

УДК 582.284.5; 615.281; 578.832

ПРОТИВОГРИППОЗНАЯ АКТИВНОСТЬ ВОДНЫХ ЭКСТРАКТОВ МАКРО- И МИКРОМИЦЕТОВ В ЭКСПЕРИМЕНТАХ IN VITRO и IN VIVO

Ибрагимова Ж.Б., Макаревич Е.В., Косогова Т.А., Мазурков О.Ю., Теплякова Т.В., Мазуркова Н.А.

Федеральное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», 630559, Кольцово, Новосибирская область, Россия

Проведено исследование противовирусной активности водных экстрактов высших базидиальных грибов и низших нематофаговых грибов на перевиваемой линии клеток MDCK и беспородных белых мышах. Установлено, что все исследованные образцы грибных экстрактов малотоксичны на культуре клеток MDCK и лабораторных мышах. Изучение противовирусной активности экстрактов макро- и микромицетов на клеточной культуре MDCK в профилактической и лечебной схемах показало, что большинство исследованных образцов подавляло размножение вируса гриппа субтипов А/Н3N2 и А/Н5N1 от 1,4 до 7,5 lg. В опытах in vivo выявлена протективная активность исследованных водных экстрактов базидиомицетов в лечебно-профилактической схеме и протективная активность экстрактов нематофагового гриба в экстренно профилактической. Из всех исследованных экстрактов макромицетов наибольший коэффициент защиты в лечебно-профилактической схеме выявлен у экстракта гриба *Inonotus obliquus* (20%), в то время как максимальный коэффициент защиты у экстракта микромицета *Duddingtonia flagrans* в экстренно профилактической схеме составил 65%.

Ключевые слова: базидиомицеты, нематофаговые гифомицеты, водные экстракты, культура клеток MDCK, беспородные белые мыши, вирус гриппа, противовирусная активность.

ANTI-INFLUENZA VIRUS ACTIVITY OF AQUEOUS EXTRACT OF MACRO- AND MICROMYCETES IN EXPERIMENTS IN VITRO AND IN VIVO

Ibragimova Z.B., Makarevich E.V., Kosogova T.A., Mazurkov O.Y., Teplyakova T.V., Mazurkova N.A.

Federal Budgetary Research Institution "State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector", Koltsovo, Novosibirsk region, Russia, 630559, e-mail: ibragimova@vector.nsc.ru

Aqueous extracts of higher Basidiomycetes macromycetes and lower nematophagous fungus micromycetes were investigated with respect to their antiviral activity for cell culture MDCK and outbred white mice. Previously, it was found that all the samples studied are slightly toxic to fungal extracts of MDCK cell culture and laboratory mice. It was shown that most of fungal extracts inhibited reproduction influenza human and birds about 1.4 to 7.5 lg in preventive scheme and medicinal for cell culture MDCK. It was shown protective properties of fungal extracts of basidiomycetes studied in the medicinal preventive scheme, and at nematophagous fungus urgently preventive scheme in vivo. Of all the extracts tested macromycetes highest protection factor in an emergency medicinal preventive scheme was detected in extracts of the fungus *Inonotus obliquus* (20%), whereas the maximum rate of protection from fungi extract *Duddingtonia flagrans* in the urgently preventive scheme at 65%.

Key words: basidiomycetes, hyphomycetes nematophagous fungus, aqueous extracts, cell culture MDCK, outbred white mice, influenza virus, antiviral activity.

Введение

В настоящее время арсенал лекарственных средств для противовирусной терапии включает химиопрепараты этиотропного действия, средства для иммунокорректирующей, патогенетической и симптоматической терапии. Открытие нового вирусного агента требует тестирования уже известных противовирусных препаратов в отношении этого вируса и

проведения всего комплекса научных исследований по созданию новых противовирусных препаратов, эффективных в отношении вновь обнаруженных вирусов. Другим аспектом этой проблемы является возникновение лекарственной устойчивости у хорошо известных вирусных агентов [2]. Поэтому вопрос о необходимости разработки и поиска новых противовирусных препаратов представляется особо актуальным. Одним из приоритетных направлений развития современных противовирусных препаратов в медицине является поиск биологически активных соединений, обладающих лечебными свойствами, из природных источников.

Благодаря исследованиям последних десятилетий стало известно, что базидиальные грибы являются продуцентами целого ряда биологически активных веществ: белков, липидов, полисахаридов, органических кислот, ферментов, витаминов и др. [1; 5; 7]. Установлено, что биологически активными соединениями, подавляющими репродукцию вирусов, являются терпеноиды. Так, при анализе противовирусной активности экстракта базидиального гриба *Ganoderma pfeifferi* в отношении вируса гриппа А и вируса простого герпеса 1 типа установлено, что основным противовирусным компонентом экстракта были тритерпеноиды: ганодермадиол, луцидодиол, апланоксиновая кислота G. В грибе чага *Inonotus obliquus*, обладающем противоопухолевыми и противовирусными свойствами, также выделены терпеновые соединения [4]. Из несовершенных грибов такими свойствами могут обладать нематофаговые (хищные) грибы, которые представляют собой уникальную экологическую группу грибов-микромитетов, являющихся естественными врагами паразитических нематод. В механизме хищничества существенную роль играют сесквитерпеновые соединения [1]. Объем публикаций, посвященный базидиомицетам, чрезвычайно велик, в то время как практически нет работ по исследованию противовирусной активности нематофаговых грибов. Имеется информация по ряду биологически активных веществ (БАВ), участвующих в процессе зоотрофного питания нематофаговых грибов. К ним относятся аттрактанты, привлекающие нематод; нематотициды, обездвиживающие нематод и участвующие в разрушении их внешних оболочек при прорастании гиф гриба внутрь тела пойманной нематоды, а также ферменты.

В настоящей работе проведено исследование противовирусных свойств водных экстрактов базидиомицетов и нематофагового гриба в отношении вируса гриппа в экспериментах *in vitro* и *in vivo*.

Материалы и методы

Экспериментальные образцы грибных экстрактов. В работе использовали водные экстракты из следующих грибов макромицетов: *Fomes fomentarius*, *Laetiporus sulphureus*,

Trametes versicolor, *Trametes gibbosa*, *Cerrena unicolor*, *Irpex lacteus*, *Daedaleopsis confragosa*, *Ganoderma applanatum*, *Ischnoderma benzoinum*, *Pleurotus pulmonarius*, *Lentinus edodes*, *Fomitopsis officinalis*, *Lenzites betulina*, *Piptoporus betulinus*, *Ganoderma valesiacum*, *Inonotus obliquus* и экстракт нематофагового гриба *Duddingtonia flagrans*. Для приготовления экстрактов макромицетов сухие плодовые тела грибов смешивали с дистиллированной водой в соотношении 1:50, выдерживали на кипящей водяной бане в течение 6 часов, затем фильтровали через тканевый фильтр. Для приготовления экстрактов из *Duddingtonia flagrans* проводили глубинное культивирование в течение 6 суток, затем отфильтровывали биомассу от культуральной жидкости, гомогенизировали, разрушали клеточные стенки гриба с помощью ультразвука и центрифугировали.

Культура клеток. Для определения противовирусной активности грибных экстрактов использовали перевиваемую линию клеток почки собаки кокер-спаниеля MDCK, полученную из коллекции культур клеток ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор». Клеточную суспензию разводили предварительно подогретой до температуры 37 °С средой RPMI-1640 (ООО «БиолоТ», г. Санкт-Петербург), содержащей 5% сыворотки крови плодов коровы (ООО «БиолоТ», г. Санкт-Петербург), до концентрации $1,0\text{--}1,5 \times 10^5$ клеток/мл и вносили по 100 мкл/лунку 96-луночного планшета. Затем планшеты с клетками помещали в термостат при температуре 37 °С, 5% CO₂ и 100% влажности на 2–3 сут до образования клеточного монослоя.

Вирусы. В работе использовали штамм вируса гриппа птиц A/chicken/Kurgan/05/2005 (H5N1) и адаптированный к лабораторным мышам штамм вируса гриппа A/Aichi/2/68 (H3N2), полученные из отдела «Коллекция микроорганизмов» ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» и наработанные на 10-суточных развивающихся куриных эмбрионах (РКЭ) в отделе профилактики и лечения ООИ ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» [3]. Инфекционный титр вируса выражали в ТЦД₅₀/мл (50%-ная тканевая цитопатическая доза).

Референс-препарат. Тамифлю, 75 мг, капсулы (серия В1367В01, Ф. Хоффманн – Ля Рош Лтд., Швейцария, Roche).

Определение противовирусной активности экстрактов грибов in vitro. В исследованиях по определению противовирусной активности грибных экстрактов использовали их максимально переносимые концентрации (МПК). Готовили разведения вирусосодержащей жидкости от 1 до 8 с десятикратным шагом на среде RPMI-1640, содержащей 2 мкг/мл трипсина. Для определения противовирусной активности грибных экстрактов в профилактической схеме на монослой культуры клеток MDCK вносили образцы в объеме 50 мкл/лунку в максимально нетоксичной концентрации, после

инкубирования клеток при температуре 37 °С в атмосфере 5% CO₂ в течение 1 ч вносили разведения вирусосодержащей жидкости в объеме 50 мкл/лунку и вновь инкубировали клетки в течение 2–3 суток при температуре 37 °С в атмосфере 5% CO₂. По окончании инкубирования клеток регистрировали цитопатическое действие вируса (ЦПД) в монослое клеток с помощью инвертированного микроскопа и определяли наличие вируса в среде культивирования по реакции гемагглютинации (РГА) с 1% эритроцитами петуха [6]. Определяли индекс нейтрализации (ИН, в Ig) вируса гриппа по формуле: $ИН = \frac{\text{Титр}_{\text{контроль}}}{\text{Титр}_{\text{опыт}}}$.

Определение протективных свойств экстрактов макро- и микромицетов в отношении вируса гриппа в экспериментах in vivo. В опытах по изучению протективных свойств экстрактов грибов в отношении вируса гриппа использовали следующие схемы: *экстренно профилактическую* – экстракты вводили перорально мышам (по 200 мкл/мышь) через час после заражения вирусом гриппа A/Aichi/2/68 (H3N2) или A/chicken/Kurgan/05/2005 (H5N1), далее экстракты вводили 1 раз в сутки в течение 5 суток; *лечебно-профилактическую* – экстракты вводили перорально мышам (по 200 мкл/мышь) за час до заражения вирусом гриппа A/Aichi/2/68 (H3N2) или A/chicken/Kurgan/05/2005 (H5N1), далее экстракты вводили 1 раз в сутки в течение 5 суток. За животными наблюдали в течение 14 суток. Вычисляли процент выживаемости животных в опыте и контроле, коэффициент защиты (КЗ) и среднюю продолжительность жизни (СПЖ) мышей. КЗ вычисляли по формуле: $\% \text{ гибели мышей в контроле} - \% \text{ гибели мышей в опыте}$ [6]. Все опыты проводили в трехкратной повторности. Статистическую обработку проводили общепринятыми методами, оценивали доверительный интервал для 95%-ной вероятности.

Результаты и обсуждение

Изучение протективных свойств экстрактов грибов макро- и микромицетов в отношении вируса гриппа в культуре клеток MDCK. В экспериментах по изучению противовирусной активности использовали экстракты грибов в дозах, нетоксичных для монослоя клеток. Эксперименты in vitro показали, что грибные экстракты обладают вируснейтрализующим эффектом в отношении вируса гриппа. Индекс нейтрализации (ИН) вирусов гриппа для большинства образцов составлял 1,4–7,5 Ig. Наибольшим нейтрализующим действием в отношении вируса гриппа A/Aichi/2/68 (H3N2) в профилактической схеме введения экстрактов обладали образцы №№ 07-45, 09-78, 09-80, 09-92 и 09-93, а в отношении вируса гриппа птиц A/chicken/Kurgan/05/2005 (H5N1) – образцы №№ 09-76, 09-78, 09-80, 09-92, 09-93 и 09-65 ПС (образец, содержащий полисахариды) (табл. 1). В лечебной схеме применения грибных экстрактов наибольший противовирусный эффект

обнаружили образцы №№ 08-09, 09-65 ПС и 11-72 в отношении вируса гриппа А субтипа А/Н3N2 и образцы №№ 09-65 ПС и 09-66 ПС в отношении вируса гриппа субтипа А/Н5N1 (табл. 2). Изучение противовирусной активности образцов, приготовленных на основе гриба-микробиота (*Duddingtonia flagrans*), обнаружило значительный противовирусный эффект в отношении обоих используемых штаммов вируса гриппа. Так, при лечебном применении экстрактов культивированной биомассы хищного гриба (№ 10-70) и культуральной жидкости (№ 10-70 КЖ) ИН были выше 4,0 Ig как в отношении штамма А/Aichi/2/68 (Н3N2), так и в отношении штамма А/chicken/Kurgan/05/2005 (Н5N1) (табл. 1). В эксперименте с профилактической схемой введения грибных образцов ИН в отношении штамма субтипа А/Н3N2 составляли $2,68 \pm 0,39$ и $4,30 \pm 0,65$ для образцов №№ 10-70 КЖ и 10-70 соответственно, а в отношении штамма другого субтипа – А/Н5N1 ИН были максимальными в данных экспериментах и составляли $5,21 \pm 0,49$ и $5,85 \pm 0,32$ для этих образцов соответственно.

Таким образом, экстракты плодовых тел грибов макромицетов и экстракты нематофагового гриба микробиота *Duddingtonia flagrans* в экспериментах *in vitro* значительно подавляют репродукцию вируса гриппа разных субтипов.

Изучение протективных свойств экстрактов грибов макро- и микромицетов в отношении вируса гриппа в экспериментах *in vivo*. В опытах *in vivo*, проведенных по лечебно-профилактической схеме, введенный мышам экстракт базидиомицета *Inonotus obliquus* (образец № 12-11) обнаружил протективную активность в отношении вируса гриппа А/Aichi/2/68 (Н3N2), коэффициент защиты этого образца составил 20% при выживаемости животных – 60% (табл. 3). Экстракты всех других исследованных базидиомицетов (образцы №№ 09-11/8, 11-109 и 12-15) не проявили протективной активности (табл. 3). В инфицированной группе сравнения (введение Тамифлю) и контрольной инфицированной группе (введение дистиллированной воды) выжило 90 и 40% животных соответственно, при этом коэффициент защиты для Тамифлю составил 50%.

Более высокие показатели защиты инфицированных мышей были обнаружены в экспериментах, проведенных по экстренно профилактической схеме с образцами (№№ 10-70 и 10-70 КЖ) на основе хищного гриба *Duddingtonia flagrans*: доля выживших животных, инфицированных вирусом гриппа А/Aichi/2/68 (Н3N2), составила 80 и 60% соответственно, а коэффициент защиты – 65 и 45% соответственно (табл. 4). В контрольных группах (введение Тамифлю и дистиллированной воды) выжило 100 и 15% животных соответственно, при этом коэффициент защиты для Тамифлю составил 85% (табл. 4). В аналогичных экспериментах с образцом № 10-70 показатели защиты мышей, инфицированных вирусом гриппа птиц –

A/chicken/Kurgan/05/2005 (H5N1), были ниже таковых в отношении вируса гриппа субтипа A/H3N2. Так, доля выживших инфицированных животных при введении образца № 10-70 и коэффициент защиты составляли 19%, в контроле (введение Тамифлю) значения обоих данных показателей составляли 40% (табл. 4). Средняя продолжительность жизни животных, инфицированных вирусом гриппа A/Aichi/2/68 (H3N2), при введении им образцов № 10-70 и Тамифлю была достоверно выше по сравнению с СПЖ зараженных этим же вирусом мышей контрольной группы (без введения препарата) (табл. 4).

Заключение

Таким образом, водные экстракты грибов макромицетов и микромицетов обладают противовирусной активностью в отношении вирусов гриппа субтипов A/H3N2 и A/H5N1 в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, что делает перспективными дальнейшие исследования по использованию их для разработки профилактических и лечебных препаратов против гриппа.

Таблица 1 – Противовирусная активность экстрактов макро- и микромицетов в клетках MDCK, инфицированных вирусом гриппа (профилактическая схема) ($M \pm m$, $n=3$)

Образец			Индекс нейтрализации (Титр _{контроль} - Титр _{опыт}), lg	
Наименование	№№	Концентрация сухого вещества в образце, мг/мл	A/Aichi/2/68 (H3N2)*	A/chicken/Kurgan/05/2005 (H5N1)**
<i>Duddingtonia flagrans</i>	10-70	14,0	4,30 ± 0,65	5,85 ± 0,32
	10-70 КЖ	18,0	2,68 ± 0,39	5,21 ± 0,49
<i>Trametes versicolor</i>	09-75	н.и.	н.и.	0,85 ± 0,44
<i>Trametes gibbosa</i>	09-76	н.и.	1,15 ± 0,32	2,62 ± 0,24
<i>Cerrena unicolor</i>	09-78	н.и.	2,05 ± 0,63	3,13 ± 0,37
<i>Irpex lacteus</i>	09-79	н.и.	0,90 ± 0,24	1,81 ± 0,39
<i>Daedaleopsis confragosa</i>	09-80	1,5	5,55 ± 0,24	2,03 ± 0,39
<i>Inonotus obliquus</i>	07-45	н.и.	2,76 ± 0,62	-
	09-17	н.и.	-	1,23 ± 0,87
<i>Ganoderma applanatum</i>	09-88	0,3	0,25 ± 0,63	0,26 ± 0,21
<i>Ischnoderma benzoinum</i>	09-92	2,2	2,66 ± 0,39	2,68 ± 0,39
<i>Pleurotus pulmonarius</i>	09-93	н.и.	5,73 ± 0,14	6,06 ± 0,18
<i>Fomitopsis officinalis</i>	09-65 ПС	1,0	1,33 ± 0,31	3,53 ± 0,25
<i>Lenzites betulina</i>	09-66 ПС	2,0	1,50 ± 0,12	1,25 ± 0,11
<i>Piptoporus betulinus</i>	09-67 ПС	4,0	1,05 ± 0,63	1,55 ± 0,63
<i>Ganoderma valesiacum</i>	09-68 ПС	2,0	1,15 ± 0,32	0,61 ± 0,25

M – среднее арифметическое;

m – ошибка среднего;

n – число опытов;

* – титр вируса гриппа A/ Aichi/2/68 в контроле (без экстрактов) – $7,5 \pm 0,5 \lg \text{TCID}_{50}/\text{мл}$;

** – титр вируса гриппа птиц A/chicken/Kurgan/05/2005 в контроле (без экстрактов) – $7,8 \pm 1,0 \lg \text{TCID}_{50}/\text{мл}$;

н.и. – не исследовали..

Таблица 2 – Противовирусная активность экстрактов макро- и микромицетов в культуре клеток MDCK, инфицированных вирусом гриппа (лечебная схема) ($M \pm m$, $n=3$)

Образец		Индекс нейтрализации (Титр вируса _{контроль} – Титр вируса _{опыт}), lg	
Наименование	№№	A/Aichi/2/68 (H3N2)*	A/chicken/Kurgan/05/2005 (H5N1)**
<i>Duddingtonia flagrans</i>	10-70	4,17 ± 0,99	4,28 ± 2,49
	10-70 КЖ	4,43 ± 0,37	4,08 ± 2,64
<i>Fomes fomentarius</i> [@]	11-72	2,45 ± 0,63	н.и.
<i>Laetiporus sulphureus</i> [#]	08-09	6,16 ± 0,37	н.и.
<i>Fomitopsis officinalis</i>	09-65 ПС	2,11 ± 0,25	2,05 ± 0,63
<i>Lenzites betulina</i>	09-66 ПС	0,85 ± 0,15	2,26 ± 0,25
<i>Piptoporus betulinus</i>	09-67 ПС	1,44 ± 0,23	1,51 ± 0,16
<i>Ganoderma valesiacum</i>	09-68 ПС	0,75 ± 0,17	0,54 ± 0,13

M – среднее арифметическое;

m – ошибка среднего;

n – число опытов;

* – титр вируса гриппа A/ Aichi/2/68 в контроле (без экстрактов) – $7,5 \pm 0,5$ lg ТЦД₅₀/мл;

** – титр вируса гриппа птиц A/chicken/Kurgan/05/2005 в контроле (без экстрактов) – $7,8 \pm 1,0$ lg ТЦД₅₀/мл;

@ – концентрация сухого вещества составила 6,44 мг/мл;

– концентрация сухого вещества составила 5,0 мг/мл;

н.и. – не исследовали.

Таблица 3 – Протективные свойства экстрактов базидиомицетов в отношении вируса гриппа A/Aichi/2/68(H3N2) в опытах на лабораторных мышах (лечебно-профилактическая схема)

Образец			Показатели защиты животных при (n=10)		
Наименование	№№	Концентрация сухого вещества, мг/мл	Выживаемость животных, %	КЗ, %	СПЖ, ($M \pm S_m$)
<i>Inonotus obliquus</i>	12-11	11,00	60*	20	10,45±0,94
<i>Ganoderma applanatum</i>	09-11/8	4,33	20	0	8,89±1,25
<i>Laetiporus sulphureus</i>	12-15	13,70	40	0	10,22±0,82
<i>Daedaleopsis confragosa</i>	11-109	2,00	30	0	9,08±1,00

<i>Тамифлю (контроль)</i>	-	0,75	90*	50	11,00±0,63
<i>Контроль (вирус без образца)</i>	H ₂ O дист.	-	40	-	9,84±1,00

М – среднее арифметическое;

S_m – стандартное отклонение;

n – число животных в группе;

КЗ – коэффициент защиты;

СПЖ – средняя продолжительность жизни;

н.и. – не исследовали;

* – отличие от контроля по критерию χ^2 при $p \leq 0,05$.

Таблица 4 – Протективные свойства экстрактов нематофагового гриба *Duddingtonia flagrans* в отношении вирусов гриппа A/Aichi/2/68 (H3N2) и A/chicken/Kurgan/05/2005 (H5N1) в экспериментах на лабораторных мышах (экстренно-профилактическая схема)

Образец	Показатели защиты животных при (n=10)					
	Выживаемость животных, %		Коэффициент защиты, %		СПЖ, (M±S _m)	
	A/Aichi/2/68 (H3N2)	A/chicken/Kurgan/05/2005 (H5N1)	A/Aichi/2/68 (H3N2)	A/chicken/Kurgan/05/2005 (H5N1)	A/Aichi/2/68 (H3N2)	A/chicken/Kurgan/05/2005 (H5N1)
10-70	80,0*	19,0 [#]	65,0	19,0	13,6±1,1 [§]	10,1±3,6
10-70 КЖ	60,0*	н.и.	45,0	н.и.	12,9±4,4	н.и.
<i>Тамифлю</i>	100,0*	40,0 [#]	85,0	40,0	14,0 [§]	10,5±3,4
<i>Контроль</i>	15,0	0	-	-	9,9±3,5	8,3±1,6

М – среднее арифметическое;

S_m – стандартное отклонение;

n – число животных в группе;

СПЖ – средняя продолжительность жизни;

н.и. – не исследовали;

* и [#] – отличие от соответствующего контроля по критерию χ^2 при $p \leq 0,05$;

[§] – отличия от контроля по U-критерию Манна–Уитни при $p \leq 0,05$.

Список литературы

1. Беккер З.Э. Терпеновый обмен грибов из родов *Trichothecium* и *Arthrotrays* и гипотеза механизмов хищничества и микопаразитизма / Изв. АН Туркм. ССР. – 1972. – № 6. – С. 28-33.

2. Белова Н.В. Перспективы использования биологически активных соединений высших базидиомицетов в России // Микология и фитопатология. – 2004. – Т. 38. – № 2. – С. 1-7.
3. Марченко В.Ю., Шаршов К.А., Силко Н.Ю. и др. Характеристика вируса гриппа субтипа H5N1, выделенного во время вспышки среди диких птиц в России (Республика Тыва) в 2010 г. // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2011. – № 4. – С. 36-40.
4. Mothana R.A.A., Awadh Ali N.A., Jansen R. et al. Antiviral lanostanoid triterpenes from the fungus *Ganoderma preifferi* // Fitoterapia. – 2003. – Vol. 74. – P. 177-180.
5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / [под ред. Р.Ю. Хабриева]. – М. : Медицина, 2005. – 829 с.
6. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / [под ред. Л.С. Стречунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова]. – М., 2002. – 384 с.
7. Все о грибах [Электронный ресурс] : сайт. – URL: <http://www.vsegriby.com>.

Рецензенты:

Трошкова Галина Павловна, д.б.н., профессор, заведующая сектором биохимии отдела профилактики и лечения ООИ, Федеральное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Кольцово.

Белявская Валентина Александровна, д.б.н., профессор, заведующая сектором отдела научно-методической подготовки персонала по работе с возбудителями ООИ, Федеральное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Кольцово.