

НЕКОТОРЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТАБОЛИТОВ РОДА *TRICHODERMA*

И.П. Смирнова¹, Е.В. Каримова¹, Ю.А. Шнейдер²

¹Российский университет дружбы народов
ул. Миклухо-Маклая, 8/2, Москва, Россия, 117198

²ФГБУ «Всероссийский центр карантина растений»
ул. Пограничная, 32, пос. Быково, Раменский р-н,
Московская обл., Россия, 140150

Статья представляет обзор исследований, которые посвящены некоторым перспективам использования метаболитов рода *Trichoderma* в создании средств защиты в борьбе с заболеваниями растений, как вирусного, так и бактериального происхождения, представлены работы зарубежных и российских исследователей. Особое внимание уделено исследованиям продуктов метаболизма полифункционального штамма *Trichoderma harzianum* Rifai F-180, с которым в течение ряда лет проводятся работы на кафедре биохимии МИ РУДН, использованию культуральной жидкости этого сапрофитного гриба и фермента L-лизин- α -оксидаза в качестве ингибитора ряда особо опасных заболеваний человека и особо опасных заболеваний растений бактериального и вирусного происхождения.

Ключевые слова: триходерма, продукты метаболизма триходермы, L-лизин- α -оксидаза

В настоящее время одним из наиболее изучаемых грибов является род *Trichoderma*. Это единственный род, каждый вид которого представлен в Генетическом Банке одним геном, а многие виды представлены последовательностью двух или более генов. Такой повышенный интерес к этому роду обусловлен его практической значимостью [1].

В процессе своей жизнедеятельности грибы *Trichoderma* выделяют в почву свои метаболиты, которые, благодаря своей полифункциональности, обеспечивают лидирующее положение среди других почвенных микроорганизмов.

В нашей стране созданы биопрепараты на основе грибов рода *Trichoderma*. Известно, что для борьбы с возбудителями вертициллезного увядания хлопчатника — *Verticillium dahliae*, склеротиниоза огурца — *Sclerotinia sclerotiorum*, ризоктиниоза картофеля — *Rhizoctonia solani* [2—5] используют биопрепарат триходермин (триходермин — 1, 2, 3, 4). По результатам опытов, проведенных в ряде хозяйств нашей страны, применение триходермина снижало поражение огурцов белой гнилью почти в три раза и повышало урожай на 34,54%.

В Швеции запатентован биопрепарат, представляющий собой таблетированную биомассу *Trichoderma viride*. В США разработан гранулированный биопрепарат на основе *Trichoderma harzianum*. В Англии запатентован микрофунгицидный продукт, содержащий споры и мицелий *Trichoderma viride*. Многочисленные литературные данные свидетельствуют о высокой эффективности препаратов на основе гриба *Trichoderma*, применяющихся для борьбы с болезнями различных сельскохозяйственных культур [1; 6].

В сельском хозяйстве применяется не только препарат триходермин, но и сам продуцент в виде порошка, состоящего из спор и мицелия гриба.

По практическому применению рода *Trichoderma* большинство исследований связано с заболеванием сельскохозяйственных культур, с использованием этого рода в борьбе с фитопатогенами либо с использованием вторичных метаболитов, в частности фитогормонов, для стимуляции роста растений [1; 7].

В настоящее время еще существует проблема дефицита белка.

Внимание исследователей направлено на поиски белковых источников, как растительного, так и животного происхождения. Благодаря хорошему аминокислотному составу, весьма низкому содержанию нуклеиновых кислот, способности утилизировать сложные растительные субстраты некоторые исследователи рекомендуют использовать грибы рода *Trichoderma* в качестве источника белка. Микробиологическое производство белковых препаратов в нашей стране и за рубежом базируется в основном на углеводном сырье — гидролизатах древесины, отходах пищевой промышленности, сельского хозяйства и других. Однако, как считают отдельные авторы, более рациональна прямая конверсия целлюлозосодержащих отходов в белок путем выращивания микроскопических грибов. Изучены условия глубинного культивирования грибов рода *Trichoderma* на лигноцеллюлозных отходах сельского хозяйства — соломе, с целью получения белковой биомассы [8].

Известно, что колонизация корней растений видами *Trichoderma* вызывает изменения в метаболизме растений, которые в дальнейшем могут привести к усилению развития корневой системы, увеличению урожая и повышению сопротивления к абиотическим и биотическим факторам [9].

Грибы данного рода способны продуцировать антибиотики (виридин, глиотоксин и др.) в борьбе за пространство и субстрат, а также целый ряд ферментов, способных разрушать различные полисахариды (целлюлозу, гемицеллюлозу) и некоторые другие полимеры [10].

Доказано, что грибы рода *Trichoderma* способны улучшать плодородие и структуру почвы [10; 11]. Штаммы этих грибов гетерогенны по устойчивости к низким температурам. Во многих странах отобраны холодостойкие антагонистические штаммы, которые используют для защиты овощей и плодов от гнилей при температуре хранения +2—4 °С [12].

Некоторые российские и зарубежные биопрепараты на основе грибов рода *Trichoderma*, применяемые в сельском хозяйстве, приведены в табл. 1.

Таблица 1

Некоторые российские и зарубежные биопрепараты на основе грибов рода *Trichoderma*, применяемые в сельском хозяйстве

Продуцент, ссылка автор. *	Название препарата	Препаративная форма	Патогенный микроорганизм	Страна производитель
<i>Tr. harzianum</i> штамм 18 (56) [13]	Глиокладин	Таблетки Жидкость Суспензионный концентрат Смачивающийся порошок	<i>Fusarium</i> sp., <i>Pythium</i> sp., <i>Rhizoctonia</i> sp. <i>Verticillium dahlia</i> <i>Phytophthora infestans</i>	Россия, АБТ-групп
<i>Tr. harzianum</i> ВКМ-4099D [13]	Стернифаг	Смачивающийся порошок	<i>Fusarium</i> sp. <i>Pythium</i> sp., <i>Rhizoctonia</i> sp.	Россия, Агро-БиоТехнология

Окончание таблицы 1

Продуцент, ссылка автор.*	Название препарата	Препаративная форма	Патогенный микроорганизм	Страна производитель
<i>Tr. harzianum</i> [14]	Ecotrich	Смачивающийся порошок	<i>Aspergillus</i> sp. <i>Cladosporium</i> sp. <i>Sclerotinia sclerotiorum</i>	Бразилия, Ballagro Agro Tecnologia
<i>Tr. harzianum</i> T-22 [15]	Trianum-G	Гранулы	Регулятор роста	Нидерланды Koppert B.V.
<i>Tr. harzianum</i> , T-22 [16]	RootShield	Смачивающийся порошок	<i>Pythium</i> sp. <i>Rhizoctonia</i> sp. <i>Fusarium</i> sp., <i>Thielaviopsis</i> <i>Cylindrocladium</i>	США, BioWorks
<i>Tr. harzianum</i> T-39 [17]	Trichodex	Смачивающийся порошок	<i>Botrytis</i> sp.	Китай, Makhteshim Agan Industries Ltd
<i>Tr. harzianum</i> (ATCC 20476) и + <i>Tr. polysporum</i> (ATCC 20475) [15]	Binab T	Смачивающийся порошок Гранулы	<i>Chondrostereum purpureum</i> , <i>Fusarium</i> sp. <i>Botrytis</i> sp. <i>Rhizoctonia</i> sp. <i>Sclerotium</i> sp. <i>Sclerotinia</i> sp.	Чили, AgroConnexion
<i>Tr. harzianum</i> T-35 + <i>Tr. harzianum</i> T-315 [15]	ROOT PRO	Порошок	<i>Pythium</i> sp., <i>Sclerotium rolfsi</i> , <i>Fusarium</i> sp., <i>Rhizoctonia solani</i> .	Израиль, Agriance
<i>Tr. viride</i> [15]	Trieco	Смачивающийся порошок	<i>Fusarium</i> sp., <i>Pythium</i> sp., <i>Rhizoctonia</i> sp.	Индия, Ecosense Labs

Особый интерес к роду *Trichoderma* был проявлен после сообщения японских исследователей о биосинтезе фермента L-лизин- α -оксидаза из *T. viride* Y-244-2. Испытания в опытах *in vitro* показали перспективность использования его в онкологии [18].

На кафедре биохимии медицинского факультета под руководством академика Т.Т. Берёзова в течении многих лет проводились работы по поиску продуцента фермента L-лизин- α -оксидазы из триходермы. Был найден активный продуцент *Trichoderma harzianum* Rifai F-180.

Впервые в 1986 г. доказана возможность использования иммобилизованной L-лизин- α -оксидазы из этого штамма в создании ферментного анализатора ПЛАГ-1 для определения концентрации аминокислоты L-лизина при промышленном получении этой аминокислоты (аминокислота используется в качестве добавки в корм животных для повышения мясной продуктивности) [19].

Многочисленными исследованиями показана перспектива использования L-лизин- α -оксидазы (ЛО) из *Trichoderma harzianum* Rifai F-180 для лечения ряда онкологических и вирусных заболеваний [20].

Так, полученная субстанция ЛО обладала выраженным тормозящим влиянием на синтез ДНК, РНК и белка в культивируемых клетках карциномы яичника человека (Ca Ov) и лимфомы Беркитта (P3 H₁j) в опытах *in vitro*. Показательно, что клетки лимфомы Беркитта обладают большей чувствительностью к действию ЛО, чем клетки Ca Ov.

Перспективность использования исследуемой субстанции в энзимотерапии опухолей была подтверждена и другими экспериментами. Противоопухолевый эффект L-лизин- α -оксидазы выражался в значительном торможении роста аденокарциномы молочной железы Ca-755 и опухоли Льюис (3LL), в увеличении продол-

жительности жизни мышей с перевиваемыми лейкозами и излечении мышей с асцитной гепатомой 22А [21].

Исследования роговицы глаз кролика, пораженного герпесом, при лечении L-лизин- α -оксидазой из *Trichoderma harzianum* Rifai F-180 в концентрации 70 мкг/мл через сутки после заражения ВГП-1 (Вирус герпеса простого 1 типа) показало его высокую эффективность при лечении офтальмогерпеса: глаза кролика спустя 3—4 суток были практически здоровы при сопоставлении с глазами здорового кролика [22].

В последнее время исследования этого штамма доказали антимикоплазменную активность культуральной жидкости *Trichoderma harzianum* Rifai F-180, способность ингибировать рост *Mycoplasma hominis*.

Степень подавления роста зависела от посевной дозы микоплазм и используемой концентрации культуральной жидкости триходермы [23].

Весьма важные исследования были проведены совместно с д.б.н. В.Ф. Ларичевым (ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», «Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России, Москва) с гомогенным препаратом L-лизин- α -оксидазы из *Trichoderma harzianum* Rifai F-180 в опытах *in vitro* на моделях вирусов Синдбис, клещевого энцефалита, Западного Нила, Тягиня и Дхори. В опытах *in vitro* установлена высокая активность L-лизин- α -оксидазы из триходермы на модели вируса клещевого энцефалита и отсутствие активности в отношении вирусов Синдбис, Западного Нила, Тягиня и Дхори [24].

Особое направление получило исследование использования продуктов метаболизма штамма и гомогенного фермента L-лизин- α -оксидазы из *Trichoderma harzianum* Rifai F-180 в агрономии.

Нами впервые была показана новая возможность использования продуктов метаболизма и фермента L-лизин- α -оксидазы из *Trichoderma harzianum* Rifai F-180 в качестве ингибитора некоторых особо опасных вирусных заболеваний растений. Были выбраны наиболее экономически значимые и особо опасные для растений вирусы: тосповирус некротической пятнистости бальзамина (*Impatiens necrotic spot tospovirus*) и неповирус кольцевой пятнистости табака (*Tobacco ringspot nepovirus*). В ходе исследований была разработана тест-система с использованием ПЦР для выявления антивирусного действия L-лизин- α -оксидазы на объектах растительного происхождения. Впервые установлена антивирусная активность культуральной жидкости *Trichoderma harzianum* Rifai штамм F-180 продуцента фермента L-лизин- α -оксидазы с активностью 2 Ед/мл по отношению к тосповирусу некротической пятнистости бальзамина и с активностью 1 Ед/мл по отношению к неповирусу кольцевой пятнистости табака [25].

Положительные результаты были получены при исследовании влияния продуктов метаболизма исследуемого штамма триходермы на особо опасные бактериальные заболевания растений: возбудителя бактериального ожога плодовых культур (*Erwinia amylovora*), возбудителя бактериальной пятнистости тыквенных культур (*Acidovorax citrulli*).

Можно рассматривать продукты метаболизма штамма F-180 *Trichoderma harzianum* Rifai как потенциальные субстанции для создания средств защиты против особо опасных заболеваний вирусного происхождения: тосповируса некро-

тической пятнистости бальзамина (*Impatiens necrotic spot tospovirus*), неповируса кольцевой пятнистости табака (*Tobacco ringspot nepovirus*) и особо опасных заболеваний бактериального происхождения: возбудителя бактериального ожога плодовых культур (*Erwinia amylovora*) и возбудителя бактериальной пятнистости тыквенных культур (*Acidovorax citrulli*).

Вполне очевидно, что в дальнейшем исследовании продуктов метаболизма триходермы раскроют нам новые возможности этого гриба в борьбе с особо опасными заболеваниями как человека, так и растений, что приведет к созданию средств защиты экологически чистых препаратов.

© Смирнова И.П., Каримова Е.В., Шнейдер Ю.А., 2016

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- [1] Алимова Ф.К. Промышленное применение грибов рода *Trichoderma*. Казань: КГУ, 2006.
- [2] Shaukat H. Effect of soil water pressures on population dynamics of *Fusarium equiseti*, *Glocladium virens*, *Talaromyces flavus* and *Trichoderma viride*, biocontrol agents of *Verticillium dahliae* in potatoes Oregon State University, 1994.
- [3] Hanson L.E. Reduction of *Verticillium* wilt symptoms in cotton following seed treatment with *Trichoderma virens* // *The Journal of Cotton Science*. 2000. Vol. 4. P. 224—231.
- [4] Sallam N., Abd Elrazik A.A., Hassan M., Koch E. Powder formulations of *Bacillus subtilis*, *Trichoderma* spp. and *Coniothyrium minitans* for biocontrol of Onion White Rot // *Archives of Phytopathology and Plant Protection*. February, 2009. Vol. 42 (2). P. 142—147.
- [5] Rawat R., Lakshmi Tewar. Transmission electron microscopic study of the cytological changes in *Sclerotium rolfsii* parasitized by a biocontrol fungus *Trichoderma* sp. // *Mycology*. 2010. Vol. 1. No. 4. P. 237—241.
- [6] Бабицкая В.Г., Бухало А.С., Капич А.Н., Бузук О.В. Изучение условий глубинного культивирования гриба *Trichoderma viride* Rifai // *Микол. и фитопатол.* 1981. Т. 16. Вып. 2. С. 115—120.
- [7] Коломбет Л.В. Грибы рода *Trichoderma* — продуценты биопрепаратов для растениеводства // *Микология сегодня / под ред. Ю.Т. Дьякова, Ю.В. Сергеева*. М.: Национальная Академия микологии, 2007. Т. 1. С. 323—370.
- [8] Стахеев И.В., Бабицкая В.Г., Костина А.М., Вадецкии Б.Ю. Биоконверсия соломы мцелиальными грибами // *Микол. и фитопатол.* 1984. Т. 28. Вып. 5. С. 396—400.
- [9] Vinale F., Sivasithamparam K., Ghisalberti E.L., Marra R., Woo S.L., Lorito M. *Trichoderma*-plant-pathogen interactions // *Soil Biology and Biochemistry*. 2008. Vol. 40. P. 1—10.
- [10] Harman G.E., Howell C.R., Viterbo A., Chet I., Lorito M. *Trichoderma* species — opportunistic, avirulent plant symbionts // *Nature Reviews Microbiology*. 2004. Vol. 2. P. 43—56.
- [11] Wilson P.S., Ketola E.O., Ahvenniemi P.M., Lehtonen M.J., Valkonen J.P.T. Dynamics of soilborne *Rhizoctonia solani* in the presence of *Trichoderma harzianum*: effects on stem canker, black scurf and progeny tubers of potato // *Plant Pathology*. 2008. 5. P. 152—161.
- [12] Штерншис М.В., Джалилов Ф.С.-У., Андреева И.В., Томилова О.Г. Биологическая защита растений. М.: Колос С, 2004.
- [13] Список пестицидов и агрохимикатов, разрешенных к применению на территории Российской Федерации. Приложение к журналу «Защита и карантин растений» № 4. М., 2013.
- [14] Biocontrol of seed pathogens and growth promotion of common bean seedlings by *Trichoderma harzianum* / Carvalho Daniel Diego Costa, Sueli Corrêa Marques de Mello, Murillo Lobo Júnior, Alaerson Maia Geraldine // *Pesquisa Agropecuária Brasileira*. 2011. Vol. 46. No. 8.

- [15] *Trichoderma* based Products and their Widespread Use in Agriculture / Sheridan L. Woo, Michelina Ruocco, Francesco Vinale, Marco Nigro, Roberta Marra, Nadia Lombardi, Alberto Pascale, Stefania Lanzuise, Gelsomina Manganiello and Matteo Lorito // *The Open Mycology Journal*. 2014. 8 (Suppl–1, M4). P. 71—126.
- [16] Kabaluk Todd, Gazdik Katka. *Directory of Microbial Pesticides for Agricultural Crops in OECD Countries* // *Agriculture and Agri-Food*. Canada, 2005. P. 242.
- [17] *Trichoderma harzianum*: a biocontrol agent against *Bipolaris oryzae* / G.M. Abdel-Fattah, Y.M. Shabana, A.E. Ismail, M.R. Younes // *Mycopathologia*. 2007. Vol. 164. Issue 2. P. 81—89.
- [18] Kusakabe H., Kodama K., Kuninaka A., Yoshino H., Soda K. Effect of L-lysine- α -oxidase on youth of mouse leucemic cells // *Agr. Biol. Chem.* 1980. Vol. 44. P. 387—393.
- [19] Beresov T.T., Denis C.Y., Smirnova I.P. Regulation of biosynthesis and application of L-lysine- α -oxidase in enzyme electrode // *Intern. sympos. July 17—22, Paris. Biotechnology*. 1988. P. 161.
- [20] Смирнова И.П., Алексеев С.Б., Подборонов В.М. Изучения гелевой формы L-лизин- α -оксидазы на развитие офтальмогерпеса и герпетических поражений кожи // *Антибиотики и химиотерапии*. 2003. Т. 48. Вып. 11. С. 11—13.
- [21] Алексеев С.Б., Селищева А.А., Смирнова И.П., Подборонов В.М., Иванова А.А. Перспективы терапии онкологических заболеваний L-лизин- α -оксидазой триходермы // *Тезисы Международного конгресса по реабилитации в медицине и иммунореабилитации (Дубай, 24—27 апреля 2010 г.)*. Т. 12. № 2. С. 164—165.
- [22] Селищева А.А., Смирнова И.П., Алексеев С.Б., Подборонов В.М. Эффективность антигерпетического действия различных лекарственных форм L-лизин- α -оксидазы // *Антибиотики и химиотерапия*. 2003. Т. 48. Вып. 1. С. 9—12.
- [23] Смирнова И.П., Раковская И.В. Исследование антимикоплазменной активности культуральной жидкости *Trichoderma harzianum* Rifai F-180-продуцента противоопухолевого и противовирусного фермента L-лизин- α -оксидазы // *Антибиотики и химиотерапия*. 2014. Т. 59. № 11—12. С. 10—12.
- [24] Смирнова И.П., Ларичев В.Ф., Шнейдер Ю.А. Исследование активности L-лизин- α -оксидазы в опытах *in vitro* на моделях вирусов Синдбис, клещевого энцефалита, Западного Нила, Тягиня и Дхори // *Антибиотики и химиотерапия*. 2015. Т. 60. № 3—4. С. 3—5.
- [25] Smirnova P., Sheider Yu.A., Karimova E.V. *Trichoderma* L-Lysine- α -oxidase Producer Strain Culture Fluid Inhibits Impatiens Necrotic Spot Virus // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016. Vol. 160. No. 3, January. VIROLOGY. P. 357—359.

SOME PERSPECTIVES OF USE METABOLITES OF THE GENUS *TRICHODERMA*

I.P. Smirnova, E.V. Karimova, Yu.A. Schneider

Peoples' Friendship University of Russia
Miklucho-Maklay str., 8/9, Moscow, Russia, 117198

The article provides an overview of studies that focus on some perspectives of using the metabolites of the genus *Trichoderma*. These metabolites can be used in the creation of protection products in the fight against plant diseases viral or bacterial origin. In the article presents the work of Russian and foreign researchers.

Special attention is given to research the products of metabolism multifunctional strain of *Trichoderma harzianum* Rifai F-180, which are carried out over a number of years in the Medical Institute of the Peoples'

Friendship University of Russia at the department of Biochemistry, the use of the culture fluid of the saprophytic fungus and enzyme L-lysine- α -oxidase as an inhibitor of a number of highly dangerous human diseases and of highly dangerous plant diseases that have bacterial and viral origin.

Key words: *Trichoderma*, products of *Trichoderma*'s metabolism, L-lysine- α -oxidase

REFERENCES

- [1] Alimova F.K. Promyshlennoe primeneniye gribov roda *Trichoderma*. Kazan', KGU, 2006.
- [2] Shaukat H. Effect of soil water pressures on population dynamics of *Fusarium equiseti*, *Glocladium virens*, *Talaromyces flavus* and *Trichoderma viride*, biocontrol agents of *Verticillium dahliae* in potatoes Oregon State University, 1994.
- [3] Hanson L.E. Reduction of *Verticillium* wilt symptoms in cotton following seed treatment with *Trichoderma virens* // *The Journal of Cotton Science*. 2000. Vol. 4. P. 224—231.
- [4] Sallam N., Abd Elrazik A.A., Hassan M., Koch E. Powder formulations of *Bacillus subtilis*, *Trichoderma* spp. and *Coniothyrium minitans* for biocontrol of Onion White Rot. *Archives of Phytopathology and Plant Protection*. 2009. Vol. 42 (2). P. 142—147.
- [5] Rawat R., Lakshmi Tewar. Transmission electron microscopic study of the cytological changes in *Sclerotium rolfsii* parasitized by a biocontrol fungus *Trichoderma* sp. *Mycology*. 2010. Vol. 1. No. 4. P. 237—241.
- [6] Babickaja V.G., Buhalo A.C., Kapich A.N., Buzuk O.V. Izuchenie uslovij glubinnogo kul'tivirovaniya griba *Trichoderma viride* Rifai. *Mikol. i fitopatol.* 1981. T. 16. Vyp. 2. P. 115—120.
- [7] Kolombet L.V. Griby roda *Trichoderma* — producenty biopreparatov dlja rastenievodstva. *Mikologija segodnja*. Ed. Ju.T. D'jakova, Ju.V. Sergeeva. M.: Nacional'naja Akademija Mikologii. 2007. T. 1. S. 323—370.
- [8] Staheev I.V., Babickaja V.G., Kostina A.M., Vadeckii B.Ju. Biokonversija solomy micelial'nyh gribami. *Mikol. i fitopatol.* 1984. T. 28. Vyp. 5. S. 396—400.
- [9] Vinale F., Sivasithamparam K., Ghisalberti E.L., Marra R., Woo S.L., Lorito M. *Trichoderma*-plant-pathogen interactions. *Soil Biology and Biochemistry*. 2008. Vol. 40. P. 1—10.
- [10] Harman G.E., Howell C.R., Viterbo A., Chet I., Lorito M. *Trichoderma* species — opportunistic, avirulent plant symbionts. *Nature Reviews Microbiology*. 2004. Vol. 2. P. 43—56.
- [11] Wilson P.S., Ketola E.O., Ahvenniemi P.M., Lehtonen M.J., Valkonen J.P.T. Dynamics of soil-borne *Rhizoctonia solani* in the presence of *Trichoderma harzianum*: effects on stem canker, black scurf and progeny tubers of potato. *Plant Pathology*. 2008. 57. P. 152—161.
- [12] Shternshis M.V., Dzhililov F.S.-U., Andreeva I.V., Tomilova O.G. Biologicheskaja zashhita rastenij. M.: Kolos S, 2004.
- [13] Spisok pesticidov i agrohimitatov, razreshennyh k primeneniju na territorii Rossijskoj Federacii. *Prilozhenie k zhurnalu «Zashhita i karantin rastenij» №4*. Moskva, 2013.
- [14] Carvalho Daniel Diego Costa, Sueli Corrêa Marques de Mello, Murillo Lobo Júnior, Alaerson Maia Geraldine. Biocontrol of seed pathogens and growth promotion of common bean seedlings by *Trichoderma harzianum*. *Pesquisa Agropecuária Brasileira*. 2011. Vol. 46. No. 8.
- [15] Sheridan L. Woo, Ruocco M., Vinale F., Nigro M., Marra R., Lombardi N., Pascale A., Lanzuise S., Manganiello G., Lorito M. *Trichoderma* based Products and their Widespread Use in Agriculture. *The Open Mycology Journal*. 2014. 8 (Suppl. 1, M4). P. 71—126.
- [16] Kabaluk T., Gazdik K. Directory of Microbial Pesticides for Agricultural Crops in OECD Countries. *Agriculture and Agri-Food*. Canada, 2005. P. 242.
- [17] Abdel-Fattah G.M., Shabana Y.M., Ismail A.E., Younes M.R. *Trichoderma harzianum*: a biocontrol agent against *Bipolaris oryzae*. *Mycopathologia*. August 2007. Vol. 164. Iss. 2. P. 81—89.
- [18] Kusakabe H., Kodama K., Kuninaka A., Yoshino H., Soda K. Effect of L-lysine- α -oxydase on youth of mouse leucemic cells. *Agr. Biol. Chem.* 1980. Vol. 44. P. 387—393.
- [19] Beresov T.T., Denis C.Y., Smirnova I.P. Regulation of biosynthesis and application of L-lysine- α -oxidase in enzyme electrode. *Intern. sympos.* July 17—22, Paris. Biotechnology. 1988. P. 161.

- [20] Smirnova I.P., Alekseev S.B., Podboronov V.M. Izuchenija gelevoj formy L-lizin- α -oksidazy na razvitie oftal'mogerpesa i gerpeticheskikh porazhenij kozhi. *Antibiotiki i himioterapii*. 2003. Vol. 48. Issue 11. P. 11—13.
- [21] Alekseev S.B., Selishheva A.A., Smirnova I.P., Podboronov V.M., Ivanova A.A. Perspektivy terapii onkologicheskikh zabolevanij L-lizin- α -oksidazoj trihodermy. *Tezisy Mezhdunarodogo kongressa po rehabilitacii v medicine i immunorehabilitacii*. Dubaj, 24—27 aprelja 2010 g. Vol. 12. No. 2. P. 164—165.
- [22] Selishheva A.A., Smirnova I.P., Alekseev S.B., Podboronov V.M. Jeffektivnost' antigerpeticheskogo dejstvija razlichnyh lekarstvennyh form L-lizin- α -oksidazy. *Antibiotiki i himioterapija*. 2003. Vol. 48. Issue 1. P. 9—12.
- [23] Smirnova I.P., Rakovskaja I.V. Issledovanie antimikoplazmennoj aktivnosti kul'tural'noj zhidkosti *Trichoderma harzianum* Rifai F-180-producenta protivopuholevogo i antivirusnogo fermenta L-lizin- α -oksidazy. *Antibiotiki i himioterapija*. 2014. Vol. 59. No. 11—12. P. 10—12.
- [24] Smirnova I.P., Larichev V.F., Shnejder Ju.A. Issledovanie aktivnosti L-lizin- α -oksidazy v opytah in vitro na modeljah virusov Sindbis, kleshhevogo jencefalita, Zapadnogo Nila, Tjaginja i Dhori. *Antibiotiki i himioterapija*. 2015. Vol. 60. No. 3—4. P. 3—5.
- [25] Smirnova I.P., Shneider Yu.A., Karimova E.V. *Trichoderma* L-Lysine- α -ozidase Producer Strain Culture Fluid Inhibits *Impatiens Necrotic Spot* Virus. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016. Vol. 160. No. 3, January. VIROLOGY. P. 357—359.