



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

7 (81) 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. ИЛЬЯСОВ
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. РУЗИБОВЕВ
С.А. ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Б.Б. ХАСАНОВ
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 (Ташкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

7 (81)

2025

июль

www.bsmi.uz
https://newdaymedicine.com E:
ndmuz@mail.ru
Тел: +99890 8061882

Received: 20.06.2025, Accepted: 10.07.2025, Published: 15.07.2025

УДК 618.177-089.888.11]-078.33:616.69-008.8

ВЛИЯНИЕ НЕФРАКЦИОНИРОВАННОГО И НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ГЕПАРИНА НА МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК ЛЕЙКОЦИТОВ У ЖЕНЩИН С ГЕНИТАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ И НЕВЫНАШИВАНИЕМ

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

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

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

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

Джураев Бобуржон Мукумжон ўгли <https://orcid.org/0000-0003-3706-2865>

Андижанский филиал института иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, Узбекистан, Андижан, ул. Чоргузар, 6 Тел: +998 979983443
Андижанский государственный медицинский институт Узбекистон, Андижон, ул. Атабеков 1 Тел:(0-374)223-94-60. E-mail: info@adti

✓ Резюме

В работе изучалось влияние нефракционированного и низкомолекулярного гепарина на метилирования ДНК лейкоцитов у женщин с генитальными инфекциями и невынашиванием. Сделано заключение, что у женщин с генитальными инфекциями и ранними выкидышами (группа сравнения) без прегравидарной терапии выявлен выраженный патологический фенотип. Он характеризовался относительно контроля (женщины с инфекциями и полноценной беременностью) гиперактивацией протеолиза проявляющегося достоверным повышением ММП и снижением ИММП, прогрессирующим при беременности, Кроме того, гиперметилирующим эпигенетическим статусом в лейкоцитах, выражающимся в значительном повышении активности DNMT1 и уровня глобального метилирования ДНК (5-метил-2'-дезоксцитидин) относительно контроля, усиливающейся при гестации. Дисбалансом иммунного ответа представленном резким доминированием провоспалительных цитокинов в крови (ФНО- α , ИЛ-1 β) и подавлением противовоспалительного ИЛ-10 относительно контроля на всех сроках. При прегравидарном применении НМГ (клексана), отмечалось в лейкоцитах умеренное численное снижение уровня DNMT1 на 12 неделе относительно группы сравнения без статистической значимости, при несколько низком исходном уровне. Численным снижением уровня 5-метил-2'-дезоксцитидина на 12 неделе. Исходный уровень и прирост при беременности также были численно ниже, чем в группе сравнения. В крови динамика ИЛ-10 стабильнее без значимого падения. Уровень TNF- α был выше, чем в группе с НФГ, но ниже группы сравнения. При прегравидарном применении НФГ в лейкоцитах отмечалось значительное численное снижение уровня DNMT1 на 12 неделе относительно группы сравнения, где статистическая значимость не достигнута, но величина существенна. Исходный уровень был также значительно ниже. Выраженное численное снижение уровня 5-метил-2'-дезоксцитидина на 12 неделе (величина существенна). Исходный уровень был значительно ниже, а прирост при беременности меньше, чем в группе сравнения. В крови ИЛ-10 снижался значимо, уровень TNF- α был ниже группы сравнения и не ниже, чем при НМГ

Ключевые слова: метилирование ДНК лейкоцитов, генитальные инфекции, интерлейкины, ранние сроки беременности, невынашивание беременности, гепарин

FRAKTSIYALANMAGAN VA PAST MOLEKULYAR GEPARINING GENITAL INFEKTSIYALARI VA HOMILA TUSHISHLARI MAVJUD AYOLLARDA LEYKOSITLARNING DNK METILATSIYASIGA BO'LGAN TA'SIRI

Muxitdinova K.O., Aleynik V.A., Babich S.M., Negmatshaeva H.N., Jo'raev B.M.

O'zbekiston Respublikasi fanlar Akademiyasining inson immunologiyasi va genomikasi institutini Andijon filiali, O'zbekiston, Andijon, Chorgo'zar 6 Tel: +998979983443
Andijon davlat tibbiyot instituti O'zbekiston, Andijon, Otabekov 1
Tel: (0-374) 223-94-60. E.mail: info@adti

✓ **Rezyume**

Ushbu ishda genital infeksiyalari va homila tushishlari mavjud bo'lgan ayollarda fraksiyanmagan (FNG) va past molekulyar heparinning (PMG) leykotsitlardagi DNK metillanishiga ta'siri o'rganildi. Tadqiqot natijalariga ko'ra, pregravid davrda terapiya olmagan, genital infeksiyalar va erta homila yo'qotishlari bo'lgan ayollarda (taqqoslash guruhi) patologik fenotip aniqlandi. Bu fenotip quyidagilar bilan tavsiflanadi: nazorat guruhiga (genital infeksiyalari bor, biroq to'liq homiladorlikni boshdan kechirgan ayollar) nisbatan proteolizning giperaktivlashuvi — MMP darajasining ishonchli oshishi va TIMP darajasining pasayishi bilan ifodalangan bo'lib, bu holat homiladorlik davomida kuchayadi; shuningdek, leykotsitlarda epigenetik gipermetillanish holati — DNMT1 faolligi va global DNK metillanishi (5-metil-2'-dezoksitsitidin) darajasining nazorat guruhiga nisbatan sezilarli oshishi bilan ifodalanadi, bu o'zgarishlar ham homiladorlikda chuqurlashadi. Immun javobdagi disbalans qon zardobidagi yallig'lanishga qarshi sitokinlar (IL-10) darajasining pasayishi va yallig'lanishni kuchaytiruvchi sitokinlar (TNF- α , IL-1 β) darajasining ortishi bilan namoyon bo'ladi. Pregravid davrda PMG (kleksan) qo'llanilganda 12-haftada DNMT1 darajasida statistik ahamiyatga ega bo'lmagan, ammo sezilarli miqdoriy pasayish kuzatildi, bu esa boshlang'ich darajaning biroz pastligi bilan birga bo'lgan. Shuningdek, 5-metil-2'-dezoksitsitidin darajasi ham 12-haftada kamaydi. Boshlang'ich daraja va homiladorlik davridagi o'sish ham taqqoslash guruhiga nisbatan pastroq edi. Qonda IL-10 darajasi barqarorroq bo'lib, sezilarli pasayish kuzatilmadi. TNF- α darajasi esa FNG guruhiga nisbatan yuqori, ammo taqqoslash guruhiga nisbatan past edi. Pregravid davrda FNG qo'llanilganda esa 12-haftada DNMT1 darajasida muhim miqdoriy pasayish kuzatildi (statistik ahamiyatga ega bo'lmagan, lekin sezilarli o'zgarish). Boshlang'ich daraja ham sezilarli darajada past bo'lgan. 5-metil-2'-dezoksitsitidin darajasi ham 12-haftada ancha kamaydi. Boshlang'ich daraja ancha past, homiladorlik davridagi o'sish esa taqqoslash guruhiga nisbatan pastroq edi. Qonda IL-10 darajasi ishonchli darajada pasaydi, TNF- α darajasi esa taqqoslash guruhiga nisbatan, shuningdek, PMG qo'llangan guruhga nisbatan ham pastroq edi.

Kalit so'zlar: Leykotsit DNK metillanishi, genital infeksiyalar, interleykinlar, erta homiladorlik davri, homila tushishi, heparin.

INFLUENCE OF UNFRACTIONATED AND LOW-MOLECULAR WEIGHT HEPARIN ON LEUCOCYTE DNA METHYLATION IN WOMEN WITH GENITAL INFECTIONS AND MISCARRIAGE

Mukhitdinova K.O., Aleynik V.A., Babich S.M., Negmatshaeva H.N., Zhuraev B.M.

Andijan branch of the Institute of Human Immunology and Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Uzbekistan, Andijan, Chorguzar 6 Tel: +998 979983443

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

✓ **Resume**

The work studied the effect of unfractionated and low-molecular-weight heparin on leukocyte DNA methylation in women with genital infections and miscarriage. It was concluded that women with genital infections and early miscarriages (comparison group) without pregravid therapy had a pronounced pathological phenotype. It was characterized relative to the control (women with infections and full-term pregnancy) by hyperactivation of proteolysis manifested by a reliable increase in MMP and a decrease in IMMP, progressing during pregnancy, in addition, by the hypermethylating epigenetic status in leukocytes, expressed in a significant increase in DNMT1 activity and the level of global DNA methylation (5-methyl-2'-deoxycytidine) relative to the control, increasing during gestation. Imbalance of the immune response represented by a sharp dominance of proinflammatory cytokines in the blood (TNF- α , IL-1 β) and suppression of anti-inflammatory IL-10 relative to the control at all stages. With pregravid use of LMWH (Clexane), a moderate numerical decrease in the DNMT1 level was noted in leukocytes at week 12 relative to the comparison group without statistical significance, at a slightly low initial level. Numerical decrease in the level of 5-methyl-2'-deoxycytidine at week 12. The initial level and increase during pregnancy were also numerically lower than in the comparison group. In the blood, the dynamics of IL-10 was more stable without a significant decrease. The level of TNF- α was higher than in the group with UFH, but lower than in the comparison group. With pregravid use of UFH, a significant numerical decrease in the level of DNMT1 in leukocytes was noted at week 12 relative to the comparison group, where statistical significance was not achieved, but the value was significant. The initial level was also significantly lower. A pronounced numerical decrease in the level of 5-methyl-2'-deoxycytidine at week 12 (the value is significant). The initial level was significantly lower, and the increase during pregnancy was less than in the comparison group. In the blood, IL-10 decreased significantly, the level of TNF- α was lower than in the comparison group and lower than with LMWH.

Keywords: leukocyte DNA methylation, genital infections, interleukins, early pregnancy, miscarriage, heparin.

Актуальность

Некоторые бактериальные и вирусные инфекции регулярно вызывают эпигенетические изменения в клетках хозяев. Они секретируют масляную кислоту, ингибитор гистондеацетилазы, и могут, таким образом, вызывать повышенное ацетилирование. Выделяемые токсины вызывают дефосфорилирование гистона H3 в промоторах защитных генов, тем самым препятствуя врождённому иммунитету [6]. Эпигенетические факторы, такие как метилирование ДНК, модификации гистонов и некодирующие РНК (нкРНК), играют важную роль во взаимодействии хозяина и патогена. Эти факторы регулируют гены патогена и хозяина, не изменяя их генетические последовательности. Например, вирусы могут модифицировать гистоны хозяина, чтобы сделать геном хозяина более доступным для репликации вируса. Напротив, хозяин может подавлять интегрированный вирусный геном посредством метилирования ДНК, препятствуя репликации вируса [2]. Нефракционированный гепарин обладает множеством фармакологических свойств, помимо антикоагулянтных. Эти противовоспалительные, противомикробные и мукоактивные свойства частично присущи низкомолекулярным производным гепарина. Противовоспалительная активность гепарина включает в себя подавление активности хемокинов и синтеза цитокинов, ингибирующее воздействие на механизмы адгезии и диапедеза. Кроме того, участвует в привлечении нейтрофилов, подавлении активности гепараназы, подавлении протеаз каскадов коагуляции и комплемента. Также в подавлении активности нейтрофильной эластазы, нейтрализации токсичных основных гистонов и подавление активности HMGB1 [5]. Эпигенетические механизмы при беременности — это динамичное явление, которое реагирует как на материнско-плодовые, так и на средовые факторы, которые могут влиять и изменять развитие эмбриона и плода на различных этапах беременности [7]. Эпигенетические механизмы во время беременности играют важную роль на разных стадиях гестации, могут вызывать изменения в гестационной среде и, в конечном итоге, в организме плода [3,4]. Для понимания факторов, вызывающих изменения в эпигенетических регуляторных механизмах во время беременности в условиях инфекции и в нормальных условиях, требуются существенно более глубокие знания [1].

Цель исследования: изучить влияние нефракционированного и низкомолекулярного гепарина на метилирование ДНК лейкоцитов у женщин с генитальными инфекциями и невынашиванием.

Материал и метод исследования

В исследование включены 72 женщины репродуктивного возраста, распределённые на 4 группы в соответствии с клинико-anamnestическими критериями. В 1 группу (контрольная) вошли 21 женщина, имеющие полноценную беременность с генитальными инфекциями. Во 2 группу вошли 19 женщин с генитальными инфекциями имеющие выкидыши на сроке до 12 недель беременности. В 3 группу 16 женщин имеющие выкидыши с генитальными инфекциями, которым в прегравидарном периоде получали низкомолекулярный гепарин (НМГ, клексан) в дозе 20 мг 1 раз/сутки п/кожно курсом 15 дней с контролем коагулограммы. В 4 группу вошли 14 женщин, имевших выкидыши, генитальные инфекции получавшие прегравидарную терапию нефракционированным гепарином (НФГ) - гепарин натрия в дозе 5 000 МЕ 2 раза/сутки в течение 10 дней под мониторингом коагулограммы. 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 опухоли- α (ФНО- α); противовоспалительный цитокин: интерлейкин-10 (ИЛ-10) - с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Также методом ИФА изучали матриксные металлопротеиназы (ММП-9) и ингибиторы протеаз ингибитор матриксных металлопротеиназ (ИММП-1) с использованием тест-систем «DRG» Германия.

Метилирование происходит в позиции C5 молекулы 2'-дезоксцитидина с образованием метилированного основания 5-метил-2'-дезоксцитидина. Поэтому изменения уровня метилирования ДНК могут быть определены количественно по концентрации 5-метил-2'-дезоксцитидина. В связи, с чем изменения уровня метилирования ДНК в супернатанте отмытых гемолизованных лейкоцитов, выделенных в фекол-верографине, определяли по концентрации

5-метил-2'-дезоксцитидина, используя метод ИФА (стандартный набор BCM Diagnostics, США). Активность ДНК-метилтрансферазы 1 определяли также в супернатанте отмытых гемолизованных лимфоцитов, выделенных в фекол-верографине, с использованием ИФА набора для определения (cytosine-5)-methyltransferase 1 (DNMT1) (стандартный набор Human, 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 $p < 0,05$.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование выполнено без целевого финансирования со стороны коммерческих или государственных структур.

Вклад авторов: идея, концепция и дизайн исследования, статистическая

Этическое заявление: исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации.

Информированное согласие: на проведение исследования и разрешение на анонимную публикацию результатов у всех пациентов получено письменное информированное согласие.

Результат и обсуждение

В результате проведенных исследований было установлено, что до наступления беременности в 1-й группе уровень ММП составлял $1,1 \pm 0,09$ нг/мл. На 6-й неделе гестации наблюдалось статистически значимое повышение данного показателя ($p < 0,05$) до $1,5 \pm 0,13$ нг/мл. К 12-й неделе беременности уровень ММП увеличился до $1,8 \pm 0,16$ нг/мл, что достоверно превышало прегравидарные значения ($p < 0,001$). В то же время, разница между показателями на 6-й и 12-й неделях не достигала статистической значимости ($p > 0,05$). Во 2-й группе исходный уровень ММП составлял $1,7 \pm 0,15$ нг/мл и достоверно превосходил значения группы 1 ($p < 0,001$). На 6-й неделе беременности концентрация ММП увеличилась до $3,1 \pm 0,28$ нг/мл, что статистически значимо превышало как прегравидарный уровень в данной группе, так и показатели 1-й группы на этом сроке ($p < 0,001$). К 12-й неделе значение достигло $4,3 \pm 0,39$ нг/мл, что также достоверно превышало как прегравидарный уровень, так и уровень на 6-й неделе ($p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно), а также показатели группы 1. В 3-й группе, где пациентки получали клексан до беременности, исходное значение ММП составило $1,5 \pm 0,13$ нг/мл. Этот уровень был недостоверно ниже, чем в группе 2 ($p > 0,05$), но достоверно превышал показатели 1-й группы ($p < 0,05$). На 6-й неделе беременности уровень ММП составил $2,8 \pm 0,25$ нг/мл, продемонстрировав достоверное увеличение относительно прегравидарного уровня данной группы ($p < 0,001$). При этом значение ММП значительно превосходило уровень 1-й группы ($p < 0,001$), но оставалось статистически недостоверно ниже, чем в группе 2 ($p > 0,05$). К 12-й неделе наблюдалось дальнейшее увеличение концентрации до $3,9 \pm 0,38$ нг/мл, что достоверно превышало как прегравидарный уровень, так и показатели группы 1 ($p < 0,001$), при этом различия с группой 2 оставались статистически незначимыми ($p > 0,05$). В 4-й группе, где использовался нефракционированный гепарин, прегравидарный уровень ММП составлял $1,3 \pm 0,12$ нг/мл, что было недостоверно выше, чем в 1-й группе, и недостоверно ниже, чем в 2-й ($p > 0,05$). К 6-й неделе концентрация ММП возросла до $2,4 \pm 0,23$ нг/мл, что достоверно превышало уровень группы 1 ($p < 0,01$) и прегравидарный уровень самой группы ($p < 0,001$), однако оставалось статистически незначимо ниже значений 2-й группы ($p > 0,05$). К 12-й неделе значение достигло $3,3 \pm 0,34$ нг/мл, достоверно превосходя прегравидарные значения, а также показатели 1-й группы ($p < 0,001$), но статистически значимо не отличаясь от группы 2 ($p > 0,05$) (Табл.).

По данным исследования, в 1-й группе уровень ИММП до беременности составлял $1,3 \pm 0,10$ нг/мл. К 6-й неделе наблюдалось незначительное снижение до $1,1 \pm 0,09$ нг/мл, которое не достигло статистической значимости ($p > 0,05$). К 12-й неделе концентрация продолжила уменьшаться до $0,8 \pm 0,07$ нг/мл, что отражало достоверное снижение по сравнению с исходными значениями ($p < 0,001$). Во 2-й группе уровень ИММП в прегравидарный период составлял $0,9 \pm 0,08$ нг/мл, что достоверно превышало аналогичный показатель 1-й группы ($p < 0,01$). На 6-й неделе произошло уменьшение концентрации до $0,6 \pm 0,04$ нг/мл, что также достоверно

отличалось от значений группы 1. К 12-й неделе уровень ИММП снизился до $0,3 \pm 0,01$ нг/мл, демонстрируя достоверное уменьшение по сравнению как с исходными данными группы, так и с результатами группы 1 ($p < 0,001$).

1 таблица

Изменение исследуемых показателей в крови женщин обследованных групп

Исследуемые показатели	Группа	До беременности	6 недель беременности	12 недель беременности
ММП нг/мл	1	$1,1 \pm 0,09$	$1,5 \pm 0,13^*$	$1,8 \pm 0,16^*$
	2	$1,7 \pm 0,15^{\circ}$	$3,1 \pm 0,28^{*o}$	$4,3 \pm 0,39^{*o+}$
	3	$1,5 \pm 0,13^{\circ}$	$2,8 \pm 0,25^{*o}$	$3,9 \pm 0,38^{*o+}$
	4	$1,3 \pm 0,12^{\circ}$	$2,4 \pm 0,23^{*o}$	$3,3 \pm 0,34^{*o}$
ИММП нг/мл	1	$1,3 \pm 0,10$	$1,1 \pm 0,09$	$0,8 \pm 0,07^{*o}$
	2	$0,9 \pm 0,08^{\circ}$	$0,6 \pm 0,04^{*o}$	$0,3 \pm 0,01^{*o+}$
	3	$1,0 \pm 0,09^{\circ}$	$0,7 \pm 0,06^{*o}$	$0,3 \pm 0,02^{*o+}$
	4	$1,2 \pm 0,13$	$0,8 \pm 0,09^{*o}$	$0,4 \pm 0,03^{*o+}$
ДНК-метил-трансфераза 1 нМ/мл	1	$46,8 \pm 4,3$	$34,2 \pm 3,2^*$	$28,4 \pm 2,5^*$
	2	$61,2 \pm 5,8$	$74,6 \pm 7,1^{\circ}$	$83,5 \pm 7,9^{*o}$
	3	$56,4 \pm 5,7$	$67,5 \pm 6,8^{\circ}$	$75,3 \pm 7,6^{*o}$
	4	$49,3 \pm 4,8$	$58,2 \pm 5,9^{\circ}$	$64,7 \pm 6,5^{\circ}$
5-метил-2'-дез-оксицитидина нг/мл	1	$96 \pm 9,2$	$72 \pm 6,8$	$61 \pm 5,7^*$
	2	$133 \pm 11,7^{\circ}$	$148 \pm 13,5^{\circ}$	$162 \pm 14,9^{\circ}$
	3	$121 \pm 11,9$	$135 \pm 14,2^{\circ}$	$147 \pm 15,4^{\circ}$
	4	$106 \pm 9,8$	$117 \pm 11,3^{\circ}$	$128 \pm 13,6^{\circ}$
ФНО пг/мл	1	$12,7 \pm 1,3$	$17,9 \pm 1,8^*$	$23,7 \pm 2,5^*$
	2	$28,3 \pm 2,9^{\circ}$	$59,2 \pm 6,1^{*o}$	$84,9 \pm 8,6^{*o+}$
	3	$25,8 \pm 2,4^{\circ}$	$54,6 \pm 5,3^{*o}$	$77,5 \pm 7,9^{*o+}$
	4	$21,5 \pm 2,2^{\circ}$	$48,1 \pm 4,7^{*o}$	$65,9 \pm 6,4^{*o+}$
ИЛ-1 β пг/мл	1	$8,9 \pm 0,9$	$14,8 \pm 1,5^*$	$19,7 \pm 2,1^*$
	2	$22,4 \pm 2,3^{\circ}$	$43,7 \pm 4,4^{*o}$	$62,8 \pm 6,4^{*o+}$
	3	$20,6 \pm 1,9^{\circ}$	$39,2 \pm 3,8^{*o}$	$56,6 \pm 5,7^{*o+}$
	4	$16,7 \pm 1,7^{\circ}$	$32,9 \pm 3,3^{*o}$	$48,8 \pm 4,9^{*o+}$
ИЛ-10 пг/мл	1	$11,2 \pm 1,3$	$8,5 \pm 0,7$	$6,4 \pm 0,5^*$
	2	$3,7 \pm 0,42^{\circ}$	$2,1 \pm 0,24^{*o}$	$1,4 \pm 0,17^{*o+}$
	3	$4,2 \pm 0,41^{\circ}$	$2,3 \pm 0,22^{*o}$	$1,5 \pm 0,14^{*o+}$
	4	$4,8 \pm 0,49^{\circ}$	$2,7 \pm 0,28^{*o}$	$1,8 \pm 0,16^{*o+}$

Примечание: 1- женщины с генитальными инфекциями, имеющие полноценную беременность; 2 – женщины с генитальными инфекциями, имеющие выкидыши. 3- женщины с генитальными инфекциями, имевшие выкидыши, получавшие прегравидарно НМГ – клексан. 4- женщины с генитальными инфекциями, имевшие выкидыши, получавшие прегравидарно НФГ - гепарин натрия.

*- достоверно отличающиеся величины к показателям до беременности.

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

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

У женщин 3-й группы, получавших клексан до беременности, исходный уровень ИММП составлял $1,0 \pm 0,09$ нг/мл. Он был недостоверно выше, чем в группе 2 ($p > 0,05$), но достоверно превышал значения 1-й группы ($p < 0,05$). К 6-й неделе показатель снизился до $0,7 \pm 0,06$ нг/мл, при этом разница с группой 2 оставалась статистически незначимой ($p > 0,05$), однако наблюдалось достоверное превышение по сравнению с прегравидарным уровнем ($p < 0,05$) и

группой 1 ($p < 0,001$). К 12-й неделе концентрация снизилась до $0,3 \pm 0,02$ нг/мл, что указывало на достоверное уменьшение по сравнению с добеременным периодом ($p < 0,001$). Различия с группой 2 оставались статистически незначимыми, но по сравнению с группой 1 сохранялось достоверное превышение ($p < 0,001$). В 4-й группе, где применялся нефракционированный гепарин, до беременности уровень ИММП составлял $1,2 \pm 0,13$ нг/мл, что было недостоверно ниже, чем в группах 1 и 2 ($p > 0,05$). На 6-й неделе беременности зафиксировано достоверное увеличение показателя до $0,8 \pm 0,09$ нг/мл по сравнению с прегравидарным уровнем ($p < 0,001$), при этом значения оставались недостоверно ниже, чем в группе 2 ($p > 0,05$), но достоверно превышали уровень группы 1 ($p < 0,05$). К 12-й неделе концентрация снизилась до $0,4 \pm 0,03$ нг/мл, что также являлось достоверным уменьшением относительно исходных данных. Этот показатель оказался статистически незначимо выше, чем в группе 2 ($p > 0,05$), но достоверно превышал значения 1-й группы ($p < 0,001$) (Табл.).

При исследовании содержания ДНК-метилтрансферазы 1 (DNMT1) в лизатах лейкоцитов было установлено, что в 1-й группе до беременности концентрация составляла $46,8 \pm 4,3$ нМ/мл. К 6-й неделе гестации наблюдалось статистически достоверное снижение показателя до $34,2 \pm 3,2$ нМ/мл ($p < 0,05$). На 12-й неделе беременности уровень DNMT1 продолжал снижаться, достигнув значения $28,4 \pm 2,5$ нМ/мл, что достоверно отличалось от прегравидарного уровня ($p < 0,001$). При этом разница между 6-й и 12-й неделями не достигала статистической значимости ($p > 0,05$). Во 2-й группе до наступления беременности концентрация DNMT1 составляла $61,2 \pm 5,8$ нМ/мл и статистически недостоверно превышала значение группы 1 ($p > 0,05$). К 6-й неделе гестации наблюдалось достоверное повышение уровня фермента до $74,6 \pm 7,1$ нМ/мл ($p < 0,001$) как по сравнению с группой 1, так и с собственными исходными показателями ($p > 0,05$). На 12-й неделе беременности DNMT1 возрастал до $83,5 \pm 7,9$ нМ/мл, демонстрируя достоверное увеличение относительно прегравидарного уровня ($p < 0,05$), а также значительное превышение значений группы 1 ($p < 0,001$). В 3-й группе, где пациентки получали низкомолекулярный гепарин (Клексан) до беременности, исходная концентрация DNMT1 составляла $56,4 \pm 5,7$ нМ/мл. Этот показатель был статистически недостоверно выше, чем в группе 1, а также не отличался значимо от данных группы 2 ($p > 0,05$). К 6-й неделе беременности уровень DNMT1 увеличился до $67,5 \pm 6,8$ нМ/мл, однако это увеличение по отношению к исходному значению не достигло статистической значимости ($p > 0,05$). Тем не менее, разница с группой 1 на этом сроке была достоверной ($p < 0,001$). К 12-й неделе уровень DNMT1 составил $75,3 \pm 7,6$ нМ/мл — это увеличение оставалось статистически незначимым по сравнению с прегравидарным периодом ($p > 0,05$), но достоверно превышало показатель 1-й группы ($p < 0,001$) и было недостоверно ниже, чем у женщин 2-й группы ($p > 0,05$). В 4-й группе, где использовался нефракционированный гепарин, прегравидарный уровень DNMT1 составлял $49,3 \pm 4,8$ нМ/мл. Этот уровень статистически не отличался от показателей групп 1 и 2 ($p > 0,05$). На 6-й неделе наблюдалось повышение концентрации до $58,2 \pm 5,9$ нМ/мл, однако изменение относительно исходных данных оставалось статистически незначимым ($p > 0,05$). В то же время, по сравнению с 1-й группой на этом сроке, показатель был достоверно выше ($p < 0,001$), а по сравнению с группой 2 — статистически не отличался ($p > 0,05$). К 12-й неделе уровень DNMT1 достиг $64,7 \pm 6,5$ нМ/мл, демонстрируя достоверное увеличение по сравнению с прегравидарными значениями группы 1 ($p < 0,001$), но оставаясь статистически недостоверно ниже как уровня группы 2, так и собственных показателей до беременности ($p > 0,05$) (Табл.).

Согласно результатам анализа содержания 5-метил-2'-дезоксцитидина в лейкоцитарных лизатах, у женщин 1-й группы прегравидарный уровень составлял $96 \pm 9,2$ нг/мл. На 6-й неделе беременности наблюдалось незначительное снижение концентрации до $72 \pm 6,8$ нг/мл, не достигшее статистической значимости ($p > 0,05$). К 12-й неделе содержание 5-метил-2'-дезоксцитидина снизилось до $61 \pm 5,7$ нг/мл, что было достоверно ниже исходных данных ($p < 0,01$). Однако снижение по сравнению с 6-й неделей оставалось статистически незначимым. У женщин 2-й группы прегравидарный уровень 5-метил-2'-дезоксцитидина составлял $133 \pm 11,7$ нг/мл, достоверно превосходя показатели 1-й группы ($p < 0,05$). На 6-й неделе наблюдалось незначительное увеличение концентрации до $148 \pm 13,5$ нг/мл, которое по отношению к исходным значениям не было статистически значимым ($p > 0,05$), однако по сравнению с группой 1 различие было достоверным ($p < 0,001$). К 12-й неделе концентрация достигла $162 \pm 14,9$ нг/мл, что достоверно превышало уровень группы 1 ($p < 0,001$), но не являлось статистически значимым по отношению к прегравидарному уровню ($p > 0,05$). В 3-й группе, где применялась прегравидарная терапия клексаном, содержание 5-метил-2'-дезоксцитидина до беременности составляло $121 \pm 11,9$ нг/мл. Этот уровень незначительно превышал показатель группы 1 ($p > 0,05$) и был несущественно ниже значений группы 2 ($p > 0,05$). К 6-й неделе наблюдалось увеличение до $135 \pm 14,2$ нг/мл, которое оставалось статистически незначимым по сравнению с

исходными значениями ($p > 0,05$), но было достоверно выше уровня группы 1 ($p < 0,001$), при этом оставаясь незначительно ниже показателей группы 2 ($p > 0,05$). К 12-й неделе концентрация достигла $147 \pm 15,4$ нг/мл, что демонстрировало достоверное превышение над группой 1 ($p < 0,001$), но статистически значимо не отличалось от прегравидарного уровня ($p > 0,05$). У женщин 4-й группы, получавших нефракционированный гепарин до беременности, уровень 5-метил-2'-дезоксцитидина в прегравидарный период составлял $106 \pm 9,8$ нг/мл. Этот показатель был незначительно выше, чем в группе 1, и несколько ниже, чем в группе 2 ($p > 0,05$). На 6-й неделе произошло незначительное повышение до $117 \pm 11,3$ нг/мл, которое не достигло статистической значимости по сравнению с исходными данными и группой 2 ($p > 0,05$), но при этом превышало значения группы 1 ($p < 0,001$). К 12-й неделе концентрация возросла до $128 \pm 13,6$ нг/мл — статистически недостоверное увеличение по сравнению с добеременным уровнем ($p > 0,05$), однако достоверно превышающее значения группы 1 ($p < 0,001$), и статистически не отличающееся от группы 2 ($p > 0,05$) (Табл.).

В ходе анализа динамики провоспалительного цитокина ФНО- α установлено, что у женщин 1-й группы до наступления беременности его концентрация составляла $12,7 \pm 1,3$ пг/мл. На 6-й неделе беременности зафиксировано статистически достоверное увеличение показателя до $17,9 \pm 1,8$ пг/мл ($p < 0,05$). К 12-й неделе уровень ФНО- α продолжал возрастать, достигнув $23,7 \pm 2,5$ пг/мл. Это значительное повышение оказалось достоверным по сравнению с прегравидарным уровнем ($p < 0,001$), тогда как различие между 6-й и 12-й неделями статистической значимости не достигло ($p > 0,05$). Во 2-й группе прегравидарная концентрация ФНО- α составляла $28,3 \pm 2,9$ пг/мл и достоверно превышала аналогичный показатель группы 1 ($p < 0,001$). К 6-й неделе беременности происходило выраженное и достоверное увеличение уровня до $59,2 \pm 6,1$ пг/мл по сравнению с собственным прегравидарным значением и с группой 1 ($p < 0,001$). К 12-й неделе наблюдался дальнейший рост концентрации до $84,9 \pm 8,6$ пг/мл, что представляло собой достоверное повышение как относительно начального уровня ($p < 0,001$), так и по сравнению с показателями группы 1 ($p < 0,001$). У женщин 3-й группы, получавших в прегравидарном периоде терапию низкомолекулярным гепарином (Клексан), до беременности уровень ФНО- α составлял $25,8 \pm 2,4$ пг/мл. Этот показатель достоверно превышал значения группы 1 ($p < 0,001$), но был статистически недостоверно ниже, чем у женщин группы 2 ($p > 0,05$). К 6-й неделе беременности концентрация возросла до $54,6 \pm 5,3$ пг/мл, что представляло собой достоверное повышение относительно исходного уровня ($p < 0,001$), а также по сравнению с группой 1 ($p < 0,001$), при этом уровень оставался незначительно ниже, чем в группе 2 ($p > 0,05$). К 12-й неделе гестации показатель достиг $77,5 \pm 7,9$ пг/мл, что достоверно превышало как прегравидарные значения ($p < 0,001$), так и концентрацию ФНО- α у женщин 1-й группы ($p < 0,001$). В 4-й группе, где применялся нефракционированный гепарин до беременности, уровень ФНО- α составлял $21,5 \pm 2,2$ пг/мл. Этот показатель был достоверно выше по сравнению с группой 1 ($p < 0,01$), но статистически не отличался от значений группы 2 ($p > 0,05$). На 6-й неделе концентрация увеличилась до $48,1 \pm 4,7$ пг/мл, что достоверно превышало значения группы 1 ($p < 0,001$) и несущественно отличалось от показателя группы 2 ($p > 0,05$). К 12-й неделе уровень ФНО- α достиг $65,9 \pm 6,4$ пг/мл, достоверно увеличившись относительно прегравидарного периода ($p < 0,001$), а также по сравнению с группой 1 ($p < 0,001$), оставаясь при этом статистически недостоверно ниже группы 2 ($p > 0,05$) (Табл.).

Изменения уровня ИЛ-1 β во всех группах демонстрировали динамику, схожую с ФНО- α . В 2-й группе отмечалось статистически достоверное повышение содержания ИЛ-1 β как в прегравидарном периоде, так и на 6-й и 12-й неделях беременности по сравнению с соответствующими сроками у женщин 1-й группы. Также наблюдался достоверный рост концентрации ИЛ-1 β в сравнении с собственными прегравидарными значениями ($p < 0,001$). В 3-й группе, где пациентки получали низкомолекулярный гепарин до беременности, уровень ИЛ-1 β также был достоверно выше значений группы 1 на всех сроках наблюдения (до беременности, 6-я и 12-я недели). Внутригрупповая динамика также демонстрировала достоверный рост относительно прегравидарных данных ($p < 0,001$). Однако по сравнению с группой 2 показатели были незначительно ниже как до беременности, так и на 6-й и 12-й неделях, при отсутствии статистической значимости различий ($p > 0,05$). У женщин 4-й группы, получавших нефракционированный гепарин, также наблюдалось достоверное повышение уровня ИЛ-1 β по сравнению с группой 1 на всех сроках наблюдения. Внутригрупповая динамика демонстрировала достоверное увеличение уровня цитокина на 6-й и 12-й неделях относительно прегравидарных значений. При этом концентрация ИЛ-1 β в этой группе была незначительно ниже, чем в группе 2, но различие оставалось статистически недостоверным ($p > 0,05$) (Табл.).

Анализ содержания противовоспалительного интерлейкина ИЛ-10 показал, что у женщин 1-й группы в прегравидарный период его уровень составлял $11,2 \pm 1,3$ пг/мл. На 6-й неделе беременности

наблюдалось незначительное снижение до $8,5 \pm 0,7$ пг/мл ($p > 0,05$). К 12-й неделе произошло дальнейшее достоверное уменьшение концентрации до $6,4 \pm 0,5$ пг/мл, что было статистически значимо по сравнению с прегравидарными данными ($p < 0,01$). Во 2-й группе прегравидарный уровень ИЛ-10 составлял $3,7 \pm 0,42$ пг/мл и достоверно отличался в меньшую сторону от показателя группы 1 ($p < 0,001$). К 6-й неделе беременности уровень снизился до $2,1 \pm 0,24$ пг/мл, что также достоверно отличалось от исходных данных ($p < 0,01$), а также от значений группы 1 ($p < 0,01$). На 12-й неделе уровень ИЛ-10 снизился до $1,4 \pm 0,17$ пг/мл, демонстрируя достоверное снижение как относительно прегравидарного уровня ($p < 0,01$), так и по сравнению с группой 1 ($p < 0,001$). У пациенток 3-й группы, получавших терапию клексаном до беременности, уровень ИЛ-10 в прегравидарный период составлял $4,2 \pm 0,41$ пг/мл. Он был достоверно ниже значений группы 1 ($p < 0,001$) и статистически не отличался от показателя группы 2 ($p > 0,05$). К 6-й неделе концентрация снижалась до $2,3 \pm 0,22$ пг/мл, что достоверно ниже как прегравидарного уровня ($p < 0,01$), так и группы 1 ($p < 0,001$), при этом различия с группой 2 оставались незначительными ($p > 0,05$). К 12-й неделе ИЛ-10 составлял $1,5 \pm 0,14$ пг/мл — достоверно ниже как исходного уровня ($p < 0,001$), так и показателя группы 1 ($p < 0,001$). У женщин 4-й группы, получавших нефракционированный гепарин, прегравидарный уровень ИЛ-10 был равен $4,8 \pm 0,49$ пг/мл. Этот показатель достоверно уступал значению группы 1 ($p < 0,001$), но статистически не отличался от группы 2 ($p > 0,05$). К 6-й неделе беременности концентрация снижалась до $2,7 \pm 0,28$ пг/мл — достоверное снижение по сравнению с прегравидарным уровнем ($p < 0,001$), а также с группой 1 ($p < 0,001$), при этом различия с группой 2 были статистически незначимыми ($p > 0,05$). К 12-й неделе ИЛ-10 снижался до $1,7 \pm 0,16$ пг/мл, продолжая демонстрировать достоверное уменьшение относительно добеременного уровня и группы 1 ($p < 0,001$), оставаясь статистически сопоставимым с показателями группы 2 ($p > 0,05$) (Табл.).

В целом изменения активности DNMT1 и уровня 5-метил-2'-дезоксцитидина (маркера глобального метилирования ДНК) в лейкоцитах напрямую влияют на иммунологический профиль через эпигенетическую регуляцию иммунных генов. Группа 2 при наличии генитальных инфекций, без терапии в прегравидарный период характеризовалась выраженным и достоверным увеличением в составе лизатов лейкоцитов активности ключевого фермента метилирования ДНК (DNMT1), также самым высоким уровнем маркера 5-метил-2'-дезоксцитидин на всех сроках, с тенденцией к росту. Повышенная активность DNMT1 и рост 5-метил-2'-дезоксцитидин в группе 2 приводят к гиперметилированию промоторов генов, ответственных за иммунную толерантность; апоптоз и антиоксидантную защиту; супрессорные функции Т-регуляторных клеток (Treg). В результате приводит к снижению противовоспалительного ответа и нарушению контроля за активацией иммунитета. Активация провоспалительных путей усиливает экспрессию провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β); матриксных металлопротеиназ (ММР) и снижение ингибиторов матриксных металлопротеиназ (ИММП). В группе 3 с генитальными инфекциями, где применялся в прегравидарный период НМГ – Клексан наблюдалось умеренное снижение уровня DNMT1 по сравнению с группой 2 на 12 неделе, но разница не достигала статистической значимости. Исходно в прегравидарный период группа имела несколько более низкий уровень. Также имелось численное снижение уровня маркера 5-метил-2'-дезоксцитидин по сравнению с группой 2 на 12 неделе, исходный уровень и прирост в период беременности также численно ниже, чем в группе 2. Динамика ИЛ-10 была стабильнее без значимого падения, TNF- α выше, чем при НФГ, но ниже группы 2. В группе 4 с генитальными инфекциями, где применялся в прегравидарный период НФГ отмечалось значительное численное снижение уровня DNMT1 по сравнению с группой 2 на 12 неделе. Хотя статистическая значимость не достигнута, величина различия существенна. Исходный уровень был значительно ниже группы 2. Кроме того встречалось выраженное численное снижение уровня маркера 5-метил-2'-дезоксцитидин по сравнению с группой 2 на 12 неделе. Величина различия существенна. Исходный уровень значительно ниже группы 2. Прирост во время беременности меньше, чем в группе 2. ИЛ-10 снижался значимо, TNF- α был ниже, но выше, чем при НМГ. Ни в одном прямом сравнении уровня DNMT1 или 5-метил-2'-дезоксцитидина на 12-й неделе беременности между группами терапии (НМГ или НФГ) и не леченой патологией (группа 2) не достигнута статистическая значимость. Важно отметить, что исходные (прегравидарные) уровни обоих маркеров в группах терапии (особенно в НФГ) были численно ниже, чем в группе 2. Это могло повлиять на динамику и конечные значения. Однако отсутствие статистической значимости делает вывод об отсутствии выраженных эффектов применения как НМГ, так и НФГ. Оба антикоагулянта (НМГ - Клексан, НФГ) демонстрируют тенденцию к подавлению патологического повышения эпигенетических маркеров, характерного для группы 2. Однако эффект НФГ является численно более выраженным по обоим маркерам, хотя ни в одном сравнении не достигнута

статистическая значимость при прямом сопоставлении групп терапии с группой 2 на 12 неделе. Это указывает на важную, но статистически не подтвержденную в данном исследовании тенденцию и об отсутствии выраженных эффектов применения как НМГ, так и НФГ.

Изменения DNMT1 и 5-метил-2'-дезоксцитидина в лейкоцитах являются ключевым эпигенетическим механизмом, объясняющим иммунологические нарушения во 2-й группе: гиперметилирование "блокирует" гены противовоспалительной защиты, одновременно усиливая провоспалительные пути. Антикоагулянты частично корригируют эти нарушения.

Заключение

У женщин с генитальными инфекциями и ранними выкидышами (группа сравнения) без прегравидарной терапии выявлен выраженный патологический фенотип. Он характеризовался относительно контроля (женщины с инфекциями и полноценной беременностью) гиперактивацией протеолиза проявляющегося достоверным повышением ММП и снижением ИММП, прогрессирующим при беременности. Кроме того, гиперметилюющим эпигенетическим статусом в лейкоцитах, выражающимся в значительном повышении активности DNMT1 и уровня глобального метилирования ДНК (5-метил-2'-дезоксцитидин) относительно контроля, усиливающееся при гестации. Дисбалансом иммунного ответа представленном резким доминированием провоспалительных цитокинов в крови (ФНО- α , ИЛ-1 β) и подавлением противовоспалительного ИЛ-10 относительно контроля на всех сроках. При прегравидарном применении НМГ (Клексана), отмечалось в лейкоцитах умеренное численное снижение уровня DNMT1 на 12 неделе относительно группы сравнения без статистической значимости, при несколько низком исходном уровне. Численном снижении уровня 5-метил-2'-дезоксцитидина на 12 неделе. Исходный уровень и прирост при беременности также были численно ниже, чем в группе сравнения. В крови динамика ИЛ-10 стабильнее без значимого падения. Уровень TNF- α был выше, чем в группе с НФГ, но ниже группы сравнения. При прегравидарном применении НФГ в лейкоцитах отмечалось значительное численное снижение уровня DNMT1 на 12 неделе относительно группы сравнения, где статистическая значимость не достигнута, но величина существенна. Исходный уровень был также значительно ниже. Выраженное численное снижение уровня 5-метил-2'-дезоксцитидина на 12 неделе (величина существенна). Отправной уровень был значительно ниже, а прирост при беременности меньше, чем в группе сравнения. В крови ИЛ-10 снижался значимо, уровень TNF- α был ниже группы сравнения и ниже, чем при НМГ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Fischer N. Infection-induced epigenetic changes and their impact on the pathogenesis of diseases // *Seminars in immunopathology*. – Berlin/Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2020. – Т. 42. – №. 2. – С. 127-130.
2. Kulkarni, S., Arumugam, T., Chuturgoon, A., An, P., & Ramsuran, V. Epigenetics of infectious diseases // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – Т. 13. – С. 1054151.
3. Mukhitdinova K.O., Aleinik V.A., Babich S.M., Negmatshayeva H.N., Zhuraev B.M. The role of infectious and sterile inflammatory processes in women with miscarriage in early pregnancy // *Journal of Theoretical and Clinical Medicine*. – 2025. – №. 1. – С. 72 - 77.
4. Pradhan, J., Mallick, S., Mishra, N., Tiwari, A., & Negi, V. D. Pregnancy, infection, and epigenetic regulation: A complex scenario // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. – 2023. – Т. 1869. – №. 7. – С. 166768.
5. Shute J. K. Heparin, low molecular weight heparin, and non-anticoagulant derivatives for the treatment of inflammatory lung disease // *Pharmaceuticals*. – 2023. – Т. 16. – №. 4. – С. 584.
6. Zhang, S. Y., Zhang, L. Y., Wen, R., Yang, N., & Zhang, T. N. Histone deacetylases and their inhibitors in inflammatory diseases // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2024. – Т. 179. – С. 117295.
7. Zuccarello, D., Sorrentino, U., Brasson, V., Marin, L., Piccolo, C., Capalbo, A., ... & Cassina, M. Epigenetics of pregnancy: looking beyond the DNA code // *Journal of assisted reproduction and genetics*. – 2022. – Т. 39. – №. 4. – С. 801-816.

Поступила 20.06.2025