

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



Первушин Андрей Викторович

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОКСИДАТИВНОЙ
АКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В КАЧЕСТВЕ
АНТИСЕПТИКОВ В СТОМАТОЛОГИИ

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



Ю.Л. Борцова

Уфа – 2023

Список сокращений и условных обозначений

АФК - активные формы кислорода

МО - микроорганизм

СРО – свободно-радикальное окисление

ХЛ - хемилюминесценция

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений	3
ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	7
1.1 Представители условно-патогенной микрофлоры ротовой полости	7
1.2 Регистрация хемилюминесценции как метод исследования оксидативных процессов	11
1.3 Оксидативные процессы и окислительный стресс при культивировании микроорганизмов	13
1.4 Антисептики как окислители.....	15
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	17
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ.....	25
3.1 Культивирование микроорганизмов	25
3.2 Исследования хемилюминесценции антисептиков при добавлении в тест-систему активных форм кислорода.....	28
3.3 Тест на антибактериальное действие антисептических препаратов	37
ВЫВОДЫ	40
Список литературы	41
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	47

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Антисептик – современное антимикробное средство, предназначенное для обеззараживания кожи и слизистых оболочек. В настоящее время данные препараты являются очень востребованными благодаря широкому спектру антимикробной активности, простоте использования и разнообразным формам выпуска. При выборе антисептика необходимо учитывать его состав и широту антимикробного действия. По механизму действия антисептики разнообразны: микростатические, микробицидные, денатурирующие белок микробной стенки и подвергающие оксидативному стрессу. При последнем процессе образуются свободные радикалы, особенность которых - высокая химическая активность. Они способны влиять и на скорость клеточного деления, и на рост микроорганизмов. Однако негативному влиянию оксидативного действия подвергаются не только патогены, но и клетки организма человека, так что нашей целью является обнаружение состава антисептика, уместного для лечения того или иного патологического процесса, исследуя их оксидативной активности.

Свободные радикалы имеют непродолжительное время жизни, что затрудняет их обнаружение. Однако, метод записи регистрации хемилюминесценции является предпочтительной и преимущественной техникой для изучения свободно-радикального окисления. Этот метод позволяет обнаружить самые реакционноспособные радикалы, которые не могут быть зарегистрированы другими методами.

Цель исследования: сравнить характеры оксидативного воздействия и эффективность антисептических препаратов на условно патогенные микроорганизмы ротовой полости.

Задачи исследования.

1. Изучить окислительные свойства антисептических препаратов при добавлении в тест-систему АФК (активных форм кислорода);

2. Исследовать рост микроорганизмов при предварительном анализе воздействия антисептического препарата на плотной питательной среде;

3. Исследовать изменения интенсивности хемилюминесценции при добавлении антисептических препаратов в среду культивирования микроорганизмов;

4. Проанализировать результаты полученных исследований влияния антисептических препаратов на среду культивирования микроорганизмов.

Научная новизна.

Впервые были оценены изменения показателей хемилюминесценции в питательных средах для культивирования условно-патогенных микроорганизмов ротовой полости с содержанием антисептических средств в модельной системе генерации активных форм кислорода с целью рекомендации лечения инфекционных заболеваний и патологических процессов ротовой полости, обусловленные бактериальной активностью.

Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Представители условно-патогенной микрофлоры ротовой полости

Микробиом ротовой полости – широкомасштабная экосистема микроорганизмов, которая населяет ротовую полость человека. По исследованиям, проведенным с использованием культуральных и молекулярно-биологических методов, комплекс микроорганизмов в ротовом микробиоме состоит из более чем 700 видов бактерий. Для удобства классификации бактерий в ротовой полости у человека была создана база данных Human Oral Microbiome Database (HOMD). Она включает представителей нормальной микрофлоры, а также возбудителей заболеваний ротовой полости. В настоящее время в HOMD более 700 видов микроорганизмов, которые относятся к 16 типам: *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Chlamydiae*, *Chlorobi*, *Chloroflexi*, *Euryarchaeota*, *Firmicutes*, *Fusobacteria*, *Gracilibacteria*, *Proteobacteria*, *Spirochaetes*, *SR1*, *Synergistetes*, *Tenericutes*, *TM7* и *WPS-2*.

Слюна – биологическая жидкость, вырабатываемая слюнными железами. В ее составе находятся вода и растворенные в ней органические и неорганические ионы, а также пептиды, протеины и гликопротеины. Распространенными анионами в слюне являются фосфаты и хлориды, а сульфаты, нитраты и нитриты представлены в небольшом количестве. Главными катионами в слюне являются калий и натрий, а ионы кальция, магния и аммония присутствуют в более низких концентрациях. Органические анионы, встречающиеся в смешанной слюне образуются в результате метаболизма бактерий, обитающих в полости рта человека.

Гликопротеины, такие как муцин, пептиды и аминокислоты, являются основным источником питательных веществ для бактерий. Бактерии расщепляют углеводные части от молекул гликопротеинов и протеинов на протеиды и аминокислоты. Метаболизм сахаролитических бактерий, таких

как *Streptococcus*, *Actinomyces* и *Lactobacillus*, приводит к образованию кислот из сахаров и расщеплению аминокислот с образованием кислот и аммония. Это может привести к деминерализации зубной эмали и развитию кариеса.

Основываясь на этих данных, одним из объектов исследования будут являться бактерии группы зеленающих стрептококков *Streptococcus viridans*. Таксономическое положение: домен *Bacteria*, тип *Bacteroidetes*, класс *Bacteroidia*, порядок *Lactobacillales*, семейство *Streptococcaceae*, род *Streptococcus*, нетаксономическая группа *Streptococcus viridans*.

S. viridans представляют из себя грамположительные шарообразные бактерии (кокки) менее 1 мкм в диаметре, располагающиеся цепочкой. Хемоорганотрофные факультативно-анаэробные бактерии. Ферментируют глюкозу, мальтозу, сахарозу и некоторые другие углеводы с образованием кислоты без газа. Не обладают протеолитическими свойствами, каталазоотрицательные. *S. viridans* играет главную роль в разрушении зубов, переводя сахарозу в молочную кислоту и создавая кислую среду во рту. Это приводит к уязвимости высокоминерализованной зубной эмали. *Streptococcus mutans* – один из нескольких специализированных микроорганизмов, снабжённых рецепторами для прилипания к поверхности зубов. Они используют сахарозу для производства липкого внеклеточного полисахарида на основе декстрана, который позволяет им связываться между собой и формировать зубной налёт. Свойства этого микроорганизма включают неприхотливость к питанию и высокую приспособленность к жизни в ротовой полости, где условия постоянно изменяются из-за периодического приема пищи, влажности, слюны и наличия пищи на короткое время. Эти свойства обеспечивают этому хорошо адаптированному к условиям микроорганизму главную роль в возникновении кариеса – деминерализации неорганической части эмали зуба и разрушения органического межклеточного вещества эмали, тканей зуба с образованием полости. Кроме

того, представители группы *S. viridans* могут вызывать инфекционный эндокардит, достигая сердца током крови.

Будучи каталазоотрицательными бактериями, защита от АФК обеспечивается внеклеточным полисахаридом и капсулой, что будет учтено при оценке результатов.

Ещё одна проблема – воспалительные процессы, возникающие вследствие нарушения барьерной функции слизистых оболочек полости рта различной этиологии и дальнейшее инфицирование с участием условно-патогенной микрофлоры. Зачастую причиной гнойно-воспалительных процессов бактериальной природы в местах повреждения слизистых и кожных покровов являются гноеродные бактерии, одними из которых является *Staphylococcus aureus*. Таксономическое положение: домен *Bacteria*, тип *Bacteroidetes*, класс *Bacteroidia*, порядок *Bacillales*, семейство *Staphylococcaceae*, род *Staphylococcus*, вид *Staphylococcus aureus*.

S. aureus представляют из себя грамположительные шарообразные бактерии (кокки) 0,5-1,5 мкм в диаметре, располагающиеся беспорядочно, в виде гроздей винограда. Хемоорганотрофные факультативно-анаэробные бактерии. *S. aureus* – галофилы, способные расти в субстратах с содержанием 10-15% хлорида натрия. Разлагают до кислоты глюкозу, сахарозу, лактозу, маннит. *S. aureus* – бактерии-комменсалы, колонизирующие кожу и поверхности слизистых, и будучи условно-патогенными бактериями, способны вызывать воспалительные и патологические процессы при ослаблении иммунитета или проникновении через естественные барьеры. В ротовой полости бактерии играют роль в возникновении гнойных инфекций слизистых, из которых наиболее распространен стоматит. Распространяясь в ротовой полости, могут вызвать стафилококковый тонзиллит. Кожа, окружающая рот, может быть подвержена таким заболеваниям, как пиодермия, акне. Проходя по желудочно-кишечному тракту, могут стать возбудителями пищевого отравления.

Будучи каталазоположительными бактериями, защита от АФК обеспечивается ферментом каталазой, капсулой и каротиноидными пигментами.

1.2 Регистрация хемилюминесценции как метод исследования оксидативных процессов

Излучение света материей может быть вызвано различными механизмами. Если свет возникает в результате электронно-возбужденного состояния частиц, образующихся в процессе химической реакции, то такое излучение называется хемилюминесценцией (ХЛ). ХЛ является процессом спонтанного излучения света, возникающим из электронно-возбужденного состояния частиц в результате химической реакции. В биологических системах биолуминесценция возникает благодаря ферментам, которые катализируют химические превращения *in situ*. Например, люциферин взаимодействует с кислородом в присутствии люциферазы, магния или ионов кальция и аденозинтрифосфата (АТФ), что приводит к возникновению люминесценции. Происходит химическая активация конкретных молекул путем их окисления, что создает хемивозбужденный промежуточный продукт. Эта энергия может быть высвобождена через излучение света прямо или посредством передачи энергии хемилюминесценции соседнему флуорофору. В результате этого процесса флуорофор также становится возбужденным и впоследствии излучает свет.

Молекулы, которые способны к прямой ХЛ и излучению света, включают в себя люминол и люциферин. Эти вещества являются наиболее хорошо изученными люминогенами и чувствительны к окислению перекисью водорода и анион-радикалом супероксида. Излучаемый свет возникает в результате изменений в химической структуре образующихся хемивозбужденных промежуточных продуктов. Под определенными условиями, пероксиды могут образовывать синглетный кислород, который при излучательной релаксации возбуждается и излучает инфракрасный свет с длиной волны 1270 нм, если его не захватывают для образования продуктов окисления. Кроме того, оксалатные эфиры и производные 1,2-диоксетана являются эффективными предшественниками для прямой и непрямой хемилюминесценции. Они обеспечивают настраиваемые системы излучения

в зависимости от фотофизических свойств флуорофора-акцептора энергии и обладают широким спектром применения в зондировании, диагностике и молекулярной визуализации.

Во время непрямой ХЛ происходит передача энергии, которая приводит к возбуждению флуорофора или фотосенсибилизатора. Такое возбуждение может привести к дальнейшему действию фотосенсибилизатора независимо от флуорофора. Если молекулярный кислород присутствует в процессе, то фотосенсибилизатор может генерировать активные формы кислорода.

ХЛ – это мощный инструмент аналитической химии, позволяющий обнаруживать и определять активные формы кислорода и азота, а также ДНК, РНК, белки, микроорганизмы, клетки, металлы и так далее.

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.

ХЛ, основанная на окислении люминола (5-амино-2,3-дигидро-1,4фталазиндиона), является одной из самых распространенных и известных систем. Для проведения процесса обычно используют щелочной раствор с добавлением окислителя. В водном растворе люминол-ХЛ широко применяется для аналитических целей. После окисления люминола происходит обратный интеркомбинационный кроссинг, в результате которого на короткое время возникает яркий синий свет с максимальной длиной волны 425 нм. Длительность излучения зависит от количества реагирующих частиц, присутствия добавок и процесса "подпитки" и может составлять от нескольких секунд до нескольких часов. Катализаторы, такие как пероксидаза и гем, могут способствовать светоизлучению люминола и

его производных и обычно используются в качестве добавок. Примером является пероксидаза хрена (HRP), которая участвует в образовании свободного радикала люминола из двух молекул аниона люминола. В водных растворах люминола пероксид водорода обычно действует как окислитель, вызывая ХЛ. Также люминол может каталитически окисляться озоном и гипохлоритами в присутствии различных ионов переходных металлов.

В апротонных растворителях, таких как ДМСО, ХЛ люминола зависит от pH (требуются основные условия) и присутствия O_2 . Кроме того, ХЛ люминола может быть значительно усилена в присутствии гидроксильированных промежуточных продуктов, образующихся в процессах расширенного окисления (AOP) 1,2-дивинилбензола (DVB) с помощью персульфата.

1.3 Оксидативные процессы и окислительный стресс при культивировании микроорганизмов

Жизненные формы клеток должны адаптироваться к возможной опасности от вредных побочных продуктов кислородного метаболизма, которые также известны как активные формы кислорода (АФК). АФК могут нанести вред различным типам компонентов клеток, таким как нуклеиновые кислоты, белки и липиды. Супероксид и перекись водорода – две из самых широко изученных форм АФК – постоянно продуцируются эндогенно, через самоокисление молекулярного кислорода в ряде аэробных и неаэробных дыхательных флавопротеинах, также как и в недыхательных флавопротеинах. Чтобы защитить клетки от этих вредных соединений, бактерии вырабатывают ферменты, такие как супероксиддисмутазы (СОД) для трансформации O_2^- в O_2 и H_2O_2 , каталазы и пероксидазы для удаления H_2O_2 и непрерывной нейтрализации эндогенных АФК. Мембрана бактерий является полупроницаемой для H_2O_2 , которые могут проникать и

потенциально повреждать бактериальные клетки. Источниками H_2O_2 являются H_2O_2 , образующийся в результате фотохимии в поверхностных водах, включая лабораторные среды и окрестности кишечного эпителия, экскреция из молочнокислых бактерий, а также, возможно, косвенно из фагоцитов, которые производят супероксид через НАДФН-оксидазу. O_2^- сам по себе не проникает через мембраны цитозоля при нейтральном pH и поэтому не может проникать в бактериальную клетку, заключенную в фагосомы. Одной из гипотез является то, что O_2^- спонтанно дисмутирует в H_2O_2 , оказывая наблюдаемое токсическое действие на захваченные бактерии в фагоците. В связи с непроницаемостью мембран для супероксида необходимо использовать другие методы, кроме простой диффузии, для увеличения внутриклеточной O_2^- концентрации в бактериях как в лабораторных условиях, так и в природе. Антибиотики, такие как синтетические виооген, паракват, а также хиноны и феназины, которые являются антибиотиками с окислительно-восстановительным циклом, способны проникать в бактериальные клетки и внутри них окислять окислительно-восстановительные ферменты, производя молекулярный кислород и передавая электроны кислороду. Синглетный кислород – это еще один важный тип активной формы кислорода, который обладает коротким периодом полураспада и легко проходит через клетки, диффундируя из одной в клетку в другую.

Оксидативный стресс может нанести вред как структурным элементам, так и нуклеотидным основам ДНК, свободным и окисленным аминокислотам, а также кофакторам белков. Для смягчения ущерба, вызванного оксидативным стрессом в клеточной биологии, активируются различные регуляторы ответов на стресс в бактериях в зависимости от типа воздействия. PerR является фактором транскрипции, альтернативным OxyR, который часто обнаруживается у грам-положительных бактерий и содержит большую часть тех же генов реакции на стресс, что и регулятор OxyR. Оба регулятора стимулируют ферменты для очистки H_2O_2 и, следовательно,

смягчают дальнейшие окислительные повреждения. Однако регулятор OxyR является единственным, который включает дисульфид-восстанавливающие редоксины для восстановления уже поврежденных белков.

Несмотря на эффективность системы реагирования, повреждение клеточных соединений вследствие окислительного стресса происходит быстро и является неизбежным. В этой работе мы сфокусировались на изучении нанесенного окислительным стрессом повреждения на различных стадиях центральной догмы молекулярной биологии бактерий, отвечающей за передачу генетической информации в клетке. Для этого используются модели окислительного стресса, которые позволяют подобрать оптимальные условия культивирования бактерий. Наши исследования демонстрируют, что окислительный стресс оказывает влияние на физиолого-биохимические характеристики культур бактерий. Кроме того, в работе рассматривается участие молекул МО и АФК в антибактериальном действии различных стрессов.

1.4 Антисептики как окислители

Органические препараты могут окисляться под воздействием определенных условий. Окисление может происходить как единовременно, так и в форме цепной реакции, инициированной радикалом. Результатом такой реакции является образование нового радикала. Если он вступает в свою очередь в реакцию, то возможна цепная реакция, приводящая к полному окислению вещества до углекислого газа и воды. Это особенно вероятно, если препарат обладает прооксидантными качествами, которые поддерживают цепную реакцию окисления.

Возможна ситуация, когда радикал, возникший после инициирующей реакции, оказывается малоактивным и не способен инициировать продолжение цепной реакции, либо взаимодействует с другими радикалами и погибает. В таком случае рассматривается возможность использования данного вещества в качестве антиоксиданта. Также может быть само

вещество, из которого произведен объект. Антиоксидант – это вещество, способное бороться с радикалами, уменьшать их активность (делать их менее активными) и препятствовать цепным реакциям. Антисептик – это современное антимикробное средство, предназначенное для обеззараживания кожи и слизистых оболочек. В настоящее время они пользуются высоким спросом благодаря широкому спектру антимикробной активности, легкости применения и разнообразным формам выпуска. При выборе антисептика нужно учитывать его состав и широту антимикробного действия.

Хлоргексидин выпускается в виде 20% водного раствора хлоргексидинабиглюконата. Оказывает бактерицидное и антисептическое действие на грамположительные и грамотрицательные бактерии. Применяется также в стоматологии.

АСЕПТА Актив ополаскиватель для полости рта выпускается в виде комбинированного средства активных веществ хлоргексидина биглюконата и бензидамина гидрохлорида, предназначенного для применения при инфекционно-воспалительных заболеваниях полости рта, кровоточивости и воспалениях дёсен. Средство обладает выраженным антибактериальным действием, предотвращает воспаление и кровоточивость дёсен, оказывает легкое анестезирующее действие.

Мирамистин выпускается в виде 0,01% водного раствора бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония хлорида моногидрата. Данное средство обладает широким спектром антимикробного действия и эффективно уничтожает грамположительные (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae* и другие), грамотрицательные (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. и другие) бактерии, аэробные и анаэробные бактерии как в монокультуре, так и в микробных ассоциациях. Способно бороться с госпитальными штаммами, устойчивыми к антибиотикам. В стоматологии это средство применяется для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта, включая стоматиты, гингивиты, пародонтиты и периодонтиты.

Стоматофит выпускается в виде 70% спиртового экстракта растительного сырья ромашки цветков, мяты перечной травы, тимьяна обыкновенного травы, шалфея листьев, аира корневища, арники травы, дуба коры. Оказывает противовоспалительное, вяжущее, антисептическое действие, уменьшает кровоточивость десен, применяется для полосканий при воспалительных заболеваниях полости рта: стоматит, гингивит, пародонтит и др.

В связи с пандемией COVID-19 по всему миру резко возросла потребность в антисептических средствах. Эти средства были включены в список товаров первой необходимости, наравне с медицинскими масками, средствами гигиены и детскими товарами. Антисептики оказывают подавляющее воздействие на активность многих бактериальных ферментов. Под их влиянием происходит приостановка процесса деления клеток и возникают морфологические изменения, которые сопровождаются нарушением структуры клетки.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе была изучена антиоксидантная активность следующих антисептиков:

1. Мирамистин (бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммония хлорида моногидрат);
2. Хлоргексидин (хлоргексидина биглюконат);
3. АСЕПТА Актив ополаскиватель для полости рта (хлоргексидина биглюконат, бензидамина гидрохлорид);
4. Стоматофит (экстракты растительного сырья).

Объектами исследования были чистые культуры штаммов бактерий *Streptococcus viridans* 4-х пациентов и *Staphylococcus aureus*, предоставленные бактериологическими лабораториями при частных стоматологических клиниках.

Для работы с микроорганизмами были использованы:

1. Питательная среда для контроля стерильности ГРМ-бульон производства ФБУН ГНЦ ПМБ Оболенск с содержанием сухого ферментативного пептона, панкреатического гидролизата рыбной муки и хлорида натрия, используемая для накопления массы бактерий в условиях 48часового культивирования при 37 °С. В экспериментальных целях, в некоторые пробирки с питательной средой были добавлены исследуемые антисептические препараты в соотношении 9:1 (содержание антисептических препаратов равнялось 10%)

2. Питательная среда для определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам и культивирования бактерий рода *Neisseria* агар Мюллера-Хинтона M173 производства HiMedia Laboratories Pvt. Ltd. с содержанием вытяжки из говядины, кислотного гидролизата казеина, крахмала и 3,4% агара, используемая для теста на антибактериальное действие антисептических препаратов, аналогичного тесту на антибиотикорезистентность микроорганизмов.

3. Лабораторные инструменты и оборудование:

- 1) Колбы 250 мл. термостойкие;
- 2) Пробирки стеклянные;
- 3) Чашки Петри;
- 4) Мерный цилиндр 100 мл, 2 класс точности;
- 5) Стеклянные палочки;
- 6) Лопаточка;
- 7) Петли бактериологические №2;
- 8) Дозатор 200-1000 мкл, 0,5-10 мкл;
- 9) Наконечники для дозаторов одноразовые;
- 10) Весы электронные;
- 11) Плитка;
- 12) Сухожаровой шкаф;
- 13) Автоклав настольный;
- 14) Ламинарный бокс.

В работе были задействованы следующие методы:

1. Для посева микроорганизмов на плотные питательные среды был использован метод посева сплошным газоном. Одним из способов является переливание дозатором с одноразовыми стерильными наконечниками 200-1000 мкл от 500 до 1000 мкл питательной среды из пробирки контроль (+) в чашку со средой Мюллера-Хинтон, равномерное распределение суспензии и удаление излишка тем же дозатором с наконечником. Дозатором с одноразовыми наконечниками 0,5-10 мкл набирается 1 мкл антисептического препарата и наносится на среду небольшой каплей. Чашка Петри ставится в термостат на 24 часа при 37°C.

2. Было проведено исследование воздействия антисептических средств на процессы свободно-радикального окисления путем регистрации хемилюминесценции в модельной системе АФК. Для создания этой системы использовался фосфатный буфер (20 мМ KH_2PO_4 , 105 мМ KCl , $\text{pH} = 7,5$) с добавлением цитрата натрия (50 мМ) и люминола (10⁻⁵ М). В 10 мл полученного раствора было добавлено 1 мл раствора сернокислого железа (концентрация 50 мМ). Данная реакция вызывала окисление солей железа, что приводило к образованию кислородных радикалов. Для усиления хемилюминесценции в реакционную смесь был добавлен люминол. Излучение вызванное реакцией регистрировалось в течение 5 минут с использованием прибора «ХЛМ-003». Прибор «ХЛМ-003» (Хемилюминомер – 003) предназначен для измерения излучения, имеющего длину волны от 0,3 до 0,6 мкм. Его чувствительность составляет от 10⁴ до 10⁷ фотонов в секунду. При оценке интенсивности ХЛ использовался эталон - ЖС-19 (ГОСТ 9411-81), который испускает свет в видимой области спектра и прокалиброван в абсолютных единицах (квантов в секунду, умноженных на 4 пикограмма и на метр). Эталон изготовлен в форме параллелепипеда размером 5 x 8 x 8 мм и имеет массу от 581 до 614 мг. Интенсивность свечения образца оценивается в 5,1·10⁵ квантов в секунду и данная величина принята за 1 относительную единицу (у.е.) для удобства использования.

Программа определяет различные характеристики ХЛ, такие как светосумма, вспышка (наиболее важные характеристики), а также наклон кривой и наибольшая светимость. Для более подробного изучения была выбрана светосумма - S. Эксперимент проводился при температуре 37 °С, поддерживаемой ультратермостатом.

Этапы работы:

1. Сбор и анализ современных литературных данных, обозначение проблемы;
2. Культивирование чистых колоний микроорганизмов в жидкой питательной среде ГРМ-бульон с 10% содержанием исследуемых антисептических препаратов;
3. Определение концентрации активных форм кислорода в средах культивирования с помощью аппарата хемилуминомер ХЛ-003;
4. Тест на антибактериальное действие антисептиков;
5. Учёт результатов, оценка графиков, построение гистограмм.

Ход работы:

Для облегчения процесса очистки лабораторной посуды мы замачивали ее в течение двух часов в горячей воде с добавлением 1% жидкого нейтрального моющего средства. После этого мы тщательно промывали всю посуду с помощью ершей и щеток, а затем прополаскивали ее проточной водопроводной водой, совершив три цикла ополаскивания дистиллированной водой. Контроль чистоты мытья лабораторной посуды проводился визуально. При ополаскивании вымытой посуды, вода равномерно стекала по поверхности чашек Петри и со стенок флаконов в виде пленки. Вымытую посуду высушивали на лабораторных подносах в перевернутом состоянии при комнатной температуре (холодная сушка) до полного высыхания стеклянных поверхностей. После высыхания, посуду просматривали на свет

– поверхность стекла должна была быть совершенно прозрачной, без подтеков, пятен, матового налета и посторонних включений. Для поддержания стерильности после очистки и высушивания, лабораторную посуду тщательно заворачивали в бумагу, укладывая вместе три чашки Петри, а на флаконы надевали бумажные колпачки. Ватно-марлевые пробки упаковывали в отдельные бумажные конверты. Загружая лабораторную посуду в печь Пастера, следовали за тем, чтобы не перегружать, обеспечивая циркуляцию воздуха и равномерный прогрев. Печь закрывали плотно и включали обогрев, чтобы провести сухую стерилизацию при температуре 150°C в течение двух часов. Шкаф со стерилизованной посудой не открывали до тех пор, пока температура в нем не сравнялась с комнатной.

Лабораторную посуду разворачивали только перед использованием. Всего было подготовлено 26 пробирок, 5 чашек Петри и 1 флакон объемом 250 мл для последующих микробиологических работ. Приготовление питательных сред происходит в специальном помещении - средоварочной, оборудованной автоклавом, электрической плиткой и весами. Малые объемы среды можно приготовить в термостойких колбах, заполненных дистиллированной водой. После выполнения расчетов, на весы с постеленной бумагой с помощью ложечки насыпается необходимое по расчетам количество сухой питательной среды. На плитке дистиллированная вода в колбе нагревается до 50-60°C, после чего туда насыпается сухая питательная среда. Помешивая стеклянной палочкой до растворения сухой среды, смесь доводится до кипения. Жидкая питательная среда ГРМ-бульон разливается в ранее стерилизованные пробирки в объеме 9 мл на пробирку, после чего они неплотно закрываются ватно-марлевыми пробками и устанавливаются на металлический штатив. Плотная питательная среда Мюллера-Хинтона для теста на антибактериальное действие переливается из колбы во флакон, неплотно закрывается ватно-марлевой пробкой. Далее, питательные среды проходят паровую стерилизацию в автоклаве при 121°C 15 минут. По окончании стерилизации среды вынимаются из автоклава и охлаждаются до

60-50°C. Плотная среда Мюллера-Хинтон переливается в стерильную чашку Петри и застывает в открытой чашке в ламинарном боксе под ультрафиолетом. Готовые питательные среды убираются в холодильник, где могут храниться не более недели. Фосфатный буфер готовится из 20мМ KH_2PO_4 , 105мМ KCl , 50мМ цитрата натрия и 5-10М люминола. Готовый буфер может храниться не более месяца.

Целью исследования является изучение воздействия антисептических препаратов на бактериальные клетки, а именно воздействия активных форм кислорода, возникающих за счет состава антисептических препаратов. Поэтому было отобрано 26 пробирок, где будет пробирка контроль (-), отрицательный контроль без бактерий и антисептического препарата, попутно контроль стерильности; 5 пробирок контроль (+), положительный контроль с культурой бактерий; 20 пробирок с 10% содержанием исследуемого антисептического препарата: хлоргексидин, АСЕПТА Актив ополаскиватель для полости рта, мирамистин, стоматофит. В стерильных условиях под ламинарным боксом в предварительно нагретые до комнатной температуры пробирки с жидким ГРМ-бульоном вносится по 1 мл необходимого антисептического препарата дозатором с одноразовыми стерильными наконечниками 200-1000 мкл (стоматофит необходимо предварительно развести в дистиллированной воде в соотношении 15мл препарата на 100 мл воды). После в пробирки положительного контроля и пробирки с антисептическими препаратами вносится колония микроорганизмов бактериологической петлей, обеззараживаемой пламенем спиртовки. Посеянные питательные среды с отрицательным контролем культивируются в термостате 24-48 часов при 37°C.

Спустя 48ч культивирования посеянных чистых культур наблюдается помутнение питательной среды в отдельных пробирках, питательная среда в пробирке контроль (-) не помутнела, можно считать, что контроль стерильности пройден. Просмотр мутности производится на фоне черной

бумаги. Осмотр на помутнение пробирки с питательной средой и 10% содержанием стоматофита не проводится, так как препарат изначально непрозрачный и мутный.

Для проведения теста на антибактериальную активность применяется метод посева сплошным газоном. Один из способов такого посева заключается в переливании с помощью дозатора с одноразовыми стерильными наконечниками объёма питательной среды от 500 до 1000 мкл из пробирки с контролем (+) в чашку со средой Мюллера-Хинтон, после чего сверху на среду наносится равномерный слой суспензии микроорганизмов, а излишки среды снимаются тем же дозатором. Для нанесения 1 мкл антисептического препарата на среду используется другой дозатор с одноразовыми наконечниками 0,5-10 мкл, и препарат наносится в виде небольшой капли. Далее чашка Петри ставится в термостат на 24 часа при 37°C.

Аппарат хемилюминомер ХЛ-003 подключен к компьютеру и с помощью специальной программы настраивается, отображает результат исследования графиком и значениями таких показателей, как светосумма, максимальная светимость, вспышка и т.д. в условных единицах. Исследование проводилось с включенной мешалкой (часть аппарата, производящая перемешивание исследуемого вещества, буфера и инициатора свечения), время исследования одного образца – 5 мин. В стеклянный цилиндрический стакан вносится 20 мл буфера шприцом и 1 мл исследуемого образца дозатором с одноразовыми стерильными наконечниками 200-1000 мкл. Во время начала работы хемилюминомера компьютер подает два звуковых сигнала. В момент первого сигнала производится сброс детекции АФК для калибровки старта графика. В момент второго сигнала производится резкое внесение в специальный канал 1 мл 50мМ сернокислого железа для инициации свечения и регистрации вспышки – максимальной точки свечения. После окончания цикла мешалка,

стакан и канал введения сернокислого железа промываются
дистиллированной водой, данные исследования сохраняются в базу данных.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

3.1 Культивирование микроорганизмов

Была приготовлена питательная среда для контроля стерильности ГРМ-бульон производства ФБУН ГНЦ ПМБ Оболенск, в которой произведено культивирование МО без антисептических препаратов (контроль (+), с 10% содержанием антисептических препаратов и контроль (-).

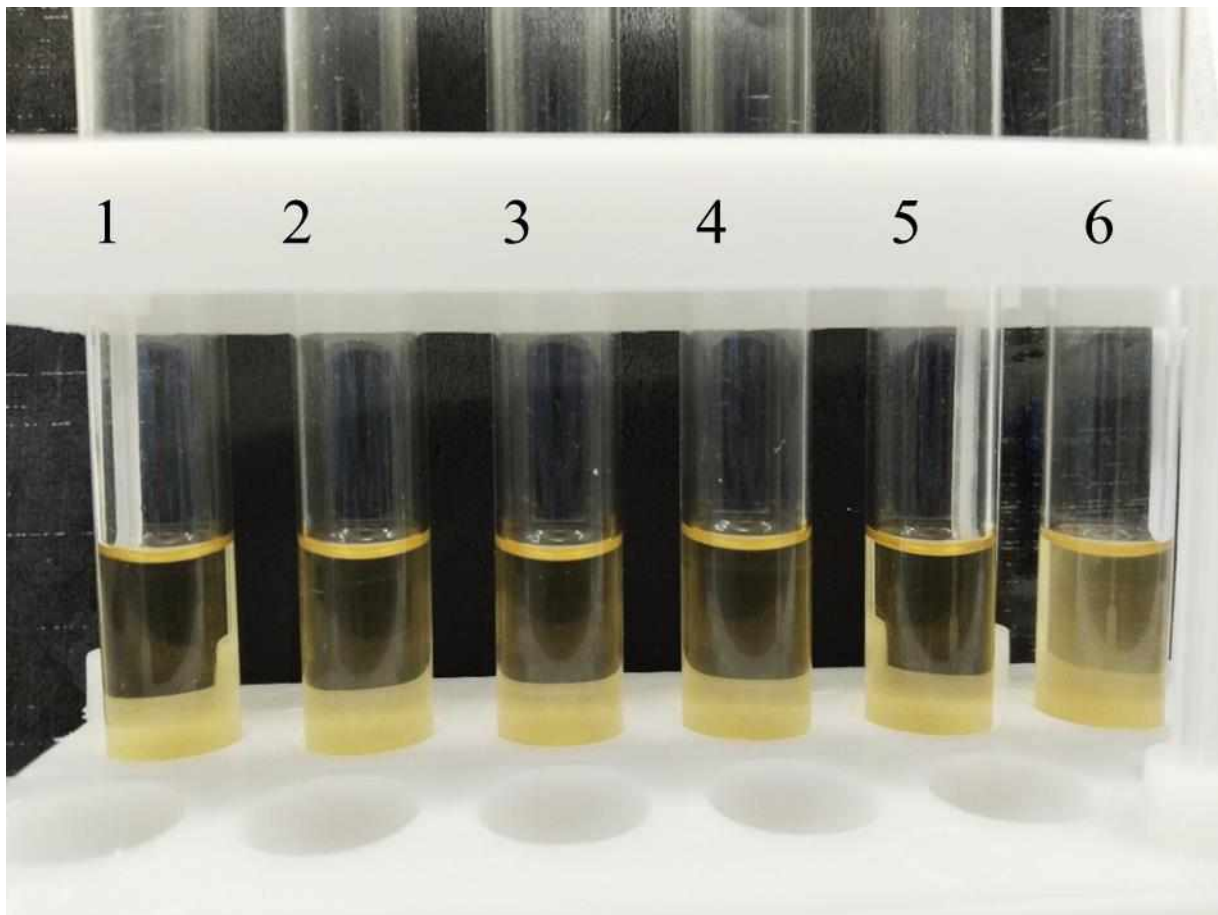


Рис.1. Пробирки с питательной средой ГРМ-бульон без содержания антисептического препарата (контроль) спустя 48 ч. культивирования исследуемых микроорганизмов: 1 – контроль (-), 2-5 – *S. viridans* разных пациентов, 6 – *S. aureus*.



Рис.2. Пробирки с питательной средой ГРМ-бульон с 10% содержанием антисептического препарата хлоргексидин спустя 48 ч. культивирования исследуемых микроорганизмов: 1 – контроль (-), 2-5 – *S. viridans* разных пациентов, 6 – *S. aureus*.

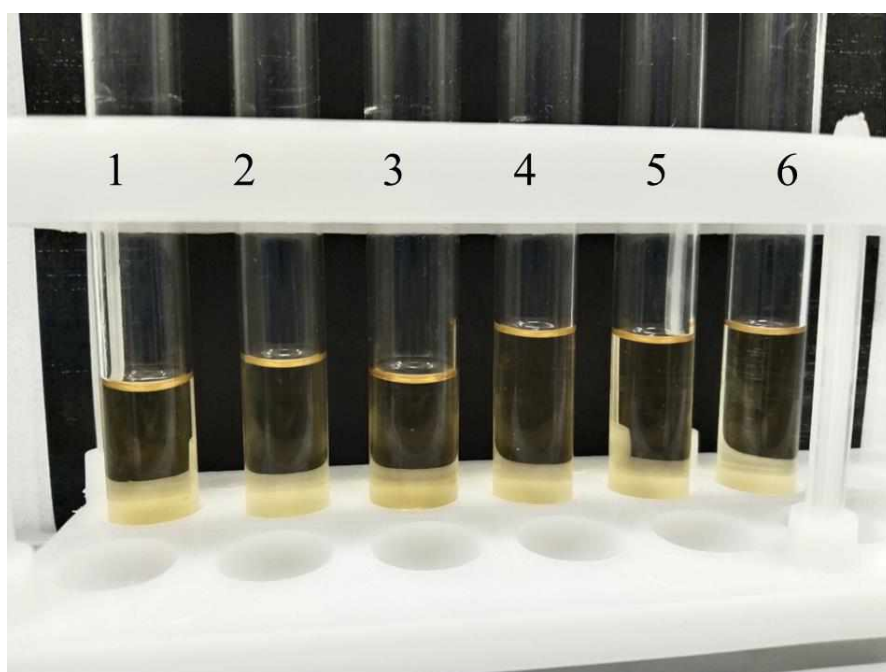


Рис.3. Пробирки с питательной средой ГРМ-бульон с 10% содержанием антисептического препарата АСЕПТА спустя 48 ч. культивирования исследуемых микроорганизмов: 1 – контроль (-), 2-5 – *S. viridans* разных пациентов, 6 – *S. aureus*.

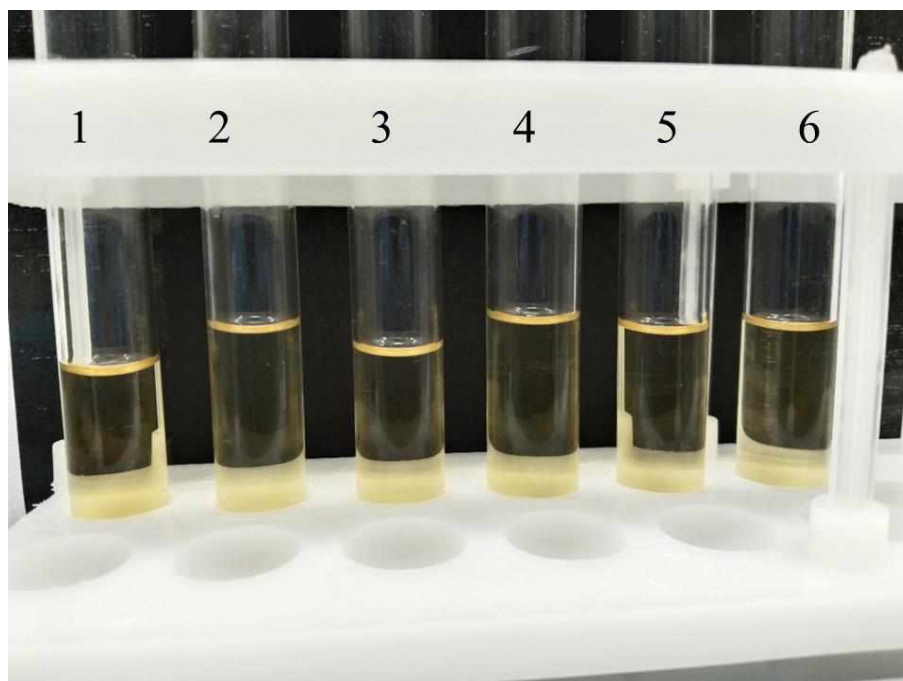


Рис.4. Пробирки с питательной средой ГРМ-бульон с 10% содержанием антисептического препарата мирамистин спустя 48 ч. культивирования исследуемых микроорганизмов: 1 – контроль (-), 2-5 – *S. viridans* разных пациентов, 6 – *S. aureus*.

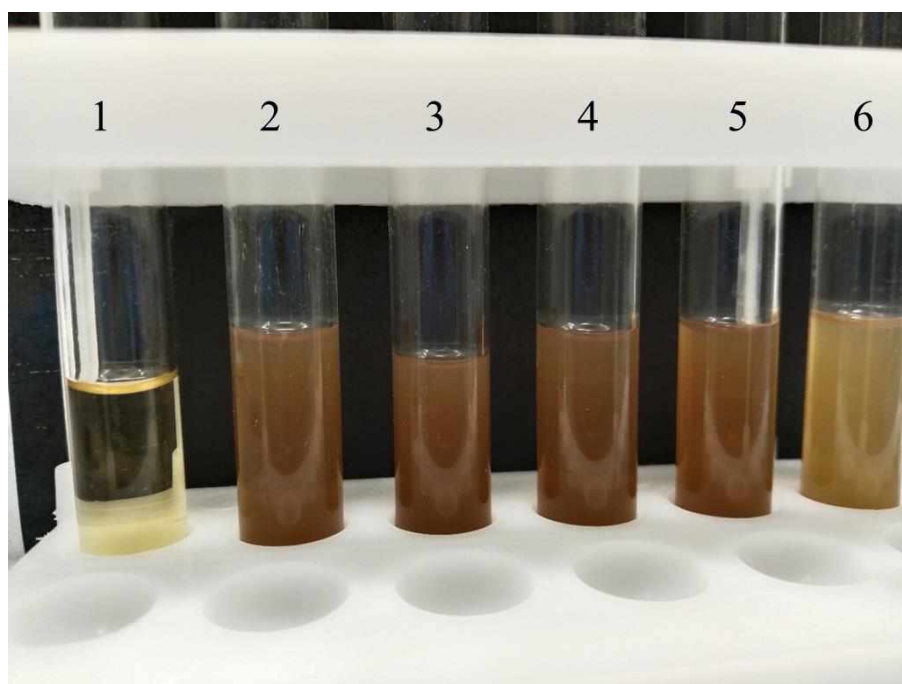


Рис.5. Пробирки с питательной средой ГРМ-бульон с 10% содержанием антисептического препарата стоматофит спустя 48 ч. культивирования исследуемых микроорганизмов: 1 – контроль (-), 2-5 – *S. viridans* разных пациентов, 6 – *S. aureus*.

3.2 Исследования хемилюминесценции антисептиков при добавлении в тест-систему активных форм кислорода

Было проведено исследование воздействия антисептиков на процессы свободнорадикального окисления в модельной системе АФК.

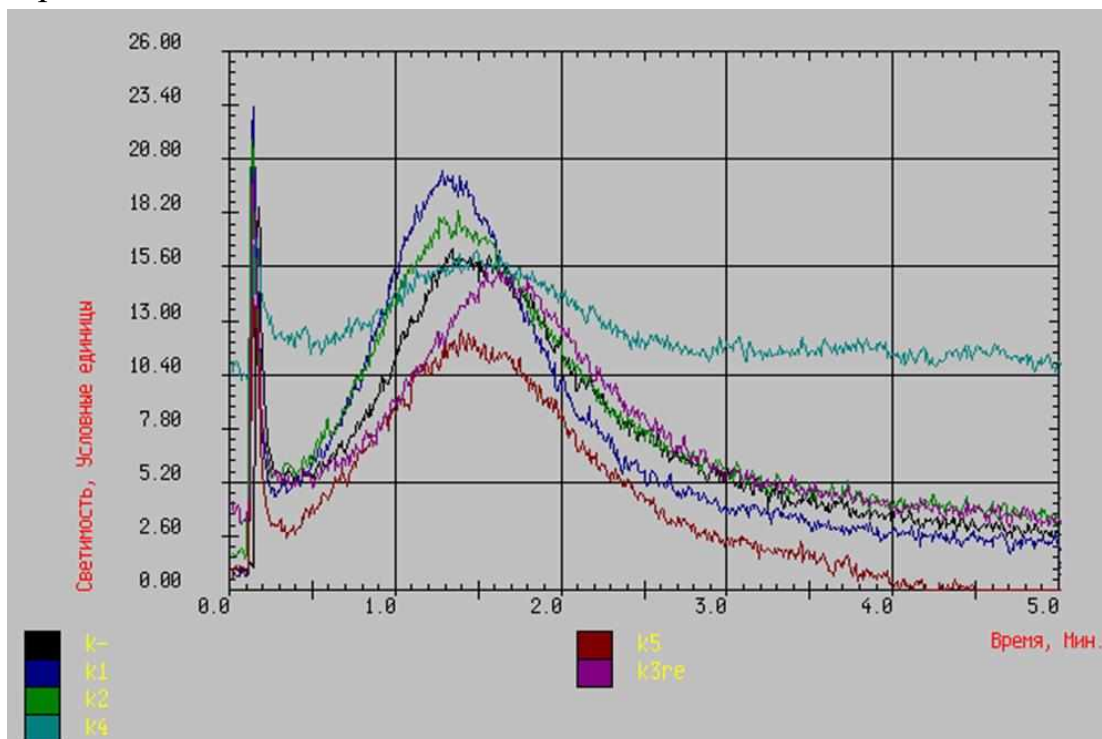


Рис.6. График записи хемилюминесценции при окислительном действии 1 мл питательной среды с чистыми культурами исследуемых микроорганизмов в 20 мл фосфатного буфера, составленный программой хемилюминомера ХЛ-003: k- – контроль (-), k1 – *S. viridans* пациента №1, k2 – *S. viridans* пациента №2, k3re – *S. viridans* пациента №3, k4 – *S. viridans* пациента №4, k5 – *S. aureus*.

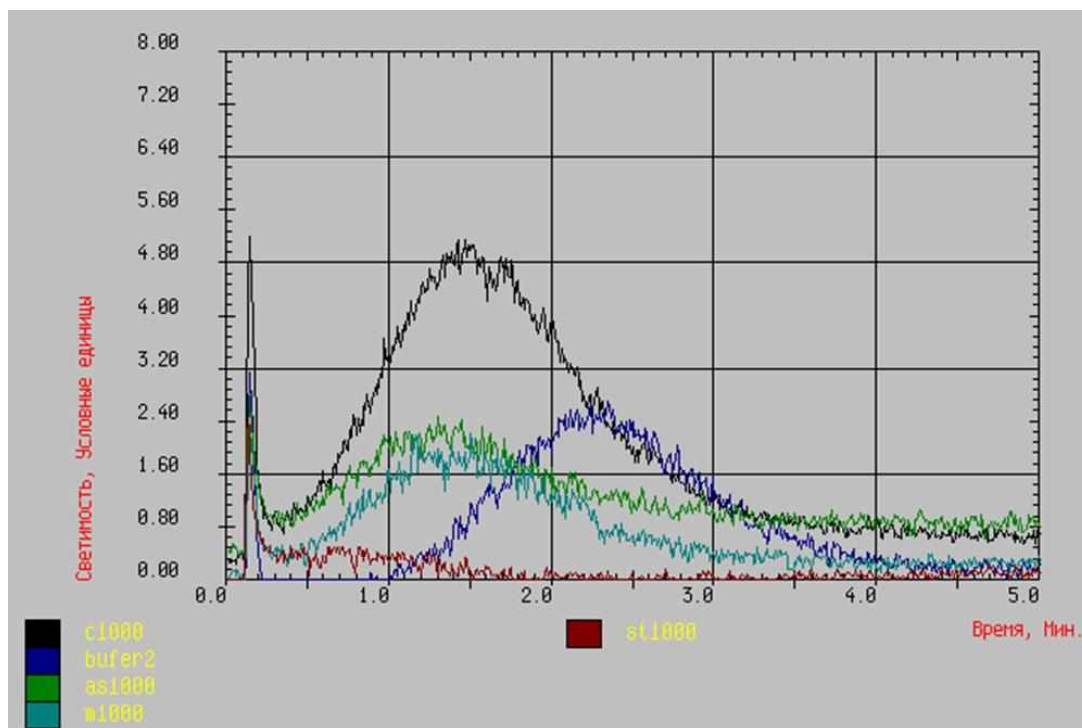
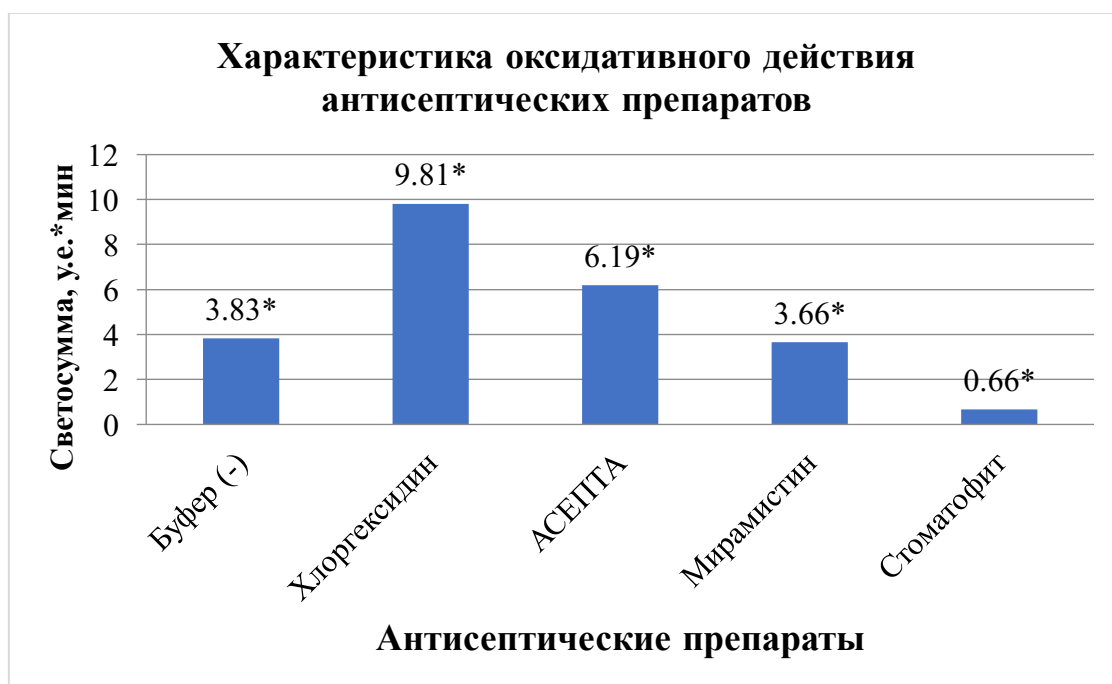


Рис.7. График записи хемилюминесценции при окислительном действии 1 мл антисептического препарата в 20 мл фосфатного буфера, составленный программой хемилюминомера ХЛ-003: bufer2 – буфер (-), c1000 – хлоргексидин, as1000 – АСЕПТА, m1000 – мирамистин, st1000 – стоматофит.



Гистограмма 1, демонстрирующая характер окислительного действия 1 мл антисептического препарата в 20 мл фосфатного буфера.

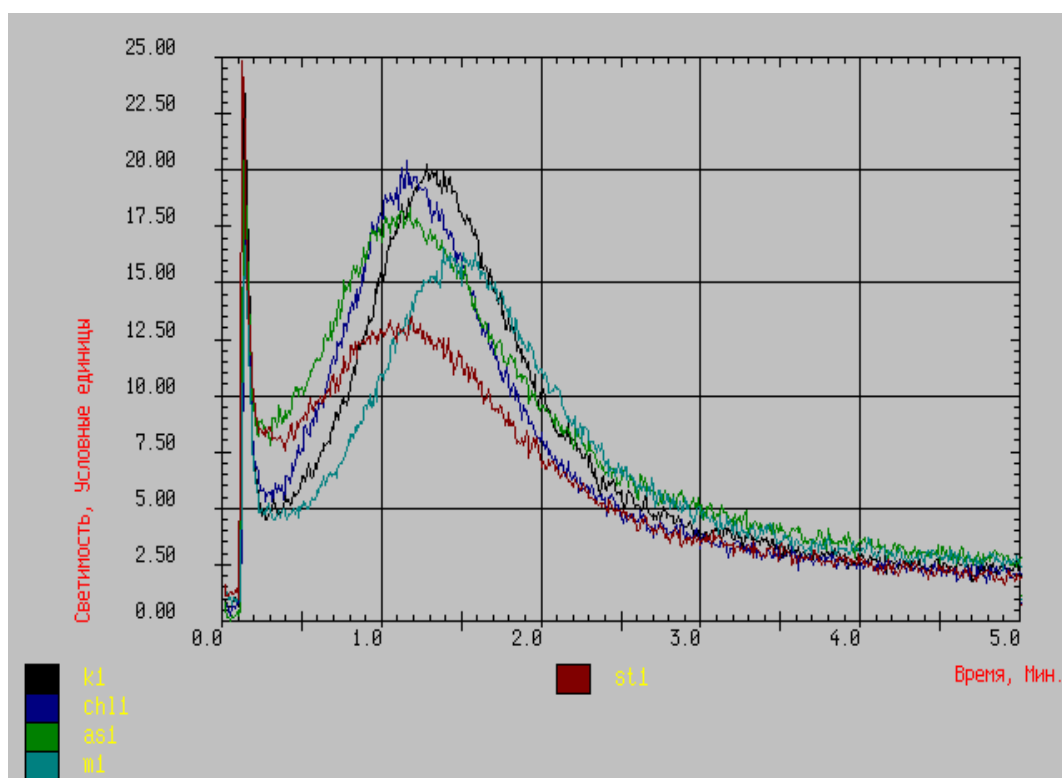
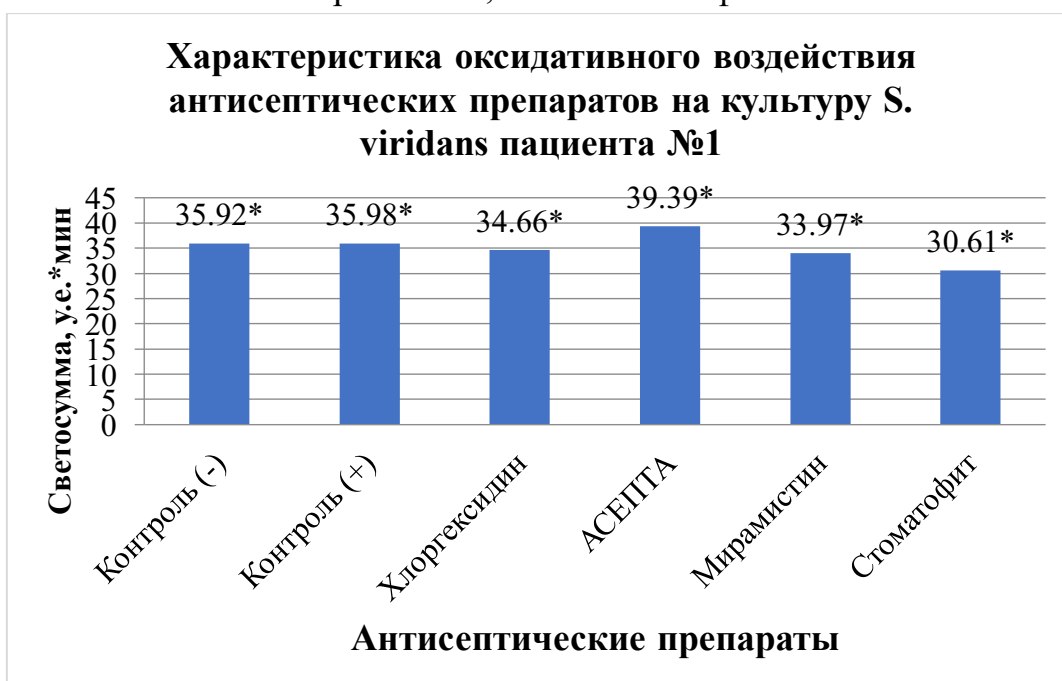


Рис.8. График записи хемилюминесценции при оксидативном действии 1 мл питательной среды с чистой культурой *S. viridans* пациента №1 (48 ч. культивирования) и 10%-м содержанием антисептического препарата в 20 мл фосфатного буфера : k1 – контроль (+), chl1 – хлоргексидин, as1 – АСЕПТА, m1 – мирамистин, st1 – стоматофит.



Гистограмма 2. Оксидативное действие 1 мл питательной среды с чистой культурой *S. viridans* пациента №1 (48 ч. культивирования) и 10%-м содержанием антисептического препарата в 20 мл фосфатного буфера.

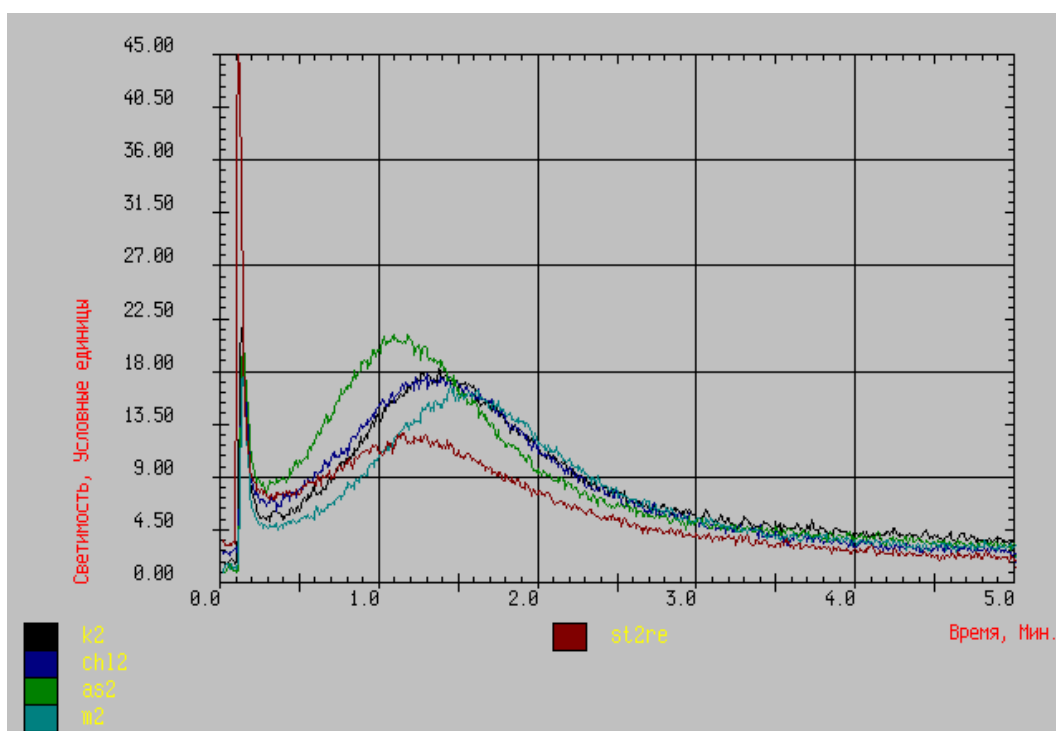
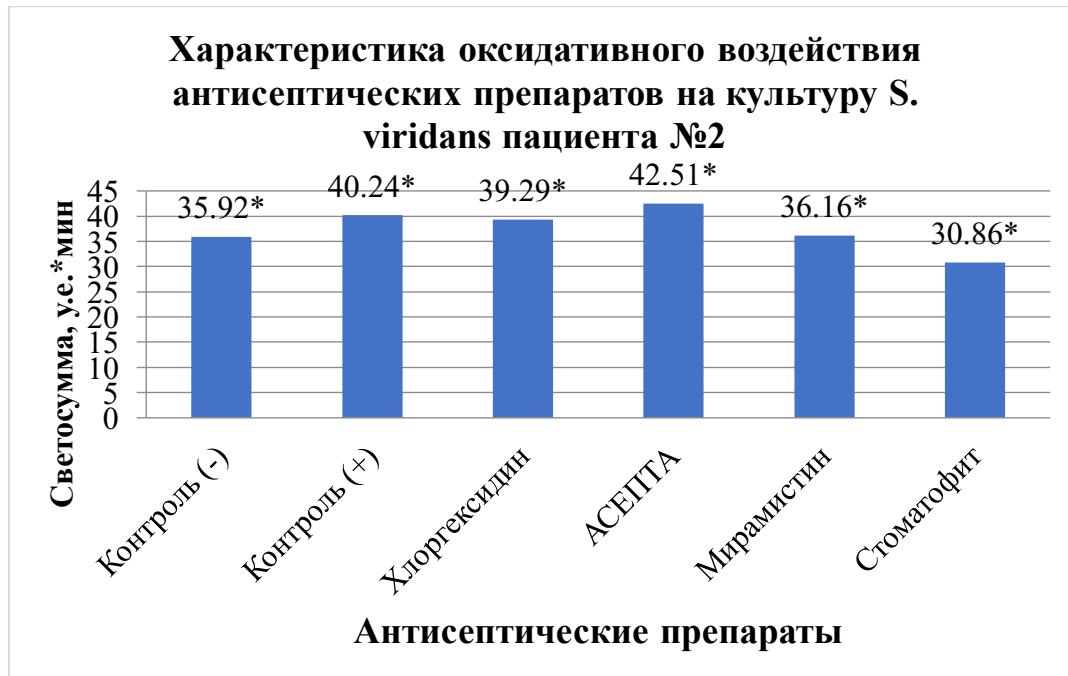


Рис.9. График записи хемилюминесценции при оксидативном действии 1 мл питательной среды с чистой культурой *S. viridans* пациента №2 (48 ч. культивирования) и 10%-м содержанием антисептического препарата в 20 мл фосфатного буфера : k2 – контроль (+), chl2 – хлоргексидин, as2 – АСЕПТА, m2 – мирамистин, st2re – стоматофит.



Гистограмма 3. Оксидативное действие 1 мл питательной среды с чистой культурой *S. viridans* пациента 2 (48 ч. культивирования) и 10%-м содержанием антисептического препарата в 20 мл фосфатного буфера.

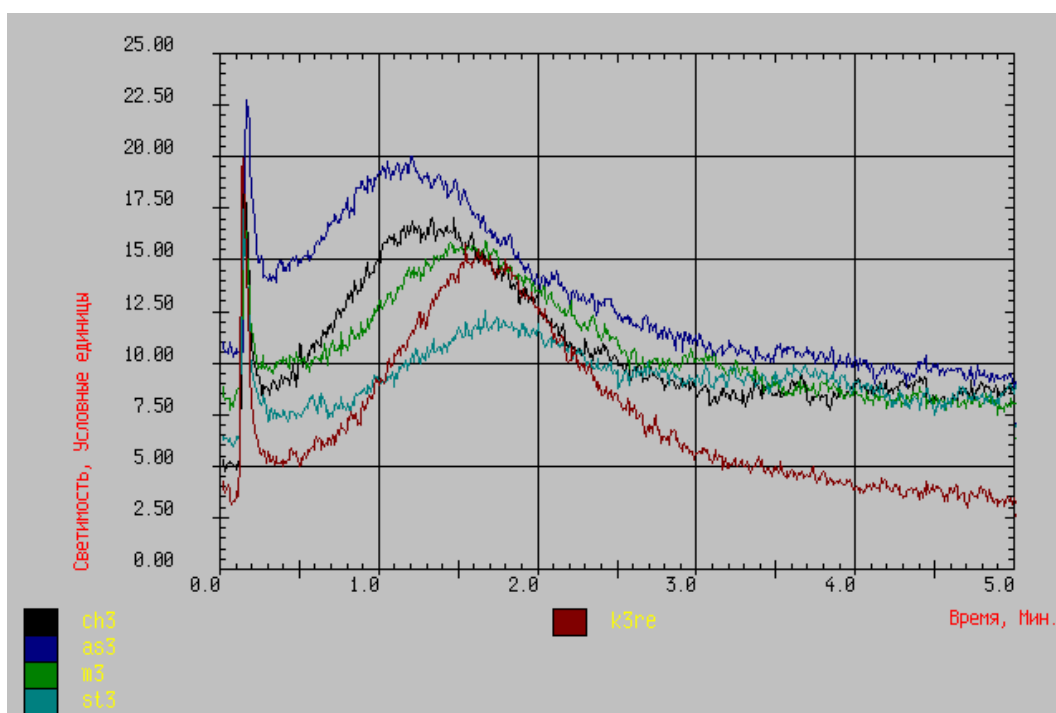
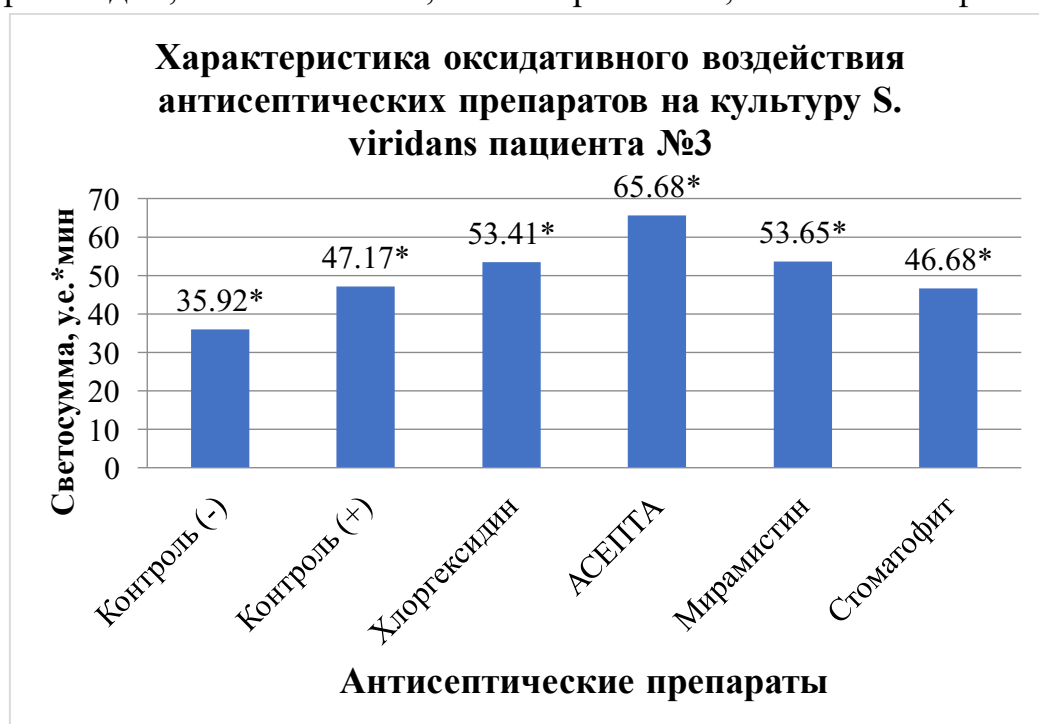


Рис.10. График записи хемилюминесценции при окислительном действии 1 мл питательной среды с чистой культурой *S. viridans* пациента №3 (48 ч. культивирования) и 10%-м содержанием антисептического препарата в 20 мл фосфатного буфера : k3re – контроль (+), chl3 – хлоргексидин, as3 – АСЕПТА, m3 – мирамистин, st3 – стоматофит.



Гистограмма 4. Окислительное действие 1 мл питательной среды с чистой культурой *S. viridans* пациента №3 (48 ч. культивирования) и 10%-м содержанием антисептического препарата в 20 мл фосфатного буфера.

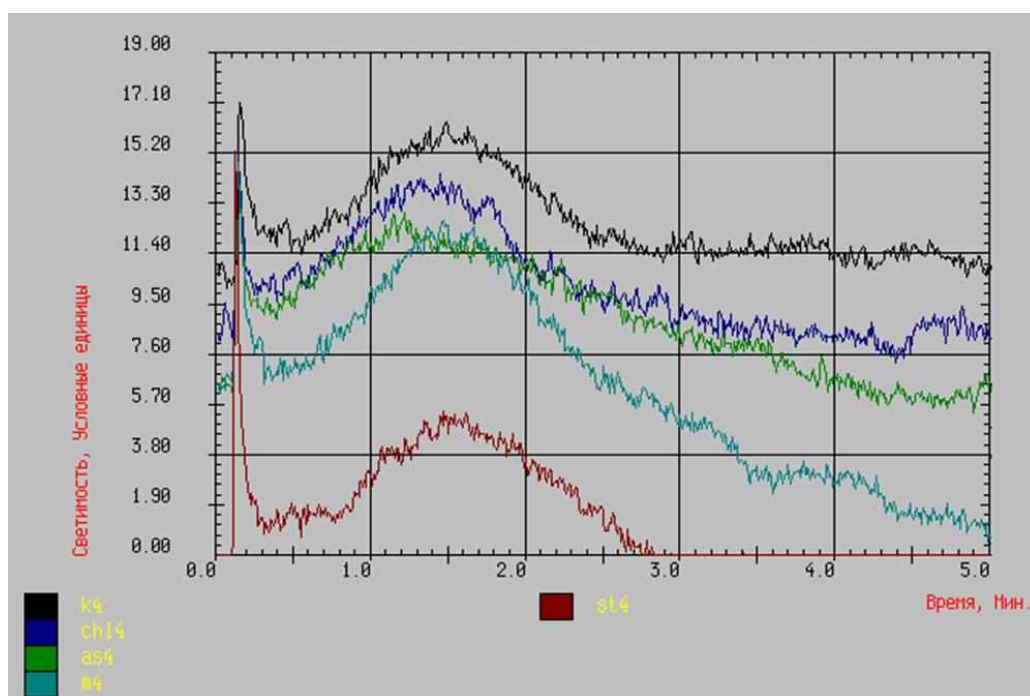
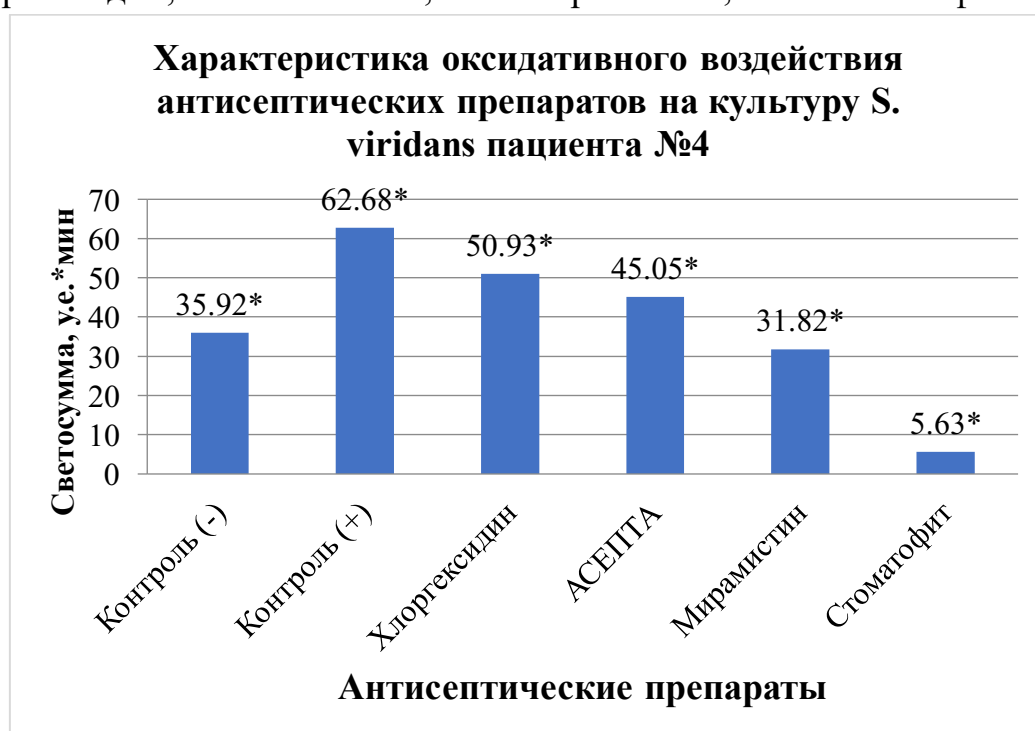


Рис.11. График записи хемилюминесценции при оксидативном действии 1 мл питательной среды с чистой культурой *S. viridans* пациента №4 (48 ч. культивирования) и 10%-м содержанием антисептического препарата в 20 мл фосфатного буфера : k4 – контроль (+), chl4 – хлоргексидин, as4 – АСЕПТА, m4 – мирамистин, st4 – стоматофит.



Гистограмма 5. Оксидативное действие 1 мл питательной среды с чистой культурой *S. viridans* пациента №4 (48 ч. культивирования) и 10%-м содержанием антисептического препарата в 20 мл фосфатного буфера.

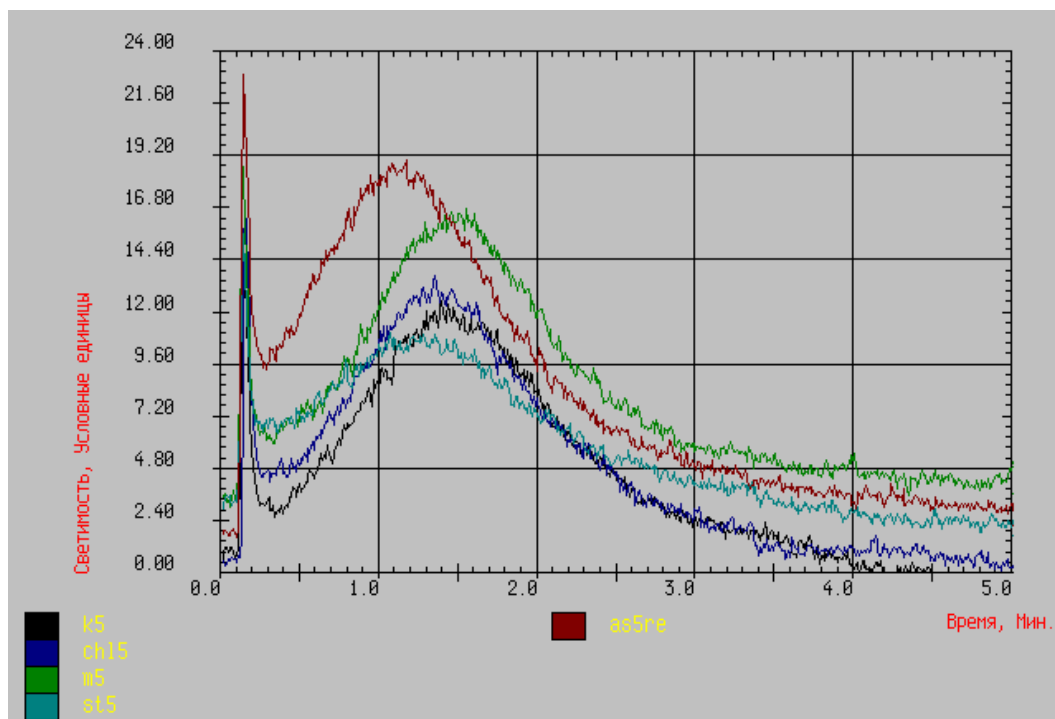
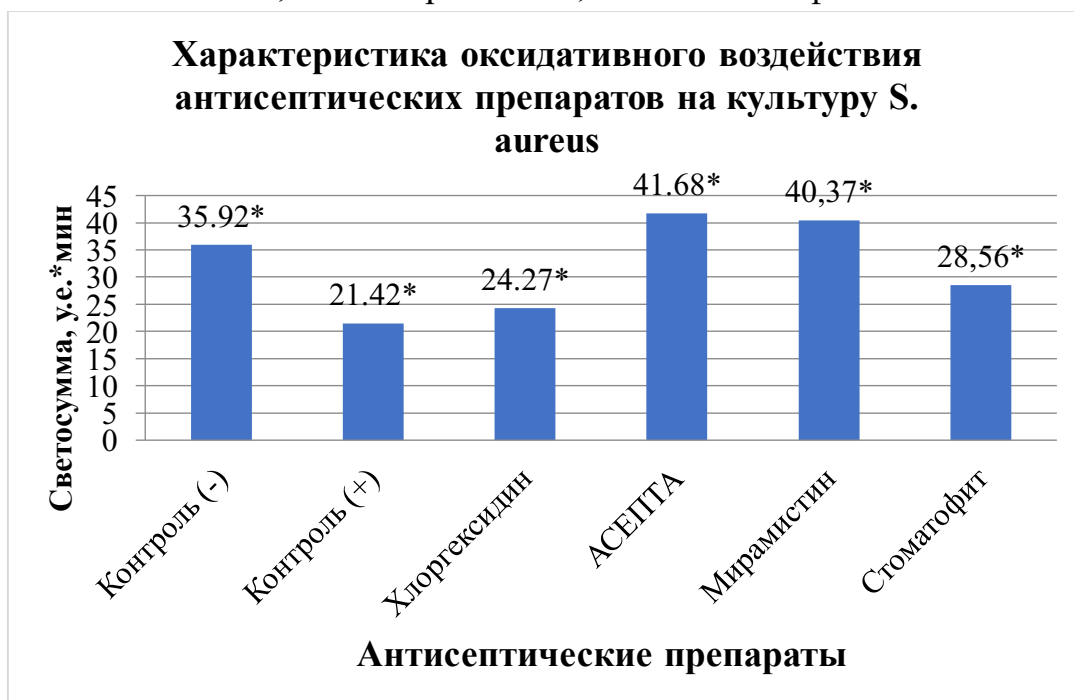


Рис.12. График записи хемилюминесценции при оксидативном действии 1 мл питательной среды с чистой культурой *S. aureus* (48 ч. культивирования) и 10%-м содержанием антисептического препарата в 20 мл фосфатного буфера : k5 – контроль (+), chl5 – хлоргексидин, as5re – АСЕПТА, m5 – мирамистин, st5 – стоматофит.



Гистограмма 6. Оксидативное действие 1 мл питательной среды с чистой культурой *S. aureus* (48 ч. культивирования) и 10%-м содержанием антисептического препарата в 20 мл фосфатного буфера.

Примечание: приведены средние значения 10 измерений, $t \leq 0,05$ отмечены *.

Для изучения процессов образования АФК в модельной системе были добавлены антисептики. Изменение уровня ХЛ, сопровождающего процессы окисления, позволило оценить интенсивность образования свободных радикалов. Таким образом, изменение светосуммы свечения, являющейся показателем ХЛ, позволило судить о прооксидантной и антиоксидантной активности всех исследуемых антисептических препаратов. (см. табл.1-5).

Таблица 1

**ПАРАМЕТРЫ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
АНТИСЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПРАТОВ С КУЛЬТУРОЙ *S. VIRIDANS* ПАЦИЕНТА №1 ПРИ
ДОБАВЛЕНИИ В ТЕСТ СИСТЕМУ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА (МЕТОД
ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ)**

№	Препарат	Светосумма свечения, (квант/с)
1	Контроль (+)	$1,83 \cdot 10^7$
2	Хлоргексидин	$1,77 \cdot 10^7$
3	АСЕПТА	$2,01 \cdot 10^7$
4	Мирамистин	$1,73 \cdot 10^7$
5	Стоматофит	$1,56 \cdot 10^7$

Таблица 2

**ПАРАМЕТРЫ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
АНТИСЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПРАТОВ С КУЛЬТУРОЙ *S. VIRIDANS* ПАЦИЕНТА №2 ПРИ
ДОБАВЛЕНИИ В ТЕСТ СИСТЕМУ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА (МЕТОД
ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ)**

№	Препарат	Светосумма свечения, (квант/с)
1	Контроль (+)	$2,05 \cdot 10^7$
2	Хлоргексидин	$2,00 \cdot 10^7$
3	АСЕПТА	$2,17 \cdot 10^7$
4	Мирамистин	$1,84 \cdot 10^7$
5	Стоматофит	$1,57 \cdot 10^7$

Таблица 3

**ПАРАМЕТРЫ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
АНТИСЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПРАТОВ С КУЛЬТУРОЙ *S. VIRIDANS* ПАЦИЕНТА №3 ПРИ
ДОБАВЛЕНИИ В ТЕСТ СИСТЕМУ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА (МЕТОД
ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ)**

№	Препарат	Светосумма свечения, (квант/с)
1	Контроль (+)	$2,41 \cdot 10^7$

2	Хлоргексидин	$2,72 \cdot 10^7$
3	АСЕПТА	$3,35 \cdot 10^7$
4	Мирамистин	$2,74 \cdot 10^7$
5	Стоматофит	$2,38 \cdot 10^7$

Таблица 4

**ПАРАМЕТРЫ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
АНТИСЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПРАТОВ С КУЛЬТУРОЙ *S. VIRIDANS* ПАЦИЕНТА №4 ПРИ
ДОБАВЛЕНИИ В ТЕСТ СИСТЕМУ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА (МЕТОД
ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ)**

№	Препарат	Светосумма свечения, (квант/с)
1	Контроль (+)	$3,20 \cdot 10^7$
2	Хлоргексидин	$2,60 \cdot 10^7$
3	АСЕПТА	$2,30 \cdot 10^7$
4	Мирамистин	$1,62 \cdot 10^7$
5	Стоматофит	$0,29 \cdot 10^7$

Таблица 5

**ПАРАМЕТРЫ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
АНТИСЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПРАТОВ С КУЛЬТУРОЙ *S. AUREUS* ПРИ ДОБАВЛЕНИИ В
ТЕСТ СИСТЕМУ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА (МЕТОД
ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ)**

№	Препарат	Светосумма свечения, (квант/с)
1	Контроль (+)	$1,09 \cdot 10^7$
2	Хлоргексидин	$1,24 \cdot 10^7$
3	АСЕПТА	$2,13 \cdot 10^7$
4	Мирамистин	$2,06 \cdot 10^7$
5	Стоматофит	$1,46 \cdot 10^7$

3.3 Тест на антибактериальное действие антисептических препаратов



Рис.13. Тест на антибактериальное действие антисептических препаратов по отношению к *S. viridans* пациента №1 на чашке Петри с питательной средой Мюллера-Хинтон агар (зоны ингибирования роста отмечены в графическом редакторе).



Рис.14. Тест на антибактериальное действие антисептических препаратов по отношению к *S. viridans* пациента №2 на чашке Петри с питательной средой Мюллера-Хинтон агар (зоны ингибирования роста отмечены в графическом редакторе).



Рис.15. Тест на антибактериальное действие антисептических препаратов по отношению к *S. viridans* пациента №3 на чашке Петри с питательной средой Мюллера-Хинтон агар (зоны ингибирования роста отмечены в графическом редакторе).

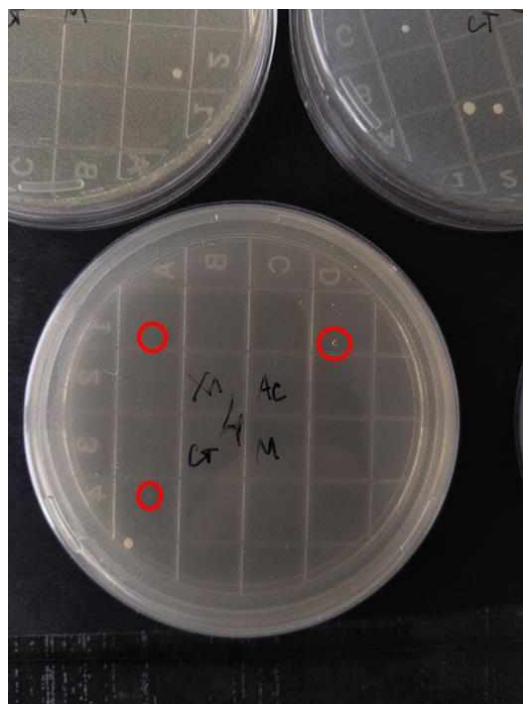


Рис.16. Тест на антибактериальное действие антисептических препаратов по отношению к *S. viridans* пациента №4 на чашке Петри с питательной средой Мюллера-Хинтон агар (зоны ингибирования роста отмечены в графическом редакторе).



Рис.17. Тест на антибактериальное действие антисептических препаратов по отношению к *S. aureus* на чашке Петри с питательной средой Мюллера-Хинтон агар.

ВЫВОДЫ

1. Антисептическим препаратом с наиболее выраженной прооксидантной активностью при взаимодействии с условно-патогенной микрофлорой является АСЕПТА. При оценке оксидативных процессов препаратов без присутствия микроорганизмов АСЕПТА уступает по показателям хлоргексидину.
2. Антисептическим препаратом с наиболее выраженной антиоксидантной активностью при оценке оксидативных процессов в присутствии микроорганизмов и без является стоматофит.
3. Антисептическим препаратом с наиболее выраженной противомикробной активностью является АСЕПТА. В четырёх тестах на антибактериальное действие зона ингибирования роста препаратом АСЕПТА характеризуется наибольшим диаметром, в трёх из которых разница в диаметрах с другими препаратами значительна.
4. В отношении к каталазоположительным *S. aureus*, которые также продуцируют каротиноиды, обеспечивающие защиту микроорганизма от АФК, уместнее использовать препарат с антиоксидантным действием. Однако, в силу того, что тест на антибактериальное действие показал отрицательный результат в отношении антиоксидантного стоматофита на культуру *S. aureus*, среди исследуемых антисептических препаратов возможна рекомендация прооксидантных препаратов. При необширных повреждениях тканей, не сопровождающихся естественными окислительными процессами, возможна рекомендация препарата АСЕПТА, в иных случаях уместна рекомендация более щадящих, но менее прооксидантных препаратов.

Список литературы

1. Асташкина, А.П. Приготовление питательных сред и культивирование микроорганизмов / А.П. Асташкина // Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2015. – 19 с.
2. 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.
3. 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.
4. Буланников А.С. Заболевания пародонта, клиника, диагностика и лечение // Мед. помощь 2005. No 4. С. 21–24.
5. Бухарин, О.В. Механизмы выживания бактерий / О.В. Бухарин, А.Л. Гинцбург, Ю.М. Романова, Г. И. Эль-Регистан // Москва, 2005.
6. Владимиров, Г. К. Хемилюминесцентная методика определения общей антиоксидантной емкости в лекарственном растительном сырье / Г. К. Владимиров, Е. В. Сергунова, Д. Ю. Измайлов, Ю. А Владимиров // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2016. № 2. С. 65-72.
7. Владимиров, Г. К. Хемилюминесцентная методика определения общей антиоксидантной емкости в лекарственном растительном сырье / Г. К. Владимиров, Е. В. Сергунова, Д. Ю. Измайлов, Ю. А Владимиров // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2016. № 2. С. 65-72.
8. Вырмаскин С.И. Оптимизация комплексного лечения больных хроническим генерализованным пародонтитом. Дисс. канд. мед. наук. Самара, 2005. 17 с.

9. Грудянов А.И., Григорьян А.С., Фролова О.А. Диагностика в пародонтологии. М., 2004. 104 с.
10. Грудянов А.И., Овчинникова В.В. Профилактика воспалительных заболеваний пародонта. М., 2007. 80 с.
11. Гусева, Т.М. Сравнительная активность антисептиков разных химических групп / Т.М. Гусева, Дьякова В.В., Большаков Я.А., 2020.
12. Диева М.Б., Туркина А.Ю., Бухтуев М.М. Применение средств "АСЕПТА" в комплексном лечении гингивита/ М.Б. Диева, А.Ю. Туркина, М.М. Бухтуев – Фарматека. 2013. № S5. С. 24-25.
13. Еловикова Т.М., Колотова Н.Н., Соколова Л.А. Влияние ополаскивателя "АСЕПТА" на состояние ротовой жидкости у больных ревматоидным артритом/ Т.М. Еловикова, Н.Н. Колотова, Л.А. Соколова – Уральский медицинский журнал. 2008. № 10 (50). С. 65-69.
14. Жукова Э.Ю. Эффективность профессионального контроля гигиены полости рта. Дисс. канд. мед. наук. СПб., 2002. 20 с.
15. 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. Ольшанская, А.А. Евграфов // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017. № 2 (19). С. 214-221.
16. Зайцева В.В. Принципы хемилюминесцентного анализа / В.В. Зайцева, В.С. Михайленко, М.А. Кича // Вестник МАНЭБ Том 26, №3, 2021. С. 68 – 74.
17. Зверьков, А.В. Хлоргексидин: прошлое, настоящее и будущее одного из основных антисептиков / Зверьков А.В., Зузова А.П. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия: Научно-практический журнал. Смоленск: Межрегиональная ассоциация общественных объединений «Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии», 2013.

- 18.Зверьков, А.В. Хлоргексидин: прошлое, настоящее и будущее одного из основных антисептиков / Зверьков А.В., Зузова А.П. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия: Научно-практический журнал. Смоленск: Межрегиональная ассоциация общественных объединений «Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии», 2013.
- 19.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.
- 20.Ившина, И. Б. Большой практикум "Микробиология" : учеб, пособие / И. Б. Ившина. - СПб. : Проспект науки, 2014.- 108 с.
- 21.Камиль, О. М. Обзор влияние условий процесса на хемилюминесценции (хл) в ходе химической реакции люминола - перекисью водорода в присутствии катализатора / О. М. Камиль // Аллея науки. 2017. № 7. С. 207-220.
- 22.Кичерова О.А. Вред и польза окислительного стресса / О.А. Кичерова, Л.И. Рейхерт, К.П. Кичерова // Медицинская наука и образование Урала. 2019. Т. 20. № 4 (100). С. 193-196.
- 23.Колтовой, Н. А. Книга 4. Часть 1. Хемилюминесценция / Колтовой Н. А. // Москва. 2017. С. 145.
- 24.Кондратенко Е.И. Свободные радикалы, антиоксиданты и старение / Е.И. Кондратенко, Е.В. Курьянова, А.В. Трясучев // – Астрахань: Астраханский государственный университет, Издательский дом «Астраханский университет», 2021. – С. 129.
- 25.Коротяев, А. И. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология [Текст] : учебник / А. И. Коротяев, С. А. Бабичев. - 5-е изд., испр. и доп. - СПб. . 'СпецЛит, 2012. - 760 с.
- 26.Ксенофонтов, Б.С. Основы микробиологии и экологической биотехнологии / Б. С. Ксенофонтов. - Форум : Инфра-М, 2019.

27. Кулешова С.И. Стабильность готовых и приготовленных в лаборатории питательных сред / С.И. Кулешова, С.А. Процак, С.А. Лисунова, Г.Ю. Романюк // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2021. 11(2). - С. 130 - 134.
28. Кулыгин, Д.А. Разновидности люминесценции / Д.А. Кулыгин // Инновационная наука. 2016. № 12-4. С. 36-38.
29. Луцкая И.К., Мартов В.В. Лекарственные средства в стоматологии/ И.К. Луцкая, В.Ю. Мартов – М.: Мед. лит., 2009, 384с.: ил.
30. Матвеева Н.С. Активированная хемилюминесценция как метод изучения свободнорадикальных реакций в клетках и тканях / Н.С. Матвеева // диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Российский государственный медицинский университет. Москва, 2012.
31. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология [Текст] : учебник / под ред. А. А. Воробьева. - 2-е изд., испр. и доп. - М. : МИД, 2012. - 702 с.: ил., табл.
32. Нестеров В.Н. Перекисное окисление липидов в фотосинтезирующих органах разных типов галофитов / В.Н. Нестеров, О.А. Розенцвет // Экобиотех. 2020. Т. 3. № 2. С. 118-123.
33. Никитина О.А. Система антиоксидантной защиты: регуляция метаболических процессов, генетические детерминанты, методы определения / О.А. Никитина, М.А. Даренская, Н.В. Семёнова, Л.И. Колесникова // Сибирский научный медицинский журнал. 2022. Т. 42. № 3. С. 1-17.
34. 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.
35. 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.
36. Пискарев, И. М. Инициирование и исследование свободно-радикальных процессов в биологических экспериментах: монография/ И. М. Пискарев, И. П. Иванова, А. Г. Самоделкин, М. Н. Иващенко. — Н. Новгород: ФГБОУ ВО Нижегородская ГСХА, 2016. С. 88-89.
37. Прокопчук Т.М. Антимутагенез и антиоксиданты / Т.М. Прокопчук // НАУКА И СОВРЕМЕННОЕ ОБЩЕСТВО: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ, ДОСТИЖЕНИЯ И ИННОВАЦИИ. Сборник статей VII Международной научно-практической конференции. Пенза, 2021. С. 9-11.
38. Ромодин Л.А. Изохинолизиновые производные кумарина в качестве активаторов хемилюминесценции в реакциях липидной пероксидации / Л.А. Ромодин, Ю.А. Владимиров, С.В. Шангин, Г.К. Владимиров, Н.П. Лысенко, Е.И. Демихов // Биофизика. 2020. Т. 65. № 4. С. 680-690.
39. Соловьев В.В. Содержание флавоноидов в прополисе в зависимости от различных факторов / В.В. Соловьев // Современные подходы к развитию агропромышленного, химического и лесного комплексов. Проблемы, тенденции, перспективы. Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции. Великий Новгород, 2021. С. 272-277.
40. 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.
41. Феоктистова Н.А. Основы микробиологии. Экологическая микробиология / Н.А. Феоктистова. - УлГАУ имени П. А. Столыпина, 2020.
42. Ходос, М.Я. Мониторинг окислительного стресса в биологических объектах / М.Я. Ходос, Я.Е. Казаков, М.Б. Видревич, Х.З. Брайнина, 2017.
43. Цаплев Ю.Б. Совместная хемилюминесценция лофина и люминола в присутствии пероксида водорода и гемина / Ю.Б. Цаплев, Р.Ф. Васильев,

- В.Д. Кънчева, А.В. Трофимов // Химическая физика. 2020. Т. 39. № 6. С. 7-12.
44. Шаповалов, Ю.А. Радикалы в структурах клетки / Ю.А. Шаповалов, П.П. Гладышев, С.Т. Тулеуханов, Е.В. Швецова, Ж.Т. Абдрасулова // Биофизика. 2020. Т. 65. № 4. С. 691-704.
45. 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.
46. Шишкина Л.Н. Система регуляции перекисного окисления липидов как основа экологического тестирования / Л.Н. Шишкина, М.В. Козлов, Л.И. Мазалецкая, А.Ю. Повх, В.О. Швыдкий, Н.И. Шелудченко // Химическая физика. 2020. Т. 39. № 6. С. 52-58.
47. 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.
48. Шугалей И.В. Тиамин как препарат выбора для снижения оксидативного стресса / И.В. Шугалей, М.А. Илюшин, А.М. Судариков // XXIV Вишняковские чтения "Вузовская наука: условия эффективности социально-экономического и культурного развития региона". Материалы международной научной конференции. Отв. редактор Е.Г. Седлецкая. Санкт-Петербург - Бокситогорск, 2021. С. 242-245.
49. Янушевич О.О. Стоматологическая заболеваемость населения России. Состояние пародонта и слизистой оболочки полости рта. М., 2008. 228 с.
50. Янькова Т.В. Хемилюминесцентная реакция окисления N-октиллюминола гипохлорит-ионом в мицеллярной среде / Т.В. Янькова, П.В. Мельников, Н.К. Зайцев // Вестник Московского университета. Серия 2: Химия. 2020. Т. 61. № 5. С. 376-382.

ПРИЛОЖЕНИЕ



Отчет о проверке на заимствования №1



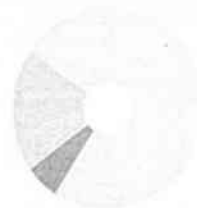
Автор: Первушин Андрей Викторович
Проверяющий: Кобзева Наталья Рудольфовна
Организация: Башкирский государственный медицинский университет
Отчет предоставлен сервисом «Антиплагиат» - <http://bashgmu.antiplagiat.ru>

ИНФОРМАЦИЯ О ДОКУМЕНТЕ

№ документа: 11668
Начало загрузки: 23.06.2023 16:12:03
Длительность загрузки: 00:00:13
Имя исходного файла: c56c94cf-b62b-4035-b049-2f022c08eff.docx
Название документа: СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОКСИДАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ
Размер текста: 53 кБ
Тип документа: Выпускная квалификационная работа
Символов в тексте: 53977
Слов в тексте: 6261
Число предложений: 854

ИНФОРМАЦИЯ ОБ ОТЧЕТЕ

Начало проверки: 23.06.2023 16:12:17
Длительность проверки: 00:00:35
Корректировка от 23.06.2023 16:14:41
Комментарии: [Автосохраненная версия]
Поиск с учетом редактирования: да
Проверенные разделы: основная часть с. 1-2,4-37,44, содержание с. 3, библиография с. 38-44, приложение с. 44
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, СМН России и СНГ, Шаблонные фразы, Кольцо вузов, Издательство Wiley, Переводные заимствования



СОВПАДЕНИЯ
5,54%

САМОЦИТИРОВАНИЯ
0%

ЦИТИРОВАНИЯ
19,86%

ОРИГИНАЛЬНОСТЬ
74,6%

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 текста, отнесенных к оригинальному тексту, в общем объеме текста.

«Совпадения», «Цитирование», «Самоцитирование», «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]	19,09%	19,09%	не указано	29 Сен 2022	Библиография	1	1	
[02]	3,05%	3,05%	МИКРОБИОМ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ Ч... http://elibrary.ru	30 Апр 2016	Перефразирования по eLIBRARY.RU	3	3	
[03]	2,4%	0%	МИКРОБИОМ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ Ч... http://elibrary.ru	30 Апр 2016	eLIBRARY.RU	0	4	
[04]	1,64%	0%	МИКРОБИОМ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ Ч... https://science-education.ru	18 Апр 2022	Интернет Плюс*	0	18	
[05]	1,79%	0,33%	МОЛОДЕЖНАЯ НАУКА https://naukaip.ru	01 Ноя 2022	Интернет Плюс*	4	14	
[06]	1,7%	0,18%	не указано	29 Сен 2022	Шаблонные фразы	3	19	
[07]	1,46%	1,46%	не указано https://istina.msu.ru	08 Янв 2017	Перефразирования по Интернету	1	1	
[08]	1,45%	0%	ФАРМАТЕКА» Применение средств "А... http://pharmateca.ru	23 Июн 2023	Интернет Плюс*	0	8	
[09]	1,34%	0%	https://www.rzgmu.ru/images/uploadi... http://rfgmu.ru	17 Апр 2023	Интернет Плюс*	0	5	
[10]	1,3%	0%	Проккопенко, Мария Викторовна При. http://dlib.rsl.ru	27 Июн 2022	Сводная коллекция РГБ	0	4	
[11]	1,25%	0%	Суина, Ирина Олеговна Фармакогно... http://dlib.rsl.ru	16 Июн 2021	Сводная коллекция РГБ	0	2	

[12]	1,19%	0%	О микробиоте локуса ротовой полости... https://elibrary.ru	31 Дек 2021	eLIBRARY.RU	0	2	
[13]	1,13%	0%	ДЕЙСТВИЕ АНТИСЕПТИКОВ РАЗЛИЧН... https://cyberleninka.ru	17 Июн 2022	Интернет Плюс*	0	4	
[14]	1,1%	0%	Зверьков, Александр Владимирович... http://dlib.rsl.ru	17 Июн 2014	Сводная коллекция РГБ	0	3	
[15]	1,1%	0%	Медицинский антисептический раст... https://ru.wikipedia.org	20 Июн 2022	Интернет Плюс*	0	4	
[16]	1,1%	0%	https://naukaip.ru/wp-content/uploads... https://naukaip.ru	04 Окт 2022	Интернет Плюс*	0	4	
[17]	1,07%	0%	СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИ... http://kubansad.ru	28 Окт 2018	Интернет Плюс*	0	3	
[18]	1,03%	0%	Открыть http://science.usue.ru	23 Июл 2020	Интернет Плюс*	0	5	
[19]	0,97%	0%	Диссертация на тему «Совершенство...» https://dissercat.com	19 Июн 2020	Интернет Плюс*	0	2	
[20]	0,95%	0%	http://bashgmu.ru/sveden/files/OOP_O... http://bashgmu.ru	14 Сен 2018	Интернет Плюс*	0	5	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[21]	0,91%	0%	Том 11, № 2 (2021) https://vedomostinicesmp.ru	23 Июн 2023	Интернет Плюс*	0	9	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[22]	0,89%	0%	https://elib.vsmu.by/bitstream/123/247... https://elib.vsmu.by	07 Май 2023	Интернет Плюс*	0	8	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[23]	0,79%	0%	Мирамистин (фл. 0,01% 50мл л-масадка... http://atrialclub.ru	22 Дек 2022	Интернет Плюс*	0	7	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[24]	0,78%	0%	МИКРОБИОМ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ Ч... https://science-education.ru	04 Мар 2022	Интернет Плюс*	0	4	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[25]	0,78%	0%	МИКРОБИОМ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ Ч... https://science-education.ru	18 Апр 2022	Интернет Плюс*	0	4	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[26]	0,74%	0%	Ромодин, Леонид Александрович Кор... http://dlib.rsl.ru	27 Июн 2022	Сводная коллекция РГБ	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[27]	0,74%	0%	Стабильность готовых и приготоле... https://vedomostinicesmp.ru	23 Июн 2023	Интернет Плюс*	0	7	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[28]	0,72%	0%	https://bashgmu.ru/upload/dissovet%... https://bashgmu.ru	10 Янв 2022	Интернет Плюс*	0	3	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[29]	0,72%	0%	https://bashgmu.ru/upload/dissovet%... https://bashgmu.ru	10 Июн 2022	Интернет Плюс*	0	3	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[30]	0,72%	0%	5-гидрокси-6-метил-1-(тетрацил-3)пир... http://findpatent.ru	24 Июн 2015	Патенты СССР, РФ, СНГ	0	3	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[31]	0,68%	0%	Хемилюминесценция - Публикации http://chemilum.ru	23 Июн 2021	Интернет Плюс*	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[32]	0,68%	0%	Вечерковская, Мария Федоровна Оче... http://dlib.rsl.ru	12 Окт 2017	Сводная коллекция РГБ	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[33]	0,67%	0%	Мирамистин - инструкция по примен... https://bezboleznej.ru	23 Июн 2023	Интернет Плюс*	0	6	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[34]	0,67%	0,16%	Применение препарата Мирамистин... http://elibrary.ru	20 Мар 2019	eLIBRARY.RU	1	2	
[35]	0,64%	0%	Светлакова, Елена Николаевна диссер... http://dlib.rsl.ru	раньше 2011	Сводная коллекция РГБ	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[36]	0,59%	0,59%	Миристоил (бензилдиметил-миристо... http://ivo.garant.ru	03 Сен 2022	СПС ГАРАНТ: нормативно-правовая документация	1	1	
[37]	0,59%	0%	МИРАМЕД ЭВАЛАР (бензилдиметил-м... http://ivo.garant.ru	03 Сен 2022	СПС ГАРАНТ: нормативно-правовая документация	0	1	
[38]	0,59%	0%	МИРАМИСТИН (бензилдиметил [3-м... http://ivo.garant.ru	02 Сен 2022	СПС ГАРАНТ: нормативно-правовая документация	0	1	
[39]	0,59%	0%	СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СТРУКТУРЫ В... http://elibrary.ru	19 Апр 2015	eLIBRARY.RU	0	1	
[40]	0,58%	0%	Тамарова, Эльмира Рифовна Разрабо... http://dlib.rsl.ru	19 Фев 2018	Сводная коллекция РГБ	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[41]	0,57%	0%	Сабирзянова, Эльмира Камилевна дис... http://dlib.rsl.ru	раньше 2011	Сводная коллекция РГБ	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[42]	0,57%	0%	Streptococcus mutans что это Лечим... http://upplanettravel.ru	25 Янв 2022	Интернет Плюс*	0	5	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.

[43]	0,57%	0%	Streptococcus mutans Virtual Laborat... http://ru.mlab.wikia.com	23 Июн 2023	Интернет Плюс*	0	4	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[44]	0,56%	0%	Попова, Виктория Сергеевна Профил... http://dlib.rsl.ru	08 Ноя 2022	Сводная коллекция РГБ	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[45]	0,56%	0%	Streptococcus mutans — Википедия https://ru.wikipedia.org	25 Янв 2022	Интернет Плюс*	0	5	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[46]	0,56%	0%	Streptococcus mutans — Википедия https://ru.wikipedia.org	23 Июн 2023	Интернет Плюс*	0	5	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[47]	0,55%	0%	Зилекса септ (Бензилдиметил-мирист... http://ivo.garant.ru	03 Сен 2022	СПС ГАРАНТ: нормативно-правовая документация	0	1	
[48]	0,55%	0,55%	АНТИРАДИКАЛЬНАЯ И АНТИОКСИДА... http://elibrary.ru	12 Мая 2011	Перефразирования по eLIBRARY.RU	1	1	
[49]	0,53%	0%	Сравнение ручных и машинных мето... https://prepod24.ru	04 Июн 2023	Интернет Плюс*	0	3	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[50]	0,52%	0%	Кишечный микробиом и профилакти...	19 Июн 2022	Кольцо вузов	0	1	
[51]	0,52%	0%	Моделирование биопленки у бактер... http://emil.ru	08 Июл 2017	Медицина	0	1	
[52]	0,51%	0%	Изучение антимикробной активност... http://elibrary.ru	28 Мая 2018	eLIBRARY.RU	0	5	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[53]	0,51%	0%	Приказ Министерства здравоохранен... http://ivo.garant.ru	17 Мар 2020	СПС ГАРАНТ: нормативно-правовая документация	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[54]	0,51%	0%	не указано http://ivo.garant.ru	04 Авг 2022	СПС ГАРАНТ: аналитика	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[55]	0,46%	0%	http://ufaras.ru/wp-content/uploads/2... http://ufaras.ru	13 Июн 2023	Интернет Плюс*	0	1	
[56]	0,44%	0%	Влияние полифенольных соединений... http://diss.natlib.uz	25 Ноя 2020	Коллекция НБУ	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[57]	0,42%	0%	Современные представления о влиян... https://cyberleninka.ru	23 Июн 2023	Интернет Плюс*	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[58]	0,42%	0%	Государственная универсальная науч... https://irbis.kraslib.ru	21 Окт 2022	Интернет Плюс*	0	3	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[59]	0,42%	0%	Диагностика и комплексное лечение ... http://dep.nlb.by	16 Янв 2020	Диссертации НББ	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[60]	0,42%	0%	https://istina.msu.ru/media/publication... https://istina.msu.ru	12 Мая 2022	Интернет Плюс*	0	1	
[61]	0,41%	0%	Опыт применения препарата Мирам... http://elibrary.ru	31 Авг 2017	eLIBRARY.RU	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[62]	0,4%	0%	Редокс-управление апоптозом опуко...	03 Мая 2023	Кольцо вузов	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[63]	0,4%	0%	СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АНТИОКС... http://elibrary.ru	24 Дек 2016	eLIBRARY.RU	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[64]	0,4%	0%	111082 http://e.lanbook.com	10 Мар 2016	Сводная коллекция ЭБС	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[65]	0,37%	0%	Исаков, Владимир Александрович Из... http://dlib.rsl.ru	30 Мар 2022	Сводная коллекция РГБ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[66]	0,37%	0%	https://sgau.ru/files/pages/49064/16557... https://sgau.ru	10 Мар 2023	Интернет Плюс*	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[67]	0,35%	0%	Прошло заседания межведомственно... https://ufa.bezformat.com	21 Дек 2022	СМИ России и СНГ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[68]	0,35%	0%	Эффективность оригинального бакте...	21 Мая 2020	СМИ России и СНГ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[69]	0,35%	0%	Магнитно-резонансная томография в... http://emil.ru	08 Июл 2017	Медицина	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[70]	0,35%	0%	Ежова, Светлана Анатольевна Микро... http://dlib.rsl.ru	19 Фев 2018	Сводная коллекция РГБ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[71]	0,35%	0%	Государственная фармакопея Россий... http://ivo.garant.ru	21 Апр 2020	СПС ГАРАНТ: нормативно-правовая документация	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[72]	0,35%	0%	Эстетическое восстановление депуль... http://dep.nlb.by	16 Янв 2020	Диссертации НББ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.

[73]	0,35%	0%	Применение композитно-армирован... http://dep.nlb.by	16 Янв 2020	Диссертации НББ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[74]	0,35%	0%	Йодсодержащие тиреоидные гормон... http://dep.nlb.by	16 Янв 2020	Диссертации НББ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[75]	0,35%	0%	COVID-19.рф: информация против па... https://elibrary.ru	16 Июл 2022	eLIBRARY.RU	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[76]	0,35%	0%	Менеджмент и Бизнес-Администриро... http://biblioclub.ru	21 Янв 2020	Сводная коллекция ЭБС	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[77]	0,35%	0%	Финансовая жизнь: научно-практиче... http://biblioclub.ru	21 Янв 2020	Сводная коллекция ЭБС	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[78]	0,35%	0%	Власть. Исполнительная власть. Путе... http://studentlibrary.ru	20 Янв 2020	Сводная коллекция ЭБС	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[79]	0,35%	0%	Коронавирус COVID-19 http://ivo.garant.ru	08 Фев 2020	СПС ГАРАНТ: аналитика	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[80]	0,35%	0%	не указано http://ivo.garant.ru	05 Авг 2022	СПС ГАРАНТ: аналитика	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[81]	0,33%	0%	СИСТЕМА АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩ... https://cyberleninka.ru	01 Июн 2023	Интернет Плюс*	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[82]	0,33%	0%	Пародонтология http://studentlibrary.ru	20 Янв 2020	Медицина	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[83]	0,32%	0%	Лобырева, Ольга Владимировна дисс... http://dlib.rsl.ru	раньше 2011	Сводная коллекция РГБ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[84]	0,32%	0%	Современные подходы к этиотропно... http://dep.nlb.by	16 Янв 2020	Диссертации НББ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[85]	0,32%	0%	ОЦЕНКА ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СОСТ... https://e.lanbook.com	22 Янв 2020	Сводная коллекция ЭБС	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[86]	0,31%	0%	ВСЕ О ЗАБОЛЕВАНИЯХ ДЕСЕН	25 Янв 2022	СМИ России и СНГ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[87]	0,31%	0%	ОСОБЕННОСТИ СТОМАТОЛОГИЧЕСК... http://cyberleninka.ru	05 Янв 2017	Перефразирования по Интернету	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[88]	0,31%	0%	Факторы влияющие на результат исс... http://elibrary.ru	30 Янв 2019	Перефразирования по eLIBRARY.RU	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[89]	0,3%	0%	Бондарева, Вера Викторовна Повсед... http://dlib.rsl.ru	11 Окт 2022	Сводная коллекция РГБ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[90]	0,3%	0%	ЗАГРЯЗНЕНИЕ ПОВЕРХНОСТНЫХ И С... https://cyberleninka.ru	19 Апр 2023	Интернет Плюс*	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[91]	0,29%	0%	Степаненко, Ирина Семеновна Произ... http://dlib.rsl.ru	15 Окт 2019	Сводная коллекция РГБ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[92]	0,28%	0%	Кариес временных зубов и его ослож... http://elibrary.ru	16 Июл 2018	Перефразирования по eLIBRARY.RU	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[93]	0,28%	0%	Принципы защиты от юридической о... http://ivo.garant.ru	07 Авг 2010	СПС ГАРАНТ: аналитика	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[94]	0,27%	0%	https://health-family.ru/upload/iblock/f... https://health-family.ru	08 Июн 2022	Интернет Плюс*	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[95]	0,27%	0%	Клинико-патогенетические особенн... http://dep.nlb.by	04 Июл 2017	Диссертации НББ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[96]	0,27%	0%	Диссертация на тему «Оптимизация д... https://dissercat.com	12 Мая 2021	Интернет Плюс*	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[97]	0,26%	0%	Красюк диссертация антиплагиат	30 Мая 2018	Модуль поиска "БГМУ"	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[98]	0,26%	0%	Особенности противодействия прест... http://ivo.garant.ru	12 Фев 2022	СПС ГАРАНТ: аналитика	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[99]	0,25%	0%	НАРОДНАЯ МЕДИЦИНА ЛЕЧИТ АЛЛЕ... http://medportal.ru	раньше 2011	СМИ России и СНГ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[100]	0,24%	0%	«Уходя из дома выполнять свой проф... http://medportal.ru	11 Сен 2019	СМИ России и СНГ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.

[101]	0,24%	0%	Курсовая работа_Ягунова Ю.А.doc	07 Дек 2022	Кольцо вузов	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[102]	0,23%	0%	Саркисян, Марине Гришавна Молек... http://dlib.rsl.ru	25 Окт 2019	Сводная коллекция РГБ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[103]	0,22%	0%	16.04.2021 года рабочий день депутат... http://pikadmin.ru	08 Мая 2021	СМИ России и СНГ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[104]	0,21%	0%	Олий таълими ва илмий-тадқиқот муасс... http://diss.natlib.uz	03 Авг 2018	Коллекция НБУ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[105]	0,21%	0%	Зарождение и развитие противодейс... http://ivo.garant.ru	12 Мар 2022	СПС ГАРАНТ: аналитика	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[106]	0,19%	0%	Совершенствование этиопатогенети... http://diss.natlib.uz	07 Окт 2021	Коллекция НБУ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[107]	0,19%	0%	Омарова, Салидат Магомедовна дисс... http://dlib.rsl.ru	раньше 2011	Сводная коллекция РГБ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[108]	0,19%	0%	Т. 13, № 3 http://emil.ru	21 Дек 2016	Медицина	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[109]	0,19%	0%	Саидов, Хуршед Мирзокаримович ди... http://dlib.rsl.ru	раньше 2011	Сводная коллекция РГБ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[110]	0,19%	0%	104939 http://biblioclub.ru	13 Апр 2016	Сводная коллекция ЭБС	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[111]	0,19%	0%	http://elib.usma.ru/bitstream/usma/10... http://elib.usma.ru	16 Мая 2022	Интернет Плюс*	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[112]	0,18%	0%	Диссертация на тему «Хемилюминес... https://dissercat.com	21 Июн 2022	Интернет Плюс*	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[113]	0,18%	0%	СТОМАТОФИТ(R)	28 Дек 2018	СМИ России и СНГ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[114]	0,18%	0%	137991 http://biblioclub.ru	раньше 2011	Сводная коллекция ЭБС	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[115]	0,14%	0%	Методические указания МУ 2.1.4.1057... http://ivo.garant.ru	12 Июл 2011	СПС ГАРАНТ: нормативно-правовая документация	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[116]	0,13%	0%	Growth and survival of Beluga (Huso hu... https://doi.org	31 Дек 2006	Издательство Wiley	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[117]	0,13%	0%	Determination of the best time to trans... https://doi.org	31 Дек 2006	Издательство Wiley	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[118]	0,13%	0%	Внутр- и межвидовое филогенетичес... http://diss.natlib.uz	02 Сен 2014	Коллекция НБУ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[119]	0,13%	0%	Наследование белковых маркеров ас... http://diss.natlib.uz	22 Апр 2017	Коллекция НБУ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[120]	0,13%	0%	https://medspring.confreg.org/libs/files... https://medspring.confreg.org	03 Мая 2023	Интернет Плюс*	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[121]	0,12%	0%	Диагностическое и прогностическое ... http://diss.natlib.uz	12 Фев 2019	Коллекция НБУ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[122]	0,11%	0%	Проект "История возникновения час... https://videouroki.net	25 Янв 2023	Интернет Плюс*	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.