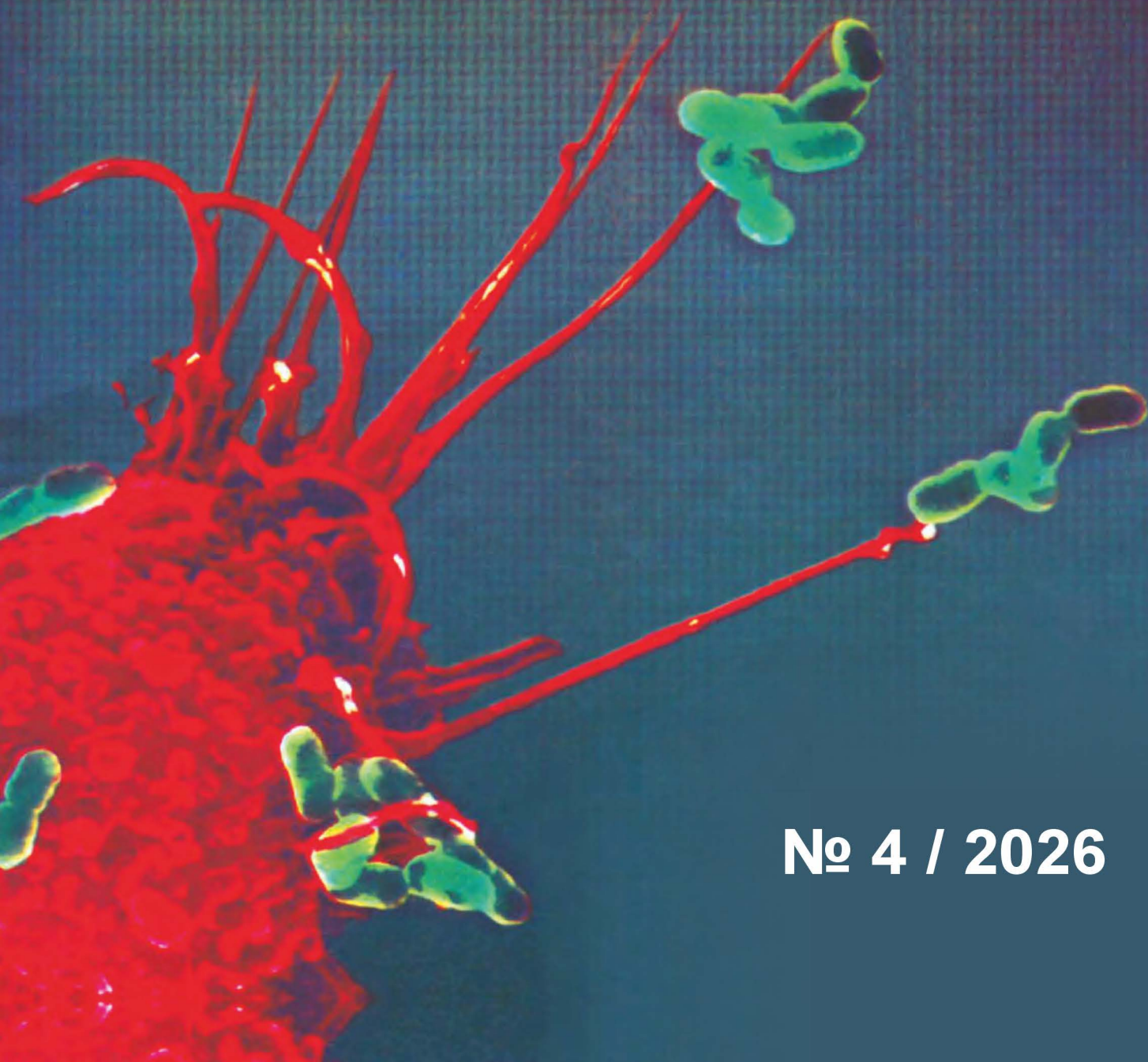


ISSN 2181-5534

# ИНФЕКЦИЯ, ИММУНИТЕТ и ФАРМАКОЛОГИЯ



№ 4 / 2026

# ИНФЕКЦИЯ, ИММУНИТЕТ И ФАРМАКОЛОГИЯ

Научно-практический журнал

4/2026

Журнал основан в 1999 г.

## Редакционная коллегия:

Главный редактор – профессор Тулаганов А. А.

1. Атабеков Нурмат Сатиниязович – д.м.н., проф., Санитарно-эпидемиологической службы спокойствия и общественного здравоохранения РУз.
2. Абдихакимов Абдулла Нусратиллаевич – д.м.н., проф., директор Таш. обл. филиала научно-практ. спец. центра онкологии и радиологии РУз.
3. Аминов Салохиддин Джураевич – д.м.н., проф. зав. каф. фармакологии, физиологии ТашПМИ.
4. Аминжон Каримов – д.м.н., проф., каф. органического синтеза ТашФарМИ.
5. Богдасарова Эльмира Сергеевна – д.м.н., проф., ТашФарМИ.
6. Таджиев Ботир Мирхашимович – д.м.н., проф., директор РСНПМЦЭМИПЗ.
7. Тулаганов Рустам Турсунович – д.б.н., проф., каф. фармакологии и клинической фармации ТФИ.
8. Маматкулов Ибрагим Хамидович (зам. глав. редактора) – д.м.н., проф., директор НИИХиФ РУз.
9. Сабиров Джахонгир Рузиевич – д.м.н., доцент, заместитель директора детск. нац. мед. центра по науке, образованию и международным связям.
10. Нарзуллаев Нуриддин Умарович – д.м.н., проф., БухГМИ.
11. Максудова Лайло Масхутовна (зам. глав. редактора) – д.м.н., доцент, каф. офтальмол. центра развития проф. квалиф. мед. раб.
12. Касимов Одилжон Шодиевич – д.м.н. ведущий научный сотрудник ТашНИИВС.
13. Таджиев Мирхотам Мирхашимович – д.м.н., доцент каф. неврологии, детск. неврологии, мед. генетики ТашПМИ.
14. Облокулов Абдурашид Рахимович – д.м.н., проф., зав. каф. инф. болезней и детских инф. болезней БухГМИ.
15. Ибадова Гулнара Алиевна – д.м.н., проф., каф. инф., дет. инф. и паразит. заб. центра развития проф. квалиф. мед. раб.
16. Косимов Илхомжон Асомович – д.м.н., проф., каф. инф. болезней и детск. инф. заб., фтизиатрии и пульмонологии ТашПМИ.
17. Насиров Кабил Эркинович – д.б.н., с.н.с. Заведующий лаборатории электро-физиологии Института биофизики и биохимии Национального университета имени Мирзо Улутбека.
18. Ташмухамедова Шохиста Сабировна – д.б.н. профессор кафедры микробиологии и биотехнологии Национального университета РУз.
19. Кахоров Болта Абдугафарович – к.б.н., доц. кафедры физиологии человека и животных Национального университета РУз.
20. Зияева Шахида Тулаевна (ответственный секретарь) – к.м.н., доц. каф. фармакология, физиология ТашПМИ.
21. Ражабов Гулом Хурсанович – к.м.н., зав. лаб. института вакцин и сывороток РУз.

## Зарубежные члены редколлегии:

22. Хамидова Гулзод Махсutowна – д.м.н., United RX. США. Штат Иллинойс.
23. Кравченко Ирина Эдуардовна – д.м.н., проф., кафедры инф. болезней ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ.

## Редакционный совет:

акад. Арипова Т.У. (Ташкент)  
акад. РАН Кукес В.Г. (Москва)  
акад. Тулегенова А.У. (Астана)  
акад. Раменская Г.В. (Москва)  
акад. Иноятова Ф.И. (Ташкент)

проф. Гариб Ф.Ю. (Москва)  
проф. Сайфутдинов Р.Г. (Казань)  
проф. Мадреимов А.М. (Нукус)  
проф. Нуралиев Н.А. (Бухара)  
проф. Туйчиев Л.Н. (Ташкент)

Ташкент – 2026

УДК: 618.177-089.888.11]-078.33:616.69-008.8

# ВЛИЯНИЕ ГЕПАРИНА И КЛЕКСАНА В СОЧЕТАНИИ С КОНТРИКАЛОМ НА БАЛАНС ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ У ЖЕНЩИН В РАННИХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ БЕЗ ГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

<sup>2</sup>Мухитдинова Камола Ойбековна - [ORCID](#)<sup>1,2</sup>Алейник Владимир Алексеевич - [ORCID](#)<sup>3</sup>Нажмутдинова Дилбар Камаритдиновна - [Google Scholar](#)<sup>2</sup>Бабич Светлана Михайловна - [ORCID](#)<sup>1</sup>Андижанский филиал института иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан,<sup>2</sup>Андижанский государственный медицинский институт,<sup>3</sup>Ташкентский государственный медицинский университет  
[kamosha.muhitdinova@mail.ru](mailto:kamosha.muhitdinova@mail.ru)

**Ключевые слова:** привычное невынашивание беременности, прегравидарная подготовка, нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин, контрикал, ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-10, цитокины.

Несмотря на многолетнее применение гепарина в клинической практике в качестве антикоагулянта, многие его биологические эффекты остаются недостаточно изученными. Современные исследования свидетельствуют, что спектр действия гепарина значительно шире антикоагулянтной активности и включает регуляцию воспалительных процессов посредством влияния на продукцию и активность цитокинов [1]. Установлено также, что его производные способны вмешиваться в различные этапы формирования воспалительной реакции, модифицируя иммунный ответ организма [10]. В связи с этим предполагается, что одной из физиологических функций гепарина является ограничение неблагоприятных последствий гиперцитокинемии,

возникающей при инфекционном процессе или повреждении тканей [3]. Накопленные экспериментальные и клинические данные указывают на выраженные противовоспалительные свойства гепарина. Его защитное действие реализуется посредством ингибирования эластазы, а также взаимодействия с рядом провоспалительных медиаторов и цитокинов, что способствует снижению интенсивности воспалительной реакции [5, 10, 11]. Вероятно, именно эти механизмы в определённой степени объясняют терапевтический эффект гепарина при ряде патологических состояний, сопровождающихся системным воспалением [3, 6].

Особый интерес представляет низкомолекулярный гепарин, противовоспалительная активность которого не

зависит от природы инфекционного агента и не ограничивается определённым типом вирусной инфекции. Благодаря способности уменьшать выраженность цитокинового ответа, включая снижение концентраций IL-6 и IFN- $\gamma$ , его применение рассматривается как перспективное при различных заболеваниях, сопровождающихся развитием острого воспалительного процесса [4]. Дополнительным преимуществом препарата является многолетний опыт клинического использования, позволяющий считать его профиль безопасности хорошо изученным и предсказуемым [2]. Значительное внимание в настоящее время уделяется и аprotинину (контрикалу), относящемуся к группе ингибиторов сериновых протеаз. Помимо широко известного гемостатического эффекта, данный препарат обладает способностью подавлять ключевые механизмы системного воспалительного ответа. Исследования показали, что применение высоких доз аprotинина сопровождается снижением активации иммунокомпетентных клеток и уменьшением продукции провоспалительных цитокинов, что свидетельствует о его влиянии на механизмы развития гипервоспаления [7]. На фоне терапии также отмечается уменьшение выраженности воспалительной реакции, подтверждающее наличие у препарата самостоятельного противовоспалительного потенциала [8]. Одним из важных механизмов действия аprotинина считается дозозависимое ингибирование активности плазмина и калликреина, благодаря чему ослабляется развитие синдрома системного воспалительного ответа [9]. Кроме того, установлено, что препарат способен подавлять активность протеа-

зо-активируемого рецептора PAR1 на поверхности тромбоцитов как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*. Блокирование данного рецептора препятствует активации эндотелия под действием тромбина и ограничивает последующее развитие воспалительных реакций. Таким образом, аprotинин представляет собой не только эффективный ингибитор протеаз, но и средство, способное воздействовать на ключевые звенья тромбо-воспалительного каскада посредством ингибирования PAR-рецепторов, что существенно расширяет его потенциальные возможности в патогенетической терапии воспалительных заболеваний [3].

**Цель исследования** заключалась в изучении влияния различных схем прегравидарной терапии с использованием нефракционированного и низкомолекулярного гепарина в комбинации с контрикалом на содержание про- и противовоспалительных интерлейкинов в сыворотке крови женщин, не имеющих генитальных инфекций и страдающих привычным невынашиванием беременности.

**Материал и методы исследования.** В исследование были включены 120 женщин репродуктивного возраста с привычным невынашиванием беременности (самопроизвольные выкидыши до 12 недель гестации) при отсутствии клинико-лабораторных признаков генитальных инфекций. До начала исследования каждая участница подписала письменное информированное добровольное согласие. В зависимости от применяемой схемы прегравидарной подготовки пациентки были распределены на шесть групп. В контрольную (1-ю) группу вошла 31 женщина, которым проводили только

стандартную прегравидарную терапию. Вторую группу составили 25 пациенток, дополнительно получавших антибактериальное лечение: кларитромицин и доксициклин назначали по одной таблетке два раза в сутки на протяжении 15 дней. В третью группу были включены 19 женщин, которым наряду со стандартной терапией назначали низкомолекулярный гепарин (клексан) по 20 мг подкожно один раз в сутки в течение 15 дней. Лечение проводилось под контролем показателей коагулограммы. Четвёртую группу сформировали 16 пациенток, получавших аналогичную схему введения низкомолекулярного гепарина в сочетании с контрикалом, который вводили внутривенно в дозе 10 000 ЕД. Эффективность и безопасность терапии контролировали по показателям протромбинового индекса. Пятую группу составили 15 женщин, которым в период прегравидарной подготовки назначали нефракционированный гепарин (гепарин натрия) по 5000 МЕ два раза в сутки курсом 10 дней на фоне стандартного лечения. Контроль терапии осуществляли с использованием показателей коагулограммы. В шестую группу вошли 14 пациенток, получавших комбинированную схему, включавшую стандартную терапию, нефракционированный гепарин и контрикал. Иммунологические исследования выполняли трижды: до наступления беременности, а также на 6-й и 12-й неделях гестации. В сыворотке крови методом иммуноферментно-

го анализа определяли концентрации провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), а также противовоспалительного интерлейкина-10 (ИЛ-10). Для выполнения анализа использовали сертифицированные тест-системы ЗАО «Вектор-Бест». С целью исключения скрытых урогенитальных инфекций на этапе прегравидарной подготовки у всех женщин исследовали соскоб из цервикального канала методом полимеразной цепной реакции. Определяли наличие ДНК *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*. Лабораторные исследования проводили с применением диагностических наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия).

**Результаты и их обсуждение.** При оценке динамики провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов у женщин первой группы (Табл.), получавших исключительно стандартную терапию, зафиксирована самая неблагоприятная картина. Уровень ФНО- $\alpha$  значительно вырос с  $14,8 \pm 1,6$  пг/мл перед беременностью до  $25,5 \pm 2,7$  пг/мл к 6-й неделе ( $p < 0,01$ ) и до  $32,8 \pm 4,1$  пг/мл к 12-й неделе ( $p < 0,001$ ). ИЛ-1 $\beta$  также достоверно повысился: с  $11,6 \pm 1,5$  пг/мл перед беременностью до  $19,4 \pm 2,3$  пг/мл к 6-й неделе ( $p < 0,05$ ) и до  $25,9 \pm 3,1$  пг/мл к 12-й неделе ( $p < 0,001$ ). ИЛ-10, напротив, значительно снизился - относительно  $6,1 \pm 0,7$  пг/мл до беременности до  $3,5 \pm 0,5$  пг/мл к 6-й неделе ( $p < 0,01$ ) и до  $2,6 \pm 0,4$  пг/мл к 12-й неделе ( $p < 0,01$ ).

Таблица

**Влияние лечения на изменение провоспалительных и  
противовоспалительных интерлейкинов у женщин, имеющих выкидыши  
на ранних сроках беременности при отсутствии генитальных инфекций**

| Исследуемые<br>показатели | Группа | До<br>беременности     | 6 недель<br>беременности | 12 недель<br>беременности |
|---------------------------|--------|------------------------|--------------------------|---------------------------|
| ФНО пг/мл                 | 1      | 14,8±1,6               | 25,5±2,7*                | 32,8±4,1*                 |
|                           | 2      | 15,2±1,3               | 27,4±2,5*                | 33,6±2,9*                 |
|                           | 3      | 13,7±1,1               | 22,7±1,9*                | 27,4±2,5*                 |
|                           | 4      | 11,5±0,9               | 18,3±1,5* <sup>o^</sup>  | 23,6±2,0*                 |
|                           | 5      | 9,3±0,7 <sup>o^</sup>  | 14,1±1,2* <sup>o^</sup>  | 17,9±1,4* <sup>o^</sup>   |
|                           | 6      | 7,1±0,5 <sup>o^</sup>  | 10,6±0,8* <sup>o^</sup>  | 13,7±1,1* <sup>o^</sup>   |
| ИЛ-1β пг/мл               | 1      | 11,6±1,5               | 19,4 ± 2,3*              | 25,9±3,1*                 |
|                           | 2      | 12,8±1,1               | 21,2 ± 3,3*              | 26,5±2,3*                 |
|                           | 3      | 9,4±0,7                | 16,3 ± 1,4*              | 23,8±2,0* <sup>+</sup>    |
|                           | 4      | 8,2±0,6 <sup>^</sup>   | 13,1±1,1* <sup>o^</sup>  | 19,2±1,5* <sup>o^+</sup>  |
|                           | 5      | 6,5±0,4 <sup>o^</sup>  | 11,2±0,9* <sup>o^</sup>  | 14,6±1,1* <sup>o^</sup>   |
|                           | 6      | 4,9±0,3 <sup>o^</sup>  | 8,6 ± 0,6* <sup>o^</sup> | 11,3±0,9* <sup>o^+</sup>  |
| ИЛ-10 пг/мл               | 1      | 6,1±0,7                | 3,5±0,5*                 | 2,6±0,4*                  |
|                           | 2      | 5,2±0,4                | 3,1±0,26*                | 2,3±0,21* <sup>+</sup>    |
|                           | 3      | 7,3±0, <sup>8</sup>    | 4,2±0,37*                | 3,2±0,26* <sup>^+</sup>   |
|                           | 4      | 8,0±0,6 <sup>^</sup>   | 5,0±0,44* <sup>o^</sup>  | 4,4±0,37* <sup>o^+</sup>  |
|                           | 5      | 9,2±0,7 <sup>o^</sup>  | 6,8±0,59* <sup>o^</sup>  | 5,1±0,45* <sup>o^+</sup>  |
|                           | 6      | 10,1±0,9 <sup>o^</sup> | 7,9±0,68 <sup>o^</sup>   | 6,3±0,56* <sup>o^</sup>   |

Примечание: стандартное лечение; 2 – стандартное лечение + прегравидарно антибиотики; 3 - стандартное лечение + прегравидарно НМГ– клексан; 4- стандартное лечение и прегравидарно НМГ – клексан + контрикал; 5 - стандартное лечение + прегравидарно НФГ - гепарин натрия; 6- стандартное лечение прегравидарно НФГ - гепарин + контрикал. (\*- достоверно отличающиеся величины к показателям до беременности; + - достоверно отличающиеся величины к показателям группы до 6 недель беременности; <sup>o</sup> - достоверно отличающиеся величины к показателям 1 группы; <sup>^</sup> - достоверно отличающиеся величины к показателям 2 группы.)

Во второй группе добавление антибиотиков (Табл.) не обеспечило существенных преимуществ по сравнению с первой группой. Изменения ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  шли практически синхронно с группой 1. ФНО- $\alpha$  достоверно нарастал: от  $15,2 \pm 1,3$  пг/мл до беременности до  $27,4 \pm 2,5$  пг/мл к 6-й неделе ( $p < 0,001$ ) и до  $33,6 \pm 2,9$  пг/мл к 12-й неделе ( $p < 0,001$ ). ИЛ-1 $\beta$  также значительно увеличился: с исходных  $12,8 \pm 1,1$  пг/мл перед беременностью до  $21,2 \pm 3,3$  пг/мл к 6-й неделе ( $p < 0,05$ ) и до  $26,5 \pm 2,3$  пг/мл к 12-й неделе ( $p < 0,001$ ). К 12-й неделе показатели ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  не отличались от таковых в группе 1. Уровень ИЛ-10 значительно снизился: с  $5,2 \pm 0,4$  пг/мл перед гестацией до  $3,1 \pm 0,26$  пг/мл к 6-й неделе ( $p < 0,001$ ) и до  $2,3 \pm 0,21$  пг/мл к 12-й неделе ( $p < 0,001$ ).

В третьей группе применение низкомолекулярного гепарина (Табл.) до беременности дало лишь частичное улучшение. ФНО- $\alpha$  относительно исходной величины ( $13,7 \pm 1,1$  пг/мл) оказался достоверно выше к 6-й неделе ( $22,7 \pm 1,9$  пг/мл,  $p < 0,001$ ) и к 12-й неделе ( $27,4 \pm 2,5$  пг/мл,  $p < 0,001$ ). ИЛ-1 $\beta$  также значительно превышал уровень до беременности ( $9,4 \pm 0,7$  пг/мл) к 6-й ( $16,3 \pm 1,4$  пг/мл,  $p < 0,001$ ) и 12-й неделе ( $23,8 \pm 2,0$  пг/мл,  $p < 0,001$ ), при этом к 12-й неделе он стал значительно выше, чем к 6-й ( $p < 0,01$ ). ИЛ-10 достоверно снижался: от  $7,3 \pm 0,8$  пг/мл до беременности до  $4,2 \pm 0,37$  пг/мл (6-я неделя) и до  $3,2 \pm 0,26$  пг/мл (12-я неделя). По данным к 12-й неделе уровень ИЛ-10 оказался значительно ниже, чем до беременности ( $p < 0,001$ ) и на 6-й неделе ( $p < 0,05$ ), но при этом достоверно выше, чем во второй группе ( $p < 0,05$ ).

В четвертой группе комбинация клексан и контрикал (Табл.) дала за-

метное улучшение. ФНО- $\alpha$  к 6-й неделе ( $18,3 \pm 1,5$  пг/мл) был достоверно выше, чем до беременности ( $11,5 \pm 0,9$  пг/мл,  $p < 0,001$ ) и при этом значительно ниже, чем в первой ( $p < 0,05$ ) и второй ( $p < 0,01$ ) группах. К 12-й неделе показатель ( $23,6 \pm 2,0$  пг/мл) оставался выше исходного ( $p < 0,001$ ), не имел значимых отличий от первой группы ( $p > 0,05$ ), но был достоверно ниже, чем во второй ( $p < 0,05$ ). ИЛ-1 $\beta$  до беременности ( $8,2 \pm 0,6$  пг/мл) был значительно ниже, чем во второй группе ( $p < 0,01$ ). К 6-й неделе ( $13,1 \pm 1,1$  пг/мл) он превысил уровень до гестации ( $p < 0,001$ ) и оказался существенно ниже, чем в первой и второй группах ( $p < 0,05$  для обоих сравнений). К 12-й неделе ИЛ-1 $\beta$  ( $19,2 \pm 1,5$  пг/мл) не отличался от первой группы ( $p > 0,05$ ), но был значительно ниже второй ( $p < 0,05$ ), а также превысил значения до беременности ( $p < 0,001$ ) и на 6-й неделе ( $p < 0,01$ ). ИЛ-10 до беременности ( $8,0 \pm 0,6$  пг/мл) не имел значимого отличия от второй группы ( $p > 0,05$ ). К 6-й неделе ( $5,0 \pm 0,44$  пг/мл) он стал ниже исходного ( $p < 0,01$ ), не отличался от первой группы ( $p > 0,05$ ), но был значительно выше второй ( $p < 0,001$ ). К 12-й неделе ИЛ-10 ( $4,4 \pm 0,37$  пг/мл) оказался значительно выше, чем в группах 1 ( $p < 0,01$ ) и 2 ( $p < 0,001$ ), и при этом ниже, чем до беременности ( $p < 0,001$ ).

В пятой группе монотерапия нефракционированным гепарином (Табл.) обеспечила значительно лучшие результаты, чем НМГ. ФНО- $\alpha$  до беременности ( $9,3 \pm 0,7$  пг/мл) был достоверно ниже, чем в первой и второй группах ( $p < 0,01$  для обоих). К 6-й неделе ( $14,1 \pm 1,2$  пг/мл) он превысил исходный уровень ( $p < 0,05$ ) и оказался значительно ниже показателей первой ( $p < 0,01$ ) и второй ( $p < 0,001$ ) групп. К 12-й неде-

ле ( $17,9 \pm 1,4$  пг/мл) ФНО- $\alpha$  оставался выше до беременности ( $p < 0,001$ ) и существенно уступал значениям первой ( $p < 0,01$ ) и второй ( $p < 0,001$ ) групп. ИЛ-1 $\beta$  до беременности ( $6,5 \pm 0,4$  пг/мл) был значимо ниже, чем в группах 1 ( $p < 0,01$ ) и 2 ( $p < 0,001$ ). К 6-й неделе ( $11,2 \pm 0,9$  пг/мл) он превысил уровень до гестации ( $p < 0,001$ ) и оказался существенно ниже, чем в первой ( $p < 0,01$ ) и второй ( $p < 0,05$ ) группах. К 12-й неделе ИЛ-1 $\beta$  ( $14,6 \pm 1,1$  пг/мл) оставался значимо ниже, чем в группах 1 и 2 ( $p < 0,01$  для обоих), и при этом превышал значения до беременности ( $p < 0,001$ ) и на 6-й неделе ( $p < 0,05$ ). ИЛ-10 до беременности ( $9,2 \pm 0,7$  пг/мл) был достоверно выше, чем в группах 1 ( $p < 0,01$ ) и 2 ( $p < 0,001$ ). К 6-й неделе ( $6,8 \pm 0,59$  пг/мл) он снизился относительно исходного ( $p < 0,05$ ), но оставался значимо выше, чем в первой ( $p < 0,001$ ) и второй ( $p < 0,05$ ) группах. К 12-й неделе ИЛ-10 ( $5,1 \pm 0,45$  пг/мл) оказался значимо выше, чем в группах 1 и 2 ( $p < 0,001$  для обоих), и при этом ниже, чем до беременности ( $p < 0,001$ ) и на 6-й неделе ( $p < 0,05$ ).

В шестой группе с комбинацией НФГ и контрикала получены наилучшие результаты. ФНО- $\alpha$  до беременности ( $7,1 \pm 0,5$  пг/мл) был достоверно ниже, чем в первой и второй группах ( $p < 0,001$  для обоих). К 6-й неделе ( $10,6 \pm 0,8$  пг/мл) он превысил исходный уровень ( $p < 0,01$ ) и оказался значимо ниже показателей первой и второй групп ( $p < 0,001$ ). К 12-й неделе ( $13,7 \pm 1,1$  пг/мл) ФНО- $\alpha$  оставался выше до беременности ( $p < 0,001$ ) и существенно уступал значениям первой и второй групп ( $p < 0,001$ ). ИЛ-1 $\beta$  до беременности ( $4,9 \pm 0,3$  пг/мл) был значимо ниже, чем в группах 1 и 2 ( $p < 0,001$ ). К 6-й неделе ( $8,6 \pm 0,6$  пг/мл) он пре-

высил уровень до гестации ( $p < 0,001$ ) и оказался существенно ниже, чем в первой и второй группах ( $p < 0,001$ ). К 12-й неделе ИЛ-1 $\beta$  ( $11,3 \pm 0,9$  пг/мл) оставался значимо ниже, чем в группах 1 и 2 ( $p < 0,001$ ), и при этом превышал значения до беременности ( $p < 0,001$ ) и на 6-й неделе ( $p < 0,05$ ). ИЛ-10 до беременности ( $10,1 \pm 0,9$  пг/мл) был достоверно выше, чем в группах 1 ( $p < 0,01$ ) и 2 ( $p < 0,001$ ). К 6-й неделе ( $7,9 \pm 0,68$  пг/мл) он не имел значимого отличия от исходного уровня ( $p > 0,05$ ), но был существенно выше, чем в первой и второй группах ( $p < 0,001$  для обоих). К 12-й неделе ИЛ-10 ( $6,3 \pm 0,56$  пг/мл) оставался значимо выше, чем в группах 1 и 2 ( $p < 0,001$ ), и при этом ниже, чем до беременности ( $p < 0,01$ ).

Анализ динамики цитокинов у женщин первой группы (стандартная терапия без дополнительной преградной подготовки) выявил наиболее неблагоприятные изменения: прогрессирующий рост провоспалительных факторов ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  на фоне значимого снижения противовоспалительного ИЛ-10. Такая картина указывает на развитие системного воспалительного ответа в ранние сроки гестации, что может служить предиктором неблагоприятного течения беременности. Во второй группе добавление антибиотиков до зачатия не изменило существенно цитокиновый профиль. Показатели ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-10 изменялись практически синхронно с первой группой, а к 12-й неделе уровни провоспалительных интерлейкинов полностью сравнялись с группой 1. Следовательно, преградная антибактериальная терапия в данном контексте не оказывает значимого влияния на системный цитокино-

вый баланс. В третьей группе применение низкомолекулярного гепарина (клексана) до беременности привело к некоторому, но неполному улучшению. Несмотря на то, что абсолютные значения ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  оставались значительно выше исходных, динамика ИЛ-10 (более высокие показатели на 12-й неделе по сравнению со второй группой) свидетельствует о частичном противовоспалительном эффекте. Тем не менее полной нормализации цитокинового профиля не произошло. Четвертая группа (клексан + контрикал) показала заметно лучшие результаты, чем монотерапия клексаном. Комбинация обеспечила достоверно более низкие уровни ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  на 6-й неделе по сравнению с группами 1 и 2, а также более высокий ИЛ-10 относительно второй группы. Однако к 12-й неделе различия с первой группой по ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  нивелировались, что указывает на ограниченную продолжительность защитного эффекта данной комбинации. Пятая группа (нефракционированный гепарин, НФГ, в монотерапии) продемонстрировала значительно лучшие результаты, чем НМГ. На всех сроках наблюдения уровни ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  были существенно ниже, чем в первой и второй группах, а ИЛ-10 – выше. Это позволяет предположить, что НФГ обладает более выраженным иммуномодулирующим действием по сравнению с НМГ при прегравидарном применении. Наилучшие результаты достигнуты в шестой группе, где применялась комбинация НФГ и контрикала. Здесь зафиксированы самые низкие уровни провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ ) на всех сроках и наиболее высокие значения ИЛ-10, причем на 6-й неделе уровень ИЛ-10 не имел

значимого отличия от догестационного. Это единственная группа, где противовоспалительный ответ практически не пострадал в первом триместре.

**Выводы.** У женщин, получавших только стандартную терапию, выявлена самая неблагоприятная динамика цитокинов: достоверный рост ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  к 6-й и 12-й неделям гестации прогрессивно нарастал, тогда как уровень ИЛ-10 значимо снижался. Прегравидарное добавление антибиотиков не дало значимых преимуществ: динамика всех трех цитокинов практически не отличалась от группы 1, а к 12-й неделе показатели провоспалительных интерлейкинов полностью сравнялись. Применение низкомолекулярного гепарина (клексана) до беременности обеспечило лишь частичное улучшение: уровни ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  оставались выше до гестационных, однако ИЛ-10 к 12-й неделе был достоверно выше, чем во второй группе. Комбинация клексана с контрикалом дала заметное улучшение на 6-й неделе (снижение ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  относительно групп 1 и 2), но к 12-й неделе различия с первой группой по провоспалительным цитокинам утратили значимость. Монотерапия нефракционированным гепарином (НФГ) показала значительно лучшие результаты, чем НМГ: на всех сроках ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  были существенно ниже, а ИЛ-10 – выше, чем в группах 1 и 2. Наилучшие результаты достигнуты в группе (НФГ + контрикал): самые низкие уровни ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  на протяжении всего наблюдения, максимальные значения ИЛ-10, причем на 6-й неделе ИЛ-10 не отличался от догестационного уровня – единственный случай сохранения противовоспалительного ответа.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Call D. R., Remick D. G. Low molecular weight heparin is associated with greater cytokine production in a stimulated whole blood model //Shock. – 1998. – T. 10. – №. 3. – C. 192-197.
2. Lever R., Page C. P. Non-anticoagulant effects of heparin: an overview // Heparin-A century of progress. – 2012. – C. 281-305.
3. Lima M., Rudd T., Yates E. New Applications of Heparin and Other Glycosaminoglycans //Molecules (Basel, Switzerland). – 2017. – T. 22. – №. 5. – C. E749-E749.
4. Litov, L., Petkov, P., Rangelov, M., Ilieva, N., Lilkova, E., Todorova, N., ... & Nacheva, G. Molecular mechanism of the anti-inflammatory action of heparin //International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – T. 22. – №. 19. – C. 10730-10730.
5. Negri, E. M., Piloto, B. M., Morinaga, L. K., Jardim, C. V. P., Lamy, S. A. E. D., Ferreira, M. A., ... & Deheinzelin, D. Heparin therapy improving hypoxia in COVID-19 patients—a case series //Frontiers in physiology. – 2020. – T. 11. – C. 573044.
6. Page C. Heparin and related drugs: beyond anticoagulant activity //ISRN Pharmacology. – 2013. – T. 2013. – C. 910743-910743.
7. Soeparwata, R., Hartman, A. R., Freichmann, U., Stefano, G. B., Scheld, H. H., & Bilfinger, T. V. Aprotinin® diminishes inflammatory processes //International journal of cardiology. – 1996. – T. 53. – C. S55-S63.
8. Tassani, P., Augustin, N., Barankay, A., Braun, S. L., Zaccaria, F., & Richter, J. A. High-dose aprotinin modulates the balance between proinflammatory and anti-inflammatory responses during coronary artery bypass graft surgery //Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia. – 2000. – T. 14. – №. 6. – C. 682-686.
9. Taylor K. M. Antiinflammatory effects of aprotinin //Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine. – 2004. – T. 6. – C. 39-46.
10. Veraldi, N., Hughes, A. J., Rudd, T. R., Thomas, H. B., Edwards, S. W., Hadfield, L., ... & Yates, E. A. Heparin derivatives for the targeting of multiple activities in the inflammatory response //Carbohydrate polymers. – 2015. – T. 117. – C. 400-407.
11. Yan, Y., Ji, Y., Su, N., Mei, X., Wang, Y., Du, S., ... & Xing, X. H. Non-anticoagulant effects of low molecular weight heparins in inflammatory disorders: A review // Carbohydrate polymers. – 2017. – T. 160. – C. 71-81.

**SUMMARY****THE EFFECT OF HEPARIN AND CLEXANE IN COMBINATION WITH CONTRYKAL ON THE BALANCE OF PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY INTERLEUKINS IN WOMEN IN EARLY PREGNANCY WITHOUT GENITAL INFECTIONS**

**Muxitdinova Kamola Oybekovna<sup>2</sup>,  
Aleynik Vladimir Alekseevich<sup>1,2</sup>,  
Najmutdinova Dilbar  
Kamaritdinovna<sup>3</sup>,  
Babich Svetlana Mihaylovna<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Andijan Branch of the Institute of Immunology and Human Genomics Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,*

<sup>2</sup>*Andijan State Medical Institute,*

<sup>3</sup>*Tashkent State Medical University*  
[kamosha.muhitdinova@mail.ru](mailto:kamosha.muhitdinova@mail.ru)

**Keywords:** recurrent pregnancy loss, preconception care, unfractionated heparin, low-molecular-weight heparin, Contrykal, aprotinin, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10, cytokines.

Combined preconception therapy with unfractionated heparin and Contrykal provides the most effective correction of cytokine imbalance in women with recurrent pregnancy loss in the absence of genital infections. This therapeutic approach contributes to suppression of the inflammatory response and preservation of anti-inflammatory immune regulation during early pregnancy.

**REZUME****GEPARIN VA KLEKSANNING KONTRIKAL BILAN BIRGALIKDA QO'LLANILISHINING GENITAL INFEKSIYALARSIZ HOMILADORLIKNING ERTA MUDDATLARIDA AYOLLARDA PRO- VA YALLIG'LANISHGA QARSHI INTERLEYKINLAR MUVOZANATIGA TA'SIRI**

**Muxitdinova Kamola Oybekovna<sup>2</sup>,  
Aleynik Vladimir Alekseevich<sup>1,2</sup>,  
Najmutdinova Dilbar  
Kamaritdinovna<sup>3</sup>,  
Babich Svetlana Mihaylovna<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*O'zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi*

*Inson immunologiyasi va genomikasi instituti Andijon filiali,*

<sup>2</sup>*Andijon davlat tibbiyot instituti,*

<sup>3</sup>*Toshkent davlat tibbiyot universiteti*  
[kamosha.muhitdinova@mail.ru](mailto:kamosha.muhitdinova@mail.ru)

**Kalit so'zlar:** homila tushishi, pregravidar tayyorgarlik, fraksiyalanmagan geparin, past molekulyar og'irlikdagi geparin, kontrikal, aprotinin, O'NO- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10, sitokinlar.

Fraksiyalanmagan geparin va kontrikalni birgalikda pregravidar qo'llash genital infeksiyalari bo'lmagan, homila tushishi kuzatilgan ayollarda sitokinlar nomutanosibligini eng samarali tarzda korreksiya qiladi. Mazkur davolash sxemasi erta homiladorlik davrida yallig'lanish javobini susaytirish va yallig'lanishga qarshi immun boshqaruvni saqlab qolishga yordam beradi.