

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



Сафина Адиля Ильфатовна

«Исследование прооксидантной активности противогрибковых препаратов
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	7
1.1. Противогрибковые препараты как важные средства терапии микоза.....	7
1.2. Механизмы действия пробиотиков и пребиотиков.....	9
1.3. Оксидативные процессы и окислительный стресс.....	9
1.4. Регистрация хемилюминесценции как метод исследования оксидативных процессов и прооксидантной активности препаратов.....	18
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	23
2.1. Объекты исследования	23
2.2. Модельные системы для оценки антиоксидантной активности..	23
2.3. Методы исследования	25
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ	27
3.1. Прооксидантная активность противогрибковых препаратов по отношению к генерации активных форм кислорода методом регистрации хемилюминесценции	27
3.2. Оценка прооксидантной активности противогрибковых препаратов по отношению к реакциям перекисного окисления модельных липидов методом регистрации хемилюминесценции.....	29
3.3. Оценка прооксидантной активности противогрибковых препаратов в сыворотке крови методом регистрации хемилюминесценции	31
3.4. Оценка прооксидантной активности противогрибковых препаратов в цельной крови методом регистрации хемилюминесценции .	33
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	35
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. Применение противогрибковых средств имеет высокую актуальность, поскольку грибковые инфекции являются одними из наиболее распространенных заболеваний в мире. Интенсивное применение противогрибковых средств обуславливает проведение исследований, направленных на более глубокое понимание их механизма действия.

Противогрибковые препараты оказывают свой эффект, в том числе, через усиление выработки свободных радикалов – активных форм кислорода и пероксидных липидных радикалов, благодаря их прооксидантной активности. Ряд исследований указывают на окислительное повреждение как на дополнительный способ действия противогрибковых препаратов [66,67,67]. Чрезмерное образование свободных радикалов лежит в основе феномена окислительного стресса [10,11]. Окислительный стресс является неотъемлемой частью повреждения молекул и структур клеток. Он возникает в результате увеличения выработки свободных радикалов и снижения защитных ферментных систем, что ведет к развитию апоптоза и некроза. Но не только это – окислительный стресс может также активировать окислительные метаболиты. Реализация свободно-радикальных процессов может способствовать нейтрализации чужеродных агентов и лежать в основе действия противобактериальных и противогрибковых средств. Свободнорадикальные реакции могут выступать в качестве средства деструкции и элиминации чужеродных антигенов, например вырабатываемые фагоцитами активные формы кислорода обеспечивают киллинг бактериальных клеток.

Среди многих методов для определения антиоксидантной активности веществ, наиболее эффективный - регистрация хемилюминесценции. Хемилюминесценция (ХЛ) - это сияние, возникающее при столкновении

свободных радикалов, которое может быть улучшено при использовании определенных веществ, таких как люциноген и люминол [10, 57].

Разные противогрибковые средства характеризуются своими особенностями действия, и потенциально, могут обладать разной прооксидантной активностью. Оценка прооксидантных свойств противогрибковых препаратов отражает одну из сторон их эффективности - относительно окислительного повреждения, связанного с активацией оксидативного стресса.

В прикладном плане, применение хемилюминесцентных методов позволит разработать экспресс-методы определения прооксидантных свойств противогрибковых препаратов. Сказанным и предопределен выбор темы дипломной работы.

Цель исследования: оценка методом хемилюминесценции прооксидантной активности противогрибковых препаратов.

Задачи исследования:

1. Исследовать прооксидантную активность противогрибковых препаратов в отношении выработки активных форм кислорода методом регистрации хемилюминесценции
2. Исследовать прооксидантную активность противогрибковых препаратов в отношении выработки активных форм кислорода методом регистрации хемилюминесценции
3. Исследовать прооксидантную активность противогрибковых препаратов в цельной крови методом регистрации хемилюминесценции
4. Исследовать прооксидантную активность противогрибковых препаратов в сыворотке крови методом регистрации хемилюминесценции

Научная новизна исследования заключается в том, что впервые проведена оценка прооксидантных свойств противогрибковых препаратов, которые потенциально составляют важный компонент действия данных средств. Дана сравнительная оценка противогрибковых препаратов разных видов.

Теоретическая значимость исследования заключается в выявлении и уточнении механизма действия противогрибковых препаратов относительно их способности вызывать оксидативные процессы

Научно практическое значение диссертационного исследования заключается в разработке основанных на регистрации хемилюминесценции экспресс-методов определения прооксидантных свойств противогрибковых препаратов.

Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Противогрибковые препараты как важные средства терапии микоза

Грибковые инфекции представляют серьезную угрозу для здоровья и жизнедеятельности человека. Количество и разнообразие клинически одобренных противогрибковых препаратов очень ограничено, а появление и быстрое распространение резистентности к этим препаратам означает, что воздействие грибковых инфекций в будущем будет усиливаться, если не будут найдены альтернативы. Несмотря на значимость и большие проблемы, связанные с грибковыми инфекциями, этой теме уделяется значительно меньше внимания, чем бактериальным инфекциям. Основная проблема в разработке специфичных для грибов лекарств заключается в том, что и грибы, и клетки млекопитающих являются эукариотическими и имеют значительное перекрытие в их клеточном механизме. Это отсутствие мишеней для лекарств, специфичных для грибов, делает клетки человека уязвимыми для токсических побочных эффектов многих противогрибковых средств. Кроме того, резистентность к противогрибковым препаратам требует более высоких доз препаратов и приводит к значительной токсичности для человека. Существует острая потребность в новых противогрибковых агентах, особенно в тех, которые могут ограничить появление новых устойчивых видов.

Противогрибковые препараты являются одними из наиболее важных средств терапии микоза – заболевания, вызываемого грибами, поражающими кожу, ногти и другие части тела. Грибы являются довольно устойчивыми организмами и способны противостоять действию различных средств, поэтому уничтожение их исключительно сложно. В настоящее время медицина располагает широким арсеналом противогрибковых препаратов,

которые могут применяться в зависимости от характера поражения, состояния иммунной системы и других факторов.

Противогрибковые препараты могут быть описаны как медицинские средства, которые способны уничтожать или предотвращать рост и размножение грибов. Эти препараты работают по разным принципам, но все они нацелены на блокирование метаболических процессов в клетках грибов. Например, одни из них блокируют синтез эргостерола – компонента, необходимого для нормального функционирования клеточной мембраны грибов, что приводит к нарушению проницаемости клеточной оболочки и, в конечном итоге, к гибели микроорганизма.

Другие противогрибковые препараты нацелены на прекращение синтеза клеточной стенки, что также приводит к гибели грибковых клеток. Немаловажна и возможность некоторых средств увеличивать иммунную защиту организма и повышать местный иммунитет в пораженном участке.

Противогрибковые препараты бывают разных форм и способов применения. Они могут быть выпущены в виде капсул, таблеток, кремов, гелей, спреев и др. При регулярном использовании они эффективно борются с грибковыми инфекциями, помогая остановить распространение инфекции на коже и других частях тела.

1.2. Механизмы действия противогрибковых препаратов

Противогрибковые препараты используются для лечения инфекций, вызванных различными видами грибов. Лекарства, направленные на различные механизмы действия, помогают уничтожить или убить грибки, которые вызывают заболевания. Один из основных механизмов действия противогрибковых препаратов заключается в блокировке синтеза эргостерола, важного структурного компонента клеточных мембран грибка. Препараты, такие как азолы, блокируют синтез эргостерола, что приводит к дисфункции клетки и, в конечном итоге, к её гибели. Другой механизм действия противогрибковых препаратов — это проникновение внутрь клеток грибов и блокировка синтеза клеточных стенок, что приводит к их разрушению и гибели микроорганизма. Некоторые из этих препаратов, такие как эхинокандины, направлены непосредственно на области, отвечающие за синтез клеточных стенок грибов. Существуют также противогрибковые препараты, которые эффективны благодаря своей способности проникать внутрь грибка и блокировать синтез нуклеиновых кислот, что приводит к нарушению его жизненных процессов и гибели. Некоторые противогрибковые препараты, такие как полиены, направлены на угнетение грибковых клеток путем нарушения окружающей среды и увеличения проницаемости клеточной мембраны, таким образом, дестабилизируя её и приводя к выходу внутренностей клетки и, в конечном итоге, к гибели микроорганизма. Противогрибковые препараты не просто уничтожают грибковую инфекцию, но также блокируют её распространение, что делает их настоящими спасателями при лечении различных микозов. Однако, стоит помнить, что каждый организм индивидуален, и выбор препарата должен осуществляться строго после консультации с врачом. Неправильный выбор препарата может привести к побочным эффектам, ухудшению состояния здоровья и длительной терапии. Одним из механизмов действия противогрибковых препаратов является окислительное повреждение

рассматривает окислительный стресс, вызванный полиенами. Он обуславливает повреждение ДНК, карбонилирование белков и перекисное окисление липидов, что приводит к смерти клеток гриба [66].

1.3. Оксидативные процессы и окислительный стресс

Различные внешние факторы, будь то физические, химические или биологические, а также внутренние процессы функционирования человеческого организма, могут спровоцировать накопление свободных радикалов в организме [17]. Свободные радикалы, образующиеся в организме, нарушают структуру мембран клеток, что, в свою очередь, ведет к развитию различных патологических состояний [9]. Клеточная гибель возникает из-за причин, связанных либо с некрозом, либо с апоптозом. Несмотря на то, что механизмы некроза хорошо изучены, апоптоз остается менее изученным процессом, который сильно зависит от оксидативного стресса. Этот процесс характеризуется образованием избыточного количества свободных радикалов [35].

Радикалы считаются свободными, поскольку они являются короткоживущими и химически активными промежуточными соединениями, содержащими один или несколько неспаренных электронов [38]. Атомы многих двухвалентных молекул являются свободными радикалами, например, H, N, O. Свободные радикалы имеют повышенную химическую активность [44]. В связи с тем, что процессы образования активных форм кислорода и азота оказывают двойственное воздействие на организм, более точным будет использовать термин "окислительный стресс" для обозначения неравновесия между производством оксидантов, которые инициируют процессы свободнорадикального окисления, и активностью системы антиоксидантной защиты, которая нейтрализует 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 биологических объектах различают природные и чужеродные радикалы. Известно, что чужеродные радикалы на основе кислорода образуются в результате физического или химического воздействия на клетки живых организмов. Радикалы повреждают аминокислоты и белки, дезорганизуют клеточные структуры и биологические мембраны. Доказана роль чужеродных свободных радикалов в развитии таких болезней, как рак, атеросклероз, инфаркт миокарда, инсульт, ишемия; заболеваний нервной и иммунной систем, легких, печени, почек, крови, кожи; также они вызывают преждевременное старение. Для снижения агрессивного влияния радикалов на организм человека и животных в биологических объектах имеются специализированные ферментные системы, а также природные биоорганические соединения и синтетические соединения антиоксидантной защиты для нейтрализации радикалов. Роль антиоксидантной защиты

выполняют биокатализаторы: супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионзависимая пероксидаза, трансфераза, которые понижают негативное воздействие радикалов путем удаления перекисных соединений.

Механизм антиоксидантной защиты сводится к их взаимодействию со свободными радикалами и превращению последних в неактивные молекулы, обеспечивая таким образом обрыв цепи свободнорадикального окисления. В отличие от чужеродных радикалов, в живых системах преобладают природные радикалы, которые образуются в результате ферментативных реакций и выполняют ключевую роль в процессах жизнедеятельности клеток: в реакциях биосинтеза, окислительного фосфорилирования, регуляции липидного обмена, процессах митоза, метаболизма и др. Ежедневно каждая клетка генерирует миллионы соединений, обладающих естественной радикальной природой, которые участвуют в жизненно важных одноэлектронных биохимических процессах, связанных с отдачей или приобретением электронов. Существенную роль в радикальных окислительно-восстановительных реакциях клетки выполняют коферменты NAD, NADP, FAD, FMN, CoQ и др., которые являются акцепторами электронов для одной группы ферментов в полиферментном комплексе и донорами для другой. Коферменты способны образовывать промежуточные радикальные структуры и комплексы с переносом заряда в биологических мембранах, обеспечивая перенос энергии и транспорт электронов. При этом восстановление и окисление метаболитов сопровождается циклической ферментативной регенерацией коферментов [63].

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

При нормальных, физиологических условиях в тканях медленно, непрерывно протекают процессы свободно-радикального окисления с

образованием активных продуктов - свободных радикалов, реактивных альдегидов и кетонов. В физиологических концентрациях эти метаболиты обуславливают ряд приспособительных реакций, в числе которых:

1. Обновление липидов биологических мембран, модификация их функций.
2. Фагоцитоз: макрофаги содержат фермент НАДФН-оксидазу, который генерирует свободные радикалы, осуществляющие окислительную деградацию антигенов белковой природы.
3. Активация ферментных систем тканевого дыхания;
4. Повышение устойчивости организма к гипоксии.
5. Нейтрализация повреждающего действия избытка катехоламинов.

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

1. Флюидизацией (увеличение жидкости) гидрофобной области липидного бислоя мембран;
2. Появлением в гидрофобном хвосте жирной кислоты гидрофильной группы;
3. Распадом веществ с антиоксидантной активностью;
4. Образованием трансмембранных перекисных кластеров;
5. Изменением функциональных свойств мембранных белков;
6. Трансформацией активности ряда мембрано-связанных ферментов и рецепторов.

Для поддержания нормального уровня свободно-радикального окисления существуют антиокислительные механизмы. Биохимическую антиоксидантную систему можно разделить на неспецифическую и специфическую. Действие первой связано с предотвращением условий и возможностей утечки электронов из дыхательной цепи митохондрий и генерации активных форм кислорода (АФК). Специфическая же направлена на разрушение АФК и продуктов их превращений и представлена ферментами (супероксиддисмутаза [СОД], каталаза, глутатионпероксидаза,

глутатионтрансфераза) и неферментными (аскорбатная окислительно-восстановительная система, тиолсульфидная система на основе глутатиона, ароматические соединения, витамины Е, Р, флавоноиды, полифенолы, в том числе убихинон) специализированными системами.

При патологических состояниях баланс между процессами свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты нарушается: увеличивается концентрация прооксидантов, к которым, в первую очередь, относят АФК (супероксиданион, синглетный кислород, гидроксильный и алкоксильный радикалы). Возникает состояние «окислительного, или оксидативного стресса» [37].

Свободные радикалы причиняют вред всем биологическим молекулам, которые пересекают их путь, в том числе белкам.

Это может привести к повреждению белков и, в результате, к быстрому старению клеток. Визуально это проявляется в сухости и дряблости кожи, ослаблении мышц и потере их тонуса. Эффект охватывает все клетки, в которых свободные радикалы атакуют белки и в итоге приводит к старению всего организма.

Повреждение ДНК является нарушением генетического кода клетки, что может привести к изменению его структуры, свойств и в некоторых случаях к мутациям. Такие изменения со временем могут приводить к образованию раковых опухолей.

Болезни кровообращения имеют значительное влияние на процесс заболевания. Научные исследования подтвердили связь между развитием атеросклероза, инфаркта, инсульта, ишемии, заболеваний нервной и иммунной системы и заболеваний кожи и нарушениями функционирования сердечно-сосудистой системы.

Происхождение свободных радикалов - это результат различных факторов, но самый известный из них - радиационное излучение.

Широко обсуждается и влияние курения: никотин и смолы поражают клетки организма, запуская целый ряд свободно радикальных реакций.

Самыми распространенными на сегодня причинами образования свободных радикалов считаются плохая экология, выбросы автомобильных выхлопных газов.

Излучение ультрафиолетового диапазона. В результате окисления молекулы превращаются в радикалы, что вызывает фотостарение.

Доказано и мощное влияние стресса на активацию свободно радикальных процессов. Гормоны стресса, адреналин и кортизол, при неблагоприятных жизненных ситуациях вырабатываются в повышенных количествах, нарушая питание и нормальное дыхание клетки, что моментально приводит к накоплению и распространению радикалов во всем организме. Старение и физиологическое изнашивание организма - главные последствия свободно радикальных реакций [49].

Активные формы кислорода (АФК) - это молекулы органического или неорганического происхождения, имеющие неспаренный электрон на внешнем электронном уровне. В большей степени к ним относятся ионы кислорода, свободные радикалы и различные перекисные соединения. Образование АФК в клетках бактерий происходит в аэробных условиях на клеточной мембране и связано это с деятельностью цепи дыхательных ферментов. Утечка электронов из электронно-транспортной цепи в процессе окислительного фосфорилирования и непосредственное их взаимодействие с кислородом - основной путь образования активных форм кислорода в большинстве клеток. Тем не менее, образование продуктов неполного восстановления кислорода считается нормальным процессом. Активные формы кислорода и радикалы, синтезируемые в организме, выполняют как вредные, так и полезные для клетки функции. Высокая концентрация свободных радикалов в клетке может привести к окислительному стрессу, вызывающему повреждение различных структур: ДНК, белков и липидов. У бактерий могут образовываться гидроксильные радикалы, которые в дальнейшем окажут повреждающее действие. Гидроксильные радикалы, воздействуя на гистидиновые группы и аминокислотные составляющие

белков, вызывают их разрушение, и повреждают ферменты. Мутацией и гибелью бактерий может произойти из-за разрыва нуклеиновых кислот и углеводных мостиков. Негативное воздействие АФК на клетку может привести к клеточной смерти. Вследствие высокой токсичности АФК произошло существенное сокращение биоразнообразия первичной анаэробной микро-биоты. Однако большинство видов бактерий выработало средство защиты от губительного действия активных форм кислорода - антиоксидантные системы [36].

В нормально функционирующей дыхательной цепи митохондрий генерируются активные формы кислорода (АФК), их источником являются ферментативные реакции, представляющие собой хорошо регулируемый процесс [60]. В норме в ходе клеточного метаболизма образуются активные формы кислорода (АФК) и активные формы азота (АФА), которые являются не только побочными продуктами химических реакций, но и участвуют в различных клеточных процессах: 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 т.д. Однако чрезмерно продуцируемые АФК и АФА - молекулы с высокой реакционной способностью, которые могут приводить к различным повреждениям клеток [65].

В биологических системах существует два основных способа использования кислорода клетками - оксидазный и оксигеназный путь. Первый путь включает в себя последовательные ферментативные реакции дегидрирования углеводов и жиров, а также транспорт электронов в митохондриях, где на конечном этапе транспорта происходит 4-электронное восстановление кислорода в ферменте цитохромоксидазе, в результате чего образуется вода. Таким образом, внутри клетки вырабатывается АТФ, а также выделяется вода и углекислый газ. В отличие от оксидативного пути, окисление субстрата в оксигенативном пути происходит за счет прямого

воздействия кислорода на органические вещества в клетке. В реакциях, которые происходят при участии оксигеназ, кислород не подвергается полному 4-электронному восстановлению, а в основном происходит неполное одноэлектронное восстановление. В результате этого процесса в молекуле кислорода появляется неспаренный электрон, делая ее активным свободным радикалом.

Окислительному стрессу подвержены все организмы с аэробным дыханием, поскольку активные формы кислорода (АФК) образуются вследствие нормального метаболизма. Большинство АФК, такие как пероксид водорода, супер-оксидный и гидроксильный радикалы, являются побочными продуктами в электронно-транспортной цепи в процессе окислительного фосфолирирования. *E. coli* обладает двумя путями метаболизма. Первый путь связан с расщеплением перекиси водорода на кислород и воду. Второй путь заключается в окислении L-аскорбата до L-дегидроаскорбата. Перекись водорода принимает участие не только в метаболических путях, но и в реакциях окисления и реакциях-Фентона, которые происходят в клетках *E. coli*. Прогрессивное содействие окислительному давлению в микробах активирует два передовых контролирующих регулятора, которые подконтрольны транскрипционным активаторам - *soxR* и *oxyR*. Белки, экспрессия которых индуцируется системой *SoxRS*, действуют совместно и 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 клетки не только к супероксид генерирующим агентам, но и к органическим растворителям, а также оксиду азота (NO), который может генерироваться антибиотиками [30].

Скорость продукции активных форм кислорода (АФК) не является постоянной, определяется количеством редокс-активных сайтов и зависит от условий культивирования.

АФК способны повреждать все виды макромолекул в клетке, включая ДНК, липиды и белки, и нарушать метаболизм клетки путем инактивации ферментов, содержащих железо.

Для борьбы с этими окислительными повреждениями клетки *E. coli* используют ряд ферментативных защитных систем, включая супероксиддисмутазы (MnSOD, FeSOD и CuZnSOD), каталазы (HPI и HPII) и алкилгидропероксидредуктазу (AhpFC). Активность антиоксидантных систем регулируется таким образом, чтобы снизить концентрацию АФК до безопасного уровня. Различные стрессы у бактерий часто сопровождаются торможением дыхания, что может приводить к повышению скорости образования АФК. При этом степень индукции антиоксидантных ферментов может играть важную роль для процесса адаптации к новым условиям окружающей среды [42].

1.4. Регистрация хемилюминесценции как метод исследования окислительных процессов и прооксидантной активности препаратов

Методы определения концентрации свободных радикалов можно разделить на прямые и косвенные. Прямые методы - электронный парамагнитный резонанс (ЭПР) и, с некоторыми оговорками, хемилюминесценция (ХЛ). Косвенные методы - определение продуктов реакций, протекавших с участием свободных радикалов, и ингибиторный анализ. Прямое определение концентрации свободных радикалов в клетках и тканях, в растворах и суспензиях клеточных органелл осложняется их высокой реакционной способностью и малым временем жизни, в результате их концентрация в исследуемых объектах очень низка и отличается от

концентрации в живом организме. Решить часть проблемы, связанную с коротким временем жизни свободных радикалов, позволило использование спиновых ловушек - молекул, которые при взаимодействии с нестабильными радикалами образуют стабильные нитроксильные радикалы (спиновые аддукты), сигналы ЭПР которых затем измеряют с целью качественного и количественного определения концентрации соответствующих радикалов. Аналогичная ситуация сложилась и с применением ХЛ. Реакции рекомбинации супероксид-, гидроксил- и липидных радикалов и оксида азота сопровождаются очень слабой собственной или неактивированной ХЛ. Изучение этой ХЛ внесло большой вклад в исследование процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в биологических мембранах, однако существенным недостатком этого метода является низкая интенсивность сигнала. В связи с этим получили широкое применение так называемые активаторы хемилюминесценции: - химические, вступающие с определенными радикалами в реакции, сопровождающиеся свечением: люцигенин, дающий свечение с супероксид-радикалами, и люминол, дающий мощное свечение в присутствии гидроксил-радикалов; - физические (сенситизаторы), не вступающие в реакцию с радикалами [61].

На сегодняшний день изучение ХЛ является значимым научным направлением, которое пересекает химию, физику и биологию. Хемилюминесценция - это явление свечения тел, возникающее в результате химических воздействий или химических реакций. При этом происходит возбуждение продуктов реакции, которые выделяют излишек энергии в форме электромагнитного излучения. Фактически, химическая энергия превращается в световую энергию. За долгое время хемилюминесценция привлекла много внимания у исследователей. Этот интерес вызван и чисто теоретическими аспектами, а также потенциальными практическими применениями. Непременно стоит отметить, что био- и хемилюминесценция активно используются для различных аналитических задач в различных областях, включая промышленность, биологию, медицину и другие.

Опираясь на явление хемилюминесценции, можно установить механизм и ход проводимой реакции, а также определить условия, необходимые для эффективного и эффективного выполнения технологических процессов. Если в процессе получения какого-либо химического продукта используется хемилюминесценция, то ее свечение может служить индикатором скорости реакции: чем быстрее протекает процесс, тем сильнее и заметнее свечение [3]. При небольшом количестве анализируемого образца данный метод демонстрирует невероятную избирательность. С его помощью можно выявить наличие неприятных патологий, связанных с высоким содержанием свободных радикалов, оценить интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и эффективность применяемых антиоксидантов. При этом важно отметить, что измерение показателей хемилюминесценции (ХЛ) не требует особой подготовки проб, что исключает возможность искажения результатов в связи с изменением количества свободных радикалов [6].

Хемилюминесценция-излучение света, сопровождающее реакции с участием свободных радикалов [28]. ХЛ, считается одной из самых известных и широко изучаемых систем ХЛ благодаря её основному компоненту - окислению люминола (LH2) (5-амино-2,3-дигидро-1,4фталазиндиона). Обычно этот процесс проводится в щелочном растворе при помощи различных окислителей, таких как пероксид водорода, гипохлорит или перманганат йода является одной из наиболее эффективных систем ХЛ. Люминол-ХЛ широко используется для аналитических целей в водной среде, в частности, в судебной медицине для выявления даже минимальных следов крови [25].

Люминесценция биологических объектов возникает благодаря излучению света, что происходит в результате химических реакций свободно-радикального окисления, вызывающих электронно-возбуждённые состояния (ЭВС). ЭВС - это специальное состояние атома, при котором электрон вынужден находиться на более высоком энергетическом уровне,

отличном от обычной орбиты. При возвращении электрона на свой «родной» энергетический уровень после «падения» с более высоких уровней происходит выделение кванта света. Энергия данного кванта определяется разностью между энергетическими уровнями, которая в свою очередь влияет на его частоту и длину волны [22].

В современных исследованиях в области медицины и биологии очень часто используют методики, которые позволяют оценить активность свободных радикалов в разных материалах. Для этого часто применяются тесты, которые основаны на использовании живых организмов. Самый распространенный метод - это измерение свойств самостоятельного свечения, т.е. хемилюминесценции, различных биологических субстратов. Для анализа проб может использоваться другой метод, который основан на применении люминесцентного бактериального теста. В ходе эксперимента проводится наблюдение за изменением интенсивности биолуминесценции генно-инженерного штамма при действии токсичных веществ, присутствующих в пробе, и сравнивается с контрольной группой [55].

Физический процесс, за счет которого происходит излучение света, называется люминесценцией. Существует несколько видов люминесценции, каждый из которых описывает конкретный механизм возникновения излучения:

1. Фотолюминесценция – процесс свечения под действием света. Различают два типа фотолюминесценции: фосфоресценцию и флуоресценцию. Фосфоресценция – это свечение, которое продолжается после прекращения облучения на протяжении значительного периода времени. Флуоресценция – это свечение, которое возникает только в процессе облучения.

2. Электронная люминесценция – возникает при переходе электронов на более низкий энергетический уровень. Этот процесс наблюдается при газовом разряде, в полупроводниках и в редкоземельных элементах.

3. Ионная люминесценция – возникает при переходе ионов на более низкий энергетический уровень. Этот процесс наблюдается при облучении кристаллов веществ, содержащих ионы.

Кроме того, в зависимости от спектрального состава излучения, люминесценция может быть разделена на ультрафиолетовую, видимую и инфракрасную.

Свечение ХЛ происходит благодаря химическим процессам. Например, светящиеся палочки являются примером такого явления. Они состоят из прозрачного корпуса, внутри которого находится ампула. При разрушении ампулы различные химические вещества смешиваются, что позволяет им светиться на несколько часов.

Биолюминесценция - это интересное явление, которое позволяет живым организмам излучать свет. Этот вид люминесценции считается особым, хотя он является подвидом хемилюминесценции, в основе которой лежат химические процессы. Одним из примеров животных, использующих биолюминесценцию, являются светлячки и медузы [29].

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Объекты исследования

В работе объектами исследования были использованы Нистатин — противогрибковый препарат полиенового ряда, используется в терапии кандидозов, Клотримазол является противогрибковым средством широкого спектра действия для местного применения, Тербинафин - активное вещество тербинокса, Тербинафин представляет собой аллиламин, который обладает широким спектром действия в отношении грибов, вызывающих заболевания кожи, волос и ногтей, в т.ч. дерматофитов, Флуконазол - противогрибковое средство, обладает высокоспецифичным действием, ингибируя активность ферментов грибов, зависящих от цитохрома P450.

2.2. Модельные системы для оценки антиоксидантной активности

В нашем исследовании мы использовали модельную систему для генерации активных форм кислорода

Как модельный объект мы выбрали фосфатный буфер (в составе 20 мМ KH_2PO_4 и 105 мМ KCl , pH 7,45), дополненный цитратом натрия (50 мМ). Чтобы инициировать цепные реакции образования свободных радикалов, мы ввели раствор сернокислого железа. Оценка антиоксидантной активности культуральных сред была проведена при помощи этой модельной системы ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ - 50 мМ).

Модельная система липидных радикалов

Были выделены из липидов куриного желтка и затем использованы для изучения эффекта различных препаратов на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ). Липиды, полученные из куриного желтка, были смешаны с фосфатным буфером в соотношении 1:5, после чего содержание белка было доведено до 1 мг на мл путем разведения гомогената в 25 мл буфера на литр.

Затем из гомогената было отобрано 20 мл и инициирована хемилюминесценция путем добавления 1 мл 50 мМ раствора сернокислого железа при постоянном перемешивании. Ненасыщенные жирные кислоты, содержащиеся в липидах, окислялись и происходила развитие хемилюминесценции, интенсивность которой оценивалась как процесс перекисного окисления липидов.

Модельная система цельной крови

Перед началом проведения исследования определяется необходимое количество рабочего раствора в соответствии с пропорцией 2 мл на каждую пробу. Затем полученный рабочий раствор подвергается нагреванию в термостате до 37 градусов Цельсия. Для измерения содержания ХЛ заранее измеренный объем раствора (2 мл) разливают в стаканчики, которые также помещаются в термостат. Следующим шагом производится гепаринизация 0,1 мл крови, после чего данное количество добавляется в 2 мл горячего рабочего раствора люминола и тщательно перемешивается. Полученная смесь помещается в камеру специализированного прибора, настроенного на изучение свойств крови по программе КРОВЬ. Термостат должен быть включен, мешалка - выключена. Запись ХЛ проводится в течение 5 минут. Целесообразно отметить, что светящиеся явления в крови, зависящие от люминола, основным образом связаны с выработкой активных форм кислорода клетками путем фагоцитоза. 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 необходимо взять 0,5 мл готовой сыворотки и разбавить её в 20 мл фосфатного буфера. Состав буфера включает в себя следующие компоненты: 2,72 г KH_2PO_4 , 7,82 г KCl и 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 л дистиллированной воды. Раствор

необходимо довести до pH 7,45 ед. с помощью 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.

2.3. Методы исследования

Хемилюминесценция – высокочувствительный метод оценки окисдативных процессов в различных материалах, включая среды культивирования. Измерение осуществляется на основе обнаружения квантов света, которые выделяются при взаимодействии свободных радикалов – экстремально активных агентов. 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).

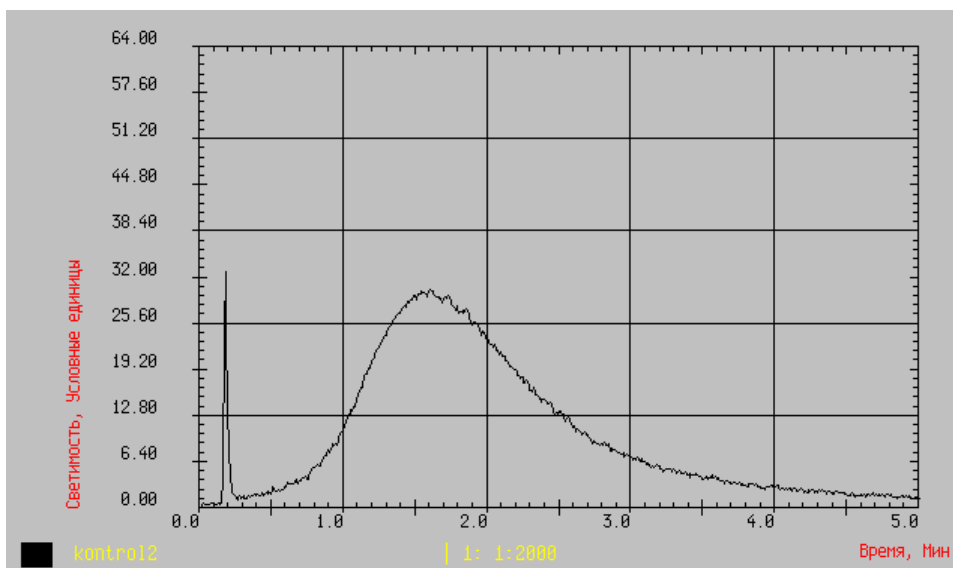


Рисунок 1 – Типичная запись ХЛ модельной системой активных форм кислорода

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

Методы обработки данных

Для статистической обработки результатов был использован пакет программ «StatisticaforWindows». Значения параметров ХЛ были выражены в условных единицах (одна условная единица - $5,1 \times 10^5$ квант/с), а затем переводили в % от контроля. Для сравнения образцов сред с образцами контроля и между собой применяли критерий Манна-Уитни.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Прооксидантная активность противогрибковых препаратов по отношению к генерации активных форм кислорода методом регистрации хемилюминесценции

Для проведения сравнительной антиоксидантной оценки противогрибковых средства относительно различных форм оксидативных процессов были использованы различные модельные системы. В первую очередь была использована система моделирования, в которой произошло появление активных форм кислорода (АФК). Активные формы кислорода - это молекулы кислорода, содержащие более одного электрона в валентной оболочке. Такие молекулы, например, как 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 антигрибковых препаратов в модельную систему, генерирующую АФК выявило их способность усиливать значения ХЛ. Следовательно, соединения обладали прооксидантной активностью (Таблица 1).

Таблица 1. Прооксидантная активность антигрибковых средств по отношению к генерации активных форм кислорода методом регистрации хемилюминесценции

	Светосумма
--	------------

	Концентрация 0,1	Концентрация 0,5
Контроль	100	
Нистатин	114*,**	163*,**
Клотримазол	139*,**	188*,**
Тербинафин	108	114*,**
Флуконазол	137*,**	147*,**

*Различия статистически значимы по сравнению с контролем,

** Различия статистически значимы между противогрибковыми препаратами

Из таблицы хорошо отображаются различия оксидативных процессов генерации АФК в модельных системах. Причем отмечался дозозависимый эффект: с ростом дозы средства, происходило усиление прооксидантного эффекта. В концентрации 0,5 наибольшей прооксидантной активностью обладал Клотримазол, далее Нистатин и Флуконазол. Наименьшими прооксидантными эффектами обладал Тербинафин.

Таким образом, противогрибковые препараты проявляют прооксидантную активность, что означает, что они могут запускать повреждение клеточных структур, вызванное активными формами кислорода. Они оказывают воздействие на ряд биологических процессов, происходящих внутри клеток грибов, в том числе на их клеточную стенку, митохондрии и рибосомы.

Как было установлено, противогрибковые препараты, способны стимулировать выработку АФК в грибковых клетках и вызывать окислительный стресс. Этот эффект может быть полезным для устранения грибковой инфекции, поскольку окислительный стресс вреден для клеток грибов.

В целом, прооксидантная активность противогрибковых препаратов, связанная с выработкой активных форм кислорода, является одним из множества механизмов, которые используются для устранения грибковой инфекции.

3.2. Оценка прооксидантной активности противогрибковых препаратов по отношению к реакциям перекисного окисления модельных липидов методом регистрации хемилюминесценции

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. Поэтому важным компонентом прооксидантной активности является способность инициировать образование перекисных радикалов липидов. Для этого была использована модельная система, в которой инициировали перекисное окисление липидов. В данную модельную систему добавляли противогрибковые препараты в двух концентрациях. Результаты приведены в таблице 2.

Таблица 2. Прооксидантная активность противогрибковых препаратов относительно перекисного окисления липидов по данным регистрации хемилюминесценции

	Светосумма	
	Концентрация 0,1	Концентрация 0,5
Контроль	100	
Нистатин	123*,**	165*,**

Клотримазол	95	126*,**
Тербинафин	88	104
Флуконазол	92	122*,**

*Различия статистически значимы по сравнению с контролем,

** Различия статистически значимы между противогрибковыми препаратами

Из данных таблицы следует, что все исследуемые средства, обладали способностью усиливать процессы образования липидных радикалов. ХЛ усиливалась во всех образцах. А с ростом концентрации это увеличение усиливалось. То есть, также, как и для модельной системы генерации АФК отмечался дозозависимый эффект.

В концентрации 0,5 наибольшей прооксидантной активностью обладал, Нистатин, далее Клотримазол и Флуконазол в равной мере. Для препарата Тербинафин не было выявлено достоверных статистических различий.

Активность противогрибковых препаратов в отношении окисления липидов через прооксиданты является основным механизмом их действия. Перекисное окисление липидов (ПОЛ) - это процесс, который происходит в клетках под воздействием свободных радикалов и приводит к повреждению мембран и других клеточных структур.

Противогрибковые препараты могут воздействовать на грибковые клетки, усиливая процесс ПОЛ, что приводит к повреждению мембран и гибели микроорганизмов. Измерение прооксидантной активности противогрибковых препаратов относительно ПОЛ можно провести с помощью метода регистрации хемилюминесценции.

3.3. Оценка прооксидантной активности противогрибковых препаратов в сыворотке крови методом регистрации хемилюминесценции

Рассмотренная выше модельная система позволяет оценивать прооксидантную активность по отношению к липидным радикалам. Для более интегральной оценки прооксидантной активности противогрибковых препаратов в более естественных условиях была использована модельная система сыворотки крови (Таблица 3).

Таблица 3. Прооксидантная активность противогрибковых препаратов в системе сыворотки крови по данным регистрации хемилюминесценции

	Светосумма	
	Концентрация 0,1	Концентрация 0,5
Контроль	100	
Нистатин	150*,**	223*,**
Клотримазол	113*,**	117*,**
Тербинафин	116*,**	208*,**
Флуконазол	110*,**	210*,**

*Различия статистически значимы по сравнению с контролем,

** Различия статистически значимы между противогрибковыми препаратами

Исходя из этой информации, можно сделать вывод, что Нистатин обладал наиболее выраженной прооксидантной активностью, далее следовали Тербинафин и Флуконазол, Клотримазол обладал наименьшей прооксидантной активностью. Таким образом, прооксидантная активность противогрибковых препаратов является важным аспектом для обеспечения эффективного лечения грибковых инфекций.

3.4. Оценка прооксидантной активности противогрибковых препаратов в цельной крови методом регистрации хемилюминесценции

Прооксидантную 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 противогрибковых препаратов в систему цельной крови отмечалось усиление ХЛ, отражающей рост генерации АФК фагоцитарными клетками (Таблица 4).

Таблица 4. Прооксидантная активность противогрибковых препаратов в системе цельной крови по данным регистрации хемилюминесценции

	Светосумма	
	Концентрация 0,1	Концентрация 0,5
Контроль	100	
Нистатин	131*,**	245*,**
Клотримазол	111	118*,**
Тербинафин	108	136*,**
Флуконазол	107	133*,**

*Различия статистически значимы по сравнению с контролем,

** Различия статистически значимы между противогрибковыми препаратами

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

Нистатин обладал наиболее выраженной прооксидантной активностью, далее следовали Тербинафин и Флуконазол, Клотримазол обладал наименьшей прооксидантной активностью. Однако, по сравнению с системой сыворотки крови, Тербинафин и Флуконазол, Клотримазол в концентрации 0,1 не имели статистических различий по сравнению с контролем.

Таким образом, противогрибковые препараты обладают различными механизмами действия, одним из которых является воздействие на фагоциты и выработку активных форм кислорода.

Фагоциты – это клетки, ответственные за защиту организма от инфекций. Они поглощают и "переваривают" микроорганизмы, разрушая их и защищая ткани организма. Противогрибковые препараты могут увеличивать активность фагоцитов, что способствует более эффективной борьбе с грибковыми инфекциями.

Исследуемые препараты выявили способность стимулировать выработку активных форм кислорода, таких как супероксидные радикалы и перекись водорода. Эти вещества играют важную роль в борьбе с инфекционными агентами, так как они способны уничтожать микроорганизмы и защищать ткани организма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

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

1) Оценка прооксидантной активности противогрибковых препаратов и пробиотиков по отношению к генерации активных форм кислорода методом регистрации хемилюминесценции

2) Оценка прооксидантной активности противогрибковых препаратов по отношению к реакциям перекисного окисления модельных липидов методом регистрации хемилюминесценции

3) Оценка прооксидантной активности противогрибковых препаратов в сыворотке крови методом регистрации хемилюминесценции

4) Оценка прооксидантной активности противогрибковых препаратов в цельной крови методом регистрации хемилюминесценции

Исследование показало, что противогрибковые препараты обладают прооксидантной активностью. Они усиливают выработку активных форм кислорода и липидных радикалов. Кроме того, проявляют такие же свойства в цельной крови и сыворотки крови. Результаты исследования показали, что наибольшей прооксидантной активностью обладал Нистатин. После использования Нистатина наиболее высокую активность как прооксидантов в модельных системах генерации активных форм кислорода и липидных радикалов проявили Клотримазол и Флуконазол, в то время как в модельных системах крови (в цельной и сыворотке) наиболее эффективным оказался

Тербинафин. Полученные результаты согласуются с данными литературы. Нистатин является противогрибковый препарат полиенового ряда. Для полиенов окислительное повреждение является одним из установленных механизмов их действия [66].

Дальнейшие исследования позволят более точно определить механизмы данного действия и разработать рекомендации по использованию противогрибковых препаратов.

Проведенные исследования создают предпосылки для практического применения используемых в данной работе методик, а именно разработки основанных на регистрации хемилюминесценции экспресс-методов определения прооксидантной активности противогрибковых препаратов.

ВЫВОДЫ

1. Противогрибковые препараты обладают прооксидантной активностью по отношению к активным формам кислорода по данным хемилюминесценции. Наибольшей прооксидантной активностью обладал Клотримазол, далее следовали Нистатин и Флуконазол. Наименьшими прооксидантными эффектами обладал Тербинафин.
2. Противогрибковые препараты обладают прооксидантной по отношению к липидным радикалам по данным регистрации хемилюминесценции. Наибольшей прооксидантной активностью обладал, Нистатин, далее Клотримазол и Флуконазол в равной мере. Для препарата Тербинафин не было выявлено достоверных статистических различий.
3. Противогрибковые препараты обладают прооксидантной активностью в сыворотке крови по данным регистрации хемилюминесценции. Нистатин обладал наиболее выраженной прооксидантной активностью, далее следовали Тербинафин и Флуконазол, Клотримазол обладал наименьшей прооксидантной активностью.
4. Противогрибковые препараты обладают прооксидантной активностью в системе цельной крови по данным регистрации хемилюминесценции. Нистатин обладал наиболее выраженной прооксидантной активностью, далее следовали Тербинафин и Флуконазол, Клотримазол обладал наименьшей прооксидантной активностью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антропов, А.П. Физико-химическое исследование хемилюминесцентной реакции люминола в организованных молекулярных системах / А.П. Антропов, А.В. Рагуткин, Т.В. Янькова, Н.К. Зайцев // Фундаментальные проблемы радиоэлектронного приборостроения. 2017. Т. 17. № 3. С. 738-741.
2. Асташкина, А.П. Приготовление питательных сред и культивирование микроорганизмов / А.П. Асташкина // Томск : Изд-во Томского политехнического университета, 2015. – 19 с.
3. Ахова, А.В. 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, 2005.
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. 2016. № 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, 1992, С. 3-250.
11. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. // Перекисное окисление липидов в биологических мембранах, Наука, Москва, 1972
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. 1998. № 8. С. 43-51.
14. Владимиров Ю.А., Потапенко А.Я. Физико-химические основы фотобиологических процессов. М 1984; 123—188.
15. Владимиров Ю.А., Проскурина Е.В. Лекции по медицинской биофизике. Академкнига, 2007, 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. 2016. 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. 2016. 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: Агрономия 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. Олышанская, 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. 2016. № 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, 2016
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, 2016. - 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. 2017. № 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. 2016. № 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 дифференциально-диагностических 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 хемилюминесценции 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. 2016. Т. 2. № 1. С. 7-8.

54. Ситникова, О. Г. Исследование общей антиокислительной активности пуповинной крови и лизата клеток сосудов пуповины новорожденных методом хемилюминесценции / О. Г. Ситникова, И. Г. Попова, С. Б. Назаров, Г. Н. Кузьменко, М. М. Клычева // Таврический медико-биологический вестник. 2017. Т. 20. № 2-2. С. 151-153.

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. 2016. № 18 (239). С. 104-107.

56. Теселкин, Ю.О. Модифицированный хемилюминесцентный метод определения антиоксидантной способности биологических жидкостей и тканей / Ю.О. Теселкин, И.В. Бабенкова, А.Н. Осипов // Биофизика. 2019. Т. 64. № 5. С. 883-892.

57. Фархутдинов, Р.Р. Методики исследования хемилюминесценции биологического материала на хемилюминометре ХЛ-003/Р.Р. Фархутдинов, С.И. Тевдорадзе // Методы оценки антиоксидантной активности биологически активных веществ. М., РУДН. 2005. - с.147-154.
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 1995, 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. Carolus H, Pierson S, Lagrou K, Van Dijck P (2020). “Amphotericin B and other polyenes—discovery, clinical use, mode of action and drug resistance”. *Journal of Fungi*. 6: 321. DOI:10.3390/jof6040321. PMID 33261213.
67. Sokol-Anderson, M.; Sligh, J.E., Jr.; Elberg, S.; Brajtburg, J.; Kobayashi, G.S.; Medoff, G. Role of cell defense against oxidative damage in the resistance of *Candida albicans* to the killing effect of amphotericin B. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1988, 32, 702–705.
68. Sokol-Anderson, M.L.; Brajtburg, J.; Medoff, G. Amphotericin B-induced oxidative damage and killing of *Candida albicans*. *J. Infect. Dis.* 1986, 154, 76–83.

Отчет о проверке на заимствования №1



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

ИНФОРМАЦИЯ О ДОКУМЕНТЕ

№ документа: 11686
Начало загрузки: 26.06.2023 09:45:11
Длительность загрузки: 00:00:04
Имя исходного файла: ВКР.doc
Название документа: Исследование прооксидантной активности противогрибковых препаратов методом регистрации хемилюминесценции
Размер текста: 65 кБ
Тип документа: Выпускная квалификационная работа
Символов в тексте: 66815
Слов в тексте: 7605
Число предложений: 1000

ИНФОРМАЦИЯ ОБ ОТЧЕТЕ

Начало проверки: 26.06.2023 09:45:16
Длительность проверки: 00:01:27
Корректировка от 26.06.2023 09:51:08
Комментарии: [Автосохраненная версия]
Поиск с учетом редактирования: да
Проверенные разделы: основная часть с. 1,3-37, содержание с. 2, библиография с. 38-46
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, Переводные заимствования, eLIBRARY.RU, СПС ГАРАНТ: аналитика, СПС ГАРАНТ: нормативно-правовая документация, Медицина, Диссертации НББ, Коллекция НБУ, Перефразирования по eLIBRARY.RU, Перефразирования по СПС ГАРАНТ: аналитика*, Перефразирования по Интернету, Перефразирования по Интернету (EN), Перефразирования по коллекции издательства Wiley, Патенты СССР, РФ, СНГ, СМИ России и СНГ, Шаблонные фразы, Кольцо вузов, Издательство Wiley



СОВПАДЕНИЯ	САМОЦИТИРОВАНИЯ	ЦИТИРОВАНИЯ	ОРИГИНАЛЬНОСТЬ
21,01%	0%	0,88%	78,11%

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]	21,87%	0%	не указано	29 Сен 2022	Библиография	0	1	
[02]	3,75%	3,7%	ВЛИЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕСС... http://elibrary.ru	22 Фев 2017	eLIBRARY.RU	2	1	
[03]	3,75%	0%	ВЛИЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕСС... http://elibrary.ru	28 Мая 2017	eLIBRARY.RU	0	1	
[04]	3,75%	0%	ВЛИЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕСС... http://elibrary.ru	22 Фев 2017	Перефразирования по eLIBRARY.RU	0	1	
[05]	3,75%	0%	ВЛИЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕСС... http://elibrary.ru	28 Мая 2017	Перефразирования по eLIBRARY.RU	0	1	
[06]	3,64%	3,64%	РАДИКАЛЫ В СТРУКТУРАХ КЛЕТКИ. http://elibrary.ru	09 Июл 2020	eLIBRARY.RU	3	3	
[07]	3,61%	0%	не указано http://eduherald.ru	18 Июн 2021	Интернет Плюс*	0	12	
[08]	3,53%	0%	ВЛИЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕСС... https://eduherald.ru	17 Июн 2022	Интернет Плюс*	0	8	
[09]	3,19%	0,13%	> http://vestnikural.ru	раньше 2011	Интернет Плюс*	2	12	
[10]	3,02%	2,49%	Скачать (1/2) http://eduherald.ru	27 Авг 2019	Интернет Плюс*	3	8	
[11]	2,98%	0%	ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ОПРЕДЕЛЕ... http://eduherald.ru	17 Июн 2022	Интернет Плюс*	0	8	

[12]	2,72%	0,02%	РАДИКАЛЫ В СТРУКТУРАХ КЛЕТКИ. http://elibrary.ru	14 Янв 2019	Перефразирования по eLIBRARY.RU	1	2	
[13]	2,71%	2,71%	МОНИТОРИНГ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО С... http://elibrary.ru	27 Мая 2019	Перефразирования по eLIBRARY.RU	1	1	
[14]	2,65%	0%	МОНИТОРИНГ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО С... http://elibrary.ru	27 Мая 2019	eLIBRARY.RU	0	1	
[15]	2,64%	0%	http://vestnikural.ru/uploads/2017/14-3... http://vestnikural.ru	13 Апр 2022	Интернет Плюс*	0	2	
[16]	2,64%	0%	http://vestnikural.ru/uploads/2017/14-3... http://vestnikural.ru	27 Мая 2022	Интернет Плюс*	0	2	
[17]	2,32%	0%	РАДИКАЛЫ В СТРУКТУРАХ КЛЕТКИ. http://elibrary.ru	14 Янв 2019	eLIBRARY.RU	0	3	
[18]	2,28%	0,08%	МОЛОДЁЖНАЯ НАУКА https://naukaip.ru	01 Ноя 2022	Интернет Плюс*	1	19	
[19]	2,14%	0,88%	не указано	29 Сен 2022	Шаблонные фразы	14	31	
[20]	2,09%	0%	Ю. А. Владимиров Свободные радика... http://skachate.ru	29 Янв 2017	Перефразирования по Интернету	0	3	
[21]	2%	1,03%	Стрессовые системы Escherichia coli и ... http://elibrary.ru	28 Апр 2017	Перефразирования по eLIBRARY.RU	1	2	
[22]	1,82%	0,08%	ВЛИЯНИЕ АНТИБИОТИКОВ НА ФОРМ... http://eduherald.ru	17 Июн 2022	Интернет Плюс*	2	14	
[23]	1,73%	0%	http://conf-2019.biophys.ru/work/BioP... http://conf-2019.biophys.ru	14 Окт 2022	Интернет Плюс*	0	7	
[24]	1,67%	0%	https://naukaip.ru/wp-content/uploads... https://naukaip.ru	04 Окт 2022	Интернет Плюс*	0	5	
[25]	1,63%	0%	ВЛИЯНИЕ АНТИБИОТИКОВ НА ФОРМ... https://eduherald.ru	17 Июн 2022	Интернет Плюс*	0	6	
[26]	1,63%	0%	ВЛИЯНИЕ АНТИБИОТИКОВ НА ФОРМ... https://eduherald.ru	20 Июн 2023	Интернет Плюс*	0	6	
[27]	1,49%	0,92%	Демидова, Елизавета Вячеславовна И... http://dlib.rsl.ru	27 Дек 2019	Сводная коллекция РГБ	1	2	
[28]	1,49%	0%	Свободные радикалы и антиоксиданты https://revolution.allbest.ru	17 Июн 2022	Интернет Плюс*	0	15	
[29]	1,49%	0%	Свободные радикалы и антиоксиданты https://revolution.allbest.ru	18 Июн 2021	Интернет Плюс*	0	15	
[30]	1,49%	0%	Свободные радикалы и антиоксиданты https://revolution.allbest.ru	29 Янв 2020	Интернет Плюс*	0	15	
[31]	1,48%	0%	ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ АНТИОКС... http://elibrary.ru	29 Апр 2017	eLIBRARY.RU	0	3	
[32]	1,44%	1,44%	ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ АНТИОКС... http://elibrary.ru	29 Апр 2017	Перефразирования по eLIBRARY.RU	1	1	
[33]	1,34%	0%	Изменение экспрессии антиоксидант... https://yandex.ru	28 Дек 2018	Интернет Плюс*	0	8	
[34]	1,32%	0%	Стрессовые системы Escherichia coli и ... http://elibrary.ru	28 Апр 2017	eLIBRARY.RU	0	3	
[35]	1,16%	0,28%	https://s.siteapi.org/ea3d7c35540aa60/... https://s.siteapi.org	28 Дек 2020	Интернет Плюс*	4	15	
[36]	1,13%	0,77%	Фгбоу впо «Самарский государственн... http://d.120-bal.ru	28 Янв 2017	Перефразирования по Интернету	1	2	
[37]	1,11%	0%	Технологии и оборудование химичес... http://elibrary.ru	16 Ноя 2014	Перефразирования по eLIBRARY.RU	0	2	
[38]	1,11%	0%	Что такое свободные радикалы? http://wap.hamkke.borda.ru	28 Янв 2017	Перефразирования по Интернету	0	2	
[39]	1,1%	0%	Изменение экспрессии антиоксидант... https://cyberleninka.ru	18 Июн 2021	Интернет Плюс*	0	4	
[40]	1,04%	0%	Вестник РГМУ №4 2012г. (1/8) http://vestnik.rsmu.ru	30 Янв 2017	Перефразирования по Интернету	0	3	
[41]	1,03%	0,38%	Вяткин, Антон Владимирович Разраб... http://dlib.rsl.ru	12 Янв 2021	Сводная коллекция РГБ	1	3	
[42]	0,95%	0,15%	Байбурина, Гульнар Анузовна Особе... http://dlib.rsl.ru	27 Июн 2022	Сводная коллекция РГБ	1	3	
[43]	0,95%	0%	http://www.rjbc.ru/2020/5/fulltext/2.pdf http://rjbc.ru	17 Июн 2022	Интернет Плюс*	0	3	
[44]	0,95%	0%	http://www.rjbc.ru/2020/5/fulltext/2.pdf http://rjbc.ru	11 Апр 2022	Интернет Плюс*	0	3	
[45]	0,95%	0,35%	Технологии и оборудование химичес... http://elibrary.ru	16 Ноя 2014	eLIBRARY.RU	1	2	
[46]	0,93%	0%	АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ П... http://vestnikural.ru	26 Июн 2023	Интернет Плюс*	0	7	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[47]	0,93%	0,01%	ВедаМост: Свободные радикалы и ант... http://vedamost.info	18 Июн 2021	Интернет Плюс*	1	5	
[48]	0,89%	0,89%	Активные формы кислорода: участие ... http://elibrary.ru	23 Сен 2020	eLIBRARY.RU	1	1	
[49]	0,87%	0%	Фгбоу впо «Самарский государственн... http://d.120-bal.ru	раньше 2011	Интернет Плюс*	0	4	
[50]	0,87%	0%	Сравнительный анализ химического ... https://pandia.org	03 Июн 2022	Интернет Плюс*	0	4	
[51]	0,87%	0%	ВедаМост: Свободные радикалы и ант... http://vedamost.info	06 Мая 2022	Интернет Плюс*	0	4	
[52]	0,84%	0%	Суина, Ирина Олеговна Фармакогнос... http://dlib.rsl.ru	16 Июн 2021	Сводная коллекция РГБ	0	3	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения. Источник исключен.

[53]	0,82%	0%	45262	17 Ноя 2022	Кольцо вузов	0	3	Причина: Маленький процент пересечения.
[54]	0,82%	0%	https://mdpi-res.com/d_attachment/m... https://mdpi-res.com	23 Июн 2023	Интернет Плюс*	0	5	
[55]	0,8%	0%	45262	16 Ноя 2022	Кольцо вузов	0	3	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[56]	0,8%	0%	Открыть http://science.usue.ru	23 Июл 2020	Интернет Плюс*	0	6	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[57]	0,8%	0%	Мусин, Шамиль Исмагилович Опред... http://dlib.rsl.ru	08 Ноя 2022	Сводная коллекция РГБ	0	3	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[58]	0,73%	0%	Диссертация на тему «Совершенство... https://dissercat.com	19 Ноя 2020	Интернет Плюс*	0	4	
[59]	0,72%	0%	Кудрявцев, Владимир Павлович диссе... http://dlib.rsl.ru	раньше 2011	Сводная коллекция РГБ	0	3	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[60]	0,68%	0%	https://elib.bsu.by/bitstream/12345678... https://elib.bsu.by	15 Июн 2022	Интернет Плюс*	0	2	
[61]	0,64%	0%	Аутофагия как механизм защиты при... https://cyberleninka.ru	23 Июн 2023	Интернет Плюс*	0	3	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[62]	0,64%	0%	Дипломная работа: Свободно-радика... https://bestreferat.ru	23 Мая 2022	Интернет Плюс*	0	9	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[63]	0,63%	0%	High- dose methylprednisolone influen... https://doi.org	31 Мар 2007	Издательство Wiley	0	1	
[64]	0,62%	0%	Диссертация на тему «Разработка на... https://dissercat.com	07 Июн 2022	Интернет Плюс*	0	4	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[65]	0,62%	0%	Проскурнина Елена Васильевна - пол... https://istina.msu.ru	22 Окт 2021	Интернет Плюс*	0	5	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[66]	0,6%	0%	It only takes one to do many jobs: Amp... https://frontiersin.org	24 Июн 2020	СМИ России и СНГ	0	2	
[67]	0,6%	0%	Targeting the Oxidative Stress Respons... https://ncbi.nlm.nih.gov	23 Июн 2023	Интернет Плюс*	0	2	
[68]	0,56%	0,56%	Гипоксия и гипербарическая кислген... http://mydocx.ru	29 Янв 2017	ПЕРЕФРАЗИРОВАНИЯ ПО ИНТЕРНЕТУ	1	1	
[69]	0,56%	0%	6-метил-5-морфолинометил-1-(тиетан... http://findpatent.ru	раньше 2011	Патенты СССР, РФ, СНГ	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[70]	0,54%	0%	Козак, Дарья Константиновна Роль к... http://dlib.rsl.ru	01 Июл 2022	Сводная коллекция РГБ	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[71]	0,54%	0%	Байматов, Николай Валерьевич Корр... http://dlib.rsl.ru	01 Янв 2007	Сводная коллекция РГБ	0	3	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[72]	0,53%	0%	Пушкина, Татьяна Анатольевна Пове... http://dlib.rsl.ru	22 Окт 2020	Сводная коллекция РГБ	0	1	
[73]	0,53%	0%	Красюк диссертация антиплагиат	30 Мая 2018	Модуль поиска "БГМУ"	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[74]	0,53%	0%	Алиева, Анна Александровна Адгезия ... http://dlib.rsl.ru	16 Июн 2021	Сводная коллекция РГБ	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[75]	0,53%	0%	45233	16 Ноя 2022	Кольцо вузов	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[76]	0,53%	0%	https://istina.msu.ru/media/publication... https://istina.msu.ru	12 Мая 2022	Интернет Плюс*	0	3	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[77]	0,52%	0,52%	Аутофагия как механизм защиты при... http://elibrary.ru	15 Окт 2019	ПЕРЕФРАЗИРОВАНИЯ ПО eLIBRARY.RU	1	1	
[78]	0,51%	0%	Хемилюминесцентная методика опр... https://cyberleninka.ru	25 Мая 2023	Интернет Плюс*	0	3	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[79]	0,51%	0%	Шрамко, Виктория Сергеевна Связь ... http://dlib.rsl.ru	23 Июн 2022	Сводная коллекция РГБ	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[80]	0,5%	0,5%	Вред и польза окислительного стресса. http://elibrary.ru	08 Янв 2020	ПЕРЕФРАЗИРОВАНИЯ ПО eLIBRARY.RU	1	1	
[81]	0,48%	0%	Фармако-биохимический анализ вли... http://emil.ru	20 Дек 2016	Медицина	0	1	
[82]	0,48%	0%	https://theses2.sportedu.ru/sites/these... https://theses2.sportedu.ru	15 Сен 2022	Интернет Плюс*	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[83]	0,47%	0%	Ершов, Павел Алексеевич диссертаци... http://dlib.rsl.ru	раньше 2011	Сводная коллекция РГБ	0	1	
[84]	0,46%	0%	Эфферентная терапия. Том 13. №2, 2007 http://bibliorossica.com	26 Мая 2016	Сводная коллекция ЭБС	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.

[85]	0,46%	0%	Молекулярные маркеры фертильнос... http://emil.ru	28 Апр 2017	Медицина	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[86]	0,45%	0%	Аутофагия как механизм защиты при... http://elibrary.ru	15 Окт 2019	eLIBRARY.RU	0	1	
[87]	0,44%	0%	https://health-family.ru/upload/iblock/... https://health-family.ru	31 Мар 2023	Интернет Плюс*	0	3	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[88]	0,42%	0%	Моделирование биопленки у бактер... http://emil.ru	08 Июл 2017	Медицина	0	1	
[89]	0,42%	0%	Влияние полифенольных соединений... http://diss.natlib.uz	25 Ноя 2020	Коллекция НБУ	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[90]	0,4%	0%	Макарова, Янина Станиславовна дисс... http://dlib.rsl.ru	раньше 2011	Сводная коллекция РГБ	0	1	
[91]	0,4%	0%	In vitro studies on the activity of amph... https://doi.org	30 Июн 2002	Издательство Wiley	0	1	
[92]	0,4%	0%	Assessment of amphotericin B suscepti... https://doi.org	раньше 2011	Издательство Wiley	0	1	
[93]	0,39%	0%	https://diss.unn.ru/files/2022/1307/diss-... https://diss.unn.ru	16 Мая 2023	Интернет Плюс*	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[94]	0,39%	0%	Antifungal Pharmacodynamics: Concen... https://doi.org	31 Авг 2001	Издательство Wiley	0	1	
[95]	0,39%	0%	Antifungal Resistance Among Candida S... https://doi.org	31 Авг 2001	Издательство Wiley	0	1	
[96]	0,38%	0%	https://iimed.ru/assets/docs/Dissovet/... https://iimed.ru	20 Мар 2023	Интернет Плюс*	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[97]	0,37%	0%	Игнатъева, Галина Витальевна диссер... http://dlib.rsl.ru	15 Мая 2014	Сводная коллекция РГБ	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[98]	0,37%	0%	Тонкие Химические Технологии - жур... https://istina.msu.ru	23 Июн 2023	Интернет Плюс*	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[99]	0,37%	0%	Страховская, Марина Глебовна фунда... http://dlib.rsl.ru	раньше 2011	Сводная коллекция РГБ	0	1	
[100]	0,34%	0,34%	не указано https://istina.msu.ru	08 Янв 2017	ПЕРЕФРАЗИРОВАНИЯ ПО ИНТЕРНЕТУ	1	1	
[101]	0,34%	0%	158814 http://e.lanbook.com	раньше 2011	Сводная коллекция ЭБС	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[102]	0,34%	0%	158815 http://e.lanbook.com	раньше 2011	Сводная коллекция ЭБС	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[103]	0,33%	0%	https://kubsau.ru/upload/iblock/929/92... https://kubsau.ru	06 Апр 2022	Интернет Плюс*	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[104]	0,32%	0%	111120 http://e.lanbook.com	10 Мар 2016	Сводная коллекция ЭБС	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[105]	0,32%	0%	241297 http://e.lanbook.com	раньше 2011	Сводная коллекция ЭБС	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[106]	0,32%	0%	Наумова, Наталья Леонидовна Научн... http://dlib.rsl.ru	19 Фев 2018	Сводная коллекция РГБ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[107]	0,32%	0%	111082 http://e.lanbook.com	10 Мар 2016	Сводная коллекция ЭБС	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[108]	0,29%	0%	Комплексная оценка и коррекция ме... http://dep.nlb.by	16 Янв 2020	Диссертации НББ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[109]	0,29%	0%	Комплексная оценка и коррекция ме... http://dep.nlb.by	11 Ноя 2016	Диссертации НББ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[110]	0,29%	0%	ИССЛЕДОВАНИЕ ОБЩЕЙ АНТИОКИС... http://elibrary.ru	18 Дек 2017	ПЕРЕФРАЗИРОВАНИЯ ПО eLIBRARY.RU	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[111]	0,29%	0%	Бактимс в комплексном лечении бо... http://diss.natlib.uz	02 Сен 2014	Коллекция НБУ	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[112]	0,28%	0%	Ланец, Ольга Вадимовна Разработка, ... http://dlib.rsl.ru	08 Ноя 2022	Сводная коллекция РГБ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[113]	0,28%	0%	Шамрай, Лев Валерьевич диссертаци... http://dlib.rsl.ru	раньше 2011	Сводная коллекция РГБ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[114]	0,28%	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.
[115]	0,28%	0%	Коронавирус COVID-19 http://ivo.garant.ru	08 Фев 2020	СПС ГАРАНТ: аналитика	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.

[116]	0,28%	0%	не указано http://ivo.garant.ru	05 Авг 2022	СПС ГАРАНТ: аналитика	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[117]	0,28%	0%	Прошло заседания межведомственно... https://ufa.bezformata.com	21 Дек 2022	СМИ России и СНГ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[118]	0,28%	0%	Йодсодержащие тиреоидные гормон... http://dep.nlb.by	16 Янв 2020	Диссертации НББ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[119]	0,28%	0%	Менеджмент и Бизнес-Администриро... http://biblioclub.ru	21 Янв 2020	Сводная коллекция ЭБС	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[120]	0,28%	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.
[121]	0,28%	0%	http://library.bashgmu.ru/elibdoc/elib7... http://library.bashgmu.ru	26 Июн 2023	Интернет Плюс*	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[122]	0,28%	0%	Улучшение перинатальных исходов ... http://diss.natlib.uz	02 Сен 2014	Коллекция НБУ	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[123]	0,25%	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.
[124]	0,25%	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.
[125]	0,25%	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.
[126]	0,25%	0%	https://geropharm.ru/uploads/multime... https://geropharm.ru	11 Мая 2022	Интернет Плюс*	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[127]	0,23%	0%	Данилова, Олеся Евгеньевна диссериа... http://dlib.rsl.ru	раньше 2011	Сводная коллекция РГБ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[128]	0,23%	0%	Hyperbaric oxygen therapy and other a... https://doi.org	31 Окт 2009	Издательство Wiley	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[129]	0,21%	0%	Почему мы стареем?	24 Дек 2018	СМИ России и СНГ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[130]	0,21%	0%	Иммунологические варианты адапта... http://emll.ru	08 Июл 2017	Медицина	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[131]	0,21%	0%	Зайцев, Георгий Павлович Совершен... http://dlib.rsl.ru	28 Дек 2021	Сводная коллекция РГБ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[132]	0,2%	0%	Тербинафин Медисорб (Тербинафин) http://ivo.garant.ru	03 Сен 2022	СПС ГАРАНТ: нормативно-правовая документация	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[133]	0,2%	0%	Т. 2 http://emll.ru	08 Июл 2017	Медицина	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[134]	0,19%	0%	Известия ПГПУ им. В.Г. Белинского http://ibooks.ru	раньше 2011	Сводная коллекция ЭБС	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[135]	0,19%	0%	Глутион https://velpharm.uz	09 Фев 2023	Интернет Плюс*	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[136]	0,19%	0%	Договор оказания транспортных усл... http://hofsbullwindesamli.complexdoc.ru	04 Янв 2019	СМИ России и СНГ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[137]	0,19%	0%	Дифлюкан (Флуконазол) http://ivo.garant.ru	07 Сен 2022	СПС ГАРАНТ: нормативно-правовая документация	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[138]	0,18%	0%	Генетические и метаболические нару... http://diss.natlib.uz	12 Фев 2019	Коллекция НБУ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[139]	0,18%	0%	Разработка патогенетического метод... http://diss.natlib.uz	14 Мар 2017	Коллекция НБУ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[140]	0,18%	0%	Selezneva_V.D._Diplomnaya_rabota.pdf	17 Июн 2023	Кольцо вузов	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[141]	0,18%	0%	Биохимия http://studentlibrary.ru	20 Янв 2020	Медицина	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[142]	0,18%	0%	Антивирусные препараты в практике ... http://studentlibrary.ru	20 Янв 2020	Медицина	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[143]	0,17%	0%	ПИТАТЕЛЬНАЯ СРЕДА ДЛЯ УСКОРЕНН... http://ru-patent.info	25 Июн 2015	Патенты СССР, РФ, СНГ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.

[144]	0,17%	0%	Питательная среда для выращивания ... http://findpatent.ru	раньше 2011	Патенты СССР, РФ, СНГ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[145]	0,17%	0%	Питательная среда для выделения, ку... http://findpatent.ru	раньше 2011	Патенты СССР, РФ, СНГ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[146]	0,17%	0%	Питательная среда для выращивания ... http://findpatent.ru	24 Июн 2015	Патенты СССР, РФ, СНГ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[147]	0,17%	0%	Флуконазол (Fluconazole) - инструкци... https://rlsnet.ru	23 Июн 2023	Интернет Плюс*	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[148]	0,16%	0%	Прогнозирование и ранняя диагност... http://emil.ru	20 Дек 2016	Медицина	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[149]	0,16%	0%	Статья_ГалимовШН (1)	12 Окт 2019	Модуль поиска "БГМУ"	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[150]	0,16%	0%	25 августа Защита диссертации "Разр... http://mosanons.ru	09 Янв 2019	СМИ России и СНГ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[151]	0,15%	0%	Свободные радикалы не так уж и вре... http://pmoney.ru	14 Дек 2010	СМИ России и СНГ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[152]	0,15%	0%	Основы фармакологии с рецептурой http://studentlibrary.ru	27 Ноя 2017	Сводная коллекция ЭБС	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[153]	0,15%	0%	Основы фармакологии с рецептурой http://studentlibrary.ru	19 Дек 2016	Медицина	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[154]	0,15%	0%	Клотримазол крем - Шрея - официа... https://medi.ru	26 Июн 2023	Интернет Плюс*	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[155]	0,14%	0%	https://www.medbooks.org/index.files/... https://medbooks.org	06 Сен 2022	Интернет Плюс*	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[156]	0,14%	0%	Роль механизмов свободнорадикаль... https://moluch.ru	28 Мая 2023	Интернет Плюс*	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[157]	0,13%	0%	Методы и анализаторы суммарной а... http://diss.natlib.uz	16 Июл 2021	Коллекция НБУ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[158]	0,12%	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.