. 3. — № 5. — P. 750–756.

Bedry R., Baudrimont I., Deffieux G. [et al.]. Wild-mushroom intoxication as a cause of rhabdomyolysis // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — V. 343. — P. 798–802.

Bedry R., Gromb S. Les intoxications particulières de la région Aquitaine // *Rev. Med. Int.* — 2009. — V. 30. — № 7. — P. 640–645.

Berry C., Crickmore N. Structural classification of insecticidal proteins — towards an *in silico* characterisation of novel toxins // *J. Invertebr. Pathol.* — 2017. — V. 142. — P. 16–22.

Beuhler M. C. Overview of mushroom poisoning : Ch. 1 // *Critical care toxicology* / Eds J. Brent, K. Burkhart, P. Dargan [et al.]. — Springer, Cham, 2016. — P. 1–26.

Bhaskaran R., Yu C. NMR spectra and restrained molecular dynamics of the mushroom toxin virosin // *Int. J. Pept. Prot. Res.* — 1994. — V. 43. — № 4. — P. 393–401.

Blei F., Dörner S., Fricke J. [et al.]. Simultaneous production of psilocybin and a cocktail of β -carboline monoamine oxidase inhibitors in «magic» mushrooms. // *Eur. Chem. J.* — 2020. — V. 26. — № 3. — P. 729–734.

Bolshakov S., Kalinina L., Palomozhnykh E. [et al.]. Agaricoid and boletoid fungi of Russia: the modern country-scale checklist of scientific

names based on literature data // Biol. Communications. — 2021. — V. 66. — № 4. — P. 316–325.

Bonfini A., Buchon N. Pore-forming toxins trigger the purge // Cell Host Microbe. — 2016. — V. 20. — № 6. — P. 693–694.

Bourinet E., Francois A., Laffray S. T-type calcium channels in neuropathic pain // Pain. — 2016. — V. 157. — № 1. — P. 15–22.

Brady L., Benedict R., Tyler V. [et al.]. Identification of *Conocybe filaris* as a toxic basidiomycete // Lloydia. — 1975. — V. 38. — № 3. — P. 172–173.

Brady L., Benedict R. Occurrence of bis-noryangonin in *Pholiota squarrosio-adiposa* // J. Pharm. Sci. — 1972. — V. 61. — P. 318.

Brandenburg W., Ward K. Mushroom poisoning epidemiology in the United States // Mycology. — 2018. — V. 110. — № 4. — P. 637–641.

Brindisi M., Maramai S., Brogi S. [et al.]. Development of novel cyclic peptides as proapoptotic agents // Eur. J. Med. Chem. — 2016. — V. 117. — P. 301–320.

Brvar M., Možina M., Bunc M. Prolonged psychosis after *Amanita muscaria* ingestion // Wien. Klin. Wochens. — 2006. — V. 118. — № 9–10. — P. 294–297.

Burt H., Riedmaier A., Harwood M. [et al.]. Abundance of hepatic transporters in Caucasians: a meta-analysis // Drug Metab. Dispos. — 2016. — V. 44. — P. 1550–1561.

Burton J. F., Cain B. F. Antileukemic activity of polyporic acid // Nature. — 1959. — V. 184. — № 4695. — P. 1326–1327.

Buvall L., Khramova, A., Najar D. [et al.]. Orellanine specifically targets renal clear cell carcinoma // Oncotarget. — 2017. — V. 8. — P. 91085–91098.

Cai Q., Tulloss R., Tang L. [et al.]. Multi-locus phylogeny of lethal amanitas: implications for species diversity and historical biogeography // BMC Evol. Biol. — 2014. — V. 14. — № 143. — 16 p.

Chen H. P., Liu J. K. Secondary metabolites from higher fungi // Progress in the chemistry of organic natural products / Eds A. Kinghorn, H. Falk, S. Gibbons, J. Kobayashi. — Springer Int. Publ. : Cham, 2017. — P. 1–201.

Chilton W. S., Ott J. Toxic metabolites of *Amanita pantherina*, *A. cothurnata*, *A. muscaria* and other *Amanita* species // Lloydia. — 1976. — V. 39. — № 2–3. — P. 150–157.

Chodorowski Z., Anand J. S., Grass M. Acute poisoning with *Tricholoma equestre* of five-year old child // Przegl. Lek. — 2003. — V. 60. — P. 309–310.

Choe S., In S., Jeon Y. [et al.]. Identification of trichothecene-type mycotoxins in toxic mushroom *Podostroma cornu-damae* and biological specimens from a fatal case by LC-QTOF/MS // *Foren. Sci. Int.* – 2018. – V. 291. – P. 234–244.

Christensen M., Heilmann-Clausen J. *Fungi of Northern Europe.* – Vol. 4: The genus *Tricholoma.* – Copenhagen: Dan. Mycol. Soc., 2013. – 228 p.

Chuluunbaatar B., Beni Z., Dekany M. [et al.]. Triterpenes from the mushroom *Hypholoma lateritium*: isolation, structure determination and investigation in bdelloid rotifer assays // *Molecules.* – 2019. – V. 24 (2). – P. 301.

Dai Q., Zhang F. L., Du J. X. [et al.]. Illudane sesquiterpenoids from edible mushroom *Agrocybe salicicola* and their bioactivities // *ACS Omega.* – 2020. – V. 5. – № 34. – P. 21961–21967.

Dal Peraro M., van der Goot F. G. Pore-forming toxins: ancient, but never really out of fashion // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2015. – V. 14. – № 2. – P. 77–92.

Davoli P., Floriani M., Assisi F. [et al.]. Comment on «Chemical and toxicological investigations of a previously unknown poisonous European mushroom *Tricholoma terreum*» // *Chem. Eur. J.* – 2016. – V. 22. – № 16. – P. 5786–5788.

Deng W., Li T., Xi P. [et al.]. Peptide toxin components of *Amanita exitialis* basidiocarps // *Mycology.* – 2011. – V. 103. – P. 946–949.

Derheimer F., O'Hagan H., Krueger H. [et al.]. RPA and ATR link transcriptional stress to p53 // *PNAS USA.* – 2007. – V. 104. – № 31. – P. 12778–12783.

Dinis-Oliveira R. J., Soares M., Rocha-Pereira C. [et al.]. Human and experimental toxicology of orellanine // *Hum. Experim. Toxicol.* – 2016. – V. 35. – № 9. – P. 1016–1029.

Duncan C. J., Cuendet M., Fronczek F. R. [et al.]. Chemical and biological investigation of the fungus *Pulveroboletus ravenelii* // *J. Nat. Prod.* – 2003. – V. 66. – № 1. – P. 103–107.

Eilers F. I., Nelson L. R. Characterization and partial purification of the toxin of *Lepiota morgani* // *Toxicon.* – 1974. – V. 12. – № 6. – P. 557–563.

Ennamany R., Bingen A., Creppy E. E. [et al.]. Aspirin and heparin prevent hepatic blood stasis and thrombosis induced by the toxic glycoprotein bolesatine in mice // *Hum. Experiment. Toxicol.* – 1998. – V. 17. – № 11. – P. 620–624.

Ennamany R., Kretz O., Creppy E. E. Effect of bolesatine on phospholipid/calcium dependent protein kinase in Vero cells and in rat thymus // *Arch. Toxicol.* – 1995a. – V. 69. – № 9. – P. 624–630.

Ennamary R., Lavergne J. P., Reboud J. P. [et al.]. Mode of action of bolesatine, a cytotoxic glycoprotein from *Boletus satanas* Lenz. mechanistic approaches // Toxicology. – 1995b. – V. 100. – P. 51–55.

Eposito P., La Porta E., Calatroni M. [et al.]. Renal involvement in mushroom poisoning: The case of Orellanus syndrome // Hemodial. Int. – 2015. – V. 19. – № 4. – P. 11–15.

Fairbairn J., Steele M. Meconic acid and alkaloids in *Papaver somniferum* and *P. bracteatum* // Planta Medica. – 1981. – V. 41. – № 1. – P. 55–60.

Falcigno L., Costantini S., D'Auria G. [et al.]. Phalloidin synthetic analogues: structural requirements in the interaction with F-actin // Chemistry. – 2001. – V. 7. – P. 4665–4673.

Faulstich H., Buehring H., Seitz J. Physical properties and function of phalloysin // Biochemistry. – 1983. – V. 22. – № 19. – P. 4574–4580.

Faulstich H., Cochet-Meilhac M. Amatoxins in edible mushrooms // FEBS Lett. – 1976. – V. 64. – № 1. – P. 73–75.

Faulstich H., Kirchner K., Derenzini M. Strongly enhanced toxicity of the mushroom toxin –amanitin by an amatoxin-specific Fab or monoclonal antibody // Toxicon. – 1988. – V. 26. – № 5. – P. 491–499.

Fernandez Espinar M. T., Labarère J. Cloning and sequencing of the Aa-Pri1 gene specifically expressed during fruiting initiation in the edible mushroom *Agrocybe aegerita*, and analysis of the predicted amino-acid sequence // Curr. Genet. – 1997. – V. 32. – № 6. – P. 420–424.

Findlay J. A., He Z. Minor constituents of *Gymnopilus spectabilis* // J. Nat. Prod. – 1991. – V. 54. – № 1. – P. 184–189.

Fiume L., Sperti S., Montanaro L. [et al.]. Amanitins do not bind to serum albumin // Lancet. – 1977. – V. 309. – № 8021. – P. 1111.

Ford W. W. The distribution of haemolysins, agglutinins, and poisons in fungi, especially the Amanitas, the Entolomas, the Lactarius and the Inocybes // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1911. – V. 2. – P. 285–318.

Frangež R., Šuput D., Molgó J., Benoit E. Ostreolysin A / pleurotolysin B and equinatoxins: structure, function and pathophysiological effects of these pore-forming proteins // Toxins. – 2017. – V. 9. – № 4. – P. 128.

French A. L., Garrettson L. K. Poisoning with the North American jack o'lantern mushroom, *Omphalotus illudens* // J. Clin. Toxicol. – 1988. – V. 26. – № 1–2. – P. 81–88.

Fujimoto H., Suzuki K., Hagiwara H. [et al.]. New toxic metabolites from a mushroom *Hebeloma vinosophyllum*. I. Structures of Hebevinosides I, II, III, IV and V // Chem. Pharm. Bull. – 1986. – V. 34. – № 1. – P. 88–99.

Fujimoto H., Takano Y., Yamazaki M. [et al.]. Isolation, identification and pharmacological studies on 3 toxic metabolites from a mushroom

Hebeloma spoliatum // Chem. Pharm. Bull. – 1992. – V. 40. – № 4. – P. 869–872.

Funga Nordica: agaricoid, boletoid, clavarioid, cyphelloid and gastroid genera / Eds H. Knudsen, J. Vesterholt. – Copenhagen : Nordsvamp, 2012. – 1083 p.

Fushiya S., Sato S., Nozoe S. L. Stizolobic acid and L-stizolobinic acid from *C. acromelalga*, precursors of acromelic acid // Phytochem. – 1992. – V. 31. – № 7. – P. 2337–2339.

Gachet C., Ennamany R., Kretz O. [et al.]. Bolesatine induces agglutination of rat platelets and human erythrocytes and platelets *in vitro* // Hum. Experiment. Toxicol. – 1996. – V. 15. – № 1. – P. 26–29.

Garcia J., Costa V., Bovolini A. [et al.]. An effective antidotal combination of polymyxin B and methylprednisolone for α -amanitin intoxication // Arch. Toxicol. – 2019. – V. 93. – № 5. – P. 1449–1463.

Geiger H. A., Wurst M. G., Daniels R. N. Dark classics in chemical neuroscience: psilocybin // ACS Chem. Neuroscien. – 2018. – V. 9. – № 10. – P. 2438–2447.

Geissler T., Brandt W., Porzel A. [et al.]. Acetylcholinesterase inhibitors from the toadstool *C. infractus* // Bioorg. Med. Chem. – 2010. – V. 18. – № 6. – P. 2173–2177.

Gill M. Pigments of fungi (Macromycetes) // Nat. Prod. Rep. – 2003. – V. 20. – № 6. – P. 615–639.

Gosselin R. E., Smith R. P., Hodge H. C. Clinical toxicology of commercial products. – 5th ed. – Baltimore: Williams and Wilkins, 1984. – 248 p.

Gouaux E. Channel-forming toxins: tales of transformation // Curr. Opin. Struct. Biol. – 1997. – V. 7. – № 4. – P. 566–573.

Govorushko S., Rezaee R., Dumanov J. [et al.]. Poisoning associated with the use of mushrooms: a review of the global pattern and main characteristics // Food Chem. Tox. – 2019. – V. 128. – P. 267–279.

Grzymala S. L'expérimentation par la toxine // Bull. Med. Leg. Tox. – 1965. – V. 8. – P. 73–83.

Guidebook to protein toxins and their use in cell biology / Eds R. Rappuoli, C. Montecucco. – Oxford : Oxford Univ. Press, 1997. – 275 p.

Gulden G., Dunham S., Stockman J. DNA studies in the *Galerina marginata* complex // Mycol. Res. – 2001. – V. 105. – P. 432–440.

Guzman G., Allen J. W., Gartz J. A worldwide geographical distribution of the neurotropic fungi, an analysis and discussion // An. Mus. Civ. Rover. – 1998. – V. 14. – P. 189–280.

Haberl B., Pfab R., Berndt S. [et al.]. Case series: alcohol intolerance with coprine-like syndrome after consumption of the mushroom *Lepiota*

aspera (Pers.:Fr.) Quél., 1886 (Freckled Dapperling) // Clin. Toxicol. – 2011. – V. 49. – № 2. – P. 113–114.

Halberstadt A., Geyer M. Multiple receptors contribute to the behavioral effects of indoleamine hallucinogens // Neuropharmacology. – 2011. – V. 61. – P. 364–381.

Hassan M. A., Rouf R., Tiralongo E. [et al.]. Mushroom lectins: specificity, structure and bioactivity relevant to human disease // Int. J. Mol. Sci. – 2015. – V. 16. – № 4. – P. 7802–7838.

Hatfield G. M., Brady L. R. Occurrence of bis-noryangonin in *Gymnopilus spectabilis* // J. Pharm. Sci. – 1969. – V. 58. – № 10. – P. 1298–1299.

Hatfield G. M., Schaumberg J. P. Isolation and structure studies of coprine, the disulfiram-like constituent of *C. atramentarius* // Lloydia. – 1975. – V. 38. – P. 489–496.

Hatfield G. M., Valdes L. J. The occurrence of psilocybin in *Gymnopilus* species // Lloydia. – 1978. – V. 41. – № 2. – P. 140–144.

Hawksworth D. L., Lücking R. Fungal diversity revisited: 2.2 to 3.8 million species // Microbiol. Spectr. – 2017. – V. 5. – P. 79–95.

Hendrich J., van Minh A. T., Hebllich F. [et al.]. Pharmacological disruption of calcium channel trafficking by the alpha(2)delta ligand gabapentin // PNAS USA. – 2008. – V. 105. – № 9. – P. 3628–3633.

Henrici A. T. An endotoxin from *Aspergillus fumigatus* // J. Immunol. – 1939. – V. 36. – P. 319–338.

Herrmann A., Hedman H., Rosen J. [et al.]. Analysis of the mushroom nephrotoxin orellanine and its glucosides // J. Nat. Prod. – 2012. – V. 75. – P. 1690–1696.

Hilbig S., Andries T., Steglich W. Zur chemie und antibiotischen aktivität des carbolegerlings (*A. xanthoderma*) // Ang. Chem. Int. Ed. – 1985. – B. 97. – № 12. – S. 1063–1064.

Igaz L., Vianna M., Medina J. [et al.]. Two time periods of hippocampal mRNA synthesis are required for memory consolidation of fear-motivated learning // J. Neurosci. – 2002. – V. 22. – P. 6781–6789.

Ikeda M., Sato Y., Izawa M. [et al.]. Isolation and structure of fasciculol A, a new plant growth inhibitor from *Neamatoloma fasciculare* // Agric. Biol. Chem. – 1977. – V. 41. – № 8. – P. 1539–1541.

International Code of Nomenclature for algae, fungi, and plants (Shenzhen Code) adopted by the Nineteenth International Botanical Congress Shenzhen, China, July 2017 // Eds. N. J. Turland, J. H. Wiersema, F. R. Barrie, [et al.]. – Glashütten: Koeltz Botan. Books, 2018. – 254 p.

Ishida M., Shinozaki H. Excitatory action of a plant extract, stizolobic acid, in the isolated spinal cord of the rat // Brain Res. – 1988a. – V. 473. – № 1. – P. 193–197.

Ishida M., Shinozaki H. Stizolobic acid, a competitive antagonist of the quisqualate-type receptor at the crayfish neuromuscular junction // Brain Res. – 1988b. – V. 451. – № 1–2. – P. 353–356.

Iwafuchi Y., Morita T., Kobayashi H. [et al.]. Delayed onset acute renal failure associated with *Amanita pseudoporphyria* Hongo ingestion // Intern. Med. – 2003. – V. 42. – № 1. – P. 78–81.

Jaeger A., Jehl F., Flesch F. [et al.]. Kinetics of amatoxins in human poisoning: therapeutic implications // J. Toxicol. Clin. Toxicol. – 1993. – V. 31. – № 1. – P. 63–80.

Jaeger R. J. R., Lamshöft M., Gottfried S. [et al.]. HR-MALDI-MS imaging assisted screening of β -carboline alkaloids discovered from *Mycena metata* // J. Nat. Prod. – 2013. – V. 76. – P. 127–134.

Jafee B. D., Jones E. A., Loveless S. E., Chen S. F. The unique immunosuppressive activity of brequinar sodium // Transpl. Proc. – 1993. – V. 25. – № 2. – P. 19–22.

Jang J., Kim C. H., Yoo J. J. [et al.]. An elderly man with fatal respiratory failure after eating a poisonous mushroom *Podostroma cornu-damae* // Tubercul. Resp. Dis. – 2013. – V. 75. – № 6. – P. 264–268.

Jin Y., Che T., Yin Y. [et al.]. Lethal protein in mass consumption edible mushroom *Agrocybe aegerita* linked to strong hepatic toxicity // Toxicon. – 2014. – V. 90. – P. 273–285.

Jin Z. Muscarine, imidazole, oxazole and thiazole alkaloids // Nat. Prod. Rep. – 2016. – V. 33. – № 11. – P. 1268–1317.

Juntos P., Rebolj K., Sepčić K. [et al.]. Ostreolysin induces sustained contraction of porcine coronary arteries and endothelial dysfunction in middle- and large-sized vessels // Toxicon. – 2009. – V. 54. – № 6. – P. 784–792.

Ju-Yeon K., Rhee I. -K., Lee K. -B. [et al.]. Thelephoric acid and kynapcin-9 in mushroom *Polyozellus multiflex* inhibit prolyl endopeptidase *in vitro* // J. Microbiol. Biotechnol. – 1999. – V. 9. – P. 798–803.

Kaplan C., Larsson K., Kornberg R. The RNA polymerase II trigger loop functions in substrate selection and is directly targeted by α -amanitin // Mol. Cell. – 2008. – V. 3. – № 5. – P. 547–556.

Kawaguchi T., Suzuki T., Kobayashi Y. [et al.]. Unusual amino acid derivatives from the mushroom *Pleurocybella porrigens* // Tetrahedron. – 2010. – V. 66. – P. 504–507.

Kaya E., Surmen M., Yaykasli K. [et al.]. Dermal absorption and toxicity of alpha-amanitin in mice // Cutan. Ocul. Toxicol. – 2014. – V. 33. – № 2. – P. 154–160.

Kayano T., Kitamura N., Miyazaki S. [et al.]. Gymnopilins, a product of a hallucinogenic mushroom, inhibit the nicotinic acetylcholine receptor // *Toxicon*. – 2014. – V. 81. – P. 23–31.

Kieslichova E., Frankova S., Protus M. [et al.]. Acute liver failure due to *Amanita phalloides* poisoning: therapeutic approach and outcome // *Transplant. Proc.* – 2018. – V. 50. – № 1. – P. 192–197.

Kim H. N., Do H. H., Seo J. S. [et al.]. Two cases of incidental *Podostroma cornu-damae* poisoning // *Clin. Exp. Emerg. Med.* – 2016. – V. 30. – № 3. – P. 186–189.

Kim J. H., Lee C. H. Atromentin-induced apoptosis in human leukemia U937 cells // *J. Microbiol. Biotechnol.* – 2009. – V. 19. – № 9. – P. 946–950.

Kim K., Choi S., Lee K. Gymnopilin K: a new cytotoxic gymnopilin from *Gymnopilus spectabilis* // *J. Antibiot.* – 2012. – V. 65. – P. 135–137.

Kletskov A. V., Potkin V. I., Kolesnik I. A. [et al.]. Synthesis and biological activity of novel comenic acid derivatives containing isoxazole and isothiazole moieties // *Nat. Prod. Comm.* – 2018. – V. 13. – № 11. – P. 1507–1510.

Klimaszyk P., Rzymyski P. The yellow knight fights back: toxicological, epidemiological, and survey studies defend edibility of *Tricholoma equestre* // *Toxins (Basel)*. – 2018. – V. 10. – № 11. P. – 468.

Konno K., Hayano K., Shirahama H. [et al.]. Clitidine, a new toxic pyridine nucleoside from *Clitocybe acromelalga* // *Tetrahedron*. – 1982. – V. 38. – № 22. – P. 3281–3284.

Koppaka V., Thompson D. C., Chen Y. [et al.]. Aldehyde dehydrogenase inhibitors: a comprehensive review of the pharmacology, mechanism of action, substrate specificity, and clinical application // *Pharmacol. Rev.* – 2012. – V. 64. – № 3. – P. 520–539.

Kraft J., Bauer S., Keilhoff G. [et al.]. Biological effects of the dihydroorotate dehydrogenase inhibitor polyporic acid, a toxic constituent of the mushroom *Hapalopilus rutilans*, in rats and humans // *Arch. Toxicol.* – 1998. – V. 72. – P. 711–721.

Krasnodębski M., Grąt M., Hołowko W. [et al.]. Results of liver transplantation in patients with acute liver failure due to *Amanita phalloides* and paracetamol (acetaminophen) intoxication // *Gastroenterol. Rev.* – 2016. – V. 11. – № 2. – P. 90–95.

Kretz O., Creppy E. E., Dirheimer G. Disposition of the toxic protein bolesatine in rats: its resistance to proteolytic enzymes // *Xenobiotica*. – 1991a. – V. 21. – № 1. – P. 65–73.

Kretz O., Creppy E. E., Dirheimer G. Characterization of bolesatine, a toxic protein from the mushroom *Boletus satanas* Lenz and it's effects on kidney cells // Toxicology. – 1991b. – V. 66. – P. 213–224.

Krüzselyi D., Vetter J., Ott P. G. [et al.]. Isolation and structural elucidation of a novel brunnein-type antioxidant -carboline alkaloid from *Cyclocybe cylindracea* // Fitoter. – 2019. – V. 137. – P. 1–5.

Landi N., Pacifico S., Ragucci S. [et al.]. Purification, characterization and cytotoxicity assessment of ageritin: the first ribotoxin from the basidiomycete mushroom *Agrocybe aegerita* // Biochim. Biophys. Act. Gen. Subj. – 2017. – V. 1861. – N° 5. – Pt A. – P. 1113–1121.

Lapadula W., Ayub M. Ribosome inactivating proteins from an evolutionary perspective // Toxicon. – 2017. – V. 136. – P. 6–14.

Le P., Nodwell M. B., Eirich J. [et al.]. A chemical proteomic analysis of illudin-interacting proteins // Chemistry. – 2019. – V. 25. – N° 54. – P. 12644–12651.

Lee I. K., Yun B. S. Styrylpyrone-class compounds from medicinal fungi *Phellinus* and *Inonotus* spp., and their medicinal importance // J. Antibiot. – 2011. – V. 64. – P. 349–359.

Lee S., Ryoo R., Choi J. [et al.]. Trichothecene and tremulane sesquiterpenes from a hallucinogenic mushroom *Gymnopilus junonius* and their cytotoxicity // Arch. Pharm. Res. – 2020. – V. 43. – P. 214–223.

Lee S., Seok S., Ryoo R. [et al.]. Macrocyclic trichothecene mycotoxins from a deadly poisonous mushroom, *Podostroma cornu-damae* // J. Nat. Prod. – 2018. – V. 82. – N° 1. – P. 122–128.

Letschert K., Faulstich H., Keller D. [et al.]. Molecular characterization and inhibition of amanitin uptake into human hepatocytes // Toxicol. Sci. – 2006. – V. 91. – N° 1. – P. 140–149.

Li L., Lee T., Meier P., Ballatori N. Identification of glutathione as a driving force and leukotriene substrate for OATP1, the hepatic sinusoidal organic solute transporter // J. Biol. Chem. – 1998. – V. 273. – N° 26. – P. 16184–16191.

Li W., Li X. -B., Lou H. -X. Structural and biological diversity of natural *p*-terphenyls // J. Asian Nat. Prod. Res. – 2017. – V. 20. – N° 1. – P. 1–13.

Licastro F., Morini M. C., Kretz O. [et al.]. Mitogenic activity and immunological properties of bolesatine, a lectin isolated from the mushroom *Boletus satanas* Lenz // Int. J. Biochem. – 1993. – V. 25. – N° 5. – P. 789–792.

Lin J., Lin Y., Chen C. [et al.]. Cardiotoxic protein from edible mushrooms // Nature. – 1974. – V. 252. – P. 235–237.

Lin S., Lo Y., Lin J., Liaw Y.-C. Crystal structures and electron micrographs of fungal volvatoxin A₂ // J. Mol. Biol. – 2004. – V. 343. – № 2. – P. 477–491.

Loranger A. Toxicity of peptides of *Amanita virosa* mushrooms in mice // Fund. Appl. Toxicol. – 1985. – V. 5. – № 6. – P. 1144–1152.

Lu H., Choudhuri S., Ogura K. [et al.]. Characterization of organic anion transporting polypeptide 1b2–null mice: essential role in hepatic uptake/toxicity of phalloidin and microcystin–LR // Toxicol. Sci. – 2008. – V. 103. – № 1. – P. 35–45.

Lukoyanova N., Kondos S. C., Farabella I. [et al.]. Conformational changes during pore formation by the perforin-related protein pleurotolysin // PLoS Biol. – 2015. – V. 13. – № 2. – P. e1002049.

Lundström J. -phenethylamines and ephedrines of plant origin : Ch. 2 // The alkaloids: chemistry and pharmacology / Ed. G. A. Cordell. – San Diego: Academic Press, 1989. – P. 77–154.

Luo H., Cai Q., Lüli Y. [et al.]. The MSDIN family in amanitin-producing mushrooms and evolution of the prolyl oligopeptidase genes // IMA Fung. – 2018. – V. 9. – P. 225–242.

Luo H., Hallen-Adams H., Scott–Craig J., Walton J. Ribosomal biosynthesis of -amanitin in *Galerina marginata* // Fung. Genet. Biol. – 2012. – V. 49. – P. 123–129.

Luo H., Hallen-Adams H., Walton J. Processing of the phalloidin proprotein by prolyl oligopeptidase from the mushroom *Conocybe albipes* // J. Biol. Chem. – 2009. – V. 284. – № 27. – P. 18070–18077.

Luo H., Zhou Sh., Li X. [et al.]. Novel cyclic peptides from lethal *Amanita* species through a genomic approach, and major peptide toxins in the ectomycorrhizal association: preprint (ver. 1). Text: electronic. Research Square [website]. 2020. <https://www.researchsquare.com/article/rs-14384/v1>.

Lurie Y., Wasser S. P., Taha M. [et al.]. Mushroom poisoning from species of genus *Inocybe* (fiber head mushroom): a case series with exact species identification // Clin. Tox. – 2009. – V. 47. – P. 562–565.

Lv H., Kong Y., Yao Q. [et al.]. Nebrodeolysin, a novel hemolytic protein from mushroom *Pleurotus nebrodensis* with apoptosis-inducing and anti-HIV-1 effects // Phytomedicine. – 2009. – V. 16. – № 2–3. – P. 198–205.

McBride M. C. Bufotenine: toward an understanding of possible psychoactive mechanisms // J Psych Drugs. – 2000. – Vol. 32. – № 3. – P. 321–331.

MacLean K. A., Johnson M. W., Griffiths R. R. Mystical experiences occasioned by the hallucinogen psilocybin lead to increases in the

personality domain of openness // J. Psychopharm. – 2011. – V. 25. – № 11. – P. 1453–1461.

Madhok M., Scalzo A., Blume C. [et al.]. *Amanita bisporigera* ingestion: mistaken identity, dose-related toxicity, and improvement despite severe hepatotoxicity // *Pediatr. Emerg. Care.* – 2006. – V. 22. – P. 177–180.

Madsen M. K., Fisher P. M., Burmester D. [et al.]. Psychedelic effects of psilocybin correlate with serotonin 2A receptor occupancy and plasma psilocin levels // *Neuropsychopharmacology.* – 2019. – V. 44. – № 7. – P. 1328–1334.

Magdalan J., Ostrowska A., Piotrowska A. [et al.]. Failure of benzylpenicillin, N-acetylcysteine and silibinin to reduce α -amanitin hepatotoxicity // *In Vivo.* – 2009. – V. 23. – № 3. – P. 393–399.

Mahagita C., Grassl S., Piyachaturawat P. [et al.]. Human organic anion transporter 1B1 and 1B3 function as bidirectional carriers and do not mediate GSH–bile acid cotransport // *Am. J. Physiol. : Gastr. Liv. Physiol.* – 2007. – V. 293. – № 1. – P. 271–278.

Manautou J., Champion S., Aleksunes L. Regulation of hepatobiliary transporters during liver injury / *Comp. Toxicol.* – 2010. – V. 9. – P. 175–220.

Mancheño J. M., Tateno H., Goldstein I. J. [et al.]. Structural analysis of the *Laetiporus sulphureus* hemolytic pore-forming lectin in complex with sugars // *J. Biol. Chem.* – 2005. – V. 280. – № 17. – P. 17251–17259.

Martin F., Aerts A., Ahrén D. [et al.]. The genome of *Laccaria bicolor* provides insights into mycorrhizal symbiosis // *Nature.* – 2008. – V. 452. – P. 88–92.

Matinkhoo K., Pryma A., Todorovic M. [et al.]. Synthesis of the death-cap mushroom toxin -amanitin // *J. Amer. Chem. Soc.* – 2018. – V. 140. – № 21. – P. 6513–6517.

Matsuura M., Yamada M., Saikawa Y. [et al.]. Bolevenine, a toxic protein from the Japanese toadstool *Boletus venenatus* // *Phytochemistry.* – 2007. – V. 68. – № 6. – P. 893–898.

Matsuyama S., Hayakawa K., Sakuramoto K. [et al.]. Vasodilating prostaglandin E1 does not reproduce interleukin-1 β -induced oxygen metabolism abnormalities in rabbits // *Acute Med. Surg.* – 2014. – V. 2. – № 1. – P. 40–47.

McCormick S. P., Stanley A. M., Stover N. A. [et al.]. Trichothecenes: from simple to complex mycotoxins // *Toxins.* – 2011. – V. 3. – № 7. – P. 802–814.

McMorris T. C., Cong Q., Kelner M. J. Structure-activity relationship studies of illudins: analogues possessing a spiro-cyclobutane ring // *J. Org. Chem.* – 2003. – V. 68. – № 25. – P. 9648–9653.

McMorris T. C., Kelner M. J., Wang W. [et al.]. On the mechanism of toxicity of illudins: the role of glutathione // Chem. Res. Toxicol. — 1990. — V. 3. — № 6. — P. 574–579.

Merlet A., Dauchy F. A., Dupon M. Hyperprocalcitonemia due to mushroom poisoning // Clin. Infect. Dis. — 2012. — V. 54. — № 2. — P. 307–308.

Michelot D., Melendez-Howell L. M. *Amanita muscaria*: chemistry, biology, toxicology and ethnomycology // Mycol. Res. — 2003. — V. 107. — № 2. — P. 131–146.

Michelot D., Toth B. Poisoning by *Gyromitra esculenta* — a review // J. App. Toxicol. — 1991. — V. 11. — № 4. — P. 235–243.

Minami T., Matsumura S., Nishizawa M. [et al.]. Acute and late effects on induction of allodynia by acromelic acid, a mushroom poison related structurally to kainic acid // Brit. J. Pharm. — 2004. — V. 142. — № 4. — P. 679–688.

Miyazaki S., Kitamura N., Nishio A. [et al.]. Gymnopilin — a substance produced by the hallucinogenic mushroom, *Gymnopilus junonius* — mobilizes intracellular Ca^{2+} in dorsal root ganglion cells // Biomed. Res. — 2012. — V. 33. — № 2. — P. 111–118.

Mogi K., Takeshita H., Yasuda T. [et al.]. Case report: food poisoning to death by *Podostroma cornu-damae*, its case history and autopsy findings // Acta Crim. Med. Leg. Jpn. — 2003. — V. 69. — P. 14–20.

Mondego J. M., Carazzolle M. F., Costa G. G. [et al.]. A genome survey of *Moniliophthora perniciosa* gives new insights into Witches' Broom disease of cacao // BMC Genom. — 2008. — V. 9. — P. 548.

Montanaro N., Novello F., Stirpe F. Effect of alpha-amanitin on ribonucleic acid polymerase II of rat brain nuclei and on retention of avoidance conditioning // Biochem. J. — 1971. — V. 125. — № 4. — P. 1087–1090.

Mori S., Nakagawa-Yoshida K., Tsuchihashi H. [et al.]. Mushroom worker's lung resulting from indoor cultivation of *Pleurotus ostreatus* // Occup. Med. — 1998. — V. 48. — № 7. — P. 465–468.

Moser M. *Cortinarius* Fr. untergattung *Leprocybe* subgen. Nov., die rauhkopfe // Zeit pilzkunde. — 1969. — B. 35. — S. 213–248.

Muraoka S, Fukamachi N, Mizumoto K, Shinozawa T. Detection and identification of amanitins in the wood-rotting fungi *Galerina fasciculata* and *Galerina helvoliceps* // Appl. Environ. Microbiol. — 1999. — V. 65. — № 9. — P. 4207–4210.

Nayak A. P., Green B. J., Beezhold D. H. Fungal hemolysins // Med. Mycol. — 2013. — V. 51. — № 1. — P. 1–16.

Ng T., Lam J., Wong J. [et al.]. Differential abilities of the mushroom ribosome-inactivating proteins hypsin and velutin to perturb normal development of cultured mouse embryos // *Toxicol. in vitro*. – 2010. – V. 24. – № 4. – P. 1250–1257.

Ngai P., Ng T. A hemolysin from the mushroom *Pleurotus eryngii* // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* – 2006. – V. 72. – P. 1185–1191.

Nguyen V. *In vivo* degradation of RNA polymerase II largest subunit triggered by alpha-amanitin // *Nucl. Ac. Res.* – 1996. – V. 24. – № 15. – P. 2924–2929.

Nieminen P., Mustonen A.-M., Kirsi M. Increased plasma creatine kinase activities triggered by edible wild mushrooms // *Food Chem. Tox.* – 2005. – V. 43. – № 1. – P. 133–138.

Nishio A., Kitamura N., Tanaka S. [et al.]. Multiple effects of gymnopilin on circulatory system of the rat // *Biol. Pharm. Bull.* – 2012. – V. 35. – № 8. – P. 1300–1305.

Novak M., Krpan T., Panevska A. [et al.]. Binding specificity of ostreolysin A₆ towards Sf9 insect cell lipids // *Biochim. Biophys. Acta – Biomembr.* – 2020. – V. 1862. – № 9. – P. e183307.

Oda T., Namba K., Maeda Y. Position and orientation of phalloidin in F-actin determined by X-ray fiber diffraction analysis // *Biophys. J.* – 2005. – V. 88. – № 4. – P. 2727–2736.

Odenthal K. P., Seeger R., Braatz R. [et al.]. Damage *in vitro* to various organs and tissues by rubescenslysin from the edible mushroom *Amanita rubescens* // *Toxicon.* – 1982. – V. 20. – № 4. – P. 765–781.

Odenthal K. P., Seeger R., Vogel G. Toxic effects of phallolysin from *Amanita phalloides* // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* – 1975. – V. 290. – № 2–3. – P. 133–143.

Olombrada M., Lazaro-Gorines R., Lopez-Rodríguez J. [et al.]. Fungal ribotoxins: a review of potential biotechnological applications // *Toxins.* – 2017. – V. 9. – № 2. – P. 1–21.

Omoto H., Matsumura S., Kitano M. [et al.]. Comparison of mechanisms of allodynia induced by acromelic acid A between early and late phases // *Eur. J. Pharm.* – 2015. – V. 760. – P. 42–48.

Ota K., Leonardi A., Mikelj M. [et al.]. Membrane cholesterol and sphingomyelin, and ostreolysin A are obligatory for pore-formation by a MACPF/CDC-like pore-forming protein, pleurotolysin B // *Biochim.* – 2013. – V. 95. – № 10. – P. 1855–1864.

Patočka J. Natural cholinesterase inhibitors from mushrooms // *Mil. Med. Sci. Lett.* – 2012. – V. 81. – № 1. – P. 40–44.

Patočka J., Pita R., Kuča K. Gyromitrin, mushroom toxin of *Gyromitra* spp. // *Mil. Med. Sci. Lett.* – 2012. – V. 81. – № 2. – P. 61–67.

Perisetti A., Raghavapuram S., Sheikh A. [et al.]. Mushroom poisoning mimicking painless progressive jaundice: a case report with review of the literature // *Cureus*. – 2018. – V. 10. – № 4. – P. 24–36.

Pospich S., Merino F., Raunser S. Structural effects and functional implications of phalloidin and jasplakinolide binding to actin filaments // *Structure*. – 2020. – V. 28. – № 4. – P. 437–449.

Powell J., Farasyn T., Kock K. [et al.]. Novel mechanism of impaired function of organic anion-transporting polypeptide 1B3 in human hepatocytes: post-translational regulation of OATP1B3 by protein kinase C activation // *Drug Metabol. Disposit.* – 2014. – V. 42. – № 11. – P. 1964–1970.

Price H. W. Mushroom poisoning due to *Hebeloma crustuliniforme* // *Arch. Dis. Child.* – 1927. – V. 34. – № 3. – P. 441.

Pulman J., Childs K., Sgambelluri R. [et al.]. Expansion and diversification of the MSDIN family of cyclic peptide genes in the poisonous agarics *Amanita phalloides* and *A. bisporigera* // *BMC Genomics*. – 2016. – V. 17. – № 1038. – 14 p.

Ramm S., Krawczyk B., Mühlenweg A. [et al.]. A self-sacrificing N-methyltransferase is the precursor of the fungal natural product omphalotin // *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* – 2017. – V. 56. – P. 9994–9997.

Rebolj K., Batista U., Sepčić K. [et al.]. Ostreolysin affects rat aorta ring tension and endothelial cell viability *in vitro* // *Toxicol.* – 2007. – V. 49. – № 8. – P. 1211–1213.

Rodrigues D., Pires das Neves R., Carvalho A. [et al.]. *In vitro* mechanistic studies on α -amanitin and its putative antidotes: preprint – Text : electronic // Springer: *Archiv. Toxicol.* [website]. 2020. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00204-020-02718-1#change-history>.

Ruggiero A., Garcia-Ortega L., Moreira M. [et al.]. Binding and enzymatic properties of ageritin, a fungal ribotoxin with novel zinc-dependent function // *Int. J. Biol. Macromol.* – 2019. – V. 136. – P. 625–631.

Sabotič J., Ohm R. A., Künzler M. Entomotoxic and nematotoxic lectins and protease inhibitors from fungal fruiting bodies // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* – 2015. – V. 100. – № 1. – P. 91–111.

Saikaw Y., Okamoto H., Inui T. [et al.]. Toxic principles of a poisonous mushroom *Podostroma cornu-damae* // *Tetrahedron*. – 2001. – V. 57. – № 39. – P. 8277–8281.

Sandargo B., Chepkirui C., Cheng T. [et al.]. Biological and chemical diversity go hand in hand: Basidiomycota as source of new pharmaceuticals

and agrochemicals // *Biotechnol. Adv.* – 2019. – V. 37. – № 6. – P. 107–344.

Sano Y., Sayama K., Arimoto Y. [et al.]. Ustalic acid as a toxin and related compounds from the mushroom *Tricholoma ustale* // *Chem. Comm.* – 2002. – V. 13. – P. 1384–1385.

Sarris J., La Porte I., Schweitzer I. Kava: a comprehensive review of efficacy, safety, and psychopharmacology // *Aust. N. Z. J. Psych.* – 2011. – V. 45. – P. 27–35.

Saviuc P. F., Danel V. C., Moreau P. A. [et al.]. Erythromelalgia and mushroom poisoning // *J. Clin. Toxicol.* – 2001. – V. 39. – № 4. – P. 403–407.

Sawayama Y., Tsujimoto T., Sugino K. [et al.]. Syntheses of naturally occurring terphenyls and related compounds // *Biosci. Biotech. Biochem.* – 2006. – V. 70. – № 12. – P. 2998–3003.

Schmitt C. K., Meysick K. C., O'Brien A. D. Bacterial toxins: friends or foes? // *Emerg. Infect. Dis.* – 1999. – V. 5. – № 2. – P. 224–234.

Schöffler A. Secondary metabolites of basidiomycetes // *The physiology and genetics.* – 2nd Edition / Eds T. Anke, A. Schöffler. – N. Y.: Springer Int. Publ., 2018. – P. 231–275.

Seeger R. Demonstration and isolation of phallolysin haemolytic toxin from *Amanita phalloides* // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* – 1975. – V. 287. – P. 277–287.

Seeger R., Bunsen E. Degranulation of rat mast cells *in vitro* by the fungal cytolysins phallolysin, rubescenslysin and fascicularelysin // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* – 1980. – V. 315. – № 2. – P. 163–166.

Seeger R., Odenthal K. P., Mengs U. Toxic effects in mouse and rat of rubescenslysin from *Amanita rubescens* // *Toxicon.* – 1981. – V. 19. – № 3. – P. 409–417.

Sgambelluri R., Smith M., Walton J. Versatility of prolyl oligopeptidase B in peptide macrocyclization // *ACS Synth. Biol.* – 2018. – V. 7. – № 1. – P. 145–152.

Shao D., Tang S., Healy R. A. [et al.]. A novel orellanine containing mushroom *Cortinarius armillatus* // *Toxicon.* – 2016. – V. 114. – P. 65–74.

Shi G. Q., Zhang J., Huang W. L. [et al.]. Retrospective study on 116 unexpected sudden cardiac deaths in Yunnan, China // *Chin. J. Epidemiol.* – 2006. – V. 27. – P. 96–101.

Shi X. W., Li X. J., Gao J. M. [et al.]. Fasciculols H and I, two lanostane derivatives from Chinese mushroom *Naematoloma fasciculare* // *Chem. Biodiver.* – 2011. – V. 8, № 10. – P. 1864–1870.

Shifrin V. I., Anderson P. Trichothecene mycotoxins trigger a ribotoxic stress response that activates c-jun n-terminal kinase and p38 mitogen-activated protein kinase and induces apoptosis // J. Biol. Chem. – 1999. – V. 274. – № 20. – P. 13985–13992.

Shulgin A. T. The narcotic pepper – the chemistry and pharmacology of *Piper methysticum* and related species // Bull. Narc. – 1973. – V. 25. – № 2. – P. 59–74.

Skočaj M., Yu Y., Grundner M. [et al.]. Characterisation of plasmalemmal shedding of vesicles induced by the cholesterol/sphingomyelin binding protein, ostreolysin A-mCherry // Biochim. Biophys. Acta. – 2016. – V. 1858. – № 11. – P. 2882–2893.

Smoragiewicz W., Cossette B., Boutard A. [et al.]. Trichothecene mycotoxins in the dust of ventilation systems in office buildings // Intern. Arch. Occup. Env. Health. – 1993. – V. 65. – № 2. – P. 113–117.

Spoerke D. G., Rumack B. H. Handbook of mushroom poisoning diagnosis and treatment. – Boca Raton (Fla.) : CRC Press, 1994. – 456 p.

Stasyk T., Lutsik-Kordovsky M., Wernstedt C. [et al.]. A new highly toxic protein isolated from the death cap *Amanita phalloides* is an L-amino acid oxidase // FEBS J. – 2010. – V. 277. – № 5. – P. 1260–1269.

Stebelska K. Fungal hallucinogens psilocin, ibotenic acid and muscimol // Ther. Drug Monit. – 2013. – V. 35. – № 4. – P. 420–442.

Stephenson N. L., Rundel P. W. Quantitative variation and the ecological role of vulpinic acid and atranorin in thallus of *Letharia vulpina* // Biochem. Syst. Ecol. – 1979. – V. 7. – P. 263–267.

Sterner O., Anke H. Toxic terpenoids isolated from higher fungi // Czech. Mycol. – 1995. – V. 4. – P. 39–52.

Sun J., Zhang H., Li H. [et al.]. A case study of *Lepiota brunneoincarnata* poisoning with endoscopic nasobiliary drainage in Shandong, China // Toxicol. – 2019. – V. 161. – P. 12–16.

Sun J., Zhang Y., Niu Y. [et al.]. Effect of biliary drainage on the toxicity and toxicokinetics of *Amanita exitialis* in beagles // Toxins (Basel). – 2018. – V. 10. – № 6. – P. 21–25.

Suzuki K., Fujimoto H., Yamazaki M. The toxic principles of *Naematoloma fasciculare* // Chem. Pharm. Bull. – 1983. – V. 31. – № 6. – P. 2176–2178.

Sze S., Ho J., Liu W. *Volvariella volvacea* lectin activates mouse T lymphocytes by a calcium dependent pathway // J. Cell. Biochem. – 2004. – V. 92. – № 6. – P. 1193–1202.

Tamborini L., Mastronardi F., Lo Presti L. [et al.]. Synthesis of L-tricholomic acid analogues and pharmacological characterization

at ionotropic glutamate receptors // Chem. Select. – 2017. – V. 2. – № 31. – P. 10295–10299.

Tanaka M., Hashimoto K., Okuno T. [et al.]. Neurotoxic oligoisoprenoids of the hallucinogenic mushroom, *Gymnopilus spectabilis* // Phytochem. – 1993. – V. 34. – № 3. – P. 661–664.

Teichert A., Schmidt J., Porzel A. [et al.]. Brunneins A–C, β -carboline alkaloids from *Cortinarius brunneus* // J. Nat. Prod. – 2007. – V. 70. – № 9. – P. 1529–1531.

The Merck index. An encyclopedia of chemicals, drugs, and biological. – 13th Edition / Ed. M. J. O'Neil [et al.]. – NJ : Merck and Co., Inc., 2006. – 1091 p.

Thiel C., Thiel K., Klingert W. [et al.]. The enterohepatic circulation of amanitin: kinetics and therapeutical implications // Toxicol. Lett. – 2011. – V. 203. – № 2. – P. 142–146.

Thomson M., Hines R., Schuetz E. [et al.]. Expression patterns of organic anion transporting polypeptides 1B1 and 1B3 protein in human pediatric liver // Drug Met. Dispos. – 2016. – V. 44. – P. 999–1004.

Tsuji K., Nakamura Y., Ogata T. [et al.]. Neurotoxicity of acromelic acid in cultured neurons from rat spinal cord // Neuroscience. – 1995. – V. 68. – № 2. – P. 585–591.

Vanyolos A., Dekany M., Kovacs B. [et al.]. Gymnopeptides A and B, cyclic octadecapeptides from the mushroom *Gymnopus fusipes* // Organ. Lett. – 2016. – V. 18. – № 11. – P. 2688–2691.

Villa A. F., Saviuc P., Langrand J. [et al.]. Tender nesting polypore (*Hapalopilus rutilans*) poisoning: report of two cases // Clin. Toxicol. – 2013. – V. 51. – № 8. – P. 798–800.

Vizzini A., Ercole E. *Paralepistopsis* gen. nov. and *Paralepista* (Basidiomycota, Agaricales) // Mycotaxon. – 2012. – V. 120. – № 1. – P. 253–267.

Vollenweider F. X., Vontobel P., Hell D., Leenders K. L. 5-HAT modulation of dopamine release in basal ganglia in psilocybin-induced psychosis in man – a PET study with [¹¹C]raclopride // Neuropsychopharmacology. – 1999. – V. 20. – P. 424–433.

Vrecl M., Babnik M., Sepčić K. [et al.]. Effect of the ostreolysin A/pleurotolysin B pore-forming complex on intracellular Ca²⁺ activity in the vascular smooth muscle cell line A10 // Toxicol. in vitro. – 2015. – V. 29. – № 8. – P. 2015–2021.

Wakimoto T., Asakawa T., Akahoshi S. [et al.]. Proof of the existence of an unstable amino acid: pleurocybellaziridine in *Pleurocybella porrigens* // Ang. Chem. Int. Ed. – 2010. – V. 50. – № 5. – P. 1168–1170.

Walton J. The Cyclic peptide toxins of *Amanita* and other poisonous mushrooms. – Cham : Springer Int. Publ., 2018. – 231 p.

Walton J., Hallen-Adams H., Luo H. Ribosomal biosynthesis of the cyclic peptide toxins of *Amanita* mushrooms // Biopolymers. — 2010. — V. 94. — № 5. — P. 659–664.

Wang B., Wan A. H., Xu Y. [et al.]. Identification of indocyanine green as a STT3B inhibitor against mushroom α -amanitin cytotoxicity // Nat Commun. — 2023. — V. 14. — 2241e.

Wang H., Zhao H., Song L. [et al.]. Pathological study of unexpected sudden death clustered in family or village in Yunnan province: report of 29 cases of autopsy // Zhon. yi xue za zhi. — 2007. — V. 87. — № 31. — P. 2209–2214.

Wang H. X., Ng T. B., Liu W. K. [et al.]. Isolation and characterization of two distinct lectins with antiproliferative activity from the cultured mycelium of the edible mushroom *Tricholoma mongolicum* // Int. J. Pept. Prot. Res. — 1995. — V. 46. — № 6. — P. 508–513.

Wang X., Li Y., Zhang X. [et al.]. Structural diversity and biological activities of the cyclodipeptides from fungi // Molecules. — 2017. — V. 22. — № 12. — 86 p.

Wei J., Wu J., Chen J. [et al.]. Determination of cyclopeptide toxins in *Amanita subpallidorosea* and *Amanita virosa* by high-performance liquid chromatography coupled with high-resolution mass spectrometry // Toxicon. — 2017. — V. 133. — P. 26–32.

Weng Y., Lin Y., Hsu C., Lin J.-Y. Functional domains of a pore-forming cardiotoxin protein, volvatoxin A₂ // J. Boil. Chem. — 2003. — V. 279. — № 8. — P. 6805–6814.

West P. L., Lindgren J., Horowitz B. Z. *Amanita smithiana* mushroom ingestion: a case of delayed renal failure and literature review // J. Med. Toxicol. — 2009. — V. 5. — № 1. — P. 32–38.

White C. M. The pharmacology, pharmacokinetics, efficacy and adverse events associated with kava // J. Clin. Pharmacol. — 2018. — V. 58. — № 11. — P. 1396–1405.

White J., Weinstein S., De Haro L. [et al.]. Mushroom poisoning: a proposed new clinical classification // Toxicon. — 2019. — V. 157. — P. 53–65.

White S., Williams P., Wojcik K. [et al.]. Initiation of apoptosis by actin cytoskeletal derangement in human airway epithelial cells // Am. J. Resp. Cell Mol. Biol. — 2001. — V. 24. — № 3. — P. 282–294.

Wieland T. The toxic peptides from *Amanita* mushrooms // Int. J. Pept. Prot. Res. — 1983. — V. 22. — № 3. — P. 257–276.

Wisecaver J., Slot J., Rokas A. Correction: the evolution of fungal metabolic pathways // PLoS Genetics. — 2015. — V. 11. — № 9. — 11 p.

Wong J. H., Bao H., Ng T. B. [et al.]. New ribosome-inactivating proteins and other proteins with protein synthesis-inhibiting activities // Appl. Microbiol. Biotechnol. – 2020. – V. 104. – № 10. – P. 4211–4226.

Wu Q., Wang X., Nepovimova E. [et al.]. Trichothecenes: immunomodulatory effects, mechanisms, and anti-cancer potential // Arch. Toxicol. – 2017. – V. 91. – № 12. – P. 3737–3785.

Wurita A., Hasegawa K., Konno K. [et al.]. Quantification of clitidine in caps and stems of poisonous mushroom *P. acromelalga* by hydrophilic interaction liquid chromatography-tandem mass spectrometry // Foren. Toxicol. – 2019. – V. 37. – № 2. – P. 378–386.

Wurst M., Kysilka R., Flieger M. Psychoactive tryptamines from basidiomycetes // Folia Microbiol. – 2002. – V. 47. – № 1. – P. 3–27.

Xiang H., Zhou Y., Zhou C. [et al.]. Investigation and analysis of *Galerina sulciceps* poisoning in a canteen // Clin. Toxicol. – 2017. – V. 56. – № 5. – P. 365–369.

Xu X., Yan H., Chen J., Zhang X. Bioactive proteins from mushrooms // Biotechnol. Adv. – 2011. – V. 29. – № 6. – P. 667–674.

Xu Y. C., Xie X. -X., Zhou Z. Y. [et al.]. A new monoterpene from the poisonous mushroom *Trogia venenata*, which has caused sudden unexpected death in Yunnan province, China // Nat. Prod. Res. – 2018. – V. 1. – P. 2547–2552.

Yamada M., Tokumitsu N., Saikawa Y. [et al.]. Molybdophyllysin, a toxic metalloendopeptidase from the tropical toadstool *Chlorophyllum molybdites* // Bioorg. Med. Chem. – 2012. – V. 20. – P. 6583–6588.

Yang M. L., Kuo P. C., Hwang T. L. [et al.]. Anti-inflammatory principles from *Cordyceps sinensis* // J. Nat. Prod. – 2011. – V. 74. – № 9. – P. 1996–2000.

Yang Z. L., Li Y. C., Tang L. P. [et al.]. *Trogia venenata* (Agaricales), a novel poisonous species which has caused hundreds of deaths in southwestern China // Mycol. Prog. – 2012. – V. 11. – № 4. – P. 937–945.

Yao Q., Yu M., Ooi L. [et al.]. Isolation and characterization of a type 1 ribosome-inactivating protein from fruiting bodies of the edible mushroom (*Volvariella volvacea*) // J. Agric. Food Chem. – 1998. – V. 46. – № 2. – P. 788–792.

Yilmaz I., Ermis F., Akata I. [et al.]. A case study: what doses of *Amanita phalloides* and amatoxins are lethal to humans? // Wild. Environ. Med. – 2015. – V. 26. – № 4. – P. 491–496.

Yin X., Feng T., Li Z. H. [et al.]. Response to the «Comment on chemical and toxicological investigations of a previously unknown poisonous

European mushroom *Tricholoma terreum* // Chem. Eur. J. – 2016. – V. 22. – № 16. – P. 5789–5792.

Yin X., Feng T., Shang J. H. [et al.]. Chemical and toxicological investigations of a previously unknown poisonous European mushroom *Tricholoma terreum* // Chem. Eur. J. – 2014. – V. 20. – P. 7001–7009.

Yin X., Yang A., Jin-Ming G. Mushroom toxins: chemistry and toxicology // J. Agricult. Food Chem. – 2019. – V. 18. – № 67. – P. 5053–5071.

Yokoyama K., Gonmori K. Increase of poisoning by tropical mushrooms in Japan in recent years // Chudoku Kenkyu. – 2009. – V. 22. – № 3. – P. 240–248.

Yoshioka N., Hayakawa I., Minatani T. [et al.]. Quantitative analysis of the *Tricholoma ustale*-derived toxin, ustalic acid, in mushroom and food samples by LC-MS/MS // Forensic Sci. Int. – 2020. – V. 317. – P. 110554.

Zanotti G., Kobayashi N., Munekata E. [et al.]. D-configuration of serine is crucial in maintaining the phalloidin-like conformation of viroisin // Biochem. – 1999. – V. 38. – № 33. – P. 10723–10729.

Zheleva A., Tolekova A., Zhelev M. [et al.]. Free radical reactions might contribute to severe -amanitin hepatotoxicity – a hypothesis // Med. Hypoth. – 2007. – V. 69. – № 2. – P. 361–367.

Zhou Z. Y., Liu J. K. Pigments of fungi (macromycetes) // Nat. Prod. Rep. – 2010. – V. 27. – P. 1531–1570.

Zhou Z. Y., Shi G. Q., Fontaine R. [et al.]. Evidence for the natural toxins from the mushroom *Trogia venenata* as a cause of sudden unexpected death in Yunnan province, China // Ang. Chem. Int. Ed. – 2012. – V. 51. – № 10. – P. 2368–2370.

Zhu M., Cen Y., Ye W. [et al.]. Recent advances on macrocyclic trichothecenes, their bioactivities and biosynthetic pathway // Toxins (Basel). – 2020. – V. 12. – № 6. – P. 417.

Žužek M. C., Maček P., Sepčić K. [et al.]. Toxic and lethal effects of ostreolysin, a cytolytic protein from edible oyster mushroom (*Pleurotus ostreatus*) in rodents // Toxicon. – 2006. – V. 48. – P. 264–271.

ТОКСИНЫ МАКРОМИЦЕТОВ

*Под общей редакцией профессоров
В. А. Башарина и С. В. Чулура*

Редактор *Пугачева Н. Г.*
Корректор *Полушкина В. В.*
Компьютерная верстка и дизайн *Габерган Е. С.*

Подписано в печать 02.12.2024. Формат 60 × 88¹/₁₆
Объем 9 печ. л. Тираж 100 экз.

ООО «Издательство „СпецЛит“».
190020, Санкт-Петербург, 10-я Красноармейская ул., 15–17, литер В, пом. 231
Тел./факс: (812) 495-36-09, 495-36-12,
<http://www.speclit.su>

Отпечатано в ООО «Типография ЛЕСНИК».
197183, Санкт-Петербург, ул. Сабиловская, д. 37