

УСТОЙЧИВОСТЬ *ASPERGILLUS NIGER* TIEGH. К ВЛИЯНИЮ АНЕСТЕТИКОВ АМИДНОГО РЯДА

© 2021

Исаичкин В.А., Селезнева Е.С., Корчиков Е.С.

Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королёва
(г. Самара, Российская Федерация)

Аннотация. Широкое распространение аспергиллов в природе определяется их способностью адаптироваться в условиях освоения антропогенных биоценозов. Микромицеты выживают за счёт быстрого роста, интенсивного размножения и лабильного метаболизма, вызывая различного рода повреждения субстратов, на которых они оказались в силу определённых обстоятельств. Однако отмечено, что в процессе адаптации многие аспергиллы меняются физиологически, т.е. без изменения генетической информации и наследственности данного организма. Эти особенности аспергиллов делают их незаменимыми в модельных экспериментах, позволяющих оценить последствия воздействия ксенобиотиков даже в микродозах и способности адаптироваться к ним. В связи с этим интересно исследовать анестетики, широко используемые в хирургии, некоторые из которых проявляют антибактериальную активность, но пока неизвестной остаётся их антифунгальная активность. Изучена способность *Aspergillus niger* Tiegh. приспосабливаться к воздействию некоторых анестетиков амидного ряда: лидокаина, ропивакаина и бупивакаина. Было проведено две серии экспериментов. В первой серии исследовали влияние анестетиков в концентрациях 0,001; 0,01 и 0,1 мг/мл на рост, число колоний и размеры спор и конидиеносцев *A. niger* Tiegh.; во второй – споры *A. niger* Tiegh. из культуры, выращенной в среде, содержащей раствор анестетиков в концентрации 0,001 мг/мл, проращивали на питательной среде с добавлением анестетиков в концентрации 1 мг/мл. Обнаружено, что анестетики по-разному влияют на прорастание спор и образование колоний *A. niger* Tiegh. Максимальную токсичность проявил ропивакаин, достоверно уменьшая число колоний, минимальную – бупивакаин. Оказалось, что ропивакаин и бупивакаин ингибируют рост мицелия сильнее, чем лидокаин. Все исследуемые анестетики в избранных концентрациях достоверно не влияют на размер спор и толщину конидиеносцев. Исследование преадаптации, вызванной низкой дозой анестетиков, показало, что число колоний в культурах, прошедших преадаптацию, после воздействия высокой дозой 1 мг/мл достоверно возрастает по сравнению с прямым воздействием дозой 1 мг/мл. Можно утверждать, что наблюдаемые нами изменения в числе колоний являются адаптивным ответом *A. niger* Tiegh. к действию анестетиков. Диаметр колоний после преадаптации оказался достоверно меньше, чем при прямом воздействии дозой 1 мг/мл ($p < 0,05$), то есть мы наблюдаем эффект кумуляции. Обсуждаются возможные механизмы наблюдаемого эффекта, в том числе гормезиса.

Ключевые слова: *Aspergillus niger* Tiegh.; амидные анестетики; лидокаин; ропивакаин; бупивакаин; среда Чапека; ингибирование; фунгицидная активность; стимулирование; разрастание мицелия; число колоний; конидиеносцы; споры; споробразование; гормезис; адаптации; адаптивный ответ; корреляция.

RESISTANCE OF *ASPERGILLUS NIGER* TIEGH. TO THE EFFECT OF AMIDE ANESTHETICS

© 2021

Isaichkin V.A., Selezneva E.S., Korchikov E.S.

Samara National Research University (Samara, Russian Federation)

Abstract. The wide distribution of *Aspergillus* in nature is determined by their ability to adapt in the conditions of development of anthropogenic biocoenoses. Micromycetes survive due to rapid growth, intensive reproduction and labile metabolism, causing various kinds of damage to the substrates on which they were due to certain circumstances. However, it is noted that in the process of adaptation, many *Aspergillus* change physiologically, i.e. without changing the genetic information and heredity of this organism. These features of *Aspergillus* make them indispensable in model experiments allowing to assess the effects of xenobiotics even in micro doses and the ability to adapt to them. In this regard, it is interesting to investigate anesthetics widely used in surgery. Some of them have shown antibacterial activity, but their antifungal activity remains unknown. The authors investigated the ability of *Aspergillus niger* Tiegh. to adapt to the effects of certain amide anesthetics: lidocaine, ropivacaine and bupivacaine. Two series of experiments were carried out. In the first one the effect of anesthetics was investigated at concentrations of 0,001; 0,01 and 0,1 mg/ml per growth, number of colonies and sizes of spores and conidiophores; in the second one *A. niger* Tiegh. spores from a culture grown in an environment containing an anesthetic solution at a concentration of 0,001 mg/ml were germinated on nutrient medium with anesthetics at a concentration of 1 mg/ml. It was discovered that anesthetics affect differently the germination of spores and the formation of colonies of *A. niger* Tiegh. The maximum toxicity was shown by ropivacaine, significantly reducing the number of colonies, the minimum – by bupivacaine. It was discovered that ropivacaine and bupivacaine inhibit mycelium growth more than lidocaine. All investigated anesthetics at selected concentrations do not affect reliably the size of spores and conidiophores. The study of preadaptation caused by a low dose of anesthetics showed that the number of colonies in preadapted cultures after exposure at a high dose of 1 mg/ml significantly increased compared to direct exposure at a dose of 1 mg/ml. It can be argued that the observed changes in the number of colonies are an adaptive response of *A. niger* Tiegh. to the action of anesthetics. The diameter of colonies after preadaptation was significantly less than with direct exposure at

a dose of 1 mg/ml ($p < 0,05$), that is we observe the effect of cumulation. Possible mechanisms of the observed effect, including hormesis, are discussed.

Keywords: *Aspergillus niger*; amide anesthetics; lidocaine; ropivacaine; bupivacaine; Czapek's medium; inhibition; fungicidal activity; stimulation; mycelium growth; number of colonies; conidiophores; spores; spore formation; hormesis; adaptations; adaptive response; correlation.

Введение

Патогенные микромицеты непрерывно испытывают мощное давление антропогенных факторов в виде воздействия на их популяции как специально синтезированных фунгицидов, так и препаратов, используемых в фармакологии, под влиянием которых многие их популяции погибают. Но иногда наблюдается явление, при котором препараты, используемые человеком в очень малых терапевтических дозах, воздействуя на патогенные микромицеты, стимулируют их рост или вызывают мутагенез, приводящий к появлению штаммов, устойчивых к известным фунгицидам.

Известно, что в естественных условиях к аспергиллёзу наиболее восприимчивы индейки, куры, цесарки, водолавающая птица, лошади, крупный рогатый скот, овцы, собаки, свиньи, кролики, морские свинки. Болеют и беспозвоночные, например, медоносные пчёлы [1, с. 13–14; 2; 3, с. 119–120; 4, с. 29–36]. Грибы рода *Aspergillus* поражают семена и плоды многих культурных растений: хлопчатник, кукурузу, арахис, ячмень и др. [5, с. 58–61; 6].

Представители рода *Aspergillus* широко и повсеместно распространены в почвах, но преимущественно в регионах с тёплым климатом, обладают высокой метаболической активностью и адаптационной способностью, обильно спороноят в различных условиях, устойчивы к воздействию неблагоприятных факторов, являются продуцентами различных органических кислот, амилолитических, целлюлозолитических и других ферментов и разнообразных биологически активных веществ [7, с. 126].

Микромицеты являются причиной распространённых инфекций по всему миру. По данным статистики Всемирной организации здравоохранения, микозное заболевание аспергиллёз встречается у 12,5% населения планеты [8, с. 5]. Аспергиллёз характеризуется преимущественным поражением лёгких, токсико-аллергическими реакциями и обычно сопровождается тяжёлым течением болезни [8, с. 6; 9, с. 43–46; 10, с. 124–126].

Большую опасность представляют вторичные метаболиты плесневых грибов – афлатоксины, которые являются загрязнителями сельскохозяйственного сырья и пищевых продуктов, а также оказывают мутагенный эффект на животных и человека [11, р. 187–224].

Высокая токсичность грибов рода *Aspergillus* как для растений, так и для животных, устойчивость к различным фунгицидам и широкое распространение в природе делает необходимым проведение модельных исследований, в которых можно оценить их адаптивный ответ на различные ксенобиотики.

В связи с этим особый интерес вызывают широко используемые фармакологические препараты как в терапевтических дозах, так и в дозах во много раз меньших, чтобы оценить реакцию патогенных и условно-патогенных грибов на действие данных препаратов, то есть оценка их фунгицидной активности.

Исследования последних лет обнаружили у многих анестетиков антибактериальную и противовирусную активность [12, р. 687–694; 13, с. 6–13]. Механизм антибактериального действия местных ане-

стетиков изучен недостаточно. Однако есть предположение, что анестетики, в частности лидокаин, разрушают клеточную мембрану бактерий, что приводит к утечке внутриклеточных компонентов и усилению дегидрогеназной активности [14, с. 73–83; 15, р. 1275–1279]. Фунгицидная активность данных препаратов пока не выявлена.

Целью данного исследования явилась оценка способности *Aspergillus niger* Tiegh. приспосабливаться к воздействию некоторых анестетиков амидного ряда при их использовании в терапевтических дозах.

Материалы и методы исследований

Тест-объектом в проведённых исследованиях служил *Aspergillus niger* Tiegh., обладающий токсичностью и выраженной устойчивостью к действию различных биологически активных веществ [16, с. 97–110].

Из спор *A. niger* Tiegh. готовили суспензии с помощью магнитной мешалки концентрацией около 30 КОЕ/мл, которые засеивали на плотные питательные среды. Инкубацию проводили в термостате при +26°C в течение трёх дней.

Для посева использовали классическую плотную среду Чапека [17]. На застывшую плотную питательную среду (чтобы избежать разрушения анестетиков при автоклавировании) добавляли стерильно растворы веществ в исследуемых концентрациях (3 повтор) в объёме 3 мл и 1 мл суспензии спор. Контрольными служили колонии гриба, выращенные на питательной среде с добавлением натрия хлорида, вспомогательного вещества в растворе анестетиков для инъекций.

В качестве показателей жизнеспособности микромицета нами были избраны те из них, которые характерны для полностью сформированного состояния тест-объекта, чтобы исключить разницу в возрастных изменениях: толщина конидиеносца в верхней части и диаметр спор. Для этого готовили временный препарат по стандартной методике [18; 19]. С помощью бактериологической петли брали фрагмент мицелия и осторожно помещали его в каплю воды на предметное стекло. При малом увеличении находили конидиеносцы, хорошо видимые на краях препарата. Их детальное строение изучали при увеличении $\times 400$. Диаметр спор и толщину конидиеносцев измеряли окуляр-микрометром в 9 повторностях.

Действие анестетиков на рост *A. niger* Tiegh. оценивали по числу колоний и степени разрастания мицелия (средний диаметр колоний, мм) в опыте и контроле.

Было проведено 2 серии экспериментов.

1 серия. Исследование антифунгальной активности разных концентраций амидных анестетиков.

Суспензию спор *A. niger* Tiegh. известной концентрации инкубировали в течение трёх дней в водных растворах для инъекций лидокаина, ропивакаина и бупивакаина в концентрациях: 0,001; 0,01 и 0,1 мг/мл. Контролем служила та же суспензия спор, инкубированная в водных растворах для инъекций, но без действующего вещества – анестетика (для лидокаина 0,8 мг/мл, а для ропивакаина и бупивакаина

0,6 мг/мл хлорида натрия) (далее – контроль 1). Все исследования проводили в трёхкратной повторности.

2 серия. Исследование способности *A. niger* Tiegh. адаптироваться к анестетикам.

Суспензию спор *A. niger* известной концентрации инкубировали в течение трёх дней в водных растворах для инъекций лидокаина, ропивакаина и бупивакаина в концентрации 0,001 мг/мл. Из полученных колоний споры высевали на питательную среду с добавлением действующего вещества в концентрации 1 мг/мл. Одновременно на питательной среде с добавлением анестетика в концентрации 1 мг/мл выращивали споры гриба, не испытывавшего преадаптацию. Контролем служили колонии *A. niger* Tiegh., выросшие на среде без добавления анестетика (из исходной чистой культуры) (далее – контроль 2).

Достоверность различий между опытом и контролем, а также антифунгальной активностью разных амидных анестетиков в разных концентрациях оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа и двухфакторного дисперсионного анализа [20].

Результаты исследований и их обсуждение

Первым этапом исследований стала оценка влияния водных растворов амидных анестетиков в разных концентрациях на число и диаметр колоний *A. niger* Tiegh. Диаметр и число колоний является показателем жизнеспособности данного тест-объекта.

Результаты исследования влияния растворов анестетиков на число колоний *A. niger* Tiegh. представлены на рис. 1.

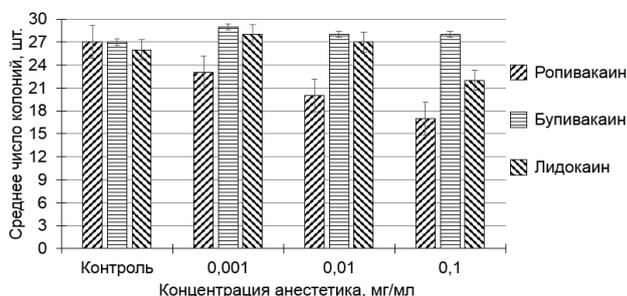


Рисунок 1 – Влияние анестетиков амидного ряда разной концентрации на число колоний *A. niger* Tiegh.

Как видно из полученных результатов, анестетики по-разному влияют на прорастание спор и образование колоний *A. niger* Tiegh. Максимальную токсичность проявил ропивакаин, достоверно уменьшая число колоний ($p < 0,05$). С ростом концентрации растёт токсичность анестетика. Растворы бупивакаина и лидокаина в концентрации 0,001 мг/мл оказывают стимулирующее действие на *A. niger* Tiegh. В наибольшей из использованных концентраций 0,1 мг/мл лидокаин так же, как и ропивакаин, ингибирует прорастание спор *A. niger* Tiegh. Оказалось, что изучаемый нами вид аспергилла не чувствителен к раствору бупивакаина, даже в самой высокой его концентрации. Проведённый двухфакторный дисперсионный анализ показал, что выявленные различия между действиями анестетиков достоверны ($p < 0,05$).

Примеры различий между опытом и контролем представлены на рис. 2.

Результаты исследования влияния растворов анестетиков на рост *A. niger* Tiegh. представлены на рис. 3.

Ропивакаин и бупивакаин ингибируют рост мицелия сильнее, чем лидокаин ($p < 0,05$). Лидокаин в концентрации 0,001 мг/мл оказывает стимулирующее действие на рост мицелия, но с повышением его концентрации наблюдается ингибирование роста аспергилла.

В целом, сравнивая число колоний и их диаметр, можно заключить, что во всех изученных концентрациях (0,001, 0,01 и 0,1 мг/мл) ропивакаин достоверно снижает как число прорастающих спор, так и интенсивность роста мицелия *A. niger* Tiegh., бупивакаин оказывает лишь влияние на рост мицелия, а лидокаин снижает число прорастающих спор и ограничивает рост мицелия лишь в концентрации 0,1 мг/мл.

Известно, что изменение диаметра спор говорит об их готовности к прорастанию. Обычно набухание спор связано с начальными процессами метаболизма, а некоторые известные фунгициды способны их подавлять [16, с. 97–110].

Мы провели измерение диаметра спор и обнаружили, что все исследуемые анестетики в избранных концентрациях достоверно не влияют на размер спор (рис. 4). Можно предположить, что анестетики влияют на ростовые процессы самого мицелия, не затрагивая начальные этапы прорастания спор.

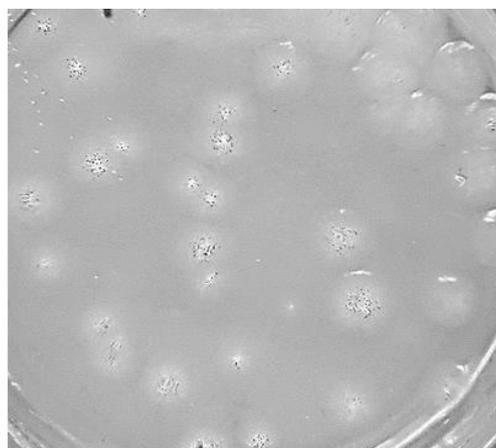
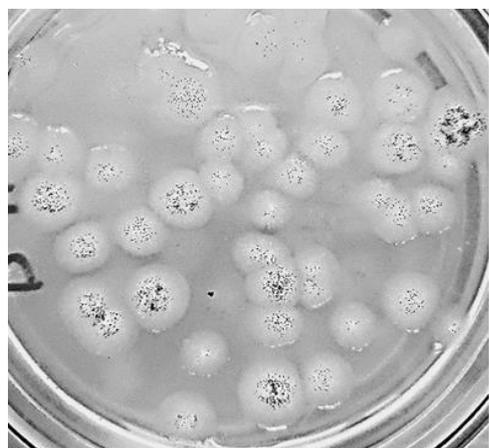


Рисунок 2 – Влияние анестетиков в концентрации 1 мг/мл на число колоний и разрастание мицелия *A. niger* Tiegh.: А – контроль; Б – колонии, выращенные на питательной среде с добавлением ропивакаина

Показателем комфортности размножения аспергилла является средняя толщина конидиеносцев, поэтому мы измерили толщину этих структур в опыте и контроле (рис. 5).

Как видно из полученных результатов, размеры конидиеносцев колеблются, однако ни однофакторный, ни двухфакторный дисперсионный анализ не выявили достоверных отличий от контроля, что свидетельствует об отсутствии влияния анестетиков на структуры бесполого размножения гриба.

Чтобы понять, как популяции аспергилла способны справиться с ксенобиотиками в микродозах и какие процессы при этом изменяются, мы поставили особую серию экспериментов. Для этого споры из колоний, выросших на исследуемых анестетиках в самой низкой дозе 0,001 мг/мл, мы выселили на питательную среду, содержащую анестетики в концентрации 1 мг/мл. Последняя доза является терапевтической, поскольку применяется при местной анестезии. Результаты экспериментов суммированы на рисунках 6, 7.

Исследование преадаптации, вызванной низкой дозой анестетиков, показало, что число колоний в культурах, прошедших преадаптацию, после воздействия высокой дозой 1 мг/мл достоверно ($p < 0,05$) возрастает по сравнению с прямым воздействием дозой 1 мг/мл (рис. 6).

Зависимости, в которых ответ изменяется с ростом дозы, но которые не являются монотонно возрастающими или монотонно убывающими, называ-

ются немонотонными зависимостями доза-ответ. Такие эффекты наблюдались при исследовании разнообразных химических агентов: фиторегуляторов, нейропептидов, гормонов, иммуностропных препаратов, антиокислителей и других соединений [21; 22].

К таким типам воздействия относится гормезис. Например, низкое воздействие антибиотика может стимулировать рост бактерий, которые могут быть вредны для людей, но теоретически явление полезно для самих организмов. Как общая концепция, гормезис – это адаптивный ответ, который был одобрен эволюционно, поэтому является высоко консервативным [23; 24]. Причины умеренности горметической стимуляции можно объяснить, если рассматривать гормезис как реакцию сверхкомпенсации после первоначального нарушения гомеостаза. Процесс восстановления происходит в течение определённого промежутка времени и направлен на возвращение к первоначальному состоянию гомеостаза [24], поэтому адаптивный характер гормезиса не вызывает сомнений [25].

Таким образом, можно утверждать, что наблюдаемые нами изменения в числе колоний являются адаптивным ответом аспергилла к действию анестетиков. Однако мы выяснили, что изучаемые нами анестетики в выбранной концентрации не влияют на прорастание спор, поэтому необходимо исследовать, как при таком типе воздействия вещества влияют на рост мицелия. Результаты представлены на рис. 7.

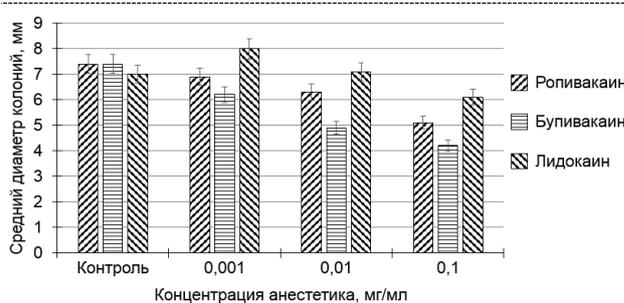


Рисунок 3 – Влияние анестетиков амидного ряда разной концентрации на величину диаметра колоний *A. niger* Tiegh.

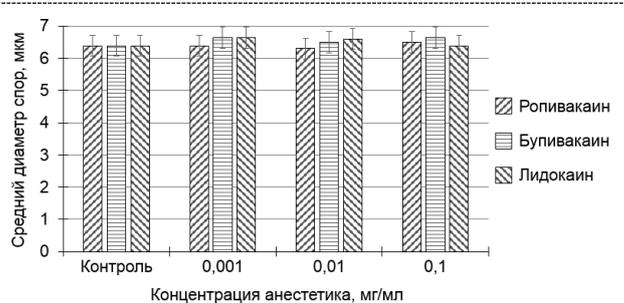


Рисунок 4 – Влияние анестетиков амидного ряда разной концентрации на диаметр спор *A. niger* Tiegh.

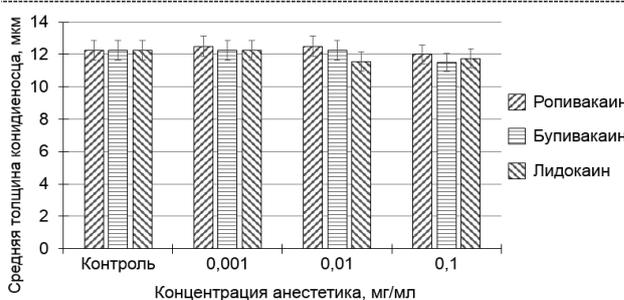


Рисунок 5 – Влияние анестетиков амидного ряда разной концентрации на толщину конидиеносцев *A. niger* Tiegh.

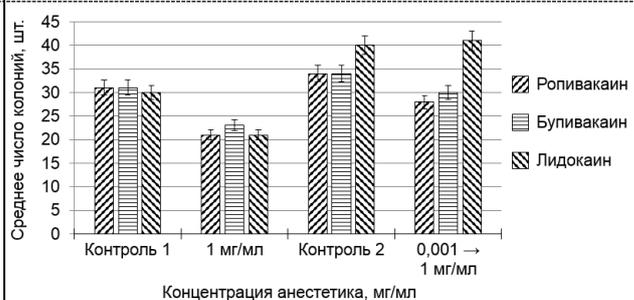


Рисунок 6 – Развитие адаптивного ответа *A. niger* Tiegh. в числе колоний при предварительном воздействии нетоксичной дозой анестетиков и последующем выращивании в высокой дозе этих же анестетиков

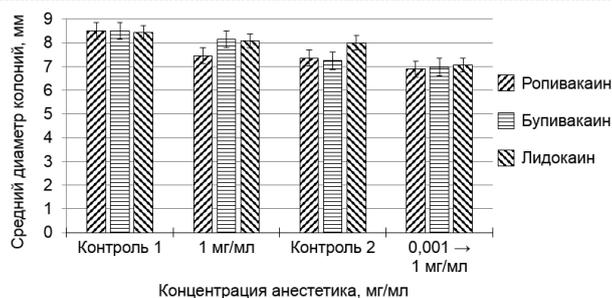


Рисунок 7 – Развитие адаптивного ответа *A. niger* Tiegh. при росте мицелия при предварительном воздействии нетоксичной дозой анестетиков и последующем выращивании в высокой дозе этих же анестетиков

Полученные результаты свидетельствуют о том, что предварительное воздействие низкими дозами анестетиков влияет на средние фазы роста колоний. Колонии после преадаптации были меньше, чем при прямом воздействии дозой 1 мг/мл ($p < 0,05$), то есть мы наблюдаем эффект кумуляции. Объяснить полученные результаты можно только с использованием биохимических методов, позволяющих оценить уровень метаболизма аспергилла, что не входило в задачи данного исследования.

Парадоксальные ответы аспергилла наблюдаются и в популяциях гриба, которые показали высокую устойчивость к действию фармакологических препаратов. В природных популяциях существует отбор на устойчивые штаммы, причём этот отбор носит антропогенный характер и связан с неэффективностью известных фунгицидных препаратов. Только исследование процессов адаптации позволит понять, как происходит эволюция в популяциях аспергилла, постоянно контактирующих с людьми.

Заключение

Амидные анестетики: лидокаин, ропивакаин и бупивакаин – в исследованных концентрациях по-разному влияют на колонии аспергилла. Максимальную токсичность проявил ропивакаин. Бупивакаин же оказывает стимулирующее действие.

Анестетики ингибируют рост мицелия. Самыми сильными ингибирующими свойствами обладают ропивакаин и бупивакаин. Лидокаин ингибирует рост мицелия только в концентрации 1 мг/мл.

Анестетики достоверно не влияют на размеры спор и толщину конидиеносцев.

Преадаптация низкой дозой 0,001 мг/мл достоверно снижает число колоний под действием ропивакаина и бупивакаина. Самый сильный адаптивный ответ наблюдается у лидокаина.

Преадаптация низкой дозой не влияет на рост мицелия, что выражается в усилении токсического ответа исследуемых анестетиков, таким образом, наблюдается кумулятивный эффект. Необходимы специальные биохимические исследования для понимания наблюдаемых процессов адаптации.

Список литературы:

1. Женихова Н.И., Кормщикова А.С., Одегова А.В., Женихова С.Е. Аспергиллёз диких и декоративных птиц // Ветеринарный доктор. 2010. № 8. С. 13–14.
2. Петрович С.В. Микотоксикозы животных. М.: Росагропромиздат, 1991. 238 с.

3. Мукминов М.Н., Вакилова Д.Г. Потенциальная патогенность штаммов грибов рода *Aspergillus* для медоносных пчел // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2010. № 1. С. 119–120.

4. Донник И.М., Безбородова Н.А. Мониторинговые исследования микотоксинов в кормах и комбикормовом сырье в Уральском регионе // Аграрный вестник Урала. 2009. № 12. С. 29–36.

5. Джавахия В.Г., Стацок Н.В., Щербакова Л.А., Поплетаева С.Б. Афлатоксины: ингибирование биосинтеза, профилактика загрязнения и деконтаминация агропродукции. М.: ООО «Редакция журнала "Достижения науки и техники АПК"», 2017. 159 с.

6. Абдурахимов С.А., Усманов Б.С., Мамажанова И.Р. Зараженность семян хлопчатника афлатоксином В1 // Universum: технические науки: электрон. научный журнал. 2020. № 6 (75). С. 70–72.

7. Шутова В.В., Кудашкин Л.А., Ревин В.В. Мутанты аспергиллов с повышенной амилолитической активностью // Вестник Мордовского университета. 2007. № 4. С. 126–131.

8. Смирнова М.С. Аспергиллёз лёгких в гериатрической практике // Клиническая геронтология. 2019. № 3–4. С. 4–14.

9. Назарова М.А. Аспергиллёз // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. 2012. № 4. С. 43–46.

10. Сейдулаева Л.Б. Аспергиллез (случай из практики) // Вестник Казахского национального медицинского университета. 2017. № 1. С. 124–126.

11. Galvano F., Ritieni A., Piva G., Pietri A. Mycotoxins in the human food chain // The Mycotoxin Blue Book / ed. D.E. Diaz. Nottingham (UK): Nottingham University Press, 2005. P. 187–224.

12. Audin O. Antimicrobial activity of ropivacaine and other local anesthetics // European Journal of Anaesthesiology. 2001. Vol. 18. P. 687–694.

13. Овечкин А.М. Клиническая фармакология местных анестетиков: классические представления и новые перспективы применения в интенсивной терапии // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2013. Т. 7, № 3. С. 6–15.

14. Овечкин А.М. Внутривенная инфузия лидокаина как перспективный компонент мультимодальной анальгезии, влияющий на течение раннего послеоперационного периода // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2017. Т. 11, № 2. С. 73–83.

15. Stratford A. Effect of lidocaine and epinephrine on *Staphylococcus aureus* in a guinea pig model of surgical wound infection // Plastic Reconstructive Surgery. 2002. Vol. 110. P. 1275–1279.

16. Абдельрахман А.А. Изменения роста *Aspergillus awamori* и содержания внутриклеточного кальция в ответ на воздействие амфотерицином // Ученые записки Казанского университета. 2011. Т. 153, № 1. С. 97–110.

17. Клёнова Н.А. Лабораторный практикум по микробиологии: учеб. пособие. Самара: Изд-во «Самарский университет», 2012. 102 с.

18. Свирид А.А. Микология и лихенология: лабораторный практикум. Минск: БГПУ, 2007. 99 с.

19. Абдыраманова Т.Д. Микробиология: методические указания к лабораторным занятиям для обучающихся по направлению подготовки 35.03.08 Водные биоресурсы и аквакультура. Троицк: ФГБОУ ВО Южно-Уральский ГАУ, 2019. 56 с.

20. Лакин Г.Ф. Биометрия: учеб. пособие для биол. специальностей вузов. М.: Высшая школа, 1990. 352 с.

21. Бадюгин С.М. Токсикология синтетических ядов. Казань: Казанский медицинский институт им. С.В. Курашова, 1974. 190 с.

22. Генераленко Н.Ю. Эффекты малых и сверхмалых доз биологически активных веществ // Научные и образовательные проблемы гражданской защиты. 2010. № 3. С. 6–7.

23. Ерофеева Е.А. Гормезис и парадоксальные эффекты у растений в условиях автотранспортного за-

грязнения и при действии поллютантов в эксперименте: дис. ... канд. биол. наук: 03.02.08. Нижний Новгород, 2016. 184 с.

24. Calabrese E.J. Hormesis and Pharmacology // Pharmacology. Principles and Practice. Academic Press, 2009. P. 75–102. DOI: 10.1016/B978-0-12-369521-5.00005-1.

25. Шафран Л.М. К обоснованию гормезиса как фундаментальной биомедицинской парадигмы // Современные проблемы токсикологии. 2010. № 2. С. 13–23.

Информация об авторе(-ах):	Information about the author(-s):
<p>Исаичкин Вадим Александрович, студент биологического факультета; Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королёва (г. Самара, Российская Федерация). E-mail: vadim.isaichkin.99@mail.ru.</p> <p>Селезнева Екатерина Сергеевна, кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии, биотехнологии и биоинженерии; Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королёва (г. Самара, Российская Федерация). E-mail: catana7@yandex.ru.</p> <p>Корчиков Евгений Сергеевич, кандидат биологических наук, доцент кафедры экологии, ботаники и охраны природы; Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королёва (г. Самара, Российская Федерация). E-mail: evkor@inbox.ru.</p>	<p>Isaichkin Vadim Aleksandrovich, student of Biological Faculty; Samara National Research University (Samara, Russian Federation). E-mail: vadim.isaichkin.99@mail.ru.</p> <p>Selezneva Ekaterina Sergeevna, candidate of biological sciences, associate professor of Biochemistry, Biotechnology and Bioengineering Department; Samara National Research University (Samara, Russian Federation). E-mail: catana7@yandex.ru.</p> <p>Korchikov Evgeniy Sergeevich, candidate of biological sciences, associate professor of Ecology, Botany and Nature Protection Department; Samara National Research University (Samara, Russian Federation). E-mail: evkor@inbox.ru.</p>

Для цитирования:

Исаичкин В.А., Селезнева Е.С., Корчиков Е.С. Устойчивость *Aspergillus niger* Tiegh. к влиянию анестетиков амидного ряда // Самарский научный вестник. 2021. Т. 10, № 1. С. 86–91. DOI: 10.17816/snv2021101112.