

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
Медико-профилактический факультет с отделением биологии  
Кафедра фундаментальной и прикладной микробиологии

На правах рукописи

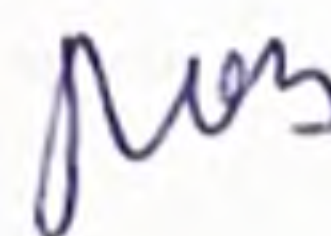


**Валиахметова Диана Земфировна**

**«ОКСИДАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ В СРЕДАХ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ  
МИКРООРГАНИЗМОВ ПРИ ДОБАВЛЕНИИ АНТИБИОТИКОВ»**

Научный руководитель:  
кандидат биологических наук,  
доцент кафедры фундаментальной  
и прикладной микробиологии

К.С. Мочалов



Уфа - 2023

|                                                                                                                                                    |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Список сокращений и условных обозначений.....</b>                                                                                               | <b>3</b>  |
| <b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>                                                                                                                               | <b>4</b>  |
| <b>Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР .....</b>                                                                                                           | <b>7</b>  |
| 1.1. Антибиотики, виды и механизмы действия.....                                                                                                   | 7         |
| 1.2. Процессы культивирования микроорганизмов .....                                                                                                | 10        |
| 1.3. Оксидативные процессы и окислительный стресс.....                                                                                             | 14        |
| 1.3. Регистрация хемилюминесценции как метод исследования<br>оксидативных процессов.....                                                           | 16        |
| 1.4. Оксидативные процессы и окислительный стресс при<br>культивировании микроорганизмов .....                                                     | 20        |
| 1.5. Роль оксидативного стресса в повреждении молекулярных<br>структур микроорганизмов .....                                                       | 24        |
| <b>Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....</b>                                                                                                            | <b>30</b> |
| 2.1. Материалы исследования.....                                                                                                                   | 30        |
| 2.2. Методы исследования .....                                                                                                                     | 30        |
| <b>Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ .....</b>                                                                                                      | <b>35</b> |
| 3.1. Оксидативные процессы в средах культивирования <i>Escherichia coli</i><br>при добавлении антибиотиков.....                                    | 35        |
| 3.2. Оксидативные процессы в средах культивирования <i>Pseudomonas aeruginosa</i><br>при добавлении антибиотиков.....                              | 37        |
| 3.3. Сравнение действия антибиотиков на оксидативные процессы при<br>культивировании <i>Escherichia coli</i> и <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ..... | 39        |
| <b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>                                                                                                                            | <b>41</b> |
| <b>ВЫВОДЫ.....</b>                                                                                                                                 | <b>44</b> |
| <b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>                                                                                                                     | <b>45</b> |
| <b>ПРИЛОЖЕНИЕ.....</b>                                                                                                                             | <b>65</b> |

### **Список сокращений и условных обозначений**

АОА - антиоксидантная активность

АФК - активные формы кислорода

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

МО - микроорганизм

НАДФН - никотинамидадениндинуклеотидфосфат

ПОЛ - перекисное окисление липидов

СРО – свободно-радикальное окисление

ХЛ - хемилюминесценция

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность исследования.** Антибиотики — это неотъемлемые средства лечения инфекционных заболеваний, однако, их чрезмерное использование, а также неправильная их применение, приводят к серьезному росту антибиотикорезистентности. В связи с этим, на первом месте стоит изучение механизмов действия данной группы препаратов.

Преимущественными механизмами действия антибиотиков на бактериальные клетки являются: нарушение синтеза клеточной стенки, нарушение синтеза белков и нуклеиновых кислот, а также действие на мембрану клетки. Кроме этого, было обнаружено, что некоторые антибиотики вызывают окислительный стресс у бактериальных клеток, что дополнительно усиливает их бактерицидный эффект.

Оценка эффективности антибиотиков в реальных условиях происходит непосредственно при лечении пациентов. В то же время, *in vitro* методы оценки эффективности механизмов действия антибиотиков на бактериальные клетки не разработаны. Поэтому, в настоящее время актуальной является разработка экспресс-методов, позволяющих определить микробицидные эффекты антибиотиков посредством индукции окислительного стресса. Антиокислительная активность — это один из важнейших характеристик питательных сред. Она позволяет избежать образования свободных радикалов, таких как активные формы кислорода (АФК) и пероксидные липидные радикалы [10]. Феномен окислительного стресса связан с избыточным образованием свободных радикалов. Этот процесс является универсальной причиной повреждения клеточных структур и молекул, а также приводит к апоптозу и некрозу. Снижение уровня антиоксидантов в среде культивирования свидетельствует о прогрессировании окислительного стресса у бактерий [9].

Один из наиболее чувствительных методов для определения антиокислительной активности субстратов - это метод регистрации

хемилюминесценции. Хемилюминесценция (ХЛ) - это свечение, которое возникает при взаимодействии свободных радикалов. Широкие возможности усиления свечения имеются при добавлении различных веществ, в том числе люциногена и люминола. [51].

В прикладном плане, применение хемилюминесцентных методов позволит разработать экспресс-методы определения функционального состояния микроорганизмов, их способности сопротивляться свободно-радикальным процессам, контролировать условия их роста и может явиться одним из оснований для создания новых питательных сред. Сказанным и предопределен выбор темы магистерской диссертации.

**Цель исследования:** оценка оксидативных процессов в средах культивирования микроорганизмов при добавлении антибиотиков.

**Задачи исследования.**

1. Оценить оксидативные процессы в средах культивирования *Escherichia coli* при добавлении антибиотиков
2. Оценить оксидативные процессы в средах культивирования *Pseudomonas aeruginosa* при добавлении антибиотиков
3. Дать сравнительную оценку действия антибиотиков на оксидативные процессы при культивировании *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*
4. Охарактеризовать практическое применение хемилюминесцентного метода для оценки действия антибиотиков через индукцию окислительного стресса

**Научная новизна** диссертационного исследования заключается в том, что уточняется роль окислительного стресса, как механизма, вовлеченного в бактерицидное действие антибиотиков. Дана сравнительная оценка действия разных антибиотиков на разные бактерии.

**Теоретическая значимость** диссертационного исследования заключается в том, что антибиотики могут иметь различный механизм

действия на клетки, и не всегда они одинаково влияют на оксидативные процессы.

**Научно практическое значение** диссертационного исследования заключается в разработке основанных на регистрации хемилюминесценции экспресс-методов оценки действия антибиотиков через индукцию окислительного стресса.

## Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

### 1.1. Антибиотики, виды и механизмы действия

Появление антибиотиков является одним из наиболее значимых достижений в медицине XX века. Их использование в медицинской практике позволило снизить заболеваемость и смертность, связанные с бактериальными инфекциями.

В 1928 году Александр Флеминг открыл первый антибиотик - пенициллин. Наблюдения ученого на агаровой среде показали, что грибок *Penicillium notatum* блокирует рост стафилококков. Это стало отправной точкой для выделения и идентификации пенициллина.

В период с 1930-х по 1960-е годы был отмечен рекордный рост числа вновь открываемых антибиотиков, который называют "Золотым веком антибиотиков". В то же время возникли штаммы бактерий, устойчивых к действию антибиотиков. В последние десятилетия неправильное использование и избыточное применение антибиотиков, в том числе в животноводстве и сельском хозяйстве, привели к необратимому распространению устойчивости к противомикробным средствам среди микробных популяций. Группа "ESKAPE" состоит из вирулентных, множественно-устойчивых госпитальных патогенов, обладающих высокой клинической значимостью. Эта группа включает в себя такие виды, как *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter spp.* [64].

Недавние исследования указывают на отрицательную корреляцию между количеством эффективных антибиотиков и растущим числом микроорганизмов, которые устойчивы к антибиотикам. Не было никаких новых противомикробных средств введено в последнее время, что вызывает беспокойство. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала уровень устойчивости к антибиотикам, сопровождающийся увеличением числа микробов, проявляющих множественную лекарственную

устойчивость, как серьезную угрозу для общественного здравоохранения. Эта проблема вызывает тревожность, и мы рискуем вернуться к "доантибиотиковой эре" [95].

В 1942 году Сельманом Ваксманом предложен термин "антибиотик", который указывает на вещества, производимые микроорганизмами и обладающие способностью ингибировать рост или уничтожать другие микроорганизмы. На сегодняшний день, термин "антибиотик" обозначает не только природные соединения, но и синтетические препараты, имеющие широкий спектр действия. Наиболее распространенная классификация антибиотиков по механизмам действия: (i) ингибирование биосинтеза клеточной стенки бактерий, (ii) повреждение целостности и функционирования клеточной мембраны, (iii) блокирование синтеза нуклеиновых кислот и белков, (iv) нарушения различных метаболических процессов [149].

На сегодняшний день известно две основные группы антибиотиков, которые обладают способностью ингибировать синтез клеточной стенки — это  $\beta$ -лактамы [130] и гликопептидные антибиотики [131]. Этот механизм достигается благодаря подавлению полимеризации пептидогликана, который является главным структурным компонентом бактериальной клеточной стенки [132].

Антибиотики, способных разрушать мембраны бактериальных клеток, известны циклический липопептид и полимиксины. Последние - катионно-пептидные антибиотики, которые производит *Paenibacillus polymyxa*. Полимиксины способны вызывать химическую нестабильность внешней клеточной мембраны грамотрицательных бактерий, поскольку они обладают амфипатической структурой и выступают в качестве поверхностно-активных соединений [89].

Среди широко используемых в клинической практике антибиотиков, ингибирующих синтез нуклеиновых кислот, можно выделить две группы - хинолоны и рифамицины. Хинолоны напрямую влияют на синтез ДНК,

изменяя топологию молекулы и оказывая свое действие на два важных фермента бактерий - топоизомеразы II типа (гиразу и топоизомеразу IV). Комплекс хинолон-топоизомераза-ДНК, образующийся в результате действия антибиотика, стабилизирует разрезанные нити молекулы ДНК, предотвращая перемещение репликационной вилки во время процесса репликации. В результате нарушается синтез ДНК и блокируется возможность бактериальной клетке делиться, что в конечном итоге приводит к ее гибели [61]. Структура рифамицинов содержит макроциклическое кольцо, которое специально нацелено на  $\beta$ -субъединицу РНК-полимеразы прокариотов. Это обеспечивает бактерицидные свойства данного препарата, который способен ингибировать транскрипционную активность РНК-полимеразы на стадии инициации транскрипции. Такое связывание блокирует дальнейшее распространение зарождающейся РНК, что вызывает резкое снижение синтеза белков и гибель бактериальных клеток [73].

Большое количество антибиотиков воздействует на синтез белка в прокариотических рибосомах. В эту группу входят тетрациклины, аминогликозиды, макролиды, линкозамиды, стрептограмины В и оксазолидиноны. За счет различий в структуре эукариотических и прокариотических рибосом, антибактериальные препараты оказывают свое воздействие только на последние, что делает их безопасными для человека [62].

Антибиотик, нарушающие важные метаболические процессы, могут оказывать противомикробное действие. Один из наиболее известных примеров — это подавление производства фолиевой кислоты в бактериальных клетках. Чаще всего этот эффект происходит при применении сульфаниламидов или в комбинации с триметопримом, из-за их синергического эффекта [137].

## 1.2. Процессы культивирования микроорганизмов

Микробная клетка представляет собой чрезвычайно сложное образование, которое, по существу, состоит примерно на 70 % по весу из воды, а остальные 30 % по весу — из твердых компонентов. Помимо двух основных газообразных компонентов, а именно кислорода ( $O_2$ ) и водорода ( $H_2$ ), микробная клетка преимущественно состоит из четырех других основных элементов, а именно: углерода (C), азота (N), серы (S) и фосфор (P). На самом деле шесть компонентов составляют почти 95% конечной сухой массы клеток. Различные другие элементы, которые также присутствуют, но в относительно меньшем количестве, это:  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$  и  $Mo^{4+}$ . Основываясь на этих наблюдениях и выводах, можно заключить, что микроорганизмы значительно нуждаются в исключительно большом количестве элементов для своего адекватного выживания, а также роста (т. е. культивирования). Культивирование (рост) бактерий можно определить, как «систематическое прогрессирующее увеличение клеточных компонентов». Тем не менее заметное увеличение исключительно «массы» не всегда может отражать элемент роста, потому что бактерии в определенных конкретных случаях могут накапливать достаточную массу без соответствующего увеличения фактического числа клеток. В последнем сценарии был введен термин «сбалансированный рост», который, по сути, проводит черту между так называемым «упорядоченным ростом» и «неупорядоченным ростом». Если количество микроорганизмов в изучаемом материале незначительно, то для выявления их наличия проводят посев на жидкие среды обогащения.

Количество доступных сред для выращивания бактерий значительно. Некоторые среды считаются универсальными и поддерживают рост самых разных организмов. Ярким примером универсальной среды является триптический соевый бульон (TSB). Для идентификации бактерий используются специализированные среды с добавлением красителей, индикаторов pH или антибиотиков. Один тип, обогащенная среда, содержит

факторы роста, витамины и другие необходимые питательные вещества для стимулирования роста микроорганизмов, организмов, которые не могут производить определенные питательные вещества и требуют их добавления в среду [2].

Когда известен полный химический состав среды, ее называют средой с определенным химическим составом. В сложных средах, содержащих экстракты и гидролизаты дрожжей, мяса или растений, точный химический состав среды неизвестен. Количества отдельных компонентов не определены и изменчивы. Питательный бульон, триптический соевый бульон и шоколадный агар — все это примеры сложных сред.

Селективные среды используются для выращивания только избранных микроорганизмов. Примером селективной среды является агар МакКонки. Он содержит соли кислот и кристаллический фиолетовый, которые препятствуют росту многих грамположительных бактерий и способствуют росту грамотрицательных бактерий, особенно энтеробактерий. Эти виды обычно называют кишечнорастворимыми, они обитают в кишечнике и приспособлены к присутствию солей желчных кислот.

Обогащающие культуры способствуют предпочтительному росту необходимого микроорганизма, который представляет собой часть организмов, присутствующих в инокуляте. Например, если нужно выделить бактерии, разлагающие сырую нефть, углеводородокластические бактерии, последовательный пересев в среде, которая поставляет углерод только в виде сырой нефти, обогатит культуры бактериями, разлагающими нефть. В качестве альтернативы, чтобы выделить устойчивые к антибиотикам виды из смешанной культуры, надо добавить антибиотик, который будет предотвращать рост неустойчивых клеток. В лаборатории генетики среда без определенного аминокислотного фактора роста, такого как пролин, в сочетании с *E.coli* неспособные его синтезировать (т.е. ауксотрофные по пролину), широко использовались для картирования бактериальных хромосом до появления геномики. Для выявления различий между разными

типами микроорганизмов, используются дифференциальные и индикаторные среды. Эти типы сред обнаруживают биохимические характеристики микроорганизмов, которые растут в присутствии специфических добавок, таких как нейтральный красный, феноловый красный, эозин или метиленовый синий. Это позволяет определить характеристики каждого микроорганизма визуально, основываясь на изменении цвета колоний или окраски среды.

В качестве модельного организма удобно использовать прокариот, поскольку они обладают быстрыми темпами роста, а характеристики отдельных штаммов хорошо известны. Кроме того, культуры удобно сохранять в течение длительного времени, и опыты легко воспроизводимы. Именно по этим причинам в данной работе использовался один из наиболее изученных микроорганизмов – *Escherichia coli* [28].

В настоящее время наиболее изученной представительницей нормальной микрофлоры толстого кишечника человека и животных является *E. coli*. Это преимущественные бактерии, которые обычно присутствуют в факультативно-анаэробной микрофлоре кишечника человека и животных. Тем не менее, некоторые серовары эшерихий могут вызывать острые инфекционные болезни у животных всех видов. Кроме того, помимо своей роли как возбудителей болезней, эти синантропные бактерии также являются основными санитарно-показательными микроорганизмами [46].

Эшерихии относятся к типу *Proteobacteria* классу *Gammaproteobacteria* порядку *Enterobacteriales* семейству *Enterobacteriaceae* роду *Escherichia*. Основным видом рода *Escherichia*, имеющим медицинское значение, является *E. coli*. У данной бактерии имеются два пути получения энергии: через дыхание и ферментацию, при которой образуется смесь органических кислот [38].

*Escherichia coli*, известная как кишечная палочка, представляет собой разновидность бактерий, населяющих кишечник здоровых животных и людей. Мы знаем более 700 серотипов кишечной палочки, из которых

большинство абсолютно безопасны и могут вызвать лишь незначительные проявления диареи. Однако, некоторые формы могут вызывать сильные гастроинтестинальные симптомы, такие как боли в животе, кровавый понос и рвоту.

*E. coli* способна расти на широком диапазоне источников углерода, но обычно ее выращивают на богатой среде, такой как бульон Лурия-Бертани, или на чашках с агаром с богатой средой. Каждая среда может быть модифицирована и/или адаптирована для удовлетворения конкретных потребностей в питательных веществах для отдельных экспериментов. Добавки, такие как определенные хромогенные агенты или антибиотики в желаемых концентрациях, также могут быть добавлены к различным средам, отвечающим конкретным потребностям организма.

*Pseudomonas aeruginosa* - грамотрицательная аэробная палочковидная бактерия семейства *Pseudomonadaceae* (входит в семейство гаммапротеобактерий). *P. aeruginosa* содержит еще 12 членов своего семейства. Как и другие представители рода, *P. aeruginosa* обычно встречается в почве и воде, а также у растений и людей. Считается, что бактерии *Pseudomonas* являются одним из немногих истинных патогенов растений. Важно отметить, что *P. aeruginosa* стал формирующимся оппортунистическим патогеном в клиниках. Недавние эпидемиологические исследования демонстрируют его внутрибольничный патогенный статус, особенно штаммы с повышенной устойчивостью к антибиотикам.

*P. aeruginosa* использует слабые места в защите хозяина, чтобы вызвать инфекцию. Действительно, *P. aeruginosa* является воплощением оппортунистического патогена человека. Бактерия почти не заражает бескомпромиссные ткани, но она может проникнуть в любую ткань, пораженную иммунодефицитом. *P. aeruginosa* вызывает инфекцию мочевыводящих путей, дыхательной системы, дермы, мягких тканей, бактериемию, костей и суставов, желудочно-кишечного тракта и крови, особенно у пациентов с тяжелыми ожогами, туберкулезом, раком и СПИДом.

Важно отметить, что *P. aeruginosa* вызывает значительную проблему у пациентов, госпитализированных с раком, муковисцидозом и ожогами, с 50% летальным исходом.

### 1.3. Оксидативные процессы и окислительный стресс

Радикалы супероксида ( $O_2^{\bullet-}$ ), перекись водорода ( $H_2O_2$ ), гидроксильные радикалы ( $\bullet OH$ ) и синглетный кислород ( $^1O_2$ ) обычно определяются как активные формы кислорода (АФК); они генерируются биологическими системами как побочные продукты метаболизма [16]. Когда производство АФК увеличивается, они начинают оказывать вредное воздействие на важные клеточные структуры, такие как белки, липиды и нуклеиновые кислоты [5]. Большое количество доказательств показывает, что окислительный стресс может быть ответственным, с разной степенью важности, в возникновении и/или прогрессировании ряда заболеваний (например, рака, диабета, нарушений обмена веществ, атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний) [31].

Свободные радикалы образуются как из эндогенных, так и из экзогенных источников. Активация иммунных клеток, воспаление, ишемия, инфекция, рак, чрезмерные физические нагрузки, умственный стресс и старение — все это ответственно за эндогенное производство свободных радикалов. Экзогенное образование свободных радикалов может происходить в результате воздействия загрязнителей окружающей среды, тяжелых металлов (Cd, Hg, Pb, Fe и As), некоторых лекарственных препаратов (циклоспорин, такролимус, гентамицин и блеомицин), химических растворителей, приготовления пищи (копченое мясо, отработанное масло и жир), сигаретный дым, алкоголь и радиация [34]. Производство АФК в основном зависит от ферментативных и неферментативных реакций. Ферментативные реакции, способные генерировать АФК, связаны с дыхательной цепью, синтезом

простагландинов, фагоцитозом и системой цитохрома P450. Супероксидный радикал ( $O_2^{\bullet-}$ ) генерируется НАДФН-оксидазой, ксантинооксидазой и пероксидазами. После образования он участвует в нескольких реакциях, которые, в свою очередь, приводят к образованию перекиси водорода, гидроксильного радикала ( $OH^{\bullet}$ ), пероксинитрита ( $ONOO^-$ ), хлорноватистой кислоты ( $HOCl$ ) и так далее.  $H_2O_2$  (нерадикал) продуцируется несколькими ферментами оксидазами, то есть оксидазой аминокислот и ксантинооксидазой. Гидроксильный радикал ( $OH^{\bullet}$ ), наиболее реакционноспособный среди всех видов свободных радикалов *in vivo*, образуется в результате реакции  $O_2^{\bullet-}$  с  $H_2O_2$ , с  $Fe^{2+}$  или  $Cu^+$  в качестве катализатора реакции (реакция Фентона). Радикал оксида азота ( $NO^{\bullet}$ ), играющий важную физиологическую роль, синтезируется в результате окисления аргинина в цитруллин синтазой оксида азота (NOS) [66].

Даже неферментативные реакции могут быть ответственны за образование свободных радикалов, то есть, когда кислород реагирует с органическими соединениями или, когда клетки подвергаются воздействию ионизирующего излучения. Неферментативное образование свободных радикалов может происходить и при митохондриальном дыхании [55].

В избытке свободные радикалы и окислители вызывают явление, известное как окислительный стресс; это вредный процесс, который может негативно повлиять на несколько клеточных структур, таких как мембраны, липиды, белки, липопroteины и дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК). Окислительный стресс возникает, когда существует дисбаланс между образованием свободных радикалов и способностью клеток их очищать. Например, избыток гидроксильного радикала и пероксинитрита может вызывать перекисное окисление липидов, что приводит к повреждению клеточных мембран и липопroteинов. Это, в свою очередь, приведет к образованию малонового диальдегида (МДА) и сопряженных диеновых соединений, которые, как известно, обладают как цитотоксическими, так и мутагенными свойствами. Являясь радикальной цепной реакцией,

перекисное окисление липидов распространяется очень быстро, затрагивая большое количество липидных молекул. Белки также могут повреждаться окислительным стрессом, претерпевая конформационные модификации, которые могут определять потерю или нарушение их ферментативной активности.

Даже ДНК может быть повреждена событиями, связанными с окислительным стрессом, наиболее типичным из которых является образование 8-оксо-2'-дезоксигуанозина (8-OHdG); это особенно пагубное повреждение ДНК, которое может быть ответственным как за мутагенез. Это также может вызвать потерю эпигенетической информации, вероятно, из-за нарушения актива метилирования CpG-островков в промоторах генов. Конечно, клетки могут задействовать несколько механизмов, таких как репарация эксцизией оснований (BER) или антиоксиданты, в качестве защитного ответа против повреждений ДНК [22]. Организмы применяют несколько стратегий противодействия воздействию свободных радикалов и окислительного стресса, основанных на ферментативных (например, SOD, CAT и GPx) и неферментативных (например, липоевая кислота, глутатион,  $\beta$ -аргинин и кофермент Q10) антиоксидантах молекул, причем все они являются эндогенными антиоксидантами. Помимо них, существует несколько экзогенных антиоксидантных молекул животного или растительного происхождения, в основном вводимых с пищей или пищевыми добавками [24]. Известно, что свободные кислородные радикалы образуются во всех аэробных организмах вовремя как физиологических, так и патологических процессов [45].

### **1.3. Регистрация хемилюминесценции как метод исследования оксидативных процессов**

Излучение света материей может происходить с помощью различных механизмов. Когда это происходит в результате электронно-возбужденного

состояния частиц, образующихся в результате химической реакции, это называется хемилюминесценцией (ХЛ). Хемилюминесценция (ХЛ) — это спонтанное излучение света из электронно-возбужденного состояния частиц, возникающее в результате химической реакции. Природа использует ХЛ (называемую биолюминесценцией) во многих живых организмах, таких как светлячки, грибы, раковины, медузы, черви и бактерии, в основном для коммуникации или защиты. В биологических системах биолюминесценция возникает в результате катализируемых ферментами химических превращений *in situ*, например, люциферин реагирует с кислородом в присутствии фермента люциферазы, магния или ионов кальция и аденозинтрифосфата (АТФ), что приводит к люминесценции. Реакция включает химическую активацию определенных молекул посредством окисления, в результате чего образуется хемивозбужденный промежуточный продукт, который высвобождает свою энергию либо посредством излучения света (прямого), либо путем его передачи, через процесс резонансной передачи энергии хемилюминесценции соседнему флуорофору, который становится возбужденным; этот флуорофор впоследствии высвобождает часть своей энергии, излучая свет [54].

Типичными примерами молекул, которые излучают свет посредством прямой ХЛ, являются люминол и люциферин, два наиболее хорошо изученных люминогенных вещества, которые чувствительны к окислению перекисью водорода ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) и анион-радикалом супероксида ( $\text{O}_2^{\bullet-}$ ). Излучаемый свет является результатом изменений в химической структуре образующихся хемивозбужденных промежуточных продуктов. При определенных условиях синглетный кислород также может образовываться в больших количествах как продукт хемивозбуждения пероксидами посредством прямой ХЛ. Синглетный кислород при излучательной релаксации излучает инфракрасный свет с длиной волны 1270 нм, если он ранее не был захвачен, образуя продукты окисления. Кроме того, оксалатные эфиры и производные 1,2-диоксетана служат эффективными

предшественниками как для прямой, так и для непрямой ХЛ, обеспечивая настраиваемые системы излучения в зависимости от фотофизических свойств флуорофора-акцептора энергии, с широким спектром применения в зондировании и диагностике, молекулярной визуализации.

При непрямой ХЛ происходит передача энергии, приводящая к возбуждению флуорофора или фотосенсибилизатора, который в дальнейшем может действовать независимо. В присутствии молекулярного кислорода ( $O_2$ ) фотосенсибилизатор может генерировать активные формы кислорода (АФК), такие как  $O_2^{\bullet-}$ , гидроксильные радикалы ( $HO^{\bullet}$ ). Эти виды обладают широким спектром реактивности с биомолекулами и могут быть использованы в фотодинамической терапии (ФДТ) для индукции селективной гибели раковых клеток, а также других химических превращений.

Большинство исследованных систем ХЛ демонстрируют одноцветное свечение типа вспышки, что обычно ограничивает их применение. Весьма желательна долговременная многоцветная ХЛ в водных растворах, особенно в биологических моделях [85], однако контролируемая химическая процедура по-прежнему остается проблемой. ХЛ — мощный инструмент в аналитической химии, который используется для обнаружения и количественного определения активных форм кислорода и азота, а также многочисленных биологических материалов, таких как ДНК, РНК, белки, микроорганизмы, клетки, металлы и др.

Более того, ХЛ рассматривается как альтернативный вариант фоторасщепления в технологиях доставки лекарств для удовлетворения растущего спроса на эффективные стратегии. Однако в биологических системах необходимо решить несколько вопросов, таких как: (i) проникновение в ткани падающего света, используемого для фотоактивации испускаемых фотонов, представляет собой один из основных барьеров, ограничивающих эффективность визуализации или других приложений, (ii) свет могут рассеиваться или поглощаться другими биомолекулами внутри

клетки, и (iii) интенсивность света обратно пропорциональна квадрату расстояния от источника света, таким образом вызывая слабое взаимодействие между падающим фотоном и молекулой (что приводит к плохим фотохимическим взаимодействиям). ХЛ все больше привлекает внимание исследовательского сообщества, предлагая решения постоянных проблем типичных фотохимических процедур. На сегодняшний день в опубликованных обзорах обсуждается ХЛ, в основном сосредоточенная на хемилюминесцентных молекулах, таких как люминол, ципридин, люциферин и пероксиоксалаты или аналоги, которые можно использовать в сенсорных, воображаемых и терапевтических применениях [4,7].

Среди различных типов люминесценции наиболее типичными являются фотолюминесценция (ФЛ), хемилюминесценция (ХЛ), биолюминесценция (БЛ) и электрохемилюминесценция (ЭХЛ). В ФЛ падающие фотоны являются движущей силой излучения света молекулой. При поглощении фотона определенной энергии молекула фотовозбуждается до электронно-возбужденного состояния. Среди различных путей рассеяния избыточной энергии излучательная релаксация может происходить посредством фосфоресценции ( $T\ 1 \rightarrow S\ 0$ ) или флуоресценции ( $S\ 1 \rightarrow S\ 0$ ).

Электрохемилюминесценция (ЭХЛ) — это производство света возбужденными частицами, который генерируется электрохимически, т. е. в результате реакции переноса электрона на поверхности электрода. На сегодняшний день в литературе можно найти множество обзорных статей и монографий по электрогенерируемой КЛ, описывающих основы, механизмы и приложения.

В биолюминесценции, которая является естественной ХЛ, свет излучается живыми организмами. Различные молекулы люминофоров, ферменты и кофакторы участвуют в более чем 30 различных биолюминесцентных системах, известных на сегодняшний день [26].

Хемилюминесценция — это излучение света, сопровождающее реакции с участием свободных радикалов. Одной из наиболее

распространенных и изученных систем ХЛ является система ХЛ, основанная на процессе окисления люминола - 5-амино-2,3-дигидро-1,4фталазиндиона. Обычно такой процесс происходит в щелочном растворе и использует окислитель, такой как пероксид водорода, гипохлорит или перманганат йода. Наиболее эффективной системой ХЛ считается система люминола с гидропероксидом. В воде люминол в основном применяется для аналитических целей, особенно для судебной медицины [21]. После окисления люминола через обратный интеркомбинационный кроссинг регистрируется сильное синее излучение с  $\lambda_{\text{max}} = 425$  нм, которое может длиться от секунды до нескольких часов, в зависимости от количества реагирующих частиц, наличия определенных добавок и процесса «подпитки». Светоизлучению люминола и его производных могут способствовать такие катализаторы, как пероксидаза и гем, которые обычно используются в качестве добавок. Например, пероксидаза хрена (HRP) участвует в образовании свободного радикала люминола двумя молекулами аниона люминола. В водных растворах люминола  $\text{H}_2\text{O}_2$  обычно действует как окислитель, вызывая ХЛ. Однако люминол также может каталитически окисляться озоном и гипохлоритами в присутствии различных ионов переходных металлов. Напротив, в апротонных растворителях (например, ДМСО) ХЛ люминола зависит от pH (требуется основные условия) и присутствия  $\text{O}_2$ . Также ХЛ люминола может быть значительно повышена в присутствии гидроксильированных промежуточных продуктов, образующихся в процессах расширенного окисления (АОР) 1,2-дивинилбензола (DVB) на основе персульфата.

#### **1.4. Оксидативные процессы и окислительный стресс при культивировании микроорганизмов**

Клеточные формы жизни должны были адаптироваться к потенциальной опасности вредных побочных продуктов кислородного

метаболизма, более известных как активные формы кислорода (АФК). АФК могут повреждать все типы клеточных компонентов, такие как нуклеиновые кислоты, белки и липиды. Две из наиболее широко изученных форм АФК, супероксид ( $O_2^-$ ) и перекись водорода ( $H_2O_2$ ), постоянно продуцируются эндогенно путем самоокисления  $O_2$  на ряде как аэробных, так и неаэробных дыхательных флавопротеинов, а также как на недыхательных флавопротеинах. Чтобы защитить клетки от этих вредных соединений, бактерии выработали ферменты, называемые супероксиддисмутазами (СОД), для превращения  $O_2^-$  в  $O_2$  и  $H_2O_2$ , а также каталазы и пероксидазы для удаления  $H_2O_2$  для непрерывной нейтрализации эндогенно продуцируемых АФК [78]. В *Escherichia coli* взаимодействие между эндогенной продукцией и очищающими ферментами приводит к стационарной внутриклеточной концентрации  $\sim 0,2$  нМ  $O_2^-$  и  $\sim 50$  нМ  $H_2O_2$ . Однако внутренние концентрации могут быть увеличены экзогенными источниками. Мембрана бактерий полупроницаема для  $H_2O_2$ .  $H_2O_2$  могут проникать и потенциально повреждать бактериальные клетки. Источниками  $H_2O_2$  могут быть  $H_2O_2$ , образующийся в результате фотохимии в поверхностных водах (в том числе в обычных лабораторных средах, кислородно-бескислородные зоны (например, вблизи кишечного эпителия), экскреция из молочнокислых бактерий и, возможно, косвенно из фагоцитов, которые производят супероксид через НАДФН-оксидазу.  $O_2^-$  сам по себе не проницаем через цитозольные мембраны при нейтральном pH и поэтому не может проникать в бактериальную клетку, заключенную в фагосомы. Одна из гипотез состоит в том, что  $O_2^-$  спонтанно дисмутирует в  $H_2O_2$ , оказывая наблюдаемое токсическое действие на захваченные бактерии в фагоците [79]. Из-за непроницаемости мембран для супероксида необходимо использовать другие методы, кроме простой диффузии, как в лаборатории, так и в природе для увеличения внутриклеточного  $O_2^-$ -концентрация в бактериях. Антибиотики с окислительно-восстановительным циклом, такие как синтетический виологен паракват или встречающиеся в природе феназины и хиноны, способны

проникать в бактериальные клетки. Внутри клетки они окисляют окислительно-восстановительные ферменты и производят  $O_2$ , передавая электроны кислороду. Уникальным источником АФК являются фототрофные организмы. Во время фотосинтеза в фотосистеме I образуются как  $O_2^-$ , так и  $H_2O_2$  [63]. Кроме того, синглетный кислород генерируется в фотосистеме II путем передачи энергии света кислороду. Синглетный кислород, другой важный вид АФК, имеет короткий период полураспада и свободно диффундирует через клетки. Измерения расстояний прохождения синглетного кислорода в течение его жизни показали, что в микроорганизмах  $^1O_2$  теоретически может распределяться по всей бактериальной клетке после того, как он произведен в фотосистемах цитозольной мембраны. У цианобактерий фотосистемам I и II помогают собирающие свет антенноподобные белковые комплексы, называемые фикобилисомами [135]. Тщательное изучение АФК, генерируемых фикобилисомами, выделенными из *Synechocystis sp.* PCC 6803 показало, что имели место фотохимические реакции типа 1 и типа 2, приводящие к образованию  $O_2^-$  и  $^1O_2$  соответственно [128]. Хотя этот список источников АФК не включает весь спектр потенциально вредных АФК для бактерий (например, перекисное окисление липидов, озон, рассмотрение данной проблемы позволит обобщить наше текущее понимание повреждения и реакции окислительного стресса у бактерий.

Окислительный стресс может приводить к повреждению как остова, так и оснований нуклеиновых кислот, как свободных, так и инкорпорированных окисленных аминокислот, а также кофакторов белков. Чтобы смягчить ущерб, наносимый окислительным стрессом клеточной биологии, в бактериях активируются различные регулоны реакции на стресс в зависимости от типа стрессора. OxyR, фактор транскрипции, широко распространенный среди грамотрицательных бактерий, непосредственно индуцируется  $H_2O_2$ . В большинстве случаев активированная форма OxyR привлекает РНК-полимеразу для транскрипции около тридцати различных

генов реакции на стресс, но у некоторых бактерий также обнаружены случаи, когда OxyR действует как репрессор, предотвращая транскрипцию этих генов в условиях отсутствия стресса. PerR является фактором транскрипции, альтернативным OxyR, который часто обнаруживается у грамположительных бактерий, таких как *Bacillus subtilis*, но сообщается о гомологах PerR у грамотрицательных бактерий, таких как *Campylobacter jejuni* и *Synechocystis* sp. штамм PCC 6803, также были опубликованы [99]. Регулон PerR содержит большую часть тех же генов реакции на стресс, что и регулон OxyR [71]. Оба индуцируют ферменты для очистки H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> и, следовательно, смягчают дальнейшее окислительное повреждение. Однако только регулон OxyR включает дисульфид-восстанавливающие редоксины для восстановления уже поврежденных белков. Два последовательных фактора транскрипции используются *E. coli* для защиты клеток от угрозы повышенных концентраций O<sub>2</sub> —. SoxR сначала активируется повышением уровня супероксида и индуцирует транскрипцию SoxS. SoxS, в свою очередь, способствует транскрипции защитного регулона, включающего 25 белков, для предотвращения проникновения и накопления редокс-активных молекул в клетке. Организация SoxRS, обнаруженная в *E. coli*, не является универсальной чертой всех бактерий. Фактически, выполнение BLAST-поиска гомологов SoxR и SoxS в бактериальном домене показало, что SoxR ограничивается *Proteobacteria* и *Actinobacteria*, в то время как SoxS был обнаружен исключительно в семействе *Enterobacteriaceae*. Модельная бактериальная система для ответа на фотоокислительный стресс через 1O<sub>2</sub> представляет собой аноксигенный анаэробный фотосинтетический *Rhodobacter sphaeroides*. У *R. sphaeroides* регулон ответа 1O<sub>2</sub> активируется посредством каскада транскрипционных факторов. Во-первых, активируется альтернативный сигма-фактор RpoE. Хотя регулон RpoE сам по себе довольно мал, он включает два дополнительных сигма-фактора, RpoH I и RpoH II, которые, в свою очередь, активируют регулон реакции на стресс против синглетного кислорода [118].

Эти защитные системы могут быть очень эффективными, позволяя экспоненциально растущей культуре *E. coli* выживать и преодолевать внеклеточную концентрацию  $H_2O_2$ , которая в  $10^6$  раз превышает нормальную внутриклеточную концентрацию  $H_2O_2$ , создаваемую эндогенной активностью. Интересно, что цианобактерии, которые первоначально вызвали большое событие окисления [133], гораздо более восприимчивы к  $H_2O_2$  по сравнению с эукариотическими водными микроорганизмами. Эта более высокая восприимчивость к  $H_2O_2$  потенциально может быть использована для борьбы с усилением цветения цианобактерий, вызванным глобальным потеплением. Несмотря на эффективность системы реагирования, повреждение в результате окислительного стресса может быть приобретено чрезвычайно быстро и действует неизбирательно на все клеточные соединения. В частности, мы сосредоточимся на повреждении, которое окислительный стресс наносит на различных этапах расширенной центральной догмы молекулярной биологии бактерий, описывающей поток генетической информации в клетке. Для подбора условий культивирования бактерий могут использоваться те или иные модели оксидативного стресса весьма перспективным для подбора условий культивирования. Исследование влияния оксидативного стресса на физиолого-биохимические характеристики культур бактерий выглядит многообещающим [8]. АФК может принимать участие в антибактериальном действии различных стрессов [1].

### **1.5. Роль оксидативного стресса в повреждении молекулярных структур микроорганизмов**

ДНК не может быть повреждена напрямую ни  $H_2O_2$ , ни  $O_2$  - отдельно. Тем не менее, мутанты, лишенные SOD или каталазы и пероксидазы [123], демонстрируют повышенную скорость мутагенеза. Мутагенный эффект  $H_2O_2$  легко объясняется реакцией Фентона.

Образовавшийся гидроксильный радикал недолговечен из-за его высокой реакционной способности. Он может реагировать с большинством биомолекул со скоростью, почти ограниченной диффузией. Когда гидроксильные радикалы образуются в непосредственной близости от ДНК, они могут повреждать как нуклеотидные основания, так и фрагменты дезоксирибозы, что приводит к мутациям и разрывам нитей. Соответственно, Rai et al. обнаружили, что  $Fe^{2+}$  предпочтительно связан со специфическими короткими последовательностями ДНК, которые, как ранее было обнаружено, преимущественно расщепляются в условиях окислительного стресса [72]. Обычно используемым маркером повреждения окислительного стресса является 8-оксо-7,8-дигидрогуанозин (8-оксо-G), наиболее часто наблюдаемый продукт окисления гуанинового основания. Гуанин имеет более низкий восстановительный потенциал, чем другие основания ДНК. Следовательно, соседние окисленные основания могут быть легко репарированы путем переноса электрона от гуанинового основания к окисленному основанию, эффективно перенося сайт окисления на гуанин. 8-оксо-G может образовывать пары оснований как с цитозиновым, так и с адениновым основанием, таким образом влияя на кодирующий потенциал ДНК. Кристаллические структуры *Bacillus stearothermophilus* ДНК-полимераза со спариванием 8-оксо-G как с родственным, так и с несовпадающим основанием показала, что в этих условиях механизмы корректуры ДНК-полимеразы больше не эффективны [74]. Фактически, Хсу и др. наблюдается инверсия обычного распознавания несоответствия. Теоретически каноническая пара оснований 8-оксо-G: цитозин вела себя как несоответствие, тогда как пара оснований 8-оксо-G: аденин была признана родственной, что в конечном итоге приводит к трансверсии G в T в реплицированной цепи ДНК.

Воздействие  $O_2$  — на ДНК менее очевидно. В конце концов, наблюдаемое повреждение ДНК снова связано с описанной выше реакцией Фентона. Однако участие супероксида является лишь косвенным. Кейер и др.

показали, что бактериальные штаммы с дефицитом СОД имеют повышенные концентрации свободного внутриклеточного железа [83]. Авторы также смогли показать, что  $O_2$  - вырезает железо из семейства дегидратаз, содержащих кластеры  $[4Fe-4S]$ . Кроме того, было показано, что  $O_2$  - восстанавливает  $Fe^{3+}$  до  $Fe^{2+}$ , регенерируя двухвалентное железо для непрерывной реакции Фентона. Наконец,  $O_2$  – превращается в  $H_2O_2$  под действием СОД. Увеличение обоих продуктов реакции Фентона приводит к наблюдаемой более высокой скорости мутагенеза. Взяты вместе, эти результаты подчеркивают необходимость бактериальных клеток правильно регулировать свой внутриклеточный пул свободного железа, а также железа, связанного и связанного с макромолекулярными комплексами. Неудивительно, что оба транскрипционных фактора OxyR и PerR индуцируют транскрипцию репрессора импорта железа и ДНК-связывающего мини-ферритина (*dps*, *mrgA* у *B. subtilis*) для минимизации свободного железа в условиях окислительного стресса. Система SoxRS также активирует Fur, но не влияет на Dps. Вместо этого он стимулирует транскрипцию гена эндонуклеазы IV (*nfo*) для репарации ДНК. Сходным образом железосвязывающие белки активируются посредством каскада сигма-факторов RpoE/RpoH I/II у *R. sphaeroides*, в то время как механизмы поглощения  $Fe^{2+}$  минимизированы

В отличие от  $O_2$  - синглетный кислород может непосредственно реагировать с ДНК. В отличие от  $HO\cdot$ , который нацелен на все азотистые основания,  $^1O_2$  взаимодействует исключительно с гуанином, который содержит конъюгированные, богатые электронами двойные связи [127]. Однако полученный продукт окисления основания снова представляет собой 8-оксо-G.

У бактерий генетическая информация, хранящаяся в ДНК, транскрибируется в РНК единственной РНК-полимеразой (РНКП), структурно сходной с эукариотической РНК-полимеразой II. Специфичность экспрессии генов модулируется с помощью различных сигма-факторов ( $\sigma$ ) и

ряда транскрипционных факторов, таких как вышеупомянутые OxyR, PerR и SoxR/S. Тот факт, что гены ответа на стресс в их регулонах активно транскрибируются и транслируются как ответ на окислительный стресс, свидетельствует о том, что РНКП не выводится из строя в этих условиях. Вышеупомянутые факторы транскрипции сами по себе активируются путем окисления. Например, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> окисление OxyR индуцирует образование внутримолекулярной дисульфидной связи, что приводит к значительному конформационному изменению OxyR в ДНК-связывающую форму. PerR, который часто встречается у грамположительных бактерий, обычно действует как репрессор. При окислении он теряет способность связываться с ДНК и, таким образом, позволяет транскрибировать регулоны стресса. Субъединицы PerR имеют два сайта связывания ионов металлов; структурный сайт, который необратимо связывает Zn<sup>2+</sup> и регуляторный сайт, который обратимо связывает Fe<sup>2+</sup>. PerR дезактивируется H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> посредством катализируемого металлами окисления остатков гистидина, которые координируют Fe<sup>2+</sup>-ион в регуляторном сайте, что приводит к диссоциации PerR от ДНК [96]. Гомодимер SoxR, который сначала запускается в каскаде SoxRS, активируется посредством окисления кластеров [2Fe-2S]<sup>+</sup>, когда клетки подвергаются воздействию соединений, циклирующих редокс. Однако остается спорным, вызывает ли O<sub>2</sub> - непосредственное окисление SoxR. Активация альтернативного транскрипционного фактора RpoE у *R. sphaeroides* синглетным кислородом ощущается ChR, антитранскрипционным фактором в комплексе с RpoE. ChR нацелен на 1O<sub>2</sub>, что приводит к разборке комплекса с высвобождением активного RpoE. Дополнительным доказательством функциональности РНКП при окислительном стрессе является транскрипция малых регуляторных некодирующих РНК (мРНК). Одним из примеров, обнаруженных в *E. coli*, является OxyS, который индуцируется OxyR. Эта РНК длиной 109 нуклеотидов (нт) участвует в регуляции целых 40 генов, а делеция локуса oxyS приводит к более высокой скорости мутагенеза по

сравнению с клетками дикого типа при обработке  $H_2O_2$  [60]. Баршишат и др. показали, что OxyS вызывает временную остановку клеточного цикла, что позволяет правильно восстанавливать повреждения ДНК. Остановка клеточного цикла вызвана репрессией nusG при связывании до двух молекул OxyS вокруг сайта связывания рибосомы на мРНК nusG. NusG является кофактором Rho-зависимой транскрипции и вовлечен в супрессию профагов и др. горизонтально приобретенных частей генома. Подавление NusG приводит к повышенной экспрессии профага *pac*, который кодирует ген *kilR*. *KilR* предотвращает правильную сборку FtsZ, кольцевидного белка, необходимого для деления клеток, способствуя наблюдаемой остановке клеточного цикла при окислительном стрессе. Было обнаружено, что несколько дополнительных sRNAs индуцируются как  $HO_2$ , так и  $O_2$ - у *R. sphaeroides*. Подмножество этих sRNAs, как было показано, непосредственно регулируется каскадом сигма-факторов RpoE/RpoH I/II в ответ на фотоокислительный стресс. Более поздние сообщения подтвердили роль этих sRNAs в устойчивости к окислительному стрессу [58].

Обратная роль описана для sPHK IsrR у цианобактерий *Synechocystis sp.* PCC 6803. Было обнаружено, что IsrR регулирует экспрессию индуцируемого дефицитом железа белка A (IsiA), который, как постулируется, затеняет фотосистему II для предотвращения окислительного стресса [162]. Однако в этом случае IsrR не индуцируется окислительным стрессом, а конститутивно транскрибируется, что приводит к снижению уровней мРНК *isiA*. При окислительном стрессе уровни IsrR снижаются, что делает возможным накопление и трансляцию мРНК *isiA*.

После короткого выброса  $H_2O_2$  Liu et al. обнаружили, что в *E. coli* уровни 8-охо-G были выше в РНК, чем в ДНК, а это означает, что окислительный стресс оказывает более сильное влияние на РНК [104]. Кроме того, они показали, что высокоструктурированные РНК, такие как тРНК (транспортная РНК) и рРНК (рибосомная РНК), не защищены от окислительного повреждения. Это согласуется с выводами других групп о

том, что окислительный стресс обычно ингибирует процесс трансляции [168].

## **Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В ходе исследования были использованы штаммы двух видов бактерий - *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli*, предоставленные Клиникой ФГБОУ ВО БГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ и выделенные из клинического образца. В качестве питательной среды использовался ГРМ-бульон (ФБУН ГНЦ МПБ).

### **2.1. Материалы исследования**

В данном исследовании были применены антибиотические препараты, такие как Гентамицин, Цефтриаксон и Хлорамфеникол. Гентамицин, принадлежащий к аминогликозидному ряду, обладает широким спектром действия и убивает бактерии, подавляя их белковый синтез. Цефтриаксон, в свою очередь, обладает бактерицидным эффектом и помогает уничтожить микроорганизмы, блокируя синтез клеточных мембран. Хлорамфеникол, в свою очередь, имеет бактериостатическое действие и блокирует синтез белков в бактериях, связываясь с субъединицей рибосомы 50S.

### **2.2. Методы исследования**

2.2.1. Метод культивирования микроорганизмов на питательных средах используется для различных целей, включая культурально-морфологическую диагностику в медицинской микробиологии и исследование биохимических и биологических свойств. Этот метод включает посев как один из стационарных способов культивирования, который позволяет получать важную информацию. Для достижения эффективного культивирования, необходимо определить оптимальные условия, такие как время, температура и стрессовые факторы.

Приготовление питательных сред для культивирования микроорганизмов:

1. Отбирают навески компонентов питательной среды на аналитических весах для получения необходимого количества каждого компонента.

2. После этого компоненты растворяются в предварительно нагретой до 70°C дистиллированной воде. Растворы макросолей и микросолей готовят отдельно. Растворы фосфатов, содержащихся в макросолях, также готовят отдельно. Это объясняется тем, что в процессе стерилизации в автоклаве они выпадают в осадок и требуют вновь растворения для дальнейшего использования.

3. Кипячение питательных сред осуществляется на водяной бане в течение двух минут.

4. Для ориентировочного установления рН используется индикаторная бумага, а для точного определения - потенциометр. Учитывая снижение рН на 0,2 при стерилизации, сначала готовят более щелочной раствор.

5. Фильтрацию жидких и расплавленных плотных сред производят через влажные бумажные или матерчатые фильтры, а агаровые среды, затрудняющие фильтрацию из-за быстрой застываемости, фильтруют через ватно-марлевый фильтр.

6. Для разлива питательных сред необходимо оставлять пустое место в емкости, не более 3/4 объёма, чтобы пробки не намокли, и среды не потеряли стерильность в процессе стерилизации.

7. Для стерилизации питательных сред используют термический способ, который может включать автоклавирование, дробную стерилизацию (тиндализацию) и кипячение. Режим стерилизации зависит от состава среды и указывается в её рецепте. Процесс автоклавирования может потерять 3-5% жидкости из-за испарения, поэтому рекомендуется добавлять в приготавливаемые среды сверх объёма примерно 5% дистиллированной воды. Таким образом, после стерилизации среда сохранит требуемую концентрацию.

8. Для проверки стерильности среды ее помещают в термостат на 2 дня, после чего осматривают. Химический контроль фиксирует уровень pH, содержание общего и аминного азота, пептона и хлоридов. Для биологического контроля используют несколько образцов среды, которые засевают специально подобранными культурами. По их росту определяют питательные свойства среды [2].

Для выращивания микроорганизмов, которые не требовательных к питательным средам энтеробактерии, синегнойную палочку и стафилококки, используется ГРМ-бульон. Также он широко применяется в клинической и санитарной микробиологии в процессе исследований. ГРМ-бульон представляет собой светло-желтый порошок мелкой дисперсии, обладающий гигроскопическими свойствами. Состав г/л. (Панкреатический гидролизат рыбной муки 18 г, натрия хлорид 2 г)

Производили подсчёт необходимого количества сухой среды, на 15 пробирок –  $20 \text{ г} \cdot 15 \text{ мл} / 1000 \text{ мл} = 0,3 \text{ г}$  среды на 75 мл дистиллированной воды взвешивали необходимое количество сухой среды на аналитических весах. Кипятили среду с дистиллированной водой до полного расплавления агара, в водяной бане. Разлили в пробирки и стерилизовали при температуре 121 °С в течение 15 мин. Среду охладили до температуры 50 °С.

2.2.2. Метод серийных разведений – определяет минимальную подавляющую концентрацию (МПК), задерживающей видимый рост микроорганизма. Осуществляется путем проведения двойных последовательных разведений, при которых концентрация препарата уменьшается от максимальной до минимальной. [35].

Для проведения исследования использовали жидкую питательную среду (ГРМ-бульон), в которую добавили различные концентрации антибиотика. Затем в бульон поместили бактериальную суспензию, соответствующую стандарту мутности 0,5 по McFarland. После инкубации при 35-37°С в течение 24 часов проанализировали результаты. Наличие роста микроорганизмов в бульоне указывало на недостаточную концентрацию

антибиотика для подавления их жизнеспособности. По мере увеличения концентрации антибиотика, рост микроорганизмов уменьшался. Минимальную подавляющую концентрацию (МПК) определяли, как первую наименьшую концентрацию антибиотика, при которой бактериальный рост не определялся визуально. Это было достигнуто путем последовательных разведений. МПК измеряется в мг/л или мкг/мл.

Анализировали:

**МПК** - минимальная концентрация, подавляющая видимый рост исследуемого микроорганизма

**СК** – сублетальная концентрация - концентрации антибиотиков, воздействие которых на бактериальную культуру не приводило к гибели всех клеток (в частности, к снижению оптической плотности культуры по сравнению со стартовой точкой в момент добавки антибиотика) [3].

22.3. Оценка хемилюминесценции питательных сред является чувствительным методом, который позволяет оценить окислительные процессы, в том числе в средах культивирования. Измерение основано на детекции квантов света, выделяемых при взаимодействии свободных радикалов - чрезвычайно активных агентов. Добавление люминофоров позволяет усилить выделение световых квантов. В качестве люминофора был использован люминол - люминол (5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндион).

Регистрация ХЛ проводилась на приборе Хемилюминомер-003.

Модельная система для регистрации хемилюминесценции. Для проведения оценки антиоксидантной активности среды культивирования использовался фосфатный буфер с параметрами  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  - 20 мМ,  $\text{KCl}$  - 105 мМ и рН 7,45 ед. В качестве дополнения к буферу добавляли цитрат натрия в количестве 50 мМ. Инициирование цепных реакций образования свободных радикалов, особенно активных форм кислорода, проводилось путем добавления раствора сернокислого железа ( $\text{FeSO}_4$ ), к конечной концентрации 50 мМ.

Регистрация хемилюминесценции

Добавляли образцы сред объемом 0,5 мл в модельную систему объемом 20 мл и помещали их в камеру прибора для дальнейшей обработки. Измерение образцов описывалось в параметрах кинетики ХЛ. Измерение проводилось 5 минут (рисунок 1).

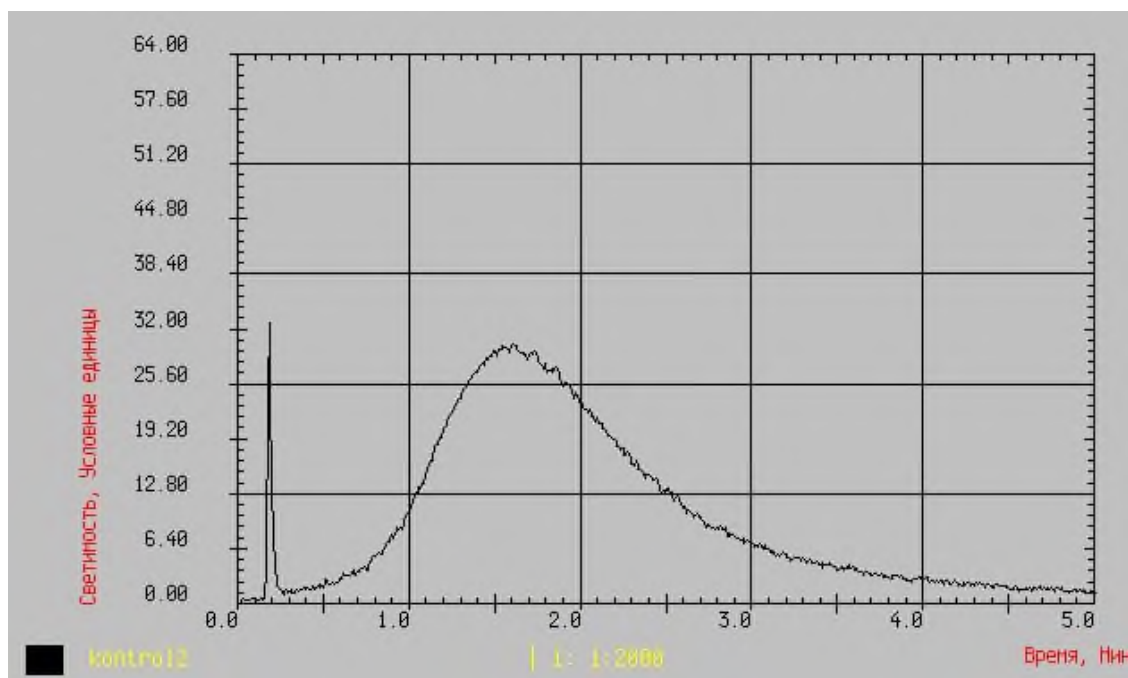


Рисунок 1 – Типичная запись ХЛ модельной системой, в которой проводилось исследование образцов сред культивирования

При оценке результатов анализировались два основных параметра ХЛ: светосумма свечения (S) и амплитуда медленной вспышки (Imax).

2.2.3. Статистическую обработку результатов проводили, используя пакет программ «StatisticaforWindows». Параметры ХЛ выражали в условных единицах (одна условная единица -  $5,1 \times 10^5$  квант/с). Для сравнения образцов сред с образцами контроля и между собой применяли критерий Манна-Уитни.

## Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### 3.1. Оксидативные процессы в средах культивирования *Escherichia coli* при добавлении антибиотиков

Было установлено, что общей тенденцией изменения оксидативных процессов при добавлении антибиотиков является рост ХЛ, а, следовательно, и оксидативных процессов в средах культивирования (Рисунок 2).

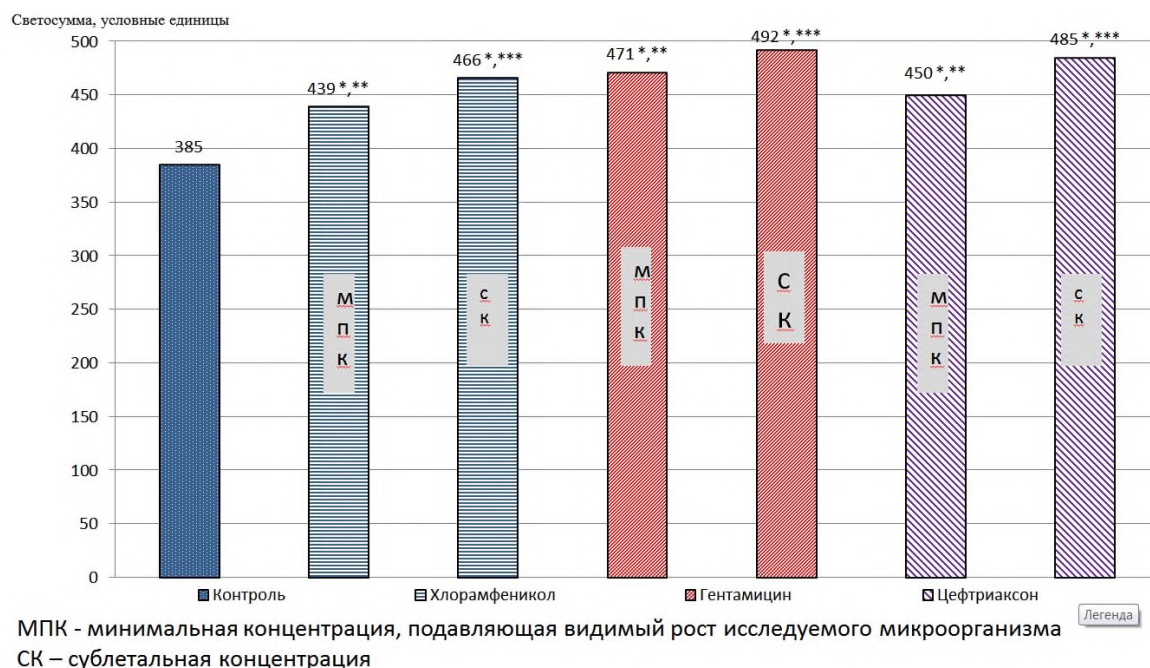


Рисунок 2 – Оксидативные процессы в средах культивирования *Escherichia coli* при добавлении антибиотиков

\*Различия статистически значимы по сравнению с контролем,

\*\* Различия статистически значимы между микроорганизмами

Добавление антибиотиков приводило к усилению параметров ХЛ сред культивирования с *Escherichia coli*. Следовательно, уровень оксидативных процессов возрастал.

Как можно видеть из графиков антибиотики во всех концентрациях вызывали усиление оксидативных реакций. В то же время была выявлена особенность: максимальное значение ХЛ отмечалось не для концентрации

МПК, а для сублетальной дозы. Кроме того, были установлены достоверные отличия между действием антибиотиков: более выраженное воздействие вызывал Гентамицин, далее следовал Цефтриаксон, а затем Хлорамфеникол.

Этот результат может объясняться тем, что сублетальная доза антибиотика может вызывать частичное повреждение клеточной мембраны, что приводит к усилению оксидативных процессов. Однако, при более высоких концентрациях антибиотиков клетки умирают, что препятствует дальнейшему усилению ХЛ. Таким образом, эти результаты показывают, что введение антибиотиков может приводить к нарушению баланса оксидативных процессов во время культивирования бактерий. Это может иметь значение при выборе параметров культивирования при производстве антибиотиков.

### 3.2. Оксидативные процессы в средах культивирования *Pseudomonas aeruginosa* при добавлении антибиотиков

Результаты исследования показали, что добавление индуктора NaCl в среду культивирования усиливает ХЛ в сравнении с значениями ХЛ при спонтанных оксидативных процессах. Несмотря на повышение уровня оксидативных процессов в целом, наблюдается та же закономерность, что и для спонтанных процессов. Антиокислительная активность сред значительно усиливается к пятому дню культивации, а к седьмому дню это усиление еще более выраженное. (Рисунок 3).

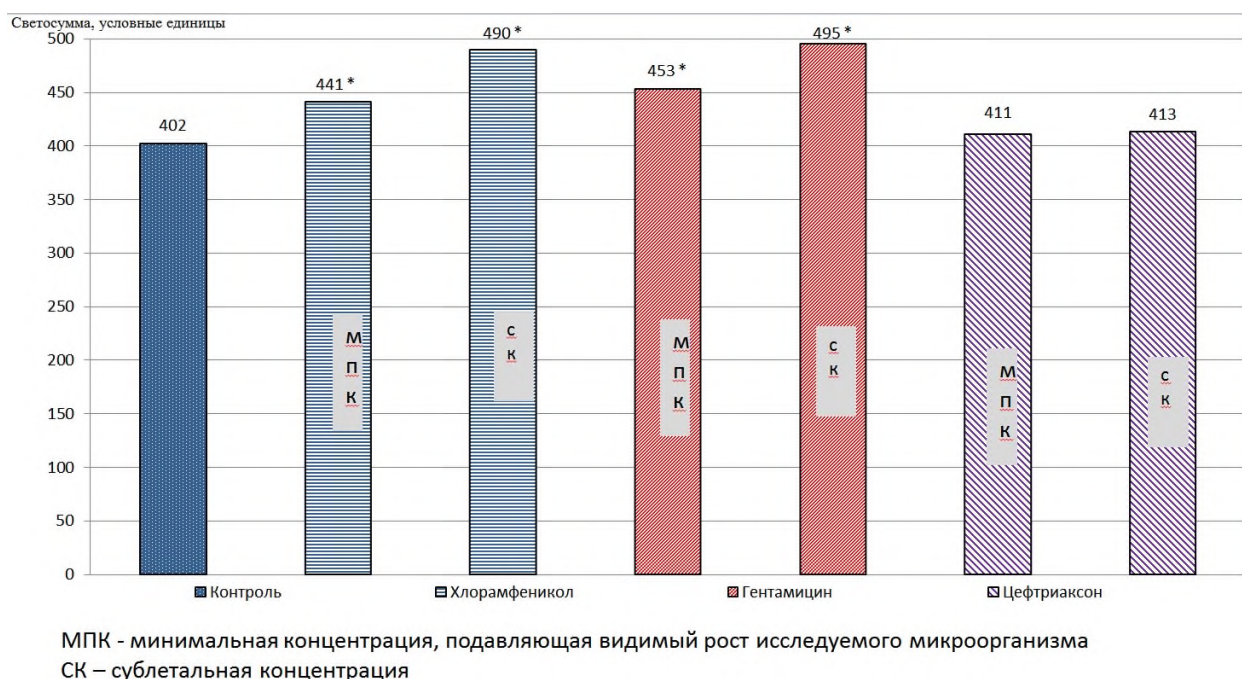


Рисунок 3 – Оксидативные процессы в средах культивирования *Pseudomonas aeruginosa* при добавлении антибиотиков

\*Различия статистически значимы по сравнению с контролем,

\*\* Различия статистически значимы между микроорганизмами

Добавление антибиотиков в среду культивирования *Pseudomonas aeruginosa* также вызывало усиление параметров ХЛ. Здесь также наблюдалась закономерность, установленная и при инкубировании *E.Coli*:

значения оксидативных процессов оказались выше в сублетальной дозе антибиотика, чем в дозе МПК.

Сравнение антибиотиков показало, что Гентамицин и Хлорамфеникол вызывали равное увеличение уровня оксидативных процессов, и их действие статистически не различалось. А Цефтриаксон не оказал вообще влияния на параметры оксидативных процессов.

Эти результаты могут иметь важное значение для понимания механизмов действия антибиотиков на бактериальную абнотичность. Увеличение уровня ХЛ может свидетельствовать о повреждении митохондрий, а это, в свою очередь, может привести к снижению энергетического потенциала клетки и ее смерти. Кроме того, эти данные могут помочь в разработке новых стратегий лечения инфекций, учитывая потенциальные побочные эффекты антибиотиков на бактерии-патогены и микроорганизмы, находящиеся в нормальной микрофлоре организма.

Таким образом, можно заключить, что добавление антибиотиков в среду культивирования бактерий может влиять на уровень оксидативных процессов в клетках. Однако, данное влияние зависит от типа антибиотика и его дозировки. Дальнейшие исследования в данной области могут способствовать более глубокому пониманию механизмов действия антибиотиков на бактериальные клетки и помочь оптимизировать их использование в клинической практике.

### 3.3. Сравнение действия антибиотиков на оксидативные процессы при культивировании *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*

Следующим этапом исследования явилось сравнение действия антибиотиков на оксидативные процессы при культивировании *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*. Для этого контрольные значения были взяты за 100 процентов, а параметры ХЛ при воздействии антибиотиков соответственно отражали процент увеличения значений от контроля (рисунок 4).

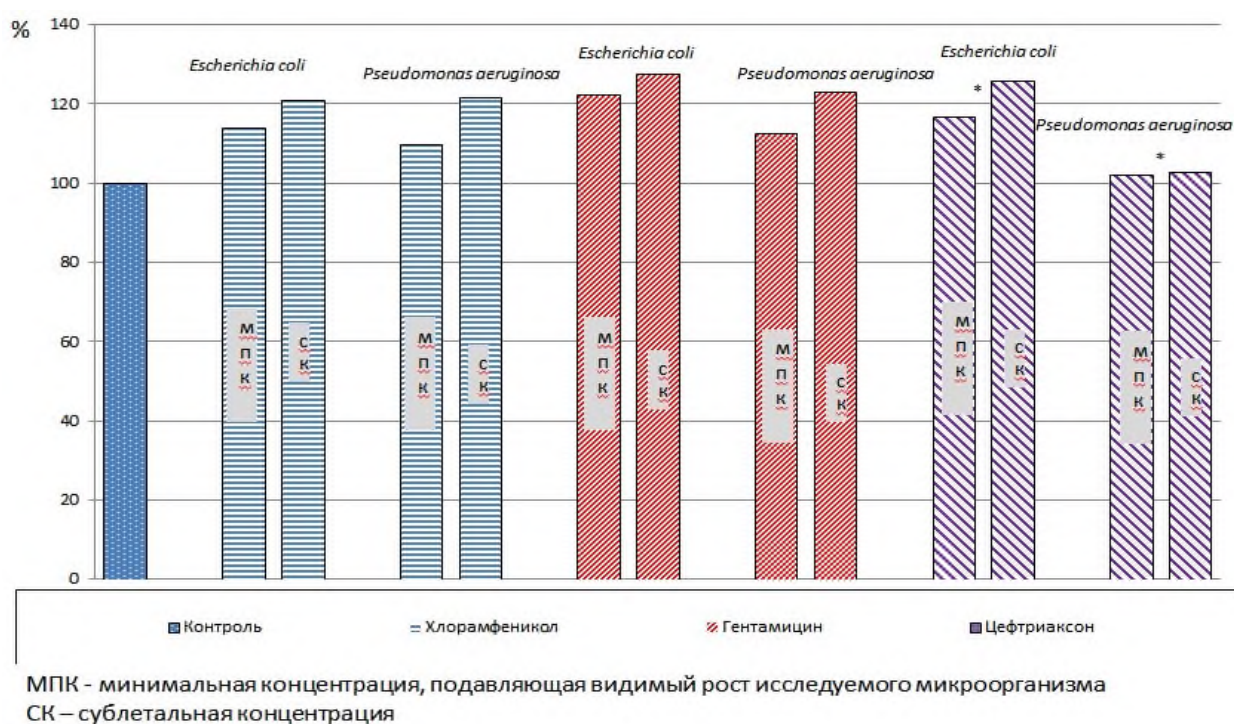


Рисунок 4 – Сравнение действия антибиотиков на оксидативные процессы при культивировании *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*

\*Различия статистически значимы по сравнению с контролем,

\*\* Различия статистически значимы между микроорганизмами

Было показано, что Хлорамфеникол и Гентамицин вызвали равное увеличение уровня оксидативных процессов. Их параметры достоверно не

отличались друг от друга. А Цефтриаксон оказал воздействие только в среде культивирования *E.Coli*.

Цефтриаксон вызывал значительное увеличение при культивировании *E.coli*, однако при культивировании в среде *Pseudomonas aeruginosa* его эффективность была намного ниже. Таким образом, можно сделать вывод о том, что Цефтриаксон действует избирательно. При этом, необходимо учитывать, что высокий уровень оксидативных процессов может приводить к повреждению клеток, что может быть опасно для здоровья человека. Поэтому, выбор антибиотиков для лечения инфекций должен осуществляться с учетом не только их эффективности, но и потенциальных побочных эффектов, а также индивидуальных особенностей пациента и характера заболевания.

Все это говорит о том, что эти антибиотики могут иметь различный механизм действия на клетки, и не всегда они одинаково влияют на оксидативные процессы. Важно учитывать эти особенности при выборе антибиотика для конкретных условий и заболеваний. Также следует уделить внимание возможным побочным эффектам и соблюдать правильную дозировку и режим приема.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При выполнении выпускной квалификационной работы были изучены фундаментальные аспекты микробиологии и биофизики и освоены отдельные методы: метод регистрации хемилюминесценции, проанализированы источники литературы по теме работы, в первую очередь для обзора литературы.

В данной работе проведена оценка уровня оксидативных процессов в средах культивирования микроорганизмов при добавлении антибиотиков. Регистрация ХЛ позволила оценить оксидативные процессы. Для проведения данной оценки были поставлены следующие задачи:

5. Оценить оксидативные процессы в средах культивирования *Escherichia coli* при добавлении антибиотиков
6. Оценить оксидативные процессы в средах культивирования *Pseudomonas aeruginosa* при добавлении антибиотиков
7. Дать сравнительную оценку действия антибиотиков на оксидативные процессы при культивировании *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*
8. Охарактеризовать практическое применение хемилюминесцентного метода для оценки действия антибиотиков через индукцию окислительного стресса

Как показали наши исследования, добавление антибиотиков вызывает в среде культивирования усиление оксидативных процессов – основы оксидативного стресса, который может быть вовлечен в бактерицидное действие антибиотиков.

Однако, сублетальная концентрация вызывала большее усиление оксидативных процессов, чем МПК. Это может быть связано с ингибированием, инаktivацией основной части бактерий при действии МПК.

Антибиотики вызывают образование гидроксильного радикала, снижение которого отмечается при снижении активности микроорганизмов (рисунок 4).

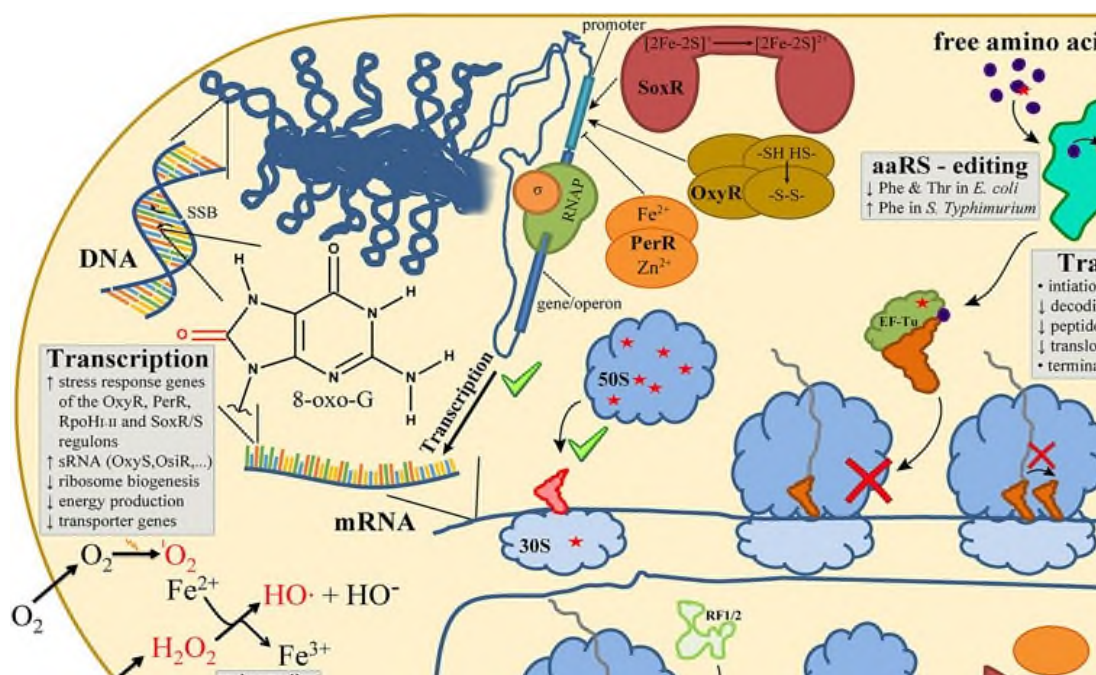


Рисунок 4 - Окислительный стресс у бактерий (Fasnacht M, Polacek N. Oxidative Stress in Bacteria and the Central Dogma of Molecular Biology. *Front Mol Biosci.* 2021;8:671037. Published 2021 May 10. doi:10.3389/fmolb.2021.671037)

При культивировании *Escherichia coli* все исследуемые антибиотики вызывали усиление оксидативных процессов, а при культивировании *Pseudomonas aeruginosa* такое усиление вызывали только Хлорамфеникол и Гентамицин. Все это говорит о том, что эти антибиотики могут иметь различный механизм действия на клетки, и не всегда они одинаково влияют на оксидативные процессы. Важно учитывать эти особенности при выборе антибиотика для конкретных условий и заболеваний. Также следует уделить внимание возможным побочным эффектам и соблюдать правильную дозировку и режим приема.

Полученные результаты дают основания полагать, что регистрация ХЛ – позволит оценить действие антибиотиков через индукцию окислительного стресса.

## ВЫВОДЫ

1. При добавлении антибиотиков отмечалось усиление оксидативных процессов в средах культивирования *Escherichia coli*. При этом, были установлены достоверные различия между действием антибиотиков: более выраженное воздействие вызывал Гентамицин, далее следовал Цефтриаксон, а затем Хлорамфеникол
2. При добавлении антибиотиков отмечалось усиление оксидативных процессов в средах культивирования *Pseudomonas aeruginosa*. Гентамицин и Хлорамфеникол вызывали равное увеличение уровня оксидативных процессов, и их действие статистически не различалось. А Цефтриаксон не оказал вообще влияния на параметры оксидативных процессов.
3. При культивировании *Escherichia coli* все исследуемые антибиотики вызывали усиление оксидативных процессов, а при культивировании *Pseudomonas aeruginosa* такое усиление вызывали только Хлорамфеникол и Гентамицин.
4. Регистрация хемилюминесценции может рассматриваться в качестве метода оценки действия антибиотиков через индукцию окислительного стресса

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антропов, А.П. Физико-химическое исследование хемилюминесцентной реакции люминола в организованных молекулярных системах / А.П. Антропов, А.В. Рагуткин, Т.В. Янькова, Н.К. Зайцев // Фундаментальные проблемы радиоэлектронного приборостроения. 2017. Т. 17. № 3. С. 738-741.
2. Асташкина, А.П. Приготовление питательных сред и культивирование микроорганизмов / А.П. Асташкина // Томск : Изд-во Томского политехнического университета, 2015. – 19 с.
3. Ахова А.В., Ткаченко А.Г. Роль вторичного окислительного стресса в бактерицидном действии антибиотиков. Вестник Московского университета. Серия 16. Биология. 2020;75(4):258-264.
4. Ахова, А.В. Формирование сопутствующего окислительного стресса в клетках *Escherichia coli*, подвергнутых действию различных экологических стрессоров / А.В. Ахова П.А. Секацкая, А.Г. Ткаченко // Прикладная биохимия и микробиология. 2019. Т. 55. № 6. С. 535-541.
5. Барсукова, М. Е. Основные методы и подходы к определению маркеров окислительного стресса – органических пероксидных соединений и пероксида водорода / М. Е. Барсукова, Ю И. А. Веселова, Т. Н. Шеховцова // Журнал аналитической химии. 2019. Т. 74. № 5. С. 335-349.
6. Бельская, Л.В. Оценка уровня окислительного стресса по изменению кинетики хемилюминесценции слюны / Л. В. Бельская, Е.А. Сарф // Актуальные вопросы биологической физики и химии. 2018. Т. 3. № 4. С. 847-852.
7. Бричагина, А.С. Метод хемилюминесценции в изучении процессов липопероксидации при артериальной гипертензии и стрессе / А.С. Бричагина, М.И. Долгих, Л.Р. Колесникова, Л.В. Натяганова // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). 2019. Т. 4. № 1. С. 133-137.
8. Бухарин, О.В. Механизмы выживания бактерий / О.В. Бухарин, А.Л. Гинцбург, Ю.М. Романова, Г. И. Эль-Регистан // Москва, 2005.

9. Владимиров Ю. А., Азизова О. А., Деев А. И., Козлов А. В., Осипов А. Н., Рощупкин Д. И. // - Ред. ВИНТИ, Москва, 1992, С. 3-250.
10. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. // Перекисное окисление липидов в биологических мембранах, Наука, Москва, 1972
11. Владимиров Ю.А. Активные формы кислорода и азота: значение для диагностики, профилактики и терапии // Биохимия. 2004. Т. 69. Вып. 1. С. 5-7
12. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестник РАМН. 1998. № 8. С. 43-51.
13. Владимиров Ю.А., Потапенко А.Я. Физико-химические основы фотобиологических процессов. М 1984; 123—188.
14. Владимиров Ю.А., Проскурина Е.В. Лекции по медицинской биофизике. Академкнига, 2007, 432 с.
15. Волкова, П.О. Определение гидропероксидов липидов методом активированной хемилюминесценции / П.О. Волкова, А.В. Алексеев, А.А. Джатдоева, Е.В. Проскурнина, Ю.А. Владимиров // Вестник Московского университета. Серия 2: Химия. 2016. Т. 57. № 1. С. 41-52.
16. Вяткин, А.В. Напитки антиоксидантной направленности как метод борьбы с окислительным стрессом / А.В. Вяткин, О.В. Чугунова // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. 2016. Т. 6. № 4 (19). С. 119-126.
17. Домотенко, Л.В. Этапы развития производства питательных сред в ГНЦ прикладной микробиологии и биотехнологии / Л.В. Домотенко, О.В. Полосенко, А.П. Шепелин // Бактериология. 2019. Т. 4. № 4. С. 61-67.
18. Егорова, И.Ю. Микробиологические питательные среды нового формата в ветеринарно-санитарной оценке продуктов питания и сырья животного происхождения / И.Ю. Егорова, В.Е. Никитченко, Д.В. Никитченко, А.Н. Чернышева, Е.О. Рысцова // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Агрономия и животноводство. 2017. Т. 12. № 1. С. 76-85.

19. Еропкин, М. Ю. Культура клеток как модельная система исследования токсичности и скрининга цитопротекторных препаратов / М.Ю. Еропкина, Е. М. Еропкина. - СПб.: МОРСАР, 2003. – 240 с.
20. Завадский, С.П. Физико-химические методы изучения антиоксидантной активности растительного сырья и продуктов его переработки / И.И. Краснюк, Ю.Я. Харитонов, В.В. Тарасов, А.Н. Кузьменко, Д.А. Козин, Н.Б. Саидов, О.В. Олышанская, А.А. Евграфов // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017. № 2 (19). С. 214-221.
21. Закотеев, Ю. А. Хемилюминесценция. Принципы и методики регистрации, оборудование, задачи / Ю. А. Закотеев // Москва 2015 г.
22. Зенков, Н.К. Аутофагия как механизм защиты при окислительном стрессе / Н.К. Зенков, А.В. Чечушков, П.М. Кожин, Г.Г. Мартинович, Н.В. Кандалинцева, Е.Б. Меньщикова // Бюллетень сибирской медицины. 2019. Т. 18. № 2. С. 195-214.
23. Ибрагимова, Д.А. Влияние поверхностно-активных веществ на хемилюминесцентную реакцию люминол–пероксид водорода / Д.А. Ибрагимова, О.М. Камиль, Т.В. Янькова, Н.А. Яштулов, Н.К. Зайцев // Тонкие химические технологии. 2017. Т. 12. № 6. С. 71-76.
1. Инновационная наука. 2016. № 12-4. С. 36-38.
24. Карпенко, Е. А. Анализ про- и антиоксидантной систем в плазме крови больных аденомой и раком простаты / Е. А. Карпенко // Красноярск : СФУ, 2019.
25. Куликова, Н.А. Влияние антибиотиков на формирование окислительного стресса бактерий / Н.А. Куликова // Международный студенческий научный вестник. 2017. № 4-5. С. 614-615.
26. Кулыгин, Д.А. Разновидности люминесценции / Д.А. Кулыгин //
27. Кустова, И. А. Разработка технологии новых пищевых продуктов с использованием экстрактов из вторичного виноградного сырья / И. А. Кустова // автореферат дис. кандидата технических наук / Сев.-Кавказ. зон. науч.-исслед. ин-т садоводства и виноградарства. Краснодар, 2016

28. Лаврский, А.Ю. Влияние микроволнового излучения различных частот на рост культур *Escherichia coli* / А.Ю. Лаврский, Н.Ю. Калугина // Вестник Пермского государственного гуманитарно-педагогического университета. Серия № 2. Физико-математические и естественные науки. 2020. № 1. С. 36-44.
29. Литусов, Н.В. Эшерихии / Н.В. Литусов // Иллюстрированное учебное пособие. – Екатеринбург: Изд-во УГМА, 2016. - 36 с.
30. Лудан, В.В Роль антиоксидантов в жизнедеятельности организма / В.В. Лудан Л. В. Польская // Таврический медико-биологический вестник. 2019. Т. 22. № 3. С. 86-92
31. Лысенко, В.И. Оксидативный стресс как неспецифический фактор патогенеза органных повреждений (обзор литературы и собственных исследований) / В.И. Лысенко // Медицина неотложных состояний. 2020. Т. 16. № 1. С. 24-35.
32. Мелихова, Л.А. Теоретические основы определения уровня токсичности свободных радикалов с использованием люминесцирующих бактериальных клеток / Л.А. Мелихова Ю.В. Миндолина // Международный студенческий научный вестник. 2017. № 4-3. С. 269-270.
33. Небесная, Е.Ю. Влияние окислительного стресса на регуляцию сосудистого тонуса / Е.Ю. Небесная // Международный студенческий научный вестник. 2017. № 6. С. 165.
34. Николаев, А.А. Свободные радикалы и биоантиоксиданты в репродуктивных процессах (обзор литературы) / А.А. Николаев, П.В. Логинов, Е.Б. Мавлютова, А.А. Белявская // Проблемы репродукции. 2018. Т. 24. № 1. С. 21-26.
35. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальнымпрепаратам: Методические указания.—М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004.—91 с.
36. Павлов, В.Н. Свободнорадикальное окисление и канцерогенез: дискуссионные вопросы/В.Н. Павлов, И.Р. Рахматуллина, Р.Р. Фархутдинов,

- В.А. Пушкарев, К.В. Данилко, Э.Ф. Галимова, Ю.Л. Баймурзина, И.В. Петрова, К.С. Мочалов // Креативная хирургия и онкология. 2017. Т. 7. № 2. - с. 54-61.
37. Павлов, В.Н. Сравнительный анализ антиоксидантных эффектов коэнзима q и l-карнитина у мужчин с идиопатической патоспермией / В.Н. Павлов, Э.Ф. Галимова, В.А. Катаев, Р.Р. Фархутдинов, К.С. Мочалов, Ю.Л. Баймурзина, Ш.Н. Галимов // Медицинский вестник Башкортостана. 2013. Т. 8. № 6. - С. 161-163.
38. Панкратова, Н.А. Исследование процесса культивирования *E. coli* в реакторе периодического действия / Н.А. Панкратова Д.А. Табакова, Е.В. Гусева // Успехи в химии и химической технологии. 2017. Т. 31. № 9 (190). С. 32-33.
39. Пельтек, С.Е. Стрессовые системы *Escherichia coli* и их роль в реакциях на воздействие терагерцового излучения / С.Е. Пельтек, Е.В. Демидова, В.М. Попик, Т.Н. Горячкова // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2016. Т. 20. № 6. С. 876-886.
40. Петерса, М. А. Изменение экспрессии антиоксидантных генов при росте *Escherichia coli* на различных источниках углерода и энергии / М. А. Петерс, Н. Г. Музыка, А. В. Тюленев, О. Н. Октябрьский, Г. В. Смирнова // Вестник Пермского университета. Серия: Биология. 2016. № 4. С. 356-361.
41. Поляк М.С., Сухаревич В.И., Сухаревич М.Э. Питательные среды для медицинской и санитарной микробиологии. СПб: ЭЛБИ, 2008. - С. 78-96
42. Постникова, Л.Б. Оксидативный стресс, индуцированный антибактериальными препаратами, и антибиотикорезистентность бактерий / Л.Б. Постникова, С.К. Соодаева, И.А. Климанов, Н.И. Кубышева, К.И. Афиногенов, М.В. Глухова, Л.Ю. Никитина // Пульмонология. 2017. Т. 27. № 5. С. 664-671.
43. Рекша, В. Э. Антиоксиданты и свободные радикалы / В. Э. Рекша // В сборнике: ДЕКАДА ЭКОЛОГИИ. материалы XI Международного конкурса. 2017. С. 126-129.

44. Романцева, Ю.Н. Усовершенствование питательных сред с использованием пантолизата / Ю.Н. Романцева // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. 2018. № 7 (165). С. 127-132.
45. Ситникова, О. Г. Исследование общей антиокислительной активности пуповинной крови и лизата клеток сосудов пуповины новорожденных методом хемилюминесценции / О. Г. Ситникова, И. Г. Попова, С. Б. Назаров, Г. Н. Кузьменко, М. М. Клычева // Таврический медико-биологический вестник. 2017. Т. 20. № 2-2. С. 151-153.
46. Скоморина, Ю.А. Сравнительная оценка дифференциальнодиагностических сред для выделения *Escherichia coli* с целью применения в ветеринарных лабораториях / Ю.А. Скоморина, А.А. Кремлева, Л.Ш. Ахметова, Т.А. Подольская, А.П. Шепелин, О.В. Полосенко // Бактериология. 2020. Т. 5. № 2. С. 24-32.
47. Сулейманова, А.Д. Роль минеральных веществ в регуляции процессов свободно-радикального окисления в организме / А.Д. Сулейманова, Е.Н. Любина // Actualscience. 2016. Т. 2. № 1. С. 7-8.
48. Сутормина, Л.В. Исследование бактериостатической и антиоксидантной активности экстракта левзеи сафлоровидной (*Rhaponticum carthamoides*) в растущих культурах *Escherichia coli* / Л.В. Сутормина, Г.В. Смирнова, О.Н. Октябрьский // Химия. Экология. Урбанистика. 2020. Т. 2020-2. С. 191-195.
49. Теселкин, Ю.О. Модифицированный хемилюминесцентный метод определения антиоксидантной способности биологических жидкостей и тканей / Ю.О. Теселкин, И.В. Бабенкова, А.Н. Осипов // Биофизика. 2019. Т. 64. № 5. С. 883-892.
50. Фархутдинов, Р.Р. Влияние питательных сред на процессы свободнорадикального окисления / Р.Р. Фархутдинов, И.В. Петрова, К.С. Мочалов, Д.Р. Гизатуллина, К.О. Эксакустиди, А.А. Алимгулова // Биорадикалы и антиоксиданты. 2016. Т. 3. № 4. - с. 18-21.

51. Фархутдинов, Р.Р. Методики исследования хемилюминесценции биологического материала на хемилюминометре ХЛ-003/Р.Р. Фархутдинов, С.И. Тевдорадзе // Методы оценки антиоксидантной активности биологически активных веществ. М., РУДН. 2005. - с.147-154.
52. Фархутдинов, Р.Р. Хемилюминесцентные методы исследования свободно-радикального окисления в медицине / Р.Р. Фархутдинов, В.А. Лиховских // Уфа 1995, 90 с.
53. Фурман, Ю. В. Окислительный стресс и антиоксиданты / Ю. В. Фурман, Е. Б. Артющкова, А. В. Аниканов // Актуальные проблемы социально-гуманитарного и научно-технического знания. 2019. № 1 (17). С. 1-3.
54. Ходос, М.Я. Мониторинг окислительного стресса в биологических объектах / М.Я. Ходос, Я.Е. Казаков, М.Б. Видревич, Х.З. Брайнина // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2017. Т. 14. № 3. С. 262-274.
55. Ходос, М.Я. Окислительный стресс и его роль в патогенезе / М.Я. Ходос, Я.Е. Казаков, М.Б. Видревич, Х.З. Брайнина // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2017. Т. 14. № 4. С. 381-398.
56. Шичкова, Ю.С. Роль путей клеточной сигнализации в развитии последствий окислительного стресса / Ю.С. Шичкова // Научный электронный журнал Меридиан. 2020. № 3 (37). С. 6-8.
57. Шлапакова, Т. И. Активные формы кислорода: участие в клеточных процессах и развитии патологии / Т. И. Шлапакова, Р. К. Костин, Е. Е. Тягунова // Биоорганическая химия. 2020. Т. 46. № 5. С. 466-485.
58. Adnan, F., Weber, L., and Klug, G. (2015). The sRNA SorY Confers Resistance during Photooxidative Stress by Affecting a Metabolite Transporter in *Rhodobacter Sphaeroides*. *RNA Biol.* 12, 569–577. doi:10.1080/15476286.2015.1031948
59. Allen N.E., LeTourneau D.L., Hobbs J.N. Molecular interactions of a semisynthetic glycopeptide antibiotic with D-alanyl-D-alanine and D-alanyl-D-

- lactate residues. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997;41:66–71. doi: 10.1128/AAC.41.1.66.
60. Altuvia, S., Weinstein-Fischer, D., Zhang, A., Postow, L., and Storz, G. (1997). A Small, Stable RNA Induced by Oxidative Stress: Role as a Pleiotropic Regulator and Antimutator. *Cell* 90, 43–53. doi:10.1016/S0092-8674(00)80312-8
  61. Anderson V., Osheroff V.E.A.A.N. Type II Topoisomerases as Targets for Quinolone Antibacterials Turning Dr. Jekyll into Mr. Hyde. *Curr. Pharm. Des.* 2001;7:337–353. doi: 10.2174/1381612013398013.
  62. Arenz S., Wilson D. Bacterial Protein Synthesis as a Target for Antibiotic Inhibition. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2016;6:a025361. doi: 10.1101/cshperspect.a025361.
  63. Asada, K. (1999). The Water-Water Cycle in Chloroplasts: Scavenging of Active Oxygens and Dissipation of Excess Photons. *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.* 50, 601–639. doi:10.1146/annurev.arplant.50.1.601
  64. Aslam B., Wang W., Arshad M.I., Khurshid M., Muzammil S., Nisar M.A., Alvi R.F., Aslam M.A., Qamar M.U., Salamat M.K.F., et al. Antibiotic resistance: A rundown of a global crisis. *Infect. Drug Resist.* 2018;11:1645–1658. doi: 10.2147/IDR.S173867.
  65. Athavale, S. S., Petrov, A. S., Hsiao, C., Watkins, D., Prickett, C. D., Gossett, J. J., et al. (2012). RNA Folding and Catalysis Mediated by Iron (II). *PLoS One* 7, e38024. doi:10.1371/journal.pone.0038024
  66. Bajorun T., Soobrattee M. A., Luximon-Ramma V., Aruoma O. I. Free radicals and antioxidants in cardiovascular health and disease. *Internet Journal of Medical Update.* 2006;1:1–17.
  67. Ban, N., Beckmann, R., Cate, J. H. D., Dinman, J. D., Dragon, F., Ellis, S. R., et al. (2014). A New System for Naming Ribosomal Proteins. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 24, 165–169. doi:10.1016/j.sbi.2014.01.002
  68. Halliwell B., Gutteridge J. M. C. *Free Radicals in Biology and Medicine.* 4th. Oxford, UK: Clarendon Press; 2007.

69. Havelund, J. F., Michael, A., Giessing, B., Hansen, T., Rasmussen, A., Scott, L. G., et al. (2011). Identification of 5-Hydroxycytidine at Position 2501 Concludes Characterization of Modified Nucleotides in *E. coli* 23S rRNA. *J. Mol. Biol.* 411, 529–536. doi:10.1016/j.jmb.2011.06.036
70. Hayakawa, H., Kuwano, M., and Sekiguchi, M. (2001). Specific Binding of 8-Oxoguanine-Containing RNA to Polynucleotide Phosphorylase Protein. *Biochemistry* 40, 9977–9982. doi:10.1021/bi010595q
71. Helmann, J. D., Wu, M. F. W., Gaballa, A., Kobel, P. A., Morshedi, M. M., Fawcett, P., et al. (2003). The Global Transcriptional Response of *Bacillus subtilis* to Peroxide Stress is Coordinated by Three Transcription Factors. *J. Bacteriol.* 185, 243–253. doi:10.1128/JB.185.1.243-253.2003
72. Henle, E. S., Han, Z., Tang, N., Rai, P., Luo, Y., and Linn, S. (1999). Sequence-specific DNA Cleavage by Fe<sup>2+</sup>-Mediated Fenton Reactions Has Possible Biological Implications. *J. Biol. Chem.* 274, 962–971. doi:10.1074/jbc.274.2.962
73. Ho M.X., Hudson B.P., Das K., Arnold E., Ebright R.H. Structures of RNA polymerase–antibiotic complexes. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2009;19:715–723. doi: 10.1016/j.sbi.2009.10.010.
74. Hsu, G. W., Ober, M., Carell, T., and Beese, L. S. (2004). Error-Prone Replication of Oxidatively Damaged DNA by a High-Fidelity DNA Polymerase. *Nature* 431, 217–221. doi:10.1038/nature02908
75. Hubbard B.K., Walsh C.T. Vancomycin Assembly: Nature’s Way. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003;42:730–765. doi: 10.1002/anie.200390202.
76. Imlay, J. A. (1995). A Metabolic Enzyme that Rapidly Produces Superoxide, Fumarate Reductase of *Escherichia coli*. *J. Biol. Chem.* 270, 19767–19777. doi:10.1016/s0021-9258(18)94548-5
77. Imlay, J. A. (2006). Iron-sulphur Clusters and the Problem with Oxygen. *Mol. Microbiol.* 59, 1073–1082. doi:10.1111/j.1365-2958.2006.05028.x

78. Imlay, J. A. (2008). Cellular Defenses against Superoxide and Hydrogen Peroxide. *Annu. Rev. Biochem.* 77, 755–776. doi:10.1146/annurev.biochem.77.061606.161055
79. Imlay, J. A. (2019). Where in the World Do Bacteria Experience Oxidative Stress? *Environ. Microbiol.* 21, 521–530. doi:10.1111/1462-2920.14445
80. Jensen, R. L., Arnbjerg, J., and Ogilby, P. R. (2012). Reaction of Singlet Oxygen with Tryptophan in Proteins: A Pronounced Effect of the Local Environment on the Reaction Rate. *J. Am. Chem. Soc.* 134, 9820–9826. doi:10.1021/ja303710m
81. Jeong, S. W., Jung, J. H., Kim, M. K., Seo, H. S., Lim, H. M., and Lim, S. (2016). The Three Catalases in *Deinococcus Radiodurans*: Only Two Show Catalase Activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 469, 443–448. doi:10.1016/j.bbrc.2015.12.017
82. Johnson, D. C., Dean, D. R., Smith, A. D., and Johnson, M. K. (2005). Structure, Function, and Formation of Biological Iron-Sulfur Clusters. *Annu. Rev. Biochem.* 74, 247–281. doi:10.1146/annurev.biochem.74.082803.133518
83. Keyer, K., and Imlay, J. A. (1996). Superoxide Accelerates DNA Damage by Elevating Free-Iron Levels. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 93, 13635–13640. doi:10.1073/pnas.93.24.13635
84. Kim, J., Rodriguez, M. E., Guo, M., Kenney, M. E., Oleinick, N. L., and Anderson, V. E. (2008). Oxidative Modification of Cytochrome c by Singlet Oxygen. *Free Radic. Biol. Med.* 44, 1700–1711. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2007.12.031
85. Kimura, S., Sakai, Y., Ishiguro, K., and Suzuki, T. (2017). Biogenesis and iron-Dependency of Ribosomal RNA Hydroxylation. *Nucleic Acids Res.* 45, 12974–12986. doi:10.1093/nar/gkx969
86. Klein, D. J., Moore, P. B., and Steitz, T. A. (2004). The Contribution of Metal ions to the Structural Stability of the Large Ribosomal Subunit. *RNA* 10, 1366–1379. doi:10.1261/rna.7390804

87. Koch, M., Flür, S., Kreutz, C., Ennifar, E., Micura, R., and Polacek, N. (2015). Role of a Ribosomal RNA Phosphate Oxygen during the EF-G-Triggered GTP Hydrolysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 112, E2561–E2568. doi:10.1073/pnas.1505231112
88. Kojima, K., Motohashi, K., Morota, T., Oshita, M., Hisabori, T., Hayashi, H., et al. (2009). Regulation of Translation by the Redox State of Elongation Factor G in the Cyanobacterium *Synechocystis* sp. PCC 6803. *J. Biol. Chem.* 284, 18685–18691. doi:10.1074/jbc.M109.015131
89. Komura S., Kurahashi K. Partial purification and properties of L-2,4-diaminobutyric acid activating enzyme from a polymyxin E producing organism. *J. Biochem.* 1979;86:1013–1021.
90. Korshunov, S., and Imlay, J. A. (2010). Two Sources of Endogenous Hydrogen Peroxide in *Escherichia coli*. *Mol. Microbiol.* 75, 1389–1401. doi:10.1111/j.1365-2958.2010.07059.x
91. Koteliansky, V. E., Domogatsky, S. P., and Gudkov, A. T. (1978). Dimer State of Protein L7/L12 and EF-G-Dependent Reactions on Ribosomes. *Eur. J. Biochem.* 90, 319–323. doi:10.1111/j.1432-1033.1978.tb12607.x
92. Kumar S., Pandey A. K. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *The Scientific World Journal.* 2013;2013:16. doi: 10.1155/2013/162750.162750
93. Kumar S., Pandey A. K. Free radicals: health implications and their mitigation by herbals. *British Journal of Medicine and Medical Research.* 2015;7:438–457.
94. Kussmaul, L., and Hirst, J. (2006). The Mechanism of Superoxide Production by NADH:ubiquinone Oxidoreductase (Complex I) from Bovine Heart Mitochondria. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 103, 7607–7612. doi:10.1073/pnas.0510977103
95. Lack of New Antibiotics Threatens Global Efforts to Contain Drug-Resistant Infections. [(accessed on 19 December 2021)].

96. Lee, J. W., and Helmann, J. D. (2006). The PerR Transcription Factor Senses H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> by Metal-Catalysed Histidine Oxidation. *Nature* 440, 363–367. doi:10.1038/nature04537
97. Leichert, L. I., Gehrke, F., Gudiseva, H. V., Blackwell, T., Ilbert, M., Walker, A. K., et al. (2008). Quantifying Changes in the Thiol Redox Proteome upon Oxidative Stress In Vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 105, 8197–8202. doi:10.1073/pnas.0707723105
98. Leiva, L. E., Pincheira, A., Elgamal, S., Kienast, S. D., Bravo, V., Leufken, J., et al. (2020). Modulation of *Escherichia coli* Translation by the Specific Inactivation of tRNA<sup>Gly</sup> under Oxidative Stress. *Front. Genet.* 11, 856. doi:10.3389/fgene.2020.00856
99. Li, H., Singh, A. K., McIntyre, L. M., and Sherman, L. A. (2004). Differential Gene Expression in Response to Hydrogen Peroxide and the Putative PerR Regulon of *Synechocystis* Sp. Strain PCC 6803. *J. Bacteriol.* 186, 3331–3345. doi:10.1128/JB.186.11.3331-3345.2004
100. Li, J., Rumancev, C., Lutze, H. V., Schmidt, T. C., Rosenhahn, A., and Schmitz, O. J. (2020). Effect of Ozone Stress on the Intracellular Metabolites from *Cobetia Marina*. *Anal. Bioanal. Chem.* 412, 5853–5861. doi:10.1007/s00216-020-02810-6
101. Li, Z., Reimers, S., Pandit, S., and Deutscher, M. P. (2002). RNA Quality Control: Degradation of Defective Transfer RNA. *EMBO J.* 21, 1132–1138. doi:10.1093/emboj/21.5.1132
102. Ling, J., and Söll, D. (2010). Severe Oxidative Stress Induces Protein Mistranslation through Impairment of an Aminoacyl-tRNA Synthetase Editing Site. *PNAS* 107, 4028–4033. doi:10.1073/pnas.1000315107
103. Ling, J., Reynolds, N., and Ibba, M. (2009). Aminoacyl-tRNA Synthesis and Translational Quality Control. *Annu. Rev. Microbiol.* 63, 61–78. doi:10.1146/annurev.micro.091208.073210

104. Liu, M., Gong, X., Alluri, R. K., Wu, J., Sablo, T., and Li, Z. (2012). Characterization of RNA Damage under Oxidative Stress in *Escherichia coli*. *Biol. Chem.* 393, 123–132. doi:10.1515/hsz-2011-0247
105. Luca, M., Di Mauro, M., Di Mauro, M., and Luca, A. (2019). Gut Microbiota in Alzheimer's Disease, Depression, and Type 2 Diabetes Mellitus: The Role of Oxidative Stress. *Oxid. Med. Cel. Longev.* 2019, 4730539. doi:10.1155/2019/4730539
106. Lyons, T. W., Reinhard, C. T., and Planavsky, N. J. (2014). The Rise of Oxygen in Earth's Early Ocean and Atmosphere. *Nature* 506, 307–315. doi:10.1038/nature13068
107. Mandava, C. S., Peisker, K., Ederth, J., Kumar, R., Ge, X., Szaflarski, W., et al. (2012). Bacterial Ribosome Requires Multiple L12 Dimers for Efficient Initiation and Elongation of Protein Synthesis Involving IF2 and EF-G. *Nucleic Acids Res.* 40, 2054–2064. doi:10.1093/nar/gkr1031
108. McDermott, M., Chiesa, R., Dillon, J., McDermott, M., and Roberts, J. E. (1991). Photooxidation of Specific Residues in  $\alpha$ -Crystallin Polypeptides. *Biochemistry* 30, 8653–8660. doi:10.1021/bi00099a023
109. Melnikov, S., Ben-Shem, A., Garreau De Loubresse, N., Jenner, L., Yusupova, G., and Yusupov, M. (2012). One Core, Two Shells: Bacterial and Eukaryotic Ribosomes. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 19, 560–567. doi:10.1038/nsmb.2313
110. Messner, K. R., and Imlay, J. A. (1999). The Identification of Primary Sites of Superoxide and Hydrogen Peroxide Formation in the Aerobic Respiratory Chain and Sulfite Reductase Complex of *Escherichia coli*. *J. Biol. Chem.* 274, 10119–10128. doi:10.1074/jbc.274.15.10119
111. Michaeli, A., and Feitelson, J. (1994). Reactivity of Singlet Oxygen toward Amino Acids and Peptides. *Photochem. Photobiol.* 59, 284–289. doi:10.1111/j.1751-1097.1994.tb05035.x

112. Michaeli, A., and Feitelson, J. (1995). Reactivity of Singlet Oxygen toward Large Peptides. *Photochem. Photobiol.* 61, 255–260. doi:10.1111/j.1751-1097.1995.tb03968.x
113. Mostertz, J., and Hecker, M. (2003). Patterns of Protein Carbonylation Following Oxidative Stress in Wild-type and sigB *Bacillus Subtilis* Cells. *Mol. Genet. Genomics* 269, 640–648. doi:10.1007/s00438-003-0877-4
114. Nagano, T., Yutthanasirikul, R., Hihara, Y., Hisabori, T., Kanamori, T., Takeuchi, N., et al. (2015). Oxidation of Translation Factor EF-G Transiently Retards the Translational Elongation Cycle in *Escherichia coli*. *J. Biochem.* 158, 165–172. doi:10.1093/jb/mvv026
115. Nie, W., Wang, S., He, R., Xu, Q., Wang, P., Wu, Y., et al. (2020). A-to-I RNA Editing in Bacteria Increases Pathogenicity and Tolerance to Oxidative Stress. *PLOS Pathog.* 16, e1008740. doi:10.1371/journal.ppat.1008740
116. Nishiyama, Y., Allakhverdiev, S. I., Yamamoto, H., Hayashi, H., and Murata, N. (2004). Singlet Oxygen Inhibits the Repair of Photosystem II by Suppressing the Translation Elongation of the D1 Protein in *Synechocystis* sp. PCC 6803. *Biochemistry* 43, 11321–11330. doi:10.1021/bi036178q
117. Nishiyama, Y., Yamamoto, H., Allakhverdiev, S. I., Inaba, M., Yokota, A., and Murata, N. (2001). Oxidative Stress Inhibits the Repair of Photodamage to the Photosynthetic Machinery. *EMBO J.* 20, 5587–5594. doi:10.1093/emboj/20.20.5587
118. Nuss, A. M., Glaeser, J., Berghoff, B. A., and Klug, G. (2010). Overlapping Alternative Sigma Factor Regulons in the Response to Singlet Oxygen in *Rhodobacter Sphaeroides*. *J. Bacteriol.* 192, 2613–2623. doi:10.1128/JB.01605-09
119. Nyström, T. (2005). Role of Oxidative Carbonylation in Protein Quality Control and Senescence. *EMBO J.* 24, 1311–1317. doi:10.1038/sj.emboj.7600599
120. Orgel, L. E. (1998). The Origin of Life-a Review of Facts and Speculations. *Trends Biochem. Sci.* 23, 491–495. doi:10.1016/S0968-0004(98)01300-0

121. Pacher P., Beckman J. S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiological Reviews*. 2007;87:315–424. doi: 10.1152/physrev.00029.2006.
122. Paiva, C. N., and Bozza, M. T. (2014). Are Reactive Oxygen Species Always Detrimental to Pathogens? *Antioxid. Redox Signal* 20, 1000–1034. doi:10.1089/ars.2013.5447
123. Park, S., You, X., and Imlay, J. A. (2005). Substantial DNA Damage from Submicromolar Intracellular Hydrogen Peroxide Detected in Hpx- Mutants of *Escherichia coli*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 102, 9317–9322. doi:10.1073/pnas.0502051102
124. Polacek, N., and Barta, A. (1998). Metal ion Probing of rRNAs: Evidence for Evolutionarily Conserved Divalent Cation Binding Pockets. *RNA* 4, 1282–1294. doi:10.1017/S1355838298980347
125. PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
126. Pulk, A., Liiv, A., Peil, L., Maiväli, Ü., Nierhaus, K., and Remme, J. (2010). Ribosome Reactivation by Replacement of Damaged Proteins. *Mol. Microbiol.* 75, 801–814. doi:10.1111/j.1365-2958.2009.07002.x
127. Ravanat, J.-L., Saint-Pierre, C., Di Mascio, P., Martinez, G. R., Medeiros, M. H. G., and Cadet, J. (2001). Damage to Isolated DNA Mediated by Singlet Oxygen. *Helv. Chim. Acta* 84, 3702–3709. doi:10.1002/1522-2675(20011219)84:12<3702::AID-HLCA3702>3.0
128. Rinalducci, S., Pedersen, J. Z., and Zolla, L. (2008). Generation of Reactive Oxygen Species upon Strong Visible Light Irradiation of Isolated Phycobilisomes from *Synechocystis* PCC 6803. *Biochim. Biophys. Acta - Bioenerg.* 1777, 417–424. doi:10.1016/j.bbabi.2008.02.005
129. Rodnina, M. V. (2018). Translation in Prokaryotes. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 10, 1–22. doi:10.1101/cshperspect.a032664
130. Sarkar P., Yarlagadda V., Ghosh C., Haldar J. A review on cell wall synthesis inhibitors with an emphasis on glycopeptide antibiotics. *MedChemComm.* 2017;8:516–533. doi: 10.1039/C6MD00585C.

131. Sarkar P., Yarlagadda V., Ghosh C., Haldar J. A review on cell wall synthesis inhibitors with an emphasis on glycopeptide antibiotics. *MedChemComm.* 2017;8:516–533. doi: 10.1039/C6MD00585C.
132. Sarkar P., Yarlagadda V., Ghosh C., Haldar J. A review on cell wall synthesis inhibitors with an emphasis on glycopeptide antibiotics. *MedChemComm.* 2017;8:516–533. doi: 10.1039/C6MD00585C.
133. Schirrmeister, B. E., Gugger, M., and Donoghue, P. C. J. (2015). Cyanobacteria and the Great Oxidation Event: Evidence from Genes and Fossils. *Palaeontol.* 58, 769–785. doi:10.1111/pala.12178
134. Simms, C. L., Hudson, B. H., Mosior, J. W., Rangwala, A. S., and Zaher, H. S. (2014). An Active Role for the Ribosome in Determining the Fate of Oxidized mRNA. *Cell Rep.* 9, 1256–1264. doi:10.1016/j.celrep.2014.10.042
135. Singh, N. K., Sonani, R. R., Prasad Rastogi, R., and Madamwar, D. (2015). The Phycobilisomes: An Early Requisite for Efficient Photosynthesis in Cyanobacteria. *EXCLI J.* 14, 268–289. doi:10.17179/excli2014-723
136. Sjöberg, B., Foley, S., Staicu, A., Pascu, A., Pascu, M., and Enescu, M. (2016). Protein Reactivity with Singlet Oxygen: Influence of the Solvent Exposure of the Reactive Amino Acid Residues. *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* 159, 106–110. doi:10.1016/j.jphotobiol.2016.03.036
137. Sköld O. Sulfonamides and Trimethoprim. In: Mayers D.L., editor. Antimicrobial Drug Resistance: Mechanisms of Drug Resistance. Humana Press; Totowa, NJ, USA: 2009. pp. 259–269.
138. Smethurst, D. G. J., Kovalev, N., McKenzie, E. R., Pestov, D. G., and Shcherbik, N. (2020). Iron-Mediated Degradation of Ribosomes under Oxidative Stress is Attenuated by Manganese. *J. Biol. Chem.* 295, 015025. doi:10.1074/jbc.ra120.015025
139. Stadtman, E. R., and Levine, R. L. (2003). Free Radical-Mediated Oxidation of Free Amino Acids and Amino Acid Residues in Proteins. *Amino Acids* 25, 207–218. doi:10.1007/s00726-003-0011-2

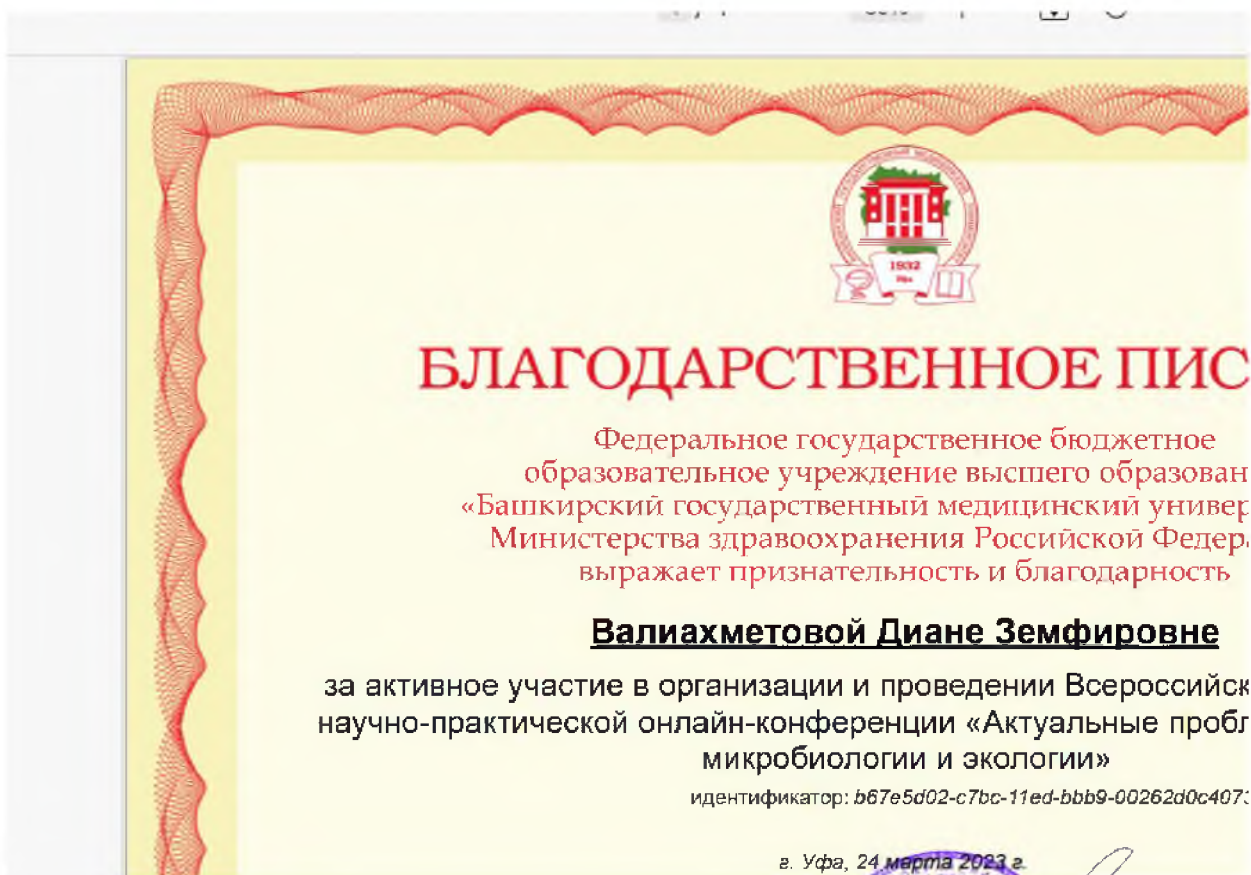
140. Steele-Mortimer, O. (2008). The Salmonella-Containing Vacuole—Moving with the Times. *Curr. Opin. Microbiol.* 11, 38–45. doi:10.1016/j.mib.2008.01.002
141. Steiner, R. E., Kyle, A. M., and Ibba, M. (2019). Oxidation of Phenylalanyl-tRNA Synthetase Positively Regulates Translational Quality Control. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 116, 10058–10063. doi:10.1073/pnas.1901634116
142. Sun, C., Jora, M., Solivio, B., Limbach, P. A., and Addepalli, B. (2018). The Effects of Ultraviolet Radiation on Nucleoside Modifications in RNA. *ACS Chem. Biol.* 13, 567–572. doi:10.1021/acscchembio.7b00898
143. Svenningsen, S. L., Kongstad, M., Stenum, T. S., Muñoz-Gómez, A. J., and Sørensen, M. A. (2017). Transfer RNA is Highly Unstable during Early Amino Acid Starvation in *Escherichia coli*. *Nucleic Acids Res.* 45, 793–804. doi:10.1093/nar/gkw1169
144. Taddei, F., Hayakawa, H., Bouton, M. F., Cirinesi, A. M., Matic, I., Sekiguchi, M., et al. (1997). Counteraction by MutT Protein of Transcriptional Errors Caused by Oxidative Damage. *Science* 278, 128–130. doi:10.1126/science.278.5335.128
145. Tamarit, J., Cabiscol, E., and Ros, J. (1998). Identification of the Major Oxidatively Damaged Proteins in *Escherichia coli* Cells Exposed to Oxidative Stress. *J. Biol. Chem.* 273, 3027–3032. doi:10.1074/jbc.273.5.3027
146. Thomas, E. N., Simms, C. L., Keedy, H. E., and Zaher, H. S. (2019). Insights into the Base-Pairing Preferences of 8-oxoguanosine on the Ribosome. *Nucleic Acids Res.* 47, 9857–9870. doi:10.1093/nar/gkz701
147. Torres, A. G., Piñeyro, D., Filonava, L., Stracker, T. H., Batlle, E., and Ribas De Pouplana, L. (2014). A-to-I Editing on tRNAs: Biochemical, Biological and Evolutionary Implications. *FEBS Lett.* 588, 4279–4286. doi:10.1016/j.febslet.2014.09.025
148. Torres, M. A., Jones, J. D. G., and Dangl, J. L. (2006). Reactive Oxygen Species Signaling in Response to Pathogens. *Plant Physiol.* 141, 373–378. doi:10.1104/pp.106.079467

149. Uluseker C., Kaster K.M., Thorsen K., Basiry D., Shobana S., Jain M., Kumar G., Kommedal R., Pala-Ozkok I. A Review on Occurrence and Spread of Antibiotic Resistance in Wastewaters and in Wastewater Treatment Plants: Mechanisms and Perspectives. *Front. Microbiol.* 2021;12:717809. doi: 10.3389/fmicb.2021.717809.
150. Valko M., Izakovic M., Mazur M., Rhodes C. J., Telser J. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Molecular and Cellular Biochemistry.* 2004;266:37–56.
151. Valko M., Leibfritz D., Moncola J., Cronin M. D., Mazur M., Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology.* 2007;39:44–84. doi: 10.1016/j.biocel.2006.07.001.
152. Vargas-Blanco, D. A., and Shell, S. S. (2020). Regulation of mRNA Stability during Bacterial Stress Responses. *Front. Microbiol.* 11, 2111. doi:10.3389/fmicb.2020.02111
153. Wang F., Zhou H., Olademehin O.P., Kim S.J., Tao P. Insights into Key Interactions between Vancomycin and Bacterial Cell Wall Structures. *ACS Omega.* 2018;3:37–45. doi: 10.1021/acsomega.7b01483.
154. Wang, X., Lu, Z., Gomez, A., Hon, G. C., Yue, Y., Han, D., et al. (2014). N 6-methyladenosine-dependent Regulation of Messenger RNA Stability. *Nature* 505, 117–120. doi:10.1038/nature12730
155. Ward, R. J., Zucca, F. A., Duyn, J. H., Crichton, R. R., and Zecca, L. (2014). The Role of Iron in Brain Ageing and Neurodegenerative Disorders. *Lancet Neurol.* 13, 1045–1060. doi:10.1016/S1474-4422(14)70117-6
156. Willcox J. K., Ash S. L., Catignani G. L. Antioxidants and prevention of chronic disease. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* 2004;44:275–295. doi: 10.1080/10408690490468489.
157. Willi, J., Küpfer, P., Evéquo, D., Fernandez, G., Katz, A., Leumann, C., et al. (2018). Oxidative Stress Damages rRNA inside the Ribosome and

- Differentially Affects the Catalytic Center. *Nucleic Acids Res.* 46, 1945–1957. doi:10.1093/nar/gkx1308
158. Winter, D., Polacek, N., Halama, I., Streicher, B., and Barta, A. (1997). Lead-Catalysed Specific Cleavage of Ribosomal RNAs. *Nucleic Acids Res.* 25, 1817–1824. doi:10.1093/nar/25.9.1817
159. Wise E.M., Park J.T. Penicillin: Its basic site of action as an inhibitor of a peptide cross-linking reaction in cell wall mucopeptide synthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1965;54:75–81. doi: 10.1073/pnas.54.1.75.
160. Wu, J., Fan, Y., and Ling, J. (2014). Mechanism of Oxidant-Induced Mistranslation by Threonyl-tRNA Synthetase. *Nucleic Acids Res.* 42, 6523–6531. doi:10.1093/nar/gku271
161. Wu, J., Jiang, Z., Liu, M., Gong, X., Wu, S., Burns, C. M., et al. (2009). Polynucleotide Phosphorylase Protects *Escherichia coli* against Oxidative Stress. *Biochemistry* 48, 2012–2020. doi:10.1021/bi801752p
162. Yeremenko, N., Kouřil, R., Ihalainen, J. A., D’Haene, S., Van Oosterwijk, N., Andrizhiyevskaya, E. G., et al. (2004). Supramolecular Organization and Dual Function of the IsiA Chlorophyll-Binding Protein in Cyanobacteria. *Biochemistry* 43, 10308–10313. doi:10.1021/bi048772l
163. Yutthanasirikul, R., Nagano, T., Jimbo, H., Hihara, Y., Kanamori, T., Ueda, T., et al. (2016). Oxidation of a Cysteine Residue in Elongation Factor EF-Tu Reversibly Inhibits Translation in the Cyanobacterium *Synechocystis* sp. PCC 6803. *J. Biol. Chem.* 291, 5860–5870. doi:10.1074/jbc.M115.706424
164. Zeng D., Debabov D., Hartsell T.L., Cano R.J., Adams S., Schuyler J.A., McMillan R., Pace J.L. Approved Glycopeptide Antibacterial Drugs: Mechanism of Action and Resistance. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2016;6:a026989. doi: 10.1101/cshperspect.a026989.
165. Zeng D., Debabov D., Hartsell T.L., Cano R.J., Adams S., Schuyler J.A., McMillan R., Pace J.L. Approved Glycopeptide Antibacterial Drugs: Mechanism of Action and Resistance. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2016;6:a026989. doi: 10.1101/cshperspect.a026989.

166. Zheng, H., Shabalin, I. G., Handing, K. B., Bujnicki, J. M., and Minor, W. (2015). Magnesium-Binding Architectures in RNA Crystal Structures: Validation, Binding Preferences, Classification and Motif Detection. *Nucleic Acids Res.* 43, 3789–3801. doi:10.1093/nar/gkv225
167. Zheng, M., Wang, X., Templeton, L. J., Smulski, D. R., LaRossa, R. A., and Storz, G. (2001). DNA Microarray-Mediated Transcriptional Profiling of the *Escherichia coli* Response to Hydrogen Peroxide. *J. Bacteriol.* 183, 4562–4570. doi:10.1128/JB.183.15.4562-4570.2001
168. Zhong, J., Xiao, C., Gu, W., Du, G., Sun, X., He, Q.-Y., et al. (2015). Transfer RNAs Mediate the Rapid Adaptation of *Escherichia coli* to Oxidative Stress. *Plos Genet.* 11, e1005302. doi:10.1371/journal.pgen.1005302

## ПРИЛОЖЕНИЕ



# Отчет о проверке на заимствования №1



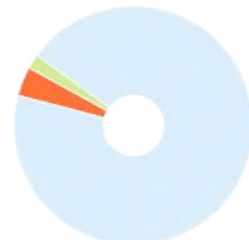
**Автор:** Валиахметова Диана Земфировна  
**Проверяющий:** Кобзева Наталья Рудольфовна  
**Организация:** Башкирский государственный медицинский университет  
Отчет предоставлен сервисом «Антиплагиат» - <http://bashgmu.antiplagiat.ru>

## ИНФОРМАЦИЯ О ДОКУМЕНТЕ

№ документа: 11673  
Начало загрузки: 24.06.2023 08:05:34  
Длительность загрузки: 00:00:19  
Имя исходного файла: ВКР Валиахметова (1).doc  
Название документа: ОКСИДАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ В СРЕДАХ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ ПРИ ДОБАВЛЕНИИ АНТИБИОТИКОВ  
Размер текста: 98 кБ  
Тип документа: Выпускная квалификационная работа  
Символов в тексте: 100500  
Слов в тексте: 12048  
Число предложений: 2002

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ ОТЧЕТЕ

Начало проверки: 24.06.2023 08:05:54  
Длительность проверки: 00:01:38  
Корректировка от 24.06.2023 08:09:23  
Комментарии: [Автосохраненная версия]  
Поиск с учетом редактирования: да  
Проверенные разделы: титульный лист с. 1, содержание с. 2, основная часть с. 3-64, приложение с. 64  
Модули поиска: ИПС Адилет, Модуль поиска "БГМУ", Библиография, Сводная коллекция ЭБС, Интернет Плюс\*, Сводная коллекция РГБ, Цитирование, Переводные заимствования (RuEn), Переводные заимствования по eLIBRARY.RU (EnRu), Переводные заимствования по Интернету (EnRu), Переводные заимствования издательства Wiley, eLIBRARY.RU, СПС ГАРАНТ: аналитика, СПС ГАРАНТ: нормативно-правовая документация, Медицина, Диссертации НББ, Коллекция НБУ, Перефразирования по eLIBRARY.RU, Перефразирования по СПС ГАРАНТ: аналитика\*, Перефразирования по Интернету, Перефразирования по Интернету (EN), Перефразирования по коллекции издательства Wiley, Патенты СССР, РФ, СНГ, СМИ России и СНГ, Шаблонные фразы, Кольцо вузов, Издательство Wiley, Переводные заимствования



| СОВПАДЕНИЯ | САМОЦИТИРОВАНИЯ | ЦИТИРОВАНИЯ | ОРИГИНАЛЬНОСТЬ |
|------------|-----------------|-------------|----------------|
| 3,55%      | 0%              | 1,84%       | 94,61%         |

**Совпадения** — фрагменты проверяемого текста, полностью или частично сходные с найденными источниками, за исключением фрагментов, которые система отнесла к цитированию или самоцитированию. Показатель «Совпадения» — это доля фрагментов проверяемого текста, отнесенных к совпадениям, в общем объеме текста.

**Самоцитирование** — фрагменты проверяемого текста, совпадающие или почти совпадающие с фрагментом текста источника, автором или соавтором которого является автор проверяемого документа. Показатель «Самоцитирования» — это доля фрагментов текста, отнесенных к самоцитированию, в общем объеме текста.

**Цитирование** — фрагменты проверяемого текста, которые не являются авторскими, но которые система отнесла к корректно оформленным. К цитированиям относятся также шаблонные фразы; библиография; фрагменты текста, найденные модулем поиска «СПС Гарант: нормативно-правовая документация». Показатель «Цитирования» — это доля фрагментов проверяемого текста, отнесенных к цитированию, в общем объеме текста.

**Текстовое пересечение** — фрагмент текста проверяемого документа, совпадающий или почти совпадающий с фрагментом текста источника.

**Источник** — документ, проиндексированный в системе и содержащийся в модуле поиска, по которому проводится проверка.

**Оригинальный текст** — фрагменты проверяемого текста, не обнаруженные ни в одном источнике и не отмеченные ни одним из модулей поиска. Показатель «Оригинальность» — это доля фрагментов проверяемого текста, отнесенных к оригинальному тексту, в общем объеме текста.

«Совпадения», «Цитирования», «Самоцитирования», «Оригинальность» являются отдельными показателями, отображаются в процентах и в сумме дают 100%, что соответствует полному тексту проверяемого документа.

Обращаем Ваше внимание, что система находит текстовые совпадения проверяемого документа с проиндексированными в системе источниками. При этом система является вспомогательным инструментом, определение корректности и правомерности совпадений или цитирований, а также авторства текстовых фрагментов проверяемого документа остается в компетенции проверяющего.

| №    | Доля в тексте | Доля в отчете | Источник                                                                                                                                                                          | Актуален на | Модуль поиска      | Блоков в отчете | Блоков в тексте | Комментарии                                                                                              |
|------|---------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------|-----------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [01] | 32,89%        | 0%            | не указано                                                                                                                                                                        | 29 Сен 2022 | Библиография       | 0               | 1               |                                                                                                          |
| [02] | 16,67%        | 0,26%         | Oxidative Stress in Bacteria and the Cen...<br><a href="https://frontiersin.org">https://frontiersin.org</a>                                                                      | 20 Июн 2022 | Интернет Плюс*     | 5               | 160             |                                                                                                          |
| [03] | 16,5%         | 0,79%         | Oxidative Stress in Bacteria and the Cen...<br><a href="https://frontiersin.org">https://frontiersin.org</a>                                                                      | 17 Янв 2022 | СМИ России и СНГ   | 3               | 62              |                                                                                                          |
| [04] | 14,21%        | 0,1%          | Frontiers   Oxidative Stress in Bacteria ...<br><a href="https://translated.turbopages.org">https://translated.turbopages.org</a>                                                 | 18 Авг 2022 | Интернет Плюс*     | 1               | 112             |                                                                                                          |
| [05] | 3,15%         | 0%            | <a href="https://fjfsdata01prod.blob.core.windows.net/fjfsdata01prod.blob.core.windows.net">https://fjfsdata01prod.blob.core.windows.net/fjfsdata01prod.blob.core.windows.net</a> | 23 Июн 2023 | Интернет Плюс*     | 0               | 49              |                                                                                                          |
| [06] | 1,27%         | 1,27%         | АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ П...<br><a href="https://elibrary.ru">https://elibrary.ru</a>                                                                                          | 31 Дек 2022 | eLIBRARY.RU        | 9               | 9               | Тип источника изменен с "совпадение" на "цитирование". Причина: Пересечение только по списку литературы. |
| [07] | 1,27%         | 0,57%         | не указано                                                                                                                                                                        | 29 Сен 2022 | Шаблонные фразы    | 17              | 32              |                                                                                                          |
| [08] | 1,19%         | 0%            | Protein synthesis is the primary target ...<br><a href="https://doi.org">https://doi.org</a>                                                                                      | 31 Мая 2011 | Издательство Wiley | 0               | 5               |                                                                                                          |
| [09] | 1,16%         | 0,81%         | <a href="https://portal.tpu.ru/SHARED/a/APA/ac...">https://portal.tpu.ru/SHARED/a/APA/ac...</a><br><a href="https://portal.tpu.ru">https://portal.tpu.ru</a>                      | 27 Фев 2021 | Интернет Плюс*     | 17              | 21              |                                                                                                          |
| [10] | 1,13%         | 0%            | <a href="https://naukaip.ru/wp-content/uploads...">https://naukaip.ru/wp-content/uploads...</a><br><a href="https://naukaip.ru">https://naukaip.ru</a>                            | 04 Окт 2022 | Интернет Плюс*     | 0               | 6               |                                                                                                          |

|      |       |       |                                                                                                                                                                                 |             |                                    |   |    |                                                               |
|------|-------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------------------------------|---|----|---------------------------------------------------------------|
| [11] | 1,11% | 0%    | Regulation of tRNA- dependent transl...<br><a href="https://doi.org">https://doi.org</a>                                                                                        | 31 Авг 2019 | Издательство Wiley                 | 0 | 6  |                                                               |
| [12] | 1,06% | 0%    | Oxidative Stress: Harms and Benefits fo...<br><a href="https://ncbi.nlm.nih.gov">https://ncbi.nlm.nih.gov</a>                                                                   | 27 Мая 2022 | Интернет Плюс*                     | 0 | 8  |                                                               |
| [13] | 1,02% | 0%    | ATP is a driving force in the repair of ph...<br><a href="https://doi.org">https://doi.org</a>                                                                                  | 14 Янв 2021 | Издательство Wiley                 | 0 | 5  |                                                               |
| [14] | 0,98% | 0%    | Oxidative Stress: Harms and Benefits fo...<br><a href="https://hindawi.com">https://hindawi.com</a>                                                                             | 04 Дек 2020 | Интернет Плюс*                     | 0 | 13 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [15] | 0,98% | 0%    | Oxidative Stress: Harms and Benefits fo...<br><a href="https://hindawi.com">https://hindawi.com</a>                                                                             | 28 Дек 2020 | Интернет Плюс*                     | 0 | 13 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [16] | 0,95% | 0%    | Oxidative stress in cyanobacteria<br><a href="https://doi.org">https://doi.org</a>                                                                                              | 31 Мар 2009 | Издательство Wiley                 | 0 | 4  |                                                               |
| [17] | 0,93% | 0%    | Where in the world do bacteria experie...<br><a href="https://doi.org">https://doi.org</a>                                                                                      | 28 Фев 2019 | Издательство Wiley                 | 0 | 6  |                                                               |
| [18] | 0,89% | 0%    | Manganese import is a key element of t...<br><a href="https://doi.org">https://doi.org</a>                                                                                      | 31 Мая 2009 | Издательство Wiley                 | 0 | 6  | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [19] | 0,88% | 0%    | Oxidative Stress: Harms and Benefits fo...<br><a href="https://hindawi.com">https://hindawi.com</a>                                                                             | 27 Мая 2022 | Интернет Плюс*                     | 0 | 9  | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [20] | 0,81% | 0%    | Naturally occurring modified ribonucleo...<br><a href="https://doi.org">https://doi.org</a>                                                                                     | раньше 2011 | Издательство Wiley                 | 0 | 4  |                                                               |
| [21] | 0,81% | 0%    | Чистяков, Владимир Анатольевич дис...<br><a href="http://dlib.rsl.ru">http://dlib.rsl.ru</a>                                                                                    | раньше 2011 | Сводная коллекция РГБ              | 0 | 5  | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [22] | 0,79% | 0%    | Диссертация на тему «Регуляция стре...<br><a href="https://dissercat.com">https://dissercat.com</a>                                                                             | 15 Ноя 2020 | Интернет Плюс*                     | 0 | 14 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [23] | 0,77% | 0%    | Диссертация на тему «Биохимически...<br><a href="https://dissercat.com">https://dissercat.com</a>                                                                               | 18 Июн 2021 | Интернет Плюс*                     | 0 | 13 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [24] | 0,75% | 0%    | Диссертация на тему «Биохимически...<br><a href="https://dissercat.com">https://dissercat.com</a>                                                                               | 20 Июн 2022 | Интернет Плюс*                     | 0 | 6  | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [25] | 0,74% | 0%    | A Photoprotective Effect by Cation- π-I...<br><a href="https://doi.org">https://doi.org</a>                                                                                     | 30 Ноя 2020 | Издательство Wiley                 | 0 | 3  |                                                               |
| [26] | 0,71% | 0%    | Mitochondrial Reactive Oxygen Species ...<br><a href="https://journals.physiology.org">https://journals.physiology.org</a>                                                      | 28 Дек 2020 | Интернет Плюс*                     | 0 | 12 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [27] | 0,7%  | 0%    | <a href="http://eprints.nottingham.ac.uk/13974/">http://eprints.nottingham.ac.uk/13974/...</a><br><a href="http://eprints.nottingham.ac.uk">http://eprints.nottingham.ac.uk</a> | 07 Янв 2018 | Парафразирования по Интернету (EN) | 0 | 3  |                                                               |
| [28] | 0,69% | 0%    | 45262                                                                                                                                                                           | 17 Ноя 2022 | Кольцо вузов                       | 0 | 4  | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [29] | 0,67% | 0%    | 45262                                                                                                                                                                           | 16 Ноя 2022 | Кольцо вузов                       | 0 | 4  | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [30] | 0,65% | 0%    | Two sources of endogenous hydrogen ...<br><a href="https://doi.org">https://doi.org</a>                                                                                         | 31 Мар 2010 | Издательство Wiley                 | 0 | 4  |                                                               |
| [31] | 0,64% | 0%    | МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ УСТО...<br><a href="http://elibrary.ru">http://elibrary.ru</a>                                                                                           | раньше 2011 | eLIBRARY.RU                        | 0 | 2  |                                                               |
| [32] | 0,61% | 0%    | Колесников, Александр Вячеславович...<br><a href="http://dlib.rsl.ru">http://dlib.rsl.ru</a>                                                                                    | 28 Дек 2021 | Сводная коллекция РГБ              | 0 | 4  | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [33] | 0,51% | 0%    | Нестерова, Лариса Юрьевна Роль по...<br><a href="http://dlib.rsl.ru">http://dlib.rsl.ru</a>                                                                                     | 01 Янв 2004 | Сводная коллекция РГБ              | 0 | 4  | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [34] | 0,5%  | 0%    | Диссертация на тему «Регуляция стре...<br><a href="https://dissercat.com">https://dissercat.com</a>                                                                             | 19 Сен 2022 | Интернет Плюс*                     | 0 | 7  | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [35] | 0,49% | 0%    | Oxidative Stress and the Microbiota-Gu...<br><a href="https://ncbi.nlm.nih.gov">https://ncbi.nlm.nih.gov</a>                                                                    | 10 Янв 2022 | Интернет Плюс*                     | 0 | 6  | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [36] | 0,49% | 0,49% | Mobilization of Antibiotic Resistance: Ar...<br><a href="https://frontiersin.org">https://frontiersin.org</a>                                                                   | 30 Июн 2020 | СМИ России и СНГ                   | 1 | 1  |                                                               |
| [37] | 0,46% | 0%    | Protein oxidation and aggregation in U...<br><a href="https://doi.org">https://doi.org</a>                                                                                      | 30 Ноя 2010 | Издательство Wiley                 | 0 | 3  | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [38] | 0,46% | 0%    | 45233                                                                                                                                                                           | 16 Ноя 2022 | Кольцо вузов                       | 0 | 3  | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [39] | 0,45% | 0%    | Frontiers   DNA Repair and Photoprote...<br><a href="https://frontiersin.org">https://frontiersin.org</a>                                                                       | 20 Июн 2022 | Интернет Плюс*                     | 0 | 6  | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [40] | 0,45% | 0,45% | ОБЗОР ВЛИЯНИЕ УСЛОВИЙ ПРОЦЕС...<br><a href="http://elibrary.ru">http://elibrary.ru</a>                                                                                          | 31 Авг 2017 | Парафразирования по eLIBRARY.RU    | 1 | 1  |                                                               |
| [41] | 0,45% | 0%    | <a href="https://ozonotherapy.ru/wp-content/u...">https://ozonotherapy.ru/wp-content/u...</a><br><a href="https://ozonotherapy.ru">https://ozonotherapy.ru</a>                  | 01 Фев 2022 | Интернет Плюс*                     | 0 | 5  | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [42] | 0,44% | 0%    | Алферова, Вера Александровна Струк...<br><a href="http://dlib.rsl.ru">http://dlib.rsl.ru</a>                                                                                    | 14 Ноя 2022 | Сводная коллекция РГБ              | 0 | 1  |                                                               |
| [43] | 0,44% | 0%    | Шумаев, Константин Борисович дисс...<br><a href="http://dlib.rsl.ru">http://dlib.rsl.ru</a>                                                                                     | 07 Мар 2012 | Сводная коллекция РГБ              | 0 | 3  |                                                               |

|      |       |       |                                                                                                                                                          |             |                                                  |   |   |                                                               |
|------|-------|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------|---|---|---------------------------------------------------------------|
| [44] | 0,42% | 0,42% | NEW2019_200401_ХТПЭ_НТФ_Фролов...                                                                                                                        | 28 Июн 2019 | Кольцо вузов                                     | 2 | 2 |                                                               |
| [45] | 0,42% | 0%    | Сазыкин, Иван Сергеевич Дестабилиз...<br><a href="http://dlib.rsl.ru">http://dlib.rsl.ru</a>                                                             | 21 Сен 2021 | Сводная коллекция РГБ                            | 0 | 3 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [46] | 0,41% | 0%    | Ribosomal protein L7/L12 is required fo...<br><a href="https://doi.org">https://doi.org</a>                                                              | 30 Янв 2021 | Перефразирования по коллекции издательства Wiley | 0 | 2 |                                                               |
| [47] | 0,41% | 0%    | Oxidative Stress and Microvessel Barrie...<br><a href="https://frontiersin.org">https://frontiersin.org</a>                                              | 30 Мар 2021 | СМИ России и СНГ                                 | 0 | 3 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [48] | 0,4%  | 0%    | ПРИГОТОВЛЕНИЕ ПИТАТЕЛЬНЫХ СРЕ...<br><a href="https://docplayer.ru">https://docplayer.ru</a>                                                              | 12 Мар 2021 | Интернет Плюс*                                   | 0 | 4 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [49] | 0,4%  | 0%    | Конспект _ Приготовление питательн...<br><a href="https://compedu.ru">https://compedu.ru</a>                                                             | 17 Июн 2022 | Интернет Плюс*                                   | 0 | 4 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [50] | 0,39% | 0%    | Protein oxidation and peroxidation<br><a href="https://ncbi.nlm.nih.gov">https://ncbi.nlm.nih.gov</a>                                                    | 20 Июн 2022 | Интернет Плюс*                                   | 0 | 6 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [51] | 0,38% | 0%    | <a href="https://samsmu.ru/files/referats/2016/k...">https://samsmu.ru/files/referats/2016/k...</a><br><a href="https://samsmu.ru">https://samsmu.ru</a> | 30 Мая 2022 | Интернет Плюс*                                   | 0 | 3 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [52] | 0,36% | 0%    | Свободные радикалы и антиоксиданты<br><a href="https://revolution.allbest.ru">https://revolution.allbest.ru</a>                                          | 17 Июн 2022 | Интернет Плюс*                                   | 0 | 4 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [53] | 0,36% | 0%    | Eukaryotic ribosome (80S) - Wikipedia<br><a href="https://en.wikipedia.org">https://en.wikipedia.org</a>                                                 | 24 Июн 2023 | Интернет Плюс*                                   | 0 | 8 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [54] | 0,35% | 0,22% | РОЛЬ ВТОРИЧНОГО ОКИСЛИТЕЛЬНО...<br><a href="https://cyberleninka.ru">https://cyberleninka.ru</a>                                                         | 22 Окт 2022 | Интернет Плюс*                                   | 1 | 2 |                                                               |
| [55] | 0,35% | 0%    | Красюк диссертация антиплагиат                                                                                                                           | 30 Мая 2018 | Модуль поиска "БГМУ"                             | 0 | 2 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [56] | 0,35% | 0%    | Пушкина, Татьяна Анатольевна Пovy...<br><a href="http://dlib.rsl.ru">http://dlib.rsl.ru</a>                                                              | 22 Окт 2020 | Сводная коллекция РГБ                            | 0 | 1 |                                                               |
| [57] | 0,33% | 0%    | Страховская, Марина Глебовна фунда...<br><a href="http://dlib.rsl.ru">http://dlib.rsl.ru</a>                                                             | раньше 2011 | Сводная коллекция РГБ                            | 0 | 3 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [58] | 0,33% | 0%    | COMPOSITIONS AND METHODS TO BO...<br><a href="http://freepatentsonline.com">http://freepatentsonline.com</a>                                             | 09 Ноя 2016 | Патенты СССР, РФ, СНГ                            | 0 | 2 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [59] | 0,32% | 0%    | Фармако-биохимический анализ вли...<br><a href="http://emll.ru">http://emll.ru</a>                                                                       | 20 Дек 2016 | Медицина                                         | 0 | 1 |                                                               |
| [60] | 0,32% | 0%    | Силина, Екатерина Валерьевна Функц...<br><a href="http://dlib.rsl.ru">http://dlib.rsl.ru</a>                                                             | 08 Ноя 2022 | Сводная коллекция РГБ                            | 0 | 2 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [61] | 0,31% | 0%    | Сусоров, Денис Сергеевич Регуляция ...<br><a href="http://dlib.rsl.ru">http://dlib.rsl.ru</a>                                                            | 01 Янв 2018 | Сводная коллекция РГБ                            | 0 | 2 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [62] | 0,3%  | 0%    | Frontiers   Microbial Resistance Movem...<br><a href="https://frontiersin.org">https://frontiersin.org</a>                                               | 02 Ноя 2022 | Интернет Плюс*                                   | 0 | 4 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [63] | 0,29% | 0%    | Tackling Multidrug Resistance in Strept...<br><a href="https://frontiersin.org">https://frontiersin.org</a>                                              | 07 Окт 2020 | СМИ России и СНГ                                 | 0 | 3 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [64] | 0,28% | 0%    | Влияние полифенольных соединений...<br><a href="http://diss.natlib.uz">http://diss.natlib.uz</a>                                                         | 25 Ноя 2020 | Коллекция НБУ                                    | 0 | 2 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [65] | 0,28% | 0%    | Моделирование биопленки у бактер...<br><a href="http://emll.ru">http://emll.ru</a>                                                                       | 08 Июл 2017 | Медицина                                         | 0 | 1 |                                                               |
| [66] | 0,27% | 0%    | Рациональная антимикробная терапия<br><a href="http://studentlibrary.ru">http://studentlibrary.ru</a>                                                    | 20 Янв 2020 | Медицина                                         | 0 | 2 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [67] | 0,27% | 0%    | Critical evaluation of ayurvedic plants fo...<br><a href="https://frontiersin.org">https://frontiersin.org</a>                                           | 23 Июн 2020 | СМИ России и СНГ                                 | 0 | 2 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [68] | 0,26% | 0%    | Frontiers   Mapping Chemical Elements...<br><a href="https://frontiersin.org">https://frontiersin.org</a>                                                | 11 Мая 2021 | Интернет Плюс*                                   | 0 | 2 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [69] | 0,26% | 0%    | Oxidative and alkylating damage in DNA.<br><a href="http://elibrary.ru">http://elibrary.ru</a>                                                           | 26 Авг 2003 | eLIBRARY.RU                                      | 0 | 2 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [70] | 0,25% | 0%    | science-education.ru_file_63a19ff33803...                                                                                                                | 20 Дек 2022 | Кольцо вузов                                     | 0 | 1 |                                                               |
| [71] | 0,23% | 0%    | Федураев, Павел Владимирович Учас...<br><a href="http://dlib.rsl.ru">http://dlib.rsl.ru</a>                                                              | 01 Янв 2018 | Сводная коллекция РГБ                            | 0 | 2 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [72] | 0,22% | 0%    | 158814<br><a href="http://e.lanbook.com">http://e.lanbook.com</a>                                                                                        | раньше 2011 | Сводная коллекция ЭБС                            | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [73] | 0,22% | 0%    | Bacterial iron homeostasis.<br><a href="http://elibrary.ru">http://elibrary.ru</a>                                                                       | 28 Авг 2014 | eLIBRARY.RU                                      | 0 | 2 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |

|       |       |    |                                                                                                                        |             |                                    |   |   |                                                               |
|-------|-------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------------------------------|---|---|---------------------------------------------------------------|
| [74]  | 0,21% | 0% | Microbial Resistance Movements: An O...<br><a href="https://frontiersin.org">https://frontiersin.org</a>               | 04 Ноя 2020 | СМИ России и СНГ                   | 0 | 2 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [75]  | 0,21% | 0% | Прогнозирование и ранняя диагност...<br><a href="http://emil.ru">http://emil.ru</a>                                    | 20 Дек 2016 | Медицина                           | 0 | 2 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [76]  | 0,21% | 0% | Patterns of protein carbonylation follo...<br><a href="http://elibrary.ru">http://elibrary.ru</a>                      | 26 Авг 2003 | eLIBRARY.RU                        | 0 | 2 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [77]  | 0,21% | 0% | 83678<br><a href="http://e.lanbook.com">http://e.lanbook.com</a>                                                       | раньше 2011 | Сводная коллекция ЭБС              | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [78]  | 0,21% | 0% | 220047<br><a href="http://biblioclub.ru">http://biblioclub.ru</a>                                                      | раньше 2011 | Сводная коллекция ЭБС              | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [79]  | 0,21% | 0% | ВКЛАД АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОД...<br><a href="http://elibrary.ru">http://elibrary.ru</a>                                 | 26 Фев 2015 | eLIBRARY.RU                        | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [80]  | 0,21% | 0% | Chlorobiphenyl-desleucyl-vancomycin i...<br><a href="http://elibrary.ru">http://elibrary.ru</a>                        | 23 Авг 2000 | eLIBRARY.RU                        | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [81]  | 0,2%  | 0% | Дипломная работа: Свободно-радика...<br><a href="https://bestreferat.ru">https://bestreferat.ru</a>                    | 23 Мая 2022 | Интернет Плюс*                     | 0 | 2 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [82]  | 0,2%  | 0% | Молекулярные маркеры фертильнос...<br><a href="http://emil.ru">http://emil.ru</a>                                      | 28 Апр 2017 | Медицина                           | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [83]  | 0,2%  | 0% | ИЗМЕНЕНИЕ ПРОЦЕССОВ СВОБОДНОРА...<br><a href="http://elibrary.ru">http://elibrary.ru</a>                               | 24 Дек 2016 | Перефразирования по eLIBRARY.RU    | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [84]  | 0,19% | 0% | The Synergistic Effect of Mud Crab Anti...<br><a href="https://frontiersin.org">https://frontiersin.org</a>            | 23 Окт 2020 | СМИ России и СНГ                   | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [85]  | 0,19% | 0% | Менеджмент и Бизнес-Администриро...<br><a href="http://biblioclub.ru">http://biblioclub.ru</a>                         | 21 Янв 2020 | Сводная коллекция ЭБС              | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [86]  | 0,19% | 0% | Прошло заседания межведомственно...<br><a href="https://ufa.bezformata.com">https://ufa.bezformata.com</a>             | 21 Дек 2022 | СМИ России и СНГ                   | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [87]  | 0,19% | 0% | Сравнительный анализ правового об...<br><a href="http://ivo.garant.ru">http://ivo.garant.ru</a>                        | 20 Ноя 2021 | СПС ГАРАНТ: аналитика              | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [88]  | 0,19% | 0% | Вопрос: Сроки и размер выплаты ден...<br><a href="http://ivo.garant.ru">http://ivo.garant.ru</a>                       | 25 Дек 2021 | СПС ГАРАНТ: аналитика              | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [89]  | 0,19% | 0% | Коронавирус COVID-19<br><a href="http://ivo.garant.ru">http://ivo.garant.ru</a>                                        | 08 Фев 2020 | СПС ГАРАНТ: аналитика              | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [90]  | 0,19% | 0% | не указано<br><a href="http://ivo.garant.ru">http://ivo.garant.ru</a>                                                  | 05 Авг 2022 | СПС ГАРАНТ: аналитика              | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [91]  | 0,19% | 0% | Эстетическое восстановление депуль...<br><a href="http://dep.nlb.by">http://dep.nlb.by</a>                             | 16 Янв 2020 | Диссертации НББ                    | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [92]  | 0,18% | 0% | Улучшение перинатальных исходов ...<br><a href="http://diss.natlib.uz">http://diss.natlib.uz</a>                       | 02 Сен 2014 | Коллекция НБУ                      | 0 | 2 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [93]  | 0,18% | 0% | Nanoantibiotics: Functions and Propert...<br><a href="https://frontiersin.org">https://frontiersin.org</a>             | 13 Мая 2021 | СМИ России и СНГ                   | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [94]  | 0,18% | 0% | 45254                                                                                                                  | 16 Ноя 2022 | Кольцо вузов                       | 0 | 2 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [95]  | 0,18% | 0% | Архитектоника микробной экологии ...<br><a href="http://emil.ru">http://emil.ru</a>                                    | 20 Дек 2016 | Медицина                           | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [96]  | 0,18% | 0% | 1. Introduction<br><a href="http://mdpi.com">http://mdpi.com</a>                                                       | 08 Янв 2018 | Перефразирования по Интернету (EN) | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [97]  | 0,17% | 0% | № 3<br><a href="http://emil.ru">http://emil.ru</a>                                                                     | 21 Дек 2016 | Медицина                           | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [98]  | 0,17% | 0% | Вяткин, Антон Владимирович Разраб...<br><a href="http://dlib.rsl.ru">http://dlib.rsl.ru</a>                            | 12 Янв 2021 | Сводная коллекция РГБ              | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [99]  | 0,17% | 0% | Экстремально-антибиотикорезистен...<br><a href="http://dep.nlb.by">http://dep.nlb.by</a>                               | 16 Янв 2020 | Диссертации НББ                    | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [100] | 0,17% | 0% | Diagnostic test for neuropsychiatric sys...<br><a href="http://freepatentsonline.com">http://freepatentsonline.com</a> | 03 Ноя 2016 | Патенты СССР, РФ, СНГ              | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [101] | 0,17% | 0% | 241152<br><a href="http://biblioclub.ru">http://biblioclub.ru</a>                                                      | 19 Апр 2016 | Сводная коллекция ЭБС              | 0 | 2 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |

|       |       |    |                                                                                                                                                          |             |                                                  |   |   |                                                               |
|-------|-------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------|---|---|---------------------------------------------------------------|
| [102] | 0,16% | 0% | <a href="https://geropharm.ru/uploads/multime...">https://geropharm.ru/uploads/multime...</a><br><a href="https://geropharm.ru">https://geropharm.ru</a> | 11 Мая 2022 | Интернет Плюс*                                   | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [103] | 0,16% | 0% | НОВЫЕ МЕТОДЫ ГИГИЕНИЧЕСКОГО ...<br><a href="http://elibrary.ru">http://elibrary.ru</a>                                                                   | раньше 2011 | Перефразирования по eLIBRARY.RU                  | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [104] | 0,16% | 0% | ВКР_ Пляка НЕ_з474190190101                                                                                                                              | 13 Дек 2022 | Кольцо вузов                                     | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [105] | 0,16% | 0% | Джалилова, Джулия Шавкатовна Мор...<br><a href="http://dlib.rsl.ru">http://dlib.rsl.ru</a>                                                               | 27 Дек 2019 | Сводная коллекция РГБ                            | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [106] | 0,16% | 0% | Агрохимия. 2017. № 6<br><a href="http://biblioclub.ru">http://biblioclub.ru</a>                                                                          | 21 Янв 2020 | Сводная коллекция ЭБС                            | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [107] | 0,16% | 0% | Окислительные процессы при низкот...<br><a href="http://dep.nlb.by">http://dep.nlb.by</a>                                                                | 16 Янв 2020 | Диссертации НББ                                  | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [108] | 0,15% | 0% | Способ выбора местных антисептиче...<br><a href="http://findpatent.ru">http://findpatent.ru</a>                                                          | раньше 2011 | Патенты СССР, РФ, СНГ                            | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [109] | 0,15% | 0% | Купажированные плодовоовощные сок...<br><a href="http://elibrary.ru">http://elibrary.ru</a>                                                              | 01 Фев 2021 | eLIBRARY.RU                                      | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [110] | 0,15% | 0% | Оценка клинической эффективности ...                                                                                                                     | 21 Дек 2018 | СМИ России и СНГ                                 | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [111] | 0,15% | 0% | Синтез и свойства комплексов меди(II...<br><a href="http://dep.nlb.by">http://dep.nlb.by</a>                                                             | 06 Дек 2018 | Диссертации НББ                                  | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [112] | 0,15% | 0% | Antiproliferative and antioxidant poten...                                                                                                               | раньше 2011 | Перефразирования по коллекции издательства Wiley | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [113] | 0,15% | 0% | The Relationship Between Reactive Oxy...<br><a href="https://frontiersin.org">https://frontiersin.org</a>                                                | 13 Янв 2021 | СМИ России и СНГ                                 | 0 | 2 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [114] | 0,15% | 0% | ИССЛЕДОВАНИЕ ОБЩЕЙ АНТИОКИС...<br><a href="http://elibrary.ru">http://elibrary.ru</a>                                                                    | 18 Дек 2017 | Перефразирования по eLIBRARY.RU                  | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [115] | 0,15% | 0% | Репродуктивная функция мужчин пр...<br><a href="http://emll.ru">http://emll.ru</a>                                                                       | 20 Дек 2016 | Медицина                                         | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [116] | 0,15% | 0% | Air pollution and the skin<br><a href="https://frontiersin.org">https://frontiersin.org</a>                                                              | 23 Сен 2020 | СМИ России и СНГ                                 | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [117] | 0,15% | 0% | Localisation and interactions of the Vip...<br><a href="http://eprints.whiterose.ac.uk">http://eprints.whiterose.ac.uk</a>                               | 07 Янв 2018 | Перефразирования по Интернету (EN)               | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [118] | 0,15% | 0% | Клиническая лабораторная диагност...<br><a href="http://studentlibrary.ru">http://studentlibrary.ru</a>                                                  | 20 Янв 2020 | Медицина                                         | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [119] | 0,15% | 0% | Зырина, Надежда Витальевна Синтез ...<br><a href="http://dlib.rsl.ru">http://dlib.rsl.ru</a>                                                             | 16 Июн 2015 | Сводная коллекция РГБ                            | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [120] | 0,15% | 0% | The Variety in the Common Theme of Tr...<br><a href="https://frontiersin.org">https://frontiersin.org</a>                                                | 22 Мая 2020 | СМИ России и СНГ                                 | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [121] | 0,15% | 0% | Давыдов, Яков Игоревич диссертация...<br><a href="http://dlib.rsl.ru">http://dlib.rsl.ru</a>                                                             | 25 Дек 2015 | Сводная коллекция РГБ                            | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [122] | 0,15% | 0% | Орлова, София Ивановна диссертаци...<br><a href="http://dlib.rsl.ru">http://dlib.rsl.ru</a>                                                              | раньше 2011 | Сводная коллекция РГБ                            | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [123] | 0,15% | 0% | A new strategy to fight antimicrobial res...<br><a href="https://frontiersin.org">https://frontiersin.org</a>                                            | 29 Окт 2020 | СМИ России и СНГ                                 | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [124] | 0,15% | 0% | Микулович, Юлия Львовна Антибакт...<br><a href="http://dlib.rsl.ru">http://dlib.rsl.ru</a>                                                               | 15 Мар 2014 | Сводная коллекция РГБ                            | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [125] | 0,15% | 0% | How antibiotics kill bacteria: from target...<br><a href="https://ncbi.nlm.nih.gov">https://ncbi.nlm.nih.gov</a>                                         | 07 Ноя 2022 | Интернет Плюс*                                   | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [126] | 0,14% | 0% | ДЕЙСТВИЕ САЛИЦИЛОВОЙ И ЖАСМО...<br><a href="http://elibrary.ru">http://elibrary.ru</a>                                                                   | 30 Авг 2012 | eLIBRARY.RU                                      | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [127] | 0,14% | 0% | Иммунологические варианты адапта...<br><a href="http://emll.ru">http://emll.ru</a>                                                                       | 08 Июл 2017 | Медицина                                         | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [128] | 0,14% | 0% | Т. 2<br><a href="http://emll.ru">http://emll.ru</a>                                                                                                      | 08 Июл 2017 | Медицина                                         | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [129] | 0,14% | 0% | Новые взгляды на патогенез дуодена...<br><a href="http://medlinks.ru">http://medlinks.ru</a>                                                             | 17 Авг 2019 | СМИ России и СНГ                                 | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |

|       |       |    |                                                                                                                                                        |             |                       |   |   |                                                               |
|-------|-------|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------|---|---|---------------------------------------------------------------|
| [130] | 0,13% | 0% | Participation of the IL-10RB Related Cyt...<br><a href="https://frontiersin.org">https://frontiersin.org</a>                                           | 14 Апр 2021 | СМИ России и СНГ      | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [131] | 0,13% | 0% | Сухих, Станислав Алексеевич Теорети...<br><a href="http://dlib.rsl.ru">http://dlib.rsl.ru</a>                                                          | 08 Ноя 2022 | Сводная коллекция РГБ | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [132] | 0,13% | 0% | Комплексное лечение больных с фле...<br><a href="http://emll.ru">http://emll.ru</a>                                                                    | 20 Янв 2020 | Медицина              | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [133] | 0,12% | 0% | Природа. 2017. № 6<br><a href="http://biblioclub.ru">http://biblioclub.ru</a>                                                                          | 21 Янв 2020 | Сводная коллекция ЭБС | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [134] | 0,12% | 0% | Генетические и метаболические нару...<br><a href="http://diss.natlib.uz">http://diss.natlib.uz</a>                                                     | 12 Фев 2019 | Коллекция НБУ         | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [135] | 0,12% | 0% | Влияние бета-адреноблокаторов на с...<br><a href="http://emll.ru">http://emll.ru</a>                                                                   | 20 Янв 2020 | Медицина              | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [136] | 0,12% | 0% | Влияние бета-адреноблокаторов на с...<br><a href="http://emll.ru">http://emll.ru</a>                                                                   | 20 Дек 2016 | Медицина              | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [137] | 0,12% | 0% | 152728<br><a href="http://e.lanbook.com">http://e.lanbook.com</a>                                                                                      | 10 Мар 2016 | Сводная коллекция ЭБС | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [138] | 0,12% | 0% | <a href="http://www.morfolhum.ru/_src/Dissove...">http://www.morfolhum.ru/_src/Dissove...</a><br><a href="http://morfolhum.ru">http://morfolhum.ru</a> | 03 Окт 2022 | Интернет Плюс*        | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [139] | 0,12% | 0% | Остерман, Илья Андреевич Поиск и и...<br><a href="http://dlib.rsl.ru">http://dlib.rsl.ru</a>                                                           | 22 Фев 2019 | Сводная коллекция РГБ | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [140] | 0,12% | 0% | Роль микроорганизмов в функциони...<br><a href="http://bibliorossica.com">http://bibliorossica.com</a>                                                 | 27 Мая 2016 | Сводная коллекция ЭБС | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [141] | 0,11% | 0% | Питательная среда для выделения, ку...<br><a href="http://findpatent.ru">http://findpatent.ru</a>                                                      | раньше 2011 | Патенты СССР, РФ, СНГ | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [142] | 0,11% | 0% | ПИТАТЕЛЬНАЯ СРЕДА ДЛЯ УСКОРЕНН...<br><a href="http://ru-patent.info">http://ru-patent.info</a>                                                         | 25 Июн 2015 | Патенты СССР, РФ, СНГ | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [143] | 0,11% | 0% | Питательная среда для выращивания ...<br><a href="http://findpatent.ru">http://findpatent.ru</a>                                                       | раньше 2011 | Патенты СССР, РФ, СНГ | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [144] | 0,11% | 0% | POLY(THIOKETAL-URETHANE) SCAFFOL...<br><a href="http://freepatentsonline.com">http://freepatentsonline.com</a>                                         | 05 Ноя 2016 | Патенты СССР, РФ, СНГ | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [145] | 0,11% | 0% | Влияние кратковременного тепловог...<br><a href="http://dep.nlb.by">http://dep.nlb.by</a>                                                              | 11 Ноя 2016 | Диссертации НББ       | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [146] | 0,11% | 0% | Роль полиаминов в адаптации Escheri...<br><a href="http://earthpapers.net">http://earthpapers.net</a>                                                  | 24 Июн 2023 | Интернет Плюс*        | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [147] | 0,11% | 0% | 25 августа Защита диссертации "Разр...<br><a href="http://mosanons.ru">http://mosanons.ru</a>                                                          | 09 Янв 2019 | СМИ России и СНГ      | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [148] | 0,1%  | 0% | Этнические аспекты сахарного диабе...<br><a href="http://emll.ru">http://emll.ru</a>                                                                   | 21 Дек 2016 | Медицина              | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [149] | 0,1%  | 0% | Роль оксидативного стресса в морфо...<br><a href="http://emll.ru">http://emll.ru</a>                                                                   | 20 Дек 2016 | Медицина              | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [150] | 0,1%  | 0% | Влияние ароматических спиртов, аль...<br><a href="http://dep.nlb.by">http://dep.nlb.by</a>                                                             | 11 Ноя 2016 | Диссертации НББ       | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [151] | 0,1%  | 0% | Т. 52, № 5, май<br><a href="http://emll.ru">http://emll.ru</a>                                                                                         | 21 Дек 2016 | Медицина              | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [152] | 0,09% | 0% | Т. 2<br><a href="http://emll.ru">http://emll.ru</a>                                                                                                    | 08 Июл 2017 | Медицина              | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [153] | 0,09% | 0% | Биохимические механизмы регуляци...<br><a href="http://dep.nlb.by">http://dep.nlb.by</a>                                                               | 11 Ноя 2016 | Диссертации НББ       | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [154] | 0,09% | 0% | Презклампсия<br><a href="http://studentlibrary.ru">http://studentlibrary.ru</a>                                                                        | 20 Янв 2020 | Медицина              | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [155] | 0,09% | 0% | Фундаментальные исследования. № 3...<br><a href="http://bibliorossica.com">http://bibliorossica.com</a>                                                | 26 Мая 2016 | Сводная коллекция ЭБС | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [156] | 0,09% | 0% | Microalgae as Potential Anti-Inflammat...<br><a href="https://frontiersin.org">https://frontiersin.org</a>                                             | 11 Мая 2021 | СМИ России и СНГ      | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [157] | 0,09% | 0% | Состояние прооксидантной и антиок...<br><a href="http://emll.ru">http://emll.ru</a>                                                                    | 20 Янв 2020 | Медицина              | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |

|       |       |    |                                                                                                 |             |                       |   |   |                                                               |
|-------|-------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------|---|---|---------------------------------------------------------------|
| [158] | 0,08% | 0% | Получение и биологическая активно...<br><a href="http://dep.nlb.by">http://dep.nlb.by</a>       | 11 Ноя 2016 | Диссертации НББ       | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [159] | 0,08% | 0% | Нарушение процессов перекисного ...<br><a href="http://dep.nlb.by">http://dep.nlb.by</a>        | 11 Ноя 2016 | Диссертации НББ       | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [160] | 0,08% | 0% | Механизмы структурно-функционал...<br><a href="http://dep.nlb.by">http://dep.nlb.by</a>         | 11 Ноя 2016 | Диссертации НББ       | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [161] | 0,08% | 0% | Воробьева, Анастасия Константиновн...<br><a href="http://dlib.rsl.ru">http://dlib.rsl.ru</a>    | 22 Авг 2019 | Сводная коллекция РГБ | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |
| [162] | 0,07% | 0% | Обзор роли зеленого чая (Camellia sin...<br><a href="https://moychay.ru">https://moychay.ru</a> | 24 Июн 2023 | Интернет Плюс*        | 0 | 1 | Источник исключен.<br>Причина: Маленький процент пересечения. |