

## Почвенные грибы рода *Fusarium* и их метаболиты: опасность для биоты, возможность использования в биотехнологии (обзор)

© 2021. Л. И. Домрачева<sup>1,2</sup>, д. б. н., профессор, в. н. с.,  
 А. И. Фокина<sup>3</sup>, к. б. н., доцент, С. Г. Скугорева<sup>1</sup>, к. б. н., н. с.,  
 Т. Я. Ашихмина<sup>1,3</sup>, д. т. н., профессор, г. н. с., зав. лабораторией,  
<sup>1</sup>Институт биологии Коми научного центра Уральского отделения РАН,  
 167982, Россия, г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, д. 28,  
<sup>2</sup>Вятская государственная сельскохозяйственная академия,  
 610017, Россия, г. Киров, Октябрьский проспект, д. 133,  
<sup>3</sup>Вятский государственный университет,  
 610000, Россия, г. Киров, ул. Московская, д. 36,  
 e-mail: dli-alga@mail.ru

В литературном обзоре обобщены экспериментальные данные о роли грибов рода *Fusarium* и их токсинов в развитии патологических процессов в организме человека, животных и растений. Наибольшую опасность представляют фузариотоксины (ФТ) (Т-2 токсин, НТ-2 токсин, дезоксиниваленол, ниваленол, диацетоксисцирпенол, монилиформин), которые, попадая в продукты питания и корма, оказывают угнетающее действие на живые организмы. Различные ФТ могут оказывать разное действие, при этом летальные дозы ЛД<sub>50</sub> для мышей и птиц составляют от 3,8 до 140 мг/кг живой массы.

Приводятся сведения о том, каким образом ФТ способствуют развитию заболеваний различных систем органов, становятся провокаторами канцерогенеза, индуцируют повышенную активность патогенных вирусов, бактерий, грибов и простейших, вызывают изменения метаболизма и химического состава культурных растений. Часто ФТ могут действовать одновременно на несколько мишеней в организме и по-разному, в зависимости от токсичности самого соединения, а также дозы, времени воздействия, наличия других микотоксинов и т. д. Большинство заболеваний возникает в результате изменения систем репарации и активации молекул, ответственных за воспаление и апоптоз, индуцированных активными формами кислорода, образующимися после интоксикации клеток. В целом ФТ вызывают в организме ряд вредных эффектов, таких как окислительный стресс, повреждение ДНК, блокаду клеточного цикла, ингибирование синтеза белка, некроз. В определённых случаях ФТ вступают в прямую реакцию с ферментативными белками или коферментами.

В то же время исследования последних лет показывают перспективы использования данной группы почвенных микромицетов и их метаболитов, например, в подавлении развития раковых клеток, антагонистической активности по отношению к ряду вирусов, патогенных бактерий, грибов и простейших, как сорбентов и деструкторов поллютантов, стимуляторов роста. Создание биопрепаратов на основе грибов рода *Fusarium* и их метаболитов позволит решать такие задачи, как борьба с сорняками, фито- и зоопатогенами, использовать биологически активные вещества микромицетов для повышения иммунитета человека и животных.

**Ключевые слова:** *Fusarium*, фузариотоксины, токсикозы, сорбция, антагонизм, биологически активные вещества.

## Two sides of soil fungi of the genus *Fusarium* and their metabolites: danger to biota and the possibility of use in biotechnology (review)

© 2021. L. I. Domracheva<sup>1,2</sup> ORCID: 0000-0002-7104-3337  
 A. I. Fokina<sup>3</sup> ORCID: 0000-0001-8265-8882, S. G. Skugoreva<sup>1</sup> ORCID: 0000-0003-2371-4949  
 T. Ya. Ashikhmina<sup>1,3</sup> ORCID: 0000-0003-4919-0047

<sup>1</sup>Institute of Biology of Komi Scientific Centre of the Ural Branch of RAS,  
 28, Kommunisticheskaya St., Syktyvkar, Russia, 167982,

<sup>2</sup>Vyatka State Agricultural Academy,  
 133, Oktyabrskiy Prospekt, Kirov, Russia, 610017,

<sup>3</sup>Vyatka State University,  
 36, Moskovskaya St., Kirov, Russia, 610000,  
 e-mail: dli-alga@mail.ru

The literature review summarizes experimental data on the role of fungi of the genus *Fusarium* and their toxins in the development of pathological processes in humans, animals and plants. The greatest danger is posed by fusariotoxins (FT) (T-2 toxin, NT-2 toxin, deoxynivalenol, nivalenol, diacetoxyscirpenol, moniliformin), which, getting into food and feed, have a depressing effect on living organisms. Different FT can have different effects, with the LD<sub>50</sub> lethal doses for mice and birds ranging from 3.8 to 140 mg/kg of live weight.

Information is given on how FT promotes the development of diseases of various organ systems, become provocateurs of carcinogenesis, induce increased activity of pathogenic viruses, bacteria, fungi and protozoa, and cause changes in the metabolism and chemical composition of cultivated plants. FT can often act simultaneously on several targets in the body and in different ways, depending on the toxicity of the compound itself, as well as the dose, exposure time, the presence of other mycotoxins, etc. Most diseases arise as a result of changes in the repair systems and activation of the molecules responsible for inflammation and apoptosis induced by reactive oxygen species formed after cell intoxication. In general, FT causes a number of harmful effects in the body, such as oxidative stress, DNA damage, blockade of the cell cycle, inhibition of protein synthesis, and necrosis. In certain cases, FT enters into a direct reaction with enzymatic proteins or coenzymes.

At the same time, recent studies show the prospects for the use of this group of soil micromycetes and their metabolites, for example, in suppressing the development of cancer cells, antagonistic activity against a number of viruses, pathogenic bacteria, fungi and protozoa, as sorbents and destructors of pollutants, growth stimulants. The creation of biological products based on fungi of the genus *Fusarium* and their metabolites will allow solving problems such as combating weeds, phyto- and zoopathogens, using biologically active substances of micromycetes to increase the immunity of humans and animals.

**Keywords:** *Fusarium*, fusariotoxins, toxicosis, sorption, antagonism, biologically active substances.

Почвенные микромицеты р. *Fusarium* обладают чрезвычайно высокой агрессивностью по отношению к растениям, что приводит к распространению эпифитотий сельскохозяйственных и лесных культур [1], а образуемые ими фузариотоксины (ФТ) становятся причиной возникающих острых и хронических интоксикаций людей и животных [2, 3]. Поэтому происходит постоянный поиск способов ограничения их размножения, в частности, подбором про- и эукариотных микроорганизмов или их смеси с выраженной антифузариозной активностью [4–7].

С другой стороны, известны примеры использования фузариев и продуктов их метаболизма для ограничения размножения нежелательных организмов и в других прикладных аспектах [1].

Цель работы – анализ нежелательных последствий воздействия фузариотоксинов на живые организмы и рассмотрение возможных путей использования этой группы организмов в биотехнологическом направлении.

### Химическая природа и механизм действия фузариотоксинов на живые организмы

В целом классификация и номенклатура микотоксинов (МТ) отсутствует: в одних случаях в основу группового деления МТ положена их химическая структура, в других – характер токсического действия, в-третьих – видовая принадлежность грибов-продуцентов [8].

Однако в литературе отчётливо прослеживается приоритетность в исследовании свойств некоторых МТ, зависящая от их

распространённости и характера токсического действия [9, 10]. Среди микромицетов-токсикообразователей особое место занимают грибы р. *Fusarium*. Они способны продуцировать свыше 150 ФТ [3, 11, 12], из которых основными считают дезоксиниваленол (ДОН), ниваленол (НИВ), Т-2 токсин (Т-2), дицетоксисцирпенол (ДАС), зеараленон (ЗЕН), монилиформин (МОН), фумонизины (ФУМ). При этом некоторые ФТ вызывают одинаковый эффект, попадая в клетки растений, животных и человека. Для других ФТ характерно специфическое воздействие на организмы разной систематической принадлежности. При этом синтез ФТ грибами как генетически обусловлен, имеет определённый годовой циркадный ритм [13], так и зависит от ряда абиотических факторов [14].

Отрицательное воздействие ФТ на здоровье человека и животных включает эффекты канцерогенности, мутагенности, генотоксичности, иммунотоксичности, нейротоксичности, гепатотоксичности, нефротоксичности и др. [15]. Часто ФТ могут действовать одновременно на несколько мишеней в организме и по-разному, в зависимости от токсичности самого соединения, а также дозы, времени воздействия, наличия других МТ и т. д. [16]. Большинство заболеваний возникает в результате изменения систем репарации и активации молекул, ответственных за воспаление и апоптоз, индуцированных активными формами кислорода, образующимися после интоксикации клеток [17]. В целом ФТ вызывают в организме ряд вредных эффектов, таких как окислительный стресс (ОС), повреждение ДНК, блокаду клеточного цикла,

ингибирование синтеза белка, некроз [18]. В определённых случаях ФТ вступают в прямую реакцию с ферментативными белками или коферментами.

Анализ результатов воздействия определённых ФТ показывает, что последствия для организмов-мишеней могут быть различны. Так, трихотеценовые ФТ считаются мощными ингибиторами белкового синтеза [19]. Наиболее токсичными представителями трихотеценов являются трихотецены, не имеющие макроциклов в структуре, например, ДОН.

**Дезоксиниваленол** – один из распространённых фузариотоксинов. Двойная связь C<sub>9</sub>/C<sub>10</sub>, эпоксидная группа на C<sub>12</sub>/C<sub>13</sub> и свободная гидроксильная группа являются основными причинами токсичности ДОН. Прямая токсичность ДОН основывается на эпоксидной части структуры соединения. Дезоксиниваленол индуцирует ОС [10], вызывая воспалительную реакцию, влияя на клеточный цикл и приводя к апоптозу [20]. Токсин дифференцированно экспрессирует гены, относящиеся к различным функциональным категориям, включая гены, участвующие в метаболическом процессе, клеточном цикле, окислительно-восстановительных процессах и апоптозе [21]. В основном влияние на различные метаболические процессы обусловлено изменением функционирования ферментов. Данный ФТ может индуцировать цитотоксичность и апоптоз через активацию аутофагии путём подавления сигнального пути PI3K-AKT-mTOR [22].

Другие **трихотецены**, которые также не являются макроциклическими, такие как **токсин Т-2** и **диацетоксисцирпенол**, проявляют иммунодепрессивное действие. Иммунная система является одной из основных мишеней Т-2, проявляя иммуномодулирующую активность, например, через стимулирование (низкие дозы) или ингибирование (высокие дозы) активности иммунной системы в зависимости от времени и дозы. Апоптотические эффекты в пейеровских бляшках, мезентериальных лимфатических узлах и тимусе были описаны у мышей [23]. Помимо этого, Т-2 и ДАС цитотоксичны, что снижает устойчивость к инфекционным заболеваниям. Поскольку Т-2 имеет эпоксидное кольцо и боковые цепи, на которых находит несколько ацетильных и гидроксильных заместителей, ему присуща высокая биотоксичность, проявляющаяся угнетением синтеза ДНК и РНК путём последовательной индукции апоптоза [24].

Появление в организме Т-2 может увели-

чивать содержание активных форм кислорода и малонового диальдегида. Амфифильный характер позволяет молекуле встраиваться в двухслойные мембраны. Затем образуются радикалы, в то время как уменьшается общая антиоксидантная способность, нарушающая метаболизм и структуру клеток в организме [25]. Предполагают, что Т-2 взаимодействует с пептидилтрансферазой 60S субъединицы рибосомы, ингибируя образование новой пептидной связи [19]. Показательно, что Т-2 более чем в 400 раз превышает по токсичности такое сера- и хлорорганическое отравляющее вещество, как 2,2'-дихлордиэтилсульфид [3].

**Зеараленон** – нестероидный вторичный эстрогенный метаболит, в основном вырабатывается в зерновых культурах: кукурузе, овсе, пшенице и рисе. Это соединение действует как конкурентный субстрат для гидроксистероиддегидрогеназы, фермента, участвующего в синтезе и метаболизме стероидов. Другими важными производными зеараленона являются зеараланол и зеараланон, которые обладают иммунотоксичностью. У человека изменения могут быть выражены разными иммунными реакциями, приводящими к дисфункции лимфоидных органов, атрофии тимуса и изменениям фенотипа лимфоцитов, а также снижается выработка пероксидазы [19, 26].

**Фумонизины** – гидрофильные ФТ, способные вызывать ОС, выраженный в повышении концентрации биомаркеров клеточного ОС и перекисного окисления липидов, каталазы и супероксиддисмутазы [27], экспрессию генов образования белков [28, 29], нарушение метаболизма сфинголипидов, индукцию ОС, активацию стресса эндоплазматического ретикулума, модуляцию аутофагии и изменение метилирования ДНК [30].

Из-за структурного сходства со сфинганином основная биологическая активность фумонизинов относится к нарушению начальных стадий синтеза сфинголипидов, в результате ингибирования церамидсинтазы. Также возникают другие нарушения сигнализации [18]. Апоптоз, вызванный нарушением клеточного баланса и митоза, приводит к канцерогенезу. Влияние этих микотоксинов на пути синтеза сфинголипидов вызывает также лейкоэнцефаломалицию (у лошадей), отёк лёгких (скопление жидкости в лёгких), гидроторакс (скопление жидкости в плевральной полости) [15].

Фумонизины уменьшают экспрессию метилтрансфераз, в то время как деметилазы усиливают. Это приводит к гипометилирова-

Таблица / Table

Показатель  $LD_{50}$  для микотоксинов, поступающих через желудочно-кишечный тракт [33]  
 $LD_{50}$  index for mycotoxins entering through the gastrointestinal tract [33]

Микотоксин Mycotoxin	$LD_{50}$ для мышей LD <sub>50</sub> for mice	$LD_{50}$ для птиц LD <sub>50</sub> for poultry
	мг/кг ЖМ mg/kg LW	мг/кг ЖМ mg/kg LW
Т-2 токсин / T-2 toxin	5,2	5,0
НТ-2 токсин / NT-2 toxin	9,2	7,2
Дезоксиниваленол / Deoxynivalenol	70,0	140,0
Ниваленол / Nivalenol	4,1	–
Диацетоксисцирпенол Diacetoxyscirpenol	23,0	3,8
Монилиформин / Moniliformin	20,0	5,4

Примечание: ЖМ – живая масса;  $LD_{50}$  – средняя доза вещества, вызывающая гибель половины членов испытываемой группы.

Note: LW – live weight;  $LD_{50}$  is the average dose of a substance that causes the death of half of the members of the test group.

нию ДНК и деметилированию гистонов, дезорганизации хроматина, а также к активации транскрипции и может играть определённую роль в процессах, зависящих от данных показателей [31].

**Фузариевая кислота** – один из мощнейших по своему действию МТ, который вызывает повреждение ДНК, индуцирует апоптоз, влияя на экспрессию белков [32].

Показатели токсичности некоторых ФТ для представителей млекопитающих (мыши) и птиц приведены в таблице.

Более того, ФТ в организме животных усугубляют протекание таких инфекционных процессов, вызванных вирусами, бактериями, грибами и простейшими, как сальмонеллёз у свиней и мышей, колибациллёз и некротический энтерит у свиней; вирусные инфекции у мышей и свиней, аспергиллёз у мышей и кроликов, кокцидиоз у домашней птицы [34].

Окислительный стресс, вызванный ФТ, проявляется не только при воздействии на организм человека и животных, но и растений [12]. Как следствие, происходит изменение фотосинтеза и метаболизма в листьях, а также гибель растения в целом. Установлено наличие экспрессии синтеза белка [35, 36]. Может изменяться химический состав поражённых растений. В частности, для фузариопоражаемых сортов пшеницы показана существенная связь между содержанием общего глютенина, высокомолекулярных глютениновых единиц и глиадин/глютениновым соотношением, с одной стороны, и содержанием образуемого фузариумом ДОН в муке, – с другой. Фракция запасных белков, особенно глютенинов, уменьшалась до 50% [37, 38].

Итак, приведённые выше примеры показывают очень сильное негативное разнонаправленное воздействие ФТ на человека, животных и растения, что заставляет рассматривать грибы этого рода как чрезвычайно опасные организмы, за распространением которых необходим постоянный мониторинг и разработка методов их подавления.

### Прикладные аспекты использования физиологических и биохимических особенностей фузариев

Несмотря на то, что представители р. *Fusarium* известны, прежде всего, как опасные фитопатогенные и токсиногенные микромицеты, намечается несколько направлений их практического использования. Краткий обзор литературных источников демонстрирует потенциальные пути использования полезных свойств данного гриба как биосорбентов, антагонистов и продуцентов биологически активных соединений.

### Использование микромицетов р. *Fusarium* как сорбентов и деструкторов поллютантов

**Фузарии как сорбенты тяжёлых металлов.** Фузарии являются эффективными сорбентами тяжёлых металлов (ТМ). Установлено, что живая культура микромицета *F. oxysporum* является хорошим сорбентом по отношению к  $Cu^{2+}$  и  $Ni^{2+}$  [39], а его сухая биомасса – по отношению к  $Pb^{2+}$  [40]. Живой мицелий *F. culmorum* является эффективным сорбентом  $Pb^{2+}$ , а его сухая биомасса –  $Cu^{2+}$

и  $Pb^{2+}$  [41, 42]. Способность к сорбции у *F. culmorum* значительно выше по сравнению с традиционным сорбентом – активированным углём [43, 44].

Изучение кинетики сорбции ионов  $Cu^{2+}$ ,  $Pb^{2+}$  и  $Cd^{2+}$  из растворов их нитратов сухой биомассой различных видов микромицетов р. *Fusarium* показало, что наибольшей скоростью сорбции по отношению к  $Cu^{2+}$  и  $Pb^{2+}$  характеризовались *F. oxysporum* и *F. poae*, а к  $Cd^{2+}$  – *F. culmorum* и *F. sporotrichioides* [45]. Сорбция  $Cd^{2+}$  протекала с более низкой скоростью по сравнению с другими ионами (до 48 раз).

Сорбция  $Cr^{+6}$  живыми клетками *F. solani* снижалась с увеличением pH и увеличивалась с ростом исходной концентрации  $Cr^{+6}$  в растворе до 500 мг/л. Ёмкость сорбции  $Cr^{+6}$  оставалась почти постоянной за счёт роста концентрации биомассы с 2,4 до 5,2 г/л [46].

Наивысший потенциал биосорбции ионов  $Zn^{2+}$  природной биомассой *F. solani* был зарегистрирован при pH 5,0, концентрации  $Zn^{2+}$  600 мг/л, температуре 30 °С и времени контакта 6 ч. В ответ на 200 мг/л  $Zn^{2+}$  содержание щавелевой кислоты *F. solani* увеличивалось в 10,5 раз по сравнению с контролем [47].

**Удаление нефти и полициклических ароматических углеводов.** Фузариум обладает высокой способностью разлагать углеводороды до  $C_{31}$  [48]. На основе этого свойства микромицетов разработаны препараты для очистки водной поверхности от нефти и нефтепродуктов. Одной из их составляющих является гидрофобный сорбент нефти на основе торфа, второй – биомасса микромицетов р. *Fusarium*: *F. lateritium* НК-204 [49]; *F. solani* ЦБ-МГУ 1 или *F. moniliforme* ИБ-МГУ 2 [50]. Данные сорбенты характеризуются высокой биодеструкционной активностью при ликвидации сильных загрязнений в возрасте более 3 месяцев.

В работе [51] из загрязнённой почвы было выделено три штамма *F. solani*, способных разлагать более 60% пирена (100 мг/л) через 2 недели после внесения их в среду выращивания. Эти же изоляты сорбировали ионы  $Cu^{2+}$  и  $Zn^{2+}$  из загрязнённой среды, что позволяет рассматривать их как перспективные биотехнологические объекты, используемые для биодegradации пирена и удаления меди и цинка из отходов.

У *F. oxysporum* IBPRM 543 выявлена нефтеокисляющая активность: утилизация нефти проходила на 82% от исходной концентрации (5 г/л) за 14 сут. [52]. *F. oxysporum*

окислял фенантрен и флуорен на 20 и 40%. При деградации флуорена грибом наблюдалось образование и последующая утилизация 9-флуоренола, 9-флуоренона и 2-карбоксібензальдегида. Деградация ПАУ грибами *F. oxysporum* происходила через образование и последующее разрушение хинонов, без накопления токсичных метаболитов. Из микромицета был получен фермент пероксидаза, который окислял как нативные ПАУ (на 5–30%), так и продукт окисления флуорена – 9-флуоренон (на 20%).

### Роль грибов р. *Fusarium* как антагонистов вредных организмов

В настоящее время интенсивно изучается возможность использования непатогенных штаммов *Fusarium* sp. для защиты растений от возбудителей болезней. В частности, установлено, что механизм действия непатогенного *Fusarium* sp. основан, вероятно, на конкуренции и индукции системной устойчивости. Конкуренция может быть далее разделена на сапротрофное соревнование за питательные вещества в почве и ризосфере и паразитическое соревнование за места инфекции на корнях. Системную индуцированную устойчивость относят к защитной реакции растения, вызванной биотической или абиотической индукцией. При этом биологические агенты колонизируют корневую систему и вызывают в различной степени устойчивость к патогену. [53].

Роль непатогенных грибных штаммов *Fusarium* (при взаимодействии: авирулентный гриб – растение – фитопатоген) целиком вписывается в схему вакцинации при условии, что грибные организмы непосредственно друг с другом не взаимодействуют. Так, при выделении со здоровых растений батата нескольких непатогенных изолятов *F. oxysporum* было показано, что они вызывали перекрёстную защиту батата от фузариоза [53].

Для непатогенного изолята *F. sambucinum* выявлена способность продуцировать экстрацеллюлярные метаболиты, препятствующие развитию септориоза пшеницы [54]. Показано, что микогербицид *F. oxysporum* f. sp. *strigae* вызывает остановку развития фитопатогена *F. proliferatum*, препятствуя его проникновению в корень сорго [55]. Для биологической борьбы с фузариозным увяданием томатов можно использовать *F. equiseti*, который активно подавлял развитие *F. oxysporum* f. sp. *lycopersici* на томате в условиях гидропоники

на каменной вате и при выращивании в почве [56].

В качестве потенциального агента биологической борьбы с различными сорняками рассматривают один из штаммов *F. oxysporum*, токсичные метаболиты которого вызывают некроз и увядание листьев таких сорняков, как заразиха, вероника, марь [14].

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 [57]. Противоопухолевое действие токсинов, продуцируемых *F. sporotrichiella*, было продемонстрировано в опытах на мышах ещё в 40–60-е годы XX века при изучении саркомы Крокера и лейкозов. Введение токсина в организм мышей приводило к торможению роста опухоли и даже её рассасыванию. Однако животные гибли вследствие интоксикации организма от распада опухоли. При лейкоцитозе введение ФТ снижало количество лейкоцитов в крови мышей [58]. В последние годы показано, что некоторые ФТ, например, фумонизины при инкубации опухолевых клеток человека и животных вызывают высокий процент их гибели путём апоптоза [59]. Мишенью действия фумонизинов в опухолевых клетках являются митохондрии, что сопровождается падением митохондриального мембранного потенциала. *In vivo* фумонизины дозозависимо обуславливают подавление роста метастаз.

Доказано, что антагонистическую активность против раковых клеток человека могут проявлять спиртовые экстракты двух эндифитных штаммов *F. oxysporum*, выделенных из многолетних травянистых растений семейства астровых [60]. По химической природе данные фузариозные метаболиты являются жирными кислотами и алканами.

### Микромицеты р. *Fusarium* как продуценты ценных веществ

Среди многочисленных видов фузариума выделяются штаммы, обладающие ценными в биотехнологическом плане свойствами. В частности, указывается на возможность использования сухой массы гриба *F. sambucinum* для получения комплекса биологически активных веществ: низкомолекулярных олигопептидных соединений, 18 аминокислот,

углеводов, органических кислот, витаминов группы В и убихинонов Q6, Q9, Q10 [61].

Препараты на основе *F. sambucinum* («Милайф», «ФлоравитЭ», «Минро-ВИТ», «Ликаром») обладают общеукрепляющим действием. Повышают физическую и умственную работоспособность, ускоряют восстановление организма после перенесённых нагрузок и заболеваний различной этиологии. Оказывают гепатопротекторное действие. Кофермент Q10 используется при лечении сердечной недостаточности, получения некоторых противоопухолевых антибиотиков и психотропных средств [61–64].

Отмечен ещё один интересный аспект использования *F. oxysporum* f. sp. *cubense* JT [65]. Так, при инкубации данного гриба в растворе хлорида золота мицелий его 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  $\alpha$ -амилазы. Данный вид может продуцировать большое количество амилазы на дешёвых и легкодоступных основаниях. При этом амилаза является термостойкой и сохраняет активность в присутствии низких концентраций ионов ТМ [66].

Авторами [67] сообщается о штамме *F. solani*, способном продуцировать одновременно все три основных лигнолитических фермента (лакказы, марганецпероксидазу и лигнинпероксидазу). 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 [68]. Все микромицеты секретировали 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 [69]. Красный пигмент проявлял антиоксидантную активность, улавливая 50% хромогенрадикала 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила в концентрации 24 мкг/мл. Пигмент также показал эффективную противовоспалительную способность за счёт снижения сверхэкспрессии провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6 и стимулирования про-

дукции противовоспалительных IL-10 и IL-17 в макрофагах мыши.

Этилацетатные экстракты культур *F. oxysporum* SS46, 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* [60].

Показано, что *Fusarium equiseti* T-14 обладает ингибирующей активностью в отношении вируса простого герпеса типа 2, вируса гриппа A/H1N1/California/2009 и цитостатической противораковой активностью в отношении ларингокарциномы, миеломы костного мозга человека и лимфомы [70].

### Заключение

Таким образом, анализ литературных источников показывает, что роль грибов р. *Fusarium* и их метаболитов в жизни человека можно рассматривать в двух аспектах. С одной стороны, инфицируя продукты питания и корма, они становятся причиной тяжёлых заболеваний человека и животных, обладают канцерогенным эффектом, провоцируют в организме млекопитающих и птиц повышение агрессивности патогенных вирусов, бактерий, грибов и простейших. Действие ФТ непосредственно в растениях нарушает ход естественных процессов метаболизма, включая фотосинтез, меняет химический состав растений, в первую очередь, белковый.

С другой стороны, метаболиты фузариума и его мицелий обладают большим биотехнологическим потенциалом в качестве микогербицидов, сорбентов ТМ и других поллютантов, стимуляторов роста, антагонистических и антиканцерогенных агентов, источников витаминов, липидов и других биологически активных веществ.

*Работа выполнена в рамках государственного задания Института биологии Коми НЦ УрО РАН по теме «Оценка и прогноз отсроченного техногенного воздействия на природные и трансформированные экосистемы подзоны южной тайги» № 0414-2018-0003.*

### References

1. Domracheva L., Trefilova L., Fokina A. Fusaria: biological control, sorption capabilities. LAP Lambert Academic Publishing, 2013. 182 p. (in Russian).
2. Walter S., Nicholson P., Doohan F.M. Action and reaction of host and pathogen during *Fusarium* head blight disease // *New Phytologist*. 2010. V. 185. P. 54–66.
3. Okhapkina V.Yu., Khanzhin A.A. Ecological and epidemiological significance of micromycetes of the genus *Fusarium* // *Theoretical and Applied Ecology*. 2012. No. 2. P.5–14 (in Russian). doi: 10.25750/1995-4301-2012-2-005-014
4. Shirokikh I.G., Merzaeva O.V. Biological activity of *Streptomyces hygroscopicus* against the phytopathogenic fungus *Fusarium avenaceum* in the rhizosphere // *Mikologiya i Fitopatologiya*. 2008. V. 42. No. 6. P. 586–591 (in Russian).
5. Bressan W., Fontes Figueiredo J.E. Chitinolytic *Bacillus* spp. isolates antagonistic to *Fusarium moniliforme* in maize // *J. Plant Pathol.* 2010. V. 92. No. 2. P. 343–347.
6. Gaifutdinova A.R., Domracheva L.I., Trefilova L.V. Prospects for the use of *Fischerella muscicola* and sodium azide to suppress the development of *Fusarium solani* // *Theoretical and Applied Ecology*. 2013. No. 2. P. 124–128 (in Russian). doi: 10.25750/1995-4301-2013-2-124-128
7. Cordero P., Principe A., Jofre E., Mori G. Inhibition of the phytopathogenic fungus *Fusarium proliferatum* by volatile compounds produced by *Pseudomonas* // *Arch. Microbiol.* 2014. V. 196. No. 11. P. 803–809. doi: 10.1007/s00203-014-1019-6
8. Tutelyan V.A., Kravchenko L.V. Mycotoxins (medical and biological aspects). Moskva: Meditsina, 1985. 320 p. (in Russian).
9. Somoskői B., Kovács M., Cseh S. Effects of T-2 mycotoxin on *in vitro* development and chromatin status of mouse embryos in preimplantation stages // *Toxicology and Industrial Health*. 2016. V. 32. No. 7. P. 1260–1265. doi: 10.1177/0748233714555394
10. Yang J.H., Wang J.H., Guo W.B., Ling A.R., Luo A.Q., Liu D.Y., Yang X.L., Zhao Z.H. Toxic effects and possible mechanisms of deoxynivalenol exposure on sperm and testicular damage in BALB/c mice // *J. Agric. Food Chem.* 2019. V. 67. No. 8. P. 2289–2295. doi: 10.1021/acs.jafc.8b04783
11. Askun T. Introductory Chapter: *Fusarium* – pathogenicity, infections, diseases, mycotoxins and management // *Fusarium – plant diseases, pathogen diversity, genetic diversity, resistance and molecular markers*. IntechOpen. doi: 10.5772/intechopen.76507
12. Bryła M., Waśkiewicz A., Ksieniewicz-Woźniak E., Szymczyk K., Jędrzejczak R. Modified *Fusarium* mycotoxins in cereals and their products-metabolism, occurrence, and toxicity: an updated review // *Molecules*. 2018. V. 23. No. 4. Article No. 963. doi: 10.3390/molecules23040963
13. Monastyrskiy O.A., Svirelis L.V. Circadian rhythms of toxin formation of fungi of the genus *Fusarium* // *Agrokhi-miya*. 2004. No. 8. P. 54–60 (in Russian).

14. Dor E., Evidente A., Amalfitano C., Agrelli C., Hershenhorn J. The influence of growth conditions on biomass, toxins and pathogenicity of *Fusarium oxysporum* f. sp. *orthoceras*, a potential agent for broomrape biocontrol // Weed Research. 2007. V. 47. No. 4. P. 345–352. doi: 10.1111/j.1365-3180.2007.00567.x
15. Pleadin J., Frece J., Vasilj V., Markov K. *Fusarium* mycotoxins in food and feed // Croatian Journal of Food Technology, Biotechnology and Nutrition. 2015. V. 10 (1–2). P. 6–13 (in Bosnian).
16. Bennett J.W., Klich M. Mycotoxins // Clinical Microbiology Reviews. 2003. V. 16. No. 3. P. 497–516. doi: 10.1128/CMR.16.3.497-516.2003
17. Gacem M.A., Gacem H., Telli A., Khelil A.O.E.H. Mycotoxin-induced toxicities and diseases // Nanomycotoxicology. Treating Mycotoxins in the Nano Way. 2020. Chapter 6. P. 117–154. doi: 10.1016/B978-0-12-817998-7.00006-9
18. Wen J., Mu P., Deng Y. Mycotoxins: Cytotoxicity and biotransformation in animal cells. Toxicology Research. 2016. V. 5. No. 2. P. 377–387. doi: 10.1039/c5tx00293a
19. Bertero A., Moretti A., Spicer L.J., Caloni F. *Fusarium* molds and mycotoxins: potential species-specific effects // Toxins. 2018. V. 10. No. 6. Article No. 244. doi: 10.3390/toxins10060244
20. Wang J., Jin Y., Wu S., Yu H., Zhao Y., Fang H., Shen J., Zhou C., Fu Y., Li R., Wang R., Wang J., Zheng K., Fan Q., Chen B., Zhang J. Deoxynivalenol induces oxidative stress, inflammatory response and apoptosis in bovine mammary epithelial cells // J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. 2019. V. 103. P. 1663–1674. doi: 10.1111/jpn.13180
21. Li D., Ye Y., Deng L., Ma H., Fan X., Zhang Y., Yan H., Deng X., Li Y., Ma Y. Gene expression profiling analysis of deoxynivalenol-induced inhibition of mouse thymic epithelial cell proliferation // Environmental Toxicology and Pharmacology. 2013. V. 36. No. 2. P. 557–566. doi: 10.1016/j.etap.2013.06.002
22. Gu X., Guo W., Zhao Y., Liu G., Wu J., Chang C. Deoxynivalenol-induced cytotoxicity and apoptosis in IPEC-J2 Cells through the activation of autophagy by inhibiting PI3K-AKT-mTOR signaling pathway // ACS Omega. 2019. V. 4. P. 18478–18486. doi: 10.1021/acsomega.9b03208
23. Nagata T., Suzuki H., Ishigami N., Shinozuka J., Uetsuka K., Nakayama H., Doi K. Development of apoptosis and changes in lymphocyte subsets in thymus, mesenteric lymph nodes and Peyer's patches of mice orally inoculated with T-2 toxin // Exp. Toxicol. Pathol. 2001. V. 53. P. 309–315. doi: 10.1078/0940-2993-00196
24. Torp M., Langseth W. Production of T-2 toxin by *Fusarium* resembling *Fusarium poae* // Mycopathologia. 1999. V. 147. P. 89–96. doi: 10.1023/a:1007060108935
25. Yang X., Zhan X., Zhang J., Ji Q., Huang W., Zhan X., Li Y. Spermatogenesis disorder caused by T-2 toxin is associated with germ cell apoptosis mediated by oxidative stress // Environmental Pollution. 2019. V. 251. P. 372–379. doi: 10.1016/j.envpol.2019.05.02
26. Buszewska-Forajta M. Mycotoxins, invisible danger of feedstuff with toxic effect on animals // Toxicol. 2020. V. 182. P. 34–53. doi: 10.1016/j.toxicol.2020.04.101
27. Theumer M.G., Canepa M.C., Lopez A.G., Mary V.S., Dambolena J.S., Rubinstein H.R. Subchronic mycotoxicoses in Wistar rats: Assessment of the in vivo and in vitro genotoxicity induced by fumonisins and aflatoxin B1, and oxidative stress biomarkers status // Toxicology. 2010. V. 268. No. 1–2. P. 104–110. doi: 10.1016/j.tox.2009.12.007
28. Arumugam T., Ghazi T., Abdul N.S., Chuturgoon A.A. A review on the oxidative effects of the fusariotoxins: Fumonisin B1 and fusaric acid // Toxicology. Oxidative Stress and Dietary Antioxidants / Eds. V.B. Patel, V.R. Preedy. Academic Press, 2021. P. 181–190. doi: 10.1016/B978-0-12-819092-0.00019-4
29. Lala B., Santos C., Roldi G., Roça R., Sampaio G., Garcia A., Garrido B., Ricci G., Refundin G., Braccini G., Porto C., Gasparino E., Claudino-Silva S.C. Fumonisin alter redox balance in Nile tilapia fingerlings // Aquaculture. 2021. V. 530. Article No. 735735. doi: 10.1016/j.aquaculture.2020.73573
30. Liu X., Fan L., Yin Sh., Chen H., Hu H. Molecular mechanisms of fumonisin B1-induced toxicities and its applications in the mechanism-based interventions // Toxicol. 2019. V. 167. P. 1–5. doi: 10.1016/j.toxicol.2019.06.009
31. Braun M.S., Wink M. Exposure, occurrence, and chemistry of fumonisins and their cryptic derivatives // Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety. 2018. V. 17. P. 769–792. doi: 10.1111/1541-4337.12334
32. Ghazi T., Nagiah S., Tiloke C., Abdul N.S., Chuturgoon A.A. Fusaric acid induces DNA damage and post-translational modifications of p53 in human carcinoma (HepG<sub>2</sub>) cells // Journal of Cellular Biochemistry. 2017. V. 118. No. 11. P. 3866–3874. doi: 10.1002/jcb.26037
33. Crop Science – Russia. Educational project on treatment of grain fusariosis [Internet resource] <https://www.cropscience.bayer.ru/fusarium> (Accessed: 20.10.2020).
34. Antonissen G., Martel A., Pasmans F., Ducafelle R., Verbrugge E., Vandenbroucke V., Li S., Haesebrouck F., Immerseel F.V., Croubels S. 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
35. Kumar V., Harikesh S., Singh B., Upadhyay R.S. Role of fusaric acid in the development of 'Fusarium wilt' symptoms in tomato: Physiological, biochemical and proteomic perspectives // Plant Physiology and Biochemistry. 2017. V. 118. P. 320–332. doi: 10.1016/j.plaphy.2017.06.028
36. Pomothy J.M., Barna R.F., Czimmermann Á.E., Szóládi Á., Pásztiné Gere E. The toxic effects of the my-

cotoxin, deoxynivalenol on livestock animals Literature review // Magyar Állatorvosok Lapja. 2020. V. 142. No. 2. P. 117–127 (in Hungarian).

37. Kreuzberger M., Pawelzik E. Changes in the string protein in the wheat grain after *Fusarium* infestation // Julius-Kühn-Arch. 2012. No. 438. P. 161 (in German).

38. Trümper C., Eggert K., Smit I., Pawelzik E. Proteome profiles in Emmer and Nackigerste depending on *Fusarium* infestation and degree of maturity of the grains // Julius-Kühn-Arch. 2012. No. 438. P. 161–162 (in German).

39. Fokina A.I., Zlobin S.S., Domracheva L.I., Trefilova L.V. Properties of some types of fungi of the genus *Fusarium* – the basis for the creation of biosorbent of heavy metals // Vestnik Altayskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta. 2012. No. 2. P. 49–52 (in Russian).

40. Abdel-Galil E.A., Abdel Aziz O.A., Zhuran M., Amin M. Characterization and sorption behavior of some toxic metal ions on *Fusarium oxysporum* as biomass adsorbent // Desalination and water treatment. 2018. V. 133. P. 134–145. doi: 10.5004/dwt.2018.23010

41. Skugoreva S.G., Domracheva L.I. Investigation of sorption of lead ions by fungus mycelium *Fusarium culmorum* from lead nitrate solution // Biodegradation of natural and natural-technogenic systems: Materialy XV Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem. Kirov: VyatGU, 2017. V. 2. P. 122–126 (in Russian).

42. Skugoreva S.G., Kantor G.Ya., Domracheva L.I., Fokina A.I. Sorption of lead(II) ions by the mycelium of the fungus *Fusarium culmorum* // Successes in medical mycology. 2018. V. XIX. P. 56–61 (in Russian).

43. Kantor G.Ya., Skugoreva S.G., Domracheva L.I. A comparative analysis of the kinetics of sorption of lead(II) ions by various sorbents // Ecology of the native land: problems and solutions: Materialy XIII Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem. Kniga 2. Kirov: Vyatskiy gosudarstvennyy universitet, 2018. P. 96–100 (in Russian).

44. Skugoreva S.G., Kantor G.Ya., Domracheva L.I., Kut'yavina 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. No. 3. P. 12–18 (in Russian). doi: 10.25750/1995-4301-2018-3-012-018

45. Skugoreva S.G., Kantor G.Ya., Domracheva L.I., Sheshegova T.K. Assessment of sorption abilities of various species of *Fusarium* micromycetes in relation to heavy metal ions // Theoretical and Applied Ecology. 2019. No. 4. P. 102–109 (in Russian). doi: 10.25750/1995-4301-2019-4-103-109

46. Sen M., Ghosh Dastidar M. Biosorption of Cr(VI) by resting cells of *Fusarium solani* // Iran. J. Environ. Health. Sci. Eng. 2011. V. 8. No. 2. P. 153–158.

47. El-Sayed M.T., El-Sayed A.S.A. Bioremediation and tolerance of zinc ions using *Fusarium solani* // Heliyon. 2020. V. 6. Article No. e05048. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e050489

48. 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. No. 7. P. 4915–4928.

49. Khabibullina F.M., Arhegova I.B., Ibatullina I.Z., Taskaev A.I., Tulyankin G.M., Zhuchikhin Yu.S., Kozminykh A.N. Biosorbent for cleaning the water surface from oil and oil products // Patent RU2299181C2. Application: 2005124814/13, 03.08.2005. Date of publication: 20.05.2007. Bull. 14 (in Russian).

50. Khabibullina F.M., Terekhova V.A., Arhegova I.B., Ibatullina I.Z., Yakovlev A.S., Trofimov S.Ya., Taskaev A.I., Tulyankin G.M., Zhuchikhin Yu. S., Kozminykh A.N. Micosorbent for cleaning the water surface from oil pollution // Patent RU2313498C2. Application: 2005125503/13, 2005.08.10. Date of publication: 27.12.2007. Bull. 36 (in Russian).

51. Hong J.W., Park J.Y., Gadd G.M. Pyrene degradation and copper and zinc uptake by *Fusarium solani* and *Hypocrea lizii* isolated from petrol station soil // Journal of Applied Microbiology. 2010. V. 108. No. 6. P. 2030–2040. doi: 10.1111/j.1365-2672.2009.04613.x

52. Turkovskaya O.V., Dubrovskaya E.V., Grinev V.S., Balandina S.A., Pozdnyakova N.N. Destructive activity and production of extracellular peroxidases in micromycetes with different ecological strategies // Selskokhozyaystvennaya biologiya. 2019. V. 54. No. 1. P. 65–75 (in Russian). doi: 10.15389/agrobiology.2019.1.65rus

53. 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

54. Semina Yu.V., Shcherbakova L.A., Devyatkina G.A. Antiseptoria activity of filtrates of the culture fluid of the fungus *Fusarium sambucinum* and its dependence on the composition of nutrient media // Mikologiya i fitopatologiya. 2011. V. 45. No. 6. P. 563–570 (in Russian).

55. Ndambi B., Cadisch G., Elzein A., Heller A. Tissue specific reactions of sorghum roots to the mycoherbicide *Fusarium oxysporum* f. sp. *strigae* versus the pathogenic *F. proliferatum* // Biocontr. Sci. and Technol. 2012. V. 22. No. 1–2. P. 135–140. doi: 0.1080/09583157.2011.644760

56. Horinouch H., Watanabe H., Taguchi Y., Muslim A., Hyakumachi M. Biological control of *Fusarium* wilt of tomato with *Fusarium equiseti* GF191 in both rock wool and soil systems // Biocontrol. 2011. V. 56. No. 6. P. 915–923. doi: 10.1007/s10526-011-9369-3

57. Meca G., Sospedra I., Valero M.F., Manes J., Font G., Ruiz M. Antibacterial activity of the enniatin B, produced by *Fusarium tricinctum* in liquid culture, and cytotoxic effects of Caco-2 cells // Toxicol. Mech. and Meth. 2011. V. 21. No. 7. P. 503–512. doi: 10.3109/15376516.2011.556202

58. Bilay V.I., Pidoplichko N.M. Toxin-forming microscopic fungi. Kiev: Naukova Dumka, 1970. 291 p. (in Russian).
59. Martynova E.A. Antitumor activity of mycotoxins produced by molds p. *Fusarium* // Modern mycology of Russia: Materials of the 3rd Congress of Russian Mycologists. Moskva, 2012. V. 3. P. 222–223 (in Russian).
60. do Nascimento A.M., Raphael C., Turatti I.C.C., Cavalcanti B.C., Costa-Lotufu 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. No. 6. P. 1276–1281. doi: 10.1590/S0102-695X2012005000106
61. Bragintseva L.M., Ustynyuk T.K., Zeleneva 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 (in Russian).
62. Shirokikh I.G. Microscopic fungi – a unique source of natural biologically active compounds // Theoretical and Applied Ecology. 2009. No. 2. P. 13–20 (in Russian). doi: 10.25750/1995-4301-2009-2-013-020
63. Morozova G.R., Morozov A.L. A drug affecting tissue metabolism and the use of a strain of the fungus *Fusarium sambucinum* Fuckel var. *ossiculum* (Berk et Curt) Bilai for its production // Patent RU2040932C1. Application: 93057876/14, 21.12.1993. Date of publication: 08.09.1995 (in Russian).
64. Khalmuradov A.G., Yuldasheva L.S., Ulanova R.V., Chepenko L.I. *Fusarium sambucinum* fungus strain – producer of ubiquinone Q10 // Patent RU2064499C1. Application: 5068099/13, 24.09.1992. Date of publication: 07.27.1996 (in Russian).
65. Thakker J.N., Dalwadi P., Dhandhukia P.C. Biosynthesis of gold nanoparticles using *Fusarium oxysporum* f. sp. *cubense* JT1, a plant pathogenic fungus // International Scholarly Research Notices. 2013. Article No. 515091. doi: 10.5402/2013/515091
66. Nwagu T.N., Okolo B.N. Extracellular amylase production of a thermotolerant *Fusarium* sp. isolated from Eastern Nigerian soil // Brazilian Archives of Biology and Technology. 2011. V. 54. No. 4. P. 649–658. doi: 10.1590/S1516-89132011000400002
67. Obruca S., Marova I., Matouskova P., Haronikova A., Lichnova A. Production of lignocellulose-degrading enzymes employing *Fusarium solani* F-552 // Folia Microbiol. (Prague). 2012. V. 57. No. 3. P. 221–227. doi: 10.1007/s12223-012-0098-5
68. Darmov I.V., Gorshunova E.I., Tarasova T.S. Study of natural isolates of micromycetes *Fusarium* spp. – producers of lignolytic enzymes // Uchenye zapiski Kazanskogo universiteta. Seriya estestvennyye nauki. 2017. V. 159. Book 1. P. 72–84 (in Russian).
69. Conceição A.A., Junior M.N.S., Leal P.L., de Brito E.S., Canuto K.M., Mendonça S., de Siqueira F.G., Marques L.M. Pigment production by *Fusarium solani* BRM054066 and determination of antioxidant and anti-inflammatory properties // AMB Expr. 2020. V. 10. P. 117. doi: 10.1186/s13568-020-01054-y
70. Teplyakova T.V., Mikhailova O.M., Lapin B.P., Nechaeva E.A., Radaeva I.F., Dumchenko N.B., Ilyicheva T.N., Vorobieva I.G., Bystrova O.V. Strain of microfungus *Fusarium equiseti*, containing biologically active substances, with anticancer and antiviral activity // Patent RU2664252C1. Application: 2017139043, 09.11.2017. Date of publication: 15.08.2018. Bull. 13 (in Russian).