

**ВЛИЯНИЕ КОНТРИКАЛА И КЛЕКСАНА НА ПОКАЗАТЕЛИ
ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ В РАННИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ
ПРИ НАЛИЧИИ ГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

**К. О. Мухитдинова, В. А. Алейник, С. М. Бабич, Х. Н. Негматшаева,
А. С. Юлдашева, Б. М. Джураев**

Андижанский государственный медицинский институт, Андижан, Узбекистан

Ключевые слова: интерлейкины, ингибиторы протеаз, половые гормоны, ранние сроки беременности, не вынашивание беременности, генитальные инфекции, контрикал, клексан.

Tayanch soʻzlar: interleykinlar, proteaz ingibitorlari, jinsiy gormonlar, erta homiladorlik, abort, genital infektsiyalar, kontrikal, klexan.

Key words: interleukins, protease inhibitors, sex hormones, early pregnancy, miscarriage, genital infections, contrical, clexane.

В исследовании изучалось комплексное противокашлевое и гепариновое действие на изменения половых гормонов у женщин на ранних сроках беременности при наличии половых инфекций и избыточного иммунного ответа. Пришли к выводу, что женщины с генитальными инфекциями и чрезмерным воспалительным иммунным ответом на ранних сроках беременности более склонны к дисбалансу половых гормонов и неправильному течению беременности и, как следствие, к развитию беременности. Применение только антибиотиков или только комплекса Контрикал и клексан не способствует снижению иммунного ответа на избыточное воспаление и восстановлению баланса половых гормонов, а также не способствует положительному течению на ранних сроках беременности. Однако совместное применение антибиотиков с комплексом Контрикал и Клексан способствует снижению чрезмерной воспалительной реакции иммунной системы, восстановлению баланса половых гормонов, а также стимулирует благоприятное течение ранней беременности.

**JINSIY ALOQA INFEKTSIONLARI BOʻLGAN ERTA HOMILATLIKDA KONTRIKAL VA
KLEXANNING JINSIY GORMONI QIMMATLARIGA TAʼSIRI.**

K. O. Muxitdinova, V. A. Aleynik, S. M. Babich, X. N. Negmatshaeva, A. S. Yuldasheva, B. M. Joʻraev

Andijon davlat tibbiyot instituti, Andijon, Oʻzbekiston

Ishda genital infektsiyalar va ortiqcha immunitet reaksiyasi mavjudligida homiladorlikning dastlabki bosqichlarida ayollarda jinsiy gormonlar oʻzgarishiga kompleks kontrikal va heparin taʼsiri oʻrganildi. Homiladorlikning dastlabki bosqichlarida genital infektsiyalari va haddan tashqari yalligʻlanishli immun reaksiyasi boʻlgan ayollar jinsiy gormonlar muvozanatiga va homiladorlikning notoʻgʻri kechishiga va natijada homiladorlikning rivojlanishiga moyil boʻladi degan xulosaga keldi. Faqat antibiotiklarni yoki faqat kontrikal va klexan kompleksini qoʻllash ortiqcha yalligʻlanishga qarshi immunitet reaksiyasini kamaytirishga va jinsiy gormonlar muvozanatini tiklashni kamaytirishga yordam bermaydi, shuningdek, homiladorlikning dastlabki bosqichlarida ijobiy kursga yordam bermaydi. Shu bilan birga, antibiotiklarni Kontrikal va Clexan kompleksi bilan birgalikda qoʻllash immunitet tizimining haddan tashqari yalligʻlanish reaksiyasini kamaytirishga, jinsiy gormonlar muvozanatini tiklashga yordam beradi, shuningdek, erta homiladorlikning qulay kursini ragʻbatlantiradi.

**INFLUENCE OF CONTRICAL AND CLEXANE ON SEX HORMONE VALUES IN EARLY PREGNANCY
IN THE PRESENCE OF GENITAL INFECTIONS**

K. O. Mukhitdinova, V. A. Aleynik, S. M. Babich, Kh. N. Negmatshaeva, A. S. Yuldasheva, B. M. Juraev

Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan

The work studied the effect of the complex contrical and heparin on changes in sex hormones in women in early pregnant women in the early stages of pregnancy, in the presence of genital infections and the presence of an excessive immune reaction. It was concluded that women in the early stages of pregnancy who have genital infections and have an excessive pro-inflammatory immune response have the possibility of an imbalance of sex hormones and an unfavorable course of pregnancy, as well as the development of miscarriages. The use of only antibiotics or only the complex of contrical and clexane does not help reduce the excessive pro-inflammatory immune response and reduce the restoration of sex hormone imbalance, and also does not contribute to a favorable course in early pregnancy. At the same time, the combined use of antibiotics with the complex Kontrikal and Clexane helps to reduce the excessive pro-inflammatory immune reaction, restore the imbalance of sex hormones, and also contributes to the favorable course of early pregnancy.

Актуальность проблемы. Имеющиеся данные показывают, что гепарин является мощным противовоспалительным агентом благодаря его способности взаимодействовать с двумя ключевыми цитокинами в развитии цитокинового шторма, IFN γ и IL-6, тем самым подавляя их биологическую активность. Это наблюдение подтверждает возможность благоприятного влияния гепарина на состояния, характеризующиеся сверхэкспрессией определенных цитокинов. Кроме того показано, что эффективность гепарина (имеется в виду низ-

комолекулярный гепарин) обусловлена его антицитокиновой активностью в дополнение к предотвращению свертывания крови [7].

Гепарин обладает способностью снижать воспаление. и, в целом, считается, что гепарин действует несколькими путями, включая взаимодействие с цитокинами и как ингибитор гепараназы, для достижения снижения рекрутирования лейкоцитов [8].

Потенциал, основанный на прогнозе способности гепарина ингибировать бактериальную инфекцию и уменьшать воспаление, также исследовался [10], но заметного улучшения при низких дозах (50 000 МЕ) не было показано.

Было показано, что гепарин и его производные эффективны в предотвращении инфицирования клеток вирусом гриппа, штаммом H5N1 [11], и оказывают воздействие на ZIKV-индуцированную гибель клеток, независимое от адгезии и инвазии [3]. В этом случае гепарин обладает лишь умеренной способностью защищать от инфекции по аналогии с вирусом денге, который также принадлежит к семейству флавивирусов и взаимодействует с гепарином через гликопротеины оболочки [6]. Скорее, гепарин может защищать инфицированные клетки от цитотоксических эффектов и гибели клеток посредством активации сигнальных путей выживания клеток. Способность гепарина защищать клетки от запрограммированной гибели их уже наблюдалась в клетках человека (неинфицированных) [4], и это может открыть новые интересные возможности для применения производных гликозаминогликанов, в частности гепарансульфата (HS) и гепарина как таковых.

Противовоспалительные свойства контрикала (апротинина) известны уже более 10 лет, однако молекулярные механизмы, с помощью которых это достигается, остаются неуловимыми. На основе экспериментальных моделей воспаления были предложены ингибирование контактной активации тромбоцитов и нейтрофилов, косвенные эффекты за счет ингибирования калликреина и блокада экстравазации лейкоцитов [1, 9]. Клинически апротинин также уменьшает накопление нейтрофилов и секрецию IL-8. Однако специфические рецепторные механизмы были обнаружены на тромбоцитах только путем воздействия на протеазо-активируемый рецептор 1 (PAR1) *in vitro* и *in vivo* [2, 5]. Поскольку тот же рецептор присутствует на эндотелиальных клетках и опосредует провоспалительные сигнальные пути, обусловленные тромбином, в исследованиях изучалось, воздействует ли апротинин на эндотелиальный PAR1 *in vitro*.

Цель исследования: изучить влияние комплекса контрикал и гепарин на изменение половых гормонов у женщин на ранних этапах беременности при наличии генитальных инфекций и присутствии чрезмерной иммунной реакции.

Материал и методы. Обследовано 79 женщин с отягощенным акушерским анамнезом в виде невынашивания беременности до 12 недель и генитальные инфекции. Также обладали чрезмерной про воспалительной иммунной реакцией. Проведены исследования и представлены сравнительные данные: 27 женщин (1 группа) без прегравидарного лечения, 16 женщин (2 группа), получавших прегравидарно в течение 15 дней антибиотика кларитромицин и доксициклин по 1 таблетке 2 раза в день, 19 женщин (3 группа), прегравидарно получавших ингибитор протеаз контрикал в дозировке 10 тыс. ЕД, вводимый внутривенно в шприце при соотношении 1:2 со стандартным растворителем 1 раз в день и под контролем протромбинового индекса низкомолекулярный гепарин клексан дозой 20 мг 1 раз в день в течение 15 дней, 17 женщин (4 группа), которые прегравидарно получали ингибитор протеаз контрикал в дозировке 10 тыс. ЕД, в/в и под контролем протромбинового индекса низкомолекулярный гепарин клексан в дозе 20 мг 1 раз в день в течение 15 дней, а также в течение 15 дней антибиотика кларитромицин и доксициклин по 1 таблетке 2 раза в день.

В крови у женщин до беременности, на 6 и 12 неделе беременности методом ИФА определяли показатели: провоспалительных интерлейкинов- ИЛ-1 β и фактор некроза опухолей- α (TNF- α), и противовоспалительных интерлейкинов - ИЛ-10 применением тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» Новосибирск, также трансформирующего фактора роста- β 1 (TGF- β 1) использованием тест-систем «DRG» Германия. Ингибиторы протеаз α -1-анти-трипсин и α -2-макроглобулин при использовании тест-систем «Sentinel» Италия.

Результаты и их обсуждение. Из проведенных исследований пролактина было установлено (рис. 1), что у женщин 1 группы с невынашиванием беременности до 12 недель и наличием генитальных инфекций, а также присутствием чрезмерной про воспалительной

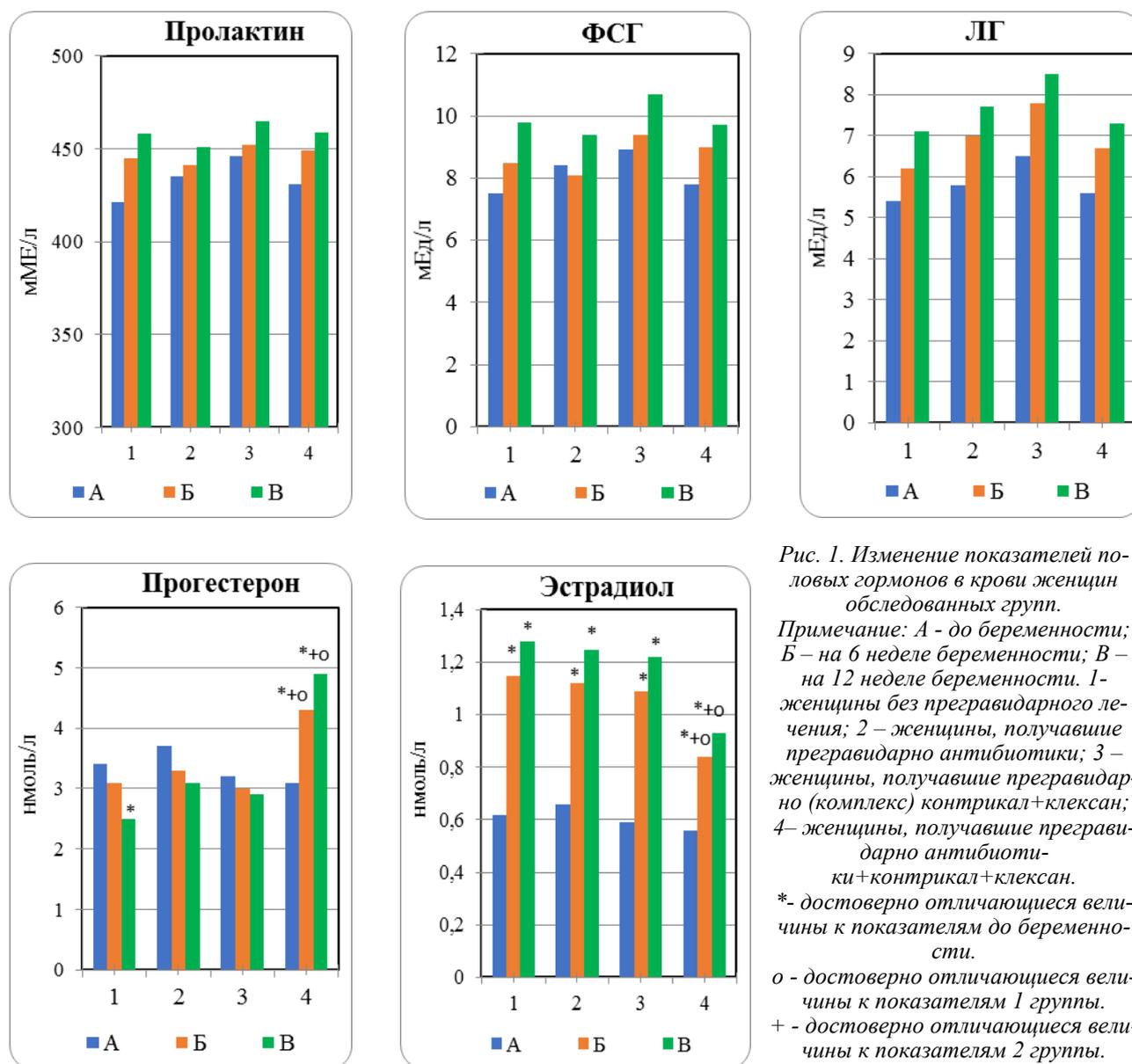


Рис. 1. Изменение показателей половых гормонов в крови женщин обследованных групп.

Примечание: А - до беременности; Б - на 6 неделе беременности; В - на 12 неделе беременности. 1- женщины без прегравидарного лечения; 2 - женщины, получавшие прегравидарно антибиотики; 3 - женщины, получавшие прегравидарно (комплекс) контрикал+клексан; 4- женщины, получавшие прегравидарно антибиотки+контрикал+клексан.

*- достоверно отличающиеся величины к показателям до беременности.

o - достоверно отличающиеся величины к показателям 1 группы.

+ - достоверно отличающиеся величины к показателям 2 группы.

иммунной реакции, при этом не получавшие лечение, этот показатель в крови, находился на не существенно более высоком уровне на 6 и выше на 12 неделе сравнительно с результатами до беременности. Аналогичная направленность отмечалась пролактина отмечалась во 2 группе. При этом показатели пролактина 2 группы существенно не отличались от 1 группы. Похожая динамика изменений пролактина отмечалась и у женщин 3 группы, у которых до беременности имели генитальные инфекции, но по изменению показателей иммунитета и ингибиторов протеаз крови, имели чрезмерную про воспалительную иммунную реакцию и потенциальную возможность невынашивания беременности до 12 недель. Эти женщины в период прегравидарной подготовки получали лечение с применением ингибитора протеаз контрикала и низкомолекулярного гепарина клексана. Тем не менее показатели пролактина 3 группы существенно не отличались от результатов 1, 2, групп. В тоже время у женщин 4 группы имеющих нарушения подобные в 1, 2, и 3 группах, но получавших лечение в период прегравидарной подготовки с применением антибиотиков совместно с ингибитором протеаз контрикалом и низкомолекулярным гепарином клексаном. Отмечалась также аналогичная направленность изменений пролактина, как и в 1, 2, и 3 группах, которая проявлялась в недостоверном его увеличении на 6 и большем на 12 неделе сравнительно к показателям до беременности. Показатели пролактина 4 группы существенно не отличались от результатов 1, 2, и 3 групп (рис. 1).

При исследовании ФСГ в крови у женщин 1 группы имеющих невынашивание беременности до 12 недель и имеющих генитальные инфекции, а также обладающих чрезмерной

про воспалительной иммунной реакции, при этом прегравидарно не получавшие лечение, этот показатель в крови, также как и пролактин был не значительно выше на 6 и больше на 12 относительно значений до беременности. У 2 группы наблюдалась аналогичная направленность изменения, как у пролактина (рис. 1). При этом у женщин как 1 группы, так и у женщин 2 группы показатель ФСГ был несущественно выше на 6 и 12 неделе сравнительно с показателями до беременности, а существенной разницы между показателями 2 и 1 группы не было выявлено. У женщин 3 группы получавших прегравидарно лечение контрикалом и клексаном, также наблюдалось не существенное повышение показателя ФСГ на 6 и 12 неделе сравнительно с результатами до беременности.

Аналогичная картина наблюдалась у женщин 2 группы. Результаты ФСГ женщин 3 группы существенно не отличались от результатов 1 и 2 групп. У женщин 4 группы получавших прегравидарно лечение антибиотиками совместно с контрикалом и клексаном. Динамика изменения показателей ФСГ была аналогична как в 1, 2, и 3 группах с незначительным увеличением этого показателя на 6 и 12 неделе беременности и отсутствием существенных отличий показателей 4 группы по отношению к результатам 1, 2, и 3 групп (рис. 1).

При сравнительном изучении результатов ЛГ была выявлена аналогичная направленность изменений показателей, как пролактина, так и ФСГ (рис. 1).

По результатам изучения прогестерона в крови было установлено значительное проявление изменения по сравнению с пролактином, ФСГ и ЛГ. Так у женщин 1 группы с невынашиванием беременности до 12 недель беременности, генитальные инфекции, а также с чрезмерной про воспалительной реакцией иммунитета реакцией не получавших лечение. Отмечалось снижение прогестерона не достоверное на 6 и достоверное на 12 неделе при сравнении с данными до беременности. У женщин 2 группы, получавших лечение антибиотиками, наблюдалось не достоверное понижение прогестерона на 6 и более выраженное уменьшение на 12 неделе при сравнении со значениями до беременности. Прогестерон у женщин 2 группы не достоверно на 6 и на 12 неделе были не существенно выше аналогичных результатов, чем у женщин 1 группы. В тоже время у женщин 3 группы, у которых аналогичные нарушения как у женщин 1 и 2 группы, но в период прегравидарной подготовки получавшие ингибитор протеаз контрикал и низкомолекулярный гепарин клексан. У данной группы женщин показатели прогестерона на 6 неделе были не существенно меньше и еще ниже на 12 неделе беременности, относительно значений до беременности, а также существенно не отличались от показателей 1 и 2 группы (Рис.). Исследование прогестерона у женщин 4 группы получавших прегравидарно лечение антибиотиками совместно с контрикалом и клексаном показало более выраженные изменения этого показателя. При этом наблюдалось значительное и достоверное увеличение прогестерона на 6 неделе беременности и ещё более выраженное и достоверное увеличение его на 12 неделе беременности. В тоже время показатели как на 6 неделе, так и достоверно на 12 неделе были выше результатов 1, 2, и 3 группы (рис. 1).

Изучение эстрадиола показало что, у 1 группы было выявлено значительное и достоверное увеличение этого показателя на 6 неделе и еще большее, и достоверное повышение его на 12 неделе беременности. У женщин 2 группы получавшие прегравидарно лечение антибиотиками, также отмечалось значительное и достоверное увеличение эстрадиола на 6 неделе и еще большее, и достоверное повышение его на 12 неделе. При этом показатели эстрадиола на 6 и 12 неделях беременности у женщин 2 группы получавших лечение существенно не отличались от результатов 1 группы не получавших лечение. У женщин 3 группы получавшие лечение контрикалом и клексаном, также как у женщин 1 и 2 групп отмечалось значительное и достоверное увеличение эстрадиола на 6 неделе и еще большее, и достоверное повышение его на 12 неделе. Показатели эстрадиола на 6 и 12 неделях беременности у женщин 3 группы получавшие лечение существенно не отличались от результатов 1 и 2 группы. Исследование эстрадиола у женщин 4 группы получавших прегравидарно лечение антибиотиками совместно с контрикалом и клексаном показало более выраженные изменения этого показателя. При этом наблюдалось значительное и достоверное увеличение эстрадиола на 6 неделе беременности и ещё более выраженное и достоверное увеличение его на 12 неделе беременности. В тоже время показатели на 6 и 12 неделях беременности были

достоверно выше результатов 1, 2, и 3 группы (рис. 1).

Таким образом, применение только антибиотиков или только комплекса контрикал и клексан у женщин с невынашиванием беременности до 12 недель, имеющих генитальные инфекции и чрезмерную про воспалительную реакцию иммунитета, не содействует восстановлению дисбаланса половых гормонов, а также не способствует благоприятному течению беременности в ранние сроки. Однако совместное применение антибиотиков с комплексом контрикал и клексан способствует восстановлению дисбаланса половых гормонов, а также способствует благоприятному течению беременности в ранние сроки.

В целом женщины с генитальными инфекциями и чрезмерной про воспалительной иммунной реакцией, подвержены дисбалансу половых гормонов, неадекватному течению беременности и развитию выкидышей на ранних сроках. Применение только антибиотиков или только комплекса контрикал и клексан не способствует снижению чрезмерной про воспалительной иммунной реакции и уменьшению восстановления дисбаланса половых гормонов, а также не содействует адекватному течению беременности в ранние сроки. В тоже время применение комбинации антибиотиков с комплексом контрикал и клексан содействует снижению чрезмерной про воспалительной реакции иммунитета, восстановлению дисбаланса половых гормонов, что вследствие приводит к благоприятному течению беременности на ранних сроках.

Выводы. Женщины на ранних этапах беременности с генитальными инфекциями и чрезмерной про воспалительной реакцией иммунитета, подвержены дисбалансу половых гормонов и неадекватному течению беременности, а также к развитию её невынашивания. Применение только антибиотиков или только комплекса контрикал и клексан не способствует снижению чрезмерной про воспалительной иммунной реакции и уменьшению восстановления дисбаланса половых гормонов, а также не содействует благоприятному протеканию ранних этапов беременности. В тоже время применение комбинации антибиотиков с комплексом контрикал и клексан содействует снижению чрезмерной про воспалительной реакции иммунитета, восстановлению дисбаланса половых гормонов, а также благоприятному протеканию беременности на ранних сроках.

Использованная литература:

1. Asimakopoulos, G., Lidington, E. A., Mason, J., Haskard, D. O., Taylor, K. M., & Landis, R. C. Effect of aprotinin on endothelial cell activation //The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2001. – Т. 122. – №. 1. – С. 123-128.
2. Day, J. R. S., Punjabi, P. P., Randi, A. M., Haskard, D. O., Landis, R. C., & Taylor, K. M. Clinical inhibition of the seven-transmembrane thrombin receptor (PAR1) by intravenous aprotinin during cardiothoracic surgery // Circulation. – 2004. – Т. 110. – №. 17. – С. 2597-2600.
3. Ghezzi, S., Cooper, L., Rubio, A., Pagani, I., Capobianchi, M. R., Ippolito, G., ... & Vicenzi, E. Heparin prevents Zika virus induced-cytopathic effects in human neural progenitor cells //Antiviral research. – 2017. – Т. 140. – С. 13-17.
4. Hills, F. A., Abrahams, V. M., González-Timón, B., Francis, J., Cloke, B., Hinkson, L., & Brosens, J. J. Heparin prevents programmed cell death in human trophoblast //MHR: Basic science of reproductive medicine. – 2006. – Т. 12. – №. 4. – С. 237-243.
5. Khan, T. A., Bianchi, C., Voisine, P., Sandmeyer, J., Feng, J., & Sellke, F. W. Aprotinin inhibits protease-dependent platelet aggregation and thrombosis //The Annals of thoracic surgery. – 2005. – Т. 79. – №. 5. – С. 1545-1550.
6. Kim, S. Y., Zhao, J., Liu, X., Fraser, K., Lin, L., Zhang, X., ... & Linhardt, R. J. Interaction of Zika virus envelope protein with glycosaminoglycans //Biochemistry. – 2017. – Т. 56. – №. 8. – С. 1151-1162.
7. 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. – Т. 22. – №. 19. – С. 10730-10730.
8. McIntire, A. M., Harris, S. A., Whitten, J. A., Fritschle-Hilliard, A. C., Foster, D. R., Sood, R., & Walroth, T. A. Outcomes following the use of nebulized heparin for inhalation injury (HIHI Study) //Journal of burn care & research. – 2017. – Т. 38. – №. 1. – С. 45-52.
9. Pruefer, D., Makowski, J., Dahm, M., Guth, S., Oelert, H., Darius, H., & Buerke, M. Aprotinin inhibits leukocyte-endothelial cell interactions after hemorrhage and reperfusion //The Annals of thoracic surgery. – 2003. – Т. 75. – №. 1. – С. 210-215.
10. Serisier, D. J., Shute, J. K., Hockey, P. M., Higgins, B., Conway, J., & Carroll, M. P. Inhaled heparin in cystic fibrosis //European Respiratory Journal. – 2006. – Т. 27. – №. 2. – С. 354-358.
11. Skidmore, M. A., Kajaste-Rudnitski, A., Wells, N. M., Guimond, S. E., Rudd, T. R., Yates, E. A., & Vicenzi, E. Inhibition of influenza H5N1 invasion by modified heparin derivatives //MedChemComm. – 2015. – Т. 6. – №. 4. – С. 640-646.