

Антирадикальные и иммуномодулирующие эффекты гинекологических капсул, разрабатываемых для комплексного лечения заболеваний женской репродуктивной системы

Ю.В. Шикова¹, А.Д. Куфтерина¹, И.В. Сахаутдинова¹, Ю.Л. Борцова¹, Р.Р. Фагамов², С.Ш. Галимова², Э.Ф. Галимова¹, К.С. Мочалов¹

¹ Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России
450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3

² Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского
Минздрава России
117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27

Резюме

Цель работы – оценка антирадикальных и иммуномодулирующих эффектов гинекологических капсул (овулей), разрабатываемых для комплексного лечения заболеваний женской репродуктивной системы. **Материал и методы.** Антирадикальную активность гинекологических капсул (овулей) оценивали в бесклеточных модельных системах по способности подавлять гиперпродукцию свободнорадикальных агентов, вызываемую введением сернокислого железа. Иммуномодулирующую активность определяли в цельной крови по влиянию на способность фагоцитирующих клеток генерировать активные формы кислорода. **Результаты.** В бесклеточных модельных системах исследуемая лекарственная композиция подавляла активацию свободнорадикальных окислительных процессов, индуцированную введением сернокислого железа, в то же время усиливая продукцию лейкоцитами активных форм кислорода. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о наличии у разрабатываемых гинекологических капсул антирадикальной и иммуномодулирующей активности, что позволяет рассматривать их в качестве перспективного средства для лечения заболеваний женской репродуктивной системы.

Ключевые слова: гинекология, воспаление, хемилюминесценция, окислительный стресс, свободные радикалы, иммуномодуляторы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Мочалов К.С., e-mail: ksmochalov@yandex.ru

Для цитирования: Шикова Ю.В., Куфтерина А.Д., Сахаутдинова И.В., Борцова Ю.Л., Фагамов Р.Р., Галимова С.Ш., Галимова Э.Ф., Мочалов К.С. Антирадикальные и иммуномодулирующие эффекты гинекологических капсул, разрабатываемых для комплексного лечения заболеваний женской репродуктивной системы. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(6):170–176. doi: 10.18699/SSMJ20230621

Antiradical and immunomodulatory effects of gynecological capsules developed for complex treatment of diseases of the female reproductive system

Yu.V. Shikova¹, A.D. Kufterina¹, I.V. Sakhautdinova¹, Yu.L. Bortsova¹, R.R. Fagamov², S.Sh. Galimova², E.F. Galimova¹, K.S. Mochalov¹

¹ Bashkir State Medical University of Minzdrav of Russia
450008, Ufa, Lenina st., 3

² National Medical Research Center for Surgery named after A.V. Vishnevsk of Minzdrav of Russia
117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya st., 27

Abstract

Aim of the study was to evaluate the antiradical and immunomodulatory effects of gynecological capsules (ovules) developed for the complex treatment of diseases of the female reproductive system. **Material and methods.** Antiradical activity of gynecological capsules (ovuli) was evaluated in cell-free model systems by the ability to suppress the

hyperproduction of free radical agents caused by the introduction of iron sulfate. Immunomodulatory activity was determined in the whole blood by their effect on the ability of phagocytic cells to generate reactive oxygen species.

Results. In cell-free model systems, the studied drug composition suppressed the activation of free radical oxidative processes induced by the iron sulfate, while at the same time enhancing the production of reactive oxygen species by leukocytes. **Conclusions.** The results obtained may indicate that the developed gynecological capsules have antiradical and immunomodulatory activity, which allows us to consider them as a promising tool for the treatment of diseases of the female reproductive system.

Key words: gynecology, inflammation, chemiluminescence, oxidative stress, free radicals, immunomodulators.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Mochalov K.S., e-mail: ksmochalov@yandex.ru

Citation: Shikova Yu.V., Kufterina A.D., Sakhautdinova I.V., Bortsova Yu.L., Fagamov R.R., Galimova S.Sh., Galimova E.F., Mochalov K.S. Antiradical and immunomodulatory effects of gynecological capsules developed for complex treatment of diseases of the female reproductive system. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(6):170–176. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230621

Введение

Воспалительные заболевания женского полового тракта являются одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии [1–3]. Значительный вклад в реализацию воспалительных процессов вносят свободнорадикальные метаболиты [4], прежде всего активные формы кислорода (АФК), которые выполняют важные функции, в частности, обеспечивают белковый синтез, способствуют образованию хемоаттрактантов, участвуют в защитных реакциях, направленных на нейтрализацию антигенов, а также выступают в качестве вторичных посредников во внутриклеточных сигнальных путях [5]. АФК играют важную роль на этапах беременности от созревания яйцеклеток до имплантации эмбриона. Вместе с тем АФК, а также липидные радикалы (ЛР), при избыточной продукции обуславливают феномен окислительного стресса, приводящий к патологическим процессам в женских половых путях [6]. В работе J. Lu et al. приводятся данные о том, что дефицит в системе Keap1-Nrf2, активируемой при окислительном стрессе, вызывает развитие заболеваний репродуктивной системы у женщин [7]. Установлена связь между окислительным стрессом и заболеваниями репродуктивной системы, включая эндометриоз, преэклампсию [8, 9]. Гиперпродукция АФК может воздействовать на гранулезные клетки и вызывать аутофагию яйцеклеток [10], усиливать метаболизм раковых клеток в женских половых органах [11]. Развитие окислительного стресса приводит к снижению антиоксидантной активности, что сопровождается патологическими последствиями для системы репродукции. Назначение антиоксидантов является одним из направлений в терапии заболеваний репродуктивной системы и бесплодия [12]. Антиоксиданты обеспечивают нормальное функционирование органов женской репродуктивной системы, в частности, участвуют в регуляции

развития фолликулов, овуляции, оплодотворения, имплантации эмбриона, развития беременности и родов [13].

Широкое распространение заболеваний женского тракта обуславливает потребность в разработке новых гинекологических средств, обладающих антирадикальной, иммуномодулирующей и противовоспалительной активностью, в том числе благодаря поддержанию редокс-баланса. Сотрудниками кафедры фармацевтической технологии с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России разработаны новые лекарственные средства, в том числе в форме капсул (овулей) [14–16], предлагаемые к использованию при комплексном лечении неспецифических заболеваний женской репродуктивной системы. Задачами, которые были поставлены при разработке данных средств, явились повышение биодоступности, контроль высвобождения действующих веществ и увеличение пролонгированного действия.

Развитие воспалительных реакций сопровождается вовлечением фагоцитирующих клеток, прежде всего рекрутированием из сосудистого русла нейтрофилов, имеющих системы кислород-зависимого метаболизма, эффекторным звеном которого являются АФК [17]. Несмотря на то что воспалительные реакции способствуют защите от антигенов и бактериальных факторов, а также поддерживают функциональное состояние эндометрия, гиперпродукция медиаторов воспаления может приводить к негативным последствиям для фертильности – нарушению структуры и функций яйцеклеток [18].

Способность лекарственного средства сочетать в себе свойства препарата, активирующего иммуннокомпетентные клетки и одновременно препятствующего развитию разрушительных проявлений воспаления, обеспечивает его преи-

мущества и делает перспективным для внедрения в клиническую практику. Потребность в прицельном изучении способности разрабатываемых для гинекологии средств воздействовать на разные стороны воспалительного процесса – защитную и разрушительную, обусловленные активацией и подавлением выработки свободнорадикальных кислородных метаболитов, и предопределила цель проводимого исследования.

Цель исследования – оценка антирадикальных и иммуномодулирующих эффектов гинекологических капсул (овулей), разрабатываемых для комплексного лечения заболеваний женской репродуктивной системы

Материал и методы

В исследовании применяли методики, позволяющие *in vitro* оценить антирадикальные и иммуномодулирующие свойства разработанной фармацевтической композиции для терапии в гинекологической практике.

Объектом исследования явились разрабатываемые на кафедре фармацевтической технологии с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России гинекологические капсулы (овули). В состав одной капсулы входят следующие компоненты: сульфадимезин 0,05 г, метронидазол 0,01 г, крахмал картофельный 0,02 г, глюкоза 0,04 г, 5%-й поливиниловый спирт 0,07 г, 15%-й масляный экстракт прополиса 1,0 г, желатин 0,2 г, диметикон 0,04 г, глицерин 0,4 г, вода очищенная 0,37 г. Все компоненты разрешены для медицинского применения. Оболочка овулей состоит из желатина, диметикона, глицерина и очищенной воды и при этом непроницаема для газов, в том числе кислорода воздуха. Высвобождение действующих веществ контролируется и усиливается с течением времени [14].

Изменение интенсивности свободнорадикальных окислительных процессов, отражающее иммуномодулирующие и антирадикальные свойства исследуемого средства, определяли хемилюминесцентным (ХЛ) методом на приборе «ХЛ-003» (УГАТУ, Уфа) [19, 20].

Для анализа антирадикальной активности моделировали генерацию ЛР и АФК в бесклеточных модельных системах при добавлении ионов Fe^{2+} . Система 1: фосфатный буфер (на 20 mM KH_2PO_4 , 105 mM KCl , pH 7,45), 50 mM цитрата натрия, люминол (5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндион); система 2: фосфатный буфер, липопротеины куриного желтка (1 мг белка/мл); система 3: сыворотка крови, разведенная фосфатным буфером в соотношении 1:40. Люминол растворяли в диметилсульфоксиде (DMSO) из расчета 10^{-4} М (маточ-

ный раствор) и добавляли 0,2 мл в 1 л системы 1. Капсулы помещали в контрольный растворитель (вода очищенная с добавлением 0,1н кислоты хлористоводородной, pH 4,5–5), отбирали образцы через 10 мин (полное растворение капсульной оболочки) и 30 мин (полное высвобождение препаратов из высвободившихся гранул). К образцам модельных систем в объеме 20 мл добавляли растворенные образцы капсул (0,1 мл) и помещали в камеру прибора. Гиперпродукцию АФК и ЛР инициировали добавлением 0,1 мл 50 mM раствора $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ и измеряли ХЛ (определяли интегральный параметр свечения – светосумму).

Для оценки иммуномодулирующих свойств капсул моделировали усиление кислород-зависимого метаболизма фагоцитирующих клеток и генерации ими АФК. Цельную венозную кровь с добавлением гепарина (50 ЕД на 1 мл крови) вносили в лунки 96-луночного иммунологического планшета (по 0,1 мл). К образцам крови (0,1 мл) добавляли раствор из капсул (0,01 мл) и 0,01 мл взвеси микросфер латекса в физиологическом растворе (10^{10} /л), инкубировали в термостате при 37 °С. Далее содержимое лунок планшетов добавляли к 2 мл раствора люминола (0,5 мл маточного раствора люминола в 500 мл физиологического раствора), перемешивали и измеряли ХЛ.

Применение критерия Шапиро – Уилка указывало на наличие распределения, отличающегося от нормального. В этой связи результаты представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала [Q1; Q3], для межгруппового сравнения использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Достоверными считали значения при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Для исследования антирадикальной активности гинекологических капсул создавали условия гиперпродукции свободнорадикальных кислородных метаболитов: использовали бесклеточные модельные системы, в которых происходило интенсивное образование АФК и ЛР, по выраженности его снижения при введении анализируемых субстанций можно оценивать их антиокислительную активность, которая может выступать важным аспектом противовоспалительных эффектов.

Введение исследуемых образцов в модельную систему 1 вызывало снижение интенсивности ХЛ (таблица). Характер действия высвобождаемых веществ носил дозозависимый характер: так, при добавлении образцов, полученных через 10 мин после помещения капсул в растворитель (полное растворение капсульной оболочки) и через 30 мин (полное высвобождение препаратов из высвободившихся гранул) ХЛ уменьшалась

Изменение ХЛ (квант/с) в модельных системах генерации АФК и ЛР при добавлении гинекологических капсул

Change of chemiluminescence (quantum/s) in systems generating ROS and lipid radicals when gynecological capsules are added

Модельная система	Контроль	Образцы капсул через 10 мин растворения	Образцы капсул через 30 мин растворения
Бесклеточная система 1, $n = 10$	45,9 [45,3; 47,1]	26,9 [24,6; 31,7]*	11,7 [11,1; 12,5]*
Бесклеточная система 2, $n = 10$	86,8 [84,2; 90,1]	52,1 [49,5; 55,2]*	34,8 [33,1; 39,3]*
Бесклеточная система 3, $n = 10$	18,0 [16,1; 19,1]	6,8 [5,5; 8,3]*	2,8 [2,3; 3,4]*
Система кислород-зависимого метаболизма лейкоцитов крови	45,2 [43,8; 49,0]	63,4 [60,1; 67,4]*	88,4 [85,1; 90,3]*

Примечание. * – отличие от величины соответствующего показателя группы контроля статистически значимо при $p < 0,05$.

соответственно в 1,7 и 4 раза в сравнении с контролем. Полученные данные свидетельствуют о способности содержимого капсул подавлять гиперпродукцию АФК, искусственно вызываемую введением сернокислого железа в модельной системе.

АФК являются важными участниками воспалительных реакций и напрямую ответственны за развитие окислительного стресса, однако в его реализации задействованы и другие свободнорадикальные метаболиты, в частности, ЛР. ЛР интенсифицируют воспалительные реакции и выступают фактором клеточной деструкции, главным образом за счет нарушения структуры и функции мембран клеток [4]. Нейтрализация реакционной способности ЛР под действием различных соединений свидетельствует о возможности наличия у них противовоспалительных свойств. В модельных системах генерации ЛР гинекологические капсулы также проявляли антиокислительную активность (см. таблицу): в модели с добавлением липопротеинов куриного желтка (система 2) содержимое капсул после растворения оболочек овулей (10 минут) вызывало снижение ХЛ относительно контроля в 1,6 раза, при полном высвобождении фармацевтической композиции из капсул (30 минут растворения) – в 2,5 раза, в модельной системе с добавлением сыворотки крови – соответственно в 2,6 и 6,4 раза. Установленные изменения ХЛ отражают способность разрабатываемых капсул ингибировать ЛР, которая усиливалась с увеличением дозы, по мере выхода лекарственных соединений из капсулы.

Исследования на бесклеточных модельных системах гиперпродукции свободнорадикальных агентов показывают, что разрабатываемые капсулы блокируют не только АФК, но и ЛР, и тем самым создают основу для подавления одного из ключевых механизмов развития воспаления

– окислительного стресса. Однако, принимая во внимание не только разрушительную, но и защитную сторону воспалительных реакций, при разработке лекарственных соединений необходимо учитывать их иммуномодулирующую активность, в частности, в отношении фагоцитарного звена системы иммунитета. Проведенные на модели активации кислород-зависимого метаболизма гранулоцитов крови исследования показали усиление параметров ХЛ при добавлении содержимого гинекологических капсул (см. таблицу).

Инкубирование образцов крови с образцами растворенных капсул приводило к изменениям функционально-метаболического состояния гранулоцитов: в присутствии объектов фагоцитоза (латекс) последние усиливали интенсивность ХЛ образцов крови в 1,4 раза после растворения оболочек капсул и в 2 раза при полном высвобождении действующих соединений, что характеризует усиление кислород-зависимой активности клеток и генерации АФК. Регистрация ХЛ крови в основном отражает генерацию АФК гранулоцитами, а именно нейтрофилами. Нейтрофилы являются первой линией неспецифического иммунитета. При проникновении чужеродных агентов они устремляются в очаг воспаления и выполняют деструкцию и элиминацию возбудителей, а микробиоценоз органов малого таза воздействует на клетки, усиливая их биоцидность, в частности, вызывая образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET) [22, 23]. Способность гинекологических капсул стимулировать процессы кислород-зависимого метаболизма фагоцитов может свидетельствовать об усилении saniрующей активности клеток, которая в дальнейшем может быть реализована в половом тракте у женщин при клиническом применении.

Воспалительные реакции поддерживают физиологическое состояние эндометрия, однако в

качестве его деструктивных последствий могут отмечаться нарушения репродуктивной функции, в частности функции яйцеклеток [18]. Одним из центральных механизмов в дисбалансе защитной и разрушительных сторон воспаления является нарушение регуляции образования свободнорадикальных кислородных метаболитов. Гиперпродукция АФК и ЛП может явиться одним из факторов нарушения репродуктивной функции [21]. Купирование проявлений окислительного стресса, способность к которому была установлена у гинекологических капсул, является одной из важнейших тактик противовоспалительной терапии. Вместе с тем чрезмерное блокирование окислительных процессов может приводить к хронизации заболеваний репродуктивного тракта и развитию резистентности к проводимому лечению. Не последнюю роль в прекращении выработки свободнорадикальных кислородных метаболитов играет нарушение активности гранулоцитов [22]. При активации кислородзависимого метаболизма, которая также продемонстрирована в наших экспериментах, нейтрофилы успешно фагоцитируют чужеродный материал, устраняют поврежденные клетки.

Заключение

Таким образом, для разрабатываемых гинекологических капсул установлена антирадикальная и иммуномодулирующая активность. Она проявлялась в способности лекарственной композиции подавлять гиперпродукцию свободнорадикальных кислородных метаболитов и одновременно стимулировать фагоцитарное звено системы иммунитета, усиливая кислород-зависимый метаболизм и генерацию АФК гранулоцитами крови. Выявленные свойства гинекологических капсул дают возможность рассматривать их в качестве перспективного средства для лечения заболеваний женской репродуктивной системы. Для подтверждения данной возможности необходимо проведение дальнейших исследований.

Список литературы

1. Тютюнник В.Л., Вересова А.А., Сироткина Е.А., Кан Н.Е. Воспалительные заболевания органов малого таза: основные принципы терапии. *Мед. сов.* 2018;(12):160–163. doi: 10.21518/2079-701X-2018-12-160-163
2. Исоева Б.И. Этиология, патогенез и диагностика, современные принципы и методы лечения острых воспалительных заболеваний придатков матки (обзор литературы). *Биол. и интегратив. мед.* 2022;5(58):157–180.
3. Сворцов В.В., Затонский И.Е., Левитан Б.Н., Сворцова Е.М., Сворцова А.В. Воспалительные

заболевания органов малого таза. *Медицинская сестра.* 2019;21(1):6–9. doi: 10.29296/25879979-2019-01-02

4. Фархутдинов Р.Р., Галимов Ш.Н., Галимова Э.Ф. Свободнорадикальное окисление в норме и патологии. *Практикующий врач сегодня.* 2010;(2):54–61.

5. Basini G., Grasselli F., Bianco F., Tirelli M., Tamanini C. Effect of reduced oxygen tension on reactive oxygen species production and activity of antioxidant enzymes in swine granulosa cells. *Biofactors.* 2004;20(2):61–69. doi: 10.1002/biof.5520200201

6. Agarwal A., Gupta S., Sekhon L., Shah R. Redox considerations in female reproductive function and assisted reproduction: from molecular mechanisms to health implications. *Antioxid. Redox Signal.* 2008;10(8):1375–1403. doi: 10.1089/ars.2007.1964

7. Lu J., Wang Z., Cao J., Chen Y., Dong Y. A novel and compact review on the role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2018;16(1):80. doi: 10.1186/s12958-018-0391-5

8. Matsubara K., Higaki T., Matsubara Y., Nawa A. Nitric oxide and reactive oxygen species in the pathogenesis of preeclampsia. *Int. J. Mol. Sci.* 2015;16(3):4600–4614. doi: 10.3390/ijms16034600

9. Gupta S., Agarwal A., Krajcir N., Alvarez J.G. Role of oxidative stress in endometriosis. *Reprod. Biomed. Online.* 2006;13(1):126–134. doi: 10.1016/s1472-6483(10)62026-3

10. Yadav A.K., Yadav P.K., Chaudhary G.R., Tiwari M., Anumegha G., Sharma A., Pandey A.N., Pandey A.K., Chaube S.K. Autophagy in hypoxic ovary. *Cell. Mol. Life Sci.* 2019;76(17):3311–3322. doi: 10.1007/s00018-019-03122-4

11. Kim S.M., Hwang K.A., Choi K.C. Potential roles of reactive oxygen species derived from chemical substances involved in cancer development in the female reproductive system. *BMB Rep.* 2018;51(11):557–562. doi: 10.5483/BMBRep.2018.51.11.056

12. Wang S., He G., Chen M., Zuo T., Xu W., Liu X. The role of antioxidant enzymes in the ovaries. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017;2017:4371714. doi: 10.1155/2017/4371714

13. Das A., Roychoudhury S. Reactive oxygen species in the reproductive system: sources and physiological roles. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2022;1358:9–40. doi: 10.1007/978-3-030-89340-8_2

14. Сахаутдинова И.В., Шикова Ю.В., Лиходед В.А., Епифанова А.В., Петрова В.В., Ивакина С.Н., Шиков Н.А., Бахтиярова С.Б., Зарипов Р.А. Способ комплексного лечения неспецифических воспалительных заболеваний женской половой сферы. Пат. 2481102 РФ; опубл. 10.05.2013.

15. Мельников М.В., Лиходед В.А., Шикова Ю.В., Кадырова З.Р. Разработка состава и технологии мази, содержащей бисульфамин и диоксидин, для лечения воспалительных забо-

леваний женской половой сферы. *Мед. альм.* 2011;(2):146–148.

16. Шикова Ю.В., Лиходед В.А., Петрова В.В., Симонян Е.В., Шиков Н.А., Бахтиярова С.Б., Зарипов Р.А. Гинекологические капсулы (овули) для комплексного лечения послеабортного эндометрита. Пат. 2553353 РФ; опубли. 10.06.2015.

17. Kobayashi S.D., Malachowa N., DeLeo F.R. Neutrophils and bacterial immune evasion. *J. Innate Immun.* 2018;10(5-6):432–441. doi: 10.1159/000487756

18. Sheldon I.M., Owens S.E., Turner M.L. Innate immunity and the sensing of infection, damage and danger in the female genital tract. *J. Reprod. Immunol.* 2017;119:67–73. doi: 10.1016/j.jri.2016.07.002

19. Фархутдинов Р.Р., Тевдорадзе С.И. Методики исследования хемилюминесценции биологического материала на хемилюминометре ХЛ-003. В кн.: *Методы оценки антиоксидантной активности биологически активных веществ.* М.: РУДН, 2005. С. 147–154.

20. Галимова Э.Ф., Хайбуллина З.Г., Еникеев Д.А., Борцова Ю.Л., Мочалов К.С., Галимова С.Ш., Травников О.Ю., Асадуллина Т.С., Аверьянова К.С. Влияние бромфенака на свободнорадикальное окисление в модельных системах. *Казан. мед. ж.* 2019;100(4):636–641. doi: 10.17816/KMJ2019-636

21. Hussain T., Murtaza G., Metwally E., Kalhoro D.H., Kalhoro M.S., Rahu B.A., Sahito R.G.A., Yin Y., Yang H., Chughtai M.I., Tan B. The role of oxidative stress and antioxidant balance in pregnancy. *Mediators Inflamm.* 2021;2012:9962860. doi: 10.1155/2021/9962860

22. Ковалева С.В., Пиктурно С.Н., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Крутова В.А., Малиновская В.В., Нестерова И.В. Экспериментальное перепрограммирование *in vitro* трансформированного фенотипа субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов женщин с хронической рецидивирующей инфекционно-воспалительной патологией генитального тракта. *Рос. иммунол. ж.* 2022;25(4):445–452. doi: 10.46235/1028-7221-1205-EIV

23. Шишкова Ю.С., Долгушина В.Ф., Графова Е.Д., Завьялова С.А., Курносенко И.В., Евстигнеева Н.П., Громакова К.Г., Колесников О.Л., Чукичев А.В., Долгушин И.И. Взаимосвязь функционального статуса нейтрофилов цервикального секрета у беременных женщин с видовым составом лактофлоры. *Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* 2018;(4):51–56. doi: 10.36233/0372-9311-2018-4-51-56

References

1. Tyutyunnik V.L., Veresova A.A., Sirotkina E.A., Kan N.E. Pelvic inflammatory disease: basic principles of therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2018;(12):160–163. [In Russian]. doi: 10.21518/2079-701X-2018-12-160-163

2. Isoeva B.I. Etiology, pathogenesis and diagnostics, modern principles and methods of treatment of acute inflammatory diseases of the uterine appendages (literature review). *Biologiya i integrativnaya meditsina = Biology and Integrative Medicine.* 2022;5(58):157–180. [In Russian].

3. Skvortsov V.V., Zatonsky I.E., Levitan B.N., Skvortsova E.M., Skvortsova A.V. Pelvic inflammatory diseases. *Meditsinskaya sestra = Nurse.* 2019;21(1):6–9. [In Russian]. doi: 10.29296/25879979-2019-01-02

4. Farkhutdinov R.R., Galimov Sh.N., Galimova E.F. Free radical oxidation in health and disease. *Praktikuyushchiy vrach segodnya = Practitioner today.* 2010;(2):54–61. [In Russian].

5. Basini G., Grasselli F., Bianco F., Tirelli M., Tamanini C. Effect of reduced oxygen tension on reactive oxygen species production and activity of antioxidant enzymes in swine granulosa cells. *Biofactors.* 2004;20(2):61–69. doi: 10.1002/biof.5520200201

6. Agarwal A., Gupta S., Sekhon L., Shah R. Redox considerations in female reproductive function and assisted reproduction: from molecular mechanisms to health implications. *Antioxid. Redox Signal.* 2008;10(8):1375–1403. doi: 10.1089/ars.2007.1964

7. Lu J., Wang Z., Cao J., Chen Y., Dong Y. A novel and compact review on the role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16(1):80. doi: 10.1186/s12958-018-0391-5

8. Matsubara K., Higaki T., Matsubara Y., Nawa A. Nitric oxide and reactive oxygen species in the pathogenesis of preeclampsia. *Int. J. Mol. Sci.* 2015;16(3):4600–4614. doi: 10.3390/ijms16034600

9. Gupta S., Agarwal A., Krajcir N., Alvarez J.G. Role of oxidative stress in endometriosis. *Reprod. Biomed. Online.* 2006;13(1):126–134. doi: 10.1016/s1472-6483(10)62026-3

10. Yadav A.K., Yadav P.K., Chaudhary G.R., Tiwari M., Anumegha G., Sharma A., Pandey A.N., Pandey A.K., Chaube S.K. Autophagy in hypoxic ovary. *Cell. Mol. Life Sci.* 2019;76(17):3311–3322. doi: 10.1007/s00018-019-03122-4

11. Kim S.M., Hwang K.A., Choi K.C. Potential roles of reactive oxygen species derived from chemical substances involved in cancer development in the female reproductive system. *BMB Rep.* 2018;51(11):557–562. doi: 10.5483/BMBRep.2018.51.11.056

12. Wang S., He G., Chen M., Zuo T., Xu W., Liu X. The role of antioxidant enzymes in the ovaries. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017;2017:4371714. doi: 10.1155/2017/4371714

13. Das A., Roychoudhury S. Reactive oxygen species in the reproductive system: sources and physiological roles. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2022;1358:9–40. doi: 10.1007/978-3-030-89340-8_2

14. Sakhautdinova I.V., Shikova Yu.V., Likhodod V.A., Epifanova A.V., Petrova V.V., Ivakina S.N., Shikov N.A., Bakhtiyarova S.B., Zarirov R.A. The

method of complex treatment of nonspecific inflammatory diseases of the female genital area. Patent 2481102 RF. Published 05.10.2013. [In Russian].

15. Melnikov M.V., Likhoded V.A., Shikova Yu.V., Kadyrova Z.R. Development of formulation and technology of cream, consisting bisulphamine and dioksidin for treatment of inflammatory diseases of female genital zone. *Meditsinskiy al'manakh = Medical Almanac*. 2011;(2):146–148. [In Russian].

16. Shikova Yu.V., Likhoded V.A., Petrova V.V., Simonyan E.V., Shikov N.A., Bakhtiyarova S.B., Zaripov R.A. Gynecological capsules (ovuli) for the complex treatment of post-abortion endometritis. Patent 2553353 RF. Published 10.06.2015. [In Russian].

17. Kobayashi S.D., Malachowa N., DeLeo F.R. Neutrophils and bacterial immune evasion. *J. Innate Immun.* 2018;10(5-6):432–441. doi: 10.1159/000487756

18. Sheldon I.M., Owens S.E., Turner M.L. Innate immunity and the sensing of infection, damage and danger in the female genital tract. *J. Reprod. Immunol.* 2017;119:67–73. doi: 10.1016/j.jri.2016.07.002

19. Farkhutdinov R.R., Tevdoradze S.I. Methods for studying the chemiluminescence of biological material on the chemiluminometer HL-003. In: *Methods for assessing the antioxidant activity of biologically active substances*. Moscow: RUDN University, 2005. P. 147–154. [In Russian].

20. Galimova E.F., Khaibullina Z.G., Enikeev D.A., Bortsova Yu.L., Mochalov K.S., Galimova S.Sh., Travnikov O.Yu., Asadullina T.S., Averyanova K.S. Ef-

fect of bromfenac on free radical oxidation in model systems. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*. 2019;100(4):636–641. [In Russian]. doi: 10.17816/KMJ2019-636

21. Hussain T., Murtaza G., Metwally E., Kalhoro D.H., Kalhoro M.S., Rahu B.A., Sahito R.G.A., Yin Y., Yang H., Chughtai M.I., Tan B. The role of oxidative stress and antioxidant balance in pregnancy. *Mediators Inflamm.* 2021;2012:9962860. doi: 10.1155/2021/9962860

22. Kovaleva S.V., Pikturko S.N., Chudilova G.A., Lomtadze L.V., Krutova V.A., Malinovskaya V.V., Nesterova I.V. Experimental *in vitro* reprogramming of transformed phenotype of neutrophil granulocyte subpopulations in women with chronic recurrent infectious and inflammatory conditions of genital tract. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*. 2022;25(4):445–452. [In Russian]. doi: 10.46235/1028-7221-1205-EIV

23. Shishkova Yu.S., Dolgushina V.F., Grafova E.D., Zavyalova S.A., Kurnosenko I.V., Evstigneeva N.P., Gromakova K.G., Kolesnikov O.L., Chukichev A.V., Dolgushin I.I. Cervical mucus neutrophils functional status interaction with the species composition of vaginal lactobacilli in pregnant women. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2018;(4):51–56. [In Russian]. doi: 10.36233/0372-9311-2018-4-51-56

Сведения об авторах:

Шикова Юлия Витальевна, д.фарм.н., ORCID: 0000-0001-7593-2839, e-mail: shikmann@mail.ru
Куфтерина Александра Дмитриевна, ORCID: 0000-0003-3852-1605, e-mail: sasha.kufterina@yandex.ru
Сахавудинова Индира Венеровна, д.м.н., ORCID: 0000-0001-6192-538X, e-mail: indira2172@yandex.ru
Борцова Юлия Львовна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-5839-9793, e-mail: juliabaim@yandex.ru
Фагамов Рустем Ришатович, ORCID: 0000-0002-3149-7190, e-mail: rustem160998@mail.ru
Галимова Саида Шамильевна, ORCID: 0000-0002-7865-8326, e-mail: saida9319@mail.ru
Галимова Эльмира Фанисовна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-3351-7669, e-mail: efgalimova@mail.ru
Мочалов Константин Сергеевич, к.б.н., ORCID: 0000-0002-8010-3338, e-mail: ksmochalov@yandex.ru

Information about the authors:

Yulia V. Shikova, doctor of pharmaceutical sciences, ORCID: 0000-0001-7593-2839, e-mail: shikmann@mail.ru
Alexandra D. Kufterina, ORCID: 0000-0003-3852-1605, e-mail: sasha.kufterina@yandex.ru
Indira V. Sakhautdinova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-6192-538X, e-mail: indira2172@yandex.ru
Yulia L. Bortsova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-5839-9793, e-mail: juliabaim@yandex.ru
Rustem R. Fagamov, ORCID: 0000-0002-3149-7190, e-mail: rustem160998@mail.ru
Saida Sh. Galimova, ORCID: 0000-0002-7865-8326, e-mail: saida9319@mail.ru
Elmira F. Galimova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3351-7669, e-mail: efgalimova@mail.ru
Konstantin S. Mochalov, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-8010-3338, e-mail: ksmochalov@yandex.ru

Поступила в редакцию 11.05.2023

После доработки 17.07.2023

Принята к публикации 19.07.2023

Received 11.05.2023

Revision received 17.07.2023

Accepted 19.07.2023