

## ОТРУЄННЯ БЛІДОЮ ПОГАНКОЮ: МЕХАНІЗМ ТОКСИЧНОСТІ ТА ПАТОГЕНЕЗ УРАЖЕННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

**Вступ.** Бліда поганка (*Amanita phalloides*) є одним із найнебезпечніших отруйних грибів. Її токсини належать до сильних отрут, які проявляють гепатонекротропну дію, а з огляду на відсутність специфічних антидотів до них, лікування отруєнь цим грибом залишається важливою проблемою. Токсини блідої поганки поділяють на три групи: фалотоксини, що уражають ендоплазматичну сітку, амаatokсини, які діють повільніше, але майже у 20 разів отруйніші, ніж перші, та віротоксини. Амаatokсини є основними токсинами *Amanita phalloides* та одними з найнебезпечніших природних токсинів, що викликають печінкову, ниркову, в цілому поліорганну, недостатність унаслідок пригнічення синтезу білка на рівні транскрипції всередині ентероцитів, гепатоцитів і проксимальних канальцевих клітин нирок. Після споживання *Amanita phalloides* амаatokсини часто індукують масивний некроз клітин печінки з високим рівнем смертності, який сягає іноді 90 %.

Суттєвого значення в патогенезі аманіта-фалоїдинового ушкодження надають порушенню обміну білків унаслідок пригнічення РНК-полімерази II клітин, прямій інгібуючій дії на активність уже синтезованих ензимів та непрямому впливу на ензимні системи через субстрати.

Іншим механізмом токсичності  $\alpha$ -аманітину є утворення активних форм кисню, що призводить до ушкодження, пов'язаного з окиснювальним стресом. Пероксидне окиснення ліпідів може сприяти виникненню масивного некрозу і тяжкої гепатотоксичності.

У цій роботі наведено детальний огляд літератури щодо отруєння основними токсинами блідої поганки. У статті обговорюються питання стосовно біохімії амаatokсинів, фалотоксинів та інших токсинів блідої поганки, механізмів токсичності, патогенезу отруєння цим грибом.

У даній роботі використано загальнонаукові методи дослідження, що включають експертно-аналітичний огляд наукових джерел, аналіз і синтез літературних даних.

**Мета дослідження** – проаналізувати сучасні літературні джерела про біохімію токсинів блідої поганки, механізми токсичності, патогенез отруєння цим грибом.

**Висновок.** Аналіз літературних джерел обґрунтовує актуальність дослідження механізмів токсичності та патогенезу ураження токсинами блідої поганки з метою виявлення метаболічних порушень, що необхідно для прогнозування тяжкості перебігу патологічного процесу, пошуку і розробки методів лікування амаatokсин-фалоїдинових отруєнь.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: бліда поганка; отруєння грибами; гепатотоксичність; амаatokсини; фалотоксини.

Гриби становлять частину раціону людини завдяки їх вишуканому смаку та вмісту білка, їх традиційно використовують у всьому світі як поживну їжу і лікарські джерела, що мають антиоксидантну активність [1].

Гриби мають велику харчову цінність, оскільки є багатими джерелами вуглеводів, білків, вільних амінокислот і вітамінів, а також різних важливих мінералів та мікроелементів. Вони також багаті на біоактивні метаболіти з високою лікарською цінністю, такі, як лектини, полісахариди, фенольні та поліфенольні речовини, терпеноїди, ергостерини і леткі органічні сполуки.

© І. П. Кузьмак, 2020.

Таким чином, екстракти грибів використовували в медицині як імунomodulatory, протипухлинні, антибактеріальні та противірусні засоби, антиоксиданти тощо [2–4].

Токсичні та нетоксичні гриби часто мають значну морфологічну схожість, що вводить в оману збирачів (споживачів) і спричиняє мікотоксичність. Численні види грибів вважають "отруйними", оскільки вони виробляють небезпечні токсини. Наприклад, представники роду *Amanita*, особливо *A. phalloides*, *A. virosa* та *A. verna*, відповідальні за тяжкі й навіть небезпечні для життя шкідливі наслідки. У всьому світі отруєння грибами є найважливішим питанням

охорони здоров'я, оскільки щороку призводить до значної кількості смертей. Однак жодного антитоту для лікування цього отруєння не знайдено [2].

На теренах України кількість постраждалих з діагнозом "Отруєння грибами" коливається від 700–800 до 1500–2500 випадків на рік [5].

Отруєння грибами є глобальною проблемою і викликає велику смертність та захворюваність. З понад 2000 визначених у всьому світі видів грибів лише близько 50 токсичні для людини [6]. Належачи до цих 50 видів, *Amanita phalloides* відповідає за більшість смертей, спричинених отруєнням грибами [7]. Отруєння аматоксинами зазвичай має поганий прогноз через високий ризик виникнення печінкової недостатності. У світі не існує загально визнаних вказівок щодо лікування отруєння аматоксинами [8].

З наведеної інформації зрозуміло, що отруєння токсинами блідої поганки – проблема в усьому світі. Тому цей огляд має на меті ширше представити наявну на даний час інформацію про механізми токсичності, закономірності клінічного перебігу внаслідок отруєння токсинами *Amanita phalloides*.

Отрута блідої поганки містить "цілий букет" сильнотоксичних токсинів, які вчені поділили на три великі групи: фалотоксини, аматоксини, віротоксини. Вони являють собою поліциклічні пептиди. Крім них, виявляють ще один токсин – антаманід. Кожен із цих токсинів має свою мету ураження, а в комплексі вони, фактично, цілком порушують обмін речовин в організмі.

Усі групи токсинів містять залишок триптофану, заміщений у положенні 2 кільця індолу атомом сірки (рис. 1–3).

Фалотоксини – це щонайменше сім сполук, усі з яких є біциклічними гептапептидами. Аматоксини – це принаймні дев'ять споріднених токсичних сполук з восьми амінокислотних залишків, розташованих у збереженій пентацикліч-

ній структурі. Віротоксини – це моноциклічні пептиди, представлені щонайменше п'ятьма різними сполуками. Їх структура та біологічна активність подібні до таких у фалотоксинів, це дозволяє припустити, що вони мають спільні шляхи попередника [2, 8].

Однією з медичних проблем при отруєннях мухомором фалоїдним є відносно тривалий латентний період (8–24 год) від споживання грибів, одночасно проявляється цитотропна дія поглинених токсинів, які надходять із кров'ю до печінки, внаслідок чого відбуваються збільшення її розміру та відтік іонів калію і лізосомних ензимів з наступним руйнуванням клітин [9].

У тяжких випадках можуть виникнути поліорганна недостатність, ниркова та гепатитна недостатність. Смерть у випадках, спричинених аманітином, настає через 6–16 днів після інтоксикації. Смертність у цієї групи пацієнтів усе ще висока і становить приблизно 20–30 % у дорослих та перевищує 50 % у дітей [10].

Токсичність раннього початку зазвичай включає нейротоксичний, шлунково-кишковий та алергічний синдроми, токсичність, що виникає пізно, – гепатотоксичний і нефротоксичний синдроми, а токсичність з уповільненим початком – нефротоксичний та нейротоксичний синдроми [11].

**Фалотоксини** – це біциклічні гептапептиди, вперше виділені з *Amanita phalloides* [12] і представлені принаймні сімома різними сполуками: фалоїдином, фалоїном, профалоїном, фалізином, фалацином, фалацидином та фалісацином (рис. 1) [13].

Усі фалотоксини мають подібні склад і будову, але існують відмінності в бічних ланцюгах. Ці бічні ланцюги є дериватом лейцину, який у у-положенні містить гідроксильну групу (ОН). Структуру деяких фалотоксинів наведено на рисунку 1, а бічних ланцюгів таких речовин – у таблиці 1.

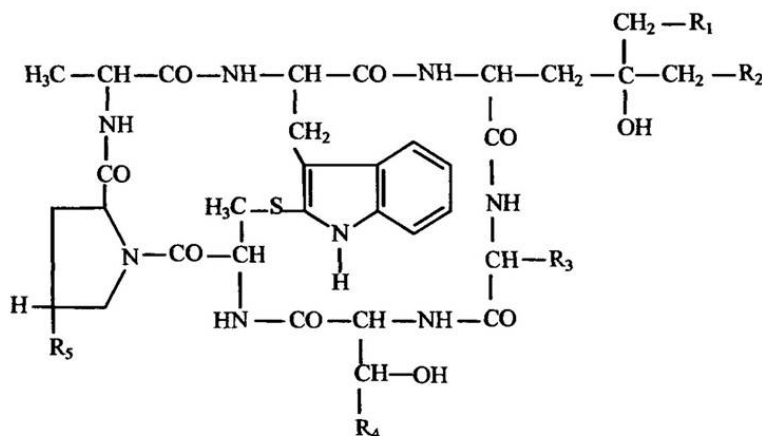


Рис. 1. Хімічна структура фалотоксинів.

Таблиця 1 – Структура бічних ланцюгів фалотоксинів

Назва фалотоксину	Структура бічних ланцюгів				
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
Фалоїдин	ОН	Н	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	ОН
Фалоїн	Н	Н	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	ОН
Профалоїн	ОН	Н	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Н
Фалізін	ОН	ОН	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	ОН
Фалацин	Н	Н	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	COOH	ОН
Фалацидин	ОН	Н	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	COOH	ОН
Фалісацин	ОН	ОН	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	COOH	ОН

Фалоїдин (молекулярна маса 900 Да) вперше ідентифікував у 1937 р. Т. Wieland [12]. Загальна амінокислотна послідовність: Ala1 – Trp2 – Leu3 – Ala4 – Thr5 – Cys6 – Pro7. З них фалоїдин, фалоїн, профалоїн і фалізін класифікують як нейтральні фалотоксини, тоді як фалацин, фалацидин та фалісацин – це кислі фалотоксини. Фалотоксини не всмоктуються шлунково-кишковим трактом.

Одні з проявів дії фалотоксинів – порушення структурних перебудов мікрофіламентів гепатоцитів, пригнічення процесів їх транслокації в клітинах. Це пов'язано з тим, що фалотоксини при зв'язуванні з актином або актиноподібними білками викликають їх полімеризацію. Вони міцно зв'язуються з F-актином, який стабілізує актинові нитки та запобігає деполімеризації мікрофіламентів, порушуючи правильну функцію цитоскелета [2, 13, 14].

Разом із тим, фалотоксини проявляють незначну гемолітичну дію – здатні руйнувати червоні кров'яні тільця, що обмежує доступ кисню до тканин і органів.

Токсична дія фалотоксинів пов'язана з їх впливом на мембрану та органели гепатоцитів – спричиняє зміни ліпідного складу плазматичних мембран гепатоцитів, зменшення вмісту холестеролу і збільшення концентрації фосфоліпідів. У щурів після введення фалоїдину розвивається дистрофія печінки, знижується або повністю припиняється секреція жовчі. Встановлено, що фалоїдин, крім зменшення синтезу білка гепатоцитами, пригнічує також синтез глікогену. Одночасно з дією на гепатоцити фалотоксини порушують цілісність епітелію та судин кишечника. Проникаючи всередину клітини, вони спричиняють деструкцію внутрішньоклітинних органел, вихід із вакуолей протеаз і лізис клітини. Клінічно це реалізується токсичним гастроентеритом та гастроентероколітом. Фалотоксини ушкоджують мембрани мітохондрій, ендоплазматичного ретикулума, лізосом, порушуючи процеси окисного фосфорилування, викликають зниження активності АТФ-ази. Надходження в організм великої концентрації цих речовин зумовлює розвиток клініки отруєння на 1–2 добу з

виникненням депресивних синдромів, ураження ЦНС, токсичної гепаторгії і швидкою смертю хворого. Але слід зазначити, що токсичність фалотоксинів у 10 разів менша порівняно з аматоксинами [13, 15].

У плодівих тілах гриба виявлено також токсичні білки, зокрема фалолізін [16], що є гемолітичним лектином, і нелектинові білки, яким теж притаманна токсичність стосовно живих клітин. Нелектинові білки, очевидно, відіграють значно меншу роль в отруєнні грибами, оскільки термолабільні й мають нижчу токсичність. Фалолізін – це один з небагатьох токсичних лектинів, які володіють як гемаглютинуючою, так і гемолітичною активністю [9, 17, 18].

**Аматоксини** було ідентифіковано як біциклічні октапептиди з молекулярною масою близько 900 г/моль, вони представлені щонайменше дев'ятьма різними сполуками, такими, як: α-аманітин, β-аманітин, γ-аманітин, ε-аманітин, аманінамід, аманін, аманулін, аманулінова кислота і проаманулін (рис. 2) [13]. З них α-аманітин, γ-аманітин, аманінамід, аманулін та проаманулін класифікують як нейтральні аматоксини, тоді як β-аманітин, ε-аманітин, аманін і аманулінова кислота – це кислі аматоксини.

Смертельна доза перорально введеного α-аманітину для людини становить 0,1 мг/кг [19].

Основні токсикологічні дослідження було зосереджено на α-аманітині та β-аманітинових токсинах, тому остаточних висновків щодо потенційних відмінностей між нейтральними і кислотними аматоксинами неможливо зробити.

Аматоксини мають між собою подібну структуру, містять індольне кільце в системі кілець із тіоловим містком, а бічні ланцюги становлять деривати ізoleyцину. Структуру аматоксинів наведено на рисунку 2, а бічних ланцюгів конкретних отрут – у таблиці 2.

Токсини блідої поганки термостабільні, тому не втрачають токсичності при термічній обробці, висушуванні та зберіганні. Висока термостійкість поєднується з розчинністю у воді, що робить токсини надзвичайно токсичними. Крім того, аматоксини стійкі до деградації ензимів та кислот, а тому при потрапленні всередину вони не

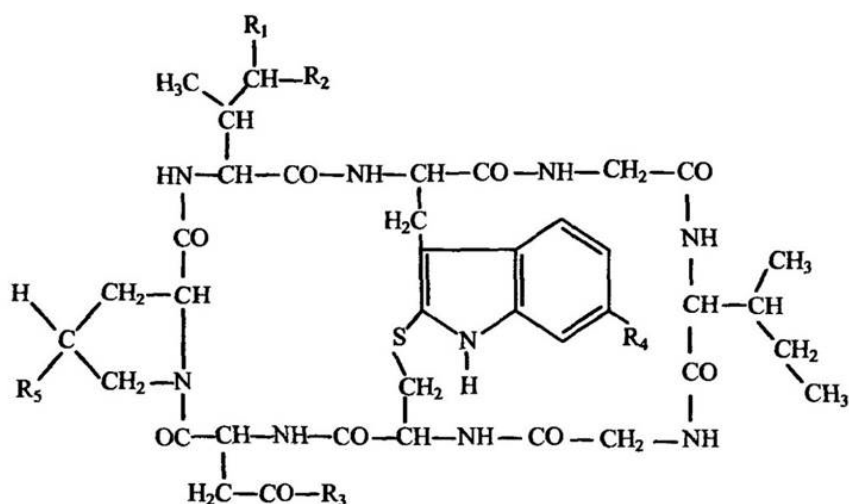


Рис. 2. Хімічна структура аманитинів.

Таблиця 2 – Структура бічних ланцюгів аманитинів

Назва аманитину	Структура бічних ланцюгів				
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
α-аманітин	CH <sub>2</sub> OH	OH	NH <sub>2</sub>	OH	OH
β-аманітин	CH <sub>2</sub> OH	OH	OH	OH	OH
γ-аманітин	CH <sub>3</sub>	OH	NH <sub>2</sub>	OH	OH
ε-аманітин	CH <sub>3</sub>	OH	OH	OH	OH
Аманінамід	CH <sub>2</sub> OH	OH	NH <sub>2</sub>	H	OH
Аманін	CH <sub>2</sub> OH	OH	OH	H	OH
Аманулін	CH <sub>3</sub>	H	NH <sub>2</sub>	OH	OH
Проаманулін	CH <sub>3</sub>	H	NH <sub>2</sub>	OH	H

будуть інактивовані в шлунково-кишковому тракті [8, 12, 13]. Є повідомлення про смертельний випадок після споживання *Amanita phalloides*, яку заморожували протягом 7–8 місяців, це свідчить про те, що дані сполуки також протистоять процесам заморожування (розморожування) [20]. Крім того, аманитини дуже повільно розкладаються при зберіганні у відкритих водних розчинах або після тривалого перебування на сонці чи неоновому світлі [8].

Першим органом-мішенню, який уражається токсинами блідої поганки, є печінка, адже всі всмоктані травною системою речовини спершу проходять через цей своєрідний фільтр організму. Порушення функцій печінки внаслідок загибелі її клітин призводить до проникнення токсинів у кров, а з нею в усі органи. Відповідно, дані гепатоцелюлярні ефекти становлять найбільш смертельні та найменш ліковані прояви цієї токсичності [21].

Хоча фалотоксини та віротоксини діють швидше, аманитини токсичніші в 10–20 разів і викликають переважно летальні випадки [22]. Аманитини перш за все порушують діяльність клітин з високим ступенем білковосинтезувальної активності: гепатоцитів, судин ниркового епітелію, кардіоміоцитів тощо [5, 23].

Через шлунково-кишкове всмоктування аманитинів печінка є першим органом, який контактує з великою кількістю цих токсинів. Аманитини накопичуються в печінці при поглинанні через органічні аніон-транспортвальні поліпептиди (ОАТР), що містяться в синусоїдальній мембрані гепатоцитів. К. Letschert та ін. ідентифікували ОАТР<sub>1</sub>В<sub>3</sub> як головний транспортер поглинання людиною аманитинів [24].

Аманитинам приписують кілька механізмів токсичності. Основним механізмом, як відомо, є їх здатність нековалентно зв'язувати й інгібувати в ядрі активність РНК-полімерази II, життєво важливого ензиму в синтезі мРНК, і малих ядерних РНК [12]. Зниження рівня мРНК призводить до зменшення синтезу білка і, зрештою, до загибелі клітин [2, 8, 12, 24]. При цьому транскрипція мРНК на ДНК повністю блокується при концентрації α-аманітину близько 10<sup>-8</sup> моль·л<sup>-1</sup>. Саме вплив на РНК-полімеразу і визначає токсичний ефект аманитинів. Слід зауважити, що ДНК-залежна РНК-полімераза III інгібується тільки високою концентрацією аманитотоксинів (α-аманітином у концентрації 10<sup>-6</sup>–10<sup>-7</sup> моль·л<sup>-1</sup>), а РНК-полімераза I не чутлива до цих отрут. У результаті дії аманитинів підвищується проникність мембран, блокується синтез мітохондрі-

альних ДНК та білка в клітині, що порушує функціонування електронно-транспортної системи та викликає енергетичний голод. Це призводить до повної дезінтеграції синтетичних процесів у клітині (насамперед у гепатоцитах) та її загибелі [5]. Після споживання *Amanita phalloides* аматоксини часто індукують масивний некроз клітин печінки з високим рівнем смертності [6].

Прогресування патологічного процесу в печінці та зниження компенсаторних можливостей спричиняють ендотоксикоз, пов'язаний з порушенням показників гомеостазу і накопиченням в організмі токсичних речовин ендогенного походження [25].

Є й інші механізми токсичності  $\alpha$ -аманітину, які включають утворення активних форм кисню, що призводять до ушкодження, пов'язаного з окиснювальним стресом. Генерування активних форм кисню може також індукуватися підвищенням активності супероксиддисмутази й інгібуванням активності каталази. Пероксидне окиснення ліпідів може сприяти виникненню масивного некрозу і тяжкої гепатотоксичності [26]. Аматоксини можуть діяти синергічно з фактором некрозу пухлини, викликаючи апоптоз, хоча основні механізми ще не відомі. Індукований аматоксинами апоптоз також може бути зумовлений транслокацією р53 в мітохондрії, що спричиняє зміни проникності мембран мітохондрій через утворення комплексів із захисними білками (Bcl-xL та Bcl-2). Ці зміни призводять до вивільнення цитохрому с у цитозоль та активації внутрішнього шляху апоптозу [27].

Нефротоксичність після отруєння *Amanita phalloides* також є частою. У пацієнтів може розвинути гострий канальцевий некроз із нирковою недостатністю, що може бути наслідком прямого ушкодження нирок у результаті дії аматоксинів [28–30].

**Віротоксини** – це моноциклічні пептиди, представлені щонайменше п'ятьма різними сполуками: алавіроїдином, віроїзином, дезоксовіроїзином, віроїдином та дезоксовіроїдином (рис. 3, табл. 3) [13]. Будова і біологічна активність віротоксинів подібні до таких у фалотоксинів, це дозволяє припустити, що віротоксини біосинтетично походять із фалотоксинів або мають спільні шляхи попередника. Як і фалотоксини, віротоксини не вважають суттєвими токсичними чинниками після орального впливу. Вони на молекулярному рівні, як і фалотоксини, взаємодіють з актином, стабілізуючи зв'язки між мономерами актину та запобігаючи деполімеризації мікрофіламентів. Однак ультрафіолетові спектри взаємодії між актином і віротоксинами відрізняються від спектра актин-фалотоксинів, що свідчить про іншу молекулярну взаємодію. Віротоксини мають більш гнучку структуру порівняно з фалотоксинами, а наявність двох додаткових гідроксильних груп може забезпечити різну реакційну здатність. Основною токсикологічною особливістю є геморагічний некроз печінки, спричинений взаємодією віротоксинів із зовнішньою поверхнею гепатоцита через невідомі механізми [8, 31].

Різноманітність токсинів [2], виявлених у блідій поганці, разом із механізмами їх дії показано в таблиці 4.

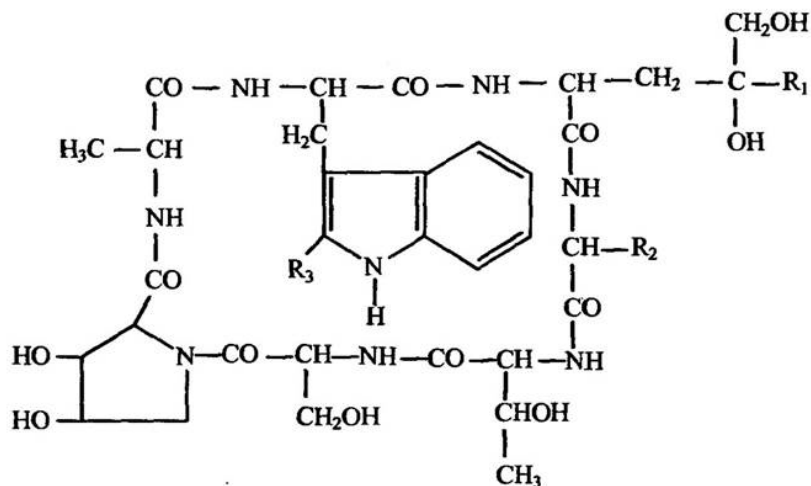


Рис. 3. Хімічна структура віротоксинів.

Таблиця 3 – Структура бічних ланцюгів віротоксинів

Назва віротоксину	Структура бічних ланцюгів		
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
Віроїдин	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	SO <sub>2</sub>
Алавіроїдин	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub>
Віроїзин	CH <sub>2</sub> OH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	SO <sub>2</sub>

Таблиця 4 – Токсикологічний профіль *Amanita phalloides*

Тип токсину	Хімічна структура	Орган-мішень	Механізм дії	Подібні токсини
Аматоксин	Циклічний гептапептид	Печінка та нирки	Інгібування ДНК-залежної РНК-полімерази II	$\alpha$ -аманітин, $\beta$ -аманітин
Фалотоксин	Циклічний гептапептид	Печінка та нирки	Реакція з актином у печінці	Віротоксин
Віротоксин	Моноциклічний гептапептид (містить D-серин)	Печінка та нирки	Порушує гомеостаз $Ca^{2+}$ і реагує з актином	Алавіроїдин, віроїзин, дезоксовіроїзин, віроїдин, аладезоксовіроїдин та фалотоксин
Аманінамід	Біциклічний пептид та аналог $\alpha$ -аманітину	Печінка	Інгібування РНК-полімерази II	Аматоксин
$\alpha$ -аманітин	Біциклічний пептид	Печінка	Інгібування РНК-полімерази II	Аматоксин
$\beta$ -аманітин	Біциклічний пептид	Печінка	Інгібування РНК-полімерази III	Аматоксин
Віроїзин	Циклопептид	Печінка	Реакція з актином у печінці	Віротоксин
Віроїдин	Циклопептид	Печінка	Реакція з актином у печінці	Віротоксин
Алавіроїдин	Циклопептид	Печінка	Реакція з актином у печінці	Віротоксин
Дезоксовіроїзин	Циклопептид	Печінка	Реакція з актином у печінці	Віротоксин
Аладезоксовіроїдин	Циклопептид	Печінка	Реакція з актином у печінці	Віротоксин
Фалоїдин	Циклопептид	Печінка	Реакція з актином у печінці	Фалотоксин
Фалацидин	Циклопептид	Печінка	Інгібування РНК-полімерази	Фалотоксин
Токсовірин	Циклопептид	Печінка	Високотоксичний щодо клітин ссавців (його L-амінокислотна оксидазна активність індукує апоптоз у ракових клітинах)	Токсофалін і лектин

Аналіз літературних джерел обґрунтовує актуальність дослідження, оскільки лише правильне розуміння механізмів токсичності й пато-

генезу отруєнь блідою поганкою здатне вивести клініциста на правильний шлях вибору варіанта інтенсивної терапії та лікування цих отруєнь.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Total phenols, ascorbic acid,  $\beta$ -carotene and lycopene in Portuguese wild edible mushrooms and their antioxidant activities / L. Barros, M. Ferreira, B. Queirós [et al.] // Food Chemistry. – 2007. – **103** (2). – P. 413–419. DOI: 10.1016/j.foodchem.2006.07.038
- Toxicological profile of *Amanita virosa* – A narrative review / M. Tavassoli, A. Afshari, A. L. Arsene [et al.] // Toxicol. Rep. – 2019. – **9** (6). – P. 143–150. DOI: 10.1016/j.toxrep.2019.01.002.
- Kumari D. Nutritional composition and antioxidant activities of 18 different wild *Cantharellus* mushrooms of Northwestern Himalayas / D. Kumari, M. S. Reddy, R. C. Upadhyay // Food Science and Technology International. – **17** (6). – P. 557–567. DOI:10.1177/1082013211427620.
- Mushrooms: a potential natural source of anti-inflammatory compounds for medical applications / E. A. Elsayed, H. El Enshasy, Wadaan [et al.] // Mediators Inflamm. – 2014. – **2014**. DOI: 10.1155/2014/805841.

- Недашківський С. М. Отруєння грибами: діагностика, патофізіологія, клінічні прояви та невідкладна допомога. Сучасні підходи / С. М. Недашківський // Медицина невідкладних станів. – 2014. – № 2 (57). – С. 95–101.
- Amanita phalloides* poisoning: reassessment of prognostic factors and indications for emergency liver transplantation / L. Escudié, C. Francoz, J. P. Vinel [et al.] // J. Hepatol. – 2007. – **46** (3). – P. 466–473. DOI: 10.1016/j.jhep.2006.10.013.
- Bonnet M. S. The toxicology of *Amanita phalloides* / M. S. Bonnet, P. W. Basson // Homeopathy. – 2002. – **91** (4). – P. 249–254. DOI: 10.1054/homp.2002.0056.
- Amanita phalloides* poisoning: Mechanisms of toxicity and treatment / J. Garcia, V. M. Costa, A. Carvalho [et al.] // Food Chem. Toxicol. – 2015. – **12**. – No. 86. – P. 41–55.
- Антонюк В. О. Вивчення вуглеводної специфічності гемолітичного лектину блідої поганки (*Amanita*

- phalloides (Vaill. Fr.) Secr) / В. О. Антонюк // Біополімери і клітина. – 2005. – **21**, № 4. – С. 319–325.
10. *Zatrucia muchomorem sromotnikowym (Amanita phalloides) [Poisonings with Amanita phalloides]* / T. Ferenc, B. Lukasiewicz, J. Cieciewicz [et al.] // *Med. Pr.* – 2009. – **60** (5). – P. 415–426.
11. Deng Y. Mushroom poisoning in children: A five-year review / Y. Deng, L. Qiu // *Iran J. Pediatr.* – **29** (1). – e65262. DOI: 10.5812/ijp.65262.
12. Wieland T. Molecular pathology of the Amanita peptides. In: *Peptides of Poisonous Amanita Mushrooms* / T. Wieland // Springer Series in Molecular Biology. – 1986. – Springer, Berlin, Heidelberg. DOI: 10.1007/978-3-642-71295-1\_8.
13. Vetter J. Death cap poisoning and the animals. Literature review / J. Vetter, Sz. Vetter // *Magyar Allatorvosok Lapja.* – 2014. – **136** (12). – P. 750–758. – Access mode : [https://www.researchgate.net/publication/288240271\\_Death\\_cap\\_poisoning\\_and\\_the\\_animals\\_Literature\\_review](https://www.researchgate.net/publication/288240271_Death_cap_poisoning_and_the_animals_Literature_review).
14. Amanitin and phallotoxin concentration in Amanita phalloides var. alba mushroom / E. Kaya, I. Yilmaz, Z. A. Sinirlioglu [et al.] // *Toxicon: Official Journal of the International Society on Toxinology.* – 2013. – **76**. – P. 225–233. Access mode : <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2013.10.008>.
15. Poisoning associated with the use of mushrooms: A review of the global pattern and main characteristics / S. Govorushko, R. Rezaee, J. Dumanov [et al.] // *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association.* – 2019. – **128**. P. 267–279. DOI: 10.1016/j.fct.2019.04.016.
16. Shier W. T. Handbook of Toxinology / W. T. Shier // CRC Press. – 2020. – P. 872. Access mode : <https://books.google.com.ua/books?id=ogn-DwAAQBAJ&hl=uk>
17. Lutsik-Kordovsky M. D. Analysis of cytotoxicity of lectin and non-lectin proteins from Amanita mushrooms. / M. D. Lutsik-Kordovsky, T. V. Stasyk, R. S. Stoika // *Experimental Oncology.* – 2001. – **23** (1). – P. 43–45. <https://exp-oncology.com.ua/wp/wp-content/uploads/magazine/157.pdf?upload=>
18. Nayak A. P. Fungal hemolysins / A. P. Nayak, B. J. Green, D. H. Beezhold, *Medical Mycology.* – 2013. – **51** (1). – P. 1–16. DOI: 10.3109/13693786.2012.698025.
19. Mushroom poisoning in the northeast of Iran: a retrospective 6-year epidemiologic study / B. Dadpour, S. Tajoddini, M. Rajabi [at al] // *Emerg. (Tehran).* – 2017. – **5**. – e23. Epub 2017 Jan 10. PMID: 28286830; PMCID: PMC5325892.
20. Himmelman A. Lethal ingestion of stored Amanita phalloides mushrooms. / A. Himmelman, G. Mang, S. Schnorf-Huber // *Swiss Med. Wkly.* – 2001. – **131** (41–42). – P. 616–617. PMID: 11820073.
21. Karlson-Stiber C. Cytotoxic fungi—an overview / C. Karlson-Stiber, H. Persson // *Toxicon.* – 2003. – **42**. – P. 339–349. DOI: 10.1016/s0041-0101(03)00238-1
22. Cyclopeptide toxins of lethal amanitas: compositions, distribution and phylogenetic implication / S. Tang, Q. Zhou, Z. He [et al] // *Toxicon.* – 2016. – **120**. – P. 78–88. DOI: 10.1016/j.toxicon.2016.07.018 0041-0101.
23. Кузьмак І. П. Динаміка показників ендогенної інтоксикації у щурів різного віку за умов гострого отруєння токсинами білої поганки [Електронний ресурс] / І. П. Кузьмак, І. М. Кліщ, О. З. Яремчук // *Наук. вісн. Ужгород. ун-ту. Серія “Біологія”.* – 2012. – Вип. 33. – С. 154–157. – Режим доступу : [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nvuu\\_2012\\_33\\_24](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nvuu_2012_33_24).
24. Molecular characterization and inhibition of Amanitin uptake into human hepatocytes / K. Letschert, H. Faulstich, D. Keller [at al] // *Toxicological Sciences.* – **91** (1). – P. 140–149. DOI: 10.1093/toxsci/kfj141.
25. Кузьмак І. П. Деякі показники білкового обміну в щурів, отруєних білою поганкою / І. П. Кузьмак // *Мед. та клініч. хімія.* – 2018. – **20**, № 4 (77). – С. 130–135.
26. Zheleva A. Phenoxy radicals formation might contribute to severe toxicity of mushrooms toxin alpha-amanitin- an electron paramagnetic resonance study / A. Zheleva // *TJS.* – 2013. – **11**. – P. 33–38. – Access mode : [http://www.uni-sz.bg/tsj/vol11N1\\_2013/A.Zheleva.pdf](http://www.uni-sz.bg/tsj/vol11N1_2013/A.Zheleva.pdf).
27. Transcriptional blockade induces p53-dependent apoptosis associated with translocation of p53 to mitochondria / Y. Arima, M. Nitta, S. Kuninaka [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2005. – **280** (19). – P. 19166–19176. DOI: 10.1074/jbc.
28. West P. L. Amanita smithiana mushroom ingestion: a case of delayed renal failure and literature review / P. L. West, J. Lindgren, B. Z. Horowitz // *Journal of Medical Toxicology.* – 2009. – **5** (1). – P. 32–38. DOI: 10.1007/BF03160979.
29. Acute Renal Failure Caused by Mushroom Poisoning / Wei-Shun Yang, Chih-Hao Lin, Jenq-Wen Huang [et al] // *Journal of the Formosan Medical Association.* – 2006. – **105** (3). – P. 263–267. DOI: 10.1016/S0929-6646(09)60317-X.
30. Diaz J. H. Amatoxin-containing mushroom poisonings: Species, toxidromes, treatments, and outcomes / J. H. Diaz // *Wilderness Environ. Med.* – 2018. – **29** (1). – P. 111–118. DOI: 10.1016/j.wem.2017.10.002.
31. Horowitz B. Z. (2020). Amatoxin mushroom toxicity / B. Z. Horowitz, M. J. Moss. – In *StatPearls. StatPearls.* – Access mode : [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431052/?report=reader#\\_NBK431052\\_pubdet](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431052/?report=reader#_NBK431052_pubdet)

## REFERENCES

1. Barros, L., Ferreira, M., Queirós, B., Ferreira, F.R., & Baptista, P. (2007). Total phenols, ascorbic acid,  $\beta$ -carotene and lycopene in Portuguese wild edible mushrooms and their antioxidant activities. *Food Chemistry*, 103 (2), 413-419. DOI: 10.1016/j.foodchem.2006.07.038
2. Tavassoli, M., Afshari, A., Arsene, A.L., Mégarbane, B., Dumanov, J., & Paoliello, et al. (2019). Toxicological profile of Amanita virosa - A narrative review. *Toxicol. Rep.*, 9 (6), 143-150. DOI: 10.1016/j.toxrep.2019.01.002.
3. Kumari, D., Reddy, M.S., & Upadhyay, R.C. (2011). Nutritional composition and antioxidant activities of 18

- different wild *Cantharellus* mushrooms of Northwestern Himalayas. *Food Science and Technology International*, 17 (6), 557-567. DOI: 10.1177/1082013211427620
4. Elsayed, E.A., El Enshasy, H., Wadaan, M.A., & Aziz, R. (2014). Mushrooms: a potential natural source of anti-inflammatory compounds for medical applications. *Mediators Inflamm., Mediators of Inflammation*, 2014. DOI: 10.1155/2014/805841.
  5. Nedashkivskiy, S.M. (2014). Otruiennia hrybamy: diahnozyka, patofiziologia, klinichni proiavy ta nevidkladna dopomoha. Suchasni pidkhody [Mushroom poisoning: diagnosis, pathophysiology, clinical manifestations and emergency care. Modern approaches]. *Medytsyna nevidkladnykh staniv – Medicine of Emergencies*, 2 (57), 95-101 [in Ukrainian].
  6. Escudí, L., Francoz, C., Vinel, J.P., Moucar, R., Cournot, M., Paradis, V., et al. (2007). Amanita phalloides poisoning: reassessment of prognostic factors and indications for emergency liver transplantation. *J. Hepatol.*, 46 (3), 466-473. DOI: 10.1016/j.jhep.2006.10.013.
  7. Bonnet, S., & Basson, P.W. (2002). The toxicology of Amanita phalloides. *Homeopathy*, 91 (4), 249-254. DOI: 10.1054/homp.2002.0056.
  8. Garcia, J., Costa, V.M., Carvalho, A., Baptista, P., de Pinho, P.G., de Lourdes Bastos, M., & Carvalho, F. (2015). Amanita phalloides poisoning: Mechanisms of toxicity and treatment. *Food Chem. Toxicol.*, 86, 41-55. DOI: 10.1016/j.fct.2015.09.008.
  9. Antoniuk, V.O. (2005). Vyvchennia vuhlevodnoi spetsyficnosti hemolitychnoho lektynu blidoi pohanky (*Amanita phalloides* (Vaill. Fr.) Secr) [Study on carbohydrate specificity of hemolytic lectin from death-cap mushroom (*Amanita phalloides* (Vaill. Fr.) Secr)]. *Biopolimery i klityna – Cell Biology Biopolym. Cell*, 21 (4), 319-325. DOI: 10.7124/bc.0006F8.
  10. Ferenc, T., Lukaszewicz, B., Cieciewicz, J., & Kowalczyk, E. (2009). Zatrucia muchomorem sromotnikowym (*Amanita phalloides*). *Med. Pr.*, 60 (5), 415-426.
  11. Deng, Y., & Qiu, L. (2019). Mushroom poisoning in children: A five-year review. *Iran J. Pediatr.*, 29 (1), e65262. DOI: 10.5812/ijp.65262.
  12. Wieland T. (1986) Molecular pathology of the Amanita peptides. In: Peptides of Poisonous Amanita Mushrooms. Springer Series in Molecular Biology. Springer, Berlin, Heidelberg. DOI: 10.1007/978-3-642-71295-1\_8.
  13. Vetter, J., & Vetter, Sz. (2014). Death cap poisoning and the animals. Literature review. *Magyar Allatorvosok Lapja*, 136 (12), 750-758. Retrieved from: [https://www.researchgate.net/publication/288240271\\_Death\\_cap\\_poisoning\\_and\\_the\\_animals\\_Literature\\_review](https://www.researchgate.net/publication/288240271_Death_cap_poisoning_and_the_animals_Literature_review).
  14. Kaya, E., Yilmaz, I., Sinirlioglu, Z.A., Karahan, S., Bayram, R., Yaykasli, K. O., Colakoglu, S., Saritas, A., & Severoglu, Z. (2013). Amanitin and phallotoxin concentration in *Amanita phalloides* var. *alba* mushroom. *Toxicon: Official Journal of the International Society on Toxicology*, 76, 225-233. Retrieved from: <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2013.10.008>.
  15. Govorushko, S., Rezaee, R., Dumanov, J., & Tsatsakis, A. (2019). Poisoning associated with the use of mushrooms: A review of the global pattern and main characteristics. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 128, 267-279. Retrieved from: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.04.016>.
  16. Shier, W.T. (2020). Handbook of toxinology CRC Press. Retrieved from: <https://books.google.com.ua/books?id=ogn-DwAAQBAJ&hl=uk>.
  17. Lutsik-Kordovsky, M.D. Stasyk, T.V., & Stoika, R.S. (2001). Analysis of cytotoxicity of lectin and non-lectin proteins from *Amanita* mushrooms. *Experimental Oncology*, 23 (1), 43-45. Retrieved from: <https://exp-oncology.com.ua/wp/wp-content/uploads/magazine/157.pdf?upload=>
  18. Nayak, A.P., Green, B.J., & Beezhold, D.H. (2013). Fungal hemolysins. *Medical Mycology*, 51 (1), 1-16. DOI: 10.3109/13693786.2012.698025.
  19. Dadpour, B., Tajoddini, S., Rajabi, M., & Afshari, R. (2017). Mushroom poisoning in the northeast of Iran; a retrospective 6-year epidemiologic study. *Emerg. (Tehran)*, 5 (1), e23. Epub 2017 Jan 10. PMID: 28286830; PMCID: PMC5325892.
  20. Himmelman, A., Mang, G., & Schnorf-Huber, S. (2001). Lethal ingestion of stored *Amanita phalloides* mushrooms. *Swiss Medical Weekly*, 131 (41-42), 616-617.
  21. Karlson-Stiber, C., & Persson, H. (2003). Cytotoxic fungi-an overview. *Toxicon: Official Journal of the International Society on Toxicology*, 42( 4), 339-349. DOI: 10.1016/s0041-0101(03)00238-1.
  22. Tang, S., Zhou, Q., He, Z., Luo, T, Zhang, P., & Cai, Q. et al (2016). Cyclopeptide toxins of lethal amanitas: compositions, distribution and phylogenetic implication *Toxicon*, 120, 78-88. DOI: 10.1016/j.toxicon.2016.07.018 0041-0101.
  23. Kuzmak, I.P., Klishch, I.M., & Yaremchuk, O.Z. (2012). Dynamika pokaznykiv endohennoi intoksykatsii u shchuriv riznogo viku za umov hostroho otruiennia toksynamy blidoi pohanky [Dynamics of endogenous intoxication in rats of different ages under conditions of acute poisoning by toxins of the pale toadstool]. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu. Seriya: Biologia – Scientific Bulletin of Uzhhorod University. Series: Biology*, 33, 154-157. Retrieved from: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nvuu\\_2012\\_33\\_24](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nvuu_2012_33_24).
  24. Letschert, K., Faulstich, H., Keller, D., & Keppler, D. (2006). Molecular characterization and inhibition of Amanitin uptake into human hepatocytes. *Toxicological Sciences*, 91 (1), 140-149. DOI: 10.1093/toxsci/kfj141.
  25. Kuzmak, I.P. (2018). Deiaiki pokaznyky bilkovoho obminu v shchuriv, otruienykh blidoiu pohankoiu [Some indicators of protein metabolism in rats poisoned by Amanita phalloides]. *Medychna ta klinichna khimii – Medical and Clinical Chemistry*, 20 (4). DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2018.v0.i4.9825.
  26. Zheleva, A. (2013). Phenoxyl radicals formation might contribute to severe toxicity of mushrooms toxin alpha-amanitin- an electron paramagnetic resonance study. *JJS*, 11, 33-38. Retrieved from: [http://www.uni-sz.bg/tsj/vol11N1\\_2013/A.Jeleva.pdf](http://www.uni-sz.bg/tsj/vol11N1_2013/A.Jeleva.pdf).
  27. Arima, Y., Nitta, M., Kuninaka, S., Zhang, D., Fujiwara, T., Taya, Y., Nakao, M., & Saya, H. (2005). Transcriptional blockade induces p53-dependent apoptosis associated with translocation of p53 to mitochondria. *J. Biol. Chem.*, 280 (19), 19166-19176. DOI: 10.1074/jbc.M410691200.



28. West, P.L., Lindgren, J., & Horowitz, B.Z.. (2009). Amanita smithiana mushroom ingestion: a case of delayed renal failure and literature review. *Journal of Medical Toxicology*, 5 (1), 32-38. DOI: 10.1007/BF03160979.

29. Wei-Shun Yang, Chih-Hao Lin, Jenq-Wen Huang, & Cheng-Chung Fang. (2006). Acute renal failure caused by mushroom poisoning. *Journal of the Formosan Medical Association*, 105 (3), 263-267. DOI: 10.1016/S0929-6646(09)60317-X.

30. Diaz, J.H. (2018). Amatoxin-containing mushroom poisonings: Species, toxidromes, treatments, and outcomes. *Wilderness Environ. Med.*, 29 (1), 111-118. DOI: 10.1016/j.wem.2017.10.002.

31. Horowitz, B.Z., & Moss, M.J. (2020). *Amatoxin mushroom toxicity*. In StatPearls. StatPearls Publishing. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431052/?report=reader#\\_NBK431052\\_pubdet\\_](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431052/?report=reader#_NBK431052_pubdet_)

И. П. Кузьмак

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО  
МОЗ УКРАИНЫ

## ОТРАВЛЕНИЕ БЛЕДНОЙ ПОГАНКОЙ: МЕХАНИЗМ ТОКСИЧНОСТИ И ПАТОГЕНЕЗ ПОРАЖЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### Резюме

**Вступление.** Бледная поганка (*Amanita phalloides*) является одним из самых опасных ядовитых грибов. Ее токсины относятся к сильным ядам, которые проявляют гепатонепротропное действие, а учитывая отсутствие специфических антидотов к ним, лечение отравлений этим грибом остается важной проблемой. Токсины бледной поганки разделяют на три группы: фалотоксины, поражающие эндоплазматическую сеть, аматоксины, которые действуют медленнее, но почти в 20 раз более ядовитые, чем первые, и виротоксины. Аматоксины являются основными токсинами *Amanita phalloides* и одними из самых опасных природных токсинов, вызывающих печеночную, почечную, в целом полиорганную, недостаточность вследствие угнетения синтеза протеина на уровне транскрипции внутри энтероцитов, гепатоцитов и проксимальных канальцевых клеток почек. После потребления *Amanita phalloides* аматоксины часто индуцируют массивный некроз клеток печени с высоким уровнем смертности, который достигает иногда 90 %.

Существенное значение в патогенезе аманита-фаллоидинового повреждения предоставляют нарушению обмена протеинов вследствие угнетения РНК-полимеразы II клеток, прямому ингибирующему действию на активность уже синтезированных энзимов и косвенному влиянию на энзимные системы через субстраты.

Другим механизмом токсичности  $\alpha$ -аманитина является образование активных форм кислорода, что приводит к повреждению, связанному с окислительным стрессом. Перекисное окисление липидов может способствовать возникновению массивного некроза и тяжелой гепатотоксичности.

В этой работе приведен подробный обзор литературы об отравлении основными токсинами бледной поганки. В статье обсуждаются вопросы относительно биохимии аматоксинов, фалотоксинов и других токсинов бледной поганки, механизмов токсичности, патогенеза отравления этим грибом.

В данной работе использованы общенаучные методы исследования, включающие экспертно-аналитический обзор научных источников, анализ и синтез литературных данных.

**Цель исследования** – проанализировать современные литературные источники о биохимии токсинов бледной поганки, механизмах токсичности, патогенезе отравления этим грибом.

**Вывод.** Анализ литературных источников обосновывает актуальность исследования механизмов токсичности и патогенеза поражения токсинами бледной поганки с целью выявления метаболических нарушений, что необходимо для прогнозирования тяжести течения патологического процесса, поиска и разработки методов лечения аматоксин-фаллоидиновых отравлений.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** бледная поганка; отравление грибами; гепатотоксичность; аматоксины; фалотоксины; виротоксины.

## AMANITA PHALLOIDES POISONING: MECHANISM OF TOXICITY AND PATHOGENESIS OF THE INJURY (LITERATURE REVIEW)

### Summary

**Introduction.** *Amanita phalloides* is one of the most dangerous poisonous fungi. *Amanita phalloides* toxins are strong poisons that have a hepatonephrotropic effect, and due to the lack of specific antidotes to them, the treatment of poisoning by this fungus remains an important problem. *Amanita phalloides* toxins are divided into three groups: phallotoxins, which affect the endoplasmic reticulum, and amatoxins, which act more slowly, but are almost 20 times more toxic than the former and virotoxins. Amatoxins are the major toxins of *Amanita phalloides* and one of the most dangerous natural toxins that cause liver, kidney, and, in general, multiorgan failure due to inhibition of protein synthesis at the level of transcription within enterocytes, hepatocytes, and proximal tubular cells of the kidney. After taking *Amanita phalloides*, amatoxin often induces massive necrosis of liver cells with a high mortality rate, which sometimes reaches up to 90 %.

Significant importance in the pathogenesis of ammanite-phalloidin damage is given to disorders of protein metabolism due to inhibition of RNA polymerase II cells, direct inhibitory effect on the activity of already synthesized enzymes and indirect effects on enzyme systems through substrates.

Another mechanism of  $\alpha$ -amanitin toxicity is the formation of reactive oxygen species, which leads to damage associated with oxidative stress. Lipid peroxidation can contribute to massive necrosis and severe hepatotoxicity.

This paper presents a detailed overview of the poisoning of the main toxins of the *Amanita phalloides*. The article discusses the biochemistry of amatoxin, phalloidin and other toxins of *Amanita*, mechanisms of toxicity, pathogenesis of poisoning by *Amanita phalloides*.

The paper uses general scientific research methods, including expert-analytical review of scientific sources, analysis and synthesis of literature data.

**The aim of the study** – to analyze current literature sources on the biochemistry of *Amanita phalloides* toxins, mechanisms of toxicity, pathogenesis of *Amanita phalloides* poisoning.

**Conclusions.** The analysis of literature sources substantiates the relevance of the study of the mechanisms of toxicity and pathogenesis of toxins of the *Amanita phalloides* in order to identify metabolic disorders, which is necessary to predict the severity of the pathological process, search and development of treatments for amatoxin-phalloidin poisoning.

KEY WORDS: ***Amanita phalloides*; mushroom poisoning; hepatotoxicity; amatoxins; phallotoxins; virotoxins.**

Отримано 12.11.20

Адреса для листування: І. П. Кузьмак, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна, e-mail: kuzmak@tdmu.edu.ua.