

ВЛИЯНИЕ ГЕПАРИНА И КЛЕКСАНА СОВМЕСТНО С АНТИБИОТИКАМИ И КОНТРИКАЛОМ НА ИЗМЕНЕНИЕ ЦИТОКИНОВ У ЖЕНЩИН С ГЕНИТАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ И НЕВЫНАШИВАНИЕМ

Мухитдинова К.О.², Алейник В.А.^{1,2}, Бабич С.М.², Негматшаева Х.Н.², Жураев Б.М.¹

¹ Андижанский филиал института иммунологии и геномики человека АН РУз,

² Андижанский государственный медицинский институт

XULOSA

Maqsad. Genital infeksiyalar va homila yo'qotish holatlari bilan bog'liq ayollarda heparin, antibiotiklar va kontrikalni o'z ichiga olgan turli pregravidar terapiya sxemalarining sitokinlar profiliga ta'sirini o'rganish.

Material va usullar. 97 nafar ayolda homiladorlikka, homiladorlikni 6 va 12 haftalarida TNF- α , IL-1 β va IL-10 sathlari aniqlandi. Tadqiqotda PMG, FNG, antibiotiklar va kontrikalning mono va kombinirlangan sxemalari qo'llanildi.

Natijalar. Barcha guruhlarda 12 haftaga kelib yalig'lanish oldisitokinlar oshishi kuzatildi. Monoterapiya IL-10ning pasayishi bilan kechdi. Eng yaxshi yalig'lanishga qarshi ta'sir FNG + kontrikal + antibiotiklar kombinatsiyasida kuzatildi: TNF- α va IL-1 β eng past, IL-10 esa eng kam pasaygan holatda aniqlandi.

Xulosa. Ayniqsa, FNG, kontrikal va antibiotiklarni o'z ichiga olgan kombinirlangan terapiya monoterapiyaga nisbatan immundisbalansni tuzatishda samaraliroqdir.

Kalit so'zlar: heparin, kleksan, kontrikal, sitokinlar, genital infeksiyalar, homila tushishi.

SUMMARY

Objective. To study the effect of various preconception therapy regimens involving heparin, antibiotics, and Contrykal on the cytokine profile in women with genital infections and recurrent pregnancy loss.

Materials and methods. In 97 women, levels of TNF- α , IL-1 β , and IL-10 were assessed before pregnancy, at 6 and 12 weeks of gestation. Monotherapy and combination therapy regimens with LMWH, UFH, antibiotics, and Contrykal were used.

Results. An increase in pro-inflammatory cytokines was observed in all groups by the 12th week. Monotherapy was associated with a decrease in IL-10. The best anti-inflammatory effect was observed in the combination of UFH + Contrykal + antibiotics: lowest TNF- α and IL-1 β levels, and the least reduction in IL-10.

Conclusion. Combined therapy, especially with UFH, Contrykal and antibiotics was more effective than monotherapy in correcting immune imbalance in women with pregnancy loss.

Keywords: heparin, clexane, Contrykal, cytokines, genital infections, miscarriage.

Гепарин обладает широким спектром фармакологических действий, включая антикоагулянтное, противовоспалительное и другие [7,6]. Его противовоспалительный эффект реализуется через регуляцию цитокинов/хемокинов, подавление клеточной инфильтрации и снижение секреции слизи, а также взаимодействие с ключевыми воспалительными белками (комplement, селектины) [2,7]. В отличие от НМГ, нефракционированный гепарин (НФГ) дополнительно влияет на NF- κ B, движение хемокинов, эндотелиальный барьер и ось Ang/Tie2 [3]. Исследования показали, что комбинация гепарина с аprotинином снижает уровни IL-6 и активацию комплемента, коагуляции и фибринолиза, одновременно повышая IL-10, что указывает на синергичный противовоспалительный эффект [4,1]. Самостоятельное применение низких доз аprotинина также демонстрирует противовоспалительное действие, сравнимое с глюкокортикоидами, снижая TNF и активацию нейтрофилов [5].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние гепарина и клексана совместно с антибиотиками и контрикалом на изменение цитокинов у женщин с генитальными инфекциями и невынашиванием.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование включило 97 женщин репродуктивного возраста с генитальными инфекциями, разделенных на 7 групп по клинико-анамнестическим критериям, включая историю выкидышей (<12 недель) и различные схемы прегравидарной терапии. Контроль: 19 женщин с инфекциями и выкидышами (без спецтерапии). Низкомолекулярный гепарин (НМГ - клексан): 16 женщин (20 мг/сут п/к, 15 дней). НМГ + антибиотики (кларитромицин, доксициклин): 13 женщин (15 дней). Комплекс (НМГ + контрикал + антибиотики): 12 женщин (15 дней). Нефракционированный гепарин (НФГ): 14 женщин (5000 МЕ 2р/сут, 10 дней). НФГ + антибиотики: 12 женщин (10 дней). НФГ + контрикал + антибиотики: 11 женщин (10 дней). Уровни цитокинов (ИЛ-1 β ,

ФНО-α, ИЛ-10) измеряли методом ИФА в сыворотке крови. До беременности (прегравидарно), на 6-й неделе беременности, на 12-й неделе беременности. Статистический анализ, рассчитывали средние значения и стандартные ошибки. Различия между группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенных исследований было установлено, что во всех группах беременности наблюдалось значительное повышение провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1β) и снижение противовоспалительного IL-10 на 6-й и 12-й неделях по сравнению с периодом до беременности. При сравнении монотерапии (группы 1-контроль, 2-НМГ, 5-НФГ), был показан сильный провоспалительный сдвиг. Терапия (НМГ/НФГ) давала лишь незначительное или отсутствующее смягчение воспаления по сравнению с контролем. Терапия совместно с антибиотиком (группы 3-НМГ+антибиотик, 6-НФГ+антибиотик) усиливала противовоспалительный эффект (осо-

бенно повышение IL-10 относительно контроля), но контроль провоспаления был слабее, чем в группах с контрикалом. Группа 6 (НФГ+антибиотик) показала значимое снижение TNF-α и IL-1β по сравнению с контролем и группами монотерапии. Терапия совместно с контрикалом и антибиотиком (группа 4-НМГ+контрикал+антибиотик, 7-НФГ+ контрикал + антибиотик) демонстрировала наиболее выраженный положительный эффект. Значительно подавляла повышение TNF-α и IL-1β по сравнению с контролем и группами монотерапии. Значительно повышался уровень IL-10 по сравнению с контролем и группами монотерапии. Обеспечивала мощное подавление провоспаления и выраженную поддержку противовоспалительного ответа, превосходя контроль и монотерапию. Комбинированная терапия с контрикалом группы 7 была наиболее эффективной в коррекции патологического цитокинового баланса (подавление TNF-α/IL-1β и поддержка IL-10) на ранних сроках беременности по сравнению с другими видами терапии и контролем.

Изменение исследуемых показателей в крови женщин обследованных групп

Исследуемые показатели	Группа	До беременности	6 недель беременности	12 недель беременности
ФНО-α пг/мл	1	28,3±2,9	59,2±6,1*	84,9±8,6*
	2	25,8±2,4	54,6±5,3*	77,5±7,9*+
	3	21,7±2,2	45,4±4,7*	58,7±5,8*o
	4	19,4±1,9 o	37,2±3,6*o^	49,6±5,0*o^
	5	21,5±2,2o	48,1±4,7*	65,9±6,4*o+
	6	18,2±1,8 o	34,6±3,5* o^^	46,4±4,7*o^^
	7	15,3±1,4 o^^	26,3±2,7* o^^	37,8±3,9*o^^
ИЛ-1β пг/мл	1	22,4±2,3	43,7 ± 4,4*	62,8±6,4*+
	2	20,6±1,9	39,2 ± 3,7*	56,6±5,7*+
	3	17,3±1,6	34,8±3,6*	49,7±4,6*+
	4	14,6±1,5 o^	27,4±2,6*o^	40,1±3,8*o+^
	5	16,7±1,7	32,9± 3,1*	48,8±4,9*+
	6	13,1±1,2 o	24,1±2,5*o^^	33,5±3,2*o+^^
	7	10,2±1,1 o^^	18,2±1,9*o^^	25,3±2,6*o+^^
ИЛ-10 пг/мл	1	3,7±0,42	2,1±0,24*	1,4±0,17*+
	2	4,2±0,41	2,3±0,22*	1,5±0,14*+
	3	5,1±0,53	3,0±0,31*o	2,0±0,21*+
	4	6,0±0,62o^	4,1±0,38*o^	2,9±0,30*o+^
	5	4,8±0,49	2,7±0,28*	1,8±0,16*+
	6	7,2±0,73o^^	4,6±0,45*o^^	3,7±0,38*o+^^
	7	9,2±0,91o^^	6,7±0,66*o^^	5,9±0,60*o+^^

Примечание: 1- женщины с генитальными инфекциями, имеющие выкидыши; 2 – женщины получавшие прегравидарно НМГ – клексан; 3- женщины получавшие прегравидарно НМГ – клексан + антибиотик; 4- женщины получавшие прегравидарно НМГ – клексан + контрикал + антибиотик; 5- женщины получавшие прегравидарно НФГ – гепарин натрия. 6- женщины получавшие прегравидарно НФГ - гепарин + антибиотик; 7 - женщины получавшие прегравидарно НФГ - гепарин + контрикал + антибиотик.

*- достоверно отличающиеся величины к показателям до беременности.

o - достоверно отличающиеся величины к показателям 1 группы.

+ - достоверно отличающиеся величины к показателям группы до 6 недель беременности.

^ - достоверно отличающиеся величины к показателям 2 группы.

^^ - достоверно отличающиеся величины к показателям 5 группы.

В целом, анализ данных выявил, что во всех группах к 6-й и 12-й неделям отмечен рост провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β). Снижение противовоспалительного ИЛ-10 в контроле и группах монотерапии указывает на сдвиг в сторону провоспаления. Прегравидарная подготовка комбинированными схемами, особенно содержащими контрикал (ингибитор протеаз), снижает провоспалительный ответ. Группы, получавшие НМГ/НФГ + контрикал + антибиотик (4 и 7), демонстрировали достоверно более низкие уровни ФНО- α и ИЛ-1 β на 6-й и 12-й неделях по сравнению со всеми другими группами (контроль, монотерапия, схемы без контрикала). Показывали достоверно более высокие (или менее сниженные) уровни ИЛ-10, что подтверждает их противовоспалительный эффект. Комбинация с контрикалом обеспечивает наиболее выраженное улучшение цитокинового баланса, подчеркивая важность модуляции протеолиза. Добавление антибиотика к НМГ (гр.3) или НФГ (гр.6) показало преимущество перед монотерапией гепарином (особенно по ИЛ-10 и ИЛ-1 β), указывая на роль коррекции субклинической инфекции. Оба гепарина эффективны в комбинациях, но НФГ в схеме с контрикалом и антибиотиком (гр.7) показал наибольшую эффективность, более сильное подавление ФНО- α и ИЛ-1 β на 6-й и 12-й неделях. Устойчивую стимуляцию ИЛ-10 в первом триместре. Максимальную статистическую значимость различий по сравнению с группами на НМГ.

Комбинированная прегравидарная подготовка, особенно схемы НФГ/НМГ + контрикал + антибиотик, эффективно корректирует цитокиновый дисбаланс. Схема на основе НФГ с контрикалом и антибиотиком (гр.7) продемонстрировала оптимальные результаты по подавлению провоспаления и поддержанию противовоспалительного ответа.

ВЫВОДЫ

Все группы показали рост провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β) к 6 и 12 неделям. Снижение противовоспалительного ИЛ-10 в контрольной и монотерапевтических группах указывает на патологический сдвиг. Комбинированная прегравидарная подготовка, особенно с контрикалом, смяг-

чает провоспалительный ответ. Наиболее эффективной схемой для коррекции дисбаланса показала комбинация НФГ + контрикал + антибиотик. Она обеспечила самые низкие уровни ФНО- α и ИЛ-1 β , наименее сниженный ИЛ-10 и наибольший противовоспалительный потенциал. НФГ в этой комбинации показал статистически значимое преимущество перед НМГ в подавлении провоспалительных цитокинов. Добавление антибиотика к монотерапии гепарином также дало положительный эффект.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baufreton, C., Jansen, P. G., Paul Le Besnerais, M. D., te Velthuis, H., Thijs, C. M., Wildevuur, C. R., & Loisanse, D. Y. Heparin coating with aprotinin reduces blood activation during coronary artery operations //The Annals of thoracic surgery. – 1997. – Т. 63. – №. 1. – С. 50-56.
2. Chen D. Heparin beyond anti-coagulation //Current Research in Translational Medicine. – 2021. – Т. 69. – №. 4. – С. 103300.
3. Fu S. et al. Unfractionated heparin improves the clinical efficacy in adult sepsis patients: a systematic review and meta-analysis //BMC anesthesiology. – 2022. – Т. 22. – №. 1. – С. 28.
4. Harig F, Feyrer R, Mahmoud FO, Blum U, Von der Emde J. Reducing the post-pump syndrome by using heparin-coated circuits, steroids, or aprotinin //The Thoracic and cardiovascular surgeon. – 1999. – Т. 47. – №. 02. – С. 111-118.
5. Hill G. E., Diego R. P., Pohorecki R. Aprotinin enhances the endogenous release of interleukin-10 after cardiac operations //The Annals of thoracic surgery. – 1998. – Т. 65. – №. 1. – С. 66-69.
6. Holail J., Sukkarieh H. H., Aljada A. Expanding the Role of Heparin Derivatives in Oncology: From Anticoagulation to Antitumor Activity // Pharmaceuticals. – 2025. – Т. 18. – №. 3. – С. 396.
7. Qiu, M., Huang, S., Luo, C., Wu, Z., Liang, B., Huang, H., ... & Lin, J. Pharmacological and clinical application of heparin progress: An essential drug for modern medicine //Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2021. – Т. 139. – С. 111561.