

ФАЛЛОИДИНОВЫЙ СИНДРОМ: АКТУАЛЬНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ТОКСИКОКИНЕТИЧЕСКОЙ И ТОКСИКОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

¹Ховпачев А.А., ¹Башарин В.А., ²Чепур С.В.

¹ФГБВОУ ВО «Военно–медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,

194044, г. Санкт–Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6,

8 (812) 292–33–31, E-mail: vtmz@vmeda.org

²ФГБУ «Государственный научно–исследовательский испытательный институт
военной медицины» МО РФ,

195043, г. Санкт–Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4,

8 (812) 527–39–57, E-mail: gniiivm_2@mil.ru

Резюме. Фаллоидиновый синдром представляет серьезную проблему вследствие частоты встречаемости, сложности диагностики и отсутствия эффективных средств специальной терапии и низкой выживаемости пациентов, в том числе после ургентной трансплантации печени. Прослежены особенности опосредованного аманитином токсического процесса и раскрыты взаимодействия всех групп токсинов в составе плодовых тел, которые могут играть большую роль в потенцировании токсичности аманитина, чем просто индукция гастроинтестинальных явлений. Рассмотрены преимущества и недостатки основных видов терапии, направленных на перераспределение аманитотоксинов в организме и их взаимодействие с основными рецепторами токсичности. Оценена роль средств, ингибирующих активность ОАТР1В3–переносчика и РНК–полимеразы II.

Ключевые слова: отравления, мицетизм, грибы, аманитин, полимиксин В, терапия.

THE PHALLOIDIN'S SYNDROME: ACTUAL TRENDS OF TOXICOKINETIC AND TOXICODYNAMIC THERAPY

1 Khovpachev A.A., 1 Basharin V.A., 2 Chepur S.V.

Kirov Military Medical Academy Russian Federation Defense Ministry, Saint-
Petersburg, Russia;

– State Scientific-research Test Institute of the Military Medicine,
Russian Federation Defense Ministry, Saint-Petersburg, Russia.

Abstract. The Phalloidin's syndrome is a serious problem due to its frequency, difficulties in diagnosis, lack of effective special therapy tools and low survival rates of patients, including states after urgent liver transplantation. The amanitin-mediated toxic process is revealed with emphasis on the combination of the actions of all groups of toxins in the composition of fruit bodies, which can play a greater role in the potentiation of amanitin toxicity than just the induction of gastrointestinal phenomena. The advantages and disadvantages of the main types of ther-

apy aimed at redistributing amanitotoxins in the body and their interaction with the main toxicity receptors were considered. There were evaluated the role of agents which inhibit the activity of OATR1B3–Transporter, RNA polymerase II and the oxidative stress.

Keywords: poisoning, mycetism, mushroom, amanitin, polymyxin B, therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Среди острых пищевых интоксикаций небактериального происхождения, отравления высшими грибами, то есть макромицетами, занимают лидирующее место как в нашей стране [3, 4, 5, 29], так и за рубежом [11, 13, 30, 32, 68]. Из числа состояний, характеризующихся как токсическое действие макромицетов (шифр МКБ 10: Т 62.0), до 90 % регистрируемых случаев смерти может приходиться на фаллоидиновый синдром (1А по Spoerke et Rumack, 1994) [5, 61, 68]. В России данное состояние ассоциировано с 9 видами агарикоидных макромицетов, относящихся к родам *Amanita*, *Galerina* и *Lepiota* [29]. До конца 1990–х гг. уровень смертности от фаллоидинового синдрома был свыше 50 % и за последние 20 лет, по различным оценкам, снизился до 20 – 30 %, главным образом, благодаря совершенствованию методов интенсивной терапии [3, 29, 30]. В настоящее время решающее значение в лечении данного состояния придается urgentной трансплантации печени, потребность которой в случаях средней и тяжелой степени интоксикации составляет от 60 до 94 % [39, 41, 70].

К токсинам макромицетов, которые могут находиться в составе одного плодового тела, относят индольные циклопептиды, L–аминооксидазы и порообразующие протеины. По современным представлениям, ведущая роль в реализации острого повреждения печени принадлежит аманитотоксинам, в то время как сопутствующие полипептиды и белки ответственны только за гастроинтестинальные проявления [5, 7, 69]. В то же время, роль последних может быть недооценена [19, 67].

Фаллоидиновый синдром нашел отражение в клинических рекомендациях по диагностике и лечению острых отравлений [4, 5, 7, 9]. Среди средств этиотропной терапии, по большей части, представлены соединения, потенциал которых был доказан лабораторно. Однако, в реальных условиях они могут быть малоэффективными [11, 17, 48]. К сохраняющимся проблемам эффективной терапевтической поддержки причисляют её позднее начало вследствие отсроченности проявлений интоксикации и наличия периода псевдоремиссии после желудочно–кишечного синдрома [5]. Поэтому к жизнеспасающими направлениями в лечении данного состояния относят urgentную пересадку печени и MARS–терапию, как трансплантационный мост. В то же время, по ряду причин эти методы не всегда доступны, а пятилетняя выживаемость пациентов, перенесших трансплантацию в

крупных центрах, составляет 37 %, что определяет потребность в дальнейшем совершенствовании средств фармакологической коррекции [41].

Цель настоящего обзора заключена в обобщении данных о поиске и характеристиках эффективности средств терапии фаллоидинового синдрома.

ХАРАКТЕРИСТИКА ТОКСИНОВ, ВЫЗЫВАЮЩИХ ФАЛЛОИДИНОВЫЙ СИНДРОМ

Смертельно–ядовитые грибы, вызывающие фаллоидиновую гепатаргию, содержат несколько групп токсичных соединений белковой структуры, обладающих разнонаправленными механизмами действия [2]. К их числу, в первую очередь, относят индолсодержащие циклопептидные токсины, которые могут быть сгруппированы как аматоксины, фаллотоксины и виротоксины [69].

Наибольшую токсикологическую значимость из группы циклопептидных токсинов представляют аманитотоксины. Из десяти известных грибных гидроксированных бициклооктапептидов общей структурой Ile₁–Trp₂–Gly₃–Ile₄–Gly₅–Cys₆–Asn₇–Pro₈, к аманитотоксинам отнесены всего семь. В строении менее токсичных полипептидов: амануллина, амануллиновой кислоты и проамануллина – вместо гидроксиизолейцина в состав молекулы входит изолейцин (Ile₁), лишаящий их токсических свойств [27]. Отмечено, что направленный на выявление 5–гидрокситриптофана (Trp₂), тест Вилланда–Мекснера, как наиболее простой метод предварительного анализа на присутствие индол–содержащих бициклопептидов, не выявляет аманинамида и аманина (*A. virosa* (Fr.) Bertill, *Lepiota brunneoincarnata* Chodat et C. Martín) и выдает ложноположительные результаты при наличии 5–MeO–псилоцибина [67].

Аманитотоксины различаются между собой по характеру точек ионизации, однако ввиду отсутствия данных о влиянии их основных, нейтральных и кислых свойств на токсикокинетику, пока трудно сделать определенные выводы относительно отличий токсикологического профиля отдельных соединений, кроме α– и β–аманитина [52].

При ретроспективной оценке пороговой токсичности для человека было показано, что попадание α–аманитина в дозе более 0,1 мг/кг приводит к развитию крайне тяжелой фульминантной печеночной недостаточности [71]. Непосредственная гибель пациентов наступает из–за коагулопатии и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания в результате трудно купируемых кровотечений, а также неврологических нарушений, опосредованных отеком мозга (кома, судороги), реже – в следствие кардиомиопатии или инфекционных осложнений [3, 27]. При этом, в качестве независимых предикторов летальности выступают: период, предшествующий развитию диареи менее 7 ч, лактат

крови более 6,6 ммоль/л, снижение протромбинового индекса (ПТИ) и V фактора (проакцелерина) до 5% от референсных значений в течение 5 сут от начала интоксикации. В то же время, уровни трансаминаз и токсина в плазме обладают слабой предсказательной эффективностью при прогнозировании летального исхода, а общего билирубина – только при оценке пятилетней выживаемости после трансплантации [18, 41].

Фаллотоксины включают в свой состав как минимум 7 различных соединений с общей аминокислотной последовательностью: Ala₁–Trp₂–Leu₃–Ala₄–Thr₅–Cys₆–Pro₇. Из них к классу нейтральных фаллотоксинов относят фаллоидин, фаллоин, профаллоин и фаллизин, в то время как к кислым – фаллацин, фаллацидин и фаллисацин, что также, как и для аманитинов, представляет значение только при проведении химико–токсикологического анализа. При парентеральном введении, их токсичность составляет от 1,5 до 4,5 мг/кг, кроме менее токсичного профаллоина – ЛД₅₀ > 20 мг/кг [45, 69].

Помимо ядовитых бициклопептидов (аманитотоксины и фаллотоксины) в составе некоторых видов секции *Phalloideae* выявляют еще A–F типы циклоаманидов, аманекситид, антаманид и 6 видов ядовитых виротоксинов [28, 67]. Структура виротоксинов, выделенных помимо *A. virosa* еще у *A. subpallidorosea* Hai J. Li, Li, Xie, Zhang, Zhou, Ma, Zhou et Sun, сходна с фаллотоксинами, за исключением отсутствия триптатионинового мостика. Это не лишает их ядовитых свойств, лишь придавая отличительные, в сравнении с фаллотоксинами, особенности в ходе реализации токсического эффекта при нарушении клеточного гомеостаза Ca²⁺ и реакции с актином [27, 33]. В составе плодовых тел некоторых *Amanita* известны также токсины белковой структуры, проявляющие L–аминооксидазную и мембранотоксическую активность. Так, для *Amanita phalloides* (Fr.) Link известен цитотоксический протеин токсифаллин (M = 55 кДа). Белок с подобным строением и активностью был выделен из *A. virosa* и фигурирует под названием токсовирин [60].

К числу мембранотоксикантов высших грибов относят фаллолизин, гемолитическая активность которого была известна уже в 1911 г [23]. Среднесмертельные дозы фаллолизина при внутрибрюшинном и внутривенном введении крысам составляют 0,5 мг/кг и 0,1 мг/кг, соответственно [20]. Фаллолизины, представляют двухкомпонентную неизбирательную по группе крови мембранотоксическую систему, которая состоит из двух субъединиц (Pha A, Pha B = 34 кДа) и проявляют свою активность в наномолярном диапазоне концентраций. Однако, они неустойчивы и теряют мембранотоксическую активность при температурах более 39 °C, а оптимум pH по эффекту связывания с сфингомиелином составляет 7,0 – 8,0 и не соответствует условиям желудочно–кишечного тракта [16].

Токсикокинетика и токсикодинамика аманитотоксинов

В условиях интоксикации аманитотоксинами, как цитотоксическими агентами, повреждению подвержены все органы и системы [72]. В отличие от α -, β -аманитин оказывает выраженный раздражающий эффект, в том числе на органы дыхания и зрения, и абсорбируется через кожные покровы и слизистые оболочки [38]. При пероральном поступлении аманитотоксины обнаруживают в крови через 90–120 мин после начала интоксикации [63]. Они не связываются с белками крови, до 60 % токсинов кумулирует в печени и, не подвергаясь метаболизму, элиминируют из организма в неизменном виде [22, 55]. При внутривенном введении аманитотоксинов, период их полуэлиминации варьирует от 26,7 до 49,6 мин, а общий клиренс – от 2,7 до 6,2 мл/кг×мин [35].

Вследствие гепато–энтеральной рециркуляции (ГЭР) в желчеотводящей системе формируется более значимый пул токсина, чем внутрисосудистый. При этом, отношение концентраций кровь : желчь дозозависимо меняется. Так, при внутривенном введении α -аманитина свиньям в дозах 0,35 мг/кг и 0,15 мг/кг, пиковая концентрация его в плазме крови составляла в среднем 220 и 80 нг/мл, в то время как в желчи – 153 и 100 нг/мл, соответственно. Токсин выявляли в плазме крови в течение 30–36 ч, в то время как в желчи он присутствовал в 1,5–2 раза дольше, а в моче – до 4 сут [65]. Клинически было показано, что в период с 8 ч и до 3–4 сут после начала интоксикации концентрации аманитина в моче могут превышать сывороточные уровни от 100 до 150 раз, при этом до 80 % токсина элиминирует через клубочки в отсутствии реабсорбции [55]. Частичное депонирование нефроцитами до 3 % от всего циркулирующего токсина приводит к тубулярному некрозу, который клинически проявляется острым повреждением почек с анурией, а также присоединением к основным нарушениям кислотно–основного состояния (КОС) канальцевого ацидоза [40].

Аманитотоксины ограничены в способности проникать в некоторые компартменты распределения, ограниченные плотными барьерами, такими как гематоэнцефалический (ГЭБ) и гемато–плацентарный [12]. Несмотря на то, что аманитин не проникает через ГЭБ, течение печеночной энцефалопатии в своих конечных стадиях сопровождается измененным сознанием, метаболической комой, отеком головного мозга, а непосредственно перед смертью – скачком внутричерепного давления, которое может приводить к смерти по механизму гибели мозга [63]. Тем не менее, при интравентрикулярном введении аманитотоксины также обладают высокой токсичностью. Так, для крыс внутрижелудочковая токсичность α -аманитина составляет ЛД₅₀=10 мкг/кг. При этом, его внутригиппокампаль-

ное введение вызывает нарушения долговременной памяти у крыс уже в дозе 25 пг/особь, что используют как инструмент в исследовании её белковой природы [34, 52].

Для перорально поглощенных аманитинов печень представляет основной орган-мишень и первый орган, который получает их из желудочно-кишечного тракта через портальную сеть [3]. Их высокая биодоступность для гепатоцитов, в сравнении с другими типами клеток, обусловлена, в первую очередь, большим количеством транспортеров парных желчных кислот: органического анион-транспортирующего полипептида 1B3 (OATP1B3) и Na^+ -таурохолат-котранспортерного полипептида (NTCP), локализованных на синусоидальных мембранах гепатоцитов. Так, пропускная способность OATP1B3 в отношении аманитина составляет $K_m=3,1\pm0,6$ мкмоль/л [43]. Роль OATP – опосредованного поглощения бициклопептидов в гепатотоксичности была продемонстрирована у нокаутированных по его гену мышей, которые были полностью устойчивы к повреждению печени, вызываемого как аманитином, так и фаллоидином [46]. Относительно NTCP – переносчика существует мнение, что его роль в транспорте аманитотоксинов может быть преувеличена [63]. Тем не менее, в клинической практике не отказываются от средств (преднизолон), направленных на ингибирование последнего в ходе терапии фаллоидинового синдрома [26].

Семейство OATP – белков описано как pH-зависимые гепато-билиарные транспортеры, чья активность может сильно варьировать в условиях смещения локального КОС [50, 66]. Показано, что в условиях pH 6,5, в сравнении с физиологическими значениями тканевого КОС, происходит стимуляция OATP1B3-опосредованного транспорта парных желчных кислот и стероидных глюкуронидов, которая достигает 160 % исходной активности, далее снижаясь при более низких значениях ацидоза. В то же время, в условиях щелочного сдвига скорость транспорта убывает, принимая минимальные значения при $\text{pH}>8$ [44].

В настоящий момент механизм работы органических анион-транспортирующих полипептидов остается ясным не до конца. В качестве противоиона в работе OATP-переносчиков таурохолевой кислоты, экспрессированных на гепатоцитах крыс, был определен бикарбонат [57]. В других исследованиях также указано, что OATP-опосредованный транспорт связан с оттоком бикарбоната, однако в качестве противоиона был представлен восстановленный глутатион (GSH) [44]. Тем не менее, подобные результаты в других работах показали плохую воспроизводимость, поэтому дальнейший поиск тонких механизмов работы переносчика, а также способов воздействия на него через градиент противоионов, остаются открытыми [49].

Ген, определяющий OATP1B3–переносчик, характеризуется у людей популяционной изменчивостью. В работе Nakanishi, Tamai (2012) рассмотрены несколько видов генетических полиморфизмов OATP1B3, при этом частоты аллелей, значимых для транспорта ксенобиотиков в охваченных (европейских, американских и азиатских) популяциях, достигают 10–15 % [53]. Несмотря на то, что у носителей измененных типов белков – переносчиков более часто встречаются статин–ассоциированный рабдомиолиз, они могут быть менее чувствительны к токсическому действию бициклопептидов.

Попадая внутрь клетки, аманитотоксины инактивируют как ДНК–зависимую РНК–полимеразу II RNAPII (α –аманитин), так и РНК–полимеразу III RNAPIII (β –аманитин), связываясь с аминокислотными остатками С–концевого ретинол–связывающего участка RPB₁ (Retinol Binding Protein) и триггерной петли запуска TL (Trigger Loop). Так, α –аманитин проявляет сродство к RNAPII – $K_d=6,4 \times 10^{-9}$ моль/л при 37 °С в концентрации 10 мкг/л, ингибируя её активность на 60–70% и снижая синтез гетерогенной ядерной РНК, предшественника матричной (информационной) РНК [25, 58]. В то же время, RNAPIII транскрибирует ДНК для синтеза рибосомной 5S РНК, транспортной РНК и других малых РНК. Критическое значение в ингибировании синтеза нуклеиновых кислот отведено за действованности His₁₀₈₅ участка TL. Показано, что замена гистидина в положении 1085 фермента на аланин или фенилаланин делает его высоко устойчивым к α –аманитину [37].

Известно несколько модельных соединений, которые снижают ДНК – зависимую РНК – активность. Однако, аманитотоксины проявляют в сравнении с ними на порядок превосходящую токсичность за счет индукции повышенной скорости деградации RNAPII, при этом напрямую не активируя систему протеолитических клеточных ферментов [58]. Показано, что его связывание с участками RPB₁ и TL, представляет сигнал для индукции биodeградации. Так, этот механизм позволяет аманитину, в отличие от актиномицина D и 5,6–дихлор–1–бета–D–рибофуранозилбензимидазола (CAS 53–85–0), проявляющим сходный уровень афинности к данному домену, снижать период полужизни фермента. В данном исследовании время полужизни RNAPII при различных концентрациях α –аманитина составляло в среднем: 5 мкг/л – 8 ч, 20 мкг/л – 4 ч, 100 мкг/л – 2 ч, а взаимодействие токсина с ферментом было охарактеризовано как медленное и необратимое [54].

После воздействия аматоксина 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 для выживания гепатоцитов отнесен период времени, в течение которого

токсины присутствуют внутри клетки в концентрации, достаточной для ингибирования процесса транскрипции (≥ 1 мкг/л), что, в свою очередь, зависит от их содержания во внеклеточной среде и пропускной способности ОАТР1В3 [9].

Помимо антиферментного действия, аманитотоксины, как и другие бициклопептиды грибов, за счет переходной сульфоксид–сульфонной группы при триптофане оказывают мощный прооксидантный мембранотоксический эффект [69]. При прямом взаимодействии с мембранами митохондрий это может проявляться нарушением окислительного фосфорилирования и приводить к активации лизосом, что также приносит свой вклад в цитотоксическое действие. Так, было выявлено, что интоксикация аманитином уже в малых дозах, по сравнению со среднесмертельными, приводит к снижению концентрации внутриклеточного глутатиона и повышению уровня Шиффовых оснований [75].

Совокупность механизмов действия аматоксинов индуцирует гибель клетки, которая происходит преимущественно по механизму α -TNF и p53 индуцированного апоптоза, а также запрограммированной клеточной гибели, что проявляется отсроченной фрагментацией и конденсацией хроматина на клеточном уровне, а на тканевом и органном – диссеминированным геморрагическим некрозом и жировым перерождением [27]. При этом, индукция протеина p53 при блоке RNAPII происходит с помощью двух независимых механизмов. Накопление и активация p53 связано, во-первых, с уменьшением ядерного экспорта мРНК, и, во-вторых, опосредовано запуском фосфорилации, что при присоединении фосфорного остатка к Ser₁₅ приводит его в активную форму [15].

Возможные пути реализации токсического взаимодействия

Основные механизмы токсического действия грибов, вызывающих фаллоидиновый синдром, опосредованы циклопептидами группы аманитотоксина. Считают, что причина этого кроется в отсутствии всасывания фаллотоксинов и виротоксинов в желудочно-кишечном тракте, в то время как фаллолизин и токсифаллин не достигают порогового количества в базидиомах, достаточного для реализации системного эффекта, а также термолабильны [5, 67]. Тем не менее, в ходе наблюдений за клиническими проявлениями интоксикаций, в ходе интерпретации сердечно-сосудистых расстройств отмечают некоторые противоречия, которые могут быть обусловлены сочетанным действием токсинов [8, 16].

Так, в динамике фаллоидинового синдрома выделяют 2 пика гибели [3]. Гибель пациентов в гастроинтестинальный период интоксикации связана с нарушениями водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния, а также развитием гипогликемии и прямым повреждением миокарда аманитином [3, 5]. Было отмечено, что этим

нарушениям сопутствуют синдромы атриовентрикулярной блокады, удлиненного QT, а также развитие инфаркта миокарда [8].

Известно, что фаллотоксины могут влиять на сердечную мышцу за счет нарушения ионного баланса. При этом, показана их возможность проникать из просвета кишки в кровоток, то есть оказывать резорбтивное действие. Так, при энтеральном введении собакам от 1,0 до 4,0 ЛД₅₀ экстракта *A. exitialis*, сходного по качественному и количественному составу токсинов с *A. phalloides*, помимо аманитинов в желчи и сыворотке крови в течение 2 сут в определялся фаллацидин (ЛД₅₀ = 1,5 мг/кг, крысы, внутрибрюшинно), а скорость его элиминации из сосудистого русла в среднем составляла $T_{1/2}=0,62$ ч [61].

К основному механизму действия фаллотоксинов, в условиях парентерального введения животным, относят связывание с клеточным F-актином и необратимая стабилизация его в виде полимера. В качестве участка связывания с актином выступает домен токсина из остатков Pro₇, Ala₄ и сульфоксид-сульфонной группы, чье сродство к клеточным филаментам составляет $K_d=10^{-2}$ мкмоль/л [27, 67]. В результате блока деполимеризации актина в мономерные формы, возникают нарушения функции цитоскелета, что сопровождается падением скорости всех видов внутриклеточного транспорта [26]. Структурные перестройки филаментов сопутствуют нарушениям внутриклеточного переноса ионов и повышению их концентрации в сосудистом русле при утечке из вакуолизированных клеток. В то же время, одной из причин электрокардиографического феномена удлинения интервала QT могут быть нарушения внутриклеточного обмена K^+ , Ca^{2+} и Mg^{2+} , а электрическая нестабильность миокарда на ранних сроках интоксикации фаллотоксинами представляет непосредственную причину гибели животных [69].

Роль в ходе интоксикаций макромицетами виротоксинов, в том числе способность к пенетрации из ЖКТ, изучена недостаточно, что обусловлено их ограниченным распространением [2, 68]. На молекулярном уровне, как и фаллотоксины, они взаимодействуют с актином, стабилизируя полимерные филаменты и предотвращая их преобразование в мономеры, при этом токсичность индивидуальных соединений для мышей может варьировать от 1 до 5 мг/кг [45]. Однако ультрафиолетовые спектры действия между актином и виротоксинами отличаются от действия фаллотоксинов, что отражает наличие другого механизма их взаимодействия [69]. Считают, что виротоксины реализуют свой токсический эффект за счет прямого взаимодействия по неизвестным механизмам с биологическими мембранами, что проявляется большей по сравнению с аматоксинами и фаллотоксинами выраженностью дистрофических, геморрагических и некротических изменений на аутопсии в ходе моделирования экспериментальной патологии [27, 45].

Сульфоксид–сульфонная группа аманитина опосредует прооксидантный эффект, который однонаправлен, с отсроченным токсическим действием токсифаллина. В то же время активация свободно радикального процесса может быть вторым по значимости механизмом действия аманитина после антиферментного [74, 75].

Механизм действия токсифаллина связан с L–аминоксидазной активностью в отношении аминокислот и приводит генерации процессов перекисного окисления. Так, первые признаки клеточного апоптоза в культуре клеток при добавлении токсифаллина наблюдаются через 5 ч после начала инкубации. Показано, что апоптоз развивается по независимому от активации каскада каспаз пути, поскольку введение ингибитора каспазы III (бензилоксикарбонил–метоксиаспартат–фторметилкетон) не оказывает защитного эффекта. В то же время, использование аскорбиновой кислоты, как соединения с известной антиоксидантной активностью, уже в концентрации 10 мкг/мл снижает количество поврежденных клеток *in vitro* в 2 раза [60].

Молекулами–мишенями для фаллолизинов А и В считают сфингомиелин и холестерин, на которых они после олигомеризации образуют поры с гидродинамическими диаметрами 4–5 нм, достаточных для транспорта ионов. Среднеэффективная концентрация фаллолизина, при которой наблюдают лизис половины эритроцитов человека, составляет 4 нмоль/л, а гемолитическая активность – 24 тыс ЕД/мг [21, 59]. Кроме этого, внутрисосудистое попадание этих протеинов приводит к развитию опосредованного дисэлектrolитемией и дисэлектролитгистией спазма коронарных артерий и гибели, наблюдаемой в эксперименте даже в условиях анестезии с искусственной вентиляцией, что исключает танатогенез по дыхательному типу и от болевого шока [24, 36].

Несмотря на свою высокую токсичность, порообразующие протеины грибов представляют ограниченное значение. Так, представители семейства порообразующих протеинов, известные для культивируемой в пищевых целях Вешенки обыкновенной (*Pleurotus ostreatus* (Jacq.) P. Kumm.) – остреолизин (12,5 кДа,) и плевротוליзины А и В (Ply А = 14,5 кДа, Ply В = 59 кДа) с суммарной по массе токсичностью для крыс при внутривенном введении ЛД₅₀=1,17 мг/кг, приводят только к гастроинтестинальным расстройствам, при условии чрезмерного потребления содержащих их макромицетов [36].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕРОПРИЯТИЙ, НАПРАВЛЕННЫХ НА ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ АБСОРБЦИИ И ВЫВЕДЕНИЕ АМАНИТОТОКСИНОВ, ПОПАВШИХ В ОРГАНИЗМ

Потенциально эффективными направлениями токсикокинетической терапии считают методы, нацеленные на предотвращение поступления токсина и элиминацию всо-

савшегося [5, 7]. Помимо деконтаминации и энтеросорбции, к ним относят объемную детоксикационную терапию, форсированный диурез, желчное дренирование и эфферентное пособие, чье значение может нивелироваться, ввиду особенностей кинетики аманитина.

При острых пероральных интоксикациях, промывание желудка относится к числу обязательных мероприятий и может быть эффективным при отравлении аманитинсодержащими грибами в течение 1 ч с момента начала интоксикации, далее значительно снижаясь [47]. Однако, из-за латентного периода между потреблением грибов и появлением гастроинтестинальных симптомов, которые служат основной причиной обращений за медицинской помощью, оно представляет ограниченное значение.

В ряде исследований была продемонстрирована эффективность энтеросорбентов на основе древесного лигнина при терапии фаллоидинового синдрома в сроки, более поздние чем 1 ч, что объясняют нарушением цикла ГЭР токсина. Сорбционная емкость рекомендованного к применению активированного угля (20–40 г каждые 3–4 ч) может быть недостаточной, поскольку экспериментальная четырехчасовая перфузия через него раствора, содержащего токсины, снижает исходный уровень α -аманитина всего на 24 %, а β -аманитина – на 8 % [51]. Тем не менее, при наличии широкого ассортимента кишечных адсорбентов, количество исследований, нацеленных на сравнительную оценку средств с различной поглотительной способностью, остается незначительным [11].

Некоторые мероприятия, направленные на предотвращение ГЭР, могут оказывать защитный эффект. Экспериментально показано, что билиарное дренирование в течение двух суток наблюдения способно элиминировать до 70 % токсина реабсорбированного из желудочно-кишечного тракта, тем самым снижая период полувыведения и пиковую концентрацию его в сыворотке крови [61]. Было отмечено, что наличие дренажа помимо прямого отведения токсина, может положительно влиять на течение заболевания за счет снижения кислотности в верхних отделах кишечника, снижая его абсорбцию [62].

Кроме билиарного дренирования, к методам прямой элиминации всосавшегося токсина относят отведение лимфы из грудного протока, к которому у отечественных специалистов присутствует в некоторой степени противоречивое отношение [4, 5].

Отсутствие взаимодействия с альбуминами и быстрый почечный клиренс аманитотоксинов указывает на то, что их элиминация форсированным диурезом и объемной нагрузкой сможет сократить присутствие в органе мишени. Согласно Jaeger et al. (1993), нет доказательств того, что форсированный диурез уменьшает количество аматоксинов связанных гепатоцитами или является более эффективным, чем поддержание адекватного мочеотделения от 100 до 200 мл/ч [35]. Кроме этого, применение петлевых диуретиков

может быть малоэффективным мероприятием у пациентов с сильным обезвоживанием, а с учетом частичного депонирования токсина почками – провоцировать их повреждение [5, 55].

Аппаратные методы эфферентной терапии могут влиять на кинетику токсина только на ранних этапах, пока он еще циркулирует в крови. Поэтому к основным показаниям для их назначения после 3 – 4 сут от начала интоксикации причисляют именно замещение функции органа, а не элиминацию аманитина [22]. К числу высоко эффективных экстракорпоральных методов относят молекулярную адсорбирующую рециркулирующую систему (MARS-терапия), а также сепарацию и адсорбцию фракционированной плазмы (FPSA или Prometheus). Так, эти методы заместительной поддержки, выступая в качестве трансплантационных мостов, позволяют крайне тяжелым пациентам выживать до пересадки печени, значимо снижая уровень их смертности в этот временной промежуток [39]. Следует отметить, что на данный момент отсутствует общепринятая шкала оценки потребности в трансплантации при фаллоидиновой гепатаргии. Единственный набор критериев, который был разработан для использования при отравлении аматоксином – это шкала Ganzert, в которую входит всего 2 признака (протромбин, креатинин). Поэтому многие авторы выделяют в качестве ориентира, при отборе пациентов на трансплантацию, критерии шкал MELD и King's College среди прочих (Clichy, Novelli) [39, 41].

ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ АНТИДОТНАЯ ТЕРАПИЯ

Среди средств, проявляющих антидотную эффективность, особое внимание отведено препаратам, нейтрализующим токсин на химическом уровне и способствующим его элиминации. Образцом такого удачного сочетания для молекул пептидной структуры может быть наличие специфических антител. Применение данного принципа к аманитину показало беспрецедентный пример того, как иммуноглобулины, или их фрагменты, могут усиливать активность токсина [21]. В то же время, отсутствуют сведения о попытках моделирования антидота на основе реакции комплексообразования, как это было сделано для рокурония при создании сугаммадекса. В качестве средств с антидотной эффективностью в разное время позиционировали циметидин, N-ацетилцистеин и пенициллин G (бензилпенициллин), по причине, как ранее считалось, способности к снижению реакций токсификации бициклопептидов и их связывания с альбуминами, что могло бы способствовать более быстрой элиминации [18]. Кроме этого были предприняты, отчасти успешные, попытки воздействовать на токсин посредством электрохимического и ферментативного окисления в крови, но, как известно, метод имеет жесткие ограничения при исполь-

зовании в биосистемах и в настоящий момент представляет в большей степени научный интерес [74].

Таким образом, среди направлений, потенциально эффективных в рамках антидотной терапии, на данный момент рассматривают: ингибирование связывания аманитотоксина с мембранами гепатоцитов, конкуренцию за трансмембранный транспорт и взаимодействие с рецептором токсичности. Также, с учетом токсикологических данных, терапевтическую эффективность могут проявлять средства направленные на ингибирование высвобождения TNF α и стимулирование синтеза белка в поврежденных клетках, а также антиоксидантная терапия. Борьба с активными формами кислорода и долгоживущими радикалами может представлять из них наибольшее значение, по причине того, что прооксидантный эффект выступает вторым по значимости механизмом токсического действия аманитина после антиферментного.

Средства, направленные на внутриклеточный транспорт

При оценке средств, ингибирующих связывание аманитина с мембранами гепатоцитов и конкурентно снижающих пропускную способность OATP1B3, наибольшую эффективность показали силибинин, октапептид холецистокинин ССК–8, ингибитор D4–лейкотриеновых рецепторов MK571 (CAS 115104–28–4), рифампицин и циклоспорин А. В то же время, фармакологические препараты рекомендованные к терапии: преднизолон и пенициллин G, в данном исследовании были результативны в гораздо меньшей степени (Табл. 1.) [43].

Табл. 1.

Эффективность средств, проявляющих защитное действие в отношении α –аманитина по критериям снижения гибели гепатоцитов и ингибирования OATP1B3 – переносчика (адаптировано по: Letschert et al., 2006).

Фармакологическая субстанция	Ингибирование индуцированного аманитином (C=1 мкмоль/л) апоптоза OATP1B3–экспрессирующих линий гепатоцитов	Среднеэффективные концентрации препаратов, ингибирующих OATP1B3–транспорт ³ H–аманитина (C=0,7 мкмоль/л)
	IC ₅₀ , мкмоль/л	IC ₅₀ , мкмоль/л
Преднизолон	125	75
Пенициллин G	20	25
Монтелукаст	17	15
Сульфобромфталейн BSP	15	3
Антаманид	6	0,7
Паклитаксел	5	2
Силибинина дигемисукцинат	3	0,4
Холецистокинин ССК–8	0,9	10

МК571	0,6	0,5
Рифампицин	0,6	0,8
Циклоспорин А	0,3	0,3

Не смотря на обнадеживающие результаты, позднее было выявлено, что защитная эффективность некоторых ингибиторов переносчика может снижаться при повышении тканевых концентраций аманитина, что также было отражено в ретроспективных анализах их терапевтического значения у людей.

Так, в работе Magdalan et al. (2009) субстанции пенициллина G и силибинина, а также N-ацетилцистеина, при концентрации аманитина 10 мкмоль/л оказались несостоятельны [48]. В данном исследовании инкубационная концентрация препаратов была изменена и соответствовала тканевым уровням, достигаемым ими при введении в дозах, рекомендуемых для лечения отравленных бледной поганкой. Показанная низкая эффективность оказалась следствием того, что инкубируемые дозы пенициллина G были в 20 раз меньше среднеэффективных по ингибированию переносчика концентраций, обнаруженных при более низких концентрациях аманитина (0,7 – 1 мкмоль/л) в исследовании Letschert et al. (2006). В то же время, дозы силибинина не достигали эффективных концентраций, достаточных для ингибирования транспорта токсина по причине того, что тканевая концентрация соответствовала пероральной, а не внутривенной форме препарата.

В части касающейся силибинина, алкалоида Расторопши пятнистой (*Silybum marianum* (L.) Gaertn., *Asteraceae*), следует отметить, что его биодоступность может варьировать в зависимости от типа препарата и способа введения [40]. Показано, что его пероральные неочищенные формы характеризуются более низкой биодоступностью, в сравнении с парентеральными, в то время как в исследовании [48] уровни тканевой концентрации препарата были характерны для энтеральной формы его доставки у человека. В клинических же исследованиях, парентеральные формы силибинина были эффективными как в составе комбинированной, так и монотерапии [42].

Так, в 20-летнем ретроспективном анализе, опубликованном в 2002 г, целью которого была оценка эффективности терапевтических средств, были проанализированы истории болезней 2108 пациентов с фаллоидиновым синдромом. Выводом из этого исследования было то, что тиоктовая кислота, глюкокортикостероиды и пенициллин G не оказывают защитного эффекта. В то же время, применение инфузионных форм силибинина, при его назначении до 24 ч от начала интоксикации, снижало вероятность летального исхода, в сравнении с группами пациентов без его использования в составе схемы лечения. Так, из 624 пациентов, которым он был назначен, 94 % выжило [17].

В анализе исходов 154 пациентов, которые помимо стандартной терапии получали силибинин либо в виде монотерапии ($n = 28$), либо в дополнение к пенициллину G ($n = 126$), назначение силибинина также оказывало защитный эффект. Интересен вывод из исследования, поскольку смертность в группе с применением только силибинина составляла 4 %, в то время как группе с применением обоих препаратов – до 11 %. Лечение с помощью силибинина сопровождалось не только более низкой смертностью, а также менее выраженными нарушениями синтетической функции и цитолитического синдрома печени [39].

Ингибирование переносчика достижимо как в условиях прямого, так и опосредованного воздействия, которое может быть осуществлено за счет регуляции его гликозилирования, убиквинирования и фосфорилирования. Считают, что уровни гликозилированного пула переносчика меняются с возрастом и могут играть роль в вариабельности его транспортной функции [66]. Powell et al. (2014) показано, что повышенное фосфорилирование OATP1B3 после активации протеинкиназы C фобол–12–миристан–13–ацетатом (CAS 17673–25–5) сопровождается быстрым подавлением транспортной функции белка [56]. Функциональные последствия посттрансляционной модификации OATP1B3 посредством присоединения молекул глюкозы и убиквинона для функциональной активности OATP1B3 все еще остаются неясными [50].

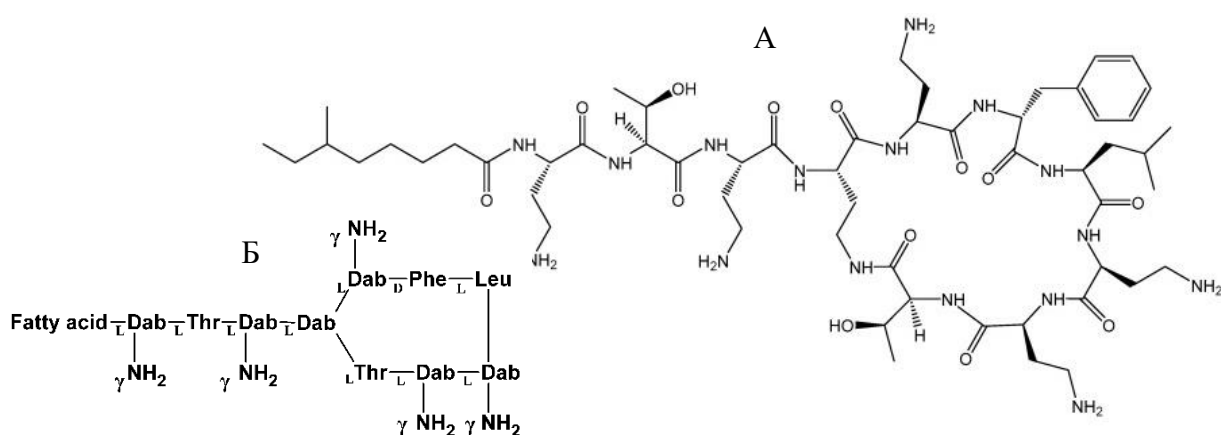
Средства, направленные на рецепторы токсичности

Отмечено, что подбор терапевтических средств, проявляющих «молчаливое» взаимодействие с участком связывания РНК–полимеразы аманитотоксинами, представляет наиболее перспективное направление в поиске средств антидотной терапии [4].

Аукубин, иридоидный гликозид Аукубы японской (*Aucuba japonica* Thunb., *Aucuba*), проявлял защитный эффект при внутрибрюшинном введении в дозе 80 мг/кг в условиях интоксикации мышей α -аманитином, повышая выживаемость даже в условиях отсроченного на 12 ч лечения. Также, введение препарата снижало проявления интоксикации у собак, ускоряя экскрецию токсина с мочой в 1,4 раза и оказывая нефропротективный эффект [14]. Было показано, что его продукт гидролиза, монотерпеновый агликон аукубигенин, взаимодействует как ДНК–полимеразой – $IC_{50} = 80,5$ мкг/мл, так и РНК–полимеразой $IC_{50} = 135,0$ мкг/мл клеточных линий гепатоцитов Hep G2, не снижая их синтетической функции [73]. Кроме этого, аукубигенин, вероятно, оказывает антиоксидантный эффект, снижая уровни малонового диальдегида, 4-гидроксиноненала и потенцируя активность супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы и белка P₄₅₀. С влиянием на P₄₅₀ связывают способность препарата снижать продолжительность барбитурат–

индуцированного сна и степень повреждения печени при интоксикации CCl_4 [14]. Несмотря на потенциальную эффективность аукубина при фаллоидиновом синдроме, остается не известным участок его связывания с RNAP II, данные о нем получены из исследований на клеточных линиях и животных, а результативность его у людей, подверженных интоксикации – не оцененной [73].

Недавно было обнаружено, что полимиксины группы В, сходные по химической структуре с ядовитыми бициклопептидами грибов, эффективны для предотвращения гепаторенального повреждения, вызываемого аманитином (Рис. 1) [27].



Сокращения:

Fatty acid – 6-метилоктановая кислота для полимиксина В₁; 6-метилгептановая кислота для В₂; октановая кислота для В₃ и гептановая кислота для В₄;
Dab – диаминомасляная кислота;
Thr – треонин;
Phe – фенилаланин;
Leu – лейцин.

Рис. 1. Химическая формула полимиксина В₁ (А)
и общая молекулярная структура полимиксинов группы В (Б)
(адаптировано по: Avedissian et al., 2019).

К предполагаемым механизмам фармакологического действия полимиксинов, в данном контексте, относят их способность конкурентно связывать тот же участок RNAP II, что и аманитин. При этом, в отличие от других фармакологических препаратов с подобной активностью, они взаимодействуют со всеми 7 аминокислотными остатками RPB₁, но не His₁₀₈₅ TL, тем самым максимально экранируя домен взаимодействия от токсина и не прекращая фосфорилазную активность фермента [25]. Так, при сравнении выживаемости мышей, подвергшихся воздействию α -аманитина в дозе ЛД₉₉ = 0,33 мг/кг, внутривенно, и которым в качестве терапии назначали полимиксин В либо в момент введения токсина, либо троекратно через 4, 8 и 12 ч в дозе по 0,25 мг/кг, количество погибших животных различалось. В контрольной группе все грызуны погибали в течение 5 сут, тогда как отсроченное лечебное введение полимиксина В позволяло 50 % животных

выживать до 30 сут наблюдений. Более того, однократная доза, вводимая одновременно с α -аманитином, была в состоянии гарантировать 100 % выживаемость крыс. В другой серии наблюдений было отмечено, что комбинация полимиксина В с метилпреднизолоном, примененным в режиме пульс-терапии, по мнению авторов в качестве ингибитора NTCP, повышала выживаемость животных в условиях лечебного введения в большей степени, чем монотерапия [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аманитин-содержащие макромицеты представляют серьезную проблему, которую должен учитывать каждый врач в ходе дифференциальной диагностики острого гастроэнтерита и почечной недостаточности при наличии факта потребления грибов в анамнезе. С учетом токсикодинамики и токсикокинетики, ранняя госпитализация и начало терапевтических мероприятий представляют наиболее важные элементы в достижении эффективного лечения и благоприятного исхода.

В ходе анализа литературных данных выявлено, что вопрос ограниченной эффективности терапевтических средств при фаллоидиновом синдроме может быть связан как с неполной изученностью цепи событий в токсикокинетике аманитина, так и сочетанным влиянием на его действие других токсинов, находящихся в составе плодовых тел ядовитых макромицетов. В частности, не известна транспортная система, отвечающая за его эффлюкс из клеток в желчные протоки, что в свою очередь может предостеречь от токсификации при назначении препаратов, также подвергающихся рециркуляции. В то же время, появились новые данные о возможности фаллоцидина пересекать гемато-энтеральный барьер, а однонаправленность прооксидантного эффекта аманитина ядовитым токсифаллином и фаллолизину, может маскировать резорбтивное действие последних. С учетом неизученности способности к пенетрации высокомолекулярных протеинов в условиях нарушенного кишечного всасывания, токсины аманитин-содержащих макромицетов могут играть большую роль в потенцировании токсического действия основного вещества, чем просто индукция гастроинтестинальных явлений.

Кроме этого, большая часть терапевтических средств, направленных на токсикокинетику и токсикодинамику токсинов, вызывающих фаллоидиновый синдром, представляет скорее исследовательский интерес, чем клиническую значимость. Некоторые препараты для лечения отравлений грибами (кортикостероиды, циметидин, тиоктовая кислота) были оценены как полностью неэффективные. Более того, было показано, что рекомендованный в настоящее время пенициллин G демонстрирует низкую экспериментальную и клиническую результативность в обозначенных для этого дозах. Тем не менее, не теряют

своего значения методы инфузионной детоксикации и экстракорпоральной коррекции, а билиарное дренирование находит более широкое применение при данном состоянии.

Из средств, направленных на ОАТР1В3–переносчик, наиболее положительные результаты показал силимарин, при этом потенциал более сильных ингибиторов ОАТР1В3 остается раскрытым в недостаточной степени. Обнадеживающими могут быть данные последних исследований полимиксина В, оказывающего «молчаливое» сродство к ДНК-зависимой РНК-полимеразе. Использование в качестве средства этиотропной терапии фаллоидинового синдрома уже одобренного для клинического применения препарата, побуждает к его дальнейшей оценки эффективности.

Помимо снижения концентрации аматоксина в клетке–мишени и защиты рецептора токсичности, перспективным представляется терапевтический подход стимулирования биосинтеза белка. Из экспериментальных и клинических данных, эти механизмы были показаны для силибинина и аукубина. Наряду с этим, эффективность препаратов, для которых повышение синтетической активности клеток представляет основное показание к применению, не исследована. С учетом ускорения биодеградации ДНК–зависимых РНК–полимераз при воздействии аманитина, и лимитированности как этого фермента, так и рибонуклеиновых полимеров – продуктов его синтеза, применение этих препаратов позволит ускорить восстановление функциональной активности поврежденных тканей.

Литература:

1. Вишневский М.В. Ядовитые грибы России [Текст]. М: Проспект, 2019. 448 с.
2. Гуревич Л.С., Журкович И.К., Нездоймино Э.Л. Изучение токсинов *Amanita ver-na* (Bull.: Fr.) Vitt. и *A. virosa* (Bull.: Fr.) Vitt. методом высокоэффективной жидкостной хроматографии / Микология и фитопатология. 1995. Т. 29, № 3. С. 32–39.
3. Зарафьянц Г.Н. Судебно–медицинская диагностика отравлений некоторыми ядовитыми грибами при летальном исходе в стационаре / Судебно–медицинская экспертиза. 2016. №1. С. 22–28. doi: 10.17116/sudmed201659122–28.
4. Медицинская токсикология: Национальное руководство [Текст]. Ред.: Е.А. Лужников. М.: ГЭОТАР–Медиа, 2012. 928 с.
5. Мусселиус С.Г., Рык. А.А. Отравления грибами [Текст]. М.: [б. и.], 2002. 310 с.
6. Нездоймино Э.Л. Семейство паутинниковые [Текст]. СПб.: Наука, 1996. 408 с. (Определитель грибов России: Порядок агариковые; Вып. 1).
7. Федеральные клинические рекомендации. Токсическое действие других ядовитых веществ, содержащихся в съеденных грибах / Ред. Ю.Н. Остапенко. – М.: Ассоциация клинических токсикологов, 2014. 37 с. – Электронный ресурс // Русскоязычное токсико-

логическое общество [вебсайт]. 2020. URL: <http://www.toxrus.ru/node/49>. (Дата обращения: 10.03.2020).

8. Цоколов А.В., Ильин И.Б., Настаева М.В. и др. Повреждение сердца при остром отравлении аматоксином: электрокардиографические и морфологические составляющие / Тезисы VI Евразийского конгресса кардиологов. 2018. С. 47.

9. Шилов В.В., Мартинсон Т.Г., Лукин В.А. Острые отравления ядовитыми грибами: пособие для врачей [Текст]. СПб.: издание Политех. Ин-та, 2010. 23 с.

10. Avedissian S.N., Liu J., Rhodes N.J. et al. A review of the clinical pharmacokinetics of Polymyxin B / *Antibiot. (Basel)*. 2019. Vol. 8, № 1. 12 p. doi: 10.3390/antibiotics8010031

11. Beuhler M.C. Overview of mushroom poisoning / *Crit. Care Toxicol.* 2016. P. 1–26. doi: 10.1007/978-3-319-20790-2_120-1.

12. Boyer J.C., Hernandez F., Estorc J. et al. Management of maternal *Amanita phalloides* poisoning during the first trimester of pregnancy: a case report and review of the literature / *Clin. Chem.* 2001. Vol. 47. P. 971–974. doi: 10.1093/clinchem/47.5.971.

13. Brandenburg W.E., Ward K.J. Mushroom poisoning epidemiology in the United States / *Mycologia*. 2018. Vol. 110, N 4. P. 637–641. doi: 10.1080/00275514.2018.1479561.

14. Chang I.M. Liver-protective activities of aucubin derived from traditional oriental medicine / *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.* 1998. Vol. 102, N 2. P. 189–204.

15. Derheimer F. A., O'Hagan H. M., Krueger H. M. et al. RPA and ATR link transcriptional stress to p53 / *Proceed. Nation. Acad. Sci.* 2007. Vol. 104, N 31. P. 12778–12783. doi: 10.1073/pnas.0705317104.

16. El-Gebali S., Mistry J., Bateman A. et al. The Pfam protein families database in 2019 / *Nucleic Acids Research*. 2019. Vol. 47. P. 427–432. doi: 10.1093/nar/gky995

17. Enjalbert F., Rapior S., Nougui r-Soulé J. et al. Treatment of Amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis / *J. Clin. Toxicol.* 2002. Vol. 40, N 6. P. 715–757. doi: 10.1081/clt-120014646.

18. Escudie L., Francoz C., Vinel J.-P. et al. *Amanita phalloides* poisoning: Reassessment of prognostic factors and indications for emergency liver transplantation / *J. Hepatol.* 2007. Vol. 46, N 3. P. 466 – 473. doi: 10.1016/j.jhep.2006.10.013.

19. Faulstich H. New aspects of *Amanita* poisoning / *Klin. Wochenschr.* 1979. Vol. 57. P. 1143–1152. doi: 10.1007/BF01491754.

20. Faulstich H., Buehring H.J., Seitz J. Physical properties and function of phallolysin / *Biochemistry*. 1983. Vol. 22, N 19. P. 4574–4580. doi: 10.1021/bi00288a035.

21. Faulstich H., Kirchner K., Derenzini M. Strongly enhanced toxicity of the mushroom toxin α -amanitin by an amatoxin-specific Fab or monoclonal antibody / *Toxicon*. 1988. Vol. 26. P. 491–499. doi: 10.1016/0041–0101(88)90188–2.
22. Fiume L., Sperti S., Montanaro L. et al. Amanitins do not bind to serum albumin / *Lancet*. 1977. Vol. 309, N 8021. P. 1111. doi:10.1016/s0140–6736(77)92372–8.
23. 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. Vol. 2. P. 285–318.
24. Frangež, R., Šuput, D., Molgó, J. et al. Ostreolysin A/Pleurotolysin B and equinatoxins: structure, function and pathophysiological effects of these pore-forming proteins / *Toxins (Basel)*. 2017. Vol. 9, N 4. P. 128. doi: 10.3390/toxins9040128.
25. Garcia J., Carvalho A.T.P., Dourado D.F. et al. New in silico insights into the inhibition of RNAP II by α -amanitin and the protective effect mediated by effective antidotes / *J. Mol. Graph. Modell.* 2014. Vol. 51. P. 120–127. doi: 10.1016/j.jmgm.2014.05.002.
26. Garcia J., Costa V.M., Bovolini A. et al. An effective antidotal combination of polymyxin B and methylprednisolone for α -amanitin intoxication / *Arch. Toxicol.* 2019. Vol. 93, N 5. P.1449–1463. doi: 10.1007/s00204–019–02426–5.
27. Garcia J., Costa V.M., Carvalho A. et al. Amanita phalloides poisoning: Mechanisms of toxicity and treatment / *Food Chem. Toxicol.* 2015. Vol. 86. P. 41–55. doi: 10.1016/j.fct.2015.09.008.
28. Garner C.D., Armstrong E.M., Berry R.E. et al. Investigations of Amavadin / *J. Inorg. Biochem.* 2000. Vol. 80, N 1–2. P. 17–20. doi:10.1016/s0162–0134(00)00034–9.
29. 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 and Chem. Tox.* 2019. Vol. 128. P. 267–279. doi: 10.1016/j.fct.2019.04.016.
30. Graeme K.A. Mycetism: a review of the recent literature / *J. Med. Tox.* 2014. Vol. 10, N2. P. 173–189. doi: 10.1007/s13181–013–0355–2.
31. Gulden G., Dunham S., Stockman J. DNA studies in the Galerina marginata complex / *Mycol. Res.* 2001. Vol. 105. P. 432– 440. doi: 10.1017/S0953756201003707.
32. Gummin D.D., Mowry J.B., Spyker D.A. et al. Annual report of the American association of poison control centers' national poison data system (NPDS): 35th Annual Report. Ph.: Clin. Toxicol., 2018. 203 p.

33. He Z., Su Y., Li S. et al. Development and evaluation of isothermal amplification methods for rapid detection of lethal *Amanita* species / *Front. Microbiol.* 2019. Vol. 10. P. 15–23. doi: 10.3389/fmicb.2019.01523.
34. Igaz L.M., Vianna M.R., Medina J.H. et al. Two time periods of hippocampal mRNA synthesis are required for memory consolidation of fear–motivated learning / *J. Neurosci.* 2002. Vol. 22, N 15. P. 6781–6789. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22–15–06781.2002.
35. Jaeger A., Jehl F., Flesch F. et al. Kinetics of amatoxins in human poisoning: Therapeutic implications / *J. Toxicol.: Clin. Toxicol.* 1993. Vol. 31, N 1. P. 63–80. doi: 10.3109/15563659309000374.
36. Juntas 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. Vol. 54, N 6. P. 784–792. doi: 10.1016/j.toxicon.2009.06.005.
37. Kaplan C.D., Larsson K.–M., Kornberg R.D. The RNA Polymerase II Trigger Loop functions in substrate selection and is directly targeted by α –Amanitin / *Mol. Cell.* 2008. Vol. 3, N 5. P. 547–556. doi: 10.1016/j.molcel.2008.04.023.
38. Kaya E., Surmen M.G., Yaykasli K.O. et al. Dermal absorption and toxicity of alpha amanitin in mice / *Cutan. Ocul. Toxicol.* 2014. Vol. 33, N 2. P. 154–160. doi: 10.3109/15569527.2013.802697.
39. Kieslichova E., Frankova S., Protus M. et al. Acute liver failure due to *Amanita phalloides* poisoning: Therapeutic approach and outcome / *Transplant. Proc.* 2018. Vol. 50, N 1. P. 192–197. doi: 10.1016/j.transproceed.2017.11.032.
40. Kim Y.C., Kim E.J., Lee E.D. et al. Comparative bioavailability of silibinin in healthy male volunteers. 2003. Vol. 41. P. 593–596. doi: 10.5414/CP41593.
41. 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. Vol. 2. P. 90–95. doi: 10.5114/pg.2015.52031.
42. Lacombe G., St–Onge M. Silibinin in suspected amatoxin–containing mushroom poisoning / *Emerg. Med. J.* 2015. Vol. 33, N 1. P. 76–77. doi: 10.1136/emered–2015–205558.1.
43. Letschert K., Faulstich H., Keller D. et al. Molecular characterization and inhibition of amanitin uptake into human hepatocytes / *Toxicol. Sci.* 2006. Vol. 91, N 1. P. 140–149. doi: 10.1093/toxsci/kfj141.
44. Li L., Lee T. K., Meier P. J., Ballatori N. Identification of glutathione as a driving force and leukotriene substrate for OATP1, the hepatic sinusoidal organic solute transporter / *J. Biol. Chem.* 1998. Vol. 273, N26. P. 16184–16191. doi: 10.1074/jbc.273.26.16184.

45. Loranger A. Toxicity of peptides of *Amanita virosa* mushrooms in mice / *Fund. Appl. Toxicol.* 1985. Vol. 5, N 6. P. 1144–1152. doi: 10.1016/0272–0590(85)90151–4.
46. 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. Vol. 103, N 1. P. 35–45. doi: 10.1093/toxsci/kfn038.
47. Madhok M., Scalzo A.J., Blume C.M. et al. *Amanita bisporigera* ingestion: mistaken identity, dose–related toxicity, and improvement despite severe hepatotoxicity / *Pediatr. Emerg. Care.* 2006. Vol. 22. P. 177–80. doi: 10.1097/01.pec.0000202459.49731.33.
48. Magdalan J., Ostrowska A., Piotrowska A. et al. Failure of Benzylpenicillin, N–acetylcysteine and Silibinin to reduce α –amanitin hepatotoxicity / *In Vivo.* 2009. Vol. 23, N 3. P. 393–399.
49. Mahagita C., Grassl S. M., 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. Vol. 293, N 1. P. 271–278. doi: 10.1152/ajpgi.00075.2007.
50. Manautou J.E., Campion S.N., Aleksunes L.M. Regulation of hepatobiliary transporters during liver injury / *Comprehensive Toxicology.* 2010. Vol. 9. P. 175–220. doi: 10.1016/b978–0–08–046884–6.01008–3.
51. Monhart V., Balíkova M., Tlustakova M. The sorption effectiveness of Czech–manufactured hemoperfusion sorbents for amatoxins / *Cas. Lek. Cesk.* 1994. Vol. 133, N 6. P. 181–183.
52. Montanaro N., Novello F., Stirpe F. Effect of α –amanitin on ribonucleic acid polymerase II of rat brain nuclei and on retention of avoidance conditioning / *Biochem. J.* 1971. Vol. 125, N 4. P. 1087–1090. doi: 10.1042/bj1251087.
53. Nakanishi T., Tamai I. Genetic polymorphisms of OATP transporters and their impact on intestinal absorption and hepatic disposition of drugs / *Drug Metabol. Pharmac.* 2012. Vol. 27, N 1. P. 106–121. doi: 10.2133/dmpk.dmpk–11–rv–099.
54. Nguyen V. In vivo degradation of RNA polymerase II largest subunit triggered by α –amanitin / *Nucl. Ac. Res.* 1996. Vol. 24, N 15. P. 2924–2929. doi: 10.1093/nar/24.15.2924.
55. Piqueras J., Duran–Suarez J., Massuet L., Hernandez–Sanchez J. Mushroom poisoning: therapeutic apheresis or forced diuresis / *Transfus.* 1987. Vol. 27, N 1. P. 116–117. doi: 10.1046/j.1537–2995.1987.27187121459.x.
56. 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. Vol. 42, N 11. P. 1964–1970. doi: 10.1124/dmd.114.056945.

57. Satlin L.M., Amin V., Wolkoff A.W. Organic anion transporting polypeptide mediates organic anion/HCO₃⁻ exchange / *J. Biol. Chem.* 1997. Vol 272, N 42. P. 26340–26345. doi: 10.1074/jbc.272.42.26340.

58. Sawicki S.G., Godman G.C. On the differential cytotoxicity of actinomycin D / *J. Cell Biol.* 1971. Vol. 50, N 3. P. 746–761. doi: 10.1083%2Fjcb.50.3.746.

59. Seeger R., Bunsen E. Degranulation of rat mast cells in vitro by the fungal cytolytins phallolysin, rubescenslysin and fascicularelysin / *Naunyn–Schmiedeberg's Arch. of Pharm.* 1980. Vol. 315, N 2. P. 163–166. doi: 10.1007/bf00499259.

60. 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. Vol. 277, N 5. P. 1260–1269. doi: 10.1111/j.1742–4658.2010.07557.x.

61. Sun J., Zhang Y.T, Niu Y.M. et al. Effect of biliary drainage on the toxicity and toxicokinetics of *Amanita exitialis* in Beagles / *Toxins (Basel)*. 2018. Vol. 10, N 6. P. 21–25. doi: 10.3390/toxins10060215.

62. Sun J., Zhang, H.–S., Li H.–J. et al. A case study of *Lepiota brunneoincarnata* poisoning with endoscopic nasobiliary drainage in Shandong, China / *Toxicon*. 2019. Vol. 161. P. 12–16. doi: 10.1016/j.toxicon.2019.02.017.

63. Takada Y., Ishiguro S., Fukunaga K. Large–animal models of fulminant hepatic failure / *J. Artif. Organs*. 2003. Vol. 6, N 1. P. 9–13. doi: 10.1007/s100470300001.

64. Tang S., Zhou Q., He Z. et al. Cyclopeptide toxins of lethal amanitas: Compositions, distribution and phylogenetic implication / *Toxicon*. 2016. Vol. 120. P. 78–88. doi:10.1016/j.toxicon.2016.07.018

65. Thiel C., Thiel K., Klingert W. et al. The enterohepatic circulation of amanitin: Kinetics and therapeutical implications / *Toxicol. Letters*. 2011. Vol. 203, N 2. P. 142–146. doi: 10.1016/j.toxlet.2011.03.016.

66. Thomson M.M.S., Hines R.N., Schuetz E.G. et al. Expression patterns of organic anion transporting polypeptides 1B1 and 1B3 protein in human pediatric liver / *Drug Metabol. Disposit.* 2016. Vol. 44, N 7. P. 999–1004. doi: 10.1124/dmd.115.069252.

67. Walton J. Chemistry of the *Amanita* peptide toxins. In: *The Cyclic peptide toxins of Amanita and other poisonous mushrooms*. Ed. J. Walton. Springer: Cham, 2018. P. 19–57. doi: 10.1007/978–3–319–76822–9_2.

68. White J., Weinstein S.A., De Haro L. et al. Mushroom poisoning: A proposed new clinical classification / *Toxicon*. 2019. Vol. 157. P. 53–65. doi: 10.1016/j.toxicon.2018.11.007.
69. Wieland T. The toxic peptides from Amanita mushrooms / *Int. J. Pept. Prot. Res.* 1983 Vol. 22, N 3. P. 257–276. doi: 10.1111/j.1399–3011.1983.tb02093.x.
70. Ye Y., Liu Z. Management of Amanita phalloides poisoning: A literature review and update / *J. Crit. Care*. 2018. V 46. P. 17–22. doi: 10.1016/j.jcrc.2018.03.028.
71. 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. Vol. 26, N 4. P. 491–496. doi: 10.1016/j.wem.2015.08.002.
72. Yin X., Yang A., Jin–Ming G. Mushroom toxins: chemistry and toxicology / *J. Agricult. Food Chem.* 2019. Vol. 18, N 67. P. 5053–5071. doi: 10.1021/acs.jafc.9b00414.
73. Zeng X., Guo F., Ouyang D. A review of the pharmacology and toxicology of aucubin / *Fitoter.* 2019. Vol. 140. 39 p. doi: 10.1016/j.fitote.2019.104443.
74. Zheleva A., Michelot D., Zhelev Z.D. Sensitivity of alpha–amanitin to oxidation by a lactoperoxidase–hydrogen peroxide system / *Toxicon*. 2000. Vol. 38, N 8. P. 1055–1063. doi: 10.1016/s0041–0101(99)00217–2.
75. Zheleva A., Tolekova A., Zhelev M. Free radical reactions might contribute to severe alpha amanitin hepatotoxicity – A hypothesis / *Med. Hypoth.* 2007. Vol. 69, N 2. P. 361–367. doi: 10.1016/j.mehy.2006.10.066.

References:

1. Vishnevskij M.V. Yadovitye griby Rossii. M: Prospekt, 2019. 448 p. [In Russian].
2. Gurevich L.S., Zhurkovich I.K., Nezdojminogo E.L. Izuchenie toksinov Amanita ver-na (Bull.: Fr.) Vitt. i A. virosa (Bull.: Fr.) Vitt. metodom vysokoeffektivnoj zhidkostnoj hromatografii / Mikologiya i fitopatologiya. 1995. T. 29, N 3. P. 32–39. [In Russian].
3. Zaraf'yanc G.N. Sudebno–medicinskaya diagnostika otravlenij nekotorymi yado–vitymi gribami pri letal'nom iskhode v stacionare / Sudebno–medicinskaya ekspertiza. 2016. N1. P. 22–28. doi: 10.17116/sudmed201659122–28. [In Russian].
4. Medicinskaya toksikologiya: Nacional'noe rukovodstvo. Ad.: E.A. Luzhnikov. M.: GE-OTAR–Media, 2012. 928 p. [In Russian].
5. Musselius S.G., Ryk. A.A. Otravleniya gribami. M.: [b. i.], 2002. 310 p. [In Russian].
6. Nezdojminogo E.L. Semejstvo pautinnikovye. SPb.: Nauka, 1996. 408 p. (Opredelitel' gribov Rossii: Poryadok agarikovye; Is. 1).
7. Federal'nye klinicheskie rekomendacii. Toksicheskoe dejstvie drugih yadovityh veshchestv, soderzhashchihsya v syedennyh gribah / Ad. Y.N. Ostapenko. – M.: Associaciya klinicheskikh toksikologov, 2014. – 37 s. – Elektronnyj resurs // Russkoyazychnoe toksikologicheskoe obshchestvo [Website]. – 2020. – URL: <http://www.toxrus.ru/node/49>. (Date access: 10.03.2020). [In Russian].
8. Sokolov A.V., Il'in I.B., Nastaeva M.V. et al. Povrezhdenie serdca pri ostrom otravlenii amatoksinom: elektrokardiograficheskie i morfologicheskie sostavlyayushchie / Tezisy VI Evrazijskogo kongressa kardiologov. 2018. P. 47. [In Russian].
9. Shilov V.V., Martinson T.G., Lukin V.A. Ostrye otravleniya yadovitymi gribami: posobie dlya vrachej. SPb.: izdanie Politekh. In–ta, 2010. 23 p. [In Russian].
10. Avedissian S.N., Liu J., Rhodes N.J. et al. A review of the clinical pharmacokinetics of Polymyxin B / Antibiot. (Basel). 2019. Vol. 8, N 1. 12 r. doi: 10.3390/antibiotics8010031
11. Beuhler M.C. Overview of mushroom poisoning / Crit. Care Toxicol. 2016. P. 1–26. doi: 10.1007/978–3–319–20790–2_120–1.
12. Boyer J.C., Hernandez F., Estorc J. et al. Management of maternal Amanita phalloides poisoning during the first trimester of pregnancy: a case report and review of the literature / Clin. Chem. 2001. Vol. 47. P. 971–974. doi: 10.1093/clinchem/47.5.971.
13. Brandenburg W.E., Ward K.J. Mushroom poisoning epidemiology in the United States / Mycologia. 2018. Vol. 110, N 4. R. 637–641. doi: 10.1080/00275514.2018.1479561.
14. Chang I.M. Liver–protective activities of aucubin derived from traditional oriental medicine / Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol. 1998. Vol. 102, № 2. R. 189–204.

15. Derheimer F. A., O'Hagan H. M., Krueger H. M. et al. RPA and ATR link transcriptional stress to p53 / *Proceed. Nation. Acad. Sci.* 2007. Vol. 104, № 31. R. 12778–12783. doi: 10.1073/pnas.0705317104.
16. El-Gebali S., Mistry J., Bateman A. et al. The Pfam protein families database in 2019 / *Nucleic Acids Research*. 2019. Vol. 47. P. 427–432. doi: 10.1093/nar/gky995
17. Enjalbert F., Rapior S., Nougulier-Soulé J. et al. Treatment of Amanitin poisoning: 20-year retrospective analysis / *J. Clin. Toxicol.* 2002. Vol. 40, № 6. R. 715–757. doi: 10.1081/clt-120014646.
18. Escudie L., Francoz C., Vinel J.-P. et al. Amanita phalloides poisoning: Reassessment of prognostic factors and indications for emergency liver transplantation / *J. Hepatol.* 2007. Vol. 46, № 3. R. 466 – 473. doi: 10.1016/j.jhep.2006.10.013.
19. Faulstich H. New aspects of Amanita poisoning / *Klin. Wochenschr.* 1979. Vol. 57. P. 1143–1152. doi: 10.1007/BF01491754.
20. Faulstich H., Buehring H.J., Seitz J. Physical properties and function of phallolysin / *Biochemistry*. 1983. Vol. 22, № 19. R. 4574–4580. doi: 10.1021/bi00288a035.
21. Faulstich H., Kirchner K., Derenzini M. Strongly enhanced toxicity of the mushroom toxin α -amanitin by an amatoxin-specific Fab or monoclonal antibody / *Toxicon*. 1988. Vol. 26. R. 491–499. doi: 10.1016/0041-0101(88)90188-2.
22. Fiume L., Sperti S., Montanaro L. et al. Amanitins do not bind to serum albumin / *Lancet*. 1977. Vol. 309, № 8021. R. 1111. doi:10.1016/s0140-6736(77)92372-8.
23. 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. Vol. 2. P. 285–318.
24. Frangež, R., Šuput, D., Molgó, J. et al. Ostreolysin A/Pleurotolysin B and equinatoxins: structure, function and pathophysiological effects of these pore-forming proteins / *Toxins (Basel)*. 2017. Vol. 9, № 4. R. 128. doi: 10.3390/toxins9040128.
25. Garcia J., Carvalho A.T.P., Dourado D.F. et al. New in silico insights into the inhibition of RNAP II by α -amanitin and the protective effect mediated by effective antidotes / *J. Mol. Graph. Modell.* 2014. Vol. 51. P. 120–127. doi: 10.1016/j.jmgm.2014.05.002.
26. Garcia J., Costa V.M., Bovolini A. et al. An effective antidotal combination of polymyxin B and methylprednisolone for α -amanitin intoxication / *Arch. Toxicol.* 2019. Vol. 93, № 5. P.1449–1463. doi: 10.1007/s00204-019-02426-5.

27. Garcia J., Costa V.M., Carvalho A. et al. Amanita phalloides poisoning: Mechanisms of toxicity and treatment / Food Chem. Toxicol. 2015. Vol. 86. P. 41–55. doi: 10.1016/j.fct.2015.09.008.
28. Garner C.D., Armstrong E.M., Berry R.E. et al. Investigations of Amavadin / J. Inorg. Biochem. 2000. Vol. 80, № 1–2. R. 17–20. doi:10.1016/s0162–0134(00)00034–9.
29. 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 and Chem. Tox. 2019. Vol. 128. R. 267–279. doi: 10.1016/j.fct.2019.04.016.
30. Graeme K.A. Mycetism: a review of the recent literature / J. Med. Tox. 2014. Vol. 10, №2. R. 173–189. doi: 10.1007/s13181–013–0355–2.
31. Gulden G., Dunham S., Stockman J. DNA studies in the Galerina marginata complex / Mycol. Res. 2001. Vol. 105. P. 432–440. doi: 10.1017/S0953756201003707.
32. Gummin D.D., Mowry J.B., Spyker D.A. et al. Annual report of the American association of poison control centers' national poison data system (NPDS): 35th Annual Report. Ph.: Clin. Toxicol., 2018. 203 p.
33. He Z., Su Y., Li S. et al. Development and evaluation of isothermal amplification methods for rapid detection of lethal Amanita species / Front. Microbiol. 2019. Vol. 10. P. 15–23. doi: 10.3389/fmicb.2019.01523.
34. Igaz L.M., Vianna M.R., Medina J.H. et al. Two time periods of hippocampal mRNA synthesis are required for memory consolidation of fear–motivated learning / J. Neurosci. 2002. Vol. 22, № 15. R. 6781–6789. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22–15–06781.2002.
35. Jaeger A., Jehl F., Flesch F. et al. Kinetics of amatoxins in human poisoning: Therapeutic implications / J. Toxicol.: Clin. Toxicol. 1993. Vol. 31, № 1. R. 63–80. doi: 10.3109/15563659309000374.
36. Juntas P., Rebolj K., Sepčić K. et al. Ostreolysin induces sustained contraction of porcine coronary arteries and endothelial dysfunction in middle– and large–sized vessels. / Toxicol. 2009. Vol. 54, № 6. P. 784–792. doi: 10.1016/j.toxicol.2009.06.005.
37. Kaplan C.D., Larsson K.–M., Kornberg R.D. The RNA Polymerase II Trigger Loop functions in substrate selection and is directly targeted by α –Amanitin / Mol. Cell. 2008. Vol. 3, N 5. R. 547–556. doi: 10.1016/j.molcel.2008.04.023.
38. Kaya E., Surmen M.G., Yaykasli K.O. et al. Dermal absorption and toxicity of alpha amanitin in mice / Cutan. Ocul. Toxicol. 2014. Vol. 33, N 2. R. 154–160. doi: 10.3109/15569527.2013.802697.

39. Kieslichova E., Frankova S., Protus M. et al. Acute liver failure due to *Amanita phalloides* poisoning: Therapeutic approach and outcome / *Transplant. Proc.* 2018. Vol. 50, N 1. R. 192–197. doi: 10.1016/j.transproceed.2017.11.032.
40. Kim Y.C., Kim E.J., Lee E.D. et al. Comparative bioavailability of silibinin in healthy male volunteers. 2003. Vol. 41. P. 593–596. doi: 10.5414/CP41593.
41. 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. Vol. 2. P. 90–95. doi: 10.5114/pg.2015.52031.
42. Lacombe G., St-Onge M. Silibinin in suspected amatoxin-containing mushroom poisoning / *Emerg. Med. J.* 2015. Vol. 33, N 1. R. 76–77. doi: 10.1136/emered-2015-205558.1.
43. Letschert K., Faulstich H., Keller D. et al. Molecular characterization and inhibition of amanitin uptake into human hepatocytes / *Toxicol. Sci.* 2006. Vol. 91, N 1. P. 140–149. doi: 10.1093/toxsci/kfj141.
44. Li L., Lee T. K., Meier P. J., Ballatori N. Identification of glutathione as a driving force and leukotriene substrate for OATP1, the hepatic sinusoidal organic solute transporter / *J. Biol. Chem.* 1998. Vol. 273, N26. R. 16184–16191. doi: 10.1074/jbc.273.26.16184.
45. Loranger A. Toxicity of peptides of *Amanita virosa* mushrooms in mice / *Fund. Appl. Toxicol.* 1985. Vol. 5, N 6. R. 1144–1152. doi: 10.1016/0272-0590(85)90151-4.
46. 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. Vol. 103, N 1. R. 35–45. doi: 10.1093/toxsci/kfn038.
47. Madhok M., Scalzo A.J., Blume C.M. et al. *Amanita bisporigera* ingestion: mistaken identity, dose-related toxicity, and improvement despite severe hepatotoxicity / *Pediatr. Emerg. Care.* 2006. Vol. 22. P. 177–80. doi: 10.1097/01.pec.0000202459.49731.33.
48. Magdalan J., Ostrowska A., Piotrowska A. et al. Failure of Benzylpenicillin, N-acetylcysteine and Silibinin to reduce α -amanitin hepatotoxicity / *In Vivo.* 2009. Vol. 23, N 3. R. 393–399.
49. Mahagita C., Grassl S. M., 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. Vol. 293, N 1. R. 271–278. doi: 10.1152/ajpgi.00075.2007.
50. Manautou J.E., Champion S.N., Aleksunes L.M. Regulation of hepatobiliary transporters during liver injury / *Comprehensive Toxicology.* 2010. Vol. 9. P. 175–220. doi: 10.1016/b978-0-08-046884-6.01008-3.

51. Monhart V., Balíkova M., Tlustakova M. The sorption effectiveness of Czech-manufactured hemoperfusion sorbents for amatoxins / *Cas. Lek. Cesk.* 1994. Vol. 133, N 6. R. 181–183.
52. 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. Vol. 125, N 4. P. 1087–1090. doi: 10.1042/bj1251087.
53. Nakanishi T., Tamai I. Genetic polymorphisms of OATP transporters and their impact on intestinal absorption and hepatic disposition of drugs / *Drug Metabol. Pharmac.* 2012. Vol. 27. N 1. R. 106–121. doi: 10.2133/dmpk.dmpk-11-rv-099.
54. Nguyen V. In vivo degradation of RNA polymerase II largest subunit triggered by alpha-amanitin / *Nucl. Ac. Res.* 1996. Vol. 24, N 15. R. 2924–2929. doi: 10.1093/nar/24.15.2924.
55. Piqueras J., Duran-Suarez J., Massuet L., Hernandez-Sanchez J. Mushroom poisoning: therapeutic apheresis or forced diuresis / *Transfus.* 1987. Vol. 27, N 1. R. 116–117. doi: 10.1046/j.1537-2995.1987.27187121459.x.
56. 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. Vol. 42, N 11. R. 1964–1970. doi: 10.1124/dmd.114.056945.
57. Satlin L.M., Amin V., Wolkoff A.W. Organic anion transporting polypeptide mediates organic anion/HCO₃⁻ exchange / *J. Biol. Chem.* 1997. Vol 272, N 42. R. 26340–26345. doi: 10.1074/jbc.272.42.26340.
58. Sawicki S.G., Godman G.C. On the differential cytotoxicity of actinomycin D / *J. Cell Biol.* 1971. Vol. 50, N 3. R. 746–761. doi: 10.1083%2Fjcb.50.3.746.
59. Seeger R., Bunsen E. Degranulation of rat mast cells in vitro by the fungal cytolytins phallolysin, rubescenslysin and fascicularelysin / *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. of Pharm.* 1980. Vol. 315, N 2. R. 163–166. doi: 10.1007/bf00499259.
60. 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. Vol. 277, N 5. R. 1260–1269. doi: 10.1111/j.1742-4658.2010.07557.x.
61. Sun J., Zhang Y.T, Niu Y.M. et al. Effect of biliary drainage on the toxicity and toxicokinetics of *Amanita exitialis* in Beagles / *Toxins (Basel)*. 2018. Vol. 10, N 6. R. 21–25. doi: 10.3390/toxins10060215.

62. Sun J., Zhang, H.–S., Li H.–J. et al. A case study of *Lepiota brunneoincarnata* poisoning with endoscopic nasobiliary drainage in Shandong, China / *Toxicon*. 2019. Vol. 161. P. 12–16. doi: 10.1016/j.toxicon.2019.02.017.
63. Takada Y., Ishiguro S., Fukunaga K. Large–animal models of fulminant hepatic failure / *J. Artif. Organs*. 2003. Vol. 6, N 1. R. 9–13. doi: 10.1007/s100470300001.
64. Tang S., Zhou Q., He Z. et al. Cyclopeptide toxins of lethal amanitas: Compositions, distribution and phylogenetic implication / *Toxicon*. 2016. Vol. 120. P. 78–88. doi:10.1016/j.toxicon.2016.07.018
65. Thiel C., Thiel K., Klingert W. et al. The enterohepatic circulation of amanitin: Kinetics and therapeutical implications / *Toxicol. Letters*. 2011. Vol. 203, N 2. R. 142–146. doi: 10.1016/j.toxlet.2011.03.016.
66. Thomson M.M.S., Hines R.N., Schuetz E.G. et al. Expression patterns of organic anion transporting polypeptides 1B1 and 1B3 protein in human pediatric liver / *Drug Metabol. Dispos.* 2016. Vol. 44, N 7. R. 999–1004. doi: 10.1124/dmd.115.069252.
67. Walton J. Chemistry of the Amanita peptide toxins. In: *The Cyclic peptide toxins of Amanita and other poisonous mushrooms*. Ed. J. Walton. Springer: Cham, 2018. P. 19–57. doi: 10.1007/978-3-319-76822-9_2.
68. White J., Weinstein S.A., De Haro L. et al. Mushroom poisoning: A proposed new clinical classification / *Toxicon*. 2019. Vol. 157. R. 53–65. doi: 10.1016/j.toxicon.2018.11.007.
69. Wieland T. The toxic peptides from Amanita mushrooms / *Int. J. Pept. Prot. Res.* 1983 Vol. 22, N 3. R. 257–276. doi: 10.1111/j.1399-3011.1983.tb02093.x.
70. Ye Y., Liu Z. Management of Amanita phalloides poisoning: A literature review and update / *J. Crit. Care*. 2018. V 46. R. 17–22. doi: 10.1016/j.jcrc.2018.03.028.
71. 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. Vol. 26, N 4. R. 491–496. doi: 10.1016/j.wem.2015.08.002.
72. Yin X., Yang A., Jin–Ming G. Mushroom toxins: chemistry and toxicology / *J. Agricult. Food Chem.* 2019. Vol. 18, N 67. R. 5053–5071. doi: 10.1021/acs.jafc.9b00414.
73. Zeng X., Guo F., Ouyang D. A review of the pharmacology and toxicology of aucubin / *Fitoter.* 2019. Vol. 140. 39 r. doi: 10.1016/j.fitote.2019.104443.
74. Zheleva A., Michelot D., Zhelev Z.D. Sensitivity of alpha–amanitin to oxidation by a lactoperoxidase–hydrogen peroxide system / *Toxicon*. 2000. Vol. 38, N 8. R. 1055–1063. doi: 10.1016/s0041-0101(99)00217-2.

75. Zheleva A., Tolekova A., Zhelev M. Free radical reactions might contribute to severe alpha amanitin hepatotoxicity – A hypothesis / Med. Hypoth. 2007. Vol. 69, N 2. R. 361–367. doi: 10.1016/j.mehy.2006.10.066.