

субшкалах «Параноидная воинственность» и «PANSS-Hostility» в сравнении с группами «Контрольная» и «Основная УВ». Полученные данные позволяют предполагать наличие модифицирующего влияния количественных параметров употребления алкоголя на формирование враждебной позиции у лиц, страдающих шизофренией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tsai J, Rosenheck RA. Psychiatric comorbidity among adults with schizophrenia: A latent class analysis. *Psychiatry res.* 2013;210(1):16-20. doi.org/10.1016/j.psychres.2013.05.013.
2. Spencer C, Castle D, Michie PT. Motivations that maintain substance use among individuals with psychotic disorders. *Schizophr Bull.* 2002;28(2):233-47. doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a006934.
3. Fazel S, Gulati G, Linsell L, Geddes JR, Grann M. Schizophrenia and violence: systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2009;6(8):e1000120. doi.org/10.1371/journal.pmed.1000120.
4. Dry MJ, Burns NR, Nettelbeck T, Farquharson AL, White JM. Dose-related effects of alcohol on cognitive functioning. *PLoS One.* 2012;7(11):e50977. doi.org/10.1371/journal.pone.0050977.
5. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, Hummer M. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet.* 2008;371(9618): 1085-97. doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60486-9.
6. De Castro BO, Veerman JW, Koops W, Bosch JD, & Monshouwer HJ. Hostile attribution of intent and aggressive behavior: A meta-analysis. *Child Dev.* 2002;73(3): 916-34. https://doi.org/10.1111/1467-8624.00447.
7. Combs DR, Penn DL, Wicher M, Waldheter E. The Ambiguous Intentions Hostility Questionnaire (AIHQ): a new measure for evaluating hostile social-cognitive biases in paranoia. *Cogn Neuro-psychiatry.* 2007;12(2):128-43. doi.org/10.1080/13546800600787854.

8. Kerner B. Comorbid substance use disorders in schizophrenia: a latent class approach. *Psychiatry Res.* 2015;225(3):395-401. doi.org/10.1016/j.psychres.2014.12.006.
9. Drake RE, Osher FC, Wallach MA. Alcohol use and abuse in schizophrenia: a prospective community study. *J Nerv Ment Dis.* 1989. dx.doi.org/10.1097/00005053-198907000-00004.

REFERENCES

1. Tsai J, Rosenheck RA. Psychiatric comorbidity among adults with schizophrenia: A latent class analysis. *Psychiatry res.* 2013;210(1):16-20. doi.org/10.1016/j.psychres.2013.05.013.
2. Spencer C, Castle D, Michie PT. Motivations that maintain substance use among individuals with psychotic disorders. *Schizophr Bull.* 2002;28(2):233-47. doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a006934.
3. Fazel S, Gulati G, Linsell L, Geddes JR, Grann M. Schizophrenia and violence: systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2009;6(8):e1000120. doi.org/10.1371/journal.pmed.1000120.
4. Dry MJ, Burns NR, Nettelbeck T, Farquharson AL, White JM. Dose-related effects of alcohol on cognitive functioning. *PLoS One.* 2012;7(11):e50977. doi.org/10.1371/journal.pone.0050977.
5. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, Hummer M. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet.* 2008;371(9618): 1085-97. doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60486-9.
6. De Castro BO, Veerman JW, Koops W, Bosch JD, & Monshouwer HJ. Hostile attribution of intent and aggressive behavior: A meta-analysis. *Child Dev.* 2002;73(3): 916-34. https://doi.org/10.1111/1467-8624.00447.
7. Combs DR, Penn DL, Wicher M, Waldheter E. The Ambiguous Intentions Hostility Questionnaire (AIHQ): a new measure for evaluating hostile social-cognitive biases in paranoia. *Cogn Neuro-psychiatry.* 2007;12(2):128-43. doi.org/10.1080/13546800600787854.
8. Kerner B. Comorbid substance use disorders in schizophrenia: a latent class approach. *Psychiatry Res.* 2015;225(3):395-401. doi.org/10.1016/j.psychres.2014.12.006.
9. Drake RE, Osher FC, Wallach MA. Alcohol use and abuse in schizophrenia: a prospective community study. *J Nerv Ment Dis.* 1989. dx.doi.org/10.1097/00005053-198907000-00004.

Поступила 07.11.2018

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

УДК 561.29+579.841

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТА *HYPOGYMNA PHYSODES* И ЕГО КОМБИНАЦИЙ С АНТИБИОТИКАМИ В ОТНОШЕНИИ ЭНТЕРОКОККОВ

Д. В. Топальский, К. М. Косенкова

Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
г. Гомель, Республика Беларусь

Цель: изучить антибактериальные свойства экстракта *Hypogymnia physodes* и его комбинаций с антибиотиками в отношении ванкомициночувствительных и ванкомицинорезистентных штаммов энтерококков.

Материал и методы. Методом серийных разведений в бульоне определены минимальные подавляющие концентрации (МПК) ацетонового экстракта *H. physodes* для референсных и клинических изолятов *Enterococcus faecalis*. Оценку эффективности комбинированного воздействия экстракта *H. physodes* в сочетании с антибиотиками проводили с использованием модифицированного диско-диффузионного метода и метода «шахматной доски».

Результаты. Выявлена выраженная антибактериальная активность (МПК 32–64 мкг/мл) ацетонового экстракта *H. physodes* в отношении ванкомициночувствительных и ванкомицинорезистентных штаммов энтерококков. Обнаружен синергидный эффект (ΣФПК от 0,125 до 0,375) комбинации экстракта *H. physodes* и аминокликозидов в отношении *E. faecalis*, включая ванкомицинорезистентные штаммы.

Заключение. *H. physodes* является перспективным источником соединений с антибактериальной активностью, требуется проведение дальнейших исследований для идентификации и выделения из состава экстракта лишайника вторичного метаболита, обладающего синергидной активностью в сочетании с аминокликозидами.

Ключевые слова: энтерококки, *Hypogymnia physodes*, аминокликозиды, синергизм.

Objective: to study antibacterial properties of *Hypogymnia physodes* extract and its combinations with antibiotics against vancomycin-sensitive and vancomycin-resistant strains of enterococci.

Material and methods. Minimum inhibitory concentrations (MICs) of the acetone extract of *H. physodes* for reference and clinical isolates of *Enterococcus faecalis* were determined by the serial broth dilution method. Evaluation of efficiency of the combined effect of the *H. physodes* extract in combination with antibiotics was carried out using the modified disc-diffusion method and «chessboard» method.

Results. We have revealed marked antibacterial activity (MIC 32–64 mcg/ml) of the acetone extract of *H. physodes* against vancomycin-sensitive and vancomycin-resistant strains of enterococci and found a synergistic effect (Σ FIC from 0.125 to 0.375) of the combination of the *H. physodes* extract and aminoglycosides against *E. faecalis*, including vancomycin-resistant strains.

Conclusion. *H. physodes* is a promising source of compounds with antibacterial activity, further research is required to identify and isolate a secondary metabolite having synergistic activity in combination with aminoglycosides from the lichen extract.

Key words: *enterococci, Hypogymnia physodes, aminoglycosides, synergism.*

Problemy zdorov'ya i ekologii. 2018 Oct-Dec; Vol 58 (4): 52-56

Antibacterial Activity of *Hypogymnia Physodes* Extract and its Combinations with Antibiotics Against Enterococci

D.V. Tapalsky, K.M. Kosenkova

Введение

Энтерококки входят в состав нормальной микрофлоры кишечника, однако при попадании в раны и стерильные локусы организма они способны вызывать раневые инфекции, бактериемию, сепсис, эндокардит, а также перитонит и инфекции мочевыделительной системы. Важной особенностью энтерококков является высокий уровень природной устойчивости к бета-лактамам антибиотикам и аминогликозидам. В последнее десятилетие в условиях госпитальной среды распространяются штаммы ванкомицинорезистентных энтерококков (*vancomycin-resistant enterococci* — VRE) с множественной устойчивостью к антибиотикам, способные вызывать тяжелые внутрибольничные инфекции, с трудом поддающиеся антибиотикотерапии [0].

Стремительное распространение антибиотикорезистентности среди возбудителей бактериальных инфекций требует поиска соединений с новыми механизмами противомикробного действия. В качестве перспективных источников таких соединений рассматриваются лишайники [2]. Характерная для лишайников устойчивость к экстремальным физическим воздействиям связана с продукцией ими многочисленных вторичных метаболитов — алифатических, циклоалифатических, гетероциклических и терпеновых соединений, которые могут составлять до 30 % от сухой массы слоевищ. Вторичные метаболиты лишайников служат главным образом для поглощения света, защиты фотобионта от ультрафиолетового излучения и подавления роста микроорганизмов [3]. Лишайники широко использовались в традиционной медицине для лечения заболеваний дыхательной системы и желудочно-кишечного тракта. Интенсивное изучение ан-

тибактериальной активности экстрактов из различных лишайников, а также отдельных содержащихся в них вторичных метаболитов ведется с середины 1950-х годов [4]. Для многих видов лишайников активность выявлена главным образом в отношении грамположительных бактерий, включая микобактерии, и грибов. Антибактериальные свойства усниновой кислоты, содержащейся во многих лишайниках, позволили использовать ее в качестве препаратов для местной антисептики [3].

Работы по исследованию антибактериальной активности лишайников интенсивно проводятся в последнее десятилетие в ряде европейских стран [5–8]. Среди огромного видового разнообразия лишайников только относительно небольшое их количество (не более 70–100 видов) было скринировано на присутствие антимикробных свойств, при этом более чем у половины исследованных видов такие свойства удавалось выявить. Однако до настоящего времени антимикробные вещества, выделенные из лишайников, не использовались в качестве системных антибиотиков. Основной причиной этого является относительно низкий уровень их активности. Показано, что минимальные подавляющие концентрации (МПК) экстрактов из лишайников часто находятся в диапазоне от 100 до 1000 мкг/мл, что на порядок выше, чем у антибиотиков широкого спектра действия [9].

Hypogymnia physodes (гипогимния вздутая) — распространенный в Беларуси полиморфный вид листоватых лишайников семейства *Parmeliaceae*, поселяется преимущественно на стволах и сучьях лиственных и хвойных пород, иногда на почве. В составе вторичных метаболитов содержит атранорин, хлоратранорин, физодовую, физодоловую, 3-гидроксифизиодовую, 2'-О-метилфизиодовую и протоцеттаровую кислоты [8, 10]. Од-

ним из перспективных направлений является изучение фармакодинамических взаимодействий вторичных метаболитов лишайников и антибиотиков с целью выявления комбинаций с синергидной антибактериальной активностью.

Цель исследования

Изучить антибактериальные свойства экстракта *H. physodes* и его комбинаций с антибиотиками в отношении ванкомициночувствительных и ванкомицинорезистентных штаммов энтерококков.

Материалы и методы

Навески сухого ацетонового экстракта *H. physodes* растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО). Минимальные подавляющие концентрации экстракта *H. physodes* в отношении эталонных штаммов энтерококков из Американской коллекции типовых культур (*E. faecalis* ATCC 29212, *E. faecalis* ATCC 51299 — VRE), а также клинических изолятов, выделенных от госпитализированных пациентов (*E. faecalis* 1926 — VRE, *E. faecalis* 35736, *E. faecalis* 35758), определяли методом микроразведений в бульоне Мюллера-Хинтона в диапазоне концентраций 4–512 мкг/мл в стерильных 96-луночных планшетах. Исследование выполняли в соответствии со стандартом ISO 20776-1:2006 [12]. Учет результатов (визуальная оценка видимого роста в ячейках планшета) проводили после 18-часовой инкубации при 35 °С.

Для оценки эффективности комбинированного воздействия экстракта из *H. physodes* в сочетании с антибиотиками использовали модифицированный диско-диффузионный метод. В расплавленный и остуженный до 45 °С агар Мюллера-Хинтона (МХА) вносили растворенный в ДМСО экстракт *H. physodes* для получения концентраций 1/2, 1/4 и 1/8 от МПК. После перемешивания среду в объеме 18–20 мл разливали в 90-мм чашки Петри, выдерживали до застывания среды, инокулировали суспензией (оптическая плотность 0,5 МакФарланд) из тестируемых штаммов и проводили аппликацию дисков с антибиотиками. Использовали диски с ампициллином, имипенемом, тигециклином, ципрофлоксацином, рифампицином, стрептомицином, гентамицином, амикацином. В качестве контроля использовали МХА без добавления экстракта. Учет результатов (измерение диаметров зон подавления роста) проводили после 18-часовой инкубации при 35 °С.

Количественная оценка микробиологической эффективности комбинаций антибиотиков и экстракта из *H. physodes* выполнялась методом «шахматной доски» [11] в диапазоне концентраций антибиотика и экстракта лишайника от 1/16*МПК до 4*МПК. В лунки стерильного 96-луночного планшета слева направо вносили разведения экстракта лишайника для создания двукратного серийного убываю-

щего градиента концентрации в диапазоне от 0 до 64 мкг/мл, в лунках по направлению сверху вниз создавался двукратный серийный убывающий градиент концентрации в диапазоне от 0 до 32 мкг/мл для аминогликозидного антибиотика (гентамицин, амикацин). Заданные концентрации готовились на бульоне Мюллера-Хинтона и в объеме 100 мкл вносились в 64 ячейки (8×8) стерильного полистиролового 96-луночного планшета (общий объем среды в каждой ячейке — 200 мкл), после чего планшет инокулировали суспензией исследуемой культуры (конечная концентрация микробных клеток $\approx 5 \times 10^5$ клеток/мл) и инкубировали в течении 18 часов при 35 °С в шейкере-инкубаторе с непрерывным низкоамплитудным встряхиванием. Учет результатов проводили, сравнивая с контролем (рост в ячейке со средой, не содержащей антибиотиков). Рассчитывали фракционные подавляющие концентрации (ФПК) для каждого из препаратов в комбинации:

$$\begin{aligned} \text{ФПК}_A &= \text{МПК}_{AB} / \text{МПК}_A \\ \text{ФПК}_B &= \text{МПК}_{BA} / \text{МПК}_B \end{aligned}$$

где МПК_{AB} — минимальная подавляющая концентрация препарата А в присутствии препарата В;

МПК_A — минимальная подавляющая концентрация препарата А без добавления второго препарата;

МПК_{BA} — минимальная подавляющая концентрация препарата В в присутствии препарата А;

МПК_B — минимальная подавляющая концентрация препарата В без добавления второго препарата.

Индекс ФПК рассчитывался как сумма ФПК каждого из препаратов в комбинации:

$$\Sigma \text{ФПК} = \text{ФПК}_A + \text{ФПК}_B$$

При $\Sigma \text{ФПК} \leq 0,5$ эффект комбинации антибиотиков оценивался как синергидный, при $0,5 < \Sigma \text{ФПК} \leq 1$ — как аддитивный, при $1 < \Sigma \text{ФПК} \leq 4$ — как нейтральный.

Результаты и обсуждение

Отмечена выраженная антибактериальная активность ацетонового экстракта *H. physodes* в отношении всех включенных в исследование штаммов энтерококков (МПК 32–64 мкг/мл). Для ампициллина, имипенема, тигециклина, ципрофлоксацина, рифампицина диаметры зон подавления роста, определенные на МХА и МХА с добавлением экстракта лишайника, не отличались между собой или отличались не более чем на 1 мм, что говорит о нейтральном сочетанном действии антибиотиков и экстракта *H. physodes*. Для всех включенных в исследование аминогликозидных антибиотиков (стрептомицин, гентамицин, амикацин) выявлено отсутствие чувствительности к ним у энтерокок-

ков и восстановление чувствительности (синергидный эффект) в присутствии экстракта *H. physodes*. Выявленный синергидный эффект является универсальным (обнаружен для всех включенных в исследование аминогликозидов, в отношении как ванкомициночувствительных, так и множественно антибиотикорезистентных ванкомицинорезистентных штаммов) и дозозависимым по отношению к концентрации экстракта лишайника (таблица 1).

Так, для штамма *E. faecalis* ATCC 29212 диаметры зон подавления роста вокруг диска с 30 мкг амикацина составили 6 мм (контроль),

17 мм (1/8 МПК *H. physodes*), 23 мм (1/4 МПК), 23 мм (1/2 МПК); для ванкомицинорезистентного штамма *E. faecalis* ATCC 51299 — соответственно 6 мм, 6 мм, 20 мм и 24 мм.

Методом «шахматной доски» определен характер фармакологических взаимодействий между экстрактом *H. physodes* и гентамицином в отношении эталонных и клинических штаммов *E. faecalis* (таблица 2). Выявлен синергидный эффект комбинации для всех включенных в исследование штаммов энтерококков, в том числе и для штаммов с высоким уровнем устойчивости к гликопептидам.

Таблица 1 — Эффекты сочетанного действия аминогликозидов совместно с экстрактом *H. physodes*, диско-диффузионный метод

Микроорганизм, штамм	Стрептомицин (S25)				Гентамицин (GEN10)				Амикацин (AN30)			
	концентрация экстракта <i>H. physodes</i> в МХА, мкг/мл											
	60	30	15	0 (К)	60	30	15	0 (К)	60	30	15	0 (К)
диаметр зоны подавления роста вокруг диска с антибиотиком, мм												
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	24	26	20	12	24	24	20	15	23	23	17	6
<i>E. faecalis</i> ATCC 51299	18	14	6	6	18	16	6	6	24	20	6	6
<i>E. faecalis</i> 1926	21	18	18	11	25	25	20	15	26	26	18	8
<i>E. faecalis</i> 35736	20	18	6	6	24	24	20	15	24	22	16	8
<i>E. faecalis</i> 35758	27	20	18	11	23	19	19	6	25	6	15	6

Таблица 2 — Эффекты сочетанного действия гентамицина совместно с экстрактом *H. physodes* на эталонные и клинические штаммы энтерококков (метод «шахматной доски»)

Микроорганизм, штамм		Фенотип	ΣФПК (комбинация экстракт <i>H. physodes</i> + гентамицин)	Эффект комбинации
<i>E. faecalis</i>	ATCC 29212	Van-S	0,125	Синергизм
<i>E. faecalis</i>	ATCC 51299	VRE	0,375	Синергизм
<i>E. faecalis</i>	1926	VRE	0,125	Синергизм
<i>E. faecalis</i>	35736	Van-S	0,31	Синергизм
<i>E. faecalis</i>	35758	Van-S	0,25	Синергизм

Выявленный синергидный эффект комбинации экстракта *H. physodes* и аминогликозидных антибиотиков в отношении *E. faecalis* может быть связан с воздействием вторичных метаболитов ли-

шайника на клеточную стенку бактерии, облегчающим пенетрацию аминогликозидов в цитоплазму микробной клетки и связывание с 30S-субъединицей бактериальной рибосомы (рисунок 1).

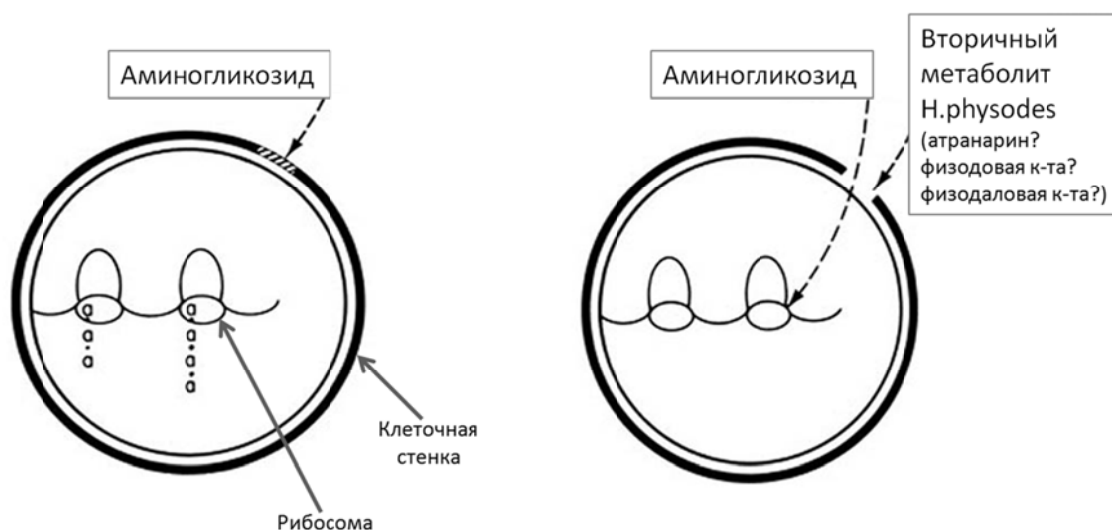


Рисунок 1 — Предполагаемый механизм синергидного действия экстракта *H. physodes* и аминогликозидов на штаммы энтерококков

Заключение

Выявлена выраженная антибактериальная активность ацетонового экстракта *H. physodes* в отношении ванкомициночувствительных и ванкомицинорезистентных штаммов энтерококков. Обнаружен синергидный эффект (Σ ФПК от 0,125 до 0,375) комбинации экстракта *H. physodes* и аминокликозидов в отношении *E. faecalis*, включая ванкомицинорезистентные штаммы. Требуется проведение дальнейших исследований для идентификации и выделения вторичного метаболита *H. physodes* с описанной синергидной антибактериальной активностью в сочетании с аминокликозидами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Isenman H, Fisher D. Advances in prevention and treatment of vancomycin-resistant Enterococcus infection. *Curr Opin Infect Dis.* 2016;29(6):577-82. doi: 10.1097/QCO.0000000000000311.
2. Srivastava P, Upreti DK, Dhole TN, Srivastava AK, Nayak MT. Antimicrobial property of extracts of Indian lichen against human pathogenic bacteria. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2013;2013:709348. doi: 10.1155/2013/709348.
3. Oksanen I. Ecological and biotechnological aspects of lichens. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2006;73(4):723-34. doi: 10.1007/s00253-006-0611-3.
4. Boustie J, Grube M. Lichens—a promising source of bioactive secondary metabolites. *Plant Genet Resour.* 2005;3(2):273-8. doi:10.1079/PGR200572.
5. Kosanic M, Rankovic B, Stanojkovic T, Vasiljevic P, Manojlovic N. Biological activities and chemical composition of lichens from Serbia. *EXCLI J.* 2014;13:1226-38.
6. Grujicic D, Stosic I, Kosanic M, Stanojkovic T, Rankovic B, Milosevic-Djordjevic O. Evaluation of in vitro antioxidant, antimicrobial, genotoxic and anticancer activities of lichen *Cetraria islandica*. *Cytotechnology.* 2014;66(5):803-13. doi: 10.1007/s10616-013-9629-4
7. Studzinska-Sroka E, Holderna-Kedzia E, Galanty A, Bylka W, Kacprzak K, Cwiklinska K. In vitro antimicrobial activity of extracts and compounds isolated from *Cladonia uncialis*. *Nat Prod Res.* 2015;29(24):2302-07. doi: 10.1080/14786419.2015.1005616.
8. Rankovic B, Mistic M, Sukdolak S. Antimicrobial activity of extracts of the lichens *Cladonia furcata*, *Parmelia caperata*, *Parmelia pertusa*, *Hypogymnia physodes* and *Umbilicaria polyphylla*. *Br J Biomed Sci.* 2007;64(4):143-48.
9. Тапальский ДВ, Петренев ДР, Храменкова ОМ, Дорошкевич АС. Антимикробная и противогрибковая активность лишайников, распространенных на территории Беларуси. *Журн Микробиологии, Эпидемиологии и Иммунобиологии.* 2017;2:60-65.
10. Храменкова ОМ. Антибактериальные свойства экстрактов из четырех видов лишайников. *Вестн Витебского Дзярж Ун-та.* 2017;3:80-86.
11. White RL, Burgess DS, Manduru M, Bosso JA. Comparison of three different in vitro methods of detecting synergy: time-kill, checkerboard, and Etest. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996;40(8):1914-18. doi: 10.1128/AAC.40.8.1914.
12. ISO 20776-1:2006 «Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems - Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices» - Part 1 : Reference method for testing the in vitro activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases.

REFERENCES

1. Isenman H, Fisher D. Advances in prevention and treatment of vancomycin-resistant Enterococcus infection. *Curr Opin Infect Dis.* 2016;29(6):577-82. doi: 10.1097/QCO.0000000000000311.
2. Srivastava P, Upreti DK, Dhole TN, Srivastava AK, Nayak MT. Antimicrobial property of extracts of Indian lichen against human pathogenic bacteria. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2013;2013:709348. doi: 10.1155/2013/709348.
3. Oksanen I. Ecological and biotechnological aspects of lichens. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2006;73(4):723-34. doi: 10.1007/s00253-006-0611-3.
4. Boustie J, Grube M. Lichens – a promising source of bioactive secondary metabolites. *Plant Genet Resour.* 2005;3(2):273-8. doi:10.1079/PGR200572.
5. Kosanic M, Rankovic B, Stanojkovic T, Vasiljevic P, Manojlovic N. Biological activities and chemical composition of lichens from Serbia. *EXCLI J.* 2014;13:1226-38.
6. Grujicic D, Stosic I, Kosanic M, Stanojkovic T, Rankovic B, Milosevic-Djordjevic O. Evaluation of in vitro antioxidant, antimicrobial, genotoxic and anticancer activities of lichen *Cetraria islandica*. *Cytotechnology.* 2014;66(5):803-13. doi: 10.1007/s10616-013-9629-4
7. Studzinska-Sroka E, Holderna-Kedzia E, Galanty A, Bylka W, Kacprzak K, Cwiklinska K. In vitro antimicrobial activity of extracts and compounds isolated from *Cladonia uncialis*. *Nat Prod Res.* 2015;29(24):2302-07. doi: 10.1080/14786419.2015.1005616.
8. Rankovic B, Mistic M, Sukdolak S. Antimicrobial activity of extracts of the lichens *Cladonia furcata*, *Parmelia caperata*, *Parmelia pertusa*, *Hypogymnia physodes* and *Umbilicaria polyphylla*. *Br J Biomed Sci.* 2007;64(4):143-48.
9. Tapalski DV, Petrenov DR, Hramchenkova OM, Doroshkevich AS. Antimicrobial and antifungal activity of the lichens which are widespread in Belarus. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 2017;2:60-65 [in Rus].
10. Khramchankova OM. Antibacterial properties of four lichen extracts *Vestn of Vitebsk State Un-ty.* 2017;3:80-86 [in Rus].
11. White RL, Burgess DS, Manduru M, Bosso JA. Comparison of three different in vitro methods of detecting synergy: time-kill, checkerboard, and Etest. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996;40(8):1914-18. doi: 10.1128/AAC.40.8.1914.
12. ISO 20776-1:2006 «Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems - Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices» - Part 1 : Reference method for testing the in vitro activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases.

Поступила 03.10.2018

УДК 616.36-092.9:616-092.18/.19
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ТКАНИ ПЕЧЕНИ
ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПОСЛЕ МОДЕЛИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА

А. Н. Литвиненко, Д. А. Зиновкин, Т. С. Угольник

Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Республика Беларусь

Цель: изучить изменения морфологических и морфометрических параметров ткани печени у самцов крыс линии Вистар при хроническом стрессе по Ortiz.

Материалы и методы. Исследование проведено на 50 самцах крыс линии Вистар. Опытная группа животных подверглась 10-дневному хроническому стрессу по Ortiz. Исследовались морфологические и морфометрические показатели ткани печени животных, подвергшихся хроническому стрессу.