

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

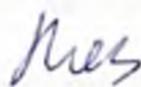
На правах рукописи



Газизова Алсу Альбертовна

**«Исследование антиоксидантной активности пробиотиков и
пребиотиков методом регистрации хемилюминесценции»**

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



К. С. Мочалов

Уфа – 2023

Оглавление	
Список сокращений и условных обозначений.....	3

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	6
1.1. Пробиотики и пребиотики как средство поддержания физиологического состояния кишечного и иммунной системы.....	6
1.2. Механизмы действия пробиотиков и пребиотиков.....	8
1.3. Оксидативные процессы и окислительный стресс.....	10
1.4. Регистрация хемиллюминесценции как метод исследования оксидативных процессов и антиоксидантной активности препаратов	19
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	24
2.1. Объекты исследования	24
2.2. Модельные системы для оценки антиоксидантных свойств	24
2.2. Методы исследования	26
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ	28
3.1. Антиоксидантная активность пребиотиков и пробиотиков по отношению к генерации активных форм кислорода методом регистрации хемиллюминесценции	28
3.2. Оценка антиоксидантной активности пребиотиков и пробиотиков по отношению к реакциям перекисного окисления модельных липидов методом регистрации хемиллюминесценции	29
3.3. Оценка антиоксидантной активности пребиотиков и пробиотиков в сыворотке крови методом регистрации хемиллюминесценции	33
3.4. Оценка антиоксидантной активности пребиотиков и пробиотиков в цельной крови методом регистрации хемиллюминесценции	34
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	36
ВЫВОДЫ.....	37
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	38

Список сокращений и условных обозначений

АОА - антиоксидантная активность

АТФ - аденозинтрифосфат

АФК - активные формы кислорода

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

НАДФН - никотинамидадениндинуклеотидфосфат

ПОЛ - перекисное окисление липидов

СРО – свободно-радикальное окисление

ХЛ - хемилюминесценция

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Пробиотики и пребиотики являются одними из наиболее часто применяемых продуктов биотехнологии и промышленной биотехнологии, и выступают инструментом в поддержании здоровья человека. Исследования показывают, что они могут помочь в укреплении иммунной системы, улучшении работы пищеварительной системы, предотвращении различных заболеваний.

Интенсивное применение пробиотиков и пребиотиков обуславливает проведение исследований, направленных на более глубокое понимание их механизма действия

Возможным механизмом воздействия на организм пробиотиков и пребиотиков может быть выраженная антиоксидантная активность, т.е. способность предотвращать образование опасных соединений - свободных радикалов, таких, как активные формы кислорода (АФК) и пероксидные липидные радикалы [11]. Чрезмерное образование свободных радикалов лежит в основе феномена окислительного стресса [10,11]. Окислительный стресс является универсальным звеном повреждения молекул и структур клеток, и кроме того, он является причиной апоптоза и некроза. Увеличение выработки свободных радикалов свидетельствует о развитии окислительного стресса, снижении активности защитных ферментных систем клеток, активной выработки окислительных метаболитов.

Существует множество способов определения антиоксидантной активности субстратов, однако наиболее чувствительным методом является регистрация хемилюминесценции. Этот метод основан на измерении свечения, которое происходит при взаимодействии свободных радикалов. Усиление этого свечения может быть достигнуто путем добавления различных веществ, таких как люциноген и люминол. [10, 57].

В прикладном плане, применение хемилюминесцентных методов позволит разработать экспресс-методы определения антиоксидантных

свойств пробиотиков и пребиотиков. Сказанным и predetermined выбор темы дипломной работы.

Цель исследования: исследовать антиоксидантную активность пробиотиков и пребиотиков методом регистрации хемилюминесценции

Задачи исследования.

1. Исследовать антиоксидантную активность пребиотиков и пробиотиков по отношению к генерации активных форм кислорода методом регистрации хемилюминесценции
2. Исследовать антиоксидантную активность пребиотиков и пробиотиков по отношению к реакциям перекисного окисления модельных липидов методом регистрации хемилюминесценции
3. Исследовать антиоксидантную активность пребиотиков и пробиотиков в сыворотке крови методом регистрации хемилюминесценции
4. Исследовать антиоксидантную активность пребиотиков и пробиотиков в цельной крови методом регистрации хемилюминесценции

Научная новизна выпускной квалификационной работы заключается в том, что впервые изучены комплексные антиоксидантные свойства пробиотиков и пребиотиков по отношению к широкому спектру свободнорадикальных агентов.

Теоретическая значимость выпускной квалификационной работы заключается в выявлении антиоксидантных свойств пробиотиков и пребиотиков относительно свободнорадикальных агентов различного типа.

Научно практическое значение выпускной квалификационной работы заключается в разработке основанных на регистрации хемилюминесценции экспресс-методов определения антиоксидантных свойств пробиотиков и пребиотиков.

Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Пробиотики и пребиотики как средство поддержания физиологического состояния кишечного и иммунной системы

Желудочно-кишечный тракт человека заселен сложной экосистемой микроорганизмов. Кишечные бактерии не только являются комменсалами, но и подвергаются синбиотической коэволюции вместе со своим хозяином. Полезные кишечные бактерии выполняют многочисленные и важные функции, например, они вырабатывают различные питательные вещества для своего хозяина, предотвращают инфекции, вызываемые кишечными патогенами, и модулируют нормальный иммунологический ответ. Следовательно, модификация кишечной микробиоты с целью достижения, восстановления и поддержания благоприятного баланса в экосистеме и активности микроорганизмов, присутствующих в желудочно-кишечном тракте, необходима для улучшения состояния здоровья хозяина. Введение пробиотиков, пребиотиков в рацион человека благоприятно сказывается на кишечной микробиоте. Их можно употреблять в виде сырых овощей и фруктов, кисломолочных огурцов или молочных продуктов. Другим источником могут быть фармацевтические смеси и функциональное питание.

Спектр средств, используемых для восстановления численности и качественного состава микрофлоры кишечника включает в себя две большие группы препаратов - пробиотики и пребиотики.

Пробиотики – это специальные вещества и живые организмы, которые могут иметь положительный эффект на здоровье, благодаря оптимизации микроэкологического состояния организма. Принимая пробиотики естественным путем, можно получить преимущества в лечении некоторых заболеваний, таких как диарея, и различных инфекций.

Исследования показали, что пробиотики могут обеспечить пользу благодаря множеству разнообразных механизмов. Например, они могут подавлять различные микробы и конкурировать с ними за питательные

вещества, также способствовать синтезу противомикробных веществ. Взаимодействие с резидентной микробиотой организма может непосредственно управлять этими механизмами.

Механизмы действия пробиотиков до сих пор не полностью изучены и могут отличаться для разных штаммов, а также проявляться по-разному у людей и животных. Некоторые из механизмов, выявленных в *in vitro* и животных исследованиях, могут не работать у людей, а также зависеть от множества факторов. Например, для пробиотика, предназначенного для лечения воспалительного кишечника, ключевой механизм может быть подавление воспалительных медиаторов и улучшение эпителиального барьера. В то же время, для нормализации моторики толстой кишки может быть важно увеличение количества короткоцепочечных жирных кислот и гидратация. Единообразных решений для всех видов пробиотиков не существует, и каждый штамм нуждается в индивидуальном подходе.

Пребиотики – это компоненты пищи, не усваиваемые в верхних отделах ЖКТ, но ферментируемые микрофлорой толстого кишечника для стимуляции ее роста и функционирования. Фруктозо-олигосахариды, инулин, галакто-олигосахариды, лактулоза и лактитол являются наиболее выраженными формами пребиотиков, которые не только обеспечивают энергию микробной популяции, но и способны модулировать ее композицию и функциональные характеристики. Исследования микробного метаболизма показали значительные различия в ферментации пребиотиков между различными видами бактерий. В итоге отдельные виды смогли получить эволюционное преимущество, благодаря новым метаболическим путям приспособленным для использования специфических пребиотиков. Например, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* и *Firmicutes* способны ферментировать пищевые олигосахариды, такие как фрукто-, галакто- и ксило-олигосахариды. Фактор, который определяет, какие виды микроорганизмов способны ферментировать определенный пребиотик, - это его длина цепочки. Например, инулин может быть ферментирован только

несколькими видами, в то время как фруктоолигосахариды могут использоваться большим количеством микроорганизмов. Побочный продукт ферментации сложного пребиотика может служить субстратом для других микроорганизмов. Например, *Ruminococcus bromii* может разлагать крахмал, а некоторые виды микробов могут использовать продукты ферментации этой реакции в виде кислот, что может привести к изменению pH кишечника. Это может повлиять на популяцию кишечной микрофлоры и, в зависимости от чувствительности различных видов кислот, таких как *Bacteroides*, оказывать бутирогенный эффект (образование бутирата бактериями Firmicutes).

1.2. Механизмы действия пробиотиков и пребиотиков

Хотя о механизмах действия пробиотических штаммов известно много, они до сих пор не полностью понятны. Каждый штамм может иметь свои уникальные действия, кроме того, они могут отличаться в зависимости от рода, вида или даже конкретного штамма. Несмотря на это, некоторые общие механизмы действия пробиотиков называются: модификация микробиоты, улучшение функций эпителия и модуляция иммунитета. Пробиотики помогают балансировать микробиоту путем ингибирования роста патогенных микроорганизмов или стимуляции роста благоприятных для организма видов. Они также способствуют укреплению эпителиальной барьерной функции кишечника, уменьшению воспалительных процессов и улучшению иммунитета.

Поддержание колонизационной резистентности

Колонизационная резистентность пробиотических штаммов заключается в их способности препятствовать заселению кишечника условно-патогенными и патогенными микроорганизмами. Это достигается путем конкуренции за питательные вещества и подавления их размножения, а также синтеза ряда антибактериальных метаболитов, включая органические кислоты.

Метаболизм пищевых субстратов и утилизация конечных продуктов метаболизма человека

Когда пробиотики попадают в кишечник, они начинают разбирать компоненты пищи, такие как растительные волокна и первичные желчные кислоты, благодаря наличию ферментов, которые не присутствуют в организме человека. Некоторые из таких ферментов включают в себя β -галактозидазу, которая гидролизует β -галактозиды в моносахариды и гидролазу желчных солей, которая помогает разложить желчные кислоты и их соли.

Продукция метаболитов, необходимых для макроорганизма

Пробиотические микроорганизмы влияют на организм, производя метаболиты, которые важны для поддержания гомеостаза. Основными метаболитами являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), которые поддерживают энергетический гомеостаз и регулируют активность иммунной системы. Другие метаболиты включают допамин, норадреналин, серотонин, гамма-аминомасляную кислоту, ацетилхолин и гистамин. Пробиотики также производят важные метаболиты, такие как триптофан - предшественник серотонина и витамины группы В- рибофлавин (В2), кобаламин (В12) и фолиевую кислоту, необходимые для коферментов в многих биохимических процессах.

Регуляция местного и адаптивного иммунного ответа

Взаимодействие пробиотических бактерий с иммунокомпетентными клетками организма может привести к активации противовоспалительных реакций как на местном, так и на системном уровнях. Эта активация осуществляется путем стимуляции синтеза интерлейкина-4 и интерлейкина-10, которые являются противовоспалительными цитокинами. Наличие повышенного уровня этих цитокинов способствует дифференцировке регуляторных клеток иммунной системы, в частности Т-регуляторных лимфоцитов. Этот процесс приводит к угнетению провоспалительных реакций и укреплению противовоспалительного иммунного ответа.

Механизмы действия пребиотиков

Пребиотики улучшают кишечную микробиоту, изменяя ее состав и функциональность. Они стимулируют рост и размножение определенных видов бактерий, действуя как пищевые субстраты для них. Различные пребиотики метаболизируются разными видами бактерий, такими как Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes, Bifidobacterium и Ruminococcus. В результате метаболизма этих бактерий, образуются КЦЖК, низкомолекулярные соединения, которые являются пищевыми субстратами для других микроорганизмов. Кроме того, ферментация пребиотиков приводит к образованию кислот, которые влияют на состав и функцию кишечной микробиоты, а также на pH среды в толстой кишке. Например, пребиотики снижают количество Bacteroides и стимулируют образование бутирата представителями Firmicutes.

Пребиотики способствуют укреплению здоровья кишечной микрофлоры, увеличивая численность полезных анаэробных бактерий и снижая популяцию вредоносных микроорганизмов. Действие пребиотиков направлено на восстановление экосистемы ЖКТ, поддержание иммунитета слизистой оболочки, изменение взаимодействия с потенциально патогенными микробами, а также выработку высокоэффективных продуктов метаболизма - короткоцепочечных жирных кислот и молекул, способных общаться с клетками хозяина через химические сигналы. Этих процессов достаточно для изменения экосистемы кишечника, улучшения его среды, укрепления барьеров на пути воспалительных реакций и установления отрицательной обратной связи с иммунным ответом на антигенные вызовы. Очевидно, что такие изменения будут оказывать наиболее положительное воздействие на здоровье - в первую очередь, снижая частоту и тяжесть диареи. Такое заболевание является одним из наиболее распространенных поводов для применения пребиотик

1.3. Оксидативные процессы и окислительный стресс

Различные внешние факторы, такие как физические, химические и биологические, влияют на организм человека и вызывают накопление свободных радикалов. Помимо внешних воздействий, внутренние процессы в организме также могут способствовать накоплению свободных радикалов [17]. Свободные радикалы, которые возникают в организме, несут в себе опасность для клеток, поскольку они могут изменять структуру и наносить вред мембранам клеток. В результате происходит развитие различных заболеваний, которые вызывают некроз или апоптоз клеток. Процесс некроза изучен достаточно хорошо, однако апоптоз представляет большой интерес, так как существует связь между оксидативным стрессом и его индукцией. Именно избыточное количество свободных радикалов играет ключевую роль в этом процессе [9].

Свободные радикалы представляют собой короткоживущие химически активные химические промежуточные соединения, которые содержат один или несколько неспаренных электронов [38]. Атомы многих двухвалентных молекул являются свободными радикалами, например, H, N, O. Свободные радикалы имеют повышенную химическую активность [44]. Учитывая, что процессы образования активных форм кислорода и азота играют двойственную роль в организме, представляется более корректным использовать термин «окислительный стресс» для обозначения дисбаланса между продукцией оксидантов, инициирующих процессы свободнорадикального окисления, и активностью системы антиоксидантной защиты организма, нейтрализующей эти процессы [62].

Окислительный стресс (превышение продукции активных форм кислорода и азота над их инактивацией антиоксидантами) является важным патогенетическим фактором, вызывающим развитие сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний, воспалительных и инфекционных патологий, злокачественных новообразований [23]. Основным «инструментом» или движущей силой окислительного стресса служат

активные формы кислорода [4]. В норме уровень АФК и антиоксидантная активность (оксидантно-антиоксидантный статус) находятся в состоянии баланса, но при определенных условиях может возникнуть его нарушение в пользу активных форм [47]. Высокие концентрации АФК в клетке - признак оксидативного стресса и причина гибели клеток [26]. Свободнорадикальное окисление (СРО) липидов является необходимым метаболическим процессом, обеспечивающим гомеостаз для целостного организма, который зависит от состояния антиоксидантной системы [51]. Интенсивность свободно-радикального окисления (СРО) при патологических процессах обусловлена взаимодействием разнонаправленных групп факторов. Один - это прооксиданты, катализирующие ПОЛ; другой - антиоксидантный каскад, являющийся противовесом свободнорадикальных процессов и поддерживающий их на стабильном физиологическом уровне [27].

В исследуемых биологических структурах различают естественные и проникающие в них инородные радикалы. Известно, что проникающие инородные радикалы, образующиеся на основе кислорода, появляются в следствие воздействия на живые клетки химических реакций и физических факторов. Эти радикалы наносят ущерб наборам аминокислот и белков, разрушают клеточные структуры и биологические мембраны, вызывая развитие разных заболеваний, таких как рак, атеросклероз, инфаркт миокарда, инсульт, ишемия; а также болезни нервной и иммунной систем, легких, печени, почек, крови, кожи и ускоренное старение. Организм человека и животных имеет специализированные ферментные системы, природные биоорганические соединения и искусственные соединения антиоксидантной защиты для нейтрализации радикалов в биологических объектах и уменьшения их вредного воздействия на организм. Биокатализаторы, как супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионзависимая пероксидаза, трансфераза, выступают в качестве антиоксидантной защиты и понижают вредное действие радикалов путем удаления перекисных соединений.

Механизм предотвращения окисления сводится к тому, что антиоксиданты взаимодействуют со свободными радикалами и блокируют их активность, тем самым предотвращая цепную реакцию окисления. В живых системах природные радикалы образуются в результате биологических процессов, наряду с которыми организм ежедневно генерирует миллионы соединений, которые участвуют в процессах жизнедеятельности клеток и связаны с передачей электронов. Основную роль в этих процессах играют коферменты, такие как NAD, NADP, FAD, FMN, CoQ и др., которые являются акцепторами электронов для одной группы ферментов в полиферментном комплексе и донорами для другой. Эти коферменты могут образовывать промежуточные радикальные структуры и комплексы, обеспечивая перенос энергии и транспорт электронов в биологических мембранах. Восстановление и окисление метаболитов сопровождаются циклической ферментативной регенерацией коферментов, поддерживая баланс между окислительными и восстановительными процессами в клетке [63].

Известно, что свободные кислородные радикалы образуются во всех аэробных организмах вовремя как физиологических, так и патологических процессов [54]. В организме человека происходит, с одной стороны, постоянная генерация свободных радикалов, с другой - осуществляется действие антиоксидантов.

При естественных условиях в клетках происходят непрерывные процессы свободнорадикального окисления, которые приводят к образованию активных компонентов: свободных радикалов, реактивных альдегидов и кетонов. Они имеют определенное значение и вызывают ряд защитных механизмов организма, включая:

1. Обновление липидов биологических мембран и изменение их функции;
2. Фагоцитоз - макрофаги содержат специальный фермент, который генерирует свободные радикалы, способные окислять антигены белковой природы.

3. Стимуляция ферментных реакций, связанных с процессами дыхания в тканях;
4. Повышение устойчивости организма к недостатку кислорода;
5. Предотвращение вредного воздействия излишнего количества катехоламинов.

В ряде случаев процессы свободно-радикального окисления могут резко усиливаться и приобретать разрушающее действие, проявляющееся:

1. Увеличение жидкостной составляющей в гидрофобной области липидного бислоя мембраны при флюидизации;
2. Включение гидрофильной группы жирной кислоты в гидрофобный хвост;
3. Деструкцией веществ, которые обладают антиоксидантной активностью;
4. Образованием кластеров трансмембранных перекисных соединений;
5. Осуществление изменений в функциональных свойствах мембранных белков;
6. Модификация активности ряда ферментов и рецепторов, связанных с мембраной.

Для поддержания оптимального уровня свободно-радикального окисления в организме существуют специальные механизмы - антиоксидантные системы. Они делятся на неспецифические и специфические. Неспецифические антиоксидантные системы направлены на предотвращение утечки электронов из митохондрий и генерации активных форм кислорода. Специфические системы, в свою очередь, отвечают за разложение стабильных АФК и продуктов их превращения. К ним относятся ферментные системы, такие как СОД, каталаза, глутатионпероксидаза и глутатионтрансфераза, а также неферментные системы на основе витаминов Е, Р, аскорбата и полифенолов, ароматических соединений, тиолсульфидной системы на основе глутатиона и убихинона. Все эти системы обеспечивают оптимальный баланс в организме и сохраняют его здоровье и энергию.

При возникновении патологических состояний происходит нарушение баланса между свободными радикалами и антиоксидантной защитой, что приводит к увеличению концентрации прооксидантов, включая АФК (супероксиданион, синглетный кислород, гидроксильный и алкоксильный радикалы). В результате возникает «окислительный стресс», который отрицательно сказывается на организме [37].

Свободные радикалы - это чрезвычайно опасные молекулы, которые способны реагировать со многими биологическими молекулами в организме человека. Их действие может привести к неминуемым последствиям, таким как повреждение белка, что способствует резкому старению клеток и ослаблению мышц, а также изменению генетического кода клетки, что может привести к мутациям и образованию раковых опухолей.

Свободные радикалы также оказывают негативное влияние на процесс развития болезней кровообращения, например, атеросклероза, инфаркта, инсульта, ишемии и других подобных заболеваний. Они также отрицательно влияют на работу нервной и иммунной систем, а также вызывают различные заболевания кожи.

Следовательно, важно предпринимать все возможные меры, чтобы защитить свой организм от вредного воздействия свободных радикалов. Включение в рацион продуктов, богатых антиоксидантами, таких как фрукты, орехи, зеленый чай и другие, может помочь защитить организм от вредных последствий и продлить молодость и здоровье.

Причины образования свободных радикалов.

Первыми были определены факторы, которые влияют на формирование клеток под воздействием радиации.

Сегодня широко обсуждается влияние курения на организм: вещества, содержащиеся в табаке, уничтожают клетки, запуская цепочку реакций свободных радикалов.

Основными причинами образования свободных радикалов считаются экологическая ситуация и выбросы выхлопных газов автотранспорта.

Экспозиция ультрафиолетовых лучей также вносит свой вклад в формирование радикалов, вызывая фотостарение молекул.

Как подтверждается научными исследованиями, стресс оказывает серьезное воздействие на активацию свободнорадикальных процессов в организме. Во время неприятных жизненных обстоятельств гормоны стресса, такие как адреналин и кортизол, вырабатываются в избытке, что неблагоприятно влияет на нашу клеточную питательность и обмен веществ. Наличие свободных радикалов в организме буквально за считанные мгновения приводит к их накоплению и распространению в организме. А это, в свою очередь, становится главной причиной старения и физического износа всего организма. [49].

Молекулы, содержащие неспаренный электрон на внешнем уровне, называются активными формами кислорода (АФК). Это могут быть как органические, так и неорганические соединения, включая ионы, свободные радикалы и комплексы перекисных соединений. Активные формы кислорода образуются в бактериальных клетках в условиях наличия кислорода, что связано со специфической деятельностью цепи дыхательных ферментов на поверхности клеточной мембраны. В процессе окислительно-фосфорилирования электроны могут утекать из электрон-транспортной цепи и взаимодействовать с кислородом, что является основным механизмом образования АФК в большинстве клеток. Необходимо осознавать, что выработка продуктов неполного восстановления кислорода является нормальной физиологической функцией организма. Активные формы кислорода, такие как радикалы, выполняют как полезные, так и вредные функции для клеток. Высокая концентрация свободных радикалов может вызвать окислительный стресс, который наносит вред различным структурам в теле, таким как ДНК, белки и липиды. Кроме того, у бактерий могут образовываться гидроксильные радикалы, становящиеся причиной разрушения белков и ферментов. Мутации и гибель бактерий также могут быть вызваны разрывом нуклеиновых кислот и углеводных мостиков.

Активные формы кислорода оказывают негативное воздействие на клетки, что может приводить к их гибели. Именно поэтому происходит сокращение биоразнообразия первичной анаэробной микро-биоты из-за высокой токсичности АФК. Несмотря на это, большинство видов бактерий разработало антиоксидантные системы для защиты от губительного действия активных форм кислорода. [36].

В процессе клеточного метаболизма образуются активные формы кислорода (АФК) и азота (АФА), которые не только являются продуктами химических реакций, но и участвуют во многих клеточных процессах, таких как защита от патогенных микроорганизмов (H_2O_2 , $HOCl$, $ONOO^-$, OH^-), оплодотворение (H_2O_2), деление клеток апоптоз (H_2O_2), регенерация (H_2O_2), координация направления клеточного движения (H_2O_2), регуляция тонуса сосудов (NO^-) и так далее. Однако, если АФК и АФА будут слишком много производиться, они могут стать опасными для клеток, так как они весьма реактивны и могут приводить к различным повреждениям [65].

В биологических системах существуют два основных механизма использования кислорода клеткой: оксидазный и оксигеназный путь. Оксидазный путь предполагает последовательное ферментативное дегидрирование углеводов и жиров, с последующим транспортом электронов в митохондриях и восстановлением кислорода на конечном пункте транспорта в ферменте цитохромоксидазе. Этот процесс сопровождается синтезом АТФ, воды и углекислоты. Оксигеназный путь, в свою очередь, включает прямое присоединение кислорода к органическим веществам, но также не происходит полное четырехэлектронное восстановление кислорода. Вместо этого, наблюдается неполное одноэлектронное восстановление, что приводит к появлению неспаренного электрона в молекуле кислорода, делая ее активным свободным радикалом.

Все организмы, осуществляющие аэробное дыхание, подвержены окислительному стрессу, поскольку активные формы кислорода (АФК) образуются в результате нормального метаболизма. В большинстве случаев,

таких как пероксид водорода, супероксидный и гидроксильный радикалы, АФК являются побочными продуктами в ходе электронно-транспортной цепи и окислительного фосфорилирования. У *E. coli* есть два пути расщепления перекиси водорода - с образованием кислорода и воды, и окисление L-аскорбата до L-дегидроаскорбата. Помимо участия в метаболических процессах, перекись водорода также участвует в реакциях окисления и реакциях-Фентона внутри клеток *E. coli*.

Развитие окислительного стресса в бактериях зависит от двух ключевых регуляторов, контролируемых транскрипционными активаторами *soxR* и *oxyR*. Белки, экспрессия которых индуцируется системой *SoxRS*, устраняют возможный ущерб от оксидативного стресса, используя механизмы удаления оксидантов (супероксид дисмутаза), репарацию ДНК (эндонуклеаза IV), восстановление окисленных металлов в простетических группах (флаводоксин и ферредоксин редуктаза) и системы НАДФН (глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа), снижение проницаемости (*micF*) и экскрецию токсинов (порины). Активация генов регулона *SoxRS* увеличивает устойчивость клеток не только к супероксид-генерирующим агентам, но и к органическим растворителям и оксиду азота (NO), который может генерироваться антибиотиками. Таким образом, поддержание баланса окислительного стресса является важным фактором для выживания организмов. [30].

Скорость возникновения активных форм кислорода (АФК) не является постоянной и зависит от количества редокс-активных участков, а также от условий, в которых происходит их образование. АФК могут повредить все макромолекулы внутри клетки, включая ДНК, липиды и белки. Это может привести к нарушению метаболизма и инактивации ферментов, содержащих железо.

Для предотвращения окислительных повреждений клеток *E. coli* используется несколько ферментативных защитных систем, включая супероксиддисмутазы (*MnSOD*, *FeSOD* и *CuZnSOD*), каталазы (*HPI* и *HPII*) и

алкилгидропероксидредуктазу (AhpFC). Активность антиоксидантных систем регулируется таким образом, чтобы снизить содержание активных форм кислорода до безопасного уровня. Различные стрессовые факторы, с которыми сталкиваются бактерии, часто вызывают замедление дыхательной функции, что приводит к увеличению скорости образования активных форм кислорода. При этом степень индукции антиоксидантных ферментов может сыграть важную роль в адаптации бактерий к новым условиям окружающей среды [42].

1.4. Регистрация хемилюминесценции как метод исследования оксидативных процессов и антиоксидантной активности препаратов

Существует несколько методов определения концентрации свободных радикалов, которые можно разделить на прямые и косвенные. Прямые методы включают электронный парамагнитный резонанс (ЭПР) и хемилюминесценцию (ХЛ), но их применение затруднено из-за высокой реакционной способности радикалов и их короткого времени жизни. Для устранения этой проблемы могут использоваться спиновые ловушки, которые образуют стабильные нитроксильные радикалы при взаимодействии с нестабильными радикалами. Также могут быть применены активаторы хемилюминесценции, такие как люцигенин и люминол. Косвенные методы включают определение продуктов реакций с участием свободных радикалов и ингибиторный анализ. В целом, определение концентрации свободных радикалов является сложной задачей из-за их высокой реакционной способности и короткого времени жизни. [61].

На данный момент ХЛ является важной областью науки, которая соединяет химию, физику и биологию. Хемилюминесценция представляет собой феномен свечения тел, вызванный химическим воздействием или реакцией. Результатом реакции являются возбужденные продукты, которые излучают свет, обменявшись избыточной энергией, и превращают

химическую энергию в электромагнитное излучение. Хемилюминесценция всегда привлекала внимание ученых из-за фундаментальных аспектов и перспектив ее практических применений. Фактически, био- и хемилюминесценция нашли широкое применение в промышленности, биологии, медицине и других областях. Методы, основанные на этом явлении, позволяют изучать механизмы реакций, определять условия эффективного проведения технологических процессов. Если технологический процесс получения какого-либо химического продукта сопровождается хемилюминесценцией, то ее интенсивность может служить мерой скорости процесса: чем быстрее идет реакция, тем ярче свечение [3]. Если при производстве какого-либо химического продукта возникает хемилюминесценция, ее интенсивность может быть использована как показатель скорости процесса: чем быстрее происходит реакция, тем ярче свет. Этот метод обладает высокой избирательностью при низком количестве образца. Его использование позволяет обнаружить наличие свободно-радикальной патологии, проанализировать процессы ПОЛ, определить эффективность лечения антиоксидантными препаратами. Измерение индикаторов хемилюминесценции (ХЛ) не требует специальной подготовки пробы, поэтому количество свободных радикалов не изменится. [6].

Хемилюминесценция-излучение света, сопровождающее реакции с участием свободных радикалов [28]. ХЛ, основанная на окислении люминола (LN2) (5-амино-2,3-дигидро-1,4фталазиндиона), является одной из наиболее широко изученных и наиболее известных систем ХЛ. Окисление обычно проводят в щелочном растворе с использованием окислителя, такого как пероксид водорода, гипохлорит, перманганат йод. Известно, что система люминола-Н₂О₂ является одной из наиболее эффективных систем ХЛ. Люминол-ХЛ в воде в основном применяется для аналитических целей, особенно для судебной медицины (для определения следовых количеств крови) [25].

Обычно, при хемилюминесценции биологических объектов, свет излучается из-за наличия электронов в возбужденных состояниях после химических реакций свободно-радикального окисления. При этом электрон переходит на высший уровень энергии, который отличается от его типичной орбиты. В следствие этого, при возвращении электрона на свой «родной» энергетический уровень, выделяется свет в виде кванта. Его энергия определяется разностью между двумя энергетическими уровнями, что в свою очередь влияет на длину волны и частоту этого кванта. [22].

В современных медико-биологических исследованиях для оценки свободно-радикальной активности различных материалов широко применяются методики с использованием биологических объектов. Самый распространенный метод основан на измерении собственной хемилюминесценции различных биологических субстратов. Другой метод основан на применении люминесцентного бактериального теста. В ходе эксперимента фиксируют изменение интенсивности биолюминесценции генно-инженерного штамма при воздействии токсичных веществ, присутствующих в анализируемой пробе, по сравнению с контролем [55].

Существует множество разновидностей люминесценции, которые получают свое название от определенного процесса физики, лежащего в основе излучения света:

Фотолюминесценция - это явление свечения, которое происходит под воздействием света. Существуют два типа фотолюминесценции - фосфоресценция и флуоресценция. В первом случае свечение продолжается дольше после облучения, в то время как во втором - свечение происходит только во время освещения. Иногда термин "фотолюминесценция" заменяют на "квантовую люминесценцию", поскольку свет является квантом. В зависимости от того, как возбуждаются носители заряда, люминесценция может быть электронной или ионной.

ХЛ - свечение, которое заметно в темноте, обусловлено химическими процессами. Помимо прочего, это проявляется в светящихся палочках,

которые состоят из прозрачного корпуса и ампулы внутри. Если разрушить ампулу, смесь веществ внутри начнет излучать свет до нескольких часов.

Билюминесценция – это особенность живых существ излучать свет. Она представляет собой разновидность хемилюминесценции – процесса, который происходит благодаря химическим реакциям. Билюминесценция рассматривается как один из видов люминесценции, которая проявляется у многих животных. Среди примеров такого свойства можно назвать светлячков и медуз [29].

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Объекты исследования

В работе объектами исследования были использованы пробиотики Максифлор, содержащий пробиотические микроорганизмы, а также пребиотики фруктоолигосахариды, а также Хомо-лакт П plantarum форте Универсальный пробиотик, включающий две системы микробиологической защиты организма: кислотоустойчивый штамм *Lactobacillus plantarum* 12 и метаболиты пробиотического штамма *Bacillus subtilis* 3Н; усиленный пребиотиком – арабиногалактаном от научно-исследовательского института БашИнком. В качестве пребиотиков использовали Дюфолакт, содержащий лактулозу и Фитолакс - порошок абрикоса, экстракт сенны, экстракт подорожника, экстракт укропа.

2.2. Модельные системы для оценки антиоксидантной активности

Модельная система генерации активных форм кислорода

Антиокислительная активность сред культивирования была изучена на основе модели, состоящей из фосфатного буфера (KH_2PO_4 - 20 мМ, KCl - 105 мМ, рН 7,45 ед.) с добавлением цитрата натрия в концентрации 50 мМ. Для инициирования свободнорадикальных реакций, особенно активных форм кислорода, был добавлен раствор сернокислого железа ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) в концентрации 50 мМ.

Модельная система липидных радикалов

Для исследования влияния медикаментов на механизм перекисного окисления липидов (ПОЛ), проводилась их добавка к полученным из куриного желтка липидам. Желток смешивали с фосфатным буфером в соотношении 1:5, содержание белка доводилось до 1 мг на мл через разведение полученного гомогената в среднем 25 мл на 1 л буфера. Затем из гомогената отбирали 20 мл и производилась хемилюминесценция путем добавления 1 мл 50 мМ раствора сернокислого железа при непрерывном перемешивании. В результате, ненасыщенные жирные кислоты,

содержащиеся в липидах, подвергались окислительному процессу, сопровождающемуся развитием хемилюминесценции, интенсивность которой измерялась в качестве процесса перекисного окисления липидов.

Модельная система цельной крови

Перед началом исследования необходимо выбрать определенное количество рабочего раствора в соответствии с пропорциями 2 мл на 1 пробу. Затем рабочий раствор подвергается нагреванию до 37°C, после чего измеряется ХЛ, для чего заранее разливают 2 мл раствора в специальные стаканчики и помещают их в термостат. Далее в 2 мл теплого рабочего раствора люминола добавляют 0,1 мл гепаринизированной крови и хорошо перемешивают. Полученная смесь помещается в камеру специального прибора, предназначенного для исследования крови по программе КРОВЬ. Важно отметить, что свечение крови люминолом напрямую зависит от генерации активных форм кислорода клетками при выполнении фагоцитоза. Запись ХЛ происходит в течение 5 минут, при условии включенного термостата и отключенной мешалки. Таким образом, данное исследование позволяет оценить состояние гуморально-клеточного иммунитета.

Модельная система сыворотки крови

Выполняется процедура отбора крови, после чего полученную кровь выдерживают в течение 30 минут. Далее производится центрифугирование при 1500 оборотах в минуту в течение 15 минут, что позволяет получить сыворотку. Для продолжения исследования отбирается 0,5 мл приготовленной сыворотки, разбавляют её в 20 мл фосфатного буфера. Состав буфера следующий: 2,72 г. KH_2PO_4 , 7,82 г. KCl , 1,5 г. цитрата натрия $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7\text{Na}_3 \cdot 5,5\text{H}_2\text{O}$ на 1 литр дистиллированной воды. Полученный раствор затем доводят до величины рН 7,45 ед. проведением титрования насыщенным раствором КОН (фосфатный буфер + цитрат натрия). После этого полученный раствор помещают в кюветную камеру прибора и запускают программу, которая зависит от исследуемого материала -

сыворотки или плазмы. В данной программе предусмотрено быстрое перемешивание, а время измерения составляет 5 минут. Чтобы индуцировать свечение, к раствору добавляют 1 мл 50 мМ раствора $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, который ускоряет процессы перекисного окисления липидов.

2.2. Методы исследования

Регистрация хемилюминесценции – один из наиболее чувствительных методов, который позволяет определить оксидативные процессы в разных субстратах, включая среды культивирования, основан на обнаружении квантов света, выделяемых в результате взаимодействия с очень активными частицами - свободными радикалами. Этот метод определения основан на высокой чувствительности квантов света. Добавление люминофоров позволяет усилить выделяемые кванты света. В качестве люминофора был использован люминол - люминол (5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндион).

Регистрация ХЛ проводилась на приборе Хемилюминомер-003.

Измерение образцов описывалось в параметрах кинетики ХЛ. Измерение проводилось 5 минут (рисунок 1).

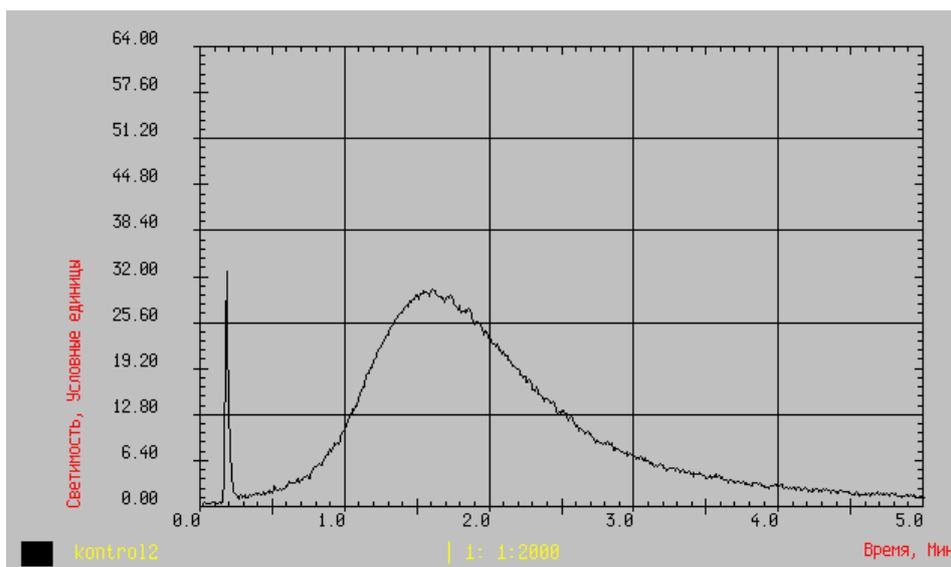


Рисунок 1 – Типичная запись ХЛ модельной системой активных форм кислорода

При оценке результатов анализировался основной параметр ХЛ: светосумма свечения (S)

Методы обработки данных

Результаты были обработаны с использованием программного пакета "StatisticaforWindows". Показатели ХЛ были измерены 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. Антиоксидантная активность пребиотиков и пробиотиков по отношению к генерации активных форм кислорода методом регистрации хемилюминесценции

Для проведения сравнительной антиоксидантной оценки пробиотиков и пребиотиков относительно различных форм оксидативных процессов были использованы различные модельные системы. В первую очередь была использована модельная система, в которой происходило образование активных форм кислорода (АФК). Активные формы кислорода - это молекулы кислорода, содержащие более одного электрона в валентной оболочке. Такие молекулы, например, перекись водорода (H_2O_2), супероксидный радикал ($O_2^{\bullet-}$), гидроксильный радикал (OH^{\bullet}) и другие, обладают высокой реакционной способностью и могут вызывать окислительный стресс в организме, повреждая клетки и ткани. Некоторые активные формы кислорода участвуют в регуляции клеточных процессов и имеют важную роль в метаболизме.

Добавление пробиотиков и пребиотиков в модельную систему, генерирующую АФК выявило их способность подавлять значения ХЛ. Следовательно соединения обладали антиоксидантной активностью (Таблица 1).

Таблица 1. Антиоксидантная активность пребиотиков и пробиотиков по отношению к генерации активных форм кислорода методом регистрации хемилюминесценции

	Светосумма (Me (IQR))	
	Концентрация 0,1	Концентрация 0,5
Контроль	42,1 (38,1-44,5)	

Хомолакт	37,2 (35,4-43,2)*	31,7 (28,3-35,6)*
Максифлор	41,3 (38,5-44,8)*	32,1 (30,2-35,4) *
Дюфалак	24,5 (21,9-27,3)*,***	24,2 (21,5-27,4*,***
Фитолакс	43,5(40,4-45,6)*,***	38,1 (37,4-42,6) *,***

*Различия статистически значимы по сравнению с контролем,

** Различия статистически значимы между пробиотиками

*** Различия статистически значимы между пребиотиками

Из таблицы хорошо отображаются различия оксидативных процессов генерации АФК в модельных системах. Причем отмечался дозозависимый эффект: с ростом дозы средства, происходило усиление антиоксидантного эффекта. Хомолакт и Максифлор – средства, содержащие в себе живые культуры. Они подавляли генерацию АФК в равной мере. Пребиотические средства Дюфалак и Фитолакс также снижали генерацию АФК. При этом более выраженной антиоксидантной активностью обладал Дюфалак, содержащий лактулозу.

Таким образом, пробиотики проявляют антиоксидантную активность, что означает, что они могут предотвращать повреждение клеточных структур, вызванное активными формами кислорода. Употребление пробиотиков может увеличить уровень антиоксидантов в организме и защитить от различных заболеваний, связанных с повреждением клеток.

Пребиотики являются пищевыми волокнами, которые не усваиваются в желудочно-кишечном тракте, но служат питательным субстратом для полезных бактерий в кишечнике. Активные формы кислорода, такие как свободные радикалы и перекись водорода, могут повреждать клетки и гены, вызывая стресс оксидативного типа и способствуя развитию ряда заболеваний, таких как рак, диабет, болезнь Альцгеймера и сердечно-сосудистые заболевания. Пребиотики могут уменьшать образование активных форм кислорода в кишечнике, путем стимуляции роста полезных бактерий, таких как *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, которые могут иметь

антиоксидантную активность и защищать клетки от повреждений. Кроме того, пребиотики могут улучшать абсорбцию антиоксидантов из пищи, таких как витамин С и Е, и повышать их концентрацию в крови. Таким образом, пребиотики могут оказывать антиоксидантный эффект на организм, снижая образование активных форм кислорода и улучшая функцию антиоксидантной системы. Однако необходимы дополнительные исследования, чтобы более полно изучить этот эффект и определить его эффективность в профилактике и лечении заболеваний, связанных со стрессом оксидативного типа. В этой связи было произведено исследование антиоксидантной активности пребиотиков и пробиотиков по отношению к реакциям перекисного окисления модельных липидов методом регистрации хемиллюминесценции.

3.2. Оценка антиоксидантной активности пребиотиков и пробиотиков по отношению к реакциям перекисного окисления модельных липидов методом регистрации хемиллюминесценции

Активные формы кислорода являются инициаторами последующих свободнорадикальных реакций, в том числе молекул липидов, липидных радикалов. Липидные радикалы являются результатом окисления липидов, в том числе входящих в структуру мембран. Это может приводить к разрушению клеточных стенок, апоптозу и некрозу. Поэтому важным компонентом антиоксидантной активности является способность нейтрализовать образующие перекисные радикалы липидов. Для этого была использована модельная система, в которой инициировали перекисное окисление липидов. В данную модельную систему добавляли пробиотики и пребиотики в двух концентрациях. Результаты приведены в таблице 2.

Таблица 2. Антиоксидантная активность пребиотиков и пробиотиков относительно перекисного окисления липидов по данным регистрации хемилюминесценции

	Светосумма (Me (IQR))	
	Концентрация 0,1	Концентрация 0,5
Контроль	63,1 (58,5-65,7)	
Хомолакт	24,4 (22,1-27,3)*,**	10,8 (8,4-13,1)*,**
Максифлор	44,7 (39,8-46,1)*,**	21,8 (18,6-24,5)*,**
Дюфалак	17,4 (15,4-20,5)*,***	13,2 (11,5-15,4)*,***
Фитолакс	42,1(40,3-45,7)*,***	36,1 (34,3-40,2)*,***

*Различия статистически значимы по сравнению с контролем,

** Различия статистически значимы между пробиотиками

*** Различия статистически значимы между пребиотиками

Из данных таблицы следует, что все исследуемые средства, как про- так и пребиотики обладали способностью предотвращать процессы образования липидных радикалов. ХЛ снижалась во всех образцах. А с ростом концентрации это снижение усиливалось. То есть, также, как и для модельной системы генерации АФК отмечался дозозависимый эффект.

Пробиотик Хомолакт проявил более выраженную антиоксидантную, в сравнении с Максифлором. А пребиотик, содержащий лактуллозу Дюфалак здесь также обладал более выраженной антиоксидантной активностью в сравнении с Максифлором.

Антиоксидантная активность пробиотиков относится к их способности предотвращать окисление липидов или жиров в организме. Это особенно важно для защиты клеток от повреждения свободными радикалами, которые могут возникать в результате стрессовых ситуаций, воздействия окружающей среды и пищевых факторов. Пробиотики, благодаря своим антиоксидантным

свойствам, могут способствовать снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, диабета, нарушения функции иммунной системы и других патологий.

Для оценки антиоксидантной активности пробиотиков часто используют методы, основанные на определении уровня перекисного окисления липидов (ПОЛ) в тканях или биологических жидкостях. При ПОЛ свободные радикалы атакуют молекулы липидов, вызывая их окисление и образование токсичных продуктов. Пробиотики могут снижать уровень ПОЛ и тем самым защищать клетки от повреждения.

Исследования показывают, что некоторые штаммы пробиотиков, такие как *Lactobacillus plantarum* и *Lactobacillus fermentum*, обладают выраженной антиоксидантной активностью и могут защищать клетки от ПОЛ. Однако, не все пробиотические культуры имеют одинаковую антиоксидантную активность, и эффекты могут различаться в зависимости от условий их применения. Также необходимы дополнительные исследования, чтобы более точно оценить механизмы действия пробиотиков на уровне антиоксидантной защиты и определить оптимальные условия их применения.

Пребиотики являются пищевыми ингредиентами, которые не усваиваются в желудочно-кишечном тракте человека, но служат пищей для полезной микрофлоры в кишечнике. В последние годы было показано, что пребиотики обладают антиоксидантными свойствами.

Перекисное окисление липидов (ПОЛ) - это процесс, при котором свободные радикалы атакуют жирные кислоты в липидных молекулах, что приводит к их разложению. Этот процесс может приводить к разрушению клеточных мембран и другим повреждениям.

Несколько исследований показали, что пребиотики могут замедлять ПОЛ. Например, пребиотик инулин, который является частью цикория, может снижать уровень малонового диальдегида (МДА) - продукта ПОЛ - в крови у людей с ожирением.

Кроме того, применение пребиотика фруктоолигосахарида (ФОС) снижает уровень МДА в печени крыс, которые были подвергнуты окислительному стрессу.

Таким образом, пребиотики могут иметь положительный эффект на здоровье, благодаря своей антиоксидантной активности, которая может защищать от ПОЛ и других видов окислительного стресса.

3.3. Оценка антиоксидантной активности пребиотиков и пробиотиков в сыворотке крови методом регистрации хемилюминесценции

Рассмотренная выше модельная система позволяет оценивать антиоксидантную активность по отношению к липидным радикалам. Для более интегральной оценки антиоксидантной активности про- и пребиотиков в более естественных условиях была использована модельная система сыворотки крови (Таблица 3).

Таблица 3. Антиоксидантная активность пребиотиков и пробиотиков в системе сыворотки крови по данным регистрации хемилюминесценции

	Светосумма (Ме (IQR))	
	Концентрация 0,1	Концентрация 0,5
Контроль	65,3 (61,4-68,6)	
Хомолакт	34,5 (31,3-37,4)*	15,3 (12,4-18,5)*
Максифлор	38,1 (35,3-31,4)*	13,2 (11,5-17,6)*
Дюфалак	26,3 (24,1-29,3)*,***	9,8 (7,4-11,5)*,***
Фитолакс	50,2(48,3-53,6)*,***	43,8 (40,7-47,4)*,***

*Различия статистически значимы по сравнению с контролем,

** Различия статистически значимы между пробиотиками

*** Различия статистически значимы между пребиотиками

Исходя из этой информации, можно сделать вывод, что Хомолакт, Дюфалак, Максифлор и Фитолакс показали увеличение антиоксидантной активности, так как их средние значения ниже, а значит, имеет место снижение значений по сравнению с контрольным значением. Также, были выявлены статистически достоверные статистические различия два из пребиотиков Дюфалака и Максифлора.

3.4. Оценка антиоксидантной активности пребиотиков и пробиотиков в цельной крови методом регистрации хемилюминесценции

Антиоксидантную активность можно оценивать не только непосредственно по воздействию на оксидативные процессы, но и опосредованно - при воздействии на свободно-радикальные метаболиты, образующиеся при активации клеток. Для реализации данного подхода были использованы фагоцитарные клетки крови. Фагоцитарные клетки крови обладают механизмами кислород-зависимого метаболизма, активация которого сопровождается генерацией активных форм кислорода.

При добавлении про- и пребиотиков в систему цельной крови отмечалось снижение ХЛ, отражающей уменьшение генерации АФК фагоцитарными клетками (Таблица 4).

Таблица 4. Антиоксидантная активность пребиотиков и пробиотиков в системе цельной крови по данным регистрации хемилюминесценции

	Светосумма (Me (IQR))	
	Концентрация 0,1	Концентрация 0,5
Контроль	2,2 (1,8-2,6)	

Хомолакт	1,8 (1,5-2,2)*	0,6 (0,1-1,0)*
Максифлор	1,7(1,4-1,9)*	0,4 (0,2-0,7)*
Дюфалак	1,5(1,2-1,8)*	0,5 (0,3-0,8)*
Фитолакс	1,2(1,1-1,5)*	0,3(0,1-0,5)*

*Различия статистически значимы по сравнению с контролем,

** Различия статистически значимы между пробиотиками

*** Различия статистически значимы между пребиотиками

Данные таблицы показывают, что все исследуемые образцы вызвали подавление параметров ХЛ, то есть обладали антиоксидантной активностью. При этом увеличение концентрации вызывало усиление угнетения ХЛ, то есть характер действия исследуемых средств носил дозозависимый характер.

Вместе с тем, статистических различий между действием исследуемых пробиотиков и пребиотиков не отмечалось. Это может быть связано с неспецифическим воздействием на фагоцитарные клетки и/или схожим механизмом действия на снижение уровня ХЛ. Таким образом, воздействие здесь происходит не только непосредственно воздействие на вырабатываемые АФК, но и на само клеточное звено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При выполнении дипломной работы были изучены фундаментальные аспекты микробиологии и биофизики и освоены отдельные методы: метод оценки антиоксидантной активности методом регистрации хемиллюминесценции, проанализированы источники литературы по теме работы, в первую очередь для обзора литературы.

В данной работе оценивалась антиоксидантная активность пробиотиков и пребиотиков. Исследование проводилось в модельных системах, каждая из которых отражала один из аспектов антиоксидантной активности. В дипломной работе были поставлены следующие задачи:

1) Антиоксидантная активность пребиотиков и пробиотиков по отношению к генерации активных форм кислорода методом регистрации хемиллюминесценции

2) Оценка антиоксидантной активности пребиотиков и пробиотиков по отношению к реакциям перекисного окисления модельных липидов методом регистрации хемиллюминесценции

3) Оценка антиоксидантной активности пребиотиков и пробиотиков в сыворотке крови методом регистрации хемиллюминесценции

4) Оценка антиоксидантной активности пребиотиков и пробиотиков в цельной крови методом регистрации хемиллюминесценции

Исследование показало, что пробиотики и пребиотики обладают антиоксидантной активностью. Они подавляют выработку активных форм кислорода и липидных радикалов. Кроме того проявляют антиоксидантные свойства в цельной крови и сыворотки крови. Результаты исследования показали, что пробиотик Хомолакт обладал более выраженной антиоксидантной активностью чем Максифлор по отношению к липопероксидации. А пребиотик Дюфалак обладал более выраженной антиоксидантной активностью чем Фитолакс во всех модельных системах, за исключением системы цельной крови.

Пробиотики и пребиотики обладают имеют потенциальную возможность защиты организма от окислительного стресса. Дальнейшие исследования позволят более точно определить механизмы данного действия и разработать рекомендации по использованию пробиотиков и пребиотиков для профилактики и лечения окислительного стресса

Проведенные исследования создают предпосылки для практического применения используемых в данной работе методик, а именно разработки основанных на регистрации хемилюминесценции экспресс-методов определения антиоксидантных свойств пробиотиков и пребиотиков.

ВЫВОДЫ

1. Пребиотики и пробиотики обладают антиоксидантной активностью по отношению к активным формам кислорода по данным хемилюминесценции. При этом для содержащих живые культуры Хомолакта и Максифлора не было выявлено достоверных различий. А пребиотик Дюфалак обладал более выраженной антиоксидантной активностью чем Фитолакс.

2. Пребиотики и пробиотики обладают антиоксидантной активностью по отношению к липидным радикалам по данным регистрации хемилюминесценции. При этом Хомолакт обладал более выраженной антиоксидантной активностью чем Максифлор. А пребиотик Дюфалак обладал более выраженной антиоксидантной активностью чем Фитолакс.

3. Пребиотики и пробиотики обладают антиоксидантной активностью в сыворотке крови по данным регистрации хемилюминесценции. При этом для содержащих живые культуры Хомолакта и Максифлора не было выявлено достоверных различий. А пребиотик Дюфалак обладал более выраженной антиоксидантной активностью чем Фитолакс.

4. Пребиотики и пробиотики обладают антиоксидантной активностью в системе цельной крови по данным регистрации хемилюминесценции.

Вместе с тем, статистические различия между действием исследуемых пробиотиков и пребиотиков не отмечались.

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, 2018. – 19 с.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Бурова, Л. Г. Изучение антибактериальной активности производных изоалантолактона в отношении *Escherichia coli* / Л. Г. Бурова, И. В. Широких, С. С. Патрушев, Э. Э. Шульц // Научные конференции НГМУ. 2017. № 1. С. 10-13.

8. Бухарин, О.В. Механизмы выживания бактерий / О.В. Бухарин, А.Л. Гинцбург, Ю.М. Романова, Г. И. Эль-Регистан // Москва, 2018.
9. 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. 2017. № 2. С. 65-72.
10. Владимиров Ю. А., Азизова О. А., Деев А. И., Козлов А. В., Осипов А. Н., Рощупкин Д. И. // - Ред. ВИНТИ, Москва, 2020, С. 3-250.
11. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. // Перекисное окисление липидов в биологических мембранах, Наука, Москва, 2021
12. Владимиров Ю.А. Активные формы кислорода и азота: значение для диагностики, профилактики и терапии // Биохимия. 2004. Т. 69. Вып. 1. С. 5-7
13. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестник РАМН. 2021. № 8. С. 43-51.
14. Владимиров Ю.А., Потапенко А.Я. Физико-химические основы фотобиологических процессов. М 2020; 123—188.
15. Владимиров Ю.А., Проскурина Е.В. Лекции по медицинской биофизике. Академкнига, 2017, 432 с.
16. 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. 2018. Т. 57. № 1. С. 41-52.
17. Вяткин, А.В. Напитки антиоксидантной направленности как метод борьбы с окислительным стрессом / А.В. Вяткин, О.В. Чугунова // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. 2019. Т. 6. № 4 (19). С. 119-126.
18. 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.

19. 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: Агронимия и животноводство. 2017. Т. 12. № 1. С. 76-85.
20. 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.
21. 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.
22. Закотеев, Ю. А. Хемилюминесценция. Принципы и методики регистрации, оборудование, задачи / Ю. А. Закотеев // Москва 2015 г.
23. 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.
24. 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.
25. 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.

26. Карпенко, Е. А. Анализ про- и антиоксидантной систем в плазме крови больных аденомой и раком простаты / Е. А. Карпенко // Красноярск : СФУ, 2019.
27. 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.
28. Колтовой, Н. А. Книга 4. Часть 1. Хемилюминесценция / Колтовой Н. А. // Москва. 2017. 145с.
29. Кулыгин, Д.А. Разновидности люминесценции / Д.А. Кулыгин // 1. Инновационная наука. 2019. № 12-4. С. 36-38.
30. Куликова, Н.А. Влияние антибиотиков на формирование окислительного стресса бактерий / Н.А. Куликова // Международный студенческий научный вестник. 2017. № 4-5. С. 614-615.
31. 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, 2018
32. 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.
33. Литусов, Н.В. Эшерихии / Н.В. Литусов // Иллюстрированное учебное пособие. – Екатеринбург: Изд-во УГМА, 2018. - 36 с.
34. 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
35. 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.

36. 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. 2018. № 4-3. С. 269-270.

37. Небесная, Е.Ю. Влияние окислительного стресса на регуляцию сосудистого тонуса / Е.Ю. Небесная // Международный студенческий научный вестник. 2017. № 6. С. 165.

38. 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.

39. 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.

40. 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.

41. 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.

42. 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. 2018. № 4. С. 356-361.
43. 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.
44. Пискарев, И. М. Инициирование и исследование свободно-радикальных процессов в биологических экспериментах / И. М. Пискарев, И. П. Иванова, А. Г. Самоделкин, М. Н. Иващенко // — Н. Новгород: ФГБОУ ВО Нижегородская ГСХА, 2016. — 140 с.
45. Поляк М.С., Сухаревич В.И., Сухаревич М.Э. Питательные среды для медицинской и санитарной микробиологии. СПб: ЭЛБИ, 2008. - С. 78-96
46. 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.
47. Проскурнина, Е.В. Свободные радикалы как участники регуляторных и патологических процессов / Е.В. Проскурнина, Ю.А. Владимиров // Сборник: Фундаментальные науки – медицине. Биофизические медицинские технологии. Под редакцией А.И. Григорьева и Ю.А. Владимирова
48. Романцева, Ю.Н. Усовершенствование питательных сред с использованием пантолизата / Ю.Н. Романцева // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. 2018. № 7 (165). С. 127-132.
49. Рекша, В. Э. Антиоксиданты и свободные радикалы / В. Э. Рекша // В сборнике: ДЕКАДА ЭКОЛОГИИ. материалы XI Международного конкурса. 2017. С. 126-129.
50. 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.

51. Ситникова, О. Г. Исследование хемиллюминесценции сыворотки крови в присутствии нанокompозита полистирол/бентонит/ магнетит in vitro / О. Г. Ситникова, О. В. Алексеева, М. М. Клычева, А. Н. Родионова, С. Б. Назаров, А. В. Агафонов // Таврический медико-биологический вестник. 2018. Т. 21. № 2-1. С. 83-87.

52. 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.

53. Сулейманова, А.Д. Роль минеральных веществ в регуляции процессов свободно-радикального окисления в организме / А.Д. Сулейманова, Е.Н. Любина // Actualscience. 2019. Т. 2. № 1. С. 7-8.

54. Ситникова, О. Г. Исследование общей антиокислительной активности пуповинной крови и лизата клеток сосудов пуповины новорожденных методом хемиллюминесценции / 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.

55. Тарасенко, Е.А. Определение свободно-радикальной активности твердых веществ с помощью системы химических реагентов / Е.А. Тарасенко, Е.А. Гудкова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Естественные науки. 2018. № 18 (239). С. 104-107.

56. Теселкин, Ю.О. Модифицированный хемиллюминесцентный 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.

57. Фархутдинов, Р.Р. Методики исследования хемилюминесценции биологического материала на хемилуминомере ХЛ-003/Р.Р. Фархутдинов, С.И. Тевдорадзе // Методы оценки антиоксидантной активности биологически активных веществ. М., РУДН. 2019. - с.147-154.
58. 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.
59. Фархутдинов, Р.Р. Хемилюминесцентные методы исследования свободно-радикального окисления в медицине / Р.Р. Фархутдинов, В.А. Лиховских // Уфа 2020, 90 с.
60. Фурман, Ю. В. Окислительный стресс и антиоксиданты / Ю. В. Фурман, Е. Б. Артюшкова, А. В. Аниканов // Актуальные проблемы социально-гуманитарного и научно-технического знания. 2019. № 1 (17). С. 1-3.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.

65. 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.
66. Bulletin of Medical Internet Conferences (ISSN 2224-6150) 2017. Volume 7. Issue 6 Ю: 2017-06-4345-T-14616 Тезис Макарова Д.А., Трач И.В.
67. Исследование антиоксидантной активности биокомпозиций на основе пробиотиков Л.В. Драчева Международная академия информатизации Е.И. Короткова, А.Н. Лукина. 2020. № 2(67) С.44-47
68. Sgibnev A.V., Kremleva E.A. Vaginal protection by H₂O₂-producing lactobacilli. Jundishapur J. Microbiology. 2019, 8 (10): A e22913.
69. Ivanov R.A., Soboleva O.A., Smirnov S.A. et al. Effect of surfactants of different types on the bacteriolytic activity of lysozyme. Rus. J. Bioorg. Chem. 2018, 41 (3): 260-265.
70. Владимиров Ю.А., Потапенко А.Я. Физико-химические основы фотобиологических процессов: учебное пособие для медицинских и биологических спец. вузов. Москва: Высшая школа. 2021. 199 с.
71. Демин Е.М., Проскурнина Е.В., Владимиров Ю.А. // Вест. МГУ. Сер. 2: Химия. 2019. Т. 49. № 5. С. 354-360.
72. Матвеева Н.С. Активированная хемилюминесценция как метод изучения свободнорадикальных реакций в клетках и тканях: Дис. ... канд. биол. наук. М.: МГУ, 2022. 204 с.
73. Сафаров Ф.Э. Хемилюминесценция комплексов лантаноидов в реакциях с органическими пероксидами. Автореф. дис. ... канд. хим. наук. Уфа, 2017.
74. Байматов В.Н., Фархутдинов Р.Р., Багаутдинов А.М. Хемилюминесцентные методы исследования свободнорадикального окисления в сельском хозяйстве, ветеринарной медицине и животноводстве. Уфа: «Здравоохранение Башкортостана», 2019. 104 с.
75. Каражаева М.И., Саксонова Е.О., Клебанов Г.И., Любицкий О.Б., Гурьева Н.В. // Вестник офтальмологии. 2018. Т. 120. № 4. С. 14-18.

76. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 2020. 252 с.
77. Владимиров Ю.А., Проскурнина Е.В. // Успехи биол. химии. 2019. Т. 49. С. 341-388.
78. Байматов В.Н., Багаутдинов А.М., Байматов Н.В. Механизмы коррекции свободнорадикального окисления анти-оксидантами. Уфа: РИЦ БашГАУ, 2018. 312 с.
79. Журавлев А.И., Зубкова С.М. Антиоксиданты. Свободно-радикальная патология, старение. М.: Белые альвы, 2017. 304 с.
80. Шляпинтох В.Я., Карпухин О.Н., Постников Л.М., Захаров И.В., Вичутинский А.А., Цепалов В.Ф. Хемилюминесцентные методы исследования медленных химических процессов. Москва: Наука, 2020. 300 с.
81. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: АРТА, 2018. 284 с.
82. Азизова О.А., Осипов А.Н., Савов В.М., Яхьяев А.В., Зубарев В.Е., Каган В.Е., Владимиров Ю.А. // Биофизика. 2020. № 30(1). С. 36-39.
83. Новиков В.В., Пономарев В.О., Новиков Г.В., Кувичкин В.В., Яблокова Е.В., Фесенко Е.Е. // Биофизика. 2020. Т. 55. № 4. С. 631-639.
84. Шерстнев М.П., Азимбаев Т.К., Владимиров Ю.А. // Биофизика. 2018. Т. 40. С. 531.
85. Васильева О.В. // Биол. мембраны. 2018. Vol. 15. С. 177.
86. Сулова Т.Б., Оленев В.И., Владимиров Ю.А. // Биофизика. 2020. Т. 14. С. 510.
87. Погосян Г.А. // Биофизика. 1996. Vol. 41. С. 342.
88. Измайлов Д.Ю., Владимиров Ю.А. // Биологические мембраны. 2022. Т. 19. С. 507.
89. Погорельский И.П. Пробиотики: вектор развития/ И. П. Погорельский, И. В. Дармов, И. А. Лун-довских, К. Е. Гаврилов, И. Ю. Чичерин // Практическая медицина. - 2022. - № 3(58). - С. 180188.

90. Яруллина Д. Р. Бактерии рода *Lactobacillus*: общая характеристика и методы работы с ними / Д. Р. Яруллина, Р. Ф. Фахруллин. - Казань: Казанский университет, 2017. - 51 с.
91. Иркитова А.Н. Эколого-биологическая оценка штаммов *Lactobacillus acidophilus*, используемых в производстве пробиотических продуктов: автореферат дис. на соискание уч. степ. к. б. н. / Иркитова А.Н. . 2019.- 22 с.
92. Кабисов Р.Г. Биотехнология производства син-биотических кисломолочных продуктов / Р.Г. Кабисов, Э.В. Романова // Известия Горского ГАУ. - 2017. - Т. 52. N 1. - С. 234-239.
93. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 3. Пробиотики и функциональное питание. М. : Издательство Грантъ, 2019. — 288 с.
94. Nyman RE., Milla RJ., Benninga M.A., Davidson G.R, Fleisher D.F., Taminiu J. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Am. J. Gastroenterol.* 2017; 130 (5): 1519-1526.
95. Osborn D. A., Sinn J. K. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochr. Database Syst. Rev.* 2017; 4: CD006475.
96. Willumsen P.A., Karlson U. Screening of bacteria, isolated from PAH-contaminated soils, for production of biosurfactants and bioemulsifiers. *Biodegradation.* 2018, 7 (5): 415-423.
97. Sgibnev A.V., Kremleva E.A. Vaginal protection by H₂O₂-producing lactobacilli. *Jundishapur J. Microbiology.* 2019, 8 (10): A e22913.
98. Dover S.E., Aroutcheva A.A., Faro S., Chikindas M.L. Natural antimicrobials and their role in vaginal health: a short review. *International J. Probiotics & Prebiotics.* 2018, 3 (4). 219-230.
99. Kaewsrichan J., Peeyananjarassri K., Kongprasertkit J. Selection and identification of anaerobic lactobacilli producing inhibitory compounds against vaginal pathogens. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2017, 48 (1): 75-83.

100. Ivanov R.A., Soboleva O.A., Smirnov S.A. et al. Effect of surfactants of different types on the bacteriolytic activity of lysozyme. *Rus. J. Bioorg. Chem.* 2020, 41 (3): 260-265
101. Oganisyan, A. O. Changes in succinate dehydrogenase activity in various parts of the brain during combined exposure to vibration and licorice root / A. O. Oganisyan, K. R. Oganisyan, S. M. Minasyan // *Neuroscience and behavioral physiology.* - 2021. - Vol. 35, No 5. - P. 545-548.
102. Mokhovikov, O.V. Prospects for Russian aquaculture / O.V. Mokhovikov, A.A. Grunina // *Delta of Science.* - 2019. - № 1. - P. 10-12.
103. Forbes J.D., Van Domselaar G., Bernstein C.N. The gut microbiota in immune-mediated inflammatory diseases. *Front. Microbiol.* 2017 7:1081. 10.3389.

Отчет о проверке на заимствования №1



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

ИНФОРМАЦИЯ О ДОКУМЕНТЕ

№ документа: 11656
 Начало загрузки: 23.06.2023 12:47:16
 Длительность загрузки: 00:00:06
 Имя исходного файла: ВКР Газизова А.А МПФ-Б-4016.doc
 Название документа: Исследование антиоксидантной активности пробиотиков и пребиотиков методом регистрации хемилюминесценции
 Размер текста: 74 кБ
 Тип документа: Выпускная квалификационная работа
 Символов в тексте: 75992
 Слов в тексте: 8796
 Число предложений: 1359

ИНФОРМАЦИЯ ОБ ОТЧЕТЕ

Начало проверки: 23.06.2023 12:47:23
 Длительность проверки: 00:01:41
 Корректировка от 23.06.2023 12:55:25
 Комментарии: [Автосохраненная версия]
 Поиск с учетом редактирования: да
 Проверенные разделы: основная часть с. 1,3-36, содержание с. 2, библиография с. 37-48
 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, Шаблоны фразы, Кольцо вузов, Издательство Wiley, Переводные заимствования



СОВПАДЕНИЯ	САМОЦИТИРОВАНИЯ	ЦИТИРОВАНИЯ	ОРИГИНАЛЬНОСТЬ
15,3%	0%	0,46%	84,24%

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.

Самоцитирования — 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.

Цитирования — 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]	26,06%	0%	не указано	29 Сен 2022	Библиография	0	1	
[02]	3,37%	3,37%	ВЛИЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕСС... http://elibrary.ru	28 Мая 2017	Перефразирования по eLIBRARY.RU	1	1	
[03]	3,36%	0%	ВЛИЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕСС... http://elibrary.ru	22 Фев 2017	Перефразирования по eLIBRARY.RU	0	1	
[04]	1,93%	0,14%	ВЛИЯНИЕ АНТИБИОТИКОВ НА ФОРМ... http://eduherald.ru	17 Июн 2022	Интернет Плюс*	2	25	
[05]	1,89%	0%	не указано http://eduherald.ru	07 Июн 2021	Интернет Плюс*	0	25	
[06]	1,86%	0,07%	МОЛОДЕЖНАЯ НАУКА https://naukaip.ru	01 Ноя 2022	Интернет Плюс*	1	17	
[07]	1,85%	1,04%	Стрессовые системы Escherichia coli и ... http://elibrary.ru	28 Апр 2017	Перефразирования по eLIBRARY.RU	2	3	
[08]	1,77%	0,28%	https://mvs-bsmu.ru/files/journals/6_2... https://mvs-bsmu.ru	30 Дек 2020	Интернет Плюс*	5	23	
[09]	1,71%	0,46%	не указано	29 Сен 2022	Шаблонные фразы	9	28	
[10]	1,64%	1,64%	ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ АНТИОКС... http://elibrary.ru	29 Апр 2017	Перефразирования по eLIBRARY.RU	2	2	
[11]	1,47%	0%	https://naukaip.ru/wp-content/uploads... https://naukaip.ru	04 Окт 2022	Интернет Плюс*	0	5	

[12]	1,27%	0%	Ромодин, Леонид Александрович Кор... http://dlib.rsl.ru	27 Июн 2022	Сводная коллекция РГБ	0	6	
[13]	1,26%	0%	Стрессовые системы Escherichia coli и... http://elibrary.ru	28 Апр 2017	eLIBRARY.RU	0	4	
[14]	1,22%	0%	ВЛИЯНИЕ АНТИБИОТИКОВ НА ФОРМ... https://vestnik.aif.ru	17 Июн 2022	Интернет Плюс*	0	8	
[15]	1,22%	0%	ВЛИЯНИЕ АНТИБИОТИКОВ НА ФОРМ... https://elibrary.ru	20 Июн 2023	Интернет Плюс*	0	8	
[16]	1,21%	0%	https://actanaturae.ru/2075-8251/articl... https://actanaturae.ru	28 Янв 2023	Интернет Плюс*	0	16	
[17]	1,17%	0,06%	Скачать pdf http://vestnik.aif.ru	12 Мар 2018	Интернет Плюс*	1	12	
[18]	1,05%	0%	Влияние питательных сред на процес... https://yandex.ru	21 Мая 2021	Интернет Плюс*	0	10	
[19]	1%	0,82%	Байматов, Николай Валерьевич Корр... http://dlib.rsl.ru	01 Янв 2007	Сводная коллекция РГБ	3	4	
[20]	0,99%	0%	https://www.bsu.edu.ru/upload/iblock/... https://www.bsu.edu.ru	11 Дек 2019	Интернет Плюс*	0	9	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[21]	0,97%	0,43%	РАДИКАЛЫ В СТРУКТУРАХ КЛЕТКИ. http://elibrary.ru	09 Июл 2020	eLIBRARY.RU	2	3	
[22]	0,94%	0,94%	РАДИКАЛЫ В СТРУКТУРАХ КЛЕТКИ. http://elibrary.ru	14 Янв 2019	Перефразирования по eLIBRARY.RU	1	1	
[23]	0,86%	0,88%	Роль пробиотиков и пребиотиков пр... https://medach.pro	21 Мая 2020	СМИ России и СНГ	2	2	
[24]	0,83%	0%	ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНЫ... https://cyberleninka.ru	13 Окт 2022	Интернет Плюс*	0	4	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[25]	0,83%	0%	Байбурина, Гульнар Анузовна Особе... http://dlib.rsl.ru	27 Июн 2022	Сводная коллекция РГБ	0	3	
[26]	0,81%	0,81%	Демидова, Елизавета Вячеславовна И... http://dlib.rsl.ru	27 Дек 2019	Сводная коллекция РГБ	1	1	
[27]	0,79%	0,12%	Панова, Людмила Дмитриевна диссер... http://dlib.rsl.ru	01 Янв 2010	Сводная коллекция РГБ	1	3	
[28]	0,79%	0,53%	Молекулярные маркеры фертильнос... http://emil.ru	28 Апр 2017	Медицина	1	2	
[29]	0,79%	0%	Определение свободнорадикальной ... https://yandex.ru	23 Июн 2023	Интернет Плюс*	0	4	
[30]	0,78%	0%	Свободные радикалы и антиоксиданты https://revolution.allbest.ru	17 Июн 2022	Интернет Плюс*	0	7	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[31]	0,76%	0%	https://iteb.ru/upload/iblock/ed8/Disse... https://iteb.ru	20 Июн 2022	Интернет Плюс*	0	4	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[32]	0,74%	0%	Суина, Ирина Олеговна Фармакогнос... http://dlib.rsl.ru	16 Июн 2021	Сводная коллекция РГБ	0	3	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[33]	0,74%	0,74%	ОПРЕДЕЛЕНИЕ СВОБОДНОРАДИКАЛЬ... http://elibrary.ru	11 Дек 2016	eLIBRARY.RU	2	2	
[34]	0,73%	0%	Мусин, Шамиль Исмагилович Опред... http://dlib.rsl.ru	08 Ноя 2022	Сводная коллекция РГБ	0	3	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[35]	0,72%	0%	45262	17 Ноя 2022	Кольцо вузов	0	3	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[36]	0,7%	0%	45262	16 Ноя 2022	Кольцо вузов	0	3	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[37]	0,7%	0,22%	ОБЗОР ВЛИЯНИЕ УСЛОВИЙ ПРОЦЕС... http://elibrary.ru	31 Авг 2017	Перефразирования по eLIBRARY.RU	1	1	
[38]	0,68%	0,43%	ОБЗОР ВЛИЯНИЕ УСЛОВИЙ ПРОЦЕС... http://elibrary.ru	31 Авг 2017	eLIBRARY.RU	1	1	
[39]	0,67%	0%	Проскурнина Елена Васильевна - пол... https://istina.msu.ru	25 Мая 2023	Интернет Плюс*	0	6	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[40]	0,67%	0%	Проскурнина Елена Васильевна - пол... https://istina.msu.ru	22 Окт 2021	Интернет Плюс*	0	6	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[41]	0,64%	0%	Диссертация на тему «Совершенство... https://dissertat.com	19 Ноя 2020	Интернет Плюс*	0	4	
[42]	0,59%	0%	https://elib.bsu.by/bitstream/12345678... https://elib.bsu.by	15 Июн 2022	Интернет Плюс*	0	2	
[43]	0,59%	0,59%	Активные формы кислорода: участие ... http://elibrary.ru	23 Сен 2020	eLIBRARY.RU	1	1	
[44]	0,57%	0%	Вяткин, Антон Владимирович Разраб... http://dlib.rsl.ru	12 Янв 2021	Сводная коллекция РГБ	0	2	
[45]	0,54%	0%	Диссертация на тему «Хемилюминес... https://cyberleninka.ru	21 Июн 2022	Интернет Плюс*	0	5	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[46]	0,53%	0,46%	ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ХЕМИЛЮМИНЕСЦ... http://fundamental-research.ru	20 Июн 2023	Интернет Плюс*	5	6	
[47]	0,51%	0%	ИССЛЕДОВАНИЕ ОБЩЕЙ АНТИОКСИ... http://vestnik.aif.ru	18 Дек 2017	Перефразирования по eLIBRARY.RU	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.

[48]	0,49%	0,49%	ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ЕГО РОЛ... http://elibrary.ru	27 Мая 2019	eLIBRARY.RU	1	1	
[49]	0,49%	0%	http://vestnikural.ru/uploads/2017/14-4-4... http://vestnikural.ru	17 Июл 2022	Интернет Плюс*	0	1	
[50]	0,49%	0%	http://vestnikural.ru/uploads/2017/14-4-4... http://vestnikural.ru	07 Июн 2023	Интернет Плюс*	0	1	
[51]	0,48%	0%	http://lib.ugsha.ru/8080/bitstream/1234... http://lib.ugsha.ru	01 Мар 2022	Интернет Плюс*	0	2	
[52]	0,48%	0,44%	Аутофагия как механизм защиты при... http://elibrary.ru	15 Окт 2019	Перефразирования по eLIBRARY.RU	1	1	
[53]	0,48%	0%	Козак, Дарья Константиновна Роль к... http://lib.rsl.ru	01 Июл 2022	Сводная коллекция РГБ	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[54]	0,47%	0%	https://health-family.ru/upload/iblock/... https://health-family.ru	31 Мар 2023	Интернет Плюс*	0	4	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[55]	0,46%	0%	Красюк диссертация антиплагиат	30 Мая 2018	Модуль поиска "БГМУ"	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[56]	0,46%	0%	Пушкина, Татьяна Анатольевна Пове... http://dlib.rsl.ru	22 Окт 2020	Сводная коллекция РГБ	0	1	
[57]	0,46%	0%	45233	16 Ноя 2022	Кольцо вузов	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[58]	0,45%	0%	http://www.chem.msu.ru/rus/vmgu/16... http://chem.msu.ru	14 Сен 2018	Интернет Плюс*	0	5	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[59]	0,45%	0%	http://www.chem.msu.ru/rus/vmgu/16... http://chem.msu.ru	18 Июн 2021	Интернет Плюс*	0	5	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[60]	0,44%	0,44%	Вред и польза окислительного стресса. http://elibrary.ru	08 Янв 2020	eLIBRARY.RU	1	1	
[61]	0,44%	0%	Вред и польза окислительного стресса. http://elibrary.ru	08 Янв 2020	Перефразирования по eLIBRARY.RU	0	1	
[62]	0,43%	0%	Ахوپова, Валентина Александровна д... http://dlib.rsl.ru	раньше 2011	Сводная коллекция РГБ	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[63]	0,43%	0%	http://www.rjbc.ru/2020/5/fulltext/2.pdf http://rjbc.ru	17 Июн 2022	Интернет Плюс*	0	3	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[64]	0,43%	0%	http://www.rjbc.ru/2020/5/fulltext/2.pdf http://rjbc.ru	11 Апр 2022	Интернет Плюс*	0	3	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[65]	0,42%	0%	Фармако-биохимический анализ вли... http://emil.ru	20 Дек 2016	Медицина	0	1	
[66]	0,41%	0%	Статья_ГалимовШН (1)	12 Окт 2019	Модуль поиска "БГМУ"	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[67]	0,4%	0%	Аутофагия как механизм защиты при... http://elibrary.ru	15 Окт 2019	eLIBRARY.RU	0	1	
[68]	0,4%	0%	http://lib.astgmu.ru/wp-content/uploa... http://lib.astgmu.ru	09 Дек 2022	Интернет Плюс*	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[69]	0,39%	0%	http://conf-2019.biophys.ru/work/BioP... http://conf-2019.biophys.ru	14 Окт 2022	Интернет Плюс*	0	4	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[70]	0,38%	0%	Дипломная работа: Свободно-радика... https://bestreferat.ru	23 Мая 2022	Интернет Плюс*	0	4	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[71]	0,38%	0%	Перунова, Наталья Борисовна диссер... http://dlib.rsl.ru	раньше 2011	Сводная коллекция РГБ	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[72]	0,38%	0%	ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПОТЕНЦИОМЕТ... http://elibrary.ru	27 Дек 2016	eLIBRARY.RU	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[73]	0,37%	0,37%	Гипоксия и гипербарическая оксиген... http://mydocx.ru	29 Янв 2017	Перефразирования по Интернету	1	1	
[74]	0,37%	0%	Моделирование биопленки у бактер... http://emil.ru	08 Июл 2017	Медицина	0	1	
[75]	0,37%	0%	http://www.pa.science-center.net/Archi... http://pa.science-center.net	14 Мая 2021	Интернет Плюс*	0	5	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[76]	0,37%	0%	Бояринева, Ирина Валерьевна Теоре... http://dlib.rsl.ru	21 Сен 2021	Сводная коллекция РГБ	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[77]	0,33%	0%	Тонкие Химические Технологии - жур... http://vestnik.tntsu.ru	23 Июн 2023	Интернет Плюс*	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[78]	0,33%	0%	http://oreluniver.ru/file/chair/thkimp/n... http://oreluniver.ru	08 Янв 2022	Интернет Плюс*	0	1	
[79]	0,3%	0%	Зайцев Николай Конкордиевич - пол... http://vestnik.tntsu.ru	23 Июн 2023	Интернет Плюс*	0	3	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.

[80]	0,2%	0%	158914 http://e.lanbook.com	раньше 2011	Сводная коллекция ЭБС	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[81]	0,2%	0%	158915 http://e.lanbook.com	раньше 2011	Сводная коллекция ЭБС	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[82]	0,2%	0%	Гипербарическая оксигенация и серд... http://e.lanbook.com	21 Дек 2016	Медицина	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[83]	0,29%	0%	Формирование нарушений репродук... http://e.lanbook.com	23 Апр 2017	Медицина	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[84]	0,29%	0%	не указано https://istina.msu.ru	08 Янв 2017	Перефразирования по Интернету	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[85]	0,29%	0%	Baloon vaginal microbial flora https://doi.org	30 Июн 2016	Издательство Wiley	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[86]	0,29%	0%	Microbiome, autoimmunity, allergy, an... https://doi.org	31 Авг 2017	Издательство Wiley	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[87]	0,29%	0%	The bacteriome-mycobiome interactio... https://doi.org	30 Ноя 2014	Издательство Wiley	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[88]	0,29%	0%	The vaginal metabolome and microbioL... https://doi.org	10 Янв 2021	Издательство Wiley	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[89]	0,29%	0%	111120 http://e.lanbook.com	10 Мар 2016	Сводная коллекция ЭБС	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[90]	0,29%	0%	241297 http://e.lanbook.com	раньше 2011	Сводная коллекция ЭБС	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[91]	0,28%	0%	Колмакова, Татьяна Витальевна дисс... http://dlib.rsl.ru	раньше 2011	Сводная коллекция РГБ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[92]	0,27%	0%	111079 http://e.lanbook.com	раньше 2011	Сводная коллекция ЭБС	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[93]	0,26%	0%	Способ экспресс-оценки качества и б... http://findpatent.ru	раньше 2011	Патенты СССР, РФ, СНГ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[94]	0,26%	0%	Vaginal Lactobacilli Reduce Neisseria go... https://frontiersin.org	23 Окт 2020	СМИ России и СНГ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[95]	0,26%	0%	Диссертация на тему «Биорегуляция ...» https://dissercat.com	23 Июн 2023	Интернет Плюс*	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[96]	0,26%	0%	Комплексная оценка и коррекция ме... http://dep.nlb.by	16 Янв 2020	Диссертации НББ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[97]	0,26%	0%	Комплексная оценка и коррекция ме... http://dep.nlb.by	11 Ноя 2016	Диссертации НББ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[98]	0,25%	0%	126219 http://e.lanbook.com	10 Мар 2016	Сводная коллекция ЭБС	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[99]	0,25%	0%	Бакстимс в комплексном лечении бо... http://diss.natlub.uz	02 Сен 2014	Коллекция НБУ	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[100]	0,25%	0%	Профилактика и лечение заболеваний... http://diss.natlub.uz	03 Авг 2018	Коллекция НБУ	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[101]	0,25%	0%	Шамрай, Лев Валерьевич диссертаци... http://dlib.rsl.ru	раньше 2011	Сводная коллекция РГБ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[102]	0,25%	0%	Вопрос: Сроки и размер выплаты ден... http://ivo.garant.ru	25 Дек 2021	СПС ГАРАНТ: аналитика	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[103]	0,25%	0%	Коронавирус COVID-19 http://ivo.garant.ru	08 Фев 2020	СПС ГАРАНТ: аналитика	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[104]	0,25%	0%	Коронавирус COVID-19 Челябинская ... http://ivo.garant.ru	28 Мар 2020	СПС ГАРАНТ: аналитика	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[105]	0,25%	0%	не указано http://ivo.garant.ru	05 Авг 2022	СПС ГАРАНТ: аналитика	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[106]	0,25%	0%	Статья Идиатуллина Г. К. АНТИМИКРО... http://ivo.garant.ru	19 Апр 2019	Модуль поиска "БГМУ"	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[107]	0,25%	0%	Прошло заседания межведомственно... http://kava.bezformaly.com	21 Дек 2022	СМИ России и СНГ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.

[108]	0,25%	0%	Йодсодержащие тиреоидные гормон... http://dep.nlib.by	16 Янв 2020	Диссертации НББ	0	1	Источник исключен Причина: Маленький процент пересечения.
[109]	0,25%	0%	Менеджмент и Бизнес-Администриро... http://biblioclub.ru	21 Янв 2020	Сводная коллекция ЭБС	0	1	Источник исключен Причина: Маленький процент пересечения.
[110]	0,25%	0%	Магнитно-резонансная томография в... http://emill.ru	08 Июл 2017	Медицина	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[111]	0,25%	0%	Приказ Министерства просвещения Р... http://ivo.garant.ru	10 Июл 2022	СПС ГАРАНТ: нормативно-правовая документация	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[112]	0,24%	0%	Способ определения степени выраже... http://findpatent.ru	24 Июн 2015	Патенты СССР, РФ, СНГ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[113]	0,24%	0%	Камбалова НВ	31 Мая 2023	Кольцо вузов	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[114]	0,23%	0%	Средство, обладающее противогипок... http://findpatent.ru	24 Июн 2015	Патенты СССР, РФ, СНГ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[115]	0,23%	0%	Прогнозирование преждевременных... http://dep.nlib.by	04 Июл 2017	Диссертации НББ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[116]	0,23%	0%	Влияние полифенольных соединений... http://diss.nalib.uz	25 Ноя 2020	Коллекция НБУ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[117]	0,22%	0%	Перечень рецензируемых научных и... http://ivo.garant.ru	09 Дек 2015	СПС ГАРАНТ: нормативно-правовая документация	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[118]	0,22%	0%	Распоряжение Министерства науки и... http://ivo.garant.ru	10 Фев 2019	СПС ГАРАНТ: нормативно-правовая документация	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[119]	0,22%	0%	Перечень ведущих рецензируемых н... http://ivo.garant.ru	20 Мар 2010	СПС ГАРАНТ: нормативно-правовая документация	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[120]	0,22%	0%	Crosstalk Between Female Gonadal Hor... https://doi.org/10.1007/s12013-021-00810-0	25 Фев 2021	СМИ России и СНГ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[121]	0,21%	0%	Токсичность почв как метод определ... http://trastovnadonu.bezformata.ru	27 Дек 2018	СМИ России и СНГ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[122]	0,21%	0%	Методические указания МУ 1.2.2634-1... http://ivo.garant.ru	25 Июн 2011	СПС ГАРАНТ: нормативно-правовая документация	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[123]	0,21%	0%	https://congress-med.ru/assets/files/2022/05/20220518_1.pdf https://congress-med.ru	18 Мая 2023	Интернет Плюс*	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[124]	0,21%	0%	Свободно-радикальные процессы в б... http://biblioclub.com	25 Мая 2016	Сводная коллекция ЭБС	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[125]	0,21%	0%	Биофизика рака http://emill.ru	20 Дек 2016	Медицина	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[126]	0,21%	0%	Развитие физической уимии в СССР http://emill.ru	21 Дек 2016	Медицина	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[127]	0,21%	0%	http://biophenols.ru/wp/wp-content/uploads/2022/05/20220518_1.pdf http://biophenols.ru	14 Мая 2022	Интернет Плюс*	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[128]	0,2%	0%	Анискина, Мария Владимировна Биот... http://dlib.rsl.ru	16 Июн 2021	Сводная коллекция РГБ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[129]	0,19%	0%	Магнито-лазерная терапия больных ... http://emill.ru	21 Дек 2016	Медицина	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[130]	0,18%	0%	Зайцев, Георгий Павлович Совершен... http://radiorsl.ru	28 Дек 2021	Сводная коллекция РГБ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[131]	0,18%	0%	Спонтанное испускание света молекул... http://dep.nlib.by	11 Ноя 2016	Диссертации НББ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[132]	0,18%	0%	Probiotic therapy as a novel approach f... http://frontiersin.org	30 Янв 2022	СМИ России и СНГ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[133]	0,17%	0%	Барсукова, Марина Евгеньевна Флуо... http://dlib.rsl.ru	01 Янв 2019	Сводная коллекция РГБ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[134]	0,17%	0%	Известия ЛГПУ им. В.Г. Белинского http://books.ru	раньше 2011	Сводная коллекция ЭБС	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[135]	0,17%	0%	Диссер Агуреева-Антиплаг	29 Авг 2022	Кольцо вузов	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.

[136]	0,16%	0%	Editorial: interventions in infantile colic https://doi.org/	29 Фев 2020	Издательство Wiley	0	1	Источник исключен Причина: Маленький процент пересечения
[137]	0,16%	0%	Генетические и метаболические нару... http://diss.natlib.uz	12 Фев 2019	Коллекция НБУ	0	1	Источник исключен Причина: Маленький процент пересечения
[138]	0,16%	0%	Разработка патогенетического метод... http://diss.natlib.uz	14 Мар 2017	Коллекция НБУ	0	1	Источник исключен Причина: Маленький процент пересечения
[139]	0,16%	0%	236691 http://biblioclub.ru	раньше 2011	Сводная коллекция ЭБС	0	1	Источник исключен Причина: Маленький процент пересечения
[140]	0,15%	0%	Кашуро, Вадим Анатольевич диссерт... http://dlib.rsl.ru	раньше 2011	Сводная коллекция РГБ	0	1	Источник исключен Причина: Маленький процент пересечения
[141]	0,15%	0%	Антивирусные препараты в практике ... http://studentlibrary.ru	20 Янв 2020	Медицина	0	1	Источник исключен Причина: Маленький процент пересечения
[142]	0,15%	0%	ПИТАТЕЛЬНАЯ СРЕДА ДЛЯ УСКОРЕНН... http://ru-patent.info	25 Июн 2015	Патенты СССР, РФ, СНГ	0	1	Источник исключен Причина: Маленький процент пересечения
[143]	0,15%	0%	Питательная среда для выращивания ... http://findpatent.ru	раньше 2011	Патенты СССР, РФ, СНГ	0	1	Источник исключен Причина: Маленький процент пересечения
[144]	0,15%	0%	Питательная среда для выращивания ... http://findpatent.ru	раньше 2011	Патенты СССР, РФ, СНГ	0	1	Источник исключен Причина: Маленький процент пересечения
[145]	0,15%	0%	Сухих, Станислав Алексеевич Теорети... http://dlib.rsl.ru	08 Ноя 2022	Сводная коллекция РГБ	0	1	Источник исключен Причина: Маленький процент пересечения
[146]	0,15%	0%	Хлеб обеспечивает здоровую старость	17 Авг 2019	СМИ России и СНГ	0	1	Источник исключен Причина: Маленький процент пересечения
[147]	0,15%	0%	Методические рекомендации МР 2.3... http://ivo.garant.ru	27 Сен 2021	СПС ГАРАНТ: нормативно-правовая документация	0	1	Источник исключен Причина: Маленький процент пересечения
[148]	0,14%	0%	Modulation of Inflammatory Arthritis In... https://doi.org/	31 Авг 2018	Издательство Wiley	0	1	Источник исключен Причина: Маленький процент пересечения
[149]	0,14%	0%	Прогнозирование и ранняя диагност... http://emil.ru	20 Дек 2016	Медицина	0	1	Источник исключен Причина: Маленький процент пересечения
[150]	0,14%	0%	Т. 8, № 6 http://emil.ru	20 Дек 2016	Медицина	0	1	Источник исключен Причина: Маленький процент пересечения
[151]	0,14%	0%	25 августа Защита диссертации "Разр... http://mosanons.ru	09 Янв 2019	СМИ России и СНГ	0	1	Источник исключен Причина: Маленький процент пересечения
[152]	0,13%	0%	Молекулярно-клеточный механизм д... http://diss.natlib.uz	25 Дек 2020	Коллекция НБУ	0	1	Источник исключен Причина: Маленький процент пересечения
[153]	0,13%	0%	Микрофлора молока и молочных пр... http://diss.natlib.uz	02 Апр 2017	Коллекция НБУ	0	1	Источник исключен Причина: Маленький процент пересечения
[154]	0,12%	0%	http://bifip.ru/attachments/article/241/... http://bifip.ru	21 Ноя 2022	Интернет Плюс*	0	1	Источник исключен Причина: Маленький процент пересечения
[155]	0,11%	0%	Перечень рецензируемых научных и... http://ivo.garant.ru	09 Дек 2015	СПС ГАРАНТ: нормативно-правовая документация	0	1	Источник исключен Причина: Маленький процент пересечения