

УДК 579.64

DOI: 10.52531/1682-1696-2024-24-3-123-139

Научная статья

EDN: WJRBBZ

ГРИБЫ РОДА FUSARIUM – МНОГООБРАЗИЕ СВОЙСТВ, ЗНАЧЕНИЕ КАК ОБЪЕКТОВ ПРОМЫШЛЕННОЙ БИОТЕХНОЛОГИИ

Т.А. НУГМАНОВА,
М.В. КАБАРГИНА
ООО «БИОИН-НОВО», МОСКВА,
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

В работе представлен аналитический обзор по многообразию свойств грибов рода фузариум. Анализ имеющихся экспериментальных исследований показал, что данный род обладает множеством удивительных свойств. Это выражается в продукции метаболитов как чрезвычайно вредных для человека, животных и растений, обладающих всеми характеристиками высоко патогенных веществ, превышающих по активности яды, так и весьма полезных, обладающих лечебными свойствами. Данные метаболиты находят свое место как при лечении широкого спектра заболеваний, так и в виде БАД для человека и животных, а также стимуляторов роста и развития растений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фузариозы, БАД, иммуномодуляторы, стимуляторы роста, растения, культивирование, патоген

Original article

FUSARIUM FUNGI - DIVERSITY OF PROPERTIES, IMPORTANCE AS OBJECTS OF INDUSTRIAL BIOTECHNOLOGY

Т.А. NUGMANOVA, M.V. KABARGINA
LLC «BIOIN-NOVO», MOSCOW, RUSSIAN
FEDERATION

The paper presents an analytical review of the variety of properties of fungi of the genus *Fusarium*. An analysis of available experimental studies has shown that this genus has many amazing properties. This is expressed in the production of metabolites that are both extremely harmful to humans, animals and plants, possessing all the characteristics of highly pathogenic substances, exceeding the activity of poisons, and very useful, with medicinal properties. These metabolites find their place both in the treatment of a wide range of diseases and in the form of dietary supplements for humans and animals, as well as stimulants for plant growth and development.

KEY WORDS: *fusariosis, immunomodulator, growth stimulator, plant, cultivation, pathogen*

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время интенсивно изучаются механизмы регуляции жизнедеятельности растений и их взаимодействие с микроорганизмами не только теми, которыми они окружены в почве, но и живущими внутри растений – так называемыми эндофитами. Мир эндофитных микроорганизмов очень разнообразен и представлен как бактериями, так и грибами. Важнейшую роль, как показали исследования, играют грибы рода фузариум. Природа одарила этот род удивительными свойствами. Они могут наносить непоправимый вред растениям, животным и человеку. Вместе с этим отдельные их представители не только не вредят растениям, но и являются мощными стимуляторами роста и развития, иммуномодуляторами, помогают защитить растения от своих же патогенных сородичей. Кроме этого, определяется важнейшая роль фузари-

озных грибов как чрезвычайно интересных объектов промышленной биотехнологии. Показано, что они могут быть использованы как продуценты ферментов (рибонуклеазы, протеазы, коллагеназы, амилазы), антиоксидантов (кофермент Q10), детоксикантов, в качестве продуцентов фосфолипидов [12, 75, 50]. Они продуцируют также каротиноиды, полиеновые кислоты, включая арахидоновую и омега-3 кислоты, полисахариды (маннаны, глюканы), ингибитор биосинтеза холестерина, микроэлементы (К, Mg, F и др.), витамины: А, группы В, F, D₃, Н, регуляторные пептиды и фитогормоны [28, 75, 66, 55]. Эти свойства были использованы для разработки лечебно-профилактических препаратов и БАД для контроля огромного количества разнообразных заболеваний человека и животных. В то же время они применяются и для растений, обладая полифункциональными свойствами и снижая и даже полностью исключая дозы химических пестицидов. В настоящем аналитическом обзоре представлены также и собственные исследования, показывающие, что представители данного рода недостаточно исследова-

ны и не полностью определена их роль в современном агробизнесе.

АНАЛИЗ ПРОБЛЕМЫ

Известны и достаточно хорошо изучены арбускулярно микоризные грибы, образующие эндомикоризу внутри растений. Кроме этих грибов в качестве эндофитов известно много различных микроорганизмов: бактерий, дрожжей, актиномицетов. Чаще всего их обнаруживают внутри корневой части растений в качестве корневых эндофитных микромицетов. Считают, что это особая стратегия развития грибов – эндофитизм, при которой гриб не разрушает организм хозяина и остается невидимым для защитной системы растения [12].

В настоящем обзоре представлены данные о грибах рода *Fusarium*, интересных своими многообразными свойствами не только как патогены и источники фузариозных токсинов, наносящих вред растениям и человеку, но и как непатогенные виды и штаммы грибов, являющихся продуцентами лекарственных веществ, гормонов, регуляторных пептидов. В обзоре представлены и обобщены экспериментальные данные, полученные исследователями, и сделан акцент на возможность использования фузариозных грибов в качестве промышленных продуцентов биологически активных веществ.

Грибы рода *Fusarium* относятся к несовершенным грибам – Anamorphic fungi. Систематическое положение: царство Fungi, отдел Ascomycota, класс Ascomycetes, подкласс Sordariomycetidae, порядок Nurosporeales, семейство Nectriaceae [2]. Считается, что *Fusarium* отделился от своего близкого родственника в эпоху миоцена, около 11 млн лет назад [31].

Они могут обитать как в почве, так и во внутрикорневой части растений. С этой точки зрения грибы рода фузариум являются грибами-эндофитами. Одной из современных работ по таксономии рода *Fusarium* является атлас «*Fusarium laboratory manual*», опубликованный в 2006 г. американскими исследователями [84]. Видовая концепция включает 71 вид, учитывая традиционные морфологические и современные молекулярно-биологические признаки с кратким описанием биологических и филогенетических характеристик видов.

В настоящее время отсутствует универсальный принцип классификации грибов рода *Fusarium*. Наличие серповидно-веретеновидных макроконидий уже не является основополагающим критерием для отнесения гриба к роду *Fusarium*, поскольку аналогичные структуры формируют представители родов *Acremonium*, *Cylindrocarpon*, *Gliocladium* и *Microdochium* [16, 19–21, 23, 25, 26].

Благодаря исследованиям последних лет число видов рода *Fusarium* удвоилось. В России на территории Дальнего Востока и Сибири недавно найдены и описаны два новых вида, в том числе *Fusarium ussurianum*.

В настоящее время в различных каталогах отмечено от 200 до 400 видов грибов рода *Fusarium* [23, 37].

Основные из них:

Fusarium aberrans, acaciae-mearnsii, aethiopicum, agapanthi, aglaonematis, aglaonematis, albosuccineum, alkanophilu, ambrosium, amplum, ananatum, andinum, anguioides, arcuatisporum, armeniacum, arthrosporioides, atrovinosum, austroafricanum arcuatisporum, armeniacum, arthrosporioides, atrovinosum, austroafricanum, azukiicola, austroamerican.

Fusarium babinda, vaccharidicol, bacilligerum, bambusae, bataticola, begonia, bomiense, borneense, bostrycoide, brachygibbosu, breve, brevicatenulatu, brevicaudatum, breviconu, bubalinu, bugnicourt, buharicum, bulbicola, burgessii.

Fusarium caatingaense, caeruleum, californicum, carminascen, cartwrightia, cassiae, catenulatum, celtidicola, celtis, chaquense, chinhoiense, chlamydosporum, circinat, citri, citricola, clavus, coicis, concentricum, ntaminatum, coriorum, cortaderiae, crassistipitatum, crissum, crookwellense, cryptoseptatu, cucurbiticol, culmorum, curvatum, cyanescens.

Fusarium desaboruense, dactylidis, desmazieri, devonianum, dbileepanii, diversisporum, dlaminii, duplospermum.

Fusarium echinatum, elaeidis, elegans, elongatum, enterolobii, epipeda equiseti, ershadii, euonymi, euonymi-japonici, euwallaceae, expansum.

Fusarium fabacearum, fasciculatum, ficicrescens, Fusarium flavum, flocciferum, fracticaudum, fractiflexum, fredkrugeri, fructigenum, gamsii.

Fusarium gamtoosense, gerlachii, gibbosum, glycinicola, goeppertmayeriae, gossypinum, gracilipes, graminum, grosnichelii, guilinense, haematococcum.

Fusarium helgardnirenbergiae, hengyangense, heterosporum, hexaseptatu, hibernans, hoodiae, hostae, humicola, juglandicola.

Fusarium kelerajum, keratoplasticum, konzum, langsethiae.

Fusarium laricis, libertatis, longicaudatum, longicornicola, longifundum, lumajangense, lunulosporum, lushanense, macroceras, macrosporum, mahasenii.

Fusarium makinsoniae, mangiferae, meridional, merkxianum, miscanthi, monophialidicum, montanum, moronei, mundagurra, musae, musarum.

Fusarium neerlandicum, nelsonii, neoceras, neoscirpi, neosemitectum, nepalense, newnesense, nirenbergiae. Fusarium noneumartii.

Fusarium oxysporum, odoratissimum, oligoseptatum, ophioides, oryzae, oxysporum.

Fusarium poae, pacificum, paraeumartii, paranaense, parceramosum, parvisorum, paulenelsonii, peltigerae, pentaclethrae, pernambucanum, perseae, peruvianum, petersiae, petroliphilum, pharetrum, phaseoli, phialophorum, phyllostachydicola, pininemoral, piperis, plagianthi, poae, praegraminearum, prieskaense, pseudocircinatum,

pseudonygamai, pseudoradicicola, psidii, purpurascens.

Fusarium queenslandicum, quercinum.

Fusarium radicol, ramosum, rectiphorum, roseolum, rosicola, rostratum, ruthalliae.

Fusarium subglutinans, salinense, sambucinum Fuckel (1870), *samuelsii, sedimenticola, serpentinum, sibiricum, solani* (Mарт.) Sacc. (1881), *solani-melongenae, spathulatum, sphaerosporum, spinosum, spinulosum, sporodochiale, sporotrichioides* Шерб. (1915), *stercicola, stilboides, subflagellisporum, sublunatum, subulatum, sudanense, sylviacarleae.*

Fusarium tardichlamydosporum *Fusarium tardicrescen, tasmanicu, tenuicristatum, terricola, thapsinum, theobromae, torreyae, torulosum, trichothecioides, tricinctum, triseptatum, tritici, tucumania.*

Fusarium urticearum, ussuriarum.

Fusarium vanettenii, vanleeuwenii, vectriae-palmicolae, verrucosum, vogelii, volutum.

Fusarium waltegersi, wereldwijsonianum, witzenhausenens, wolgense, wollenweberi.

Fusarium xylarioides.

Fusarium zanthoxyli.

Известно, что интенсификация возделывания сельскохозяйственных культур привела к усилению процессов разрушения природных механизмов саморегуляции агроэкосистем и способствовала появлению новых, более агрессивных биотипов вредных организмов. Это сказалось, в том числе, и на усилении действия патогенных видов *Fusarium* на растения.

Грибы рода *Fusarium* широко распространены в природе. Патогенные виды являются возбудителями заболеваний более чем у 200 видов растений. Они вызывают у растений фузариозы, некрозы, различные корневые гнили и проявляются в виде массовых эпифитотий, которые наблюдаются в разных странах и регионах каждые 3–8 лет. Наиболее часто они заражают зерновые культуры, но поражение есть и у овощных культур на клубнях, у плодовых и декоративных растений. В результате чего наблюдается угнетение растений, пожелтение и засыхание листьев, белостебельчатость, белоколосица, задержка колошения, шуплость зерна и пустоколосость, а также гибель продуктивных стеблей [32, 47, 68]. Фузариозные грибы накапливаются и сохраняются в растительных остатках чаще всего зерновых культур. Зараженность семян в пределах 11–15% считают порогом вредоносности скрытой фузариозной семенной инфекции, представленной видами *sporotrichioides, avenaceum* и *poae* [26]. Грибы рода *Fusarium* способны инфицировать растения и продуцировать микотоксины в широком диапазоне температур. Одним из ведущих факторов развития заболевания является избыток влажности более 71%, особенно в период цветения. Отрицательное влияние фузариоза на растения выражается в подавлении фотосинтеза, иммунитета, ферментов, что приводит к гибели растения.

Микотоксины (греч. *mykes* – гриб; *toxikon* – яд) это низкомолекулярные вторичные метаболиты разнообразной химической природы (пептиды, полисахариды, терпеноиды, фенольные соединения), продуцируемые токсигенными микромицетами и оказывающие патологическое действие на биологические объекты, включая человека, животных и растения [10, 47, 49, 63].

Стандарты контроля безопасности пищевых и кормовых продуктов в Российской Федерации регулируют содержание трех фузариотоксинов: дезоксиниваленол (ДОН) – 0,7–1; Т-2 токсин – 0,1; зеараленон (ЗЕН) – 0,2–1 мг на 1 кг зернового сырья. Регламентированный максимальный уровень содержания фумонизинов (ФУМ) в кукурузной муке – 0,2 мг/кг (СанПиН 2.3.2.2401–08, 2008); в кормах для птиц и свиней – 5 мг/кг. В настоящее время контроль за содержанием фузариозных токсинов регламентируется Техническим регламентом Таможенного Союза (ТР ТС 021/2011). В табл. 1 представлены в качестве примера показатели микотоксинов в разных пищевых продуктах.

Токсины характеризуются высокой термостабильностью, например для разрушения Т-2 токсина необходима температура 250–300° С [63, 67, 68].

Фузариевая кислота – этот микотоксин представляет собой азотсодержащее гетероциклическое соединение из группы никотиновых кислот, которое обладает высокой фитотоксичностью. Продуцентами фузариевой кислоты являются виды *F. crookwellense, F. heterosporum, F. napiforme, F. oxysporum, F. sambucinum, F. solani, F. subglutinans, F. crookwellense.*

Способность продуцировать соединения гормональной природы обнаружена у видов *F. acuminatum, F. anguioides, F. avenaceum, F. chlamydosporum, F. culmorum, F. equiseti, F. graminearum, F. oxysporum, F. semitectum, F. solani, F. ventri-cosum* [38, 73, 75].

Трихотеценовые микотоксины относятся к классу сесквитерпенов. Они насчитывают более 170 сходных по строению веществ двух типов: А и Б, приводящих к летальному исходу. К ним относится токсин Т-2, токсин НТ-2, диацетоксискерпенол (ДАС) и неозоланиол (НЕО). Они значительно токсичнее, чем трихотецены типа Б, к которому относятся: диоксиниваленон, также известный как vomitоксин и его 3-ацетил и 15-ацетил производные, ниваленон (НИВ) и фузаренон Х, а также фузариевая кислота [81].

Грибы рода *Fusarium* вызывают оппортунистические микозы у людей. Токсичность трихотеценов осложняется тем, что они являются иммуностимулирующими в низких дозах, но иммуносупрессивными в высоких дозах. Чаще всего инфекции у людей вызывает *Fusarium solani* (50%), за которым следует *F. oxysporum* (примерно в 20% случаев). В основном это кератит и онихомироз, а также аллергические заболевания и микотоксикоз у людей и животных после

ТАБЛИЦА 1.

Содержание микотоксинов в пищевых продуктах (Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции»)

Микотоксины	Мг/кг, не более	Продукт
афлатоксин В1	0,005	Продукты переработки злаковых и зернобобовых культур
дезоксиниваленол	0,7	Продукты переработки пшеницы
	1	Продукты переработки ячменя
Т-2 токсин	0,1	Продукты переработки злаковых культур
зеараленон	1,0	Отруби пищевые (пшеничные, ячменные, кукурузные)
	0,2	Продукты переработки злаковых культур (пшеницы, ячменя, кукурузы)
охратоксин А	0,005	Продукты переработки злаковых культур (пшеницы, ячменя, ржи, овса, риса)
афлатоксин В	0,005	Мучные и сахаристые кондитерские изделия, восточные сладости, жевательная резинка (для изделий, содержащих орехи); Шоколад и изделия из него; Какао-бобы и какао-продукты
дезоксиниваленол	0,7	Мучные кондитерские изделия
5-оксиметилфурфурол	25,0	Мед
Микотоксины:		
патулин	0,05	Яблоки, томаты, облепиха, калина и продукты из них
афлатоксин В	0,005	Орехи, чай, кофе
афлатоксин В	0,005	Масла растительные (все виды) включая жиры рыб, масла (жиры) семена масличных культур, соусы на основе растительных масел
афлатоксин М	0,0005	Молоко и продукты переработки молока

употребления пищи, загрязненной токсинами. Фузариоз может быть получен воздушно-капельным путем или через травмы кожи, что вызывает длительную и тяжелую нейтропению. Для лечения используют системные противогрибковые средства. Особенностью фузариозов является тенденция к рецидиву с повторным подавлением костного мозга [24].

В растениеводстве рассматривают две болезни растений, которые встречаются в полевых условиях и влияют на качество и сохранность зерна – это парша пшеницы, также называемая *фузариозная* головневая гниль, и початковая гниль кукурузы. Одним из видов, вызывающих оба этих заболевания, является *F. graminearum*, который поражает зерно пшеницы и кукурузы в поле и продуцирует дезоксиниваленол (DON), также называемый vomитоксином. *F. graminearum* наиболее распространен в Северной Америке, тогда как близкородственный вид, *F. culmorum*, более распространен в Европе. *F. graminearum* и *F. culmorum* также продуцируют зеараленон. *F. verticillioides (moniliforme)* продуцирует фумонизины и другие метаболиты в кукурузе, как и *F. proliferatum*. *F. proliferatum* и *F. subglutinans* также продуцируют монилиформин и другие соединения. Грибы рода *Fusarium* также могут поражать свежие фрукты и овощи во время хранения, вызывая различные гнили и порчу.

У животных фузариозные токсины поражают слизистые оболочки пищеварительного тракта, нервную

и сердечно-сосудистую системы, печень, подавляют иммунитет животных, вызывают повреждение ДНК, блокаду клеточного цикла, ингибирование синтеза белка, некроз. Эти токсины продуцируют виды: *Fusarium graminearum, sporotrichiella, moliniforme, roseum, sambucinum, tricinctum, nivale*. Токсин зеараленон и его производные (α - и β) также очень опасны для животных, вызывая вагиниты, отеки вульвы, выпадения влагалища и прямой кишки, гибель эмбрионов, нарушения полового цикла, снижение оплодотворяемости, уродства плодов, поражение печени, почек, иммуносупрессии, нервные явления. Летальность животных может достигать 50–80%. Величина LD₅₀ составляет от 3,8 до 140 мг на 1 кг живого веса. В связи с ослаблением иммунитета фузариозные токсины провоцируют заболевания, вызванные бактериями и вирусами: сальмонеллез, колибациллез, энтерит, аспергиллез и другие [63].

Токсины фузариума опасны и для человека при потреблении зараженных продуктов, что приводит к сильным токсикозам включая канцерогенность, мутагенность, генотоксичность, иммунотоксичность, нейротоксичность, гепатотоксичность, нефротоксичность. По своей токсичности токсины фузариума могут в сотни раз превышать яды.

Многообразие природы грибов рода фузариум выражается в том, что известны непатогенные штаммы этих грибов. Это чрезвычайно интересный феномен. Они обладают рядом удивительных свойств. Известны ис-

следования фузариозных грибов как сорбентов тяжелых металлов: меди, никеля, свинца. Их активность выше, чем у активированного угля [32]. Фузариум используют в качестве деструктора углеводородов до С31 [86].

По данным многих исследований, непатогенные формы грибов рода фузариум обладают широким спектром различных биологически активных веществ. Они способны продуцировать жирные кислоты, алканы, витамины группы В, убихиноны: Q6, Q9, Q10, лигнолитические ферменты [85]. В основном это виды: *culmorum*, *sporotrichioides*, *solani* sambucinum. На основе их метаболитов разработаны лекарственные препараты: Милайф, Флоравит Э, Минро-ВИТ, Ликаром. Показано их положительное влияние на иммунитет человека и применение в послеоперационный период, а также для лечения различных видов злокачественных опухолей.

Установлено, что живая культура микромицета *F. oxysporum* является хорошим сорбентом по отношению к Cu²⁺ и Ni²⁺ [20, 90], а его сухая биомасса – по отношению к Pb²⁺ [54, 82]. Живой мицелий *F. culmorum* является эффективным сорбентом Pb²⁺, а его сухая биомасса – Cu²⁺ и Pb²⁺ [89]. Способность к сорбции у *F. culmorum* значительно выше по сравнению с традиционным сорбентом – активированным углем [89]. Метаболиты фузариум могут быть использованы для удаления нефти и полициклических ароматических углеводородов. Клетки фузариума колонизируют корневую систему растений и вызывают в различной степени устойчивость к патогену [80]. Биологически активные соединения – энниатины (циклические депсипептиды по химической природе), образованные некоторыми штаммами видов р. *Fusarium*, обладают антибиотической активностью в отношении 9 видов патогенных кишечных бактерий, а также оказывают цитотоксическое действие на клетки аденокарциномы человека Сасо-2. Доказано, что антагонистическую активность против раковых клеток человека могут проявлять спиртовые экстракты двух эндофитных штаммов *F. oxysporum*, выделенных из многолетних травянистых растений семейства астровых. По химической природе данные фузариозные метаболиты являются жирными кислотами и алканами. Отмечен еще один интересный аспект использования *F. oxysporum* и *F. cubense* JT. Так, при инкубации данного гриба в растворе хлорида золота его мицелий синтезировал наночастицы золота размером 22 нм, покрытые белком и обладающие антимикробной активностью по отношению к *Pseudomonas* sp. Выделен факультативный теплолюбивый вид *Fusarium* sp. для производства α-амилазы. Данный вид может продуцировать большое количество амилазы на дешевых и легкодоступных компонентах. При этом амилаза является термостойкой и сохраняет активность в присутствии низких концентраций ионов тяжелых металлов [35]. Показана перспективность использования

микромицетов *F. culmorum* 3, *F. sporotrichioides* 12 и *F. solani* 52, выделенных из объектов окружающей среды в Кировской области, в качестве продуцентов лигнолитических ферментов [33]. Все микромицеты секретируют данные ферменты в среду выращивания, выход ферментов в культуральную жидкость достигал 75,5–91,9%. Изучены красные пигменты *F. solani* BRM054066, в состав которых входят два нафтохинона, фузарубин и дигидрофузарубин, а также антрахинон, бострикоидин, являющийся основным соединением фузарубина [50]. Красный пигмент проявлял антиоксидантную активность, улавливая 50% хромоген-радикала: 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила в концентрации 24 мкг/мл. Пигмент также показал эффективную противовоспалительную способность. Этилацетатные экстракты культур *F. oxysporum*, выделенного из лекарственного растения якон *Smallanthus sonchifolius* (Поерр.) Н. Роб., проявили значительную цитотоксическую активность при тестировании *in vitro* против раковых клеток человека. В ходе хроматографического разделения установлено, что это ангидрофузарубин и боверицин. Оба соединения показали самую сильную цитотоксическую активность против различных линий раковых клеток. Боверицин также показал многообещающую активность против паразита животных и человека *Leishmania braziliensis*. Показано, что *Fusarium equiseti* T-14 обладает ингибирующей активностью в отношении вируса простого герпеса типа 2, вируса гриппа А/Н1N1/California/2009 и цитостатической противораковой активностью в отношении ларингокарциномы, миеломы костного мозга человека и лимфаденомы [1].

Т.В. Тепляковой с соавторами показано, что штамм *Fusarium equiseti* T-14, содержащий в биомассе биологически активные вещества, проявляющие ингибирующую активность против вируса простого герпеса 2 типа, вируса гриппа А/Н1N1/California/2009 и цитостатическую противоопухолевую активность в отношении карциномы гортани (Нер-2), миеломы костного мозга человека (ИМ-9), лимфомы человека (Namalva) депонирован во Всероссийской Коллекции Промышленных Микроорганизмов (ВКПМ) ФГУП ГосНИИГенетика под номером F-1302 [50].

Известен положительный эффект инокуляции растений *F. equiseti*, приводящий к увеличению биомассы, фотосинтетических пигментов, устойчивости к повреждению мембранных структур в результате окисления липидов, снижения накопления тяжелых металлов в надземной части растений. Полученный экспериментальный материал позволяет обосновать возможность использования инокуляции растений как приема повышения их устойчивости к инфекции [2].

Метаболиты грибов рода *Fusarium* интенсивно изучаются, в частности вид *Sambusinum*. Так, на основе этих метаболитов группой ученых: В.В. Богданов, Э.Ф. Фаткулина, А.И. Григораш и др. предлагается

считать метаболиты «группой новых мембранотропных гомеостатических тканеспецифических биорегуляторов» [28, 60]. Эти вещества представляют собой небольшие пептиды с молекулярной массой до 9000 Да и проявляют тенденцию к межмолекулярной ассоциации, образуя крупные (150–350 нм) наноразмерные частицы, проявляют мембранотропную активность [29]. Пептидные биорегуляторы представляют собой низкомолекулярные белки, состоящие из цепочек аминокислот (до 30 аминокислотных остатков с пептидной связью [-C(O)NH-]). Как показали исследования, именно такого рода белковые молекулы ответственны за управление физиологическими процессами в организме человека, животных и растений [79].

Авторы отмечают, что эти регуляторы были обнаружены ранее в различных тканях позвоночных и беспозвоночных животных и растений. На их основе разработаны биологически активные добавки к пище (БАД), которые рекомендуются для лечения животных и людей от широкого спектра болезней. Эти вещества влияют на адгезию, миграцию, пролиферацию, дифференцировку клеток. Важным свойством является их способность к стимуляции процессов восстановления и репарации в травмированных и патологически измененных тканях.

Препарат, произведенный на основе *F. sambucinum*, назван Флоравит. Он применяется в сверхмалых (гомеопатических) дозах 10^{-8} – 10^{-15} степени разведения по действующему веществу [54]. Анализ биологической активности авторы проводили адгезиометрическим методом, в основе которого лежит определение параметра вязкоупругих свойств клеточных мембран, а также кругового дихроизма, лазерного динамического светорассеивания и MALDI-TOF масс-спектрометрии [40, 62]. Они способствуют увеличению количества меланомакрофагов и обладают гепатопротекторной активностью. «Флоравит Э» представляет собой комплекс биологически активных веществ и содержит:

- инозитольные, лецитиновые и сериновые фосфолипиды;
- антиоксиданты, в том числе кофермент Q10 и каротиноиды;
- эссенциальные полиеновые кислоты, включая арахидоновую и омега-3 кислоты;
- ферменты: рибонуклеазы, протеазы, коллагеназу;
- полисахариды (маннаны, глюканы);
- ингибиторы фермента (HMG CoA) редуктазы биосинтеза холестерина;
- микроэлементы (К, Mg, F и др.);
- витамины: А, группы В, F, D₃, H.

Он рекомендован для лечения целого ряда заболеваний: язвенной болезни желудка и 12-ти перстной кишки, хронического гастрита, вирусного гепатита С, дискинезии желчевыводящих путей, коррекции ми-

кробиологического дисбаланса желудочно-кишечного тракта, бактериального вагиноза, для профилактики и диетического лечения метаболического синдрома, ожирения и сахарного диабета [15].

В растениеводстве выявлены эффективные концентрации препарата для предпосевной обработки семян и опрыскивания растений: для льна – долгунца, льна масличного: – 0,5 л/т, 2 л /га; Флоравит – 1–1,2 мг/т.

Действие препарата сказалось на увеличении урожайности волокна льна: на 15,5–20,5%, на увеличении урожайности семян: 14,5–24% [34]. Применение препарата Флоравит в растениеводстве показало, что семенная продуктивность увеличилась на 0,6 г/раст., а масса 1000 семян на 2,2–2,5 г [9, 34].

Флоравит рекомендован также для животных, в частности в звероводстве в качестве кормовой добавки [52].

На основе метаболитов *Fusarium sambucinum* предложен также препарат Милайф. Штамм гриба *F. sambucinum* ВСБ-917 применяется для его промышленного получения.

Милайф может применяться в здравоохранении как дополнительное средство терапии при нарушениях обмена липидов, холестерина и глюкозы (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, заболевания печени, ожирение, диабет II типа), особенно в геронтологии как профилактическое средство соматических заболеваний и осложнений, развивающихся на фоне лучевой терапии у онкологических больных. Как вспомогательное средство для проведения общеукрепляющей и дезинтоксикационной терапии; профилактическое средство соматических заболеваний у лиц, живущих и работающих в экологически осложненных условиях и в зонах повышенной радиации, средство лечения дисбактериозов, авитаминозов, для коррекции микроэлементов. Учитывая аутоиммунную активность, применение препарата возможно при трансплантации органов и тканей.

Милайф содержит убихиноны: Q6, Q9, Q10, линоленовую кислоту. Оказывает общеукрепляющее действие на организм как иммуномодулятор, повышает физическую и умственную работоспособность, а также ускоряет восстановление организма после перенесенных нагрузок и заболеваний различной этиологии. Препарат также оказывает гепатопротекторное действие, нормализует нарушенную дезинтоксикационную и белковообразующую функцию печени и рекомендован в качестве лечебного средства при гепатитах, астении, в период эпидемий гриппа. При сахарном диабете I типа снижает рекомендованные дозы инсулина, ускоряет заживление язв [1, 3, 50].

Метаболиты гриба также включают в состав кремов и шампуней, например при производстве крема «Таис Новая». Производитель этого крема ООО «Макофарм-Жизнь» позиционируют его как

многоцелевой продукт, который восстанавливает эластичность кожи, снимает отеки, улучшает состояние периферических сосудов, усталость при перегрузке мышц и суставов, применяется при термических и солнечных ожогах, способствует заживлению трещин. Авторы приводят состав крема: природный комплекс биологически активных веществ, фосфолипиды, убихинон Q10, витамины: А, Е, D, Н, группы В, сорбиновая кислота, пентол, коллагеназа и отдушка [53].

Интересно, что непатогенные виды фузариум могут быть антагонистами патогенным видам. Механизм их взаимодействия может заключаться в сапротрофной конкуренции за питательные вещества в почве и ризосфере и паразитическом противодействии за места инфекции на корнях. Это проявляется при колонизации эндофитами корней растения, что отмечено также и для других видов, в том числе для *F. oxysporum*.

Для производства используют штамм *F. sambucinum* 139. Для получения биомассы и метаболитов гриба в качестве субстрата часто используют молочную сыворотку. В результате культивирования получают экстракт, содержащий фосфолипиды, ферменты, простагландины и витамины [8]. Известен способ культивирования штамма ВКМФ 3051 D на среде состава: г/л: меласса 20–30; сахароза 20–25; аммоний азотнокислый 3–4; калий фосфорнокислый однозамещенный 2–5, при температуре 26° С с перемешиванием мешалкой со скоростью 210 об/мин, аэрацией 1 л/л/мин в течение 32–72 ч. Биомассу отфильтровывают, вносят 7% спирта. Получаемый экстракт содержит: мг/л: фермент с коллагеназной активностью 100–300; фосфолипиды 8–12; простагландин E2 и его эфиры 2–5; простагландин F2 α и его эфиры 1–6 [18]. Авторы утверждают, что биомасса гриба также содержит биологически активные компоненты. Последовательное 4-х кратное настаивание биомассы в спирте позволяет дополнительно получать экстракт, содержащий: в мг/л: простагландин E2 и его эфиры 0,04–0,1; простагландин F2 α и его эфиры 0,03–0,07; фосфолипиды 1,5–3; каротиноиды 0,01–0,03. Таким образом, фузариум, который развивается в тканях корней определенных растений и не вызывает губительного действия на рост и развитие последних, может быть отнесен к микоризным или фитосимбионтным грибам. Например, *F. sambucinum* и *F. heterosporum*, развивающиеся на корнях злаков, оказывают положительное влияние на рост и развитие последних и особенно на их корневую систему.

Полученные результаты обработки растений культурами *Fusarium equiseti* и *Cylindrocarpon magnusianum* подтверждают положительный эффект снижения содержания тяжелых металлов в субстрате и в биомассе (меди и хрома), что востребовано при создании искусственных насаждений, устойчивых к засолению, в том числе, солями наиболее токсичных химически веществ: хрома и свинца [14, 30, 64, 65].

Полученные результаты позволяют сделать авторам следующие выводы: при действии экстракта гриба *Fusarium sambucinum* в разведении 1:1000–1:10000 происходит статистически значимое увеличение массы семян на 0,4–0,5 г [42, 43]. Экстракт *Fusarium sambucinum* в разведении 1:1000 в проростках ячменя увеличивает активность каталазы на 81% и уменьшает содержание продуктов перекисного окисления липидов на 13% [41, 51]. Применение экстракта *Fusarium sambucinum* в разведении 1:1000–1:10000 уменьшает содержание фенольных соединений на 20% и увеличивает содержание проантоцианидинов на 14%. По данным авторов, наиболее оптимальным разведением экстракта гриба *Fusarium sambucinum* для прорастания семян ячменя является разведение 1:1000 [77]. Многими исследователями подтверждено, что биологическая активность пептидных комплексов характеризуется наличием тканевой и отсутствием видовой специфичности и проявляется наиболее ярко в сверхмалых дозах, соответствующих 10¹⁰–10¹⁴ мг белка/мл [39]. Показано, что биорегуляторы, выделенные из подорожника и алоэ, в сверхмалых дозах проявляют ранозаживляющее свойство, которое выражается в поддержании структуры ткани межклеточных адгезионных взаимодействий, увеличении жизнеспособности клеток. Биорегуляторы отражают биологическое действие растений, из которых они были выделены [6, 11, 45, 46]. Молекулы биорегуляторов, выделенных из растений, аналогичны биорегуляторам животного происхождения и способны образовывать в водных растворах крупные агрегаты размером до 110 нм [7, 39]. Биорегулятор, выделенный из чеснока, был локализован в межклеточном пространстве меристемы. Таким образом, многими исследователями, изучающими биорегуляторы растений и животных, установлена способность фузариозных эндофитов также продуцировать биорегуляторы пептидно-белковой природы [13, 14, 64, 65]. Получение этих веществ сводится к технологии выращивания гриба практически в соответствии со стандартными методами выращивания аэробов. Так, например, хранение посевного материала *Fusarium sambucinum* D-104 авторы рекомендуют на скошенном агаризованном сусле в пробирках при T= +4° С и периодическим пересевом ее каждые 6 месяцев. Выращивание культуры проводят при T= 26–28° С в качалочных колбах объемом 250 мл, с 100 мл питательной среды следующего состава: сахароза (г/л) – 30,0, кукурузный экстракт – 10,0, NH₄NO₃ – 3,0, KH₂PO₄ – 1,0, MgSO₄×H₂O – 0,1, ZnSO₄×H₂O – 0,01, вода водопроводная – остальное, pH 5,8. Доза посевного материала: смыв с 1 косяка на 100 мл питательной среды. Длительность выращивания составляет 96 ч. Далее полученную культуральную жидкость используют для засева как посевной материал и также выращивают в течение 48 ч., третий пассаж проводят в течение 24 часов. Авторы

приводят информацию о проведении процесса культивирования в ферментере $V=30$ л с объемом среды 20 л, рН среды 5,8, избыточном давлении $P=0,4$ атм, аэрации 1,0 л/л/мин, скорости перемешивания, $n=400$ об/мин мешалкой турбинного типа. Посевной материал – мицелий, полученный при выращивании в колбах, доза посевного материала 10% от объема среды. Скорость роста культуры при таких условиях выращивания составила $0,28$ ч⁻¹. Авторы приводят состав полученной биомассы (% к АСВ): общий белок – 56,5; липиды – 7,8; нуклеиновые кислоты – 4,1. Содержание ненасыщенных жирных кислот составило 83,5% от общей суммы [71]. Исследованиями Д.А. Дорофеева установлено, что непатогенный штамм *F. sambucinum* AF-967 на разных стадиях своего развития продуцирует вещества, индуцирующие защитные реакции проростков пшеницы по отношению к *F. culmorum* [59]. Им исследовано также влияние состава питательной среды на спороношение культуры. Так, максимальный рост биомассы обеспечивало сочетание сахарозы с органическими источниками азота (пептон, дрожжевой автолизат). Для спороношения оптимальным было наличие в среде соевой муки, мальтозы, фруктозы и маннита. На мелассопептонной среде максимум биомассы образовывался на 2-е сутки культивирования, после чего начинался ее лизис. Спорношение на этой среде имело два пика: на 2-е и более высокий на 14-е сутки культивирования. На суло-соевой среде максимумы роста и спороношения соответствовали 4-м суткам культивирования. Меласса-пептонная среда способствовала более длительному сохранению спор без снижения их прорастаемости. Однако, судя по представленным экспериментальным результатам культивирования гриба можно отметить, что существенную роль играет величина рН питательной среды, оптимальное значение которой составляет рН=4,0–5,7. При увеличении рН до 6–7 активность культуры снижается, а для отдельных штаммов вообще не наблюдается [71]. Установлено, что антагонистическое действие гриба *Fusarium sambucinum* AF-967 основано не только на конкурентных отношениях антагониста и патогена, но и на биосинтезе метаболитов с антипатогенной активностью. Метаболиты с антипатогенной активностью обнаружены на всех этапах онтогенеза *Fusarium sambucinum* AF-967: от прорастания спор до лизиса мицелия. Они содержались в молодом, интенсивно растущем мицелии и в образующихся на нем конидиях. В окружающую среду активные метаболиты выделялись в момент прорастания конидий и в период лизиса мицелия [28]. Антипатогенные метаболиты *Fusarium sambucinum* AF-967 наиболее полно извлекались из молодого мицелия экстракцией 1М КС1 в 0,05М фосфатном буфере (рН 6,0). Действующее начало осаждалось при насыщении экстракта сульфатом аммония и сохраняло активность после лиофильной сушки [29]. Особенно-

стью фузариозных грибов является их способность продуцировать фитогормоны: гиббереллины, ауксины, цитокинины, этилен. Интересно, что это относится как к патогенным, так и непатогенным видам. Они синтезируют кинетин, зеатин, изопентениладенин и некоторые другие производные. Соединения с цитокининовой активностью обнаружены у микоризных грибов из родов *Suillus*, *Paxillus* и *Rhizopogon*, а также у фитопатогенов из родов *Fusarium*, *Schizophyllum*, *Taphrina*, *Uromyces* [64]. Абсцизовая кислота (АБК) – это соединение, которое ингибирует синтез нуклеиновых кислот и некоторых ферментов, способствует закрытию устьиц, опаданию листьев и развитию процесса старения; поддерживает состояние покоя почек и семян, тормозит рост растений. Продуцентами АБК являются фитопатогенные грибы *F. culmorum*, *Botrytis cinerea*, *Cercospora rosicola*, *Rhizoctonia solani*, *Ceratocystis coerulea*, *Schizophyllum commune*. Экзогенная абсцизовая кислота стимулирует рост и развитие самих фитопатогенных грибов. Этилен – это газообразный гормон – соединение, которое замедляет рост и растяжение клеток; нарушает геотропизм; способствует опаданию листьев; ускоряет процессы созревания плодов и старения. Как показали исследования, эффективным биорегулятором являются экзогенные регуляторные пептиды, продуцируемые мицелиальным грибом *Fusarium Sambucinum* Fuckel F-3051D. Его клинические испытания показали наличие дополнительных положительных эффектов. Например, при терапии язвы желудка и двенадцатиперстной кишки наряду с восстановлением ткани отмечалось повышение тонуса желчного пузыря и уменьшение обсеменения бактерией Хеликобактер Пилори [48]. При терапии гепатита С, наряду с гепатопротекторным эффектом, отчетливо наблюдался иммуномодулирующий эффект. При выпайивании недоразвитых щенков норок, соболей, поросят, телят отмечено быстрое восстановление физиологических показателей развития. Исследования по выявлению адьювантных свойств (регуляторные пептиды + антиген), а также выделенной низкомолекулярной (до 10 кДа) фракции ВМГ+антиген показали, что они повышают иммунный ответ [27]. Обнаружено, что защитный эффект экзометаболитов штамма FS-94 в отношении возбудителей септориоза пшеницы (*S. nodorum*) и альтернариоза моркови (*A. radicina*) основан как на их способности подавлять прорастание спор этих фитопатогенов и на индуцировании у них устойчивости. Обнаружено, что экзометаболиты FS-94 обладают свойствами сенсibilизаторов, усиливающих чувствительность *S. nodorum* к промышленным фунгицидам азолового ряда [22, 27, 69, 70]. Результаты последних экспериментов показывают, что пептиды оказывают регулирующее воздействие на метаболизм микробиома. В результате формируется новый устойчивый уровень обменных процессов, соот-

ветствующий запросам гомеостатических систем организма-хозяина. Пептиды в качестве экзопептидов-индукторов активизируют тканеспецифические адаптационные механизмы микробиома и организма-хозяина в целом биологически активных субстанций, полученных на основе вторичных метаболитов мицелиального гриба *Fusarium Sambucinum Fuckel F-3051D* [40, 79]. Таким образом, авторы утверждают, что процесс биосинергетического взаимодействия микроорганизмов микробиома и клеток тканей организма-хозяина осуществляется продуцируемыми в этой системе микробиогенными регуляторными пептидами [61]. Исследования показали, что подобный механизм биорегулирования характерен не только для организма человека, но и для сельскохозяйственных животных, растений и отражает фундаментальное явление, характерное для живых систем. Наши исследования непатогенных форм фузариозных грибов также показали, что биопрепарат, изготовленный на их основе, проявляет полифункциональность и обладает следующими свойствами: повышение энергии прорастания и всхожести семян и клубней; увеличение корнеобразования (длины и толщины корней, количества тонких корешков); увеличение размера плодов, клубнелуковиц, увеличение количества крупных плодов; усиление азотфиксации, фотосинтеза, листовой поверхности растений и, как следствие этого, повышение урожайности; повышение морозоустойчивости и засухоустойчивости; повышение устойчивости к грибным заболеваниям и снижение количества применяемых химических фунгицидов; улучшение срастания подвоя и привоя; повышение качества растений (увеличение содержания клейковины зерна, технологических свойств волокна, сахаристости, крахмала, витаминов); увеличение прироста побегов, кустистости, снижения опаздывания завязей; ускорение созревания на 1,5–2 недели [59, 87]. Эффективные дозы одного из вариантов таких биопрепаратов т.м. «Никфан» составили 1,0–2,0 мл на 1 гектар, что соответствует активным дозам, подтвержденным для препарата Флоравит. Многолетние исследования биологической и экономической эффективности биопрепарата Никфан в разных регионах РФ и за рубежом: в Индии, Китае, Колумбии, Беларуси, Болгарии, Вьетнаме показали его высокую эффективность для зерновых культур, риса, чая, овощей, цветов. Кроме увеличения урожайности на 15–68% для разных культур и условий произрастания многими агрохозяйствами отмечено улучшение вкусовых качеств плодов и овощей, их товарности, лежкости при хранении клубней без их порчи, а также отсутствие необходимости обработки химическими пестицидами, что дает возможность производить экологически безопасную пищевую продукцию [4, 55, 56, 58, 59, 60, 72, 87].

ВЫВОДЫ

1. **Возможность продукции комплекса биологически активных веществ грибами рода фузариум** прямо противоположного биохимического действия на человека, животных и растений экспериментально доказана многочисленными исследованиями.
2. Анализ полученных разными исследователями экспериментальных результатов показывает существенную значимость биологически активных метаболитов грибов рода фузариум во всем их многообразии как для развития патогенных инфекционных процессов, так и для стимуляции роста и развития растений, повышения их иммунитета.
3. **Растения могут получать дополнительное питание** и повышать свой иммунитет как путем прямой интродукции живыми культурами «полезных» фузариозных грибов, так и препаратами метаболического плана, не содержащими живых клеток фузариума.
4. **Научный и практический интерес к фузариозным грибам обусловлен** их способностью продуцировать фитогормоны, регуляторные пептиды, витамины, ферменты, микроэлементы, которые могут обеспечить растению полноценную жизнь в сложных условиях произрастания, а также для реализации их потенциальных полезных свойств, соответствующих сорту. С этой точки зрения фузариозные грибы являются перспективным объектом промышленной биотехнологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биологически активная добавка «Флоравит Э» в гастроэнтерологии // Методические рекомендации для врачей. М.: Изд. Рос. Мед. Акад. последипломного образования, 2002.
2. Бухарина И.Л., Исламова Н.А., Жавад А.Ф., Абдуллах М.Р. и др. Влияние инокулята *Cylindrocarpon magnusianum* на формирование адаптивных реакций растений к стрессовым факторам // Аграрная Россия. 2019. № 12. С. 26–32.
3. Богданов В.В., Мальцев Д.И., Ямскова В.П., Ямсков И.Л. Разработка лекарственных средств на основе мембранотропных эндогенных биорегуляторов // Сб. науч. трудов конф. «Новые химико-фармацевтические технологии». Под ред. Авраменко Г.В., Коваленко А.Е. М. 2012. Вып. 184. С. 233–239.
4. Бекузарова С.А., Нугманова Т.А., Датиева И.А. Снижение радиации почв фитоиндикаторами Экология природопользования // Мат-лы Межд. научно-прак. конф. Магас. 2020. С. 21–23.
5. Бухарина И.Л., Исламова Н.А., Жавад А.Ф., Абдуллах М.Р. и др. Особенности формирования металлорезистентности при инокуляции Томата микромицетом *Cylindrocarpon magnusianum* // АгроЭкоИнфо. 2019. №3. С. 124.
6. Богданов В.В., Березин Б.Б., Ильина А.П. и др. Биологически активные пептиды камчатского

- краба // Прикладная биохимия и микробиология. 2015. Т. 51. №4. С. 1–7.
7. **БОГДАНОВ В.В., МАЛЬЦЕВ Д.И., КУЛИКОВА О.Г., ЯМСКОВА В.П., ЯМСКОВ И.А.** Мембранотропный биорегулятор, выделенный из гепатопанкраса краба: количественная оценка гепатопротекторной активности // Сб. тез. 20-й Межд. Путинской школы-конф. «Биология XXI века». Пушино. 2016. СП.
 8. **БУХАРИНА И.А., ИСЛАМОВА Н.А.** Способ приготовления и внесения грибного биопрепарата для повышения устойчивости растений // Патент на изобретение 2722206 С1, 28.05.2020.
 9. **БЕЛОПУХОВ С.А., ДМИТРЕВСКАЯ И.И., ПРОХОРОВ И.С., ГРИГОРАШ А.И.** Влияние биопрепарата Флоравит на рост, развитие и урожайность льна-долгунца // Агротех. вестник. 2014. № 6. С. 28–30.
 10. **БУРКИН Е.А., ПИРЯЗЕВА Л.С., МАЛИНОВСКАЯ Г.П. и др.** Метаболический профиль грибов рода *Fusarium* Lk.: Потенциал биосинтеза Т-2 токсина и диацетоксицирпенола // Успехи медицинской микологии. 2006. № 7. С. 95–96.
 11. **БОГДАНОВ В.В., ФАТКУЛИНА Э.Ф., БЕРЕЗИН Б.Б. и др.** Пептидосодержащая фракция из культуральной среды *Fusarium sambucinum*: состав и биологическое действие // Прикладная биохимия и микробиология. 2014. Т. 50. № 2. С. 177–183.
 12. **БЛАГОВЕЩЕНСКАЯ Е.Ю.** Разнообразие системных эндофитов // Мат-лы VII Всерос. Микол. школы-конференции с междунар. участием. Сб. докл. и тезисов. 2015. С. 10–18.
 13. **БУХАРИНА И.А., ИСЛАМОВА Н.А., ЖАВАД А.Ф., АБДУЛЛАХ М.Р. и др.** Особенности формирования металлорезистентности при инокуляции томата микромицетом *Cylindrocarpon magnusianum* // Естественные и технические науки. 2019. № 10. (136). С. 105–112.
 14. **БУХАРИНА И.А., ИСЛАМОВА Н.А., ЛЕБЕДЕВА М.А.** Влияние инокуляции корневой системы эндофитом *Cylindrocarpon magnusianum* на показатели растений при воздействии солей тяжелых металлов // Российская сельскохозяйственная наука. 2020. № 6. С. 24–29.
 15. **МОРОЗОВА Г.Р.** Препарат, влияющий на тканевой обмен и применение штамма гриба *fusarium sambucinum fückel var ossicolum* (berk.et curf) bilai для его получения / Патент RU 2040932С1.
 16. **БАРАНОВ О.Ю., ЯРМОЛОВИЧ В.А., ПАНТЕЛЕЕВ С.В.** Молекулярно-генетическая диагностика грибных болезней в лесных питомниках // Лесное и охотничье хозяйство. 2012. № 6. С. 9.
 17. **БОГДАНОВ В.В., БЕРЕЗИН Б.Б., ИЛЬИНА А.П. и др.** Биологически активные пептиды камчатского краба // Прикладная биохимия и микробиология. 2015. Т. 51. №4. С. 1–7.
 18. **БОГДАНОВ В.В., ФАТКУЛИНА Э.Ф., БЕРЕЗИН Б.Б., ЯМСКОВА В.П., ЯМСКОВ И.А.** Биорегуляторы новой группы, выделенные из среды культивирования гриба *Fusarium Sambucinum* // Сб. науч. трудов IV межд. научно-практич. конф. молод. ученые в решении актуальных проблем науки. Владикавказ. 2013. Т. 2. С. 3–5.
 19. **БУГА С.Ф., АРТЕМОВА О.В., РАДЫНА А.А.** Видовой состав и вредоносность грибов рода *Fusarium*, вызывающих фузариоз колоса озимой пшеницы и ярового ячменя в условиях Белоруссии // Микология и фитопатология. 2005. Т.39. № 5. С. 73–79.
 20. **БУРКИН А.А., СОБОЛЕВА Н.А., КОНОНЕНКО Г.П.** Токсикообразующая способность штаммов *Fusarium poae* из зерна хлебных злаков Восточно-Сибирского и Дальне-восточного региона // Микология и фитопатология. 2008. Т. 42. № 4 С. 354–358.
 21. **ВАСИЛЕНКО А.В.** Идентификация видового состава возбудителей фузариоза колоса ячменя в лесостепи Красноярского края // Вестник КрасГАУ. 2007. № 2. С. 126–127.
 22. **ГОРШИНА Е.С., НЕМАНОВА Е.О., БИРЮКОВ В.В.** Штамм *fusarium sambucinum* – продуцент грибной белковой биомассы / Патент OD 61 10-6/503, приоритет с 2012.09.10.
 23. **ГАГКАЕВА Т.Ю., ГАВРИЛОВ О.П.** Фузариоз колоса и зерна ячменя / Труды по прикладной ботанике, генетике и селекции. 2009. С. 39–44.
 24. **ГРИШИНА Е.А., ЛИТВИНСКИЙ В.А., НОСИКОВ В.В., БЕЛОПУХОВ С.А., ДМИТРИЕВСКАЯ И.И.** Определение содержания микроэлементов и тяжелых металлов в растениях, оценка безопасности льнопродукции методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной плазмой // Земледелие. 2018. № 8. С. 19–22.
 25. **ГАГКАЕВА Т.Ю., ГАВРИЛОВА О.П., СТАХЕЕВ А.А.** Первое обнаружение в России гриба *Fusarium torulosum* // Микология и фитопатология. 2012. Т. 46. № 1. С. 86–91.
 26. **ГАГКАЕВА Т.Ю.** Современное состояние таксономии грибов рода *Fusarium* секции *Sporotrichiella* // Микология и фитопатология. 2008. Т. 42, № 3. С. 201–211.
 27. **ДОМРАЧЕВА А.И., ФОКИНА С.Г.** Скугорева Почвенные грибы рода *Fusarium* и их метаболиты: опасность для биоты, возможность использования в биотехнологии // Теоретическая и прикладная экология. 2021. № 1. doi: 10.25750/1995-4301-2021-1-006-015.
 28. **ДМИТРЕВСКАЯ И.И.** Действие биостимуляторов на урожай и качество волокна льна-долгунца при выращивании на дерново-подзолистых почвах / Дисс. на соискание ст. к.с.-х.н. 2010. С 164.
 29. **ДОРОФЕЕВ Д.А.** Изучение антипатогенной активности гриба *Fusarium sambucinum* AF-967 / Дисс. на соискание ст. к.б.н. 2001 С. 107.
 30. **ДОМРАЧЕВА А.И., ФОКИНА А.И., СКУГОРЕВА С.Г.,**

- АШИХМИНА Т.Я. Почвенные грибы рода *Fusarium* и их метаболиты: опасность для биоты, возможность использования в биотехнологии (обзор) // Теоретические проблемы экологии. 2021. № 1. С. 5–15. doi: 10.25750/1995-4301-2021-1-006-015.
31. ДОМРАЧЕВА А.И., ФОКИНА А.И., СКУГОРЕВА С.Г., АШИХМИНА Т.Я. Почвенные грибы рода *Fusarium* и их метаболиты: опасность для биоты, возможность использования в биотехнологии // Теор. и прикл. экология. 2021. № 12021. № 1. С. 7–14. doi: 10.25750/1995-4301-2021-1-006-015.
 32. ДОМРАЧЕВА А.И., ФОКИНА А.И. Почвенные грибы рода *Fusarium* и их метаболиты: опасность для биоты, возможность использования в биотехнологии // Теоретическая и прикладная экология. 2021. № 1. С. 5–15.
 33. ДАРМОВ И.В., ГОРШУНОВА Е.И., ТАРАСОВА Т.С. Исследование природных изолятов микромицетов *Fusarium spp.* – продуцентов лигнолитических ферментов // Ученые записки Казанского университета. Серия Естественные науки. 2017. Т. 159. С. 72–84.
 34. ДМИТРЕВСКАЯ И. И., ЖАРКИХ О.А. К вопросу о применении новых биорегуляторов на технической конопле / Сб. ст. Всероссийской науч. конф. с международным участием "Растениеводство и луговое хозяйство". М.: РГАУ-МСХА им. К.А. Тимирязева, 2020. 124 с. DOI 10.26897/978-5-9675-1762-4-2020-124.
 35. ЖУРАВЛЕВА А.С., ПИСАРЕВСКАЯ В.А., БЕЗБУДАДА Н.Б. и др. Оценка амилолитической и целлюлолитической активностей *Fusarium oxisporum* при поверхностном культивировании // Успехи химии и химической технологии. 2021. Т. 35. № 12. С. 57–59.
 36. ИЛЬИНА А.Н., КУЛИКОВА О.Г., МАЛЬЦЕВ Д.И. и др. Идентификация новых пептидов из межклеточного пространства методом MALDI-T0F масс-спектрометрии // Прикл. Биох. и микробиология. 2011. Т. 47. №2. С. 135–140.
 37. ИСЛАМОВА Н.А., БУХАРИНА И.Л., КАМАСHEVA А.А., ЛАТЫПОВА Р.Г., ЛЕБЕДЕВА М.А., ПАШКОВА А.С. Исследование пределов устойчивости микроскопических грибов и формирование коллекции перспективных изолятов // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 3. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view-19965>.
 38. КОНОНЕНКО Г.П., БУРКИН А.А., СОВОЛЕВА Н.А. Потенциал токсинообразования основных возбудителей фузариоза колоса // Успехи медицинской микологии. М.: Национальная академия микологии. 2004. Т. 3. С. 266–269.
 39. КУЛИКОВА О.Г., ЯМСКОВА В.П., МАРГАСЮК Д.В., БЕРЕЗИН В.Б., БИТКО С.А., ЯМСКОВ И.А. Наноразмерные биорегуляторы, выделенные из лимона, чеснока и лука / Мат-лы II Межд. научно-практич. конф. Казань. 15–16 сентября. 2008. С. 64–65.
 40. КУЛИКОВА О.Г., ЯМСКОВА В.П., МАРГАСЮК Д.В., БЕРЕЗИН В.Б., БИТКО С.А., ИЛЬИНА А.П., ЯМСКОВ И.А. Изучение новой группы биорегуляторов, выделенных из растений / Мат-лы I межд. науч. конф. студентов, аспирантов и молодых ученых. Донецк. 2008. С. 274–275.
 41. КУЛИКОВА О.Т., ЯМСКОВА В.П., ИЛЬИНА А.П., МАРГАСЮК Д.В., ЯМСКОВ И.А. Изучение свойств биорегулятора, выделенного из лука репчатого Сера L. / Сб. науч. трудов Факторы экспериментальной эволюции организмов. К.: Логос. 2010. Т. 9. С. 293–302.
 42. КРАСНОВ М.С., ЯМСКОВА В.П., РЫБАНОВА Е.Ю., КУЛИКОВА О.Г., МАРГАСЮК Д.В., ЯМСКОВ И.А. Активные в сверхмалых дозах биорегуляторы, выделенные из подорожника и алоэ оказывают протекторное действие на кожу в системах *in vitro* и *in vivo* / Сб. науч. труд. Факторы экспериментальной эволюции организмов. К.; Логос. 2010. Т. 9. С. 285–289.
 43. КУЛИКОВА О.Г., ЯМСКОВА В.П., ИЛЬИНА А.П., МОЛЯВКА А.А., ЯМСКОВ И.А. Изучение влияния сверхмалых доз новых растительных биорегуляторов на развитие семян растений / Труды X ежег. межд. молод. конф. Биохимическая физика ИБХФ РАН-ВУЗы. М. 8–10 ноября. 2010. С. 55–57.
 44. КУЛИКОВА О.Г., ЯМСКОВА В.П., ИЛЬИНА А.П. и др. Идентификация в луке репчатом нового биорегулятора, действующего в сверхмалых дозах // Прикладная биохимия и микробиология. 2011. Т. 47. №4. С. 1–5.
 45. КРАСНОВ М.С., БОГДАНОВ В.В., КУЛИКОВА О.Г. и др. Исследование ранозаживляющего действия биорегуляторов новой группы, выделенных из тканей моллюска (*Margaritifera margaritifera*) и ряда растений // Фундам. исслед. 2014. №5. С. 63–70.
 46. КРАСНОВ М.С., ЯМСКОВА В.П., КУЛИКОВА О.Г. и др. Изучение новой группы биорегуляторов, выделенных из подорожника большого // Прикладная биохимия и микробиология. 2011. Т. 47. №2. С. 146–153.
 47. ЛЕВИТИН М.М. Фитопатогенные грибы и болезни человека // Защита и карантин растений. 2009. № 9. С. 24–25.
 48. ЛИТОВКА Ю.А. Эколого-биологические особенности и биоконтроль грибов рода *fusarium*, распространенных в наземных экосистемах средней Сибири // Дисс. на соискание ст. д.б.н.: Красноярск, 2018. С. 497.
 49. ЛЕВИТИН М.М. Фитопатогенные грибы и болезни человека // Защита и карантин растений. 2009. № 9. С. 24–25.
 50. МИХАЙЛОВА О.М., ТЕПЛЯКОВА Т.В., ДУМЧЕНКО Н.Б. Штамм микроскопического гриба *fusarium equiseti*, содержащий биологически активные вещества, проявляющие противоопухолевую и противовирусную активность. Патент RU 2664252.

51. МАРГАСЮК Д.В., ЯМСКОВА В.П., КУЛИКОВА О.Г., БИТКО С.А., БЕРЕЗИН Б.Б., ИЛЬИНА А.П., КРАСНОВ М.С., ЯМСКОВ И.А. Изучение новой груши активных в сверхмалых дозах растительных биорегуляторов // Труды VI межд. молод. конф. ИБХФ РАН-ВУЗы «Биохимическая физика». М. 11–13 ноября. 2008. С. 140–143.
52. МОРОЗОВА Г.Р. Препарат, влияющий на тканевой обмен и применение штамма гриба *fusarium sambucinum* fockel var *ossiculum* (berk.et curf) bilai для его получения // Патент RU 2040932С1.
53. www.makofarm-life.ru.
54. МАРГАСЮК Д.В., ЯМСКОВА В.П., КУЛИКОВА О.Г., БИТКО С.А., БЕРЕЗИН Б.Б., КРАСНОВ М.С., ЯМСКОВ И.А. Биологически активные в сверхмалых дозах биорегуляторы, выделенные из растений / Мат-лы IV Межд. симпозиума «Механизмы действия сверхмалых доз». М. 2008. С. 69–70.
55. НУГМАНОВА Т.А. Значение и эффективность микробиологических препаратов для производства органических продуктов питания. Коломна. 2022. С. 267.
56. НУГМАНОВА Т.А., КАБАРГИНА М.В., КАБАРГИН Л.А., МУХАМЕДЖАНОВА Т.Г. Разработка комплексных биопрепаратов с биофунгицидными и свойствами иммуномодулятора и исследование их эффективности для роста и развития растений // Проблемы устойчивого развития региона. Сб. тез. докл. Всеросс. науч. конф. посвященной 100-летию республики Бурятия 29.06.2023г.С. 52–53.
57. НУГМАНОВА Т.А., КАБАРГИНА М.В., КАБАРГИН Л.А. Эффективность грибных биотехнологических продуктов для производства органических продуктов питания // Успехи медицинской микологии и микробиологии. Мат-лы Юбил. конф. по медиц. микологии и микробиологии. М. 17–18 мая 2023 . Т. 25. С. 295–298. EDN: NCJSU, eLibrary ID:54030645.
58. НУГМАНОВА Т.А., НИКОНОВА Л.А., ФОМИЧЕВ Ю.П. Исследование биологической активности биопрепарата Никфан // Сб. науч. трудов. вып. «Нетрадиционные природные ресурсы, инновационные технологии и продукты». М.: РАЕН. 2019. №25. С. 205.
59. НУГМАНОВА Т.А. Биопрепараты – продукты микробиологического синтеза для производства экологически безопасных продуктов питания: технология, преимущества, перспективы. Экологические аспекты жизнедеятельности человека, животных и растений. Белгород: ИД «Белгород». 2017. Гл. 3. С. 45–76.
60. НУГМАНОВА Т.А. Эффективность использования биоудобрений и биофунгицидов в растениеводстве. Мониторинг и биологические методы контроля вредителей и патогенов древесных растений: от теории к практике / Мат-лы 2-й Всерос. конф. М. 22–26 апреля 2019. С. 126–128.
61. ПОГОРЕЛЬСКАЯ Л.В., КУДРЯВЦЕВ А.Е., КУЗНЕЦОВ В.Ф., ГРИГОРАШ А.И. Биорегуляторы формирования микробноиммунологической устойчивости // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2013. №5. С. 1–4.
62. ПОГОРЕЛЬСКАЯ Л.В. и др. Биологически активная добавка «Флоравит Э» в гастроэнтерологии // Методические рекомендации. МЗ РФ Рос. Мед. Акад. последипломного образования. М. 2005. С. 68.
63. ПЛАТОНОВА Ю.В., СУРИН Н.А. География грибов рода *Fusarium* // Фундаментальные исследования. 2004. № 4. С. 9.
64. СОКОЛОВА Г. Д., ВОЗНЕСЕНСКИЙ В.Н. Биосинтез 4, 15-диацетилниваленола *Fusarium sambucinum* var. *minus* // Прикладная биохимия и микробиология 2011. Т. 47. № 1. С. 46–49.
65. ЛЯМЗИН В.И., БУХАРИНА И.Л., ЗДОБЯХИНА О.В., ИСЛАМОВА Н.А. и др. Исследование эффективности совместного применения биопрепарата нефтеструктура и эндотрофных грибов на этапе биологического восстановления нефтезагрязненных земель // Астраханский вестник экол. образования. 2018. № 3 (45). С. 94–98.
66. СКУГОРЕВА С.Г., КАНТОР Г.Я., ДОМРАЧЕВА Л.И., ШЕШЕГОВА Т.К. Оценка сорбционных способностей различных видов микромицетов рода *fusarium* по отношению к ионам тяжелых металлов // Теоретическая и прикладная экология. 2019. № 4. С. 102–109.
67. СОКОЛОВА Г.Д. Биосинтез 4, 15-диацетилниваленола *Fusarium sambucinum* var. *minus* // Прикладная биохимия и микробиология. 2011. Т. 47. № 1. С. 46–49.
68. СОКОЛОВА Г.Д., ВОЗНЕСЕНСКИЙ В.Н. Патогенность *Fusarium graminearum* и *F. culmorum* и резистентность зерновых культур // Микология и фитопатология. 2005. Т. 39. № 5. С. 1–7.
69. СЕМИНА Ю.В., ЩЕРБАКОВА Л.А., ДЕВЯТКИНА Г.А. Антисепториозная активность фильтратов культуральной жидкости гриба *Fusarium sambucinum* и ее зависимость от состава питательных сред // Микология и фитопатология. 2011. Т. 45. № 6. С. 563–570.
70. СЕМИНА Ю.В., КРЭМЕР Р., ЩЕРБАКОВА Л.А. и др. Изучение возможности использования фильтра культуральной жидкости непатогенного изолята FS-94 гриба *Fusariumsambucinum* для защиты растений моркови от *Alternaria radicina* // Вестник защиты растений. 2012. № 2. С. 34–41.
71. СЕМИНА Ю.В. Защитные свойства внеклеточных метаболитов непатогенного изолята fs-94 (*fusarium sambucinum*) и их использование против возбудителя септориоза пшеницы (*stagonospora nodorum*) и других фитопатогенных грибов / Дисс. на соискание ст. к.б.н. М.2013. 129 с.
72. ФАРНИЕВ А.Т., НУГМАНОВА Т.А., САБАНОВА А.А. и др. Способ повышения азотфиксаци-

- ции вики озимой // Патент. Заявка № 2019126124. Приоритет с 16.08.2019.
73. ЦАВКЕЛОВА Е.А., КЛИМОВА С.Ю., ЧЕРДЫНЦЕВА Т.А., НЕТРУСОВ А.И. Образование фитогормонов грибами, ассоциированными с орхидными // Микология и фитопатология. 2003. Т. 37. № 5. С. 75–83.
 74. ЦАВКЕЛОВА Е.А., КЛИМОВА С.Ю., ЧЕРДЫНЦЕВА Т.А. Гормоны и гормоноподобные соединения микроорганизмов // Микология и фитопатология 2003. Т. 42. № 3. С. 261–268.
 75. ЦАВКЕЛОВА Е.А., КЛИМОВА С.Ю., ЧЕРДЫНЦЕВА Т.А., НЕТРУСОВ А.И. Гормоны и гормоноподобные соединения микроорганизмов // Микология и фитопатология. 2003. Т. 42. № 3. С. 261–268.
 76. ЯМСКОВА В.П., КРАСНОВ М.С., РЫБАКОВА Е.Ю. и др. Новая группа мембранотропных гомеостатических ткапеспецифических биорегуляторов: идентификация, физико-химические свойства и биологическое действие // Сб. науч. труд. Инс-та генетики и цитологии НАН Беларуси, гл. ред. Кильчевский В.А. Минск: ГПУ. Институт цитологии и генетики НАН Беларуси. 2013. Т. 14. С. 14–23.
 77. ЯМСКОВА В.П., КРАСНОВ М.С., МАЛЬЦЕВ Д.И., КУЛИКОВА О.Г., РЫБАКОВА Е.Ю., БОГДАНОВ В.В., ЯМСКОВ И.А. К вопросу о механизме действия сверхматых доз // Науч. труды VI Межд. конгресса «Слабые и сверхслабые поля и излучения в биологии и медицине». СПб. 2012. С. 80.
 78. ЯМСКОВА В.П., КРАСНОВ М.С., ЯМСКОВ И.А. Новые экспериментальные и теоретические аспекты в биорегуляции. Механизм действия мембранотропных гомеостатических тканеспецифических биорегуляторов // Saarbrücken: Lambert Academic Publishing. 2012. P. 127.
 79. ЯМСКОВ И.А., МАРГАСЮК Д.В., КУЛИКОВА О.Г., БЕРЕЗИН Б.Б., БИТКО С.А., ЯМСКОВА В.П. Растительные регуляторные белки, активные в сверхмалых дозах // Труды VII ежег. Межд. молод. конф. ИБХФ РАН-ВУЗы «Биохимическая физика». М. 12–14 ноября. 2007. С. 289–293.
 80. ALABOUVETTE C., OLIVAIN C., L-HARIDON F., AIMÉ S., STEINBERG C. Using strains of *Fusarium oxysporum* to control *Fusarium* wilts: dream or reality? // Novel Biotechnologies for Biocontrol Agent Enhancement and Management. Eds. M. Vurro, J. Gressel. NATO Security through Science Series. Springer, Dordrecht. 2007. P. 157–177. doi: 10.1007/978-1-4020-5799-1.
 81. AFSAN-HEJRI L., JINAP S., HAJEV P., RADU S., SHAKIBAZADEH SH. A Review on Mycotoxins in Food and Feed: Malaysia Case Study // Comprehensive Review sin Food Science and Food Safety. 2013. V. 12. P. 629.
 82. DO NASCIMENTO A.M., RAPHAEL C., TURRATTI I.C.C., CAVALCANTI B.C., COSTA-LOTUFO L.V., PESSOA C., DE MORAES M.O., MANFRIM V., TOLEDO J.S., CRUZ A.K., PUPO M.T. Bioactive extracts and chemical constituents of two endophytic strains of *Fusarium oxysporum* // Revista Brasileira de Farmacognosia Brazilian Journal of Pharmacognosy. 2012. V. 22. N 6. P. 1276–1281. doi: 10.1590/S0102-695X2012005000106.
 83. ANTONISSEN G., MARTEL A., PASMANS F., DUCAFELLE R., VERBRUGGHE E. ET AL. The impact of *Fusarium* mycotoxins on human and animal host susceptibility to infectious diseases // Toxins. 2014. V. 6. P. 430–452. doi:10.3390/toxins6020430.
 84. AKINSANMI O.A., MITTER V., SIMPFENDORFER S., BACKHOUSE D., CHAKRABORT Y.S. Identity and pathogenicity of *Fusarium* spp. isolated from wheat fields in Queensland and northern New South Wales // Austral. J. Agr. 2004. Vol. 55. P. 97–107.
 85. BRAGINTSEVA L.M., USTYNYUK T.K., ZELENNEVA R.N., KOVALENKO V.A., LEBEDEVA N.R. Method of obtaining biologically active substances // Patent RU2054484C1. Application: 5055932/13.23.07.1992. Date of publication: 20.02.1996.
 86. HOANG A.T., PHAM V.V., NGUYEN D.N. A report of oil spill recovery technologies // International Journal of Applied Engineering Research. 2018. V. 13. N 7. P. 4915–4928.
 87. NUGMANOVA T.A., KALACHNIKOVA A.N., KABARGINA M.V., ULAK D.D. Examination of Biomaterial Samples Obtained from Coffee and Tangerine Plants at Nepal's Plantations Affected by Phytopathogens and Determination of The Efficiency of Their Suppression by The Biofungicide // Nepalese Journal of Agricultural Sciences. July 2023, Vol. 25.
 88. ОКНАРКИНА В.Ю., КХАНЗХИН А.А. Ecological and epidemiological significance of micromycetes of the genus *Fusarium* // Theoretical and Applied Ecology. 2012. N 2. P. 5–14. doi: 10.25750/1995-4301-2012-2-005-014.
 89. SKUGOREVA S.G., KANTOR G.YA., DOMRACHEVA L.I., KUTYAVINA T.I. Comparative analysis of the effectiveness of the use of sorbents of different nature with respect to copper(II) ions // Theoretical and Applied Ecology. 2018. N 3. P. 12–18. doi: 10.25750/1995-4301-2018-3-012-018.

REFERENCES

1. Dietary supplement “Floravit E” in gastroenterology. Guidelines for doctors. Moscow: Izdat. Russiyskaya Medicinskaya Akademiya postdiplomnogo obrazovaniya. 2002. (In Russian).
2. BUKHARINA I.L., ISLAMOVA N.A., ZHAVAD A.F., ABDULLAH M.R. ET AL. The influence of *Cylindrocarpon magnusianum* inoculum on the formation of adaptive reactions of plants to stress factors. *Agrarnaiya Rossia*. 2019;12:26–32. (In Russian).
3. BOGDANOV V.V., MALTSEV D.I., YAMSKOVA V.P., YAMSKOV I.L. Development of drugs based on membrane-tropic endogenous bioregulators. Proc. scientific

- Proceedings Conf. "New chemical and pharmaceutical technologies." Ed. Avramenko G.V., Kovalenko A.E. Moscow. 2012;184:233–239. (In Russian).
4. **BEKUZAROVA S.A., NUGMANOVA T.A., DATIEVA I.A.** Reduction of soil radiation by phytoindicators Ecology of environmental management. Materials of Int. scientific-practical conf. Magas. 2020:21–23. (In Russian).
 5. **BUKHARINA I.L., ISLAMOVA N.A., ZHAVAD A.F., ABDULLAH M.R. ET AL.** Features of the formation of metal resistance during tomato inoculation with the micromycete *Cylindrocarpon magnusianum*. *AgroEcoInfo*. 2019;3:124. (In Russian).
 6. **BOGDANOV V.V., BEREZIN B.B., ILYINA A.P. ET AL.** Biologically active peptides of Kamchatka crab. *Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya*. Pushkino.. 2015;51;(4):1–7. (In Russian).
 7. **BOGDANOV V.V., MALTSEV D.I., KULIKOVA O.G., YAMSKOVA V.P., YAMSKOV I.A.** Membranotropic bioregulator isolated from crab hepatopancras: quantitative assessment of hepatoprotective activity. Collection of articles. abstract 20th Int. Putin School-Conf. "Biology of the XXI century". Pushino. 2016. (In Russian).
 8. **BUKHARINA I.L., ISLAMOVA N.A.** Method of preparation and application of a fungal biological product to increase plant resistance. Patent for invention 2722206 C1, 05.28.2020. (In Russian).
 9. **BELOPUKHOV S.L., DMITREVSKAYA I.I., PROKHOROV I.S., GRIGORASH A.I.** Effect of the biological product Floravit on the growth, development and yield of fiber flax. *Agrohim vestnik*. 2014;6:28–30. (In Russian).
 10. **BURKIN E.A., PIRYAZEVA L.S., MALINOVSKAYA G.P. ET AL.** Metabolic profile of fungi of the genus *Fusarium* Lk.: Potential for the biosynthesis of T-2 toxin and diacetoxycirpenol. *Uspehi meditsinskoj mikologii*. 2006;7:95–96. (In Russian).
 11. **BOGDANOV V.V., FATKULINA E.F., BEREZIN B.B. ET AL.** Peptide-containing fraction from the culture medium of *Fusarium sambucinum*: composition and biological effect. *Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya*. 2014;50;(2):177–183. (In Russian).
 12. **BLAGOVESHCHENSKAYA E.YU.** Diversity of systemic endophytes. Materials of the VII All-Russian. Mikol. conference schools with international participation. Sat. reports and theses. 2015:10–18. (In Russian).
 13. **BUKHARINA I.L., ISLAMOVA N.A., ZHAVAD A.F., ABDULLAH M.R. ET AL.** Features of the formation of metal resistance during tomato inoculation with the micromycete *Cylindrocarpon magnusianum*. *Estesstvennie I tehnikeskie nauki*. 2019;10;(136):105–112. (In Russian).
 14. **BUKHARINA I.L., ISLAMOVA N.A., LEBEDEVA M.A.** Effect of inoculation of the root system with the endophyte *Cylindrocarpon magnusianum* on plant performance under the influence of heavy metal salts. *Rossiiskaya selskohoziastvennaya nauka*. 2020;6:24–29. (In Russian).
 15. **MOROZOVA G.R.** A drug that affects tissue metabolism and the use of a strain of the fungus *fusarium sambucinum* fuckel var *ossiculum* (berk.et curf) bilai for its production. Patent RU 2040932C1. (In Russian).
 16. **BARANOV O.YU., YARMOLOVICH V.A., PANTELEEV S.V.** Molecular genetic diagnosis of fungal diseases in forest nurseries. *Lesnoe i obonnicheskoe hoziastvo*. 2012;6:9. (In Russian).
 17. **BOGDANOV V.V., BEREZIN B.B., ILYINA A.P. ET AL.** Biologically active peptides of Kamchatka crab. *Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya*. 2015;51;4:1–7. (In Russian).
 18. **BOGDANOV V.V., FATKULNNA E.F., BEREZIN B.B., YAMSKOVA V.P., YAMSKOV I.A.** Bioregulators of a new group isolated from the cultivation medium of the fungus *Fusarium Sambucinum*. Proc. scientific Proceedings IV Int. scientific-practical conf. young scientists in solving current scientific problems. Vladikavkaz. 2013;(2):3–5. (In Russian).
 19. **BUGA S.F., ARTEMOVA O.V., RADYNA A.A.** Species composition and harmfulness of fungi of the genus *Fusarium* causing fusarium head blight of winter wheat and spring barley in Belarus. *Micologiya i fitopatologiya*. 2005;39;(5):73–79. (In Russian).
 20. **BURKIN A.A., SOBOLEVA N.A., KONONENKO G.P.** Toxin-forming ability of *Fusarium poae* strains from cereal grains of the East Siberian and Far Eastern regions. *Mikrobiologiya i fitopatologiya*. 2008;(42);4:354–358. (In Russian).
 21. **VASILENKO A.V.** Identification of the species composition of fusarium head blight pathogens of barley in the forest-steppe of the Krasnoyarsk region. *Vestnik KrasGAU*. 2007;2:126–127. (In Russian).
 22. **GORSHINA E.S., NEMANOVA E.O., BIRYUKOV V.V.** *Fusarium sambucinum* strain – producer of fungal protein biomass. Patent OD 61 10-6/503, priority since 2012.09.10. (In Russian).
 23. **GAGKAEVA T.YU., GAVRILOV O.P.** *Fusarium* of barley ears and grains. Proceedings on applied botany, genetics and selection. 2009:39–44. (In Russian).
 24. **GRISHINA E.A., LITVINSKY V.A., NOSIKOV V.V., BELOPUKHOV S.L., DMITRIEVSKAYA I.I.** Determination of the content of trace elements and heavy metals in plants, assessment of the safety of flax products using atomic emission spectrometry with inductively coupled plasma. *Zemledeliye*. 2018;8:19–22. (In Russian).
 25. **GAGKAEVA T.YU., GAVRILOVA O.P., STAKHEEV A.A.** The first discovery of the fungus *Fusarium torulosum* in Russia. *Mycrobiologiya i fitopatologiya*. 2012;46;(1):86–91. (In Russian).
 26. **GAGKAEVA T.YU.** Current state of taxonomy of fungi of the genus *Fusarium* section *Sporotrichiella*. *Mycrobiologiya i fitopatologiya*. 2008;42;(3):201–211. (In Russian).
 27. **DOMRACHEVA A.I., FOKINA S.G.** Soil fungi of the genus *Fusarium* and their metabolites: danger to biota,

- possibility of use in biotechnology. *Teoreticheskaya i prikladnaya Ekologiya*. 2021; 1. doi: 10.25750/1995-4301-2021-1-006-015. (In Russian).
28. **DMITREVSKAYA I.I.** Effect of biostimulants on the yield and quality of fiber flax when grown on soddy-podzolic soils. Diss. to apply for Art. candidate of agricultural sciences 2010;164. (In Russian).
 29. **DOROFEEV D.A.** Study of the antipathogenic activity of the fungus *Fusarium sambucinum* AF-967. Diss. to apply for Art. Ph.D. 2001:107. (In Russian).
 30. **DOMRACHEVA L.I., FOKINA A.I., SKUGOREVA S.G., ASHIKHMINA T.YA.** Soil fungi of the genus *Fusarium* and their metabolites: danger to biota, possibility of use in biotechnology (review). *Teoreticheskie problem vologii*. 2021;1:5–15. doi: 10.25750/1995-4301-2021-1-006-015. (In Russian).
 31. **DOMRACHEVA L.I., FOKINA A.I., SKUGOREVA S.G., ASHIKHMINA T.YA.** Soil fungi of the genus *Fusarium* and their metabolites: danger to biota, possibility of use in biotechnology. *Teor. i prikladnaya ekologiya*. 2021;12021; 1:7–14. doi: 10.25750/1995-4301-2021-1-006-015. (In Russian).
 32. **DOMRACHEVA L.I., FOKINA A.I.** Soil fungi of the genus *Fusarium* and their metabolites: danger to biota, possibility of use in biotechnology. *Teor. i prikladnaya ekologiya*. 2021;1:5–15. (In Russian).
 33. **DARMOV I.V., GORSHUNOVA E.I., TARASOVA T.S.** Study of natural isolates of micromycetes *Fusarium* spp. – producers of ligninolytic enzymes. *Uchenyye zapiski Kazanskogo universiteta. Seriya Yestestvennyye nauki*. 2017;159:72–84. (In Russian).
 34. **DMITREVSKAYA I.I., ZHARKIKH O.A.** On the issue of using new bioregulators on industrial hemp. Sat. Art. All-Russian Scientific conf. with international participation "Crop production and grassland management". Moscow: RGAU-MSKHA im. K.A. Timiryazeva, 2020:124. DOI 10.26897/978-5-9675-1762-4-2020-124. (In Russian).
 35. **ZHURAVLEVA A.S., PISAREVSKAYA V.A., BEZBUDZADA N.B. ET AL.** Assessment of amylolytic and cellulolytic activities of *Fusarium oxysporum* during surface cultivation. *Uspehi himii i himicheskoy tehnologii*. 2021;35;12:57–59. (In Russian).
 36. **ILYINA A.N., KULIKOVA O.G., MALTSEV D.I. ET AL.** Identification of new peptides from the intercellular space using MALDI-TOF mass spectrometry. *Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya*. 2011;47;2:135–140. (In Russian).
 37. **ISLAMOVA N.A., BUKHARINA I.L., KAMASHEVA A.A., LATYPOVA R.G., LEBEDEVA M.A., PASHKOVA A.S.** Study of the resistance limits of microscopic fungi and the formation of a collection of promising isolates. Modern problems of science and education. 2015;3. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view-19965>. (In Russian).
 38. **KONONENKO G.P., BURKIN A.A., SOBOLEVA N.A.** Toxin formation potential of the main pathogens of ear fusarium. *Uspehi meditsinskoy mikologii*. Moscow: Nationalnaya akademiya mikologii. 2004;3:266–269. (In Russian).
 39. **KULIKOVA O.G., YAMSKOVA V.P., MARGASYUK D.V., BEREZIN V.B., BITKO S.A., YAMSKOV I.A.** Nano-sized bioregulators infused from lemon, garlic and onion. Materials II Int. scientific-practical conf. Kazan. September 15–16. 2008:64–65. (In Russian).
 40. **KULIKOVA O.G., YAMSKOVA V.P., MARGASYUK D.V., BEREZIN V.B., BITKO S.A., ILYINA A.P., YAMSKOV I.A.** Study of a new group of bioregulators isolated from plants. Proceedings of the 1st int. scientific conf. students, graduate students and young scientists. Donetsk. 2008:274–275. (In Russian).
 41. **KULIKOVA O.T., YAMSKOVA V.P., ILYINA A.P., MARGASYUK D.V., YAMSKOV I.A.** Study of the properties of a bioregulator isolated from onion Sera L. Coll. scientific works Factors of experimental evolution of organisms. K.: Logos. 2010;9:293–302. (In Russian).
 42. **KRASNOV M.S., YAMSKOVA V.P., RYBAKOVA E.YU., KULIKOVA O.G., MARGASYUK D.V., YAMSKOV N.A.** Bioregulators active in ultra-low doses isolated from plantain and aloe have a protective effect on skin in vitro and in vivo systems. Sat. scientific work. Factors in the experimental evolution of organisms. TO. Logos. 2010;9:285–289. (In Russian).
 43. **KULIKOVA O.G., YAMSKOVA V.P., ILYINA A.P., MOLYAVKA A.A., YAMSKOV I.A.** Study of the influence of ultra-low doses of new plant bioregulators on the development of plant seeds. Proceedings of the X Annual. intl. young conf. Biochemical physics IBCP RAS-Universities. Moscow. November 8–10. 2010:55–57. (In Russian).
 44. **KULIKOVA O.G., YAMSKOVA V.P., ILYINA A.P. ET AL.** Identification of a new bioregulator in onions that acts in ultra-low doses. *Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya*. 2011;47;(4):1–5. (In Russian).
 45. **KRASNOV M.S., BOGDANOV V.V., KULIKOVA O.G. ET AL.** Study of the wound-healing effect of bioregulators of a new group isolated from the tissues of the mollusk (*Margaritifera margaritifera*) and a number of plants. *Fundam. Issledovaniya*. 2014;5:63–70. (In Russian).
 46. **KRASNOV M.S., YAMSKOVA V.P., KULIKOVA O.G. ET AL.** Study of a new group of bioregulators isolated from plantain. *Biokhimiya i mikrobiologiya*. 2011;47;(2):146–153. (In Russian).
 47. **LEVITIN M.M.** Phytopathogenic fungi and human diseases. *Zashchita i karantin rasteniy*. 2009;9:24–25. (In Russian).
 48. **LITOVKA YU.A.** Ecological and biological features and biocontrol of fungi of the genus *Fusarium*, common in terrestrial ecosystems of central Siberia. Diss. to apply for Art. Doctor of Biological Sciences: Krasnoyarsk, 2018:497. (In Russian).

49. LEVITIN M.M. Phytopathogenic fungi and human diseases. *Zachita i karantin rasteniy*. 2009;9:24–25. (In Russian).
50. МИХАЙЛОВА О.М., ТЕПЛЯКОВА Т.В., ДУМЧЕНКО Н.Б. A strain of the microscopic fungus fusarium equiseti containing biologically active substances exhibiting antitumor and antiviral activity. Patent RU 2664252. (In Russian).
51. MARGASYUK D.V., YAMSKOVA V.P., KULIKOVA O.G., BITKO S.A., BEREZIN B.B., ILYINA A.P., KRASNOV M.S., YAMSKOV I.A. Study of a new pear of plant bioregulators active in ultra-low doses. Proceedings of the VI International. young conf. IBCP RAS-Universities “Biochemical Physics”. Moscow. November 11–13. 2008:140–143. (In Russian).
52. MOROZOVA G.R. A drug that affects tissue metabolism and the use of a strain of the fungus fusarium sambucinum fuckel var ossiculum (berk.et curf) bilai for its production // Patent RU 2040932C1. (In Russian).
53. www.makofarm-life.ru. (In Russian).
54. MARGASYUK D.V., YAMSKOVA V.P., KULIKOVA O.G., BITKO S.A., BEREZIN B.B., KRASNOV M.S., YAMSKOV I.A. Bioregulators biologically active in super-doses, isolated from plants. Materials IV Int. Symposium “Mechanisms of action of ultra-low doses”. Moscow. 2008:69–70. (In Russian).
55. NUGMANOVA T.A. The importance and effectiveness of microbiological preparations for the production of organic food. Kolomna. 2022:267. (In Russian).
56. NUGMANOVA T.A., KABARGINA M.V., KABARGIN L.A., MUKHAMEDZHANOVA T.G. Development of complex biological products with biofungicidal and immunomodulator properties and study of their effectiveness for plant growth and development. Problems of sustainable development of the region. Sat. abstract report All-Russian scientific conf. dedicated to the 100th anniversary of the Republic of Buryatia 06/29/2023:52–53. (In Russian).
57. NUGMANOVA T.A., KABARGINA M.V., KABARGIN L.A. Efficiency of mushroom biotechnological products for the production of organic food products. Advances in medical mycology and microbiology. Jubilee materials. conf. in medicine mycology and microbiology. Moscow. May 17–18, 2023;25: 295–298. EDN: NCJSU, eLibrary ID:54030645. (In Russian).
58. NUGMANOVA T.A., NIKONOVA L.A., FOMICHEV YU.P. Study of the biological activity of the biological product Nikfan. Proc. scientific works issue “Unconventional natural resources, innovative technologies and products.” Moscow: RANS. 2019;25:205. (In Russian).
59. NUGMANOVA T.A. Biological products – products of microbiological synthesis for the production of environmentally friendly food products: technology, advantages, prospects. Ecological aspects of human, animal and plant life. Belgorod: ID «Belgorod». 2017;3:45–76. (In Russian).
60. NUGMANOVA T.A. Efficiency of using biofertilizers and biofungicides in crop production. Monitoring and biological methods for controlling pests and pathogens of woody plants: from theory to practice. Materials 2nd All-Russian. conf. Moscow. April 22–26, 2019:126–128. (In Russian).
61. POGORELSKAYA L.V., KUDRYAVTSEV A.E. KUZNETSO V.F., GRIGORASH A.I. Bioregulators of microbial immunological resistance. *Epidemiologiya i infetsionnie bolezni. Aktualnie voprosi*. 2013;5:1–4. (In Russian).
62. POGORELSKAYA L.V. ET AL. Dietary supplement “Floravit E” in gastroenterology. *Metodicheskie rekomendatsii MZ RF. Medis. Academiya postdiplomnogo obrazovaniy*. Moscow. 2005:68. (In Russian).
63. PLATONOVA YU.V., SURIN N.A. Geography of fungi of the genus Fusarium. *Fundamentalnii issledovaniya*. 2004;4:9. (In Russian).
64. SOKOLOVA G.D., VOZNESENSKY V.N. Biosynthesis of 4, 15-diacetylnivalenol by Fusarium sambucinum var. minus. *Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya*. 2011;47;1:46–49. (In Russian).
65. LYAMZIN V.I., BUKHARINA I.L., ZDOBYAKHINA O.V., ISLAMOVA N.A. ET AL. Study of the effectiveness of the combined use of a biological product of an oil destructor and endotrophic fungi at the stage of biological restoration of oil-contaminated lands. *Astrabanskiy vestnik ekologich. obrazovaniya*. 2018;3;(45):94–98. (In Russian).
66. SKUGOREVA S.G., KANTOR G.YA., DOMRACHEVA L.I., SHESHEGOVA T.K. Assessment of the sorption abilities of various species of micromycetes of the genus fusarium in relation to heavy metal ions. *Teoreticheskaya i prikladnaya ekologiya*. 2019;4:102–109. (In Russian).
67. SOKOLOVA G.D. Biosynthesis of 4, 15-diacetylnivalenol by Fusarium sambucinum var. minus. *Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya*. 2011;47;(1):46–49. (In Russian).
68. SOKOLOVA G.D., VOZNESENSKY V.N. Pathogenicity of Fusarium graminearum and F. culmorum and resistance of grain crops. *Mikrobiologiya i fitopatologiya*. 2005;39;(5):1–7. (In Russian).
69. SEMINA YU.V., SHCHERBAKOVA L.A., DEVYATKINA G.A. Antiseptoria activity of filtrates of the cultural liquid of the fungus Fusarium sambucinum and its dependence on the composition of nutrient media. *Micologiya i fitopatologiya*. 2011;45;(6):563–570. (In Russian).
70. SEMINA YU.V., KRAMER R., SHCHERBAKOVA L.A. ET AL. Study of the possibility of using the filtrate of the culture liquid of the non-pathogenic isolate FS-94 of the fungus Fusarium sambucinum to protect carrot plants from Alternaria radicina. *Vestnik zachiti rasteniy*. 2012;2:34–41. (In Russian).
71. SEMINA YU.V. Protective properties of extracellular metabolites of the non-pathogenic isolate fs-94 (fusarium sambucinum) and their use against the causative agent

- of wheat septoria (*stagonospora nodorum*) and other phytopathogenic fungi. Diss. to apply for Art. Ph.D. Moscow. 2013:129. (In Russian).
72. FARNIEV A.T., NUGMANOVA T.A., SABANOVA A.A. ET AL. Method for increasing nitrogen fixation of winter vetch. Patent. Application N 2019126124. Priority from 08/16/2019. (In Russian).
 73. TSAVKELOVA E.A., KLIMOVA S.YU., CHERDYNTSEVA T.A., NETRUSOV A.I. Formation of phytohormones by fungi associated with orchids. *Mycologiya i fitopatologiya*. 2003;37;(5):75–83. (In Russian).
 74. TSAVKELOVA E.A. KLIMOVA S.YU., CHERDYNTSEVA T.A. Hormones and hormone-like compounds of microorganisms. *Mycologiya i fitopatologiya*. 2003;42;(3):261–268. (In Russian).
 75. TSAVKELOVA E.A., KLIMOVA S.YU., CHERDYNTSEVA T.A., NETRUSOV A.I. Hormones and hormone-like compounds of microorganisms. *Mycologiya i fitopatologiya*. 2003;42;(3):261–268. (In Russian).
 76. YAMSKOVA V.P., KRASNOV M.S., RYBAKOVA E.YU. ET AL. A new group of membranotropic homeostatic tissue-specific bioregulators: identification, physicochemical properties and biological action. Sat. scientific work. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Ch. ed. Kilchsvsky V.A. Minsk: GPU. Institute of Cytology and Genetics of the National Academy of Sciences of Belarus. 2013;14:14–23. (In Russian).
 77. YAMSKOVA V.P., KRASNOV M.S., MALTSEV D.I., KULIKOVA O.G., RYBAKOVA E.YU. ET AL. On the issue of the mechanism of action of super-doses. Scientific Proceedings of VI Int. Congress "Weak and super-weak zeros and radiation in biology and medicine." Saint Petersburg. 2012:80. (In Russian).
 78. YAMSKOVA V.P., KRASNOV M.S., YAMSKOV I.A. New experimental and theoretical aspects in bioregulation. Mechanism of action of membranotropic homeostatic tissue-specific bioregulators. Saarbrücken: Lambert Academic Publishing, 2012:127. (In Russian).
 79. YAMSKOV I.A., MARGASYUK D.V., KULIKOVA O.G., BEREZIN B.B., BITKO S.A., YAMSKOVA V.P. Plant regulatory proteins active in ultra-low doses. Proceedings VII every year Int. young conf. IBCP RAS-Universities "Biochemical Physics". Moscow. November 12–14. 2007:289–293.
 80. ALABOUVETTE C., OLIVAIN C., L-HARIDON F., AIMÉ S., STEINBERG C. Using strains of *Fusarium oxysporum* to control *Fusarium* wilts: dream or reality? *Novel Biotechnologies for Biocontrol Agent Enhancement and Management*. Eds. M. Vurro, J. Gressel. NATO Security through Science Series. Springer, Dordrecht. 2007:157–177. doi: 10.1007/978-1-4020-5799-1.
 81. AFSAH-HEJRI L., JINAP S., HAJEB P., RADU S., SHAKIBAZADEH SH. A Review on Mycotoxins in Food and Feed: Malaysia Case Study. *Comprehensive Review sin Food Science and Food Safety*. 2013;(12):629.
 82. DO NASCIMENTO A.M., RAPHAEL C., TURATTI I.C.C., CAVALCANTI B.C., COSTA-LOTUFO L.V., PESSOA C., DE MORAES M.O., MANFRIM V., TOLEDO J.S., CRUZ A.K., PUPO M.T. Bioactive extracts and chemical constituents of two endophytic strains of *Fusarium oxysporum*. *Revista Brasileira de Farmacognosia Brazilian Journal of Pharmacognosy*. 2012;(22);6:1276–1281. doi: 10.1590/S0102-695X2012005000106.
 83. ANTONISSEN G., MARTEL A., PASMANS F., DUCAFELLE R., VERBRUGGHE E., VANDENBROUCKE V., LI S., HAESBROUCK F., IMMERSSEEL F.V., CROUBELS S. The impact of *Fusarium* mycotoxins on human and animal host susceptibility to infectious diseases. *Toxins*. 2014;(6):430–452. doi:10.3390/toxins6020430.
 84. AKINSANMI O.A., MITTER V., SIMPFENDORFER S., BACKHOUSE D., CHAKRABORT Y.S. Identity and pathogenicity of *Fusarium* spp. isolated from wheat fields in Queensland and northern *New South Wales*. *Austral. J. Agr.* 2004;(55):97–107.
 85. BRAGINESEVA L.M., USTYNYUK T.K., ZELENKOVA R.N., KOVALENKO V.A., LEBEDEVA R.N. Method of obtaining biologically active substances. Patent RU 2054484 CL, Application: 5055932/13 23.07.1992.
 86. HOANG A.T., PHAM V.V., NGUYEN D.N. A report of oil spill recovery technologie. *International Journal of Applied Engineering Research*. 2018;(13);7:4915–4928.
 87. NUGMANOVA T.A., KALACHNIKOVA A.N., KABARGINA M.V., ULAK D.D. Examination of Biomaterial Samples Obtained from Coffee and Tangerine Plants at Nepal's Plantations Affected by Phytopathogens and Determination of The Efficiency of Their Suppression by The Biofungicide. *Nepalese Journal of Agricultural Sciences*. July 2023;25. eISSN 2091-0428; pISSN2091-042X; eajindex ID-627.
 88. ОКНАПКИНА V.YU., KHANZHIN A.A. Ecological and epidemiological significance of micromycetes of the genus *Fusarium*. *Theoretical and Applied Ecology*. 2012;2:5–14. (In Russian). doi: 10.25750/1995-4301-2012-2-005-014.
 89. SKUGOREVA S.G., KANTOR G.YA., DOMRACHEVA L.I., SHESHEGOVA T.K. Assessment of the sorption abilities of various types of micromycetes of the genus *Fusarium* in relation to heavy metal ions. *Theoretical and Applied Ecology*. 2019;(4):102–109.
-
- Нугманова Татьяна Алексеевна**, д.т.н., профессор биотехнологии, директор биотехнологической компании ООО «БИОИН-НОВО»
☎ тел.: +7(903) 185-06-30, e-mail: bioin@yandex.ru
Кабаргина Мария Владимировна, аспирант кафедры Технологии бродильных производств и виноделия ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ», технолог-микробиолог биотехнологической компании ООО «БИОИН-НОВО»
☎ 125475, г. Москва, ул. Дыбенко, 2-1 Biotechnology company BIOIN-NOVO LLC
125475, Russia, Moscow, 2-1, Dybenko str.
тел.: +7 (905) 552-86-15, e-mail: bioin@list.ru