

**ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСА КОНТРИКАЛ И ГЕПАРИН НА ИЗМЕНЕНИЕ
ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ЖЕНЩИН
НА РАННИХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ****К. О. Мухитдинова, В. А. Алейник, С. М. Бабич, Х. Н. Негматшаева,
С. Р. Ибрагимова, С. М. Шокирова**

Андижанский государственный медицинский институт, Андижан, Узбекистан

Ключевые слова: интерлейкины, ингибиторы протеаз, ранние сроки беременности, невынашивание беременности, инфекции мочеполовой системы, контрикал, гепарин.

Таянч сўзлар: интерлейкинлар, протеаза ингибиторлари, эрта хомиладорлик, урогенитал тизим инфекциялари, контрикал, гепарин

Key words: interleukins, protease inhibitors, early pregnancy, miscarriage, infections of the genitourinary system, contrikal, heparin.

В работе изучалось влияние комплекса контрикал и гепарин на изменение иммунологических показателей у женщин на ранних сроках беременности с чрезмерной провоспалительной иммунной реакцией и недостаточной корригирующей реакцией ингибиторов протеаз и TGF- β 1. Сделано заключение, что чрезмерная провоспалительная иммунная реакция в ранние сроки беременности и недостаточная корригирующая реакция ингибиторов протеаз и TGF- β 1 может создавать неблагоприятные условия течению беременности в ранние сроки и развитию выкидышей. Применение прегравидарного лечения комплексом контрикал и гепарин способствует снижению чрезмерной провоспалительной иммунной реакции в ранние сроки беременности, а также восстановлению ингибиторов протеаз и TGF- β 1, что может способствовать благоприятному течению беременности в ранние сроки и развитию полноценной беременности.

**КОНТРИКАЛ ВА ГЕПАРИН КОМПЛЕКСНИНГ АЁЛЛАРНИНГ ЭРТА ХОМИЛАДОРЛИКДА
ИММУНОЛОГИК ҚОН КЎРСАТГИЧЛАРИГА ТАЪСИРИ****К. О. Мухитдинова, В. А. Алейник, С. М. Бабич, Х. Н. Негматшаева, С. Р. Ибрагимова, С. М. Шокирова**
Андижон давлат тиббиёт институти, Андижон, Ўзбекистон

Ушбу изланишда контрикал ва гепарин комплексининг хомиладорликнинг эрта даврида ҳаддан ташқари яллиғланишга қарши иммун реакцияси билан протеаз ингибиторлари ва TGF- β 1 нинг тикланувчи жавоби етарли бўлмаган аёлларда иммунологик параметрларнинг ўзгариши ўрганилди. Эрта хомиладорлик даврида ҳаддан ташқари яллиғланишга қарши иммун реакцияси билан протеаз ингибиторлари ва TGF- β 1 нинг етарли даражада тикланувчи реакцияси ва абортларнинг ривожланиши учун ноқулай шароитларни яратиши мумкинлиги аниқланди. Контрикал ва гепарин комплекс билан прегравитал даволлаши хомиладорликнинг дастлабки босқичлари ҳаддан ташқари яллиғланишга қарши иммунитетни камайтиришга ёрдам беради, шунингдек протеаза ингибиторлари ва TGF- β 1 ни тиклашга ёрдам беради, бу эса хомиладорликнинг эрта босқичларида қулай кечишига ва тўлиқ хомиладорликнинг ривожланишига ёрдам беради.

**INFLUENCE OF THE COMPLEX CONTRICAL AND HEPARIN ON CHANGE IN IMMUNOLOGICAL
INDICATORS IN WOMEN IN EARLY PERIODS OF PREGNANCY****K. O. Mukhitdinova, V. A. Aleynik, S. M. Babich, Kh. N. Negmatshaeva, S. R. Ibragimova, S. M. Shokirova**
Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan

The work studied the effect of a complex of counterkals and heparin on changes in immunological parameters in women in early pregnancy with an excessive pro-inflammatory immune response and insufficient corrective response of protease inhibitors and TGF- β 1. It was concluded that an excessive pro-inflammatory immune response in early pregnancy and an insufficient corrective response of protease inhibitors and TGF- β 1 can create unfavorable conditions for the course of early pregnancy and the development of miscarriages. The use of pregravid treatment with a complex of conterkal and heparin helps to reduce the excessive pro-inflammatory immune response in the early stages of pregnancy, as well as to restore protease inhibitors and TGF- β 1, which can contribute to a favorable course of pregnancy in the early stages and the development of a full-fledged pregnancy.

Ингибиторы протеаз помимо своей антипротеазной активности, также обладают другими свойствами, которые способствуют прекращению воспалительного процесса, включая модуляцию экспрессии цитокинов, передачу сигнала и ремоделирование ткани [9,10].

Установлено усиление эндогенного высвобождения интерлейкина-10 после терапии аprotинином, ингибитором сериновых протеаз. Это исследование демонстрирует уникальную противовоспалительную активность аprotинина, которая может иметь клиническое

значение [4]. Также показано, что низкие дозы апротинина, вводимые людям, снижают системное высвобождение TNF и последующую активацию CD11b нейтрофилами. Этот эффект апротинина сходен с таковым, обнаруженным в сопоставимой группе пациентов, получающих только глюкокортикоид (метилпреднизолон). Эти данные демонстрируют, что апротинин обладает противовоспалительным эффектом у людей [4]. Кроме того, обнаружено, что апротинин ингибирует плазмин-опосредованный фибринолиз и многие ферментативные посредники, которые способствуют генерализованной воспалительной реакции. Некоторые, но не все исследования показали, что апротинин эффективно снижает выработку IL-6 [2]. Предположительно ингибитор протеаз контрикал может увеличивать биологическое действие TGF- β , за счет освобождения его из комплекса с альфа-2-макроглобулином [6]. Кроме того, контрикал ингибирует маркеры воспаления, трипсин, поджелудочную эластазу, лейкоцитарную эластазу, а также производство ФНО-альфа и интерлейкина 1, 8 и 6. Помимо того ингибирует секрецию провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-11, TNF, NO, PAF [7,8].

Электрофорез TGF- β 1 показал, что ингибиторы протеаз могут защищать TGF- β 1 от протеолитической деградаци плазмином и трипсином [6].

Проведенные исследования показали, что совместное применение апротинина и гепарина уменьшает IL-6 и увеличивает высвобождение IL-10, тогда как IL-8 не затрагивается. Дальнейшие исследования должны изучить эффекты комбинированного применения для уменьшения выделения воспалительных цитокинов [3]. Кроме того доказано, что комбинированное применение апротинина совместно с гепарином способствует снижению активации комплемента, коагуляции и фибринолиза. Поэтому авторы рекомендуют использовать оба этих препарата вместе для достижения максимального снижения активации крови [1].

Цель исследования: изучить влияние комплекса контрикал и гепарин на изменение иммунологических показателей у женщин на ранних сроках беременности.

Материал и методы. В работе были обследованы 46 женщин, которые были разделены на 3 группы. В 1 группу вошли 20 женщин, имеющих полноценную беременность и полноценные роды, у которых до беременности отсутствовали инфекции мочеполовой системы. Во 2 группу вошли 15 женщин, которые имели выкидыши сроком до 12 недель беременности, до беременности они не имели инфекций мочеполовой системы, но обладали чрезмерной провоспалительной иммунной реакцией. В 3 группу вошли 11 женщин, у которых до беременности отсутствовали инфекции мочеполовой системы, но по изменению иммунологических показателей и ингибиторов протеаз крови, имели чрезмерную провоспалительную иммунную реакцию и потенциальную возможность выкидышей до 12 недель беременности. Эти женщины в период прегравидарной подготовки получали ингибитор протеаз контрикал в дозе 10 тыс. ЕД, который вводится внутривенно в шприце при соотношении 1:2 со стандартным растворителем 1 раз в день и низкомолекулярный гепарин клексана в дозе 20 мг 1 раз в день в течении 15 дней под контролем протромбинового индекса.

В крови у женщин до беременности, до 6 и до 12 недель беременности определяли методом ИФА показатели: провоспалительных - интерлейкин-1 β (ИЛ-1) и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), и противовоспалительных - интерлейкин-10 (ИЛ-10) с применением тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» Россия, также трансформирующего фактора роста- β 1 (TGF- β 1) с использованием тест-систем «DRG» Германия. Помимо этого, определяли ингибиторы протеаз α -1-анти-трипсин и α -2-макроглобулин с использованием тест-систем «Sentinel» Италия.

Результаты и их обсуждение. По результатам полученных нами данных было обнаружено (табл. 1), что до беременности у женщин 2 группы показатель провоспалительного интерлейкина ФНО- α значительно и достоверно более чем в 2,3 раза был выше, чем у женщин 1 группы имеющих полноценную беременность. У женщин 3 группы имеющих потенциальную возможность выкидышей, до беременности ФНО- α в крови также, как и у женщин 2 группы был достоверно более чем в 2,2 раза выше, чем у женщин 1 группы. В то же

Таблица 1.

Изменение показателей провоспалительных (ФНО-α, ИЛ-1β), противовоспалительных (ИЛ-10) интерлейкинов, TGF-β1 и ингибиторов протеаз в крови женщин обследованных групп.

Исследуемые показатели	Группа	До беременности	6 недель беременности	12 недель беременности
ФНО-α пг/мл	1	6,2±0,8	9,7±1,2*	11,9±1,5*
	2	14,8±1,6 ^o	25,5±2,7* ^o	32,8±4,1* ^o
	3	13,4±1,4 ^o	15,3±1,6 ^{o+}	20,7±1,8* ^{o+}
ИЛ-1β пг/мл	1	3,7±0,4	7,2 ± 0,9*	10,1±1,2*
	2	11,6±1,5 ^o	19,4 ± 2,3* ^o	25,9±3,1* ^o
	3	10,7±0,9 ^o	12,6 ± 1,3 ^{o+}	17,4±1,8* ^{o+}
ИЛ-10 пг/мл	1	9,3±1,2	7,4±0,8	5,9±0,7*
	2	6,1±0,7 ^o	3,5±0,5* ^o	2,6±0,4* ^o
	3	5,7±0,6 ^o	4,8±0,5 ^o	3,9±0,4* ^{o+}
TGF-β1 нг/мл	1	32,6 ± 4,5	49,8 ± 5,7*	58,6±7,3 *
	2	25,7 ± 2,5	19,6 ± 2,1 ^o	15,8±1,7 ^o
	3	27,3 ± 3,1	34,2 ± 3,7 ^o	41,4±4,5* ^{o+}
α -1-анти-трипсин мг/дл	1	136±14,8	179±18,6	198±21,4*
	2	97±10,3 ^o	65±7,1* ^o	54±6,2* ^o
	3	109±11,4	136±14,2 ^o	157±17,5* ⁺
α -2 -макроглобулин мг/дл	1	284±30,6	297±31,6	315±33,9
	2	257±27,2	239±25,8	228±23,6
	3	266±28,1	273±29,7	298±30,4

Примечание: 1 – женщины, имеющие полноценную беременность; 2 – женщины, у которых произошли выкидыши до 12 недель беременности; 3 – женщины, имеющие потенциальную возможность выкидышей до 12 недель беременности и получавших прегравидарное лечение комплексом контрикал и гепарин. * - достоверно отличающиеся величины к показателям до беременности. o - достоверно отличающиеся величины к показателям 1 группы. + - достоверно отличающиеся величины к показателям 2 группы.

время результат ФНО-α у женщин 1 группы до 6 недель беременности был достоверно выше показателя до беременности. Уровень же этого показателя у женщин 2 группы до 6 недель беременности значительно и достоверно более чем в 2,6 раза был выше, чем у женщин 1 группы. У женщин 3 группы получавших прегравидарное лечение комплексом контрикал и гепарин, значения провоспалительного интерлейкина ФНО-α до 6 недель беременности достоверно более чем в 1,6 раза были выше, чем у женщин 1 группы. В этой же группе ФНО-α в 1,7 раза был достоверно ниже, чем у женщин 2 группы не получавших лечение комплексом контрикал и гепарин. При обследовании женщин 1 группы до 12 недель беременности ФНО-α был достоверно выше аналогичного показателя до беременности и значительно больше, чем до 6 недель беременности, но достоверно выше аналогичных результатов до беременности. У женщин 2 группы, у которых произошли выкидыши

до 12 недель беременности показатель ФНО-α существенно и достоверно более чем в 2,8 раза был выше, чем у женщин 1 группы. При этом у женщин 3 группы получавших прегравидарное лечение комплексом контрикал и гепарин, значения провоспалительного интерлейкина ФНО-α до 12 недель беременности достоверно были в 1,7 раза выше, чем у женщин 1 группы и достоверно так же в 1,7 раза, но ниже, по сравнению с женщинами 2 группы не получавших лечение.

При исследовании провоспалительного ИЛ-1β у женщин 2 группы до беременности было установлено, что этот показатель имел аналогичные изменения как ФНО-α, значительно и достоверно более чем в 3,1 раза был выше, по сравнению с женщинами 1 группы имеющих полноценную беременность. У женщин 3 группы до беременности имеющих потенциальную возможность выкидышей, ИЛ-1β имел похожие изменения как у женщин 2 группы, а также аналогично показателя ФНО-α находился на уровне достоверно в 2,9 раза выше, чем у женщин 1 группы. При этом значения ИЛ-1β у женщин 1 группы до 6 недель бере-

менности были достоверно выше результатов до беременности. В то же время уровень этого показателя у женщин 2 группы до 6 недель беременности более чем в 2,7 раза был выше, чем у женщин 1 группы, что было также аналогично таковым изменениям показателя ФНО- α . У женщин 3 группы получавших прегравидарное лечение комплексом контрикал и гепарин, уровень провоспалительного интерлейкина ИЛ-1 β до 6 недель беременности достоверно более чем в 1,8 раза был больше, чем у женщин 1 группы. Однако достоверно более чем в 1,5 раза был меньше, чем у женщин 2 группы не получавших лечение. При исследовании ИЛ-1 β у женщин 1 группы до 12 недель беременности этот показатель был достоверно выше аналогичного результата до беременности и незначительно больше, чем до 6 недель беременности, но достоверно выше аналогичных результатов до беременности. У женщин 2 группы, у которых произошли выкидыши до 12 недель беременности показатель ИЛ-1 β также значительно и достоверно более чем в 2,6 раза был выше, чем у женщин 1 группы. В то же время у женщин 3 группы до 12 недель беременности получавших прегравидарное лечение, показатель ИЛ-1 β более чем в 1,7 раза находился выше, чем у женщин 1 группы и достоверно более чем в 1,5 раза ниже, чем у женщин 2 группы (табл. 1).

Показатель ИЛ-10 у женщин 2 группы до беременности, был достоверно более чем в 1,5 раза ниже, по сравнению с аналогичными результатами женщин 1 группы имеющих полноценную беременность. У женщин 3 группы имеющих потенциальную возможность выкидышей ИЛ-10 до беременности, имел похожие изменения как у женщин 2 группы и достоверно более чем в 1,6 раза находился выше, чем у женщин 1 группы. При этом в крови женщин 1 группы, показатель ИЛ-10 до 6 недель беременности был недостоверно ниже подобных результатов до беременности, а у женщин этой же группы до 12 недель беременности этот показатель был несущественно меньше, чем у женщин до 6 недель беременности и достоверно ниже таких же результатов до беременности. У женщин 2 группы до 6 недель беременности ИЛ-10 был достоверно в 1,7 раз меньше и еще до 12 недель беременности в 2,4 раз меньше по отношению к показателям до беременности этой же группы. Кроме того, ИЛ-10 у женщин 2 группы, до 6 недель беременности в 2,1 раз и до 12 недель в 2,3 раза был достоверно ниже аналогичных показателей 1 группы. В то же время у женщин 3 группы получавших прегравидарное лечение, ИЛ-10 до 6 недель беременности более чем в 1,4 раза, а до 12 недель беременности достоверно более чем в 1,5 раза находился выше, чем у женщин 2 группы не получавших лечение комплексом контрикал и гепарин (табл. 1).

По результатам исследования TGF- β 1 в крови женщин 1 группы, до 6 недель беременности этот показатель находился достоверно больше подобных результатов до беременности. В этой же группе у женщин до 12 недель беременности показатель TGF- β 1 был несущественно выше, чем у женщин до 6 недель беременности и достоверно выше таких же показателей до беременности. У женщин 2 группы показатель TGF- β 1 до беременности был недостоверно ниже, чем у женщин 1 группы. В этой же группе у женщин до 6 недель беременности TGF- β 1 достоверно более чем в 2,5 раз был меньше, чем у женщин 1 группы, однако незначительно ниже показателей до беременности этой же группы. До 12 недель беременности у женщин 2 группы TGF- β 1 достоверно более чем в 3,7 раза был меньше аналогичных результатов женщин 1 группы, также достоверно ниже показателей до беременности этой же группы. У женщин 3 группы до 6 недель беременности получавших прегравидарное лечение, TGF- β 1 достоверно в 1,8 раза, а до 12 недель беременности достоверно в 2,6 раза был больше, чем у женщин 2 группы не получавших лечение комплексом контрикал и гепарин (табл. 1).

Полученные данные исследования α -1-анти-трипсина показали, что у женщин 1 группы до 6 недель беременности этот показатель был недостоверно выше по сравнению с данными до беременности. У женщин этой же группы до 12 недель беременности показатель α -1-анти-трипсина был несущественно выше, чем до 6 недель беременности, а также достоверно больше аналогичных результатов до беременности. Помимо этого, при исследовании α -1-анти-трипсина у женщин 2 группы показатель α -1-анти-трипсина до беременности был

достоверно в 1,4 раза ниже, по отношению к женщинам 1 группы. Также у женщин 2 группы до 6 недель беременности результат α -1-анти-трипсина значительно и достоверно в 2,8 раза был меньше аналогичных данных женщин 1 группы и достоверно в 1,5 раза меньше таких же данных до беременности этой же группы. Кроме того, у женщин 2 группы до 12 недель беременности α -1-анти-трипсин также достоверно в 3,7 раза был ниже аналогичных показателей женщин 1 группы и достоверно в 1,8 раз больше результатов до беременности этой же группы. В тоже время у женщин 3 группы до 6 недель беременности получавших прегравидарное лечение, α -1-анти-трипсин достоверно в 1,8 раза, а до 12 недель беременности достоверно в 2,6 раза был больше, чем у женщин 2 группы не получавших лечение комплексом контрикал и гепарин (табл. 1).

Результаты исследования α -2-макро-глобулина показали, что у женщин 1 группы отмечалось незначительное повышение этого показателя до 6 недель беременности и еще большее до 12 недель беременности. У женщин 2 группы отмечалась противоположная динамика изменения α -2-макро-глобулина, которая проявлялась в недостоверном снижении результатов до 6 недель и еще в большем снижении до 12 недель беременности по отношению к таким же результатам до беременности этой же группы. У женщин 3 группы также, как и в первой группе отмечалось незначительное повышение α -2-макро-глобулина до 6 недель беременности и еще большее до 12 недель беременности (табл. 1).

Из полученных данных видно, что уровень ФНО- α и ИЛ-1 β в крови, как у женщин 1 группы имеющих полноценную беременность, так и 2 группы у которых произошли выкидыши до 12 недель беременности был достоверно выше до 6 недель беременности и еще больше до 12 недель беременности по сравнению с такими же показателями до беременности. При этом показатели ФНО- α , ИЛ-1 β у женщин 2 группы были значительно и достоверно выше, чем у женщин 1 группы. В то же время у женщин 3 группы имеющих потенциальную возможность выкидышей и получавших прегравидарное лечение комплексом контрикал и гепарин показатели ФНО- α , ИЛ-1 β достоверно были выше, чем у женщин 1 группы, но достоверно ниже, по сравнению с женщинами 2 группы не получавших лечение.

При этом, уровень ИЛ-10 в крови, как у женщин 1 группы, так и 2 группы имел обратную направленность и уменьшался по отношению к показателям до беременности. Недостоверно до 6 недель беременности и достоверно до 12 недель беременности у женщин 1 группы и достоверно до 6 и 12 недель беременности у женщин 2 группы. Помимо этого, обнаружено, что все показатели ИЛ-10 у женщин 2 группы до беременности, до 6 и 12 недель беременности были значительно и достоверно ниже, чем аналогичные результаты у женщин 1 группы. В то же время применение прегравидарного лечения комплексом контрикал и гепарин у женщин 3 группы имеющих потенциальную возможность выкидышей вызывало у женщин до 6 недель и до 12 недель беременности повышение ИЛ-10, по сравнению с женщинами 2 группы не получавших лечение.

Также было выявлено, что показатель TGF- β 1 в крови у женщин 1 группы достоверно увеличивался до 6 недель беременности и еще больше до 12 недель беременности по сравнению с аналогичными показателями до беременности. В то же время у женщин 2 группы TGF- β 1 имел также обратную направленность и недостоверно снижался до 6 и 12 недель беременности по отношению к результатам до беременности. В то же время, у женщин 2 группы показатели TGF- β 1 до 6 и 12 недель беременности были достоверно ниже таких же результатов 1 группы. Однако у женщин 3 группы получавших прегравидарное лечение, TGF- β 1 до 6 недель беременности и до 12 недель беременности достоверно был больше, чем у женщин 2 группы не получавших лечение комплексом контрикал и гепарин.

У женщин 2 группы при исследовании ингибиторов протеаз было отмечено в большей мере изменение α -1-анти-трипсина, которое выражалось в достоверном снижении этого показателя до беременности, а также до 6 и 12 недель беременности по отношению к аналогичным результатам женщин 1 группы. Кроме того, наблюдалось достоверное снижение α -1-анти-трипсина до 6 и 12 недель беременности по отношению к результатам до беременно-

сти. У женщин 3 группы получавших прегравидарное лечение, показатели α -1-анти-трипсина до 6 недель и до 12 недель беременности были больше, чем у женщин 2 группы не получавших лечение комплексом контрикал и гепарин. Изменения α -2-макро-глобулина отмечались в меньшей степени. Это проявлялось в несущественном повышении этого показателя у женщин 1 группы до 6 недель беременности и большем до 12 недель беременности. При этом у женщин 2 группы до 6 и 12 недель беременности отмечалось незначительное уменьшение этого показателя, по сравнению с результатами до беременности в этой же группе. В тоже время у женщин 3 группы отмечалось незначительное повышение α -2-макро-глобулина до 6 недель беременности и еще большее до 12 недель беременности.

Таким образом, наличие чрезмерной провоспалительной иммунной реакции в ранние сроки беременности и недостаточной корригирующей реакции ингибиторов протеаз и TGF- β 1 может способствовать неблагоприятному течению беременности в ранние сроки и развитию выкидышей. Применение прегравидарного лечения комплексом контрикал и гепарин способствует снижению чрезмерной провоспалительной иммунной реакции в ранние сроки беременности, а также восстановлению ингибиторов протеаз и TGF- β 1, что может способствовать благоприятному течению беременности в ранние сроки и развитию полноценной беременности.

Выводы. Чрезмерная провоспалительная иммунная реакция в ранние сроки беременности и недостаточная корригирующая реакция ингибиторов протеаз и TGF- β 1 может создавать неблагоприятные условия течению беременности в ранние сроки и развитию выкидышей. Применение прегравидарного лечения комплексом контрикал и гепарин способствует снижению чрезмерной провоспалительной иммунной реакции в ранние сроки беременности, а также восстановлению ингибиторов протеаз и TGF- β 1, что может способствовать благоприятному течению беременности в ранние сроки и развитию полноценной беременности.

Использованная литература:

1. К. О. Мухитдинова, В. А. Алейник, С. М. Бабич, Х. Н. Негматшаева, С. Р. Ибрагимова, С. М. Шокирова Изменения иммунологических показателей и ингибиторов протеаз у женщин на ранних сроках беременности // Вестник врача, №4 (101), 2021. С. 65-69. DOI: 10.38095/2181-466X-20211014-65-69
2. Baufreton C. et al. Heparin coating with aprotinin reduces blood activation during coronary artery operations //The Annals of thoracic surgery. – 1997. – Т. 63. – №. 1. – С. 50-56.
3. Greilich, P. E., Okada, K., Latham, P., Kumar, R. R., & Jessen, M. E. Aprotinin but not ϵ -aminocaproic acid decreases interleukin-10 after cardiac surgery with extracorporeal circulation: randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients receiving aprotinin and ϵ -aminocaproic acid //Circulation. – 2001. – Т. 104. – №. 1. – С. 265-269.
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 Apr;47(02):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. Hill, G. E., Alonso, A., Spurzem, J. R., Stammers, A. H., & Robbins, R. A. Aprotinin and methylprednisolone equally blunt cardiopulmonary bypass-induced inflammation in humans //The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. – 1995. – Т. 110. – №. 6. – С. 1658-1662.
7. McCaffrey, T. A., Falcone, D. J., Vicente, D., Du, B., Consigli, S., & Borth, W. Protection of transforming growth factor β activity by heparin and fucoidan //Journal of cellular physiology. – 1994. – Т. 159. – №. 1. – С. 51-59.
8. Molitor-Erdene P. et al. Urinary trypsin inhibitor reduces LPS-induced hypotension by suppressing tumor necrosis factor- α production through inhibition of Egr-1 expression //American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. – 2005. – Т. 288. – №. 3. – С. H1265-H1271.
9. Robertson, S.A., Guerin L.R., Bromfield J.J., Branson K.M., Ahlström A.C., Care A.S. Seminal fluid drives expansion of the CD4+ CD25+ T regulatory cell pool and induces tolerance to paternal alloantigens in mice. Biology of reproduction, 2009, 80(5), 1036-1045.
10. Shigetomi, H., Onogi, A., Kajiwara, H., Yoshida, S., Furukawa, N., Haruta, S., ... & Oi, H. Anti-inflammatory actions of serine protease inhibitors containing the Kunitz domain //Inflammation research. – 2010. – Т. 59. – №. 9. – С. 679-687.
11. Sintsova, O. V., Monastyrnaya, M. M., Pisyagin, E. A., Menchinskaya, E. S., Leychenko, E. V., Aminin, D. L., & Kozlovskaya, E. P. Anti-inflammatory activity of a polypeptide from the Heteractis crispa sea anemone //Russian Journal of Bioorganic Chemistry. – 2015. – Т. 41. – №. 6. – С. 590-596.