

DOI: 10.7868/S3034574X26040061

Оригинальная статья

УДК 579.6; 579.222

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ МЕХАНИЗМ БИОТРАНСФОРМАЦИИ ФТАЛАТОВ ГРИБОМ БЕЛОЙ ГНИЛИ *Trametes hirsuta* LE-BIN 072

А.В. Шабаев¹, О.С. Савинова¹, Т.В. Федорова^{1,*}

¹Институт биохимии им. А.Н. Баха, Федеральный исследовательский центр “Фундаментальные основы биотехнологии”
Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

*E-mail: fedorova_tv@mail.ru

Аннотация. Эфиры фталевой кислоты (ЭФК) являются широко распространенными в окружающей среде органическими ксенобиотиками, представляющими угрозу для здоровья человека, связанную в том числе с проблемами безопасности пищевых продуктов. Среди ЭФК ди-(2-этилгексил) фталат (ДЭГФ), диизобутилфталат (ДиБФ) и бутилбензилфталат (ББФ), наиболее часто детектирующиеся в окружающей среде и сельскохозяйственной продукции в достаточно высоких концентрациях. Присутствие этих ЭФК в агропромышленных экосистемах может значительно влиять на состав почвенных и растительных микробных сообществ, что приводит к снижению урожайности и качества сельскохозяйственной продукции. Для решения этих проблем предложены возможности биоремедиации, включая микробную деградацию и микоремедиацию. В настоящей работе проведено исследование механизма внутриклеточной деградации ДЭГФ, ДиБФ и ББФ грибом белой гнили *Trametes hirsuta* LE-BIN 072 с использованием протеомного подхода. Среди ферментов, участвующих в деградации фталатов, идентифицированы различные эстеразы, алкогольдегидрогеназы (АДГ), альдегиддегидрогеназы (АЛДГ), альдоксоторедуктазы 7 и 13 семейств (AKR7A и AKR13A), короткоцепочечные дегидрогеназы/редуктазы (SDR) и ряд других оксидоредуктаз.

Ключевые слова: *Trametes hirsuta*, фталаты, биodeградация, протеомный анализ

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант РНФ № 23-46-00018).

Соблюдение этических стандартов. Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов.

Конфликт интересов. Авторы данной работы заявляют, что у них отсутствует конфликт интересов.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи.

Ссылка для цитирования: Шабаев А.В., Савинова О.С., Федорова Т.В. Молекулярный механизм биотрансформации фталатов грибом белой гнили *Trametes hirsuta* LE-BIN 072. *Прикладная биохимия и микробиология / Applied biochemistry and microbiology*. 2026. Т. 62. № 4. С. 575–592.
<https://doi.org/10.7868/S3034574X26040061>

© А.В. Шабаев, О.С. Савинова, Т.В. Федорова, 2026

Сокращения: ЭФК — эфиры фталевой кислоты; ДЭГФ — ди-(2-этилгексил) фталат; ДиБФ — диизобутилфталат; ББФ — бутилбензилфталат; АДГ — алкогольдегидрогеназа; АЛДГ — альдегиддегидрогеназа; WRF — white rot fungi, грибы белой гнили; ГП — глюкозо-пептонная среда; МС — минеральная среда; ГХ-МС — газовая хроматография с масс-спектрометрической детекцией; DLH — диенолактонгидролазы; GSH — глутатион; COMT — катехол-О-метилтрансфераза; SAM — S-аденозил-L-метионин; MAT — метионин-аденозилтрансфераза.

DOI: 10.7868/S3034574X26040061

Molecular Mechanism of Phthalate Biotransformation BY THE WHITE-ROT FUNGUS *Trametes hirsuta* LE-BIN 072

A.V. Shabaev¹, O.S. Savinova¹, T.V. Fedorova^{1,*}

¹*Bach Institute of Biochemistry, Fundamentals of Biotechnology Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation*

*E-mail: fedorova_tv@mail.ru

Abstract. Phthalic acid esters (PAEs) are ubiquitous organic xenobiotics widely distributed in the environment and pose a significant threat to human health, including concerns related to food safety. Among PAEs, di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), diisobutyl phthalate (DiBP), and butyl benzyl phthalate (BBP) are most frequently detected in the environment and agricultural products at relatively high concentrations. The presence of these PAEs in agro-industrial ecosystems can substantially affect the composition of soil and plant-associated microbial communities, leading to reduced crop yields and deterioration of agricultural product quality. To address these challenges, bioremediation approaches are commonly employed, including microbial degradation and mycoremediation. In the present study, the intracellular degradation mechanisms of DEHP, DiBP, and BBP by the white-rot fungus *Trametes hirsuta* LE-BIN 072 were investigated using a proteomic approach. Among the enzymes involved in the degradation of these phthalates, various esterases, alcohol dehydrogenases (ADHs), aldehyde dehydrogenases (ALDHs), aldo–keto reductases of families 7 and 13 (AKR7A and AKR13A), short-chain dehydrogenases/reductases (SDRs), and several other oxidoreductases were identified.

Keywords: *Trametes hirsuta*; phthalates; biodegradation; proteomic analysis

Ethics declarations. This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors.

Conflict of interests. The authors declare that they have no conflict of interest.

Authors contribution. All authors made a significant contribution to the development of the concept, conducting the research, and preparation of the manuscript.

For citation: Shabaev A.V., Savinova O.S., Fedorova T.V. Molecular Mechanism of Phthalate Biotransformation by the White-Rot Fungus *Trametes hirsuta* LE-BIN 072. *Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya / Applied biochemistry and microbiology*. 2026;62(4): 575–592. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S3034574X26040061>

ВВЕДЕНИЕ

Проблема защиты окружающей среды от ксенобиотиков с каждым годом обостряется вследствие накопления отходов промышленной деятельности человека. Среди наиболее распространенных и экологически значимых загрязнителей особое место занимают эфиры фталевой кислоты (ЭФК, фталаты), широко применяемые при производстве пластмасс, упаковочных материалов и других потребительских товаров. В настоящее время фталаты и их метаболиты обнаруживаются в окружающей среде, включая атмосферу, почву и водные экосистемы, в том числе и в отдаленных регионах Атлантического и Северного Ледовитого океанов [32]. Их присутствие выявлено и в биологических образцах человека, таких как кровь, моча и грудное молоко, что вызывает серьезные опасения [26].

Несмотря на сравнительно низкую биоаккумуляцию, повсеместное присутствие ЭФК обеспечивает их постоянное воздействие на живые организмы на разных этапах жизненного цикла и может приводить к неблагоприятным физиологическим последствиям [6]. Существенным фактором экологического риска является и то, что отрицательные эффекты фталатов могут проявляться при чрезвычайно низких концентрациях, вплоть до нг/л [33]. Эти соединения способны нарушать нормальный гомеостатический баланс ряда биологических процессов и оказывать дополнительные токсические эффекты [3, 6, 9, 53]. Таким образом, необходимость минимизации содержания фталатов в окружающей среде является очевидной.

Современные физико-химические методы очистки сточных вод, включая обратный осмос, озонирование, гетерогенный фотокатализ и электрохимические подходы, характеризуются высокой стоимостью и сложностью в применении, что ограничивает их широкое практическое применение. Биоремедиация рассматривается как наиболее перспективный и экологически безопасный подход к утилизации отходов, содержащих фталаты [53]. Бактерии способны эффективно разрушать ЭФК в аэробных и анаэробных условиях, используя их в качестве единственных источников углерода и энергии [53]. Последние достижения в области микоремедиации свидетельствуют о том, что грибы являются перспективными инструментами детоксикации и минерализации фталатов [42, 53]. Способность к деструкции ЭФК обусловлена наличием у них мультиферментных секретиремых комплексов с широкой субстратной специфичностью, способных трансформировать различные ксенобиотики и их метаболиты вне клетки. Кроме того, грибы обладают высокой степенью адаптации к условиям среды, в том числе и экстремальным [53].

В ряде исследований показана способность как лигнолитических, так и нелигнолитических грибов

к деградации фталатов [4, 5, 35, 37, 57]. При этом подчеркивается, что именно лигнолитические грибы, в частности грибы белой гнили (WRF), обладают уникальной способностью к трансформации широкого спектра устойчивых ксенобиотиков. Это связано с действием ансамбля секретиремых оксидоредуктаз, включающего лакказы и пероксидазы, эволюционно приспособленных к деградации лигнина. Кроме того, вклад в эффективность процессов вносит биосорбция фталатов и продуктов их трансформации на мицелии грибов [8, 45, 48]. Все больше данных указывает и на участие внутриклеточных и связанных с клеткой ферментов WRF в деградации ксенобиотиков [50]. Особое значение в метаболизме фталатов могут иметь монооксигеназы, в частности цитохромы P450 (CYP450), характеризующиеся высокой вариабельностью и способные катализировать широкий спектр реакций, включая гидроксилирование, эпоксидирование и декарбоксилирование [22, 50]. Кроме того, хинонредуктазы базидиомицетов участвуют в редокс-циклах, инициирующих внеклеточные реакции Фентона и способствующих неспецифической трансформации ароматических и алифатических соединений, а также детоксикации образующихся хинонов [12, 50].

Ряд авторов подчеркивает необходимость поиска новых видов грибов и изучения их ферментативных систем для повышения эффективности биodeградации фталатов. Ранее была показана способность четырех лигнолитических грибов к деструкции ЭФК в водных средах [46]. Наибольший деградиционный потенциал продемонстрировал первичный дереворазрушающий сапротроф *Trametes hirsuta* LE-BIN 072, геном которого содержит множественные гены, кодирующие пероксидазы, лакказы и другие ферменты, потенциально вовлеченные в метаболизм фталатов, включая CYP450 [52]. Было установлено, что секретиремые лигнолитические пероксидазы и лакказа LacA вносят значительный вклад во внеклеточную трансформацию фталатов, при этом присутствие ДЭГФ по-разному модулирует экспрессию отдельных ферментов [44]. Вместе с тем показано, что в процессе деградации отдельных фталатов возможно образование метаболитов с повышенной токсичностью, что подчеркивает необходимость детального изучения механизмов внутриклеточного ответа грибов [43, 45, 47].

В настоящее время микробная деградация рассматривается как один из наиболее эффективных подходов к утилизации ЭФК [19]. Хотя бактериальные пути разложения фталатов изучены достаточно подробно, данные о механизмах деградации ЭФК грибами остаются ограниченными и лишь небольшое число изолятов охарактеризовано с этой точки зрения. Тем не менее, микоремедиация фталатов рассматривается как перспективное направление благодаря исключительному набору ферментов

грибов и их устойчивости к неблагоприятным условиям среды [31].

Цель настоящей работы – изучение изменения белкового профиля (протеома) гриба белой гнили *Trametes hirsuta* LE-BIN 072 в ответ на присутствие фталатов в среде культивирования.

МЕТОДИКА

Реактивы. В работе использовали следующие реагенты: бензилбутилфталат (ББФ), диизобутилфталат (ДиБФ), диэтилгексилфталат (ДЭГФ) фирмы “Sigma-Aldrich” (США). Другие материалы и растворители квалификации “х.ч.” и “ч.д.а.” были приобретены у российских производителей.

Грибная культура и условия культивирования. Штамм базидиомицета *Trametes hirsuta* LE-BIN 072 был получен из коллекции культур Ботанического института им. В. Л. Комарова (Санкт-Петербург, Россия). Для получения инокулята гриб выращивали стационарно при температуре 25 °С в течение 10–14 сут в колбах Эрленмейера на 750 мл с фарфоровыми бусами и 200 мл глюкозо-пептонной среды (ГП) следующего состава (г/л): пептон – 3,0; глюкоза – 10; KH_2PO_4 – 0,6; $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ – 0,4; $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ – 0,5; CaCl_2 – 0,5; $\text{MnSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ – 0,05; ZnSO_4 – 0,001; FeSO_4 – 0,0005 [45]. Поверхностный мицелий гриба разрушали с помощью керамических бус в течение 20 мин при 180 об./мин до получения однородной суспензии, которую затем стерильно переносили (10% по объему) в колбы Эрленмейера со средой ГП для глубинного культивирования в течение 7–10 сут при температуре 25 °С и перемешивании 180 об./мин для получения грибных пеллет. Полученные грибные пеллеты промывали стерильной водой и 10 г сырой биомассы в асептических условиях переносили в колбы со 100 мл минеральной среды (МС), как описано в работе Савиновой с соавт. [43]. В колбы со средой МС непосредственно перед внесением грибных пеллет добавляли ЭФК в концентрации 1,0 г/л, после чего среды с внесенными ЭФК обрабатывали в ультразвуковой бане при 50 °С в течение 5 мин.

Биодеструкция и биосорбция ЭФК. Для анализа степени биодеструкции и биосорбции ЭФК нативные грибные пеллеты и термоинактивированные при температуре 65 °С в течение 3 сут [13] культивировали аналогично описанному выше. В процессе инкубации периодически отбирались пробы объемом 2 мл для анализа остаточных концентраций соединений фталатов: ББФ, ДиБФ и ДЭГФ.

Остаточное содержание фталатов в среде инкубирования определяли методом газовой хроматографии с масс-спектрометрической детекцией (ГХ-МС), как описано ранее [43]. Для анализа ЭФК экстрагировали гексаном из культуральной жидкости (1:1 об./об.). Анализ проводили с использованием газового хроматографа GC-MS QP 2010 Ultra EI (“Shimadzu”, Япония), снабженного

автоматическим устройством ввода пробы и квадрупольным масс-спектрометрическим детектором. Все измерения проводили в 3 независимых биологических повторах. Результаты представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение.

Экстракция внутриклеточных белков. Образцы мицелия для анализа внутриклеточных белков отбирали на 1, 2 и 3 сут инкубирования [45]. Мицелий отделяли от культуральной жидкости фильтрованием и замораживали до начала анализа. Экстракцию внутриклеточных белков проводили из замороженного мицелия. Мицелий разрушали с помощью гомогенизатора Поттера при температуре 4 °С в течение 5 мин. Экстракцию белков проводили с помощью раствора Tris-EDTA (0,05 М Tris-HCl, pH 6,8 с добавлением 2 мМ EDTA). Полученные гомогенаты центрифугировали в течение 20 мин при 4400 об./мин. Белки, содержащиеся в супернатанте, осаждали смесью ацетона, 13,3%-ной трихлоруксусной кислоты (ТХУ) и 0,093%-ного β -меркаптоэтанола (к 100 мл ацетона добавляли 13,3 г ТХУ и 93 мкл β -меркаптоэтанола). Осадок промывали раствором 0,07%-ного β -меркаптоэтанола в ацетоне два раза, после чего использовали для проведения двухмерного (2D) электрофореза.

Двумерный гель-электрофорез. Изоэлектрическое фокусирование внутриклеточных белков проводили в градиенте pH от 3 до 10 амфолитов-носителей Servalyte («Serva Electrophoresis», Германия), как описано ранее в [43], с использованием аппарата для изоэлектрофокусировки PROTEAN II xi 2-D Cell («Bio-Rad», США). Электрофорез фракций, полученных при изоэлектрическом фокусировании, проводили в градиенте акриламидного геля (7,5–25%) в присутствии додецилсульфата натрия при 300 В. Гели окрашивали раствором AgNO_3 («Sigma», США). Для получения белковых карт использовали систему документирования гелей Infinity 1000/26MX («Vilber Lourmat», Франция). Карты белков анализировали с помощью программного обеспечения ImageMaster 2D Platinum v.7 («GE Healthcare», США).

Идентификация белков. Полученные белковые пятна далее анализировали с помощью масс-спектрометра UltraflexII («Bruker», Германия) с источником матрично-поддерживаемой лазерной десорбции/ионизации и tandemным времяпролетным масс-анализатором (MALDI TOF/TOF MS/MS). Масс-спектры обрабатывались с помощью программного пакета FlexAnalysis 3,3 («Bruker Daltonics», Германия). Идентификация белков проводилась с помощью программы Mascot (www.matrixscience.com). Полученные данные были сопоставлены с базой данных аннотированных белков *T. hirsuta* 072 (номер доступа GCA_001302255,2) [45] и базы данных NCBI (www.ncbi.nlm.nih.gov). Кандидатные белки с показателем достоверности

>76 в базе данных NCBI считались надежными ($p < 0,05$), белки с показателем достоверности >50 считались вероятными.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Биодеструкция и биосорбция ЭФК грибными пеллетами *T. hirsuta* LE-BIN 072. Профили деградации соединений ЭФК, полученные в экспериментах с использованием нативных и убитых нагреванием (термоинактивированных) пеллет гриба белой гнили *T. hirsuta* LE-BIN 072, представлены на рис. 1. Как видно, все три соединения (ББФ, ДиБФ и ДЭГФ) с высокой скоростью деградировали в присутствии нативных пеллет гриба — на 3 сут инкубации деструкция соединений ЭФК составляла более 95 % (рис. 1, кривые 1–3). В экспериментах с термоинактивированными грибными пеллетами из среды было удалено до 60–70% фталатов ББФ и ДиБФ (рис. 1, кривые 4,5), что свидетельствовало о важной роли биосорбции в их элиминации. В то же время ДЭГФ хуже адсорбировался грибной биомассой из среды, чем ББФ и ДиБФ, содержание которых уменьшалось на 30% (рис. 1, кривая 6).

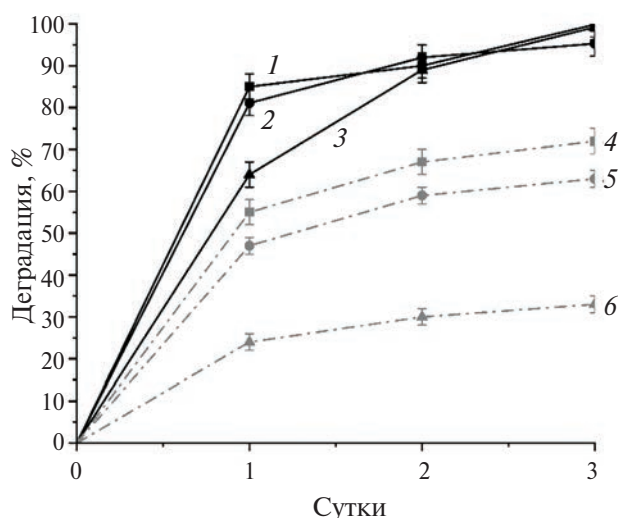


Рис. 1. Деградация соединений ЭФК при инкубировании с нативными (кривые 1–3) и термоинактивированными (кривые 4–6) грибными пеллетами *Trametes hirsuta*: 1,4 — ББФ; 2,5 — ДиБФ; 3,6 — ДЭГФ

Fig. 1. Degradation of PAE during incubation with native (curves 1–3) and heat-inactivated (curves 4–6) fungal pellets of *Trametes hirsuta*: 1,4 — BBP; 2,5 — DiBP; 3,6 — DEHP

Поскольку информация о внутриклеточных белках грибов белой гнили, участвующих в биотрансформации ксенобиотиков, включая соединения ЭФК, все еще очень ограничена, был проведен сравнительный протеомный анализ внутриклеточных белков *T. hirsuta* LE-BIN 072 после воздействия фталатов. Для изучения протеомов были взяты

образцы грибного мицелия (1+2+3 сут.), так как именно в этом промежутке времени происходило более 95% деградации ЭФК (рис. 1).

Протеомный анализ внутриклеточных белков *T. hirsuta* LE-BIN 072. С помощью 2D-электрофореза были получены протеомные карты экстрактов внутриклеточных белков *T. hirsuta* LE-BIN 072 при инкубировании грибных пеллет в контрольной МС и средах с добавлением соединений ЭФК: бутилбензилфталата (МС+ББФ), диизобутилфталата (МС+ДиБФ) и диэтилгексилфталата (МС+ДЭГФ) (рис. 2). Для ряда белков в зависимости от среды наблюдали изменения количества изоферментов и их изоформ. Области на протеомных картах, где были обнаружены изменения, отмечены рамками — зоны (1–27) (рис. 2).

При анализе грибных протеомов всего было идентифицировано 92 белка, среди которых три белка были определены как гипотетические (FUN_000085, FUN_000966 и FUN_004973) с неизвестной функцией. Общий список идентифицированных белков с указанием их присутствия в разных средах представлен на рис. 3 в виде UpSet-Style Plot.

Из 92 идентифицированных белков 71 присутствовали во всех средах, включая контрольную среду МС без фталатов, 4 белка были уникальными для среды МС+ББФ, 1 для среды МС+ДиБФ, 2 уникальных белка было на среде МС+ДЭГФ. На среде МС отсутствовал один белок, на среде МС+ББФ отсутствовало 3 белка, на среде МС+ДЭГФ отсутствовало 6 белков, наблюдавшихся на всех других средах. Четыре белка наблюдались только на двух средах: МС+ББФ и МС+ДиБФ.

В присутствии соединений ЭФК были обнаружены различные уникальные белки: на среде МС+ББФ идентифицированы хинолмонооксигеназа (quinolmonooxygenase) YgiN (FUN_001538, зона 5, рис. 2) и две арил-алкогольдегидрогеназы AAD14 (FUN_001262, FUN_004777, FUN_009995, зона 9, рис. 2); на среде МС+ДиБФ — цинк-зависимая экзопептидаза M28 (FUN_003964, зона 24, рис. 2); а на среде МС+ДЭГФ — 2 уникальных гипотетических белка (FUN_000085 и FUN_004973, зона 3, рис. 2). Уникальным белком экстракта клеток при внесении в среду всех трех ЭФК был МАТЕ-транспортер (FUN_005973, зона 22, рис. 2).

Для ряда белков, которые присутствовали на всех протеомных картах, отмечены изменения их продукции на разных средах. Так на среде МС+ББФ индуцировалась продукция НАД(Ф)Н-хинон оксидоредуктазы типа 1 NQO1 (FUN_010386, зона 18, рис. 2), тиазол-киназы (FUN_006354, зона 21, рис. 2), транскетолазы (FUN_008926, зона 11, рис. 2), шаперодоксина CnoX (FUN_003735, зона 2, рис. 2), Ntn гидролазы — β -субъединицы 20S протеосомы (FUN_006642, зона 16, рис. 2), металло-бета-лактамазы (FUN_003620, зона 21, рис. 2)

и диенолактонгидролазы DLH (FUN_009437, зона 16, рис. 2). На среде МС+ДЭГФ отмечена индукция двух белков: эстеразы/липазы/тиоэстеразы (FUN_007307, зона 26, рис. 2) и шаперона DnaJ (FUN_004701, зона 3, рис. 2).

На средах МС+ББФ и МС+ДиБФ наблюдалась индукция альдегиддегидрогеназы (FUN_000059, зона 15, рис. 2), α -субъединицы F_0F_1 -АТФ-синтазы (FUN_009280, зона 15, рис. 2), ацетилэстеразы Aes (FUN_001753, зона 4, рис. 2), глутатион-S-трансферазы Gst Aph1 подсемейства (FUN_007718, зона 14, рис. 2), пероксиредоксина AHP1 (FUN_010582, зона 19, рис. 2), ацетил-КоА-синтетазы (FUN_002930, зона 15, рис. 2), еноил-ацил-редуктазы (FUN_008406, зона 14, рис. 2). Одновременно на средах МС+ББФ и МС+ДиБФ наблюдалась репрессия белков пируватдегидрогеназного ком-

плекса: пируватдегидрогеназа E1 (FUN_003768, зона 22, рис. 2), дигидролипоил-ацетилтрансфераза E2 (FUN_008199, зона 25, рис. 2) и дигидролипоилдегидрогеназа E3 (FUN_002245, зона 15, рис. 2).

На всех трех средах с фталатами обнаружена индукция одной из арил-алкогольдегидрогеназ AAD14 (FUN_006345, зона 9, рис. 2), оксидоредуктазы AKR семейства (FUN_009999, зона 8, рис. 2), метионин-аденозилтрансферазы (FUN_005780, зона 10, рис. 2), а также репрессия 3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфат-3'-фосфатазы (FUN_001487) и киназы семейства pfkB (FUN_001325), оба белка из зоны 22 на рис. 2. На средах МС+ДиБФ и МС+ДЭГФ наблюдалась репрессия двух белков: ФАД/ФМН-содержащей дегидрогеназы (FUN_009953) и енолазы (FUN_001285), оба белка из зоны 10 на рис. 2.

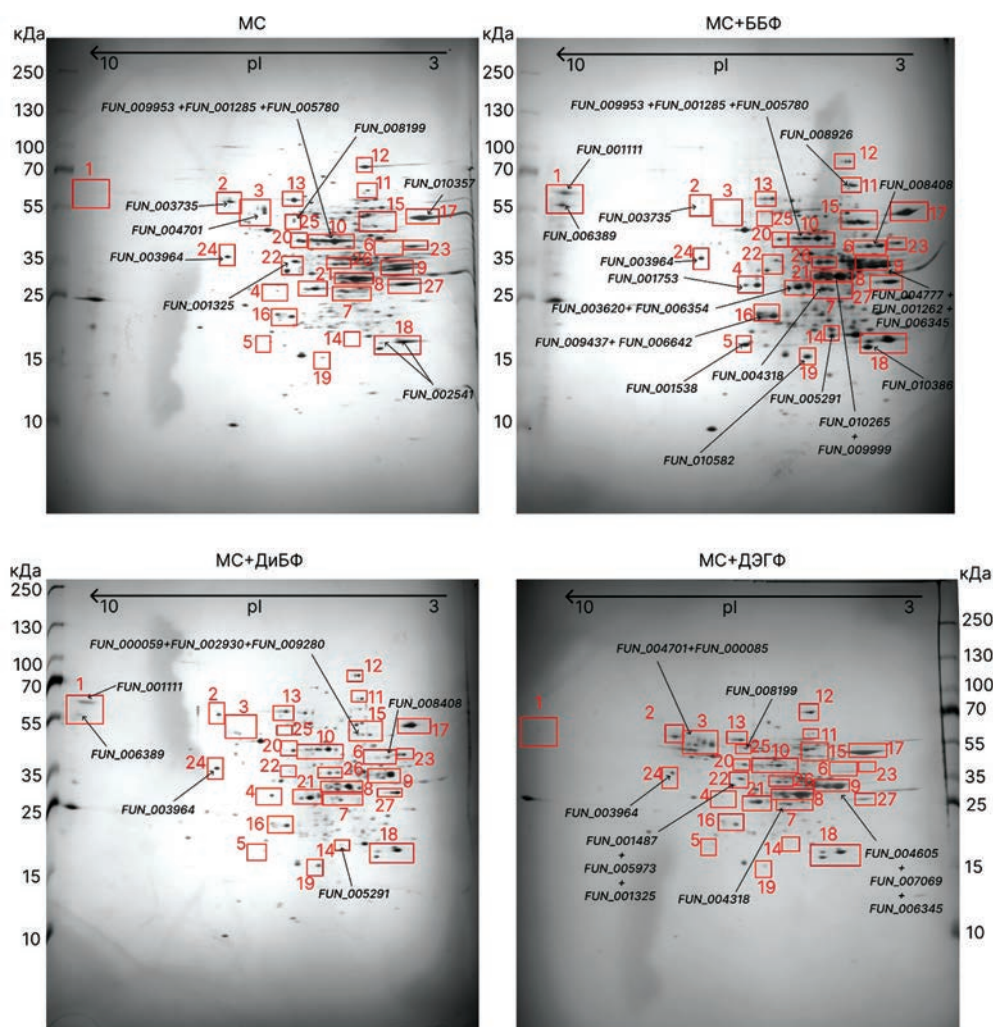


Рис. 2. Протеомные карты внутриклеточных белков *Trametes hirsuta*, полученные при инкубации грибных пеллет на контрольной среде МС и на среде МС с фталатами: МС+ББФ; МС+ДиБФ и МС+ДЭГФ. Отмечены рамками и обозначены цифрами области с пятнами белков, различающимися по интенсивности и/или количеству изоформ

Fig. 2. Proteomic maps of intracellular proteins of *Trametes hirsuta* obtained during incubation of fungal pellets in the control medium MM and in MM medium supplemented with phthalates: MM+BBP; MM+DiBP and MM+DEHP. Regions containing protein spots differing in intensity and/or number of isoforms are highlighted with boxes and numbered

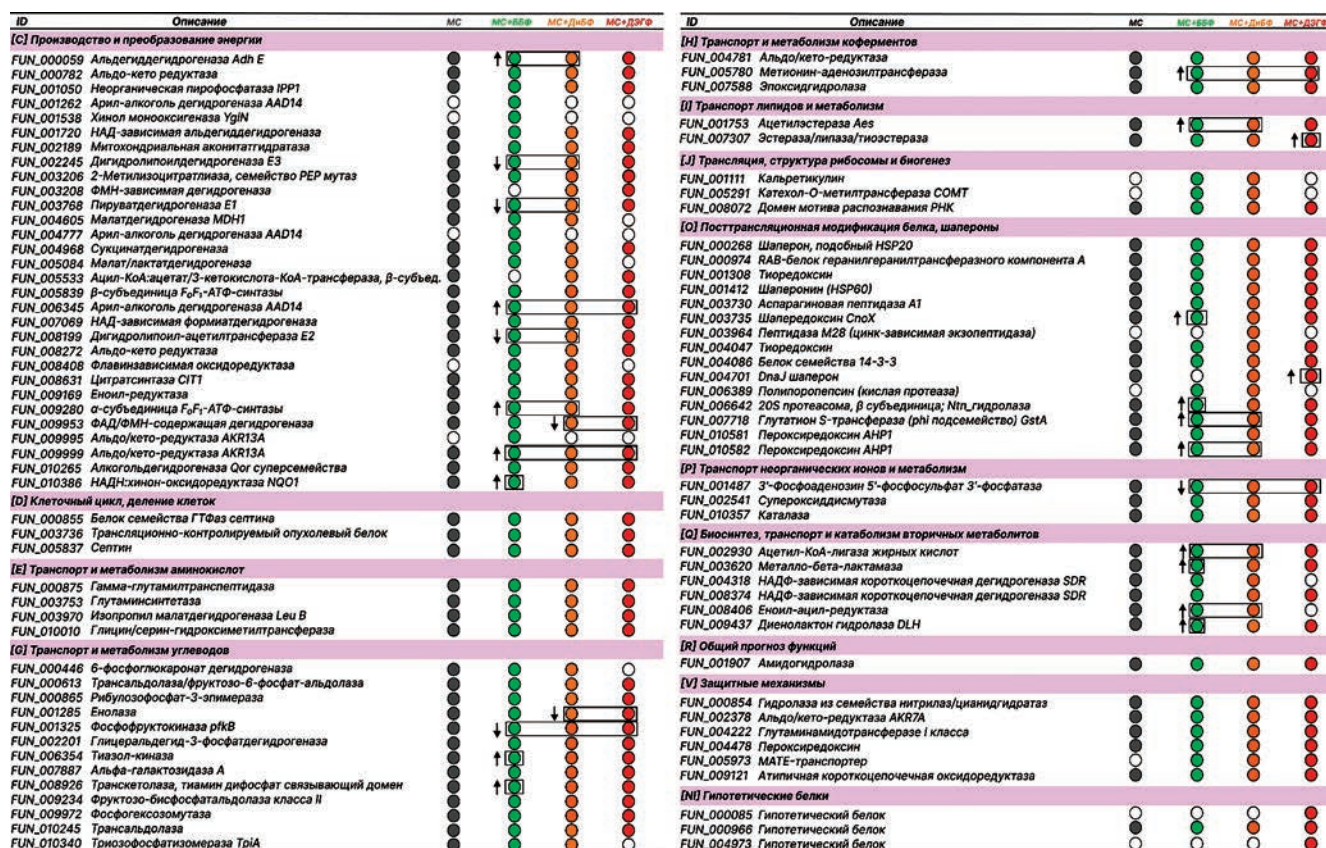


Рис. 3. Внутриклеточные белки *Trametes hirsuta*, идентифицированные при инкубации грибных пеллет на контрольной МС и на МС с фталатами: МС+ББФ; МС+ДиБФ и МС+ДЭГФ. Присутствие белков в соответствующей среде обозначено цветным кружком: серый — МС; зеленый — МС+ББФ; желтый — МС+ДиБФ и красный — МС+ДЭГФ. Прямоугольные рамки отмечают белки, для которых было показано увеличение или уменьшение экспрессии в экспериментальных условиях

Fig. 3. Intracellular proteins of *Trametes hirsuta* identified during incubation of fungal pellets in the control MM medium and in MM medium supplemented with phthalates: MM+BBP; MM+DiBP and MM+DEHP. The presence of proteins in the corresponding medium is indicated by a colored circle: grey — MM; green — MM+BBP; yellow — MM+DiBP and red — MM+DEHP. Boxes indicate proteins with up- or downregulated expression under experimental conditions

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Удаление ксенобиотиков (в том числе фталатов) из окружающей среды микроорганизмами происходит в результате биосорбции и ферментативной биodeградации. Два этих процесса могут быть задействованы как независимо друг от друга, так и совместно. При этом ферментативная биodeградация ксенобиотиков может быть обусловлена воздействием внеклеточных и/или внутриклеточных белков.

Биосорбция ЭФК. Разная способность фталатов к биосорбции обусловлена, по всей видимости, физико-химическими свойствами конкретного соединения ЭФК. Так, значения коэффициентов распределения K_{ow} (октанол-вода) и K_{oc} (коэффициент сорбции органическим углеродом) для фталатов зависят от их структуры, в частности от длины алкильных цепей, и варьируют в широких пределах. Более длинные цепи приводят к более

высоким значениям как K_{ow} , так и K_{oc} из-за их большей липофильности (гидрофобности). Например, значения $\log K_{oc}$ для фталатов ББФ и ДиБФ варьируют от 0,78 до 4,73, а для ДЭГФ с более длинными алкильными цепями находятся в диапазоне 3,08 — 5,39. Значения $\log K_{ow}$ для ДЭГФ составляют ~ 7,5, в то время как значения для других фталатов ниже (4 — 4,8) [16, 59]. Аналогично полученным данным по биосорбции ЭФК пеллетами *T. hirsuta* в работе [17] было показано, что более гидрофобные молекулы пестицидов также хуже сорбируются на мицелий *Trametes versicolor*. При этом более гидрофобные соединения ксенобиотиков (инсектициды ацетамиприд и амидаклоприд) индуцировали активность цитохромов P450 и ингибировали активность лакказы, напротив, гидрофильные пестицид с высоким уровнем биосорбции (инсектицид малатион) вызывал увеличение лакказной активности у гриба *T. versicolor*. Интересно отметить, что аналогично ацетамиприду и амидаклоприду присут-

ствие ДЭГФ в среде инкубирования приводило к ингибированию оксидазной активности *T. hirsuta*, а в секретах гриба отсутствовала лакказа, однако при этом усиливалась продукция лигнолитических пероксидаз [44]. Напротив, в присутствии более гидрофильных соединений ББФ и ДиБФ оксидазная активность увеличивалась примерно в 6 раз по сравнению с контролем, а в секретах *T. hirsuta* были идентифицированы как лигнолитические пероксидазы (MnP, VP2 и LiP9), так и лакказы [43].

Сравнительный протеомный анализ. В результате биосорбции на поверхности клеточной стенки гриба фталаты способны проникать через клеточную мембрану и попадать внутрь клеток. Процесс внутриклеточной биотрансформации ксенобиотиков состоит из трех фаз: активации (I фаза); собственно детоксикации (II фаза) и выведения метаболитов из клетки (III фаза) [2]. Для осуществления каждой из трех фаз биотрансформации необходим специфический пул белков, которые либо экспрессируются клеткой конститутивно, либо индуцируются в присутствии ксенобиотика.

К ферментам первой фазы биотрансформации ксенобиотиков относят монооксигеназы семейства цитохромов P450, алкогольдегидрогеназы, альдегиддегидрогеназы, пероксидазы, эстеразы, амидазы, флавиносодержащие монооксигеназы и др. [1]. Под действием этих ферментов ксенобиотики окисляются, восстанавливаются, гидроксилируются или гидролизуются. Это приводит к добавлению или отщеплению от молекул ксенобиотиков полярных функциональных групп (-ОН, -NH₂, -SH) и изменению их физико-химических свойств, в основном усиливая их полярность и делая более гидрофильными и растворимыми. В присутствии ЭФК в протеомах *T. hirsuta* были идентифицированы следующие белки первой фазы: эстеразы, алкоголь- (ADH) и альдегиддегидрогеназы (ALDH), альдокеторедуктазы (AKR) и другие оксидоредуктазы.

Эстеразы в протеомах *T. hirsuta* были представлены двумя белками – ацетилэстеразой Aes (FUN_001753) и эстеразой/липазой/тиоэстеразой (FUN_007307). Оба белка были идентифицированы во всех протеомах, однако наблюдались количественные различия в их экспрессии при культивировании гриба в присутствии разных соединений фталатов. Так, на средах МС+ББФ и МС+ДиБФ наблюдалась повышенная индукция ацетилэстеразы Aes (FUN_001753), в то время как на среде МС+ДЭГФ увеличивалась продукция эстеразы/липазы/тиоэстеразы (FUN_007307). По всей видимости, в зависимости от длины и строения боковых цепей ЭФК могут индуцироваться разные эстеразы гриба.

Помимо эстераз в составе протеомов *T. hirsuta* было идентифицировано 4 разных алкогольдегидрогеназы (АДГ, ADH), катализирующие

превращения спиртов в соответствующие альдегиды и кетоны [15]. Идентифицированы на всех средах алкогольдегидрогеназа суперсемейства Qor (FUN_010265) и арил-алкоголь дегидрогеназа AAD14 (FUN_006345), чья продукция усиливалась в присутствии ЭФК; две арил-алкоголь дегидрогеназы AAD14 (FUN_001262 и FUN_004777), уникальные для среды МС+ББФ.

Многие образующиеся под действием АДГ альдегиды являются цитотоксичными и канцерогенными, образуя аддукты с различными клеточными мишенями, включая глутатион (GSH), нуклеиновые кислоты и аминокислоты, что приводит к нарушению клеточного гомеостаза, инактивации ферментов, повреждению ДНК и гибели клеток. Детоксикация альдегидов происходит в основном посредством восстановительных и окислительных реакций, катализируемых такими ферментами фазы I как альдокеторедуктазы (aldo-ketoreductase family, AKR), короткоцепочечные дегидрогеназы/редуктазы (short chain dehydrogenase/reductase family, SDR) и альдегиддегидрогеназы (АЛДГ, ALDH). АЛДГ в составе протеомов *T. hirsuta* были представлены Adh E (FUN_000059) и НАД-зависимой альдегиддегидрогеназой (FUN_001720). Оба этих фермента обнаружены на всех средах, но для Adh E отмечена повышенная продукция на средах МС+ББФ и МС+ДиБФ. Альдокеторедуктазы в протеомах были представлены шестью разными белками: FUN_000782, FUN_008272, FUN_004781, двумя AKR семейства 13 AKR13A (FUN_009995 и FUN_009999), и AKR7 семейства AKR7A (FUN_002378). Идентифицированные AKR обнаружены на всех средах, за исключением белка AKR13A (FUN_009995), который является уникальным на среде МС+ББФ. В то же время была показана повышенная продукция AKR13A (FUN_009999) на средах с фталатами. НАДФ-зависимые SDR в протеомах были представлены двумя белками – FUN_004318 и FUN_008374.

Оксидоредуктазы, чьи аминокислотные последовательности содержат домены PF00248 (AKR семейство) и PF00106 (SDR семейство), играют центральную роль не только в энергетическом обмене грибов, но также участвуют в синтезе и распаде сложных органических молекул, включая различные ксенобиотики, и играют важную роль в их детоксикации [30]. В работе [40] показано, что альдокеторедуктаза семейства AKR13A (gi 9106797), имеющая 29% идентичности с YakC из *Schizosaccharomyces pombe*, проявляла высокую каталитическую активность в отношении 2-нитробензальдегида. Для AKR семейства AKR7A было показано, что они связаны с детоксикацией альдегидов и кетонов путем восстановления их до соответствующих спиртов, включая такое соединение как 2-карбоксибензальдегид, являющееся производным фталевой кислоты [60].

Химическая модификация липофильного ксенобиотика ферментами второй фазы детоксикации увеличивала его гидрофильные свойства, что способствовало быстрому выведению из клетки. К ферментам фазы II относятся ацетилтрансферазы, метилтрансферазы, сульфотрансферазы, УДФ-глюкурозилтрансферазы, глутатион-S-трансферазы и многие другие [2]. В данном исследовании в протеоме *T. hirsuta* в присутствии ЭФК идентифицированы такие ферменты II фазы, как эпоксидгидролаза (FUN_007588), ацетилтрансфераза (FUN_005533), глутатион-S-трансфераза (FUN_007718) и катехол-O-метилтрансфераза COMT (FUN_005291). COMT метаболизирует катехоламины, а также другие катехол содержащие соединения путем переноса метильной группы с S-аденозил-L-метионина (SAM) на катехол с образованием мета/пара-O-метилированных продуктов [54]. COMT обнаружена на средах МС+ББФ и МС+ДиБФ. На средах МС+ББФ и МС+ДиБФ была обнаружена также повышенная продукция метионин-аденозилтрансферазы (MAT, EC:2.5.1.6, FUN_005780). Ранее было показано, что на средах МС+ББФ и МС+ДиБФ в секретомах *T. hirsuta* по-

вышается продукция лакказы [43], что коррелирует с индукцией внутриклеточных белков COMT и MAT.

На третьей фазе биотрансформации ксенобиотиков системы активного транспорта конъюгированных дериватов обеспечивают выведение из клетки продуктов детоксикации. В протеомах *T. hirsuta* на средах с ЭФК обнаружен MATE (Multidrug And Toxic Compound Extrusion) транспортер (FUN_005973) – семейство интегральных мембранных белков, функция которых состоит в выведении из клетки различных токсичных соединений, ксенобиотиков, а также продуктов их деструкции [34]. По всей видимости, функция идентифицированного MATE-транспортера состоит в выведении из клетки образующихся во вторую фазу детоксикации продуктов деструкции ЭФК.

Предположительный молекулярный механизм биотрансформации ЭФК. На основании идентифицированных в протеомах белков и их предполагаемых функций был предложен возможный внутриклеточный механизм детоксикации соединений ЭФК грибом *T. hirsuta* (рис. 4).

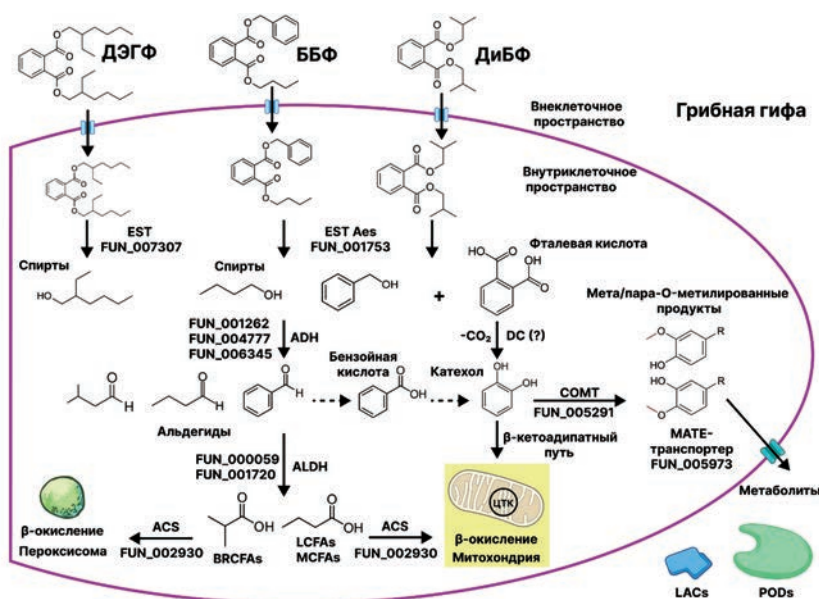


Рис. 4. Предположительный молекулярный механизм детоксикации фталатов грибом белой гнили *T. hirsuta*: ББФ — бензилбутилфталат; ДиБФ — диизобутилфталат; ДЭГФ — диэтилгексилфталат; EST — эстераза; ADH — алкогольдегидрогеназа; ALDH — альдегиддегидрогеназа; DC — декарбоксилаза; COMT — катехол-O-метилтрансфераза; ACS — ацетил-KoA-лигаза; BCFA — жирная кислота с разветвленной цепью (*Branched-chain in fatty acid*); MCFA — жирная кислота со средней длиной цепи (*Medium-chain in fatty acid*); LCFA — длинноцепочечные жирные кислоты (*Long-chain in fatty acid*); ЦТК — цикл трикарбоновых кислот (Кребса); LAC — лакказы; POD — лигнинолитические пероксидазы. Пунктирными стрелками обозначены альтернативные предполагаемые метаболические пути

Fig. 4. Proposed molecular mechanism of phthalate detoxification by the white-rot fungus *T. hirsuta*: BBP — benzyl butyl phthalate; DiBP — diisobutyl phthalate; DEHP — di(2-ethylhexyl) phthalate; EST — esterase; ADH — alcohol dehydrogenase; ALDH — aldehyde dehydrogenase; DC — decarboxylase; COMT — catechol-O-methyltransferase; ACS — acetyl-CoA ligase; BCFA — branched-chain fatty acid; MCFA — medium-chain fatty acid; LCFA — long-chain fatty acid; TCA cycle — tricarboxylic acid cycle (Krebs cycle); LAC — laccases; POD — ligninolytic peroxidases. Dashed arrows indicate alternative putative metabolic pathways

Ключевыми ферментами начальной стадии внутриклеточной деградации фталатов являются эстеразы, которые осуществляют гидролитическое расщепление сложноэфирной связи между боковыми алкильными цепями и ароматическим кольцом ЭФК с образованием соответствующих спиртов и фталевой кислоты [38]. В зависимости от длины алкильных цепей ЭФК могут индуцироваться разные эстеразы. В протеомах *T. hirsuta* были идентифицированы ацетилэстераза Aes (FUN_001753), имеющая 39% сходства с аминокислотной последовательностью грибной эстеразы estB *Bjerkandera adusta* (APW29213.1) и эстераза/липаза/тиоэстераза (FUN_007307), показавшая 72% сходства с гидролазой *Trametes pubescens* (OJT09775.1). При этом на средах МС+ББФ и МС+ДиБФ наблюдалась повышенная индукция ацетилэстеразы Aes (FUN_001753), в то время как на среде МС+ДЭГФ увеличивалась продукция эстеразы/липазы/тиоэстеразы (FUN_007307). Известно, что эстераза estB гидролизует эфиры короткоцепочечных жирных кислот (C4-C6) [56]. Более того, показано, что бактериальная эстераза estB участвует в гидролизе боковых цепей ДБФ с последовательным образованием монобутилфталата и затем фталевой кислоты, однако при этом не гидролизует боковые цепи ДЭГФ [56].

Образующиеся в результате гидролиза сложноэфирных связей ЭФК первичные алифатические и ароматические спирты могут подвергаться окислению алкогольдегидрогеназами (АДГ, ADH) до альдегидов, которые затем окисляются до карбоновых кислот при участии альдегиддегидрогеназ (АЛДГ, ALDH) [56]. Образующиеся карбоновые кислоты после активации ацетил-КоА-лигазой (ACS, FUN_002930) поступают в пероксисомы или митохондрии, где утилизируются в процессе β -окисления (рис. 4). Действительно, в ряде работ показано, что при расщеплении ББФ образуются бутанол и бензиловый спирт [7]; при расщеплении ДиБФ изобутанол [23] и изооктиловый спирт при расщеплении ДЭГФ [56].

Внутриклеточный метаболизм фталевой кислоты может протекать с участием декарбоксилаз и НАДН-дегидрогеназ с образованием катехола [5, 10]. Катехол далее может метаболизироваться по β -кетoadипатному пути. Действительно, на всех средах идентифицирована диенолактонгидролаза DLH (FUN_009437), которая катализирует гидролиз диенлактона до малеилацетата и играет ключевую роль в деградации ароматических соединений по β -кетoadипатному пути [55]. Необходимо отметить, что на среде с ББФ отмечена повышенная продукция DLH, что может быть связано с тем, что в процессе деструкции ББФ образуется два бензольных соединения. Однако для катехола помимо разложения в β -кетoadипатном пути возможно превращение в мета/пара-О-метилированные продукты под действием COMT (FUN_005291)

(рис. 4). В процессе деструкции ЭФК разными организмами помимо образования фталевой кислоты и катехола, также могут образовываться другие ароматические метаболиты. Например, 2,5-дигидроксibenзойная, 3,4-дигидроксibenзойная (протокатеховая), бензойная, мета- и пара-бензойные кислоты, а также бутиловый эфир бензойной кислоты (бутилбензоат) были идентифицированы в процессе биодеструкции ДБФ бактерией *Halomonas sp.* ATBC28 [56]. Ранее было показано, что при деструкции ЭФК грибом *T. hirsuta* также образуются эфиры бензойной кислоты, которые были идентифицированы в культуральной среде [43].

Образующиеся промежуточные продукты деструкции ЭФК могут выводиться из клетки, например, с участием МАТЕ-транспортера, идентифицированного в протеомах с фталатами. Выведенные из клетки ароматические метаболиты снаружи подвергаются действию внеклеточных лигнолитических ферментов гриба, таких как лакказы и пероксидазы, увеличенная продукция которых грибом *T. hirsuta* была показана на средах с фталатами [43].

Сходные пути разложения фталатов были показаны и в ряде других исследований. Так в работе [14] преобладающими продуктами распада ДЭГФ грибом *Fusarium culmorum* были бутанол, гексаналь, катехол и уксусная кислота. Авторы выдвинули предположение, что бутанол и гексаналь превращаются в бутандиол, а катехол и уксусная кислота минерализуются до CO_2 и H_2O в цикле Кребса. Основными ферментами детоксикации ДЭГФ у этого гриба были эстеразы (было идентифицировано 8 изоферментов), алкоголь- и альдегиддегидрогеназы. В работе [5] показано, что гриб *Fusarium culmorum* эффективно разлагает высокие концентрации ДБФ, используя это соединение в качестве единственного источника углерода и энергии. При этом основными метаболитами при деструкции ДБФ являлись органические кислоты цикла Кребса (фумарат и малат).

В работе Райта и соавторов, исследовались пути деструкции ДБФ и ДЭГФ у бактерий представителей родов *Mycobacterium* и *Halomonas* [56]. Авторами был идентифицирован спектр ферментов, прежде всего монооксигеназ, эстераз, алкоголь- и альдегиддегидрогеназ, вовлеченных в метаболические пути разложения данных фталатов. Путь разложения ЭФК, предложенный авторами, состоял в последовательном превращении фталатов через образование спиртов, альдегидов и карбоновых кислот в метаболиты цикла трикарбоновых кислот.

Клеточный ответ на окислительный стресс. Повышение продукции редокс-ферментов (оксидоредуктаз) в процессе биотрансформации ЭФК, а также дальнейший метаболизм продуктов деструкции фталатов приводит к увеличению внутриклеточной концентрации активных форм кислорода (АФК) и

как следствие к развитию окислительного стресса [29]. Для нейтрализации АФК аэробные организмы используют ряд механизмов адаптации, таких как выработка антиоксидантов или антиоксидантных ферментов (каталаза, супероксиддисмутаза и др.) [20, 27, 58]. При анализе протеомов *T. hirsuta* были обнаружены такие ферменты антиоксидантной защиты, как каталаза (FUN_010357) и супероксиддисмутаза (FUN_002541), продукция которых, однако, значительно не изменялась в присутствии фталатов. В то же время на среде МС+ББФ наблюдалось повышение продукции НАД(Ф)Н-хинон оксидоредуктазы NQO1 (FUN_010386). Этот фермент рассматривается как антиоксидантный фермент II фазы биотрансформации ксенобиотиков, обладающий уникальными механизмами удаления АФК. Его ингибирование, как правило, приводит к усилению хинон-индуцированного окислительного стресса в клетках [39]. Помимо прямого восстановления АФК [49], NQO1 косвенно снижает уровень АФК посредством восстановления антиоксидантов, таких как витамин Е [39]. Кроме того, NQO1 катализирует двухэлектронное восстановление хинонов до гидрохинонов без образования нестабильных семихинонов, способствующих образованию АФК в присутствии молекулярного кислорода [51]. Другой фермент, участвующий в защите клеток от окислительного стресса, чья продукция увеличивалась на средах МС+ББФ и МС+ДиБФ — пероксиредоксин АНР1 (FUN_010582). Этот белок нейтрализует такие АФК, как пероксид водорода и алкилпероксиды, причем, в отличие от других пероксидаз, требующих кофакторов, таких как ионы металлов или др. простетические группы, АНР восстанавливают пероксиды с помощью редокс-активных цистеинов [11, 25].

Помимо этого, было обнаружено увеличение продукции ряда белков, также участвующих в клеточном ответе на окислительный стресс, в частности, наблюдалось увеличение продукции шапередоксина СноХ (FUN_001412) и DnaJ шаперона (FUN_004701), глутатион S-трансферазы (FUN_007718). Шапередоксин СноХ сочетает функции шаперона и антиоксиданта, поддерживая конформацию белков и защищая а.о. цистеина от окисления [18]. Шаперон DnaJ в комплексе с шапероном DnaK осуществляют рефолдинг белков, подвергшихся окислительному стрессу [21]. Глута-

тион-S-трансферазы являются частью глутатионовой системы — одного из важнейших механизмов защиты от окислительного стресса, вместе с глутамилцистеинсинтазой и глутатионсинтазой, ферментами, ответственными за образование глутатиона (GSH) — трипептида, играющего ключевую роль в борьбе с окислительным стрессом в клетках. Глутатион S-трансферазы, будучи ферментами II фазы детоксификации, отвечают за конъюгацию глутатиона с электрофильными соединениями, повышая их растворимость и облегчая выведение из клетки [41]. Также на средах с ЭФК увеличивалась экспрессия белка метионин-аденозилтрансферазы (FUN_005780, MAT, EC: 2.5.1.6), катализирующей образование S-аденозил-L-метионина (SAM) из метионина и АТФ. SAM в свою очередь является участником биосинтеза GSH [28].

Еще одним важным способом борьбы клеток с окислительным стрессом является метаболическая перестройка, направленная на подавление митохондриального дыхания и снижение активности дыхательных ферментов. Подобная адаптация уменьшает образование эндогенных АФК через снижение потока электронов через митохондриальную дыхательную цепь и снижает окислительное фосфорилирование, что признано защитной стратегией в условиях избытка АФК [36]. Такой феномен наблюдается в различных системах, где клетки в условиях окислительного стресса переключаются на альтернативные пути метаболизма (например, пентозофосфатный путь) для генерации NADPH, который необходим антиоксидантным системам, в частности, для восстановления глутатиона. На средах с фталатами наблюдалось подавление белков пируватдегидрогеназного комплекса и ферментов гликолиза: пируватдегидрогеназы E1 (FUN_003768), дигидролипоил-ацетилтрансферазы E2 (FUN_008199), дигидролипоилдегидрогеназы E3 (FUN_002245), енолазы (FUN_001285) и фосфофруктокиназы pfkB (FUN_001325), которая регулирует скорость гликолиза и глюконеогенеза. По всей видимости, наблюдаемая репрессия продукции ферментов гликолиза и пируват-дегидрогеназного комплекса отражает защитную метаболическую адаптацию к окислительному стрессу, направленную на снижение митохондриального дыхания и уменьшение эндогенного образования активных форм кислорода [24].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Костюк С. А. Система биотрансформации ксенобиотиков: гены детоксикации. *Медицинские новости*. 2020. № 11 (314). С. 12–16.
2. Полякова И.С., Чурносоев М.И., Пахомов С.П., Орлова В.С. Молекулярные и генетические механизмы биотрансформации ксенобиотиков. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2011. Т. 16. № 111. С. 223–228.

3. Adeel M., Song X., Wang Y., Francis D., Yang Y. Environmental impact of estrogens on human, animal and plant life: A critical review. *Environ. Int.* 2017. V. 99. P. 107–119. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.12.010>
4. Ahuactzin-Pérez M., Tlecuitl-Beristain S., García-Dávila J. et al. Degradation of di(2-ethyl hexyl) phthalate by *Fusarium culmorum*: Kinetics, enzymatic activities and biodegradation pathway based on quantum chemical modeling pathway based on quantum chemical modeling. *Sci. Total Environ.* 2016. V. 566. P. 1186–1193. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.05.169>
5. Ahuactzin-Pérez M., Tlecuitl-Beristain S., García-Dávila J. et al. A novel biodegradation pathway of the endocrine-disruptor di(2-ethyl hexyl) phthalate by *Pleurotus ostreatus* based on quantum chemical investigation. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2018. V. 147. P. 494–499. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2017.09.004>
6. Basso C.G., de Araújo-Ramos A.T., Martino-Andrade A.J. Exposure to phthalates and female reproductive health: A literature review. *Reproduct. Toxicol.* 2022. V. 109. P. 61–79. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2022.02.006>
7. Basu S., Dhar R., Bhattacharyya M., Dutta T.K. Biochemical and Multi-Omics Approaches To Obtain Molecular Insights into the Catabolism of the Plasticizer Benzyl Butyl Phthalate in *Rhodococcus sp.* Strain PAE-6. *Microbiol. Spectr.* 2023. V. 11. № 4. P. e04801-22. <https://doi.org/10.1128/spectrum.04801-22>
8. Blázquez P., Guieysse B. Continuous biodegradation of 17 β -estradiol and 17 α -ethynylestradiol by *Trametes versicolor*. *J. Hazard. Mater.* 2008. V. 150. P. 459–462. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2007.09.085>
9. Carstens L., Cowan A.R., Seiwert B., Schlosser D. Biotransformation of Phthalate Plasticizers and Bisphenol A by Marine-Derived, Freshwater, and Terrestrial Fungi. *Front. Microbiol.* 2020. V. 11. P. 317. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00317>
10. Chang B.-V., Yang C.-P., Yang C.-W. Application of Fungus Enzymes in Spent Mushroom Composts from Edible Mushroom Cultivation for Phthalate Removal. *Microorganisms.* 2021. V. 9. P. 1989. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9091989>
11. Dupuy E., Collet J.F. Fort CnoX: Protecting Bacterial Proteins From Misfolding and Oxidative Damage. *Front. Mol. Biosci.* 2021. V. 8. P. 681932. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.681932>
12. Gangola S., Joshi S., Kumar S., Pandey S.C. Comparative analysis of fungal and bacterial enzymes in biodegradation of xenobiotic compounds // *In book: Smart Bioremediation Technologies.* / Eds: Bhatt P. Academic Press, 2019. P. 169–189. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818307-6.00010-X>
13. Glazunova O., Moiseenko K.V., Fedorova T.V. Xenobiotic Removal by *Trametes hirsuta* LE-BIN 072 Activated Carbon-Based Mycelial Pellets: Remazol Brilliant Blue R Case Study. *Water.* 2024. V. 16. № 1. P. 133. <https://doi.org/10.3390/w16010133>
14. González-Márquez A., Loera-Corral O., Santacruz-Juárez E., et al. Biodegradation patterns of the endocrine disrupting pollutant di(2-ethyl hexyl) phthalate by *Fusarium culmorum*. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2019. V. 170. P. 293–299. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2018.11.140>
15. Gutiérrez-Corona J.F., González-Hernández G.A., Padilla-Guerrero I.E. et al. Fungal Alcohol Dehydrogenases: Physiological Function, Molecular Properties, Regulation of Their Production, and Biotechnological Potential. *Cells.* 2023. V. 12. № 18. P. 2239. <https://doi.org/10.3390/cells12182239>
16. He Y., Wang Q., He W., Xu F. The occurrence, composition and partitioning of phthalate esters (PAEs) in the water-suspended particulate matter (SPM) system of Lake Chaohu, China. *Sci. Total Environ.* 2019. V. 661. P. 285–293. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.01.161>
17. Hu K., Barbieri M.V., López-García E., et al. Fungal degradation of selected medium to highly polar pesticides by *Trametes versicolor*: kinetics, biodegradation pathways, and ecotoxicity of treated waters. *Anal. Bioanal. Chem.* 2022. V. 414 P. 439–449. <https://doi.org/10.1007/s00216-021-03267-x>
18. Kim J., Liu L., Vázquez-Torres A. The DnaK/DnaJ Chaperone System Enables RNA Polymerase-DksA Complex Formation in Salmonella Experiencing Oxidative Stress. *mBio.* 2021. V. 12. № 1. P. e03443-20. <https://doi.org/10.1128/mbio.03443-20>
19. Kong X., Barone G.D., Jin D., et al. Pollution Status, Ecological Effects, and Bioremediation Strategies of Phthalic Acid Esters in Agricultural Ecosystems: A Review. *J. Agric. Food Chem.* 2024. V. 72. № 50. P. 27668–27678. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.4c07884>
20. Kozlov A.V., Javadov S., Sommer N. Cellular ROS and Antioxidants: Physiological and Pathological Role. *Antioxidants.* 2024. V. 13. № 5. P. 602. <https://doi.org/10.3390/antiox13050602>
21. Krishnamurthy H.K., Rajavelu I., Pereira M., et al. Inside the genome: understanding genetic influences on oxidative stress. *Front. Genet.* 2024. V. 15. P. 1397352. <https://doi.org/10.3389/fgene.2024.1397352>
22. Kumari R., Singh A., Yadav A.N. Fungal Enzymes: Degradation and Detoxification of Organic and Inorganic Pollutants // *In book: Recent Trends in Mycological Research: V. 2: Environmental and Industrial Perspective* / Eds: Yadav A. N. Cham: Springer Nature Switzerland, 2021. P. 99–125. https://doi.org/10.1007/978-3-030-68260-6_5

23. Kushwaha M., Singh D., Akhter Y., Chatterjee S. Biodegradation of DEP, DIBP, and BBP by a psychrotolerant *Sphingobium yanoikuyae* strain P4: Degradation potentiality and mechanism study. *Arch. Microbiol.* 2024. V. 206. P. 254. <https://doi.org/10.1007/s00203-024-03977-7>
24. Li H., Zhou X., Huang Y., et al. Reactive Oxygen Species in Pathogen Clearance: The Killing Mechanisms, the Adaption Response, and the Side Effects *Front. Microbiol.* 2021. V. 11. P. 622534. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.622534>
25. Lian F.M., Yu J., Ma X.X., et al. Structural Snapshots of Yeast Alkyl Hydroperoxide Reductase Ahp1 Peroxiredoxin Reveal a Novel Two-cysteine Mechanism of Electron Transfer to Eliminate Reactive Oxygen Species. *J. Biol. Chem.* 2012. V. 287. № 21. P. 17077–17087. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.357368>
26. Liu L., Li X., Hao X., et al. Endocrine disruptors and bladder function: the role of phthalates in overactive bladder. *Front. Public Health.* 2024. V. 12. P. 1493794. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1493794>
27. Manful C.F., Fordjour E., Subramaniam D., et al. Antioxidants and Reactive Oxygen Species: Shaping Human Health and Disease Outcomes. *Int. J. Mol. Sci.* 2025. V. 26. № 15. P. 7520. <https://doi.org/10.3390/ijms26157520>
28. Martínez-Razo L.D., Rivero-Segura N.A., Almeida-Aguirre et al. Mono(2-ethylhexyl) Phthalate Disrupts Mitochondrial Function, Dynamics and Biogenesis in Human Trophoblast Cells at Human Exposure Range Concentrations. *Toxics.* 2025. V. 13. № 9. P. 770. <https://doi.org/10.3390/toxics13090770>
29. Mattila H., Österman-Udd J., Mali T., Lundell T. Basidiomycota Fungi and ROS: Genomic Perspective on Key Enzymes Involved in Generation and Mitigation of Reactive Oxygen Species. *Front. Fungal Biol.* 2022. V. 3. P. 837605. <https://doi.org/10.3389/ffunb.2022.837605>
30. Müller A., Mäkelä M.R., de Vries R.P. Aldo-keto reductases, short chain dehydrogenases/reductases, and zinc-binding dehydrogenases are key players in fungal carbon metabolism. *Adv. Appl. Microbiol.* 2025. V. 130. P. 123–157. <https://doi.org/10.1016/bs.aambs.2024.11.004>
31. Naveen K.V., Saravanakumar K., Zhang X., Sathiyaseelan A., Wang M.H. Impact of environmental phthalate on human health and their bioremediation strategies using fungal cell factory- A review. *Environ. Res.* 2022. V. 214. P. 113781. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.113781>
32. Net S., Sempéré R., Delmont A., Paluselli A., Ouddane B. Occurrence, Fate, Behavior and Ecotoxicological State of Phthalates in Different Environmental Matrices. *Environ. Sci. Technol.* 2015. V. 49. № 7. P. 4019–4035. <https://doi.org/10.1021/es505233b>
33. Ojogoro J.O., Scrimshaw M.D., Sumpter J. Steroid hormones in the aquatic environment. *Sci. Total Environ.* 2021. V. 792. P. 148306. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.148306>
34. Pastacaldi C., Gaudio D., Tegli S. Multidrug and Toxic Compound Extrusion Transporters: Ubiquitous Multifaceted Proteins in Microbes, Plants, and Their Interactions. *Microorganisms.* 2024. V. 12. P. 2433. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12122433>
35. Pezzella C., Macellaro G., Sannia G. et al. Exploitation of *Trametes versicolor* for bioremediation of endocrine disrupting chemicals in bioreactors. *PLoS ONE.* 2017. V. 12. № 6. P. e0178758. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178758>
36. Posnack N.G., Swift L.M., Kay M.W., Lee N.H., Sarvazyan N. Phthalate Exposure Changes the Metabolic Profile of Cardiac Muscle Cells. *Environ. Health Perspect.* 2012. V. 120. № 9. P. 1243–1251. <https://doi.org/10.1289/ehp.1205056>
37. Puranik S., Shukla L., Kundu A., et al. Exploring Potent Fungal Isolates from Sanitary Landfill Soil for In Vitro Degradation of Dibutyl Phthalate. *J. Fungi.* 2023. V. 9. P. 125. <https://doi.org/10.3390/jof9010125>
38. Ren L., Lin Z., Liu H., Hu H. Bacteria-mediated phthalic acid esters degradation and related molecular mechanisms. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2018. V. 102. P. 1085–1096. <https://doi.org/10.1007/s00253-017-8687-5>
39. Ross D., Siegel D. NQO1 in protection against oxidative stress. *Curr. Opin. Toxicol.* 2018. V. 7. P. 67–72. <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2017.10.005>
40. Rosselli L.K., Oliveira C.L.P., Azzoni A.R., et al. A new member of the aldo–keto reductase family from the plant pathogen *Xylella fastidiosa*. *Arch. Biochem. Biophys.* 2006. V. 453. P. 143–150. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2006.07.005>
41. Rudenko A.Yu., Mariasina S.S., Ozhiganov R.M., Sergiev P.V., Polshakov V.I. // Biochemistry (Moscow). 2025. V. 90. (Suppl. 1) P. S105–S134. <https://doi.org/10.1134/S0006297924604210>
42. Satyanarayana T., Deshmukh S.K., Deshpande M.V. (Eds.). Progress in Mycology: An Indian Perspective. Springer Nature. Singapore. 2021. P. 110. <https://doi.org/10.1007/978-981-16-2350-9>
43. Savinova O. S., Shabaev A.V., Glazunova O. A. Moiseenko K. V., Fedorova T. V. Benzyl Butyl Phthalate and Diisobutyl Phthalate Biodegradation by White-rot Fungus *Trametes hirsuta*. *Appl. Biochem. Microbiol.* 2022. V. 58. (Suppl. 1) P. S113–S125. <https://doi.org/10.1134/S0003683822100118>

44. Savinova O.S., Fedorova T.V. Peroxidase of *Trametes hirsuta* LE-BIN 072: Purification, Characteristics, and Application for Dye Decolorization *Appl. Biochem. Microbiol.* 2024. V. 60. P. 1209–1222. <https://doi.org/10.1134/S0003683824605730>
45. Savinova O.S., Savinova T.S., Fedorova T.V. Oestrogen Detoxification Ability of White Rot Fungus *Trametes hirsuta* LE-BIN 072: Exoproteome and Transformation Product Profiling. *J. Fungi.* 2024. V. 10. № 11. P. 795. <https://doi.org/10.3390/jof10110795>
46. Savinova O.S., Shabaev A.V., Glazunova O.A., Eremin S.A., Fedorova T.V. Biodestruction of Phthalic Acid Esters by White Rot Fungi. *Appl. Biochem. Microbiol.* 2022. V. 58. № 5. P. 598–612. <https://doi.org/10.1134/S0003683822050143>
47. Savinova O.S., Solyev P.N., Fedorova T.V., Kochetkov S.N., Savinova T.S. Comparative analysis of the white rot fungus *Trametes hirsuta* 072 laccases ability to modify 17 β -oestradiol in the aqueous medium. *Biocatal. Biotransform.* 2023. V. 41. № 6. P. 475–485. <https://doi.org/10.1080/10242422.2022.2085034>
48. Shreve M.J., Brockman A., Hartleb M., et al. The white-rot fungus *Trametes versicolor* reduces the estrogenic activity of a mixture of emerging contaminants in wastewater treatment plant effluent. *Int. Biodeterior. Biodegrad.* 2016. V. 109. P. 132–140. <https://doi.org/10.1016/j.ibiod.2016.01.018>
49. Siegel D., Gustafson D.L., Dehn D.L., et al. *Mol. Pharmacol.* 2004. V. 65. № 5. P. 1238–1247. <https://doi.org/10.1124/mol.65.5.1238>
50. Torres-Farrad G., Thijs S., Rineau F., Guerra G., Vangronsveld J. White Rot Fungi as Tools for the Bioremediation of Xenobiotics: A Review. *J. Fungi.* 2024. V. 10. № 3. P. 167. <https://doi.org/10.3390/jof10030167>
51. Tossetta G., Fantone S., Goteri G., et al. The Role of NQO1 in Ovarian Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. V. 24. № 9. P. 7839. <https://doi.org/10.3390/ijms24097839>
52. Vasina D.V., Mustafaev O.N., Moiseenko K.V., et al. The *Trametes hirsuta* 072 laccase multigene family: Genes identification and transcriptional analysis under copper ions induction. *Biochimie.* 2015. V. 116. P. 154–164. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2015.07.015>
53. Viana C.E.M., Lima V. d.S., Rodrigues K., Pereira L., Silva G.M.M. Bioremediation of Endocrine Disruptors (EDs): A Systematic Review of Fungal Application in ED Removal from Wastewater. *Water.* 2025. V. 17. № 5. P. 640. <https://doi.org/10.3390/w17050640>
54. Wang F.-Y., Wang P., Zhao D.-F., et al. Analytical methodologies for sensing catechol-O-methyltransferase activity and their applications. *J. Pharm. Anal.* 2021. V. 11. № 1. P. 15–27. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.012>
55. Wells T., Ragauskas A.J. Biotechnological opportunities with the β -ketoadipate pathway. *Trends Biotechnol.* 2012. V. 30. № 12. P. 627–637. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2012.09.008>
56. Wright R.J., Bosch R., Gibson M.I., Christie-Oleza J.A. Plasticizer Degradation by Marine Bacterial Isolates: A Proteogenomic and Metabolomic Characterization. *Environ. Sci. Technol.* 2020. V. 54. № 4. P. 2244–2256. <https://doi.org/10.1021/acs.est.9b05228>
57. Xun Y., Zhu M., Feng L., Zhang N., Zhuo R. Integrated enzymatic, transcriptomic, and metabolite identification insights into the degradation of diverse endocrine-disrupting compounds by *Pleurotus ostreatus* GEMB-PO1. *J. Hazard. Mater.* 2025. V. 499. P. 140104. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2025.140104>
58. Yaakoub H., Mina S., Calenda A., Bouchara J.-P., Papon N. Oxidative stress response pathways in fungi. *Cell. Mol. Life Sci.* 2022. V. 79. P. 333. <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04353-8>
59. Yang F., Wang M., Wang Z. Sorption behavior of 17 phthalic acid esters on three soils: Effects of pH and dissolved organic matter, sorption coefficient measurement and QSPR study. *Chemosphere.* 2013. V. 93. № 1. P. 82–89. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.04.081>
60. Zhao M., Chen J., Chen H., Zhang J., Li D. Aldo-keto reductases 7A subfamily: A mini review. *Chem.-Biol. Interact.* 2024. V. 391. P. 110896. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2024.110896>

REFERENCES

1. Kostyuk S. A. Xenobiotic biotransformation system: detoxification genes // *Meditsinskie novosti.* 2020. № 11 (314). S. 12–16. (In Russ.)
2. Polyakova I. S., Churnosov M. I., Pakhomov S. P., Orlova V. S. Molecular and genetic mechanisms of xenobiotic biotransformation // *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya,* 2011, vol. 16, no. 111. S. 223–228. (In Russ.)
3. Adeel M., Song X., Wang Y., Francis D., Yang Y. Environmental impact of estrogens on human, animal and plant life: A critical review // *Environ. Int.* 2017, vol. 99, P. 107–119. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.12.010>

4. *Ahuactzin-Pérez M., Tlecuitl-Beristain S., García-Dávila J. et al.* Degradation of di(2-ethyl hexyl) phthalate by *Fusarium culmorum*: Kinetics, enzymatic activities and biodegradation pathway based on quantum chemical modeling // *Sci. Total Environ.* 2016, vol. 566, P. 1186–1193. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.05.169>
5. *Ahuactzin-Pérez M., Tlecuitl-Beristain S., García-Dávila J. et al.* A novel biodegradation pathway of the endocrine-disruptor di(2-ethyl hexyl) phthalate by *Pleurotus ostreatus* based on quantum chemical investigation // *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2018, vol. 147, P. 494–499. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2017.09.004>
6. *Basso C.G., de Araújo-Ramos A.T., Martino-Andrade A.J.* Exposure to phthalates and female reproductive health: A literature review // *Reproduct. Toxicol.* 2022, vol. 109, P. 61–79. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2022.02.006>
7. *Basu S., Dhar R., Bhattacharyya M., Dutta T.K.* Biochemical and Multi-Omics Approaches To Obtain Molecular Insights into the Catabolism of the Plasticizer Benzyl Butyl Phthalate in *Rhodococcus sp.* Strain PAE-6 // *Microbiol. Spectr.* 2023, vol. 11, no. 4, P. e04801-22. <https://doi.org/10.1128/spectrum.04801-22>
8. *Blázquez P., Guieysse B.* Continuous biodegradation of 17 β -estradiol and 17 α -ethynylestradiol by *Trametes versicolor* // *J. Hazard. Mater.* 2008, vol. 150, P. 459–462. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2007.09.085>
9. *Carstens L., Cowan A.R., Seiwert B., Schlosser D.* Biotransformation of Phthalate Plasticizers and Bisphenol A by Marine-Derived, Freshwater, and Terrestrial Fungi // *Front. Microbiol.* 2020, vol. 11, P. 317. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00317>
10. *Chang B.-V., Yang C.-P., Yang C.-W.* Application of Fungus Enzymes in Spent Mushroom Composts from Edible Mushroom Cultivation for Phthalate Removal // *Microorganisms.* 2021, vol. 9, P. 1989. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9091989>
11. *Dupuy E., Collet J.F.* Fort CnoX: Protecting Bacterial Proteins From Misfolding and Oxidative Damage // *Front. Mol. Biosci.* 2021, vol. 8, P. 681932. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.681932>
12. *Gangola S., Joshi S., Kumar S., Pandey S.C.* Comparative analysis of fungal and bacterial enzymes in biodegradation of xenobiotic compounds // In book: *Smart Bioremediation Technologies* / Eds: Bhatt P. Academic Press, 2019, P. 169–189. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818307-6.00010-X>
13. *Glazunova O., Moiseenko K.V., Fedorova T.V.* Xenobiotic Removal by *Trametes hirsuta* LE-BIN 072 Activated Carbon-Based Mycelial Pellets: Remazol Brilliant Blue R Case Study // *Water.* 2024, vol. 16, no. 1, P. 133. <https://doi.org/10.3390/w16010133>
14. *González-Márquez A., Loera-Corral O., Santacruz-Juárez E. et al.* Biodegradation patterns of the endocrine disrupting pollutant di(2-ethyl hexyl) phthalate by *Fusarium culmorum* // *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2019, vol. 170, P. 293–299. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2018.11.140>
15. *Gutiérrez-Corona J.F., González-Hernández G.A., Padilla-Guerrero I.E. et al.* Fungal Alcohol Dehydrogenases: Physiological Function, Molecular Properties, Regulation of Their Production, and Biotechnological Potential // *Cells.* 2023, vol. 12, no. 18, P. 2239. <https://doi.org/10.3390/cells12182239>
16. *He Y., Wang Q., He W., Xu F.* The occurrence, composition and partitioning of phthalate esters (PAEs) in the water-suspended particulate matter (SPM) system of Lake Chaohu, China // *Sci. Total Environ.* 2019, vol. 661, P. 285–293. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.01.161>
17. *Hu K., Barbieri M.V., López-García E. et al.* Fungal degradation of selected medium to highly polar pesticides by *Trametes versicolor*: kinetics, biodegradation pathways, and ecotoxicity of treated waters // *Anal. Bioanal. Chem.* 2022, vol. 414, P. 439–449. <https://doi.org/10.1007/s00216-021-03267-x>
18. *Kim J., Liu L., Vázquez-Torres A.* The DnaK/DnaJ Chaperone System Enables RNA Polymerase-DksA Complex Formation in Salmonella Experiencing Oxidative Stress // *mBio.* 2021, vol. 12, no 1, P. e03443-20. <https://doi.org/10.1128/mbio.03443-20>
19. *Kong X., Barone G.D., Jin D. et al.* Pollution Status, Ecological Effects, and Bioremediation Strategies of Phthalic Acid Esters in Agricultural Ecosystems: A Review // *J. Agric. Food Chem.* 2024, vol. 72, no. 50, P. 27668–27678. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.4c07884>
20. *Kozlov A.V., Javadov S., Sommer N.* Cellular ROS and Antioxidants: Physiological and Pathological Role // *Antioxidants.* 2024, vol. 13, no. 5, P. 602. <https://doi.org/10.3390/antiox13050602>
21. *Krishnamurthy H.K., Rajavelu I., Pereira M. et al.* Inside the genome: understanding genetic influences on oxidative stress // *Front. Genet.* 2024, vol. 15, P. 1397352. <https://doi.org/10.3389/fgene.2024.1397352>
22. *Kumari R., Singh A., Yadav A.N.* Fungal Enzymes: Degradation and Detoxification of Organic and Inorganic Pollutants // In book: *Recent Trends in Mycological Research: V. 2: Environmental and Industrial Perspective* / Eds: Yadav A. N. Cham: Springer Nature Switzerland, 2021, P. 99–125. https://doi.org/10.1007/978-3-030-68260-6_5
23. *Kushwaha M., Singh D., Akhter Y., Chatterjee S.* Biodegradation of DEP, DIBP, and BBP by a psychrotolerant *Sphingobium yanoikuyae* strain P4: Degradation potentiality and mechanism study // *Arch. Microbiol.* 2024, vol. 206, P. 254. <https://doi.org/10.1007/s00203-024-03977-7>

24. Li H., Zhou X., Huang Y. et al. Reactive Oxygen Species in Pathogen Clearance: The Killing Mechanisms, the Adaption Response, and the Side Effects // *Front. Microbiol.* 2021, vol. 11, P. 622534. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.622534>
25. Lian F.M., Yu J., Ma X.X. et al. Structural Snapshots of Yeast Alkyl Hydroperoxide Reductase Ahp1 Peroxiredoxin Reveal a Novel Two-cysteine Mechanism of Electron Transfer to Eliminate Reactive Oxygen Species // *J. Biol. Chem.* 2012, vol. 287, no. 21, P. 17077–17087. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.357368>
26. Liu L., Li X., Hao X. et al. Endocrine disruptors and bladder function: the role of phthalates in overactive bladder // *Front. Public Health.* 2024, vol. 12, P. 1493794. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1493794>
27. Manful C.F., Fordjour E., Subramaniam D. et al. Antioxidants and Reactive Oxygen Species: Shaping Human Health and Disease Outcomes // *Int. J. Mol. Sci.* 2025, vol. 26, no. 15, P. 7520. <https://doi.org/10.3390/ijms26157520>
28. Martínez-Razo L.D., Rivero-Segura N.A., Almeida-Aguirre et al. Mono(2-ethylhexyl) Phthalate Disrupts Mitochondrial Function, Dynamics and Biogenesis in Human Trophoblast Cells at Human Exposure Range Concentrations // *Toxics.* 2025, vol. 13, no. 9, P. 770. <https://doi.org/10.3390/toxics13090770>
29. Mattila H., Österman-Udd J., Mali T., Lundell T. Basidiomycota Fungi and ROS: Genomic Perspective on Key Enzymes Involved in Generation and Mitigation of Reactive Oxygen Species // *Front. Fungal Biol.* 2022. V. 3. P. 837605. <https://doi.org/10.3389/ffunb.2022.837605>
30. Müller A., Mäkelä M.R., de Vries R.P. Aldo-keto reductases, short chain dehydrogenases/reductases, and zinc-binding dehydrogenases are key players in fungal carbon metabolism // *Adv. Appl. Microbiol.* 2025. V. 130. P. 123–157. <https://doi.org/10.1016/bs.aambs.2024.11.004>
31. Naveen K.V., Saravanakumar K., Zhang X., Sathiyaseelan A., Wang M.H. Impact of environmental phthalate on human health and their bioremediation strategies using fungal cell factory- A review // *Environ. Res.* 2022. V. 214. P. 113781. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.113781>
32. Net S., Sempéré R., Delmont A., Paluselli A., Ouddane B. Occurrence, Fate, Behavior and Ecotoxicological State of Phthalates in Different Environmental Matrices // *Environ. Sci. Technol.* 2015. V. 49. № 7. P. 4019–4035. <https://doi.org/10.1021/es505233b>
33. Ojogboro J.O., Scrimshaw M.D., Sumpter J. Steroid hormones in the aquatic environment // *Sci. Total Environ.* 2021. V. 792. P. 148306. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.148306>
34. Pastacaldi C., Gaudio D., Tegli S. Multidrug and Toxic Compound Extrusion Transporters: Ubiquitous Multifaceted Proteins in Microbes, Plants, and Their Interactions // *Microorganisms.* 2024. V. 12. P. 2433. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12122433>
35. Pezzella C., Macellaro G., Sannia G. et al. Exploitation of *Trametes versicolor* for bioremediation of endocrine disrupting chemicals in bioreactors // *PLoS ONE.* 2017. V. 12. № 6. P. e0178758. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178758>
36. Posnack N.G., Swift L.M., Kay M.W., Lee N.H., Sarvazyan N. Phthalate Exposure Changes the Metabolic Profile of Cardiac Muscle Cells // *Environ. Health Perspect.* 2012. V. 120. № 9. P. 1243–1251. <https://doi.org/10.1289/ehp.1205056>
37. Puranik S., Shukla L., Kundu A. et al. Exploring Potent Fungal Isolates from Sanitary Landfill Soil for In Vitro Degradation of Dibutyl Phthalate // *J. Fungi.* 2023. V. 9. P. 125. <https://doi.org/10.3390/jof9010125>
38. Ren L., Lin Z., Liu H., Hu H. Bacteria-mediated phthalic acid esters degradation and related molecular mechanisms // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2018. V. 102. P. 1085–1096. <https://doi.org/10.1007/s00253-017-8687-5>
39. Ross D., Siegel D. NQO1 in protection against oxidative stress // *Curr. Opin. Toxicol.* 2018. V. 7. P. 67–72. <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2017.10.005>
40. Rosselli L.K., Oliveira C.L.P., Azzoni A.R. et al. A new member of the aldo–keto reductase family from the plant pathogen *Xylella fastidiosa* // *Arch. Biochem. Biophys.* 2006. V. 453. P. 143–150. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2006.07.005>
41. Rudenko A.Yu., Mariasina S.S., Ozhiganov R.M., Sergiev P.V., Polshakov V.I. // *Biochemistry (Moscow).* 2025. V. 90. (Suppl. 1.) P. S105–S134. <https://doi.org/10.1134/S0006297924604210>
42. Satyanarayana T., Deshmukh S.K., Deshpande M.V. (Eds.). *Progress in Mycology: An Indian Perspective.* Springer Nature. Singapore. 2021. P. 110. <https://doi.org/10.1007/978-981-16-2350-9>
43. Savinova O. S., Shabaev A.V., Glazunova O. A., Moiseenko K. V., Fedorova T. V. Benzyl Butyl Phthalate and Diisobutyl Phthalate Biodegradation by White-rot Fungus *Trametes hirsuta* // *Appl. Biochem. Microbiol.* 2022. V. 58. (Suppl. 1.) P. S113–S125. <https://doi.org/10.1134/S0003683822100118>
44. Savinova O.S., Fedorova T.V. Peroxidase of *Trametes hirsuta* LE-BIN 072: Purification, Characteristics, and Application for Dye Decolorization // *Appl. Biochem. Microbiol.* 2024. V. 60. P. 1209–1222. <https://doi.org/10.1134/S0003683824605730>

45. Savinova O.S., Savinova T.S., Fedorova T.V. Oestrogen Detoxification Ability of White Rot Fungus *Trametes hirsuta* LE-BIN 072: Exoproteome and Transformation Product Profiling // J. Fungi. 2024. V. 10. № 11. P. 795. <https://doi.org/10.3390/jof10110795>
46. Savinova O.S., Shabaev A.V., Glazunova O.A., Eremin S.A., Fedorova T.V. Biodestruction of Phthalic Acid Esters by White Rot Fungi // Appl. Biochem. Microbiol. 2022. V. 58. № 5. P. 598–612. <https://doi.org/10.1134/S0003683822050143>
47. Savinova O.S., Solyev P.N., Fedorova T.V., Kochetkov S.N., Savinova T.S. Comparative analysis of the white rot fungus *Trametes hirsuta* 072 laccases ability to modify 17 β -oestradiol in the aqueous medium // Biocatal. Biotransform. 2023. V. 41. № 6. P. 475–485. <https://doi.org/10.1080/10242422.2022.2085034>
48. Shreve M.J., Brockman A., Hartleb M. et al. The white-rot fungus *Trametes versicolor* reduces the estrogenic activity of a mixture of emerging contaminants in wastewater treatment plant effluent // Int. Biodeterior. Biodegrad. 2016. V. 109. P. 132–140. <https://doi.org/10.1016/j.ibiod.2016.01.018>
49. Siegel D., Gustafson D.L., Dehn D.L. et al. // Mol. Pharmacol. 2004. V. 65. № 5. P. 1238–1247. <https://doi.org/10.1124/mol.65.5.1238>
50. Torres-Farrad G., Thijs S., Rineau F., Guerra G., Vangronsveld J. White Rot Fungi as Tools for the Bioremediation of Xenobiotics: A Review // J. Fungi. 2024. V. 10. № 3. P. 167. <https://doi.org/10.3390/jof10030167>
51. Tossetta G., Fantone S., Goteri G. et al. The Role of NQO1 in Ovarian Cancer // Int. J. Mol. Sci. 2023. V. 24. № 9. P. 7839. <https://doi.org/10.3390/ijms24097839>
52. Vasina D.V., Mustafaev O.N., Moiseenko K.V. et al. The *Trametes hirsuta* 072 laccase multigene family: Genes identification and transcriptional analysis under copper ions induction // Biochimie. 2015. V. 116. P. 154–164. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2015.07.015>
53. Viana C.E.M., Lima V.d.S., Rodrigues K., Pereira L., Silva G.M.M. Bioremediation of Endocrine Disruptors (EDs): A Systematic Review of Fungal Application in ED Removal from Wastewater // Water. 2025. V. 17. № 5. P. 640. <https://doi.org/10.3390/w17050640>
54. Wang F.-Y., Wang P., Zhao D.-F. et al. Analytical methodologies for sensing catechol-O-methyltransferase activity and their applications // J. Pharm. Anal. 2021. V. 11. № 1. P. 15–27. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.012>
55. Wells T., Ragauskas A.J. Biotechnological opportunities with the β -ketoadipate pathway // Trends Biotechnol. 2012. V. 30. № 12. P. 627–637. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2012.09.008>
56. Wright R.J., Bosch R., Gibson M.I., Christie-Oleza J.A. Plasticizer Degradation by Marine Bacterial Isolates: A Proteogenomic and Metabolomic Characterization // Environ. Sci. Technol. 2020. V. 54. № 4. P. 2244–2256. <https://doi.org/10.1021/acs.est.9b05228>
57. Xun Y., Zhu M., Feng L., Zhang N., Zhuo R. Integrated enzymatic, transcriptomic, and metabolite identification insights into the degradation of diverse endocrine-disrupting compounds by *Pleurotus ostreatus* GEMB-PO1 // J. Hazard. Mater. 2025. V. 499. P. 140104. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2025.140104>
58. Yaakoub H., Mina S., Calenda A., Bouchara J.-P., Papon N. Oxidative stress response pathways in fungi // Cell. Mol. Life Sci. 2022. V. 79. P. 333. <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04353-8>
59. Yang F., Wang M., Wang Z. Sorption behavior of 17 phthalic acid esters on three soils: Effects of pH and dissolved organic matter, sorption coefficient measurement and QSPR study // Chemosphere. 2013. V. 93. № 1. P. 82–89. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.04.081>
60. Zhao M., Chen J., Chen H., Zhang J., Li D. Aldo-keto reductases 7A subfamily: A mini review // Chem.-Biol. Interact. 2024. V. 391. P. 110896. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2024.110896>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шабает Александр Викторович — младший научный сотрудник, ФИЦ «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН, Москва, Российская Федерация

E-mail: a.shabaeff2011@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6806-4455>

Савинова Ольга Сергеевна — кандидат биологических наук, научный сотрудник, ФИЦ «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН, Москва, Российская Федерация

E-mail: savinova_os@rambler.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7119-1551>

Федорова Татьяна Васильевна — кандидат технических наук, заведующая лабораторией молекулярных основ биотрансформаций, ФИЦ «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН, Москва, Российская Федерация

E-mail: fedorova_tv@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0355-6800>

Поступила в редакцию 28.10.2025

После доработки 28.11.2025

Принята к публикации 02.12.2025

AUTHOR INFORMATION

Shabaev, Alexander V. — Junior Researcher, FRC “Fundamentals of Biotechnology” of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

E-mail: a.shabaeff2011@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6806-4455>

Savinova, Olga S. — Cand. Sc. (Biology), Researcher, FRC “Fundamentals of Biotechnology” of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

E-mail: savinova_os@rambler.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7119-1551>

Fedorova, Tatiana V. — Cand. Sc. (Engineering), Head of the Laboratory of Molecular Aspects of Biotransformation, FRC “Fundamentals of Biotechnology” of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

E-mail: fedorova_tv@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0355-6800>

Received October 28, 2025

Revised November 28, 2025

Accepted December 02, 2025