



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

5 (79) 2025

Сопредседатели редакционной коллегии:

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЪЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОЕВ
С.А. ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Д.А. ХАСАНОВА
Б.З. ХАМДАМОВ
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
С.Н. ГУСЕЙНОВА (Азербайджан)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ NEW DAY IN MEDICINE

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

5 (79)

2025

май

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com> E:

ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

УДК 618.177-089.888.11]-078.33:616.69-008.8

ВЛИЯНИЕ НЕФРАКЦИОНИРОВАННОГО И НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ГЕПАРИНА НА ИЗМЕНЕНИЕ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК ЛЕЙКОЦИТОВ У ЖЕНЩИН С НЕВЫНАШИВАНИЕМ В РАННИХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ

¹Мухитдинова Камола Ойбековна <https://orcid.org/0000-0003-1322-4292>

²Алейник Владимир Алексеевич <https://orcid.org/007-0741-7804-4687>

¹Бабич Светлана Михайловна <https://orcid.org/0000-0002-9811-9055>

¹Негматшаева Хабиба Набиевна <https://orcid.org/0000-0002-3146-4954>

²Джурев Бобуржон Мукумжон Ўгли <https://orcid.org/0000-0003-3706-2865>

¹Андижанский государственный медицинский институт Узбекистон, Андижон, Ул. Атабеков 1
Тел:(0-374)223-94-60. E-mail: info@adti

²Андижанский филиал Института Иммунологии и Геномики Человека Академии Наук
Республики Узбекистан Адрес: г. Андижан, ул. Чоргузар, 6

✓ Резюме

В работе изучалось влияние нефракционированного и низкомолекулярного гепарина на изменение метилирования ДНК лейкоцитов у женщин с невынашиванием в ранних сроках беременности. Сделано заключение, что НФГ у женщин, имеющих выкидыши без генитальной инфекции эффективнее снижает провоспалительную нагрузку, что важно для предотвращения осложнений, связанных с гипервоспалением. Способствует поддержанию противовоспалительного ответа, что значимо для баланса иммунной системы при гестации. Эффективнее модулирует процессы ремоделирования тканей, снижая риск патологий, связанных с избыточной активностью ММП. Также нормализует эпигенетические нарушения, что может снижать риск долгосрочных осложнений у плода и матери. НМГ демонстрирует частичную противовоспалительную эффективность. Менее эффективен в ремоделировании матрикса, что может быть связано с избирательным действием на отдельные звенья воспаления. Также, оказывает слабое влияние на эпигенетические маркеры, сохраняя риск долгосрочных осложнений. НФГ демонстрирует более выраженный терапевтический потенциал в прегравидарной подготовке женщин высокого риска по сравнению с НМГ. НФГ подходит для краткосрочной терапии с акцентом на эпигенетическую модуляцию. НМГ более безопасен при длительном применении, но его влияние на метилирование ДНК менее выражено.

Ключевые слова: ММП, ДНК, НФГ

FRAKTSIYALANMAGAN VA PAST MOLEKULAR GEPARINNING ERTA HOMILADORLIK DAVRIDA HOMILA TUSHISHLARI MAVJUD AYOLLARDA LEYKOSIT DNK METILIZATSIYASIGA TA'SIRI

¹Muxitdinova K.O., ²Aleynik V.A., ¹Babich S.M., ¹Negmatshaeva H.N., ²Juraev B.M.

¹Andijon davlat tibbiyot instituti O'zbekiston, Andijon, Otabekov 1
Tel: (0-374) 223-94-60. E.mail: info@adti

²O'zbekiston Respublikasi fanlar Akademiyasi Inson Immunologiyasi va Genomikasi Institutining
Andijon filiali. Manzil: Andijon shahri, Chorguzar ko'chasi, 6

✓ Rezyume

Ishda erta homiladorlik davrida homila tushishlari mavjud ayollarda DNK metilizatsiyasining o'zgarishiga fraktsiyalanmagan va past molekulyar geparin ta'siri o'rganildi. FNH (fraktsiyalanmagan geparin) genital infeksiyalari bo'lmagan abort o'tkazgan ayollarda pro-inflamatsion yuklamani samarali ravishda kamaytirishi, bu esa giperyalig'lanish bilan bog'liq asoratlarni oldini olish uchun muhim ekanligini anglatadi. U yallig'lanishga qarshi javobni qo'llab-

quvvatlashda yordam beradi, bu esa gestatsiya davrida immun tizimining muvozanati uchun ahamiyatlidir. FNH to'qimalarning remodelashtirish jarayonlarini samarali tartibga soladi, MMPning ortiqcha faoliyati bilan bog'liq patologiyalar xavfini kamaytiradi. Shuningdek, epigenetik buzilishlarni normallashtiradi, bu esa ona va bolaning uzoq muddatli asoratlar xavfini kamaytirishi mumkin. PMG (past molekulyar giparin) qisman yallig'lanishga qarshi samaradorlikni namoyish etadi. U matritsani remodelashtirish jarayonida samarasi kamroq bo'lib, bu yallig'lanishning ba'zi qismlariga tanlab ta'sir qilish bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Shuningdek, u epigenetik markerlarga zaif ta'sir ko'rsatadi, uzoq muddatli asoratlar xavfini saqlab qoladi. FNH yuqori xavf ostidagi ayollarning pregavida tayyorgarlikda PMGga qaraganda ko'proq ifoda etilgan terapiya potentsialini ko'rsatadi. FNH epigenetik modulyatsiyaga e'tibor qaratgan holda qisqa muddatli terapiya uchun mos keladi. PMG uzoq muddatli foydalanishda xavfsizroq, lekin DNK metilizatsiyasi ta'siri kamroq ifodalangan.

Kalit so'zlar: MMP, DNA, UFH

INFLUENCE OF UNFRACTIONATED AND LOW-MOLECULAR WEIGHT HEPARIN ON CHANGES IN LEUCOCYTE DNA METHYLATION IN WOMEN WITH EARLY PREGNANCY MISCARRIAGE

¹Muxitdinova K.O., ²Aleynik V.A., ¹Babich S.M., ¹Negmatshaeva H.N., ²Juraev B.M.

¹Andijan State Medical Institute, 170100, Uzbekistan, Andijan, Atabekova st.1
Тел:(0-374)223-94-60. E-mail: info@adti

²Andijan Branch of the Institute of Human Immunology and Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan Address: 6 Chorguzar St., Andijan

✓ Resume

The work studied the effect of unfractionated and low-molecular-weight heparin on changes in leukocyte DNA methylation in women with early pregnancy miscarriages. It was concluded that UFH in women with miscarriages without genital infections more effectively reduces the proinflammatory load, which is important for preventing complications associated with hyperinflammation. It helps maintain an anti-inflammatory response, which is important for the balance of the immune system during gestation. It modulates tissue-remodeling processes more effectively, reducing the risk of pathologies associated with excessive MMP activity. It also normalizes epigenetic disorders, which can reduce the risk of long-term complications in the fetus and mother. LMWH demonstrates partial anti-inflammatory efficacy. It is less effective in matrix remodeling, which may be associated with a selective effect on individual links of inflammation. It also has a weak effect on epigenetic markers, maintaining the risk of long-term complications. UFH demonstrates a more pronounced therapeutic potential in pregravid preparation of high-risk women compared to LMWH. UFH is suitable for short-term therapy with an emphasis on epigenetic modulation. LMWH is safer with long-term use, but its effect on DNA methylation is less pronounced.

Keywords: MMP, DNA, UFH

Актуальность

Гепарин, высокосульфатированный гликозаминогликан (ГАГ), продуцируемый тучными клетками млекопитающих, традиционно применяется в клинической практике в качестве антикоагулянта. Однако современные исследования раскрывают его потенциал, как многофункциональной молекулы с выраженными противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами [7,1]. Несмотря на противоречивость экспериментальных данных, гепарин демонстрирует безопасность и эффективность в модуляции воспалительных процессов, включая снижение уровней провоспалительных биомаркеров (например, ИЛ-6, ИЛ-8, тканевого фактора) и улучшение клинических исходов у пациентов [4,3]. Также показано влияние гепарина на изменение выработки матриксных металлопротеиназ (ММП), а также тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМП). Тем не менее, для доказательства его применения в качестве противовоспалительного агента необходимы масштабные рандомизированные исследования с жестким дизайном.

Высокая степень сульфатирования и отрицательный заряд гепарина обуславливают его способность взаимодействовать с широким спектром биологически активных молекул. Это включает коагуляционные и фибринолитические белки, факторы роста, а также компоненты иммунного ответа — цитокины, хемокины и гистоны [6,2]. Коммерческие формы гепарина (нефракционированный и низкомолекулярный гепарин — НФГ и НМГ) применяются для профилактики и лечения тромботических осложнений (тромбоэмболия, острые коронарные синдромы), а также в экстракорпоральных системах [11,12].

Противовоспалительные эффекты гепарина связывают с его способностью нейтрализовать гистоны - ключевые медиаторы цитотоксичности и системного воспаления при сепсисе. Гепариноиды снижают экспрессию провоспалительных маркеров, индуцированных гистонами, таких как ИЛ-6 и СЗа [3]. Кроме того, влияют на эпигенетическую регуляцию. Показано, что гепарин модулирует метилирование гистонов в промоторной области гена МСР-1, обращая вызванные сепсисом изменения в уровнях метилирования [5]. Также может регулировать активность ДНКаз. При сепсисе наблюдается дисбаланс эндогенных ДНКаз, а гепарин потенциально восстанавливает их функцию, ограничивая повреждение тканей свободной внеклеточной ДНК [8].

Хотя доклинические исследования подтверждают многоцелевой потенциал гепарина, его клиническое применение в качестве противовоспалительного агента остается дискуссионным. Недостаточно данных, сравнивающих эффективность и безопасность НФГ и НМГ в контексте иммуномодуляции, что затрудняет выявление структурно-функциональных закономерностей [9]. Таким образом, гепарин представляет собой перспективную молекулу для разработки комбинированных стратегий терапии тромботических и воспалительных состояний. Однако внедрение его противовоспалительных свойств в клинику требует углубленного изучения молекулярных механизмов и проведения строго контролируемых клинических.

Цель исследования: изучить влияние нефракционированного и низкомолекулярного гепарина на изменение метилирования ДНК лейкоцитов у женщин с невынашиванием в ранних сроках беременности.

Материал и метод исследования

В исследование включены 72 женщины репродуктивного возраста, распределённые на 4 группы в соответствии с клинико-анамнестическими критериями. В 1 группу (контрольная) вошли 26 пациенток с физиологически протекавшей беременностью и своевременными родами, без анамнеза генитальных инфекций до зачатия. Во 2 группу вошли 18 женщин с самопроизвольным прерыванием беременности на сроке 12 недель, без инфекционно-воспалительных патологий гениталий в прегравидарном периоде. В 3 группу 15 женщин с аналогичным анамнезом невынашивания до 12 недель без генитальных инфекций, которым в прегравидарном периоде вводили низкомолекулярный гепарин (НМГ, клексан) в дозе 20 мг 1 раз/сутки курсом 15 дней с контролем коагулограммы. В 4 группу 13 пациенток с невынашиванием беременности (12 недель) без генитальных инфекций, получавших прегравидарную терапию нефракционированным гепарином (НФГ) - гепарин натрия в дозе 15 000 МЕ 2 раза/сутки в течение 10 дней под мониторингом протромбинового индекса. В сыворотке крови пациенток, взятой на прегравидарном этапе, а также на 6-й и 12-й неделях гестации, методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли провоспалительные цитокины: интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) и фактор некроза опухолей- α (ФНО- α); противовоспалительный цитокин: интерлейкин-10 (ИЛ-10) - с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Также маркеры протеолиза: матриксную металлопротеиназу-9 (ММП-9) и её ингибитор (ТИМП-1) - анализ проводился с наборами «DRG» (Германия).

Для оценки уровня метилирования ДНК лейкоцитов использовали супернатант гемолизированных клеток, выделенных методом градиентного центрифугирования в среде фиколл-верографин. Количественное определение 5-метил-2'-дезоксцитидина - ключевого маркера метилирования ДНК (позиция С5 дезоксцитидина) - выполнено методом ИФА с коммерческим набором BCM Diagnostics (США). Активность ДНК-метилтрансферазы 1 (DNMT1), катализирующей перенос метильных групп, измеряли в лизатах лимфоцитов с использованием специализированного

набора Human (cytosine-5)-methyltransferase 1 ELISA (Германия).

Статистический анализ данных проводился с использованием методов вариационной статистики. Рассчитывались средние значения и их стандартные ошибки. Для оценки достоверности различий между группами применяли критерий Стьюдента-Фишера (t-критерий). Все расчеты выполнялись с учетом уровня значимости $p < 0,05$.

Результат и обсуждение

Из проведенных исследований динамики уровня ФНО- α у женщин в прегравидарный период и на ранних сроках гестации выявили значимые межгрупповые различия. В контрольной группе (1 группа) уровень ФНО- α до беременности составлял $6,2 \pm 0,81$ пг/мл, с достоверным повышением к 6-й неделе гестации ($9,7 \pm 1,2$ пг/мл, $p < 0,05$) и дальнейшим ростом к 12-й неделе ($11,9 \pm 1,5$ пг/мл), который, однако, не имел статистической значимости относительно 6-й недели ($p > 0,05$), но существенно превышал исходные значения ($p < 0,001$). У пациенток 2 группы показатели ФНО- α до беременности ($14,8 \pm 1,6$ пг/мл) были достоверно выше, чем в 1 группе ($p < 0,001$). К 6-й неделе гестации уровень маркера достигал $25,5 \pm 2,7$ пг/мл, демонстрируя значительный рост как относительно собственного прегравидарного уровня ($p < 0,001$), так и по сравнению с 1 группой ($p < 0,001$). К 12-й неделе концентрация ФНО- α увеличилась до $32,8 \pm 4,1$ пг/мл, сохраняя статистическую значимость различий ($p < 0,001$) результатов женщин 1 группы, а также показателей до беременности. В группе 3, получавшей прегравидарную терапию низкомолекулярным гепарином (НМГ, клексан), уровень ФНО- α до беременности ($10,5 \pm 1,1$ пг/мл) превышал показатели 1 группы ($p < 0,05$), но был ниже, чем во 2 группе ($p < 0,05$). На 6-й неделе гестации установлен рост до $18,1 \pm 1,9$ пг/мл ($p < 0,001$) относительно прегравидарных значений и 1 группы, с последующим увеличением к 12-й неделе до $25,6 \pm 2,6$ пг/мл ($p < 0,001$) результатов 1 группы, а также до беременности этой же группы. У пациенток 4 группы, получавших нефракционированный гепарин (НФГ), исходный уровень ФНО- α до беременности ($8,3 \pm 0,92$ пг/мл) не отличался от 1 группы ($p > 0,05$), но был ниже, чем во 2 группе ($p < 0,001$). К 6-й неделе уровень этого показателя достигал $14,6 \pm 1,5$ пг/мл ($p < 0,001$).

Изменение показателей ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-10, ММП-9, ИММП-1 в крови женщин, а также ДНК метилтрансферазы 1 и показателя 5-метил-2'-дезоксцитидина в лейкоцитах обследованных групп

Исследуемые показатели	Группа	До беременности	6 недель беременности	12 недель беременности
ФНО пг/мл	1	$6,2 \pm 0,81$	$9,7 \pm 1,2^*$	$11,9 \pm 1,5^*$
	2	$14,8 \pm 1,6^o$	$25,5 \pm 2,7^{*o}$	$32,8 \pm 4,1^{*o}$
	3	$10,5 \pm 1,1^{o^{\wedge}}$	$18,1 \pm 1,9^{*o^{\wedge}}$	$25,6 \pm 2,6^{*o}$
	4	$8,3 \pm 0,92^{\wedge}$	$14,6 \pm 1,5^{*o^{\wedge}}$	$19,3 \pm 2,1^{*o^{\wedge}}$
ИЛ-1 β пг/мл	1	$3,7 \pm 0,44$	$7,2 \pm 0,91^*$	$10,1 \pm 1,2^*$
	2	$11,6 \pm 1,5^o$	$19,4 \pm 2,3^{*o}$	$25,9 \pm 3,1^{*o}$
	3	$7,3 \pm 0,81^{o^{\wedge}}$	$14,1 \pm 1,5^{*o}$	$16,4 \pm 1,7^{*o^{\wedge}}$
	4	$5,1 \pm 0,54^{\wedge}$	$11,3 \pm 1,2^{*o^{\wedge}}$	$13,8 \pm 1,4^{*^{\wedge}}$
ИЛ-10 пг/мл	1	$9,3 \pm 1,2$	$7,4 \pm 0,78$	$5,9 \pm 0,69^*$
	2	$6,1 \pm 0,68^o$	$3,5 \pm 0,47^{*o}$	$2,6 \pm 0,36^{*o}$
	3	$7,5 \pm 0,74$	$5,4 \pm 0,56^{*o^{\wedge}}$	$3,9 \pm 0,41^{*o^{\wedge}}$
	4	$8,7 \pm 0,93^{\wedge}$	$6,0 \pm 0,66^{*^{\wedge}}$	$5,2 \pm 0,57^{*^{\wedge}}$
ММП нг/мл	1	$0,66 \pm 0,04$	$0,86 \pm 0,07^*$	$1,17 \pm 0,11^*$
	2	$1,04 \pm 0,08^o$	$1,34 \pm 0,14^o$	$1,64 \pm 0,13^{*o}$
	3	$0,82 \pm 0,07^o$	$1,23 \pm 0,11^{*o}$	$1,42 \pm 0,12^*$
	4	$0,73 \pm 0,06^{\wedge}$	$0,91 \pm 0,08^{\wedge}$	$1,23 \pm 0,11^{*^{\wedge}}$
ТИМП нг/мл	1	$1,12 \pm 0,07$	$0,79 \pm 0,06^*$	$0,64 \pm 0,05^*$
	2	$0,76 \pm 0,06^o$	$0,46 \pm 0,04^{*o}$	$0,27 \pm 0,02^{*o}$

	3	$0,89 \pm 0,07^{\circ}$	$0,64 \pm 0,05^{*o}$	$0,43 \pm 0,03^{*o^{\wedge}}$
	4	$1,05 \pm 0,08^{\wedge}$	$0,73 \pm 0,06^{*^{\wedge}}$	$0,57 \pm 0,04^{*^{\wedge}}$
ДНК-метил- трансфераза нМ/мл	1	$38,6 \pm 3,5$	$27,1 \pm 2,4^{*}$	$21,3 \pm 1,9^{*}$
	2	$52,3 \pm 5,1^{\circ}$	$63,4 \pm 5,8^{\circ}$	$71,6 \pm 6,7^{*o}$
	3	$48,5 \pm 4,3$	$42,6 \pm 3,9^{o^{\wedge}}$	$52,5 \pm 4,9^{o^{\wedge}}$
	4	$44,2 \pm 3,9$	$35,2 \pm 3,1^{\wedge}$	$37,4 \pm 3,8^{o^{\wedge}}$
5-метил-2'-дез- оксицитидина нг/мл	1	$81 \pm 7,7$	$59 \pm 5,4^{*}$	$48 \pm 4,5^{*}$
	2	$112 \pm 9,8^{\circ}$	$136 \pm 12,7^{\circ}$	$151 \pm 13,9^{*o}$
	3	$97 \pm 9,2$	$104 \pm 9,9^{\circ}$	$112 \pm 10,5^{*o^{\wedge}}$
	4	$89 \pm 8,3$	$78 \pm 7,2^{\wedge}$	$75 \pm 6,8^{*o^{\wedge}}$

Примечание: 1- женщины, имеющие полноценную беременность без генитальных инфекций; 2 - женщины имеющие выкидыши без генитальной инфекции. 3- женщины имеющие выкидыши без генитальной инфекции получавшие прегравидарно НМГ – клексан. 4- женщины имеющие выкидыши без генитальной инфекции получавшие прегравидарно НФГ - гепарин натрия.

*- достоверно отличающиеся величины к показателям до беременности.

$^{\circ}$ - достоверно отличающиеся величины к показателям 1 группы.

$^{\wedge}$ - достоверно отличающиеся величины к показателям 2 группы.

относительно исходного и 1 группы; $p < 0,001$ ниже, чем во 2 группе). К 12-й неделе возрастал до $19,3 \pm 2,1$ пг/мл, достоверно больше ($p < 0,001$) результатов до беременности, а также выше 1 группы ($p < 0,05$) и достоверно меньше ($p < 0,05$) результатов 2 группы (Табл.).

По результатам исследования уровня ИЛ-1 β выявили сопоставимую с ФНО- α динамику изменений данного маркера. У пациенток 2-й группы зафиксировано статистически значимое повышение концентрации ИЛ-1 β как в период прегравидации, так и на 6-й и 12-й неделях гестации по сравнению с аналогичными показателями 1 группы, а также выраженное увеличение относительно этих значений до наступления беременности. В 3-й группе женщин, получавших прегравидарную терапию низкомолекулярным гепарином (НМГ, клексан), также наблюдалось достоверное возрастание уровня ИЛ-1 β на всех этапах исследования относительно 1 группы и значений до беременности. При этом показатели в данной группе были значимо ниже, чем во 2-й группе, в прегравидарном периоде и на 12-й неделе гестации, тогда как на 6-й неделе различия не достигли статистической значимости. Пациентки 4-й группы, прошедшие прегравидарную подготовку нефракционированным гепарином (НФГ), продемонстрировали умеренное, статистически незначимое увеличение ИЛ-1 β по сравнению с 1 группой на всех исследуемых временных точках, кроме 6 недели беременности. Однако анализ в этой группе выявил достоверный прирост показателей относительно их исходных значений до беременности. Кроме того, в данной группе зарегистрированы значимо более низкие концентрации ИЛ-1 β в сопоставлении со 2-й группой (Табл.).

В ходе исследования уровня ИЛ-10 у женщин в 1 группе (контрольная) исходный уровень ИЛ-10 до беременности составил $9,3 \pm 1,2$ пг/мл, с тенденцией к снижению к 6-й неделе гестации ($7,4 \pm 0,78$ пг/мл, $p > 0,05$), достигнув статистически значимого уменьшения к 12-й неделе ($5,9 \pm 0,69$ пг/мл $p < 0,05$), относительно исходного уровня. У женщин 2 группы установлены достоверно более низкие значения ИЛ-10 до беременности ($6,1 \pm 0,68$ пг/мл, $p < 0,05$), по отношению к группе 1, с прогрессирующим снижением к 6-й неделе ($3,5 \pm 0,47$ пг/мл, $p < 0,001$) относительно до беременности и группы 1, а также дальнейшим падением к 12-й неделе ($2,6 \pm 0,36$ пг/мл, $p < 0,001$) относительно 1 группы и до беременности. Группа 3, получавшая низкомолекулярный гепарин (НМГ) на прегравидарном этапе, характеризовалась исходным уровнем ИЛ-10 $7,5 \pm 0,77$ пг/мл, незначительно отличающимся от группы 1 ($p > 0,05$), но превышающим группу 2 ($p > 0,05$). К 6-й неделе гестации отмечено значимое снижение показателя ($5,4 \pm 0,59$ пг/мл, $p < 0,05$), относительно до беременности и группы 1, с последующим уменьшением к 12-й неделе ($3,9 \pm 0,41$ пг/мл, $p < 0,05$) относительно группы 1 и $p < 0,001$ против результатов до беременности. В группе 4 (прегравидарная терапия нефракционированным гепарином, НФГ) показатель ИЛ-10 до беременности ($8,7 \pm 0,93$ пг/мл) не имел значимых отличий от группы 1 ($p > 0,05$), но был достоверно выше, чем в группе 2 ($p < 0,05$). К 6-й неделе выявлено снижение до $6,0 \pm 0,66$ пг/мл ($p < 0,05$ против до беременности и группы 1; $p < 0,001$ против группы 2), а к 12-й неделе -

до $5,2 \pm 0,57$ пг/мл, что находилось значимо выше группы 2 ($p < 0,001$), но ниже значений ($p < 0,001$) до беременности (Табл.).

При исследовании изменения результатов ММП у женщин в 1 группе этот показатель до беременности составил $0,66 \pm 0,04$ нг/мл. К 6-й неделе гестации выявлено значимое повышение показателя до $0,86 \pm 0,07$ нг/мл ($p < 0,05$), с прогрессирующим ростом к 12-й неделе ($1,17 \pm 0,11$ нг/мл; $p < 0,001$ относительно исходного уровня). Во 2 группе до беременности уровень ММП ($1,04 \pm 0,08$ нг/мл) значимо превышал значения 1 группы ($p < 0,05$). К 6-й неделе наблюдался рост до $1,34 \pm 0,14$ нг/мл, незначимый относительно прегравидарного периода ($p > 0,05$), но значимый в сравнении с группой 1 ($p < 0,001$). К 12-й неделе показатель достиг $1,64 \pm 0,13$ нг/мл, демонстрировал высокую значимость различий как с данными до беременности ($p < 0,001$), так и с группой 1 ($p < 0,05$). В 3 группе с применением прегравидарно низкомолекулярного гепарина (НМГ, клексан) исходный уровень ММП до беременности ($0,82 \pm 0,07$ нг/мл) не имел значимых отличий с группой 2 ($p > 0,05$), но был выше, чем в группе 1 ($p < 0,05$). На 6-й неделе выявлен резкий рост до $1,23 \pm 0,11$ нг/мл ($p < 0,001$) относительно уровня до беременности, что значимо превышало показатели группы 1, но уступало группе 2. К 12-й неделе уровень ММП достиг $1,42 \pm 0,12$ нг/мл, сохраняя значимость относительно данных до беременности ($p < 0,001$), но без различий с группой 1 ($p > 0,05$). У женщин 4 группы с прегравидарным приемом НФГ – гепарина исходный уровень ММП ($0,73 \pm 0,06$ нг/мл) значимо уступал группе 2 ($p < 0,001$), но не отличался от группы 1 ($p > 0,05$). К 6-й неделе отмечен незначимый рост до $0,91 \pm 0,08$ нг/мл ($p > 0,05$), оставаясь ниже группы 2 ($p < 0,05$). К 12-й неделе показатель увеличился до $1,23 \pm 0,11$ нг/мл, демонстрируя высокую значимость относительно уровня до беременности ($p < 0,001$), но сохраняя различия с группой 2 ($p < 0,05$) (Табл.).

В результате исследования изменения ТИМП у женщин 1 группы исходный уровень данного показателя до беременности составил $1,12 \pm 0,07$ нг/мл. К 6-й неделе гестации установлено снижение ТИМП до $0,79 \pm 0,06$ нг/мл ($p > 0,001$), а к 12-й неделе – значимое уменьшение до $0,64 \pm 0,05$ нг/мл ($p < 0,05$) относительно прегравидарных значений. В группе 2 до беременности показатель был достоверно ниже, чем в группе 1 ($0,76 \pm 0,06$ нг/мл, $p < 0,05$). К 6-й неделе зарегистрировано резкое снижение до $0,46 \pm 0,04$ нг/мл ($p < 0,001$ относительно до беременности и группы 1), а к 12-й неделе – дальнейшее падение до $0,27 \pm 0,02$ нг/мл ($p < 0,001$ относительно 1 группы и до беременности). В группе 3 (терапия прегравидарно НМГ- клексан), исходный уровень ТИМП ($0,89 \pm 0,07$ нг/мл) незначительно отличался от группы 2 ($p > 0,05$), но был существенно ниже группы 1 ($p < 0,05$). К 6-й неделе показатель снижался до $0,64 \pm 0,05$ нг/мл ($p < 0,05$ относительно до беременности и группы 1), а к 12-й неделе – до $0,43 \pm 0,03$ нг/мл ($p < 0,05$ относительно группы 1; $p < 0,001$ относительно группы 2 и до беременности). В группе 4 (терапия прегравидарно НФГ - гепарин), уровень ТИМП до беременности ($1,05 \pm 0,08$ нг/мл) сравнительно с группой 1 ($p > 0,05$), но значимо выше группы 2 ($p < 0,001$). К 6-й неделе наблюдалось снижение до $0,73 \pm 0,06$ нг/мл ($p < 0,001$ относительно до беременности и группы 2), а к 12-й неделе – до $0,43 \pm 0,03$ нг/мл, что ниже значений до беременности ($p < 0,001$), но выше показателей группы 2 ($p < 0,001$) (Табл.).

В ходе исследования активности ДНК-метилтрансферазы 1 (DNMT1) в лизатах лейкоцитов у женщин 1 группы уровень DNMT1 до беременности составлял $38,6 \pm 3,5$ нМ/мл. К 6-й неделе гестации активность фермента достоверно снизилась до $27,1 \pm 2,4$ нМ/мл ($p < 0,05$), а к 12-й неделе продолжила уменьшаться до $21,3 \pm 1,9$ нМ/мл. При этом разница между 6-й и 12-й неделями не достигла статистической значимости ($p > 0,05$), однако оба значения были существенно ниже прегравидарного уровня ($p < 0,001$). У пациенток 2 группы до беременности показатель DNMT1 в этой группе ($52,3 \pm 5,1$ нМ/мл) превышал значения 1-й группы ($p < 0,05$). К 6-й неделе наблюдался рост до $63,4 \pm 5,8$ нМ/мл, который, однако, не был статистически значимым относительно прегравидарного уровня ($p > 0,05$), но существенно отличался от данных 1-й группы ($p < 0,001$). К 12-й неделе активность достигла $71,6 \pm 6,7$ нМ /мл, сохраняя достоверные различия как с 1-й группой, так и с прегравидарными значениями ($p < 0,001$). У женщин в 3 группе с терапией НМГ-клексан, до беременности уровень DNMT1 ($48,5 \pm 4,3$ нМ/мл) был не существенно выше, чем в 1-й группе ($p > 0,05$), но ниже, чем во 2-й ($p > 0,05$). К 6-й неделе гестации показатель снизился до $42,6 \pm 3,9$ нМ/мл ($p < 0,05$) относительно 2 группы и повысился относительно 1 группы ($p < 0,05$). К 12-й неделе увеличился до $34,5 \pm 2,9$ нМ/мл, демонстрируя статистически значимое снижение к показателям до беременности ($p < 0,05$), и повышение к

результатам 1-й группы ($p < 0,001$), а также существенном снижении к показателям 2-й группы ($p < 0,001$). У пациенток 4 группы с терапией НФГ- гепарином, прегравидарный уровень DNMT1 ($44,2 \pm 3,9$ нМ/мл) не отличался от 1-й группы и 2-й ($p > 0,05$). К 6-й неделе активность снижалась до $35,2 \pm 3,1$ пг/мл ($p < 0,001$ относительно уровня и 2-й группы), оставаясь не существенно ниже показателей до беременности ($p > 0,05$), но выше 1 группы ($p > 0,05$). К 12-й неделе значение достигло $27,4 \pm 2,3$ нМ/мл, что значимо снижало данные до беременности ($p < 0,001$), а также существенно превосходило результаты 2-й группы ($p < 0,001$), но не существенно превышало ($p > 0,05$) показатели 1-й группы (Табл.).

При исследовании изменения 5-метил-2'-дезоксцитидина в составе лизатов лейкоцитов у женщин 1-й группы уровень этого показателя снижался с $81 \pm 7,7$ нг/мл до беременности до $59 \pm 5,4$ нг/мл к 6-й неделе ($p < 0,05$) и $48 \pm 4,5$ нг/мл к 12-й неделе ($p < 0,001$ относительно до беременности), без значимой разницы между 6 недель. Во 2-й группе прегравидарный показатель ($112 \pm 9,8$ нг/мл) превышал размер 1 группы ($p < 0,05$), с ростом до $136 \pm 12,7$ нг/мл к 6-й неделе и $151 \pm 13,9$ нг/мл к 12-й недели ($p < 0,001$ относительно 1-я группа). 3-я группа (терапия НМГ) демонстрировала прегравидарный уровень $97 \pm 9,2$ нг/мл (выше 1 группы, $p > 0,05$; ниже 2-й группы, $p > 0,05$), с повышением до $104 \pm 9,9$ нг/мл к 6-й неделе и $112 \pm 10,5$ нг/мл к 12-й ($p < 0,001$ относительно 1 группы). В 4-й группе (НФГ) исходный уровень ($89 \pm 8,3$ нг/мл) не отличался от 1 и 2 группы. К 6 недели величина 5-метил-2'-дезоксцитидина составила $89 \pm 8,3$ нг/мл была не существенно выше 1 группы и ниже до беременности, а также достоверно меньше показателей 2 группы ($p < 0,001$). К 12-й неделе показатель снизился до $65 \pm 6,1$ нг/мл ($p < 0,05$ относительно до беременности), оставаясь выше 1 группы ($p < 0,05$), но ниже 2-й группы ($p < 0,001$) (Табл.).

Проведенное исследование выявило значимые различия в динамике иммунологических, матриксных и эпигенетических маркеров, а также иммунологических, матриксных и эпигенетических маркеров. У женщин, имеющих выкидыши без генитальных инфекции, получавших прегравидарную терапию низкомолекулярным (НМГ, группа 3) и не фракционированным гепарином (НФГ, группа 4), в сравнении с группами высокого риска (группа 2) и контроля (группа 1). Анализ продемонстрировал выраженные преимущества НФГ в модуляции ключевых биологических процессов, критически важных для успешной гестации. К 12-й неделе терапии в группе НФГ зафиксировано значительное снижение уровня про воспалительный цитокин ФНО- α , превышающее показатели группы НМГ и достигающее значений ниже группы высокого риска. При этом уровень ИЛ-1 β в группе НФГ оставался статистически незначимым относительно контроля, в отличие от группы НМГ, где наблюдался выраженный рост. НФГ также продемонстрировал способность поддерживать физиологический уровень противовоспалительного ИЛ-10, приближая его к контрольным значениям, что подчеркивает его роль в сохранении иммунного баланса. Эти данные свидетельствуют: НФГ эффективнее подавляет про воспалительную нагрузку, минимизируя риски гипервоспаления, и стабилизирует противовоспалительный ответ, создавая оптимальные условия для гестации. В контексте регуляции матриксных процессов группа НФГ выделилась выраженным снижением активности металлопротеиназ (ММП) к 12-й неделе, что существенно отличало ее как от группы НМГ, так и от группы высокого риска. Параллельно уровень тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМП) в этой группе сохранялся выше, демонстрируя сбалансированное соотношение ММП/ТИМП. Такая динамика указывает на способность НФГ предотвращать избыточную деградацию тканей, снижая вероятность патологий, ассоциированных с дисрегуляцией внеклеточного матрикса. Изучение эпигенетических маркеров выявило ключевое преимущество НФГ, активность DNMT1 и уровень 5-метил-2'-дезоксцитидина в этой группе к 12-й неделе приближались к физиологическим значениям контрольной группы. В отличие от НМГ, где сохранялась гиперметилирующая активность, НФГ продемонстрировал способность нормализовать эпигенетический профиль, что может снижать риски долгосрочных осложнений как для матери, так и для плода. Прегравидарная терапия НФГ демонстрирует комплексное влияние на ключевые патогенетические звенья: подавление провоспалительных реакций, поддержание иммунного баланса, регуляцию ремоделирования тканей и коррекцию эпигенетических нарушений. Эти эффекты, вероятно, связаны с поливалентным действием НФГ, включающим взаимодействие с широким спектром клеточных рецепторов и плазмменных белков, что усиливает его противовоспалительные и антикоагулянтные свойства. Полученные данные обосновывают выбор НФГ в качестве предпочтительной терапии для женщин с высоким риском

воспалительных и эпигенетических дисфункций на этапе планирования беременности, обеспечивая многокомпонентную защиту от потенциальных осложнений. Подходит для краткосрочной терапии с акцентом на эпигенетическую модуляцию. НМГ оказывает менее выраженное прямое воздействие на DNMT. Проявляет умеренное влияние на глобальное метилирование. Антикоагулянтные свойства преобладают над противовоспалительными. НМГ чаще используется для профилактики тромбозов, но его роль в коррекции эпигенетических нарушений минимальна. Выбор между НФГ и НМГ зависит от клинических целей: если требуется коррекция метилирования ДНК, НФГ более эффективен. Для профилактики тромбозов без существенного влияния на эпигенетику оптимален НМГ.

Заключение

НФГ у женщин, имеющих выкидыши без генитальной инфекции эффективнее снижает провоспалительную нагрузку, что важно для предотвращения осложнений, связанных с гипервоспалением. Способствует поддержанию противовоспалительного ответа, что значимо для баланса иммунной системы при гестации. Эффективнее модулирует процессы ремоделирования тканей, снижая риск патологий, связанных с избыточной активностью ММП. Также нормализует эпигенетические нарушения, что может снижать риск долгосрочных осложнений у плода и матери. НМГ демонстрирует частичную противовоспалительную эффективность. Менее эффективен в ремоделировании матрикса, что может быть связано с избирательным действием на отдельные звенья воспаления. Также оказывает слабое влияние на эпигенетические маркеры, сохраняя риск долгосрочных осложнений. НФГ демонстрирует более выраженный терапевтический потенциал в прегравидарной подготовке женщин высокого риска по сравнению с НМГ. НФГ подходит для краткосрочной терапии с акцентом на эпигенетическую модуляцию. НМГ более безопасен при длительном применении, но его влияние на метилирование ДНК менее выражено.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРА:

1. Sollier C. B., Dillinger J. G., Drouet L. Anticoagulant activity and pleiotropic effects of heparin //JMV-Journal de Médecine Vasculaire. – 2020. – Т. 45. – №. 3. – P. 147-157.
2. Hogwood, J., Mulloy, B., Lever, R., Gray, E., & Page, C. P. Pharmacology of heparin and related drugs: an update //Pharmacological reviews. – 2023. – Т. 75. – №. 2. – P. 328-379.
3. Liao Y. E. Investigation of the Mechanism of Action of Heparan Sulfate to Protect Against Sepsis : дис. – The University of North Carolina at Chapel Hill, 2023. – P. 134.
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. – Т. 22. – №. 19. – P. 10730.
5. Ma J., Bai J. Protective effects of heparin on endothelial cells in sepsis //International Journal of Clinical and Experimental Medicine. – 2015. – Т. 8. – №. 4. – P. 5547.
6. Mousavi S. et al. Anti-inflammatory effects of heparin and its derivatives: a systematic review //Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences. – 2015. – Т. 2015. – №. 1. – P. 507151.
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. – P. 111561.
8. Sohrabipour S. Effects of Glycosaminoglycans on DNase-Mediated Degradation of DNA, DNA-Histone Complexes, and NETs : дис. – 2020. – P. 143.
9. Song, Y., Wu, Y., Ding, F., Li, S., Shen, Y., Yang, B., ... & Yan, Y. The preventive and therapeutic effects of acute and severe inflammatory disorders with heparin and heparinoid //Biomolecules. – 2024. – Т. 14. – №. 9. – P. 1078.
10. Vitiello A., Ferrara F. Low molecular weight heparin, anti-inflammatory/immunoregulatory and antiviral effects, a short update //Cardiovascular Drugs and Therapy. – 2023. – Т. 37. – №. 2. – P. 277-281.

Поступила 20.04.2025