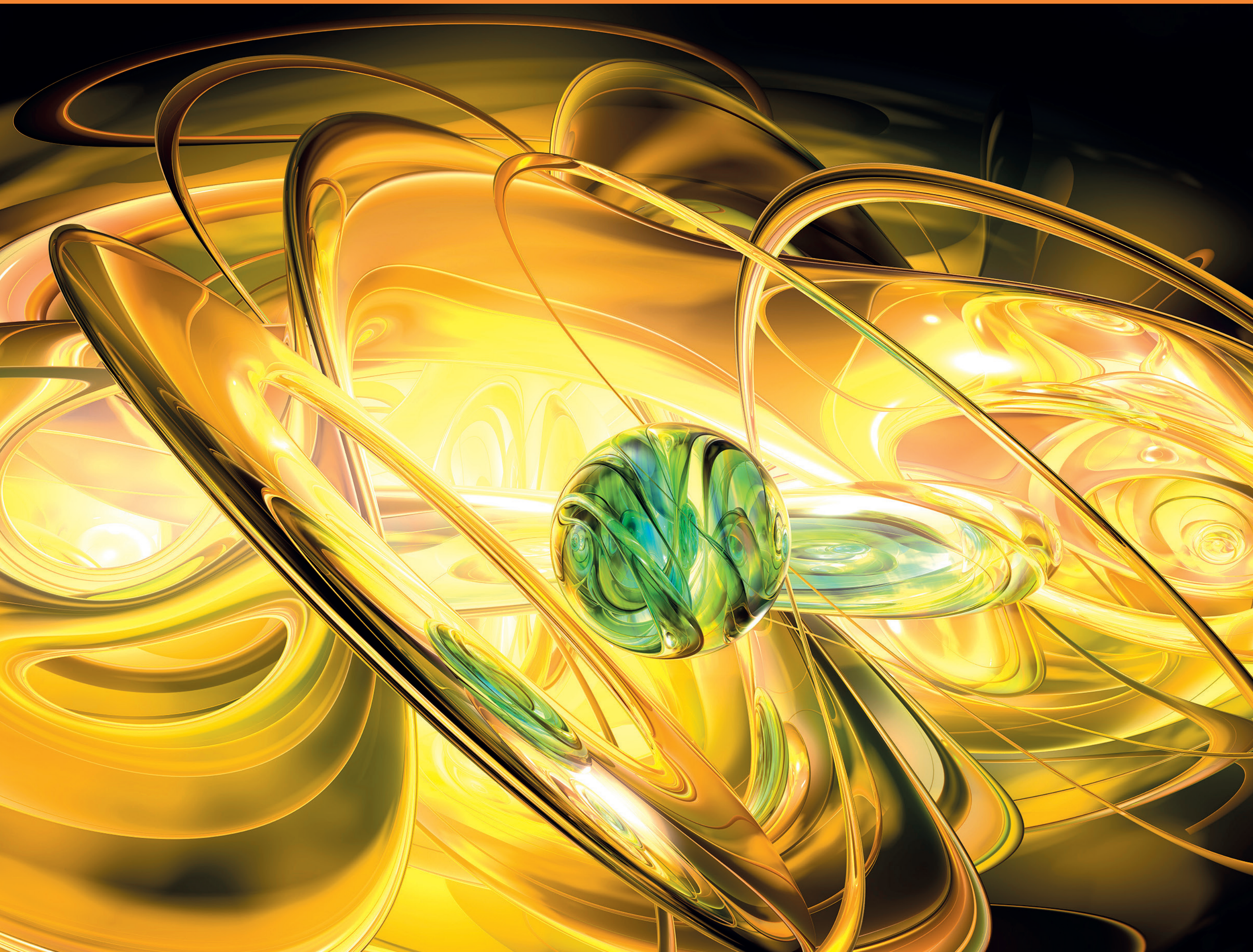
ISSN 2313-7347 (print)
ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК

2021 • том 15 • № 3



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2021 Vol. 15 No 3

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

ISSN 2313-7347 (print)
ISSN 2500-3194 (online)

2021 • Vol. 15 • № 3

Obstetrics, Gynecology and Reproduction

Научный обзор

Review article

(cc) BY-NC-SA

Check for updates

https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.216

Антикоагулянтные, противовоспалительные, противовирусные и противоопухолевые свойства гепаринов

В.О. Бицадзе[1], Е.В. Слуханчук[2], Д.Х. Хизроева[1], М.В. Третьякова[3], Н.В. Пятигорская[1], С.В. Акиньшина[1], Н.А. Макацария[1], К.Э. Гоциридзе[4], Н.Н. Бабаева[5], К.Н. Григорьева[1], А.С. Шкода[6], И. Элалами[1,7,8], Ж.-К. Гри[1,9], С. Шульман[10,11,12]

[1]ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4;

[2]ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»; Россия, 119991 Москва, Абрикосовский пер., д. 2;

[3]ООО «Лечебный Центр», Россия, 119021 Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 15/1;

[4]Клиника Чачава; Грузия, Тбилиси 0179, ул. Мераба Костава, д. 38;

[5]ООО «Альтамед+»; Россия, 143006, Московская область, Одинцово, Союзная ул. 32Б;

[6]ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 123423 Москва, ул. Саляма Адиля, д.2/44;

[7]Медицинский Университет Сорбонны; Франция, 75006 Париж, Улица медицинского факультета, д. 12;

[8]Госпиталь Тенон; Франция, 75020 Париж, Китайская улица, д. 4;

[9]Университет Монпелье; 163 Rue Auguste Broussonnet, Монпелье, Париж 34090, Франция;

[10]Университет Макмастера; 1280 Main Street West, Гамильтон, Онтарио L8S 4K1, Канада;

[11]Многопрофильный Госпиталь Гамильтона; 40 Wellington Street North, Гамильтон, Онтарио L8R 1M8, Канада;

[12]Каролинский институт; 1 Solnavägen, Стокгольм 17177, Швеция

***Для контактов:** Екатерина Викторовна Слуханчук, e-mail: beloborodova@rambler.ru*

Резюме

Наши знания относительно химической структуры гепарина и его производных, а также всей палитры их свойств, включая биологические свойства в плазме крови, на клеточной поверхности и во взаимодействии с рецепторами, прогрессивно растут. За новыми знаниями следует расширение терапевтических возможностей и показаний к использованию гепаринов. Возникают предпосылки к созданию препаратов нового поколения с модифицированными свойствами, снижающими риск развития кровотечений при использовании с неантикоагулянтной целью. Неантикоагулянтные свойства гепаринов делают их кандидатами для патогенетического лечения пациентов с COVID-19. Данный обзор посвящен антикоагулянтным и неантикоагулянтным свойствам гепаринов, а также лежащим в их основе молекулярным механизмам.

Ключевые слова: гепарин, антикоагулянты, метастазы, воспаление, COVID-19

Для цитирования: Бицадзе В.О., Слуханчук Е.В., Хизроева Д.Х., Третьякова М.В., Пятигорская Н.В., Акиньшина С.В., Макацария Н.А., Гоциридзе К.Э., Бабаева Н.Н., Григорьева К.Н., Шкода А.С., Элалами И., Гри Ж.-К., Шульман С. Антикоагулянтные, противовоспалительные, противовирусные и противоопухолевые свойства гепаринов. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2021;15(3):295–312. https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.216.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

2021 • Том 15 • № 3
Акушерство, Гинекология и Репродукция

Anticoagulant, anti-inflammatory, antiviral and antitumor properties of heparins

Victoria O. Bitsadze[1], Ekaterina V. Slukhanchuk[2], Jamilya Kh. Khizroeva[1], Maria V. Tretyakova[3], Natalia V. Pyatigorskaya[1], Svetlana V. Akinshina[1], Nataliya A. Makatsariya[1], Ketevan E. Gotsiridze[4], Nigar N. Babaeva[5], Kristina N. Grigorieva[1], Andrey S. Shkoda[6], Ismail Elalamy[1,7,8], Jean-Christophe Gris[1,9], Sam Shulman[10,11,12]

[1]Sechenov University; 2 bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow 119991, Russia;

[2]Petrovsky National Research Centre of Surgery; 2 Abrikosovskiy Lane, Moscow 119991, Russia;

[3]«Medical Center» LLC; 15/1 Timura Frunze Str., Moscow 119021, Russia;

[4]Chachava Clinic; 38 Merab Kostava Str., Tbilisi 0179, Georgia;

[5]«Altamed+» LLC; 32B Soyuznaya Str., Odintsovo, Moscow Region 143006, Russia;

[6]Vorokhobov City Clinical Hospital № 67, Moscow Healthcare Department; 2/44 Salyama Adilya Str., Moscow 123423, Russia;

[7]Medicine Sorbonne University; 12 Rue de l'École de Médecine, 75006 Paris, France;

[8]Hospital Tenon; 4 Rue de la Chine, 75020 Paris, France;

[9]University of Montpellier; 163 Rue Auguste Broussonnet, Montpellier, Paris 34090, France;

[10]McMaster University; 1280 Main Street West, Hamilton, Ontario L8S 4K1, Canada;

[11]Hamilton General Hospital; 40 Wellington Street North, Hamilton, Ontario L8R 1M8, Canada;

[12]Karolinska Institute; 1 Solnavägen, Stockholm, 17177, Sweden

***Corresponding author:** Ekaterina V. Slukhanchuk, e-mail: beloborodova@rambler.ru*

Abstract

Our knowledge regarding chemical structure and properties of heparin and its derivatives, including biological properties in blood plasma, on the cell surface and while interacting with receptors, has been progressively growing. New insights are followed by the expansion of therapeutic opportunities and indications for the use of heparins. There are prerequisites for the creation of new generation drugs with modified properties that reduce a bleeding risk while applied for a non-anticoagulant goal. The non-anticoagulant heparin properties allow to consider it as a candidate for pathogenetic treatment of patients with COVID-19. This review focuses on the anticoagulant and non-anticoagulant heparin properties as well as the underlying molecular mechanisms.

Keywords: heparin, anticoagulants, metastases, inflammation, COVID-19

For citation: Bitsadze V.O., Slukhanchuk E.V., Khizroeva J.Kh., Tretyakova M.V., Pyatigorskaya N.V., Akinshina S.V., Makatsariya N.A., Gotsiridze K.E., Babaeva N.N., Grigorieva K.N., Shkoda A.S., Elalamy I., Gris J.-C., Shulman S. Anticoagulant, anti-inflammatory, antiviral and antitumor properties of heparins. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(3):295–312. (In Russ.). https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.216.

Введение

Впервые о мультифункциональности гепаринов заговорил еще Doyon в 1912 г., изучая неантикоагулянтное действие пептона на свертываемость крови в печени собак. McLean и его наставник Howel открыли антикогулянтный эффект экстракта печени при изучении тромбопластических компонентов различных органов и тканей. В опытах на животных моделях студент выявил новое вещество с антикоагулянтными свойствами. Выделенному веществу дали соответствующее название – гепарин.

Masson в 1924 г. подтвердил антикоагулянтные свойства гепарина. В эксперименте на фоне введения экстракта печени в дозе 5 Ед/мл у пациента время свертывания удлинилось до 30 мин, а позднее укоротилось до 20 мин.

В период 1939–1941 гг. два исследователя – Gordon Myrray (Канада) и Clarence Clafoord (Швеция) независимо друг от друга провели клинические испытания гепарина в качестве профилактики тромбозов в послеоперационном периоде.

Химическую структуру гепарина описали Chargaff и Olson в 1937 г. Они продемонстрировали, что отрицательно заряженные звенья гепарина связываются с положительно заряженными фрагментами протамина сульфата, тем самым обеспечивается антикоагулятный эффект. Jopes и Bergström выделили внутри гепарин-полисахарида полисульфатированный гликозамин/гликопираноз и мочевую кислоту.

Гепарины стали активно использоваться в медицине в качестве антикоагулянтов после публикаций Kakkar с соавт. в 1970 г. Ученые доказали, что гепарин предотвращает венозный тромбоз и летальность от тромбоэмболии легочной артерии у хирургических больных

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

2021 • Vol. 15 • № 3
Obstetrics, Gynecology and Reproduction

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- Гепарины представляют собой препараты, широко распространенные в клинической практике, однако они до сих пор не до конца изучены.
- Известны антикоагулянтные свойства гепаринов, описаны основные отличия нефракционированного гепарина от низкомолекулярных гепаринов, показания к назначению и режим дозирования.

Что нового дает статья?

- Подробно описаны многочисленные вновь выявленные эффекты гепаринов на систему гемостаза.
- Помимо антикоагулянтного, приведены и другие эффекты, которыми, как оказалось, обладают гепарины.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- Есть основания полагать, что гепарины в ближайшем будущем возможно будет использовать не только как препараты с антикоагулянтным действием.
- Открываются перспективы синтеза гепаринов нового поколения без антикоагулянтных свойств, однако обладающих другими возможностями. Таким образом, есть возможность избежать геморрагических осложнений гепаринов при их назначении с неантикоагулянтной целью.

Highlights

What is already known about this subject?

- Heparins are the preparations widespread in clinical practice, which, however, have not yet been fully investigated.
- Heparin anticoagulant properties, the main differences between unfractionated and low molecular weight heparins, indications for prescription and dosage regimen have been described.

What are the new findings?

- The article provides detailed multiple newly identified effects of heparins on the hemostasis.
- In addition to the anticoagulant effects, heparins exert other activities.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- It is reasonable to believe that heparins may be used in the near future not only as drugs with an anticoagulant effect.
- The prospects for generation of new generation heparins are opened up, which lack anticoagulant properties, but possess diverse capabilities. Thus, it is possible to avoid hemorrhagic complications coupled to heparins upon their prescription for a non-anticoagulant purpose.

в послеоперационном периоде. Choay с соавт. в 1970-е годы синтезировали кальципарин – кальциевую соль гепарина для подкожного введения, который позже показал высокую эффективность в профилактике тромботических осложнений. С того времени во всем мире подкожное введение низких доз гепарина является «золотым стандартом» в профилактике тромбозов. Дальнейшие исследования в этом направлении привели к созданию низкомолекулярных гепаринов (НМГ).

В 1976 г. Anderson и в 1979 г. Thruonberg определили молекулярные последовательности гепарина с высоким и низким сродством к антитромбину III (AT-III). В 1990-х годах в институте Choay был синтезирован пентасахаридный фрагмент, ответственный за антикоагулянтный эффект при связывании с AT-III.

Первым низкомолекулярным гепарином, с успехом использованным в клинической практике с целью профилактики тромбозов, стал фраксипарин (Sanofi, France).

Изучение этих препаратов продолжается и в настоящее время. Так, крупные фундаментальные исследования продемонстрировали ряд фармакодинамических особенностей гепаринов, которые выводят их за грань антикоагулянтов. Именно эти свойства гепаринов во многом объясняют их клиническую эффективность при ряде заболеваний (**табл. 1**).

Гепарин. Структура и синтез / Heparin. Structure and synthesis

Гепарин относится к классу гликозаминогликанов – большой группе полисахаридов, состоящих из повторяющихся различных дисахаридных последовательностей. К этой же группе относятся такие вещества, как гепарансульфат, хондроитин сульфат и др. Сульфатированные участки формируют функционально активные отрицательно заряженные группы в составе гликозаминогликанов [2].

Синтез гепарина в клетках млекопитающих осуществляется через комплекс ферментативных реакций. Он начинается после последовательного переноса моносахаридов на серглицин протеогликан (клеточно-специфичный ядерный протеин) с формированием ядерного тетрасахарида. Тетрасахарид в свою очередь связывается с атомом кислорода боковой цепи серина и формирует О-связанный гликан. В дальнейшем тетрасахарид является основой для синтеза гепаросана, предшественника гепарина (и гепарансульфата), синтез которого осуществляется посредством последовательного ферментативного переноса определенных дисахаридных звеньев. Далее следует посттрансляционный процессинг, включая сульфатирование, что в результате приводит к синтезу зрелой молекулы полианионного протеогликана гепарина, который в таком виде выявлен только в гранулах тучных клеток. В них протеогликаны гепарина служат связующим агентом для различных положительно заряженных цитокинов, факторов роста и протеаз, которые тучные клетки секретируют в процессе клеточной стимуляции и дегрануляции. Напротив, протеогликаны гепарансульфата экспрессируются повсеместно и входят в состав внеклеточного матрикса. Неоднородную смесь моле-

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Таблица 1. Мишени гепарина и его производных [1].

Table 1. Targets of heparin and its derivatives [1].

Серпины Serpins	AT-III, комплекс AT/фактор Xa, комплекс AT/фактор IIa, фактор IXa AT-III, AT/factor Xa complex, AT/factor IIa complex, factor IXa
Факторы роста Growth factors	FGF-1, FGF-2, FGF-4, FGF-7, FGF-8b, FGFR, VEGF, PDGF-AA
Сериновые протеазы Serine proteases	Тромбин Thrombin
Хемокины Chemokines	Gro-a (CXCL1), RANTES (CCL), IL-8 (CXCL8), MIP-1α (CCL3), MIP-1β (CCL4), CCR2 ligands: MCP-1 (CCL2), MCP-2 (CCL8), MCP-3 (CCL7), MCP-4 (CCL13), Eotaxin-1 (CCL-11)
Цитокины Cytokines	IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, IL-12, IFNγ
Молекулы адгезии Adhesion molecules	Интегрины, P-селектины, L-селектины Integrins, P-selectins, L-selectins
Белки эндотелия Endothelial proteins	Фибронектин, тромбоспондин Fibronectin, thrombospondin
Система комплемента Complement system	Фактор H Factor H
Цитотоксические медиаторы Cytotoxic mediators	ECP, EMBP
Ферменты Enzymes	Эластаза нейтрофилов, триптаза, бактериальная гепариназа 1 Neutrophil elastase, tryptase, bacterial heparinase 1
Вирусные белки Viral proteins	HIV-1 gp120, HPV18 capsid, FMDV capsid, gD glycoprotein of HSV, vMIP-II

кул гепарина от 5 до 25 кДа можно получить путем гидролиза либо воздействия глюкуронидазы. Лишь одна из трех выделенных таким образом молекул гепарина способна связаться с AT-III [3]. Гепарин, получаемый на фармакологических производствах преимущественно путем экстракции из животных тканей (слизистой свиньи), содержит смесь молекул гепарина с различным молекулярным весом и носит название нефракционированный гепарин (НФГ).

Протеогликаны гепарансульфата также гетерогенны, и менее 5 % протеогликанов эндотелия способны связываться с AT-III [3]. Несмотря на такой низкий процент, вклад протеогликанов гепарансульфата в поддержание антикоагуляционных свойств сосудистого русла является весомым и оправдывает их присутствие в гликокаликсе.

Большинство используемых в настоящее время гепаринов имеют животное происхождение и выделяются при производстве из слизистой кишки или легких животных. Эти ткани богаты тучными клетками, так как стоят на переднем плане у входных ворот инфекции в организме. Высокий спрос, а также низкая степень очистки биологического гепарина дала толчок для разработки других его источников, включая биоинженерный гепарин. Ни одна из альтернатив пока не привела к крупномасштабному производству гепарина [4].

Гепарин и его производные / Heparin and its derivatives

Дальнейшие исследования гепаринов были направлены на снижение риска кровотечения при его применении. С этой целью путем фрагментации НФГ химическим и ферментативным путями были созданы новые гепарины под названием низкомолекулярные гепарины. В то время как молекулы НФГ составляют от 6 до 60 кДа, молекулы НМГ – от 1 до 10 кДа [5].

НМГ синтезируют при деполимеризации НФГ химическим, ферментативным или физическим путем. На рынке присутствуют многочисленные НМГ разных производителей, полученные различными путями, с отличиями в биологической активности (**табл. 2**).

В настоящее время на фармакологическом рынке присутствуют различные виды НМГ, также доступно второе поколение НМГ и ультранизкомолекулярные гепарины, такие как бемипарин и семилорапин [6]. Производные гепарина отличаются своей активностью в отношении фактора Xa (FXa), фармакокинетическими свойствами, в зависимости от чего находят применение на практике.

Структурные изменения гепарина с трехкратным уменьшением его молекулярной массы привели к изменениям в фармакокинетике и фармакодинамике. НМГ обладают преимуществами перед НФГ в связи с их большей биодоступностью, упрощенным дозированием и меньшим количеством побочных реакций. У НМГ более длительный период полувыведения, не такое высокое сродство к фактору фон Виллебранда, они в меньшей степени связываются с белками. НМГ выводятся преимущественно почками, менее продолжительно связаны с клетками эндотелия, в связи с чем они в 2–4 раза длительнее циркулируют в крови.

Максимальный уровень анти-Xa активности при использовании НМГ развивается через 3–4 ч и длится 12 и более часов. Таким образом, антикоагулянтный

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

2021 • Vol. 15 • № 3
Obstetrics, Gynecology and Reproduction

Таблица 2. Сравнительная характеристика препаратов низкомолекулярных гепаринов.

Table 2. Comparative characteristics of low molecular weight heparin preparations.

Препарат Preparation	**Средняя молекулярная масса, Да** Average molecular weight, Da	**Отношение анти-Xa активность/ антитромбиновая активность** Anti-Xa activity/ antithrombin activity ratio	**Метод получения** Method of manufacture
Надропарин кальция Nadroparin calcium	4300	3,6	Дезаминирование азотной кислотой Deamination with nitric acid
Эноксапарин натрия Enoxaparin sodium	4500	3,8	Расщепление с β-элиминированием щелочью Cleavage with β-elimination under alkaline conditions
Дальтепарин натрия Dalteparin sodium	6000	2,7	Дезаминирование азотной кислотой Deamination with nitric acid
Ревипарин натрия Reviparin sodium	3900	3,5	Дезаминирование азотной кислотой Deamination with nitric acid
Тинзапарин натрия Tinzaparin sodium	4500	1,9	Расщепление с β-элиминированием гепариназой Cleavage with heparinase β-elimination

эффект НМГ проще контролировать, чем при использовании НФГ. Для достижения требуемого эффекта антикоагуляции достаточно однократного или двукратного введения НМГ в сутки (**табл. 3**).

В результате НМГ являются гепаринами выбора в большинстве клинических ситуаций, таких как венозный тромбоэмболизм, обширные оперативные вмешательства, острый коронарный синдром [7]. Преимущества НФГ неоспоримы при использовании в устройствах экстракорпорального кровообращения и у пациентов с почечной недостаточностью, так как препарат менее зависим от выведения почками, и его действие обратимо путем введения протамина сульфата [8].

Попыткой избавиться от побочных эффектов гепарина животного происхождения был синтез антикоагулянта с высоким аффинитетом к антитромбину (АТ). Фондапаринукс используют для профилактики и лечения венозного тромбоза при оперативных вмешательствах, у пациентов с инфарктом миокарда и т. д. [9]. Определенным образом модифицированные гепарины, десульфатированные, деацетилированные и другие синтезированы как альтернативные неантикоагулянтные препараты. В настоящее время данные препараты проходят клинические испытания [10].

Антикоагулянтные свойства гепаринов / Heparin anticoagulant properties

Среди всех свойств антикоагулянтные свойства гепаринов освещены лучше всего. Антикоагулянтный эффект основан на взаимодействии между плазменным ингибитором сериновых протеиназ антитромбином и тромбином или фактором Xa. Взаимодействуя с АТ, гепарин также способен подавлять факторы VIIa, IXa, XIa и каликреин. Связываясь в определенном участке

Таблица 3. Результат уменьшения длительности связывания низкомолекулярных гепаринов с клетками и белками.

Table 3. Reduced duration of binding between low molecular weight heparins and cells and proteins.

Мишень для взаимодействия Target for interaction	**Биологический эффект** Biological effect	**Клинический эффект** Clinical effect
Белки Proteins	Предсказуемость антикоагуляции Anticoagulation predictability	Отсутствие необходимости в мониторинге антикоагулянтного эффекта No need to monitor anticoagulant effect
Тромбин Thrombin	Снижение соотношения анти-IIa/анти-X Decreased anti-IIa/anti-X ratio	Не идентифицированы Not identified
Тромбоциты Platelets	Меньшая частота формирования гепарин-индуцированных антител Lowered rate of heparin-induced antibody production	Меньше частота развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении Lowered rate of heparin-induced thrombocytopenia
Остеобласты Osteoblasts	Меньшая частота активации остеокластов Lowered rate of osteoclast activation	Меньше частота развития остеопороза Lowered rate of osteoporosis
Макрофаги Macrophages	Почечный клиренс Renal clearance	Удлинение времени полужизни, возможность введения 1 раз в сутки Prolonged half-life, a potential to administer once a day

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

с АТ, гепарин облегчает взаимодействие его с тромбином или FXa. Этот участок носит название «пентасахаридная последовательность». Кроме этого, АТ сам претерпевает конформационные изменения после связывания с гепарином. Эти изменения в 2 раза повышают его сродство к тромбину и в 100 раз к FXa [11].

Ингибитор протеина С (англ. protein C inhibitor, PCI) регулирует активность активированного протеина С (англ. activated protein C, APC). Протеин С превращается в свою активированную форму под действием тромбина, его активная форма выступает в роли антикоагулянта, инактивируя факторы Va и VIIIa в присутствии кофактора – протеина S. Связываясь с гепарином, PCI усиливает свое влияние на APC и FXa в присутствии кальция.

Противотромботический эффект гепарина также обусловлен неантикоагулянтными свойствами:

– усилением выделения ингибитора пути тканевого фактора (англ. tissue factor pathway inhibitor, TFPI);
– влиянием на фибринолитическую активность;
– связыванием с хемокинамии и цитокинами;
– активацией факторов роста.

TFPI является мощным естественным ингибитором внешнего пути свертывания. НМГ значительно повышают его концентрацию в плазме крови. Для TFPI характерны и другие потенциально антитромботические свойства:

– подавление формирования протеаз;
– прямое подавление FXa и эластазы;
– подавление обусловленной тканевым фактором активации тромбоцитов и макрофагов;
– влияние на липопротеины низкой плотности;
– влияние на эндотелий сосудов;
– модуляция эндогенных гликозаминогликанов;
– нейтрализация эндогенного тканевого фактора.

Противотромботическое действие гепарина связано и с рядом других процессов, в котором он участвует, в частности:

– гепарин и другие полианионы, такие как дерматан сульфат (расположенный на стенке сосудов) потенцируют противотромботическую активность кофактора гепарина II;
– гепарин подавляет протеин Z (PZ), активируя PZ ингибитор и таким образом подавляя коагуляцию;
– гепарин потенцирует действие С1-эстеразного ингибитора, подавляя калликреин и FXIIa [1];
– гепарин подавляет ингибитор гепараназы, концентрация которой повышена при онкологических заболеваниях, хроническом воспалении, атеросклерозе, болезни Альцгеймера и т. д. [12].

Неантикоагулянтные свойства гепарина / Heparin non-anticoagulant properties

В процессе изучения гепарина было выявлено, что он обладает не только антикоагулянтными свойствами.

К неантикоагулянтным свойствам гепарина относятся такие, как влияние на адгезию молекул, гепарин-индуцированный выброс связанного с эндотелием TFPI [13, 14], влияние на активаторы фибриногена, такие как тканевой активатор плазминогена [15], связывание с хемокинами и цитокинами [16], а также нейтрализация DAMPS (англ. damage-associated molecular patterns – связанные с повреждением молекулярные частицы) [17].

Не следует забывать, что гепарин обладает прокоагулянтными и антифибринолитическими свойствами. Он стимулирует подавление активированного протеина С ингибиторами, снижение активности процессов фибринолиза [18], нарушает инактивацию FVa, активирует свертываемость через FXa. Однако последние 2 свойства гепарин проявляет в отсутствие АТ-III. Подобные ситуации развиваются у пациентов на фоне коагулопатии потребления. Терапия гепарином может приводить к снижению антитромбина.

Примерно 70 % молекул НФГ не взаимодействуют с АТ. Эта фракция носит название «неактивный гепарин» [19]. Именно с ней связывают некоторые положительные терапевтические эффекты НФГ. Данная так называемая «неактивная фракция» обладает определенными защитными свойствами в отношении тканей. В классических ситуациях, когда имеют место показания к использованию гепарина как антикоагулянта, имеют место повреждения тканей в результате ишемии.

НФГ и НМГ используют не только как антитромботические средства, но и при лечении гемодинамических нарушений, модуляции факторов роста, а также в дополнение к химиотерапии и противовоспалительной терапии.

Модуляция факторов роста / Growth factor modulation

Способность гепаринов связываться с факторами роста описана еще в 1980-х годах. Известно, что ряд факторов роста, такие как сосудисто-эпителиальный фактор роста (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF), фактор роста фибробластов (англ. fibroblast growth factor, FGF), тромбоцитарный фактор роста (англ. platelet-derived growth factor, PDGF) способны связываться с гликозаминогликанами на поверхности клеток, а также во внеклеточном матриксе, где они располагаются на базальной мембране [20]. Таким образом, факторы роста оказываются защищенными от протеолитической активации и физической денатурации. Кроме этого, они могут фиксироваться к гликозаминогликанам эндометрия и являться пулом, готовым к использованию, например при повреждении сосуда.

При физиологическом или патологическом повреждении цепей гликозаминогликанов связанные с ними факторы роста высвобождаются и могут взаимодействовать с соответствующими клеточными рецепторами. Гепарин взаимодействует как с факторами

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

2021 • Vol. 15 • № 3
Obstetrics, Gynecology and Reproduction

роста, так и с их рецепторами, выступая в роли корецепторной молекулы и формируя высокоаффинные комплексы факторов роста. Однако для создания таких высокоаффинных комплексов гепарин должен состоять из определенной полисахаридной последовательности. Так, например, для формирования активного комплекса, содержащего VEGF, необходим гепарин с длиной цепи более 22 сахаридных последовательностей, при этом гепарин с количеством последовательностей 18 будет способствовать подавлению связывания VEGF с его рецептором. Именно в связи с этим НМГ является мощным ингибитором как ангиогенеза, так и фиброза [21]. В настоящее время вопросы использования высокоаффинных комплексов гепарина и факторов роста в регенеративной медицине и наномедицине активно изучаются [22].

Антиметастатические свойства / Antimetastatic properties

Интерес к антиметастатическим свойствам гепарина возник после ряда клинических наблюдений, которые показали, что онкологические пациенты, получающие гепарин или его производные, имеют лучшие показатели выживаемости [23]. Предварительно предполагают, что в антиметастатическом механизме участвует индукция гепарином выделения клетками TFPI, отмечаемая у онкологических пациентов, находящихся на гепаринотерапии. TFPI обладает антиангиогенными и антиметастатическими эффектами in vitro и in vivo. Кроме того, гепарин подавляет экспрессию и активность тканевого фактора, влияя на опосредованную рецепторами факторов роста активацию ядерного фактора каппа B (англ. nuclear factor kappa B, NF-kB) [24]. Другой потенциально антиметастатический механизм заключается в подавлении отложений фибрина вокруг опухолевой клетки, что делает доступным опухолевые клетки для клеток иммунной системы [25].

Помимо антикоагулянтных свойств гепарина, способствующих его противоопухолевому действию, существуют также и неантикоагулянтные свойства, действующие в этом направлении. К одним из таких свойств относится способность модулировать активность селектина. Гепарин блокирует связывание P- и L-селектина с лигандами нормальной и опухолевой клеток. Таким образом, гепарин влияет на дальнейшие процессы, которые следуют после связывания селектинов с мишенями, на межклеточные взаимодействия, нарушая процессы роста и дифференцировки ткани [26].

Модулируя хемокин–хемокин рецепторные взаимодействия, гепарин подавляет клеточную миграцию и метастазирование. Это было продемонстрировано на примере in vitro исследований хемокиновых рецепторов CXCR4 и его лиганда CXCL12 [27]. Помимо этого было показано, что гепарин может подавлять взаимодействие между интегрином VLA-4 с лигандом VCFM-1, что снижает адгезию клеток меланомы и метастазирование меланомы в эксперименте [28]. Мишенью для гепарина являются также CXCR1/2 и CXCL8 [29].

Гепараназа представляет собой эндогликозидазу, которая разрушает гепарансульфат во внеклеточном матриксе и на поверхности клеток. Подавление активности гепараназы гепарином приводит к снижению инвазии и метастазирования. Полностью десульфатированные типы гепаринов не обладают подобными свойствами [30].

Противоопухолевый эффект гепарина реализуется также через прямое подавление апоптоза в опухолевых клетках при блокаде клеточного цикла, через повышение клеточной чувствительности к химиотерапевтическим препаратам, а также через снижение эффекта подавления опухолевых генов супрессоров [31]. Недавно было показано, что концентрация галектина-3 и β-галактозидсвязывающего белка, которые экспрессируются с избытком при большинстве опухолей, может подавляться гепарином. Механизм, который приводит далее к снижению метастазирования, пока не ясен [32].

Таким образом, показаний для использования гепарина у онкологических пациентов, помимо профилактики тромбозов, довольно много. В метаанализе было выявлено увеличение выживаемости среди пациентов без ассоциированных тромбозов и рисков кровотечений с мелкоклеточным раком легкого [33], а также в III фазе рандомизированного исследования среди пациентов с немелкоклеточным раком легкого, принимающих НФГ (преимущественно) и НМГ [34]. Одновременно в другом крупном мультицентровом исследовании было показано, что профилактическое использование НМГ у более 2000 пациентов с раком легкого не привело к увеличению выживаемости или снижению метастазирования, при этом частота кровотечений достоверно увеличилась [35]. Другие исследования установили, что у пациентов с благоприятным прогнозом использование гепарина было эффективным в отношении выживаемости [36–38].

Все вышеуказанные исследования проводились с использованием известных употребляемых и зарегистрированных гепаринов, причем их антиметастатический эффект никак не коррелировал с антикоагулянтным действием. Еще одним из возможных механизмов антиметастатического действия гепаринов является их способность связываться с кофактором гепарина II, концентрация которого в плазме крови пациентов с метастазами, как показали исследования на животных моделях и in vitro, повышена [39]. Кофактор гепарина II может взаимодействовать как с пентасахаридсодержащими гепаринами с антикоагулянтными свойствами, так и с производными гепарина без антикоагулянтных свойств. Неантикоагулянтные гепарины были протестированы в качестве антиметастатических агентов, и в ряде исследований была продемонстрирована их противоопухолевая эффективность в отсут-

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

ствие влияния на коагуляционный каскад [40]. Вероятное их внедрение в клиническую практику оправдано еще и возможностью использования больших доз при отсутствии риска развития массивных кровотечений.

Возможно, разные виды гепаринов оказывают различное терапевтическое действие в каждом отдельном случае онкологического заболевания. Необходимы дальнейшие исследования в этой области.

Противовоспалительные свойства гепаринов / Heparin anti-inflammatory properties

Учитывая тот факт, что эндогенный гепарин содержится в гранулах тучных клеток, не удивительно, что синтезированный фармацевтической промышленностью гепарин обладает иммуномодулирующими свойствами. Тучные клетки играют огромную роль в развитии аутоиммунных заболеваний, а также аллергических реакций. Гепарин тучных клеток, отличный по структуре от промышленного, обладает провоспалительными свойствами в связи со стимуляцией брадикинина [41]. Однако эндогенные гепариноподобные гликозаминогликаны присутствуют на поверхности эндотелия, а введение гепарина оказывает прямо противоположное действие. У пациентов с иммунными заболеваниями, такими как астма, аллергический ринит, воспалительные заболевания кишечника и т. д., введение гепарина бывает крайне эффективным в связи с его противовоспалительным воздействием [42, 43]. Эффективен гепарин также и при ряде сердечно-сосудистых заболеваний, в патогенезе которых присутствует воспалительный компонент, а именно, при остром коронарном синдроме, тромбофлебитах и т. д. [44, 45].

Противовоспалительные механизмы действия гепарина и его производных можно условно разделить на 2 группы: взаимодействие с растворимыми лигандами плазмы и взаимодействие с рецепторами и молекулами на поверхности клеток. Гепарин оказывает влияние на все этапы миграции и экстравазации лейкоцитов.

Взаимодействие с растворимыми плазменными лигандами / Interaction with soluble plasma ligands

Гепарин способен взаимодействовать с большим количеством лигандов, преимущественно белками. Путем связывания с провоспалительными медиаторами и ферментами гепарин подавляет активацию воспалительных клеток, дальнейшее прогрессирование воспалительного ответа и повреждение тканей. Например, связывание белков комплемента с гепарином меняет их функциональные свойства [46]. Гепарин, связываясь и подавляя формирование ряда факторов комплемента (например, активного C1 комплекса и C3 конвертазы), а также мембраноатакующего комплекса, способен влиять как на классический, так и на альтернативный пути комплемента, предотвращая терминальный лизис клетки [47].

Гепарин способен связывать хемокины и цитокины [48]. Связывание цитокинов с гликозаминогликанами на поверхности клеток и с гепаринами тучных клеток в участке воспаления приводит к концентрации их в этой зоне и защите от протеолитической инактивации и быстрого выведения из циркуляции. При введении экзогенного гепарина происходит конкурентное связывание с медиаторами воспаления (хемокинами и цитокинами). Таким образом, экзогенный гепарин уводит их из очага воспаления [49].

В 2004 г. впервые было показано, что ядерные белки отсутствуют в норме в плазме крови и появляться в ней могут в процессе NETоза. Под NETозом подразумевают процесс, в результате которого деконденсированный ядерный хроматин в сочетании с гистонами (внеклеточные ловушки нейтрофилов, англ. neutrophil extracellular traps, NETs) формируется в результате действия триггера (патогена) [50]. Помимо нитей ДНК и гистонов, NETs содержат ряд гранулированных белков, оксидазы и протеазы. Внеклеточные гистоны обладают повышенной цитотоксичностью. Исследования показали, что гепарин способен нейтрализовывать цитотоксичность внеклеточных гистонов [17, 51], в том числе эластазы и катепсина G [52]. Гепарины, снижая выраженность NETоза, тем самым и предотвращают тромбоз, так как NETs являются одним из составляющих артериальных и венозных тромбов [53].

Способствуя подавлению активации тромбина антитромбином, гепарин оказывает влияние также и на мишени тромбина, такие как активированный рецептор протеазы (англ. protease activated receptor-1, PAR-1). PAR-рецепторы являются участниками провоспалительного ответа. Таким образом, гепарин подавляет воспалительный ответ одновременно с антикоагуляцией (**рис. 1, 2**).

Гепарин также снижает активность липопротеинлипазы плазмы крови, уменьшая захват липопротеинов сосудистой стенкой и улучшая липидный профиль, при этом приводя к снижению липопротеинов низкой плотности [54, 55].

Взаимодействие гепарина с рецепторами клеточных поверхностей или макромолекулами / Interaction of heparin with cell surface receptors or macromolecules

Исследования показали, что гепарин способен влиять на взаимодействия клеток путем гепарин-зависимого связывания с молекулами клеточной адгезии, а также гепарин-зависимого нарушения экспрессии молекул адгезии.

Примером этого влияния гепарина является нарушение взаимодействия между эндотелием и клетками крови (например, лейкоцитами и тромбоцитами), приводящее к уменьшению выраженности воспалительных реакций. В основе лежат взаимодействия гепарина с P-селектином на поверхности активированных клеток эндотелия и активированных тромбоцитов. Реали-

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

2021 • Vol. 15 • № 3
Obstetrics, Gynecology and Reproduction

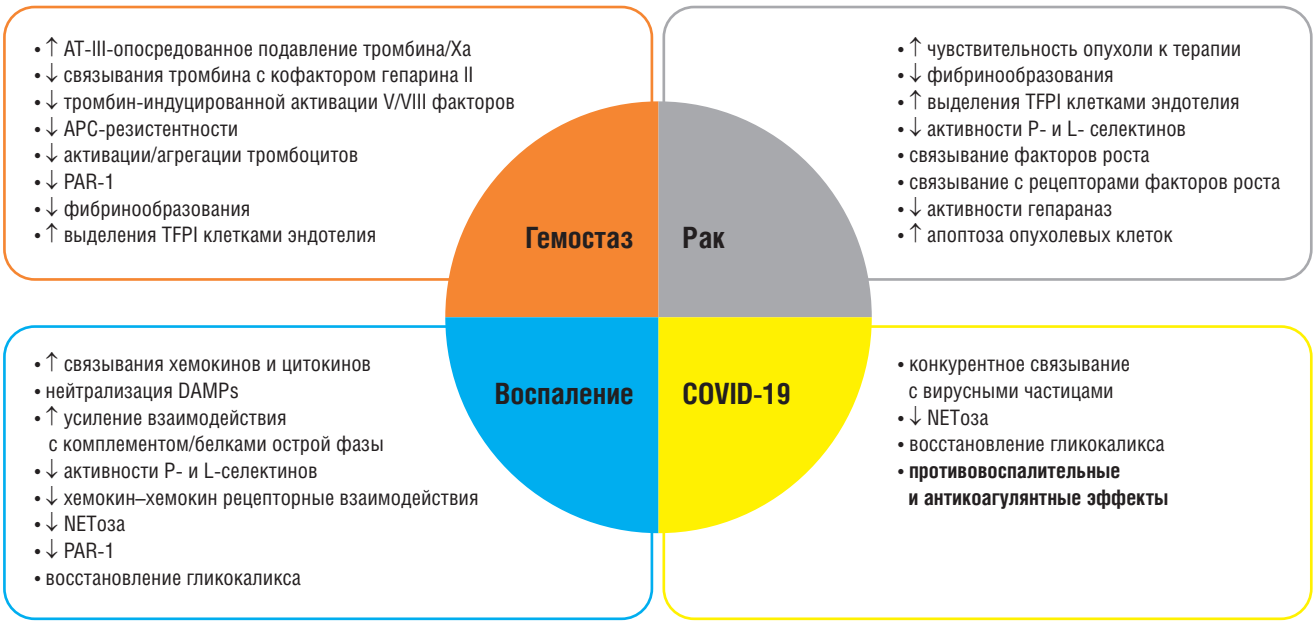


Рисунок 1. Механизмы антикоагулянтного и неантикоагулянтного действия гепаринов [рисунок авторов].

Figure 1. Mechanisms of heparin anticoagulant and non-anticoagulant action [author's picture].

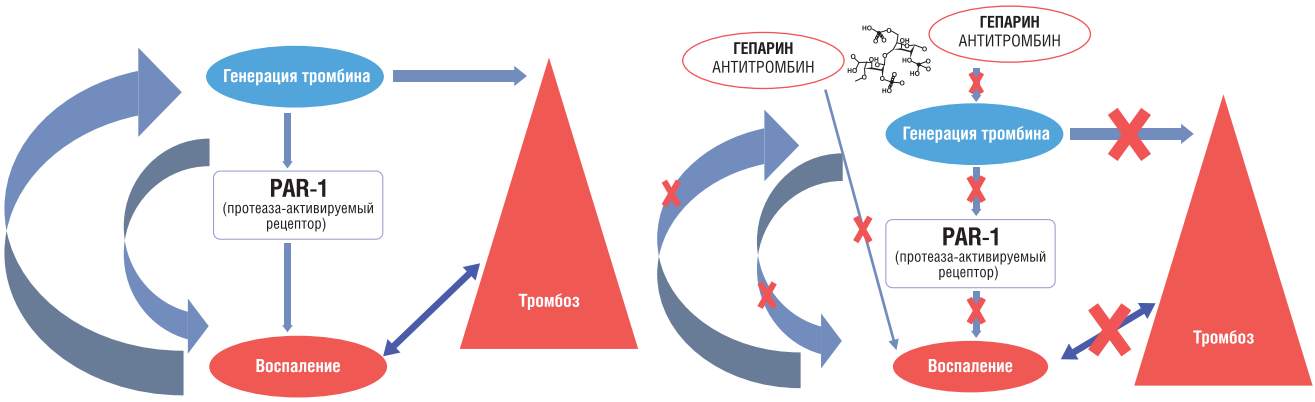


Рисунок 2. Протеаза-активируемый рецептор (англ. protease activated receptor-1, PAR-1) как участник процесса тромбообразования и воспаления [рисунок авторов].

Figure 2. Protease activated receptor-1 (PAR-1) involved in thrombogenesis and inflammation [author's picture].

зуя противовоспалительное действие, гепарин связывается с лейкоцитами через L-селектин на их поверхности. Гепарансульфат, присутствующий на поверхности активированного эндотелия, является важным участником процесса адгезии и проникновения лейкоцитов через эндотелий; экзогенно же вводимый гепарин препятствует протеканию этого процесса [56]. Интересен тот факт, что несмотря на структурное сходство, E-селектин не способен связываться с гепарином.

Внутриклеточная молекула адгезии-1 (англ. intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) – молекула адгезии семейства протеинов-иммуноглобулинов, связывающихся с интегринами CD11a/CD18 или CD11b/CD18, присутствует на поверхности активированных клеток эндотелия и лейкоцитов. Ее взаимодействия важны для сохранения барьерной функции эндотелия и осуществления миграции лейкоцитов сквозь него. Гепарин способен связываться и инактивировать работу ICAM-1 [57], а также подавлять экспрессию молекулы в процессе активации эндотелия путем подавления экспрессии гена [58].

Тромбоцит-эндотелиальная молекула клеточной адгезии (англ. platelet endothelial cell adhesion molecule, PECAM-1) экспрессируется на поверхности тромбоцитов и иммунных клеток, участвует в перемещении иммунных клеток, связывается с гепарином в условиях развития ацидоза [59].

Нейрональная молекула адгезии (англ. neuronal cell adhesion molecule, NCAM) [60] и интегрин макрофаг-1

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

антиген (англ. integrin macrophage-1 antigen, Mac-1) [61] также способны связываться гепарином. Mac-1 присутствует на поверхности ряда иммунных клеток, включая нейтрофилы, макрофаги и клетки – естественные киллеры. Этот антиген состоит из субъединиц CD11b/CD18 и связывает лиганды, в том числе белки комплемента iC3b и C4b, а также некоторые поверхностные бактериальные эпитопы. Гепарин, связываясь с Mac-1, подавляет его взаимодействие с лигандами, приводя тем самым к уменьшению воспалительной реакции и клеточной пролиферации.

Гепарин оказывает влияние на взаимодействие вируса с клеткой, конкурируя при этом за связь с вирусом со связанным на поверхности клетки гепарансульфатом. Это препятствует атаке вируса на клетку-мишень и является профилактикой развития инфекционного процесса [62].

Воздействуя на p38 MAPK и NK-kB активацию в клетках эндотелия, гепарин снижает выраженность воспалительной реакции, а также поддерживает целостность эндотелиального барьера [63].

Другим положительным эффектом связывания экзогенного гепарина с NK-kB является уменьшение дегрануляции тучных клеток и других иммунных клеток. Следствием этого является снижение лизосомальной ферментной активации и регенерации реактивных форм кислорода [64].

Помимо клеток эндотелия, гепарин также способен оказывать влияние на гладкомышечные клетки сосудов, подавляя их пролиферацию [65]. Эта способность гепарина активно используется в технологиях стентирования при разработке состава покрытий, регулирующих клеточный рост неоинтимы [66].

Гепарин и НМГ, действуя через PAR-1-зависимый механизм, влияют на сигнальные пути клетки, в частности снижают реактивность тромбоцитов. В отличие от них, оральный антикоагулянт дабигатран повышает реактивность тромбоцитов, влияя на экспрессию тромбоцитарных PAR-1/PAR4 [67].

По последним данным, гепарины способны снижать секвестрацию нейтрофилов, проницаемость легких, оказывая защитное влияние на ткань в условиях искусственно созданного острого повреждения легких [68].

Гепарин положительно влияет на сосудистый эндотелий, восстанавливая работу гликокаликса после его повреждения в процессе воспаления [69]. Есть предположение, что он восполняет поверхностную клеточную сеть протеогликанов, привлекая внутриклеточный пул синдекана-1, и частично берет на себя функции синдекана-1 [70].

Противовирусные эффекты гепаринов / Heparin antiviral effects

Гепарин разрушает взаимосвязь SARS-CoV-2 поверхностного Spike белка с рецепторами клеток хозяина в различных органах через его S1 рецептор. Одним из таких клеточных рецепторов является ангиотензинпревращающий фермент 2 – металлопептидаза, обеспечивающая проникновение вируса в клетку. Гепарин влияет на иммунотромбоз, вызванный массивным синтезом NETs на фоне COVID-19. Участки повреждения эндотелия представлены деструкцией гликокаликса с микротромбозом и экстравазацией. Гепарин проникает в гликокаликс, мобилизует пул синдекана, частично замещая его функцию [70]. Восстановление работы гликокаликса препятствует прогрессированию воспаления и уменьшает риск развития септического шока [71]. Как было показано, у пациентов, умерших от COVID-19, имели место полиорганные микротромбозы легких, печени, сердца [72]; также у тяжелобольных отмечались неврологические осложнения в виде острой потери слуха, что характеризовало вирусный сепсис [73]. Антикоагулянтные и неантикоагулянтные свойства гепарина делают его кандидатом для патогенетического лечения COVID-19.

Неблагоприятные эффекты гепаринов / Heparin adverse effects

Ряд описанных неблагоприятных эффектов гепаринов могут ограничивать его использование. Основным неблагоприятным эффектом, конечно же, остается повышенная кровоточивость. Учитывая короткий период полураспада в плазме крови, этот эффект у гепаринов кратковременен по сравнению, например, с антагонистами витамина К. Более того, в экстренных случаях кровотечение можно купировать введением протамина – положительно заряженного белка, связывающего отрицательно заряженный гепарин, сформированный комплекс с которым далее выводится ретикулоэндотелиальной системой.

Вторым опасным неблагоприятным эффектом гепарина является гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ). По статистике, при использовании терапевтических доз гепарина она развивается у 0,1–5,0 % пациентов [74]. Частота ГИТ выше при использовании НФГ. Существует 2 типа ГИТ. При первом, менее клинически значимом типе, ГИТ развивается в результате использования НФГ или высоких доз гепарина впервые. Эта неиммунная тромбоцитопения является результатом связывания гепарина с тромбоцитарным PF4 и формированием крупных конгломератов, вызывающих дальнейшую активацию тромбоцитов, либо опосредованное рецепторами к фибриногену снижение количества тромбоцитов. При втором типе ГИТ происходит формирование антител к комплексам гепарина с тромбоцитами. Данный вид ГИТ может явиться причиной жизнеугрожающих тромбозов и тромбоцитопений, она развивается через 5–10 дней от начала использования гепаринов. При развитии второго типа ГИТ необходимо немедленно прекратить использование гепаринов и начать прием других антикоагулянтов – не производных гепарина [75].

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

2021 • Vol. 15 • № 3
Obstetrics, Gynecology and Reproduction

При длительном использовании гепарина возможно развитие и других неблагоприятных эффектов, таких как остеопороз (частота от 2,2 до 5,0 %) [76] и кожные проявления (7,5 %) [77]. Данные побочные эффекты менее выражены при приеме НМГ. Молекулярный механизм, благодаря которому гепарин способствует развитию остеопороза, до конца не ясен, но возможно в основе лежит стимуляция гепарином остеокластов с одновременным подавлением остеобластов и, как результат, резорбция костной ткани.

НМГ имеют ряд преимуществ перед НФГ. Основной антикоагулянтный эффект НФГ основан на способности связываться с AT-III и кофактором II гепарина и тем самым усиливать их способность инактивировать тромбин, а также (в меньшей степени) FXa и FIXa. Однако НФГ не способен инактивировать тромбин и FXa, фиксированные на поверхности фосфолипидов, что ограничивает его антикоагулянтный эффект. Также НФГ способен образовывать комплексы и с другими белками плазмы (витронектином, фибронектином, фибриногеном) и белками, высвобождаемыми из тромбоцитов (низкомолекулярная субъединица фактора фон Виллебранда) и эндотелия (высокомолекулярная субъединица фактора фон Виллебранда). Связывание с фактором фон Виллебранда может привести к развитию кровотечений, не связанных с тромботической тромбоцитопенией. За счет связывания с различными белками, а также быстрого выведения из циркуляции за счет длины цепей гепарин имеет ограниченную биодоступность. Он плохо всасывается из подкожного депо. Применение НФГ требует частого контроля доз по уровню активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). В отличие от НФГ, НМГ лишены его многих побочных эффектов, таких как кровотечение, тромбоцитопения вследствие внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, «рикошетные» тромбозы, остеопороз, повышение печеночных ферментов в сыворотке крови, гипоальдо-

Таблица 4. Различия между низкомолекулярными гепаринами (НМГ) и нефракционированным гепарином (НФГ).

Table 4. Differences between low molecular weight heparins (LMWHs) and unfractionated heparin (UFH).

Параметр **Parameter**	**НФГ** **UFH**	**НМГ** **LMWHs**
Молекулярная масса, Да Molecular weight, Da	12000–15000	4000–6500
Количество моносхаридов Number of monoscharides	40–50	13–22
Отношение анти-II/анти-Xa активность Anti-II/anti-Xa activity ratio	1:1	от 2:1 до 4:1
Биодоступность Bioavailability	30 %	100 %
Выведение Excretion	клеточная сатурация cell saturation	почки kidneys
Связь с эндотелием Endothelium binding	+	–
Риск гипокоагуляции Risk of hypocoagulation	+	–
Активированное частичное тромбопластиновое время Activated partial thromboplastin time	удлиняет prolonged	незначительно удлиняет в терапевтических дозах slightly prolonged in therapeutic doses
Рикошетные тромбозы Rebound thrombosis	+	–
Аутоиммунная тромбоцитопения Autoimmune thrombocytopenia	+	крайне редко extremely rare
Лабораторный мониторинг Laboratory monitoring	+	низкая необходимость low need
Геморрагии, алопеция, остеопороз Hemorrhage, alopecia, osteoporosis	+	редко rare
Повышение проницаемости сосудистой стенки Increased permeability of the vascular wall	+	–
Дозозависимый клиренс Dose-dependent clearance	+	–
Подавление связывания фактора Xa с тромбоцитами Suppression of factor Xa binding to platelets	–	+
Снижение функции тромбоцитов Decreased platelet function	++	++++

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

стеронизм, аллергические реакции, гепарин-индуцированные некрозы кожи за счет изменения размера молекул и силы связывания с различными белками. Средняя молекулярная масса НМГ составляет 4000–5000 Да. При взаимодействии с АТ-III НМГ характеризуются выраженной активностью в отношении FXa и слабой активностью в отношении тромбина. Это связано с тем, что молекулы гепарина, содержащие менее 18 сахаридов, не способны связываться одновременно и с тромбином и с АТ-III и, как результат, не способны катализировать процесс ингибирования тромбина. НМГ обладают устойчивостью по отношению к фактору 4 тромбоцитов и в меньшей степени воздействуют на функцию тромбоцитов и сосудистую проницаемость, что выражается в меньшей вероятности развития таких побочных эффектов, как тромбоцитопения и кровотечения по сравнению с НФГ при одинаковом противотромботическом эффекте. Большой период полувыведения и пролонгированное действие объясняются слабым соединением НМГ с макрофагами и клетками эндотелия. НМГ имеют высокую биодоступность (более 90 % при подкожном введении); обладают большей по сравнению с НФГ противотромботической активностью; 70 % противотромботической активности НМГ связано с воздействием на эндотелий. Они способствуют высвобождению из эндотелия ингибитора тканевого пути свертывания, т. е. воздействуют и на внешний путь свертывания крови. НМГ способствуют активации фибринолиза путем высвобождения из эндотелия тканевого активатора плазминогена. Они также подавляют прокоагулянтную активность лейкоцитов, что также значительно усиливает их антикоагулянтное действие. Этим объясняется длительное антитромботическое влияние НМГ даже после того, как анти-Ха активность препаратов уже не обнаруживается. НМГ достаточно вводить 1 раз в сутки. Доза их в 3 раза меньше, чем гепарина, поэтому нет опасности снижения уровня АТ-III, т. е. нет опасности рикошетной гиперкоагуляции вследствие быстрого удаления из циркуляции комплексов ТАТ (тромбин–антитромбин III). НМГ оказывают ингибирующий эффект на агрегацию тромбоцитов вследствие воздействия на эндотелий (снижение фактора фон Виллебранда) и анти-IIa эффекта, т. е. обладают выраженными антиагрегантными свойствами [78] (**табл. 4**).

Заключение / Conclusion

Около века назад из животных тканей был получен водорастворимый гепарин, который на протяжении длительного времени использовался лишь как антикоагулянт. Повсеместное его применение началось после того, как Kakkar показал, что введение вещества значительно снижает риск развития послеоперационных тромбозов при приемлемом риске развития кровотечения. Последние 50 лет исследования обращены к неантикоагулянтным свойствам гепарина, которые принципиально важны при множестве состояний с воспалительным компонентом в патогенезе. НФГ представляет собой смесь полисахаридов с различным составом и молекулярным весом. Дальнейшие исследования следует направить в сторону изучения структурно-функциональных взаимосвязей с различными неантикоагулянтными свойствами, которые бы дали возможность широкого использования неантикоагулянтных свойств гепарина. Ввиду того, что антикоагулянтные свойства гепарина ограничивают его использование с неантикоагулянтной целью в связи с риском кровотечения, необходимы исследования и разработки новых видов гепаринов без или с ослабленными антикоагулянтными свойствами.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 10.02.2021. **В доработанном виде:** 19.05.2021.	**Received:** 10.02.2021. **Revision received:** 19.05.2021.
Принята к печати: 01.06.2021. **Опубликована:** 30.06.2021.	**Accepted:** 01.06.2021. **Published:** 30.06.2021.
Вклад авторов	**Author's contribution**
Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А. – систематизация данных, редактирование текста; Слуханчук Е.В. – концепция и дизайн, поиск и отбор публикаций в базах данных, написание текста; Третьякова М.В., Пятигорская Н.В., Акиньшина С.В., Гоциридзе К.Э., Бабаева Н.Н., Григорьева К.Н. – поиск и отбор публикаций в базах данных, написание текста; Шкода А.С., Элалами И., Гри Ж.-К., Шульман С. – экспертная оценка данных, редактирование финального варианта рукописи.	Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh., Makatsariya N.A. – data systematization, text editing; Slukhanchuk E.V. – concept and design, searching and selecting of publications in electronic databases, text writing; Tretyakova M.V., Pyatigorskaya N.V., Akinshina S.V., Gotsiridze K.E., Babaeva N.N., Grigorieva K.N. – searching and selecting of publications in electronic databases, text writing; Shkoda A.S., Elalamy I., Gris J.-C., Shulman S. – experts' data assessment, editing of final manuscript version.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	**Conflict of interests**
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interest.
Финансирование	**Funding**
Обзор выполнен при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта РФФИ № 20-04-60274.	The review was funded by RFBR, project number 20-04-60274.
Происхождение статьи и рецензирование	**Provenance and peer review**
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

2021 • Vol. 15 • № 3
Obstetrics, Gynecology and Reproduction

Литература:

1. Mulloy B., Hogwood J., Gray E. et al. Pharmacology of heparin and related drugs. *Pharmacol Rev*. 2016;68(1):76–141. https://doi.org/10.1124/pr.115.011247.
2. Shriver Z., Capila I., Venkataraman G., Sasisekharan R. Heparin and heparan sulfate: analyzing structure and microheterogeneity. *Handb Exp Pharmacol*. 2012;(207):159–76. https://doi.org/10.1007/978-3-642-23056-1_8.
3. Smith S.A., Morrissey J.H. Heparin is procoagulant in the absence of antithrombin. *Thromb Haemost*. 2008;100(1):160–2. https://doi.org/10.1160/TH08-05-0275.
4. Oduah E.I., Linhardt R.J., Sharfstein S.T. Heparin: past, present, and future. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2016;9(3):38. https://doi.org/10.3390/ph9030038.
5. Bertini S., Fareed J., Madaschi L. et al. Characterization of PF4-heparin complexes by photon correlation spectroscopy and zeta potential. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017;23(7):725–34. https://doi.org/10.1177/1076029616685430.
6. Walenga J.M., Lyman G.H. Evolution of heparin anticoagulants to ultra-low-molecular-weight heparins: a review of pharmacologic and clinical differences and applications in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88(1):1–18. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.06.007.
7. Laporte S., Liotier J., Bertoletti L. et al. Individual patient data meta-analysis of enoxaparin vs. unfractionated heparin for venous thromboembolism prevention in medical patients. *J Thromb Haemost*. 2011;9(3):464–72. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04182.x.
8. Hirsh J., Warkentin T.E., Shaughnessy S.G. et al. Heparin and low-molecular-weight heparin mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*. 2001;119(1 Suppl):64S–94S. https://doi.org/10.1378/chest.119.1_suppl.64s.
9. Sculpher M.J., Lozano-Ortega G., Sambrook J. et al. Fondaparinux versus Enoxaparin in non–ST-elevation acute coronary syndromes: short-term cost and long-term cost-effectiveness using data from the Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators (OASIS-5) trial. *Am Heart J*. 2009;157(5):845–52. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.02.017.
10. Cassinelli G., Naggi A. Old and new applications of non-anticoagulant heparin. *Int J Cardiol*. 2016;212(Suppl):S14–21. https://doi.org/10.1016/S0167-5273(16)12004-2.
11. Quinsey N.S., Whisstock J.C., Le Bonniec B. et al. Molecular determinants of the mechanism underlying acceleration of the interaction between antithrombin and factor Xa by heparin pentasaccharide. *J Bioll Chem*. 2002;277(18):15971–8. https://doi.org/10.1074/jbc.M108131200.
12. Cassinelli G., Torri G., Naggi A. Non-anticoagulant heparins as heparanase inhibitors. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1221:493–522. https://doi.org/10.1007/978-3-030-34521-1_20.
13. Cole G.J., Loewy A., Glaser L. Neuronal cell–cell adhesion depends on interactions of N-CAM with heparin-like molecules. *Nature*. 1986;320(6061):445–7. https://doi.org/10.1038/320445a0.
14. Klebe R.J., Escobedo L.V., Bentley K.L., Thompson L.K. Regulation of cell motility, morphology, and growth by sulfated glycosaminoglycans. *Cell Motil Cytoskeleton*. 1986;6(3):273–81. https://doi.org/10.1002/cm.970060304.
15. Sandset P.M., Abildgaard U., Larsen M.L. Heparin induces release of extrinsic: coagulation pathway inhibitor (EPI). *Thromb Res*. 1988;50(6):803–13. https://doi.org/10.1016/0049-3848(88)90340-4.
16. Webb L., Ehrengruber M.U., Clark-Lewis I. et al. Binding to heparan sulfate or heparin enhances neutrophil responses to interleukin 8. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(15):7158–62. https://doi.org/10.1073/pnas.90.15.7158.
17. Wildhagen K.C., de Frutos P.C., Reutelingsperger C.P. et al. Nonanticoagulant heparin prevents histone-mediated cytotoxicity in vitro and improves survival in sepsis. *Blood*. 2014;123(7):1098–101. https://doi.org/10.1182/blood-2013-07-514984.
18. Chang G.M., Atkinson H.M., Berry L.R., Chan A.K. Inhibition of plasmin generation in plasma by heparin, low molecular weight heparin, and a covalent antithrombin–heparin complex. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2017;28(6):431–7. https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000611.
19. Lam L., Silbert J., Rosenberg R. The separation of active and inactive forms of heparin. *Biochem Biophys Res Commun*. 1976;69(2):570–7. https://doi.org/10.1016/0006-291x(76)90558-1.
20. Friedl A., Filla M., Rapraeger A.C. Tissue-specific binding by FGF and FGF receptors to endogenous heparan sulfates. *Methods Mol Biol*. 2001;171:535–46. https://doi.org/10.1385/1-59259-209-0:535.
21. Li J., Guo Z.Y., Gao X.H. et al. Low molecular weight heparin (LMWH) improves peritoneal function and inhibits peritoneal fibrosis possibly through suppression of HIF-1α, VEGF and TGF-β1. *PLoS One*. 2015;10(2):e0118481. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118481.
22. Yang Y., Long Y., Wang Y. et al. Enhanced anti-tumor and anti-metastasis therapy for triple negative breast cancer by CD44 receptor-targeted hybrid self-delivery micelles. *Int J Pharm*. 2020;577:119085. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119085.
23. Sanford D., Naidu A., Alizadeh N., Lazo-Langner A. The effect of low molecular weight heparin on survival in cancer patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Thromb Haemost*. 2014;12(7):1076–85. https://doi.org/10.1111/jth.12595.
24. Ettelaie C., Fountain D., Collier M.E.W. et al. Low molecular weight heparin downregulates tissue factor expression and activity by modulating growth factor receptor-mediated induction of nuclear factor-κB. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1812(12):1591–600. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.09.007.
25. Alonso D., Bertolesi G., Farias E. et al. Antimetastatic effects associated with anticoagulant properties of heparin and chemically modified heparin species in a mouse mammary tumor model. *Oncol Rep*. 1996;3(1):219–22. https://doi.org/10.3892/or.3.1.219.
26. Koenig A., Norgard-Sumnicht K., Linhardt R., Varki A. Differential interactions of heparin and heparan sulfate glycosaminoglycans with the selectins. Implications for the use of unfractionated and low molecular weight heparins as therapeutic agents. *J Clin Invest*. 1998;101(4):877–89. https://doi.org/10.1172/JCI1509.
27. Ma L., Qiao H., He C. et al. Modulating the interaction of CXCR4 and CXCL12 by low-molecular-weight heparin inhibits hepatic metastasis of colon cancer. *Invest New Drugs*. 2012;30(2):508–17. https://doi.org/10.1007/s10637-010-9578-0.
28. Schlesinger M., Roblek M., Ortmann K. et al. The role of VLA-4 binding for experimental melanoma metastasis and its inhibition by heparin. *Thromb Res*. 2014;133(5):855–62. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.02.020.
29. Joseph P.R.B., Sawant K.V., Rajarathnam K. Heparin-bound chemokine CXCL8 monomer and dimer are impaired for CXCR1 and CXCR2 activation: implications for gradients and neutrophil trafficking. *Open Biol*. 2017;7(11):170168. https://doi.org/10.1098/rsob.170168.
30. Gomes A.M, Kozlowski E.O., Borsig L. et al. Antitumor properties of a new non-anticoagulant heparin analog from the mollusk Nodipecten nodosus: Effect on P-selectin, heparanase, metastasis and cellular recruitment. *Glycobiology*. 2015;25(4):386–93. https://doi.org/10.1093/glycob/cwu119.
31. Pfankuchen D.B., Baltes F., Batool T. et al. Heparin antagonizes cisplatin resistance of A2780 ovarian cancer cells by affecting the Wnt signaling pathway. *Oncotarget*. 2017;8(40):67553–66. https://doi.org/10.18632/oncotarget.18738.
32. Sindrewicz P., Yates E.A., Turnbull J.E. et al. Interaction with the heparin-derived binding inhibitors destabilizes galectin-3 protein structure. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;523(2):336–41. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.12.054.
33. Yu Y., Lv Q., Zhang B. et al. Adjuvant therapy with heparin in patients with lung cancer without indication for anticoagulants: A systematic review of the literature with meta-analysis. *J Cancer Res Ther*. 2016;12(Suppl):37–42. https://doi.org/10.4103/0973-1482.191627.
34. Groen H.J., van der Heijden E.H., Klinkenberg T.J. et al. Randomised phase 3 study of adjuvant chemotherapy with or without nadroparin in patients with completely resected non-small-cell lung cancer: the NVALT-8 study. *Br J Cancer*. 2019;121(5):372–7. https://doi.org/10.1038/s41416-019-0533-3.
35. Meyer G., Besse B., Doubre H. et al. Anti-tumour effect of low molecular weight heparin in localised lung cancer: a phase III clinical trial. *Eur Res J*. 2018;52(4). https://doi.org/10.1183/13993003.01220-2018.
36. Klerk C.P., Smorenburg S.M., Otten H.-M. et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2130–5. https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.134.
37. Lee A.Y., Rickles F.R., Julian J.A. et al. Randomized comparison of low

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2123–9. https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.133.
38. Kakkar A.K., Levine M.N., Kadziola Z. et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol*. 2004;22(10):1944–8. https://doi.org/10.1200/JCO.2004.10.002.
39. Liao W.Y., Ho C.C., Hou H.H. et al. Heparin co-factor II enhances cell motility and promotes metastasis in non-small cell lung cancer. *J Pathology*. 2015;235(1):50–64. https://doi.org/10.1002/path.4421.
40. Alyahya R., Sudha T., Racz M. et al. Anti-metastasis efficacy and safety of non-anticoagulant heparin derivative versus low molecular weight heparin in surgical pancreatic cancer models. *Int J Oncol*. 2015;46(3):1225–31. https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2803.
41. Oschatz C., Maas C., Lecher B. et al. Mast cells increase vascular permeability by heparin-initiated bradykinin formation in vivo. Immunity. 2011;34(2):258–68. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.02.008.
42. Stelmach I., Jerzynska J., Stelmach W. et al. The effect of inhaled heparin on airway responsiveness to histamine and leukotriene D4. *Allergy Asthma Proc*. 2003;24(1): 59–65.
43. Vancheri C., Mastruzzo C., Armato F. et al. Intranasal heparin reduces eosinophil recruitment after nasal allergen challenge in patients with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(5):703–8. https://doi.org/10.1067/mai.2001.118785.
44. Becker R.C., Mahaffey K.W., Yang H. et al. Heparin-associated anti-Xa activity and platelet-derived prothrombotic and proinflammatory biomarkers in moderate to high-risk patients with acute coronary syndrome. *J Thromb Thrombolysis*. 2011;31(2):146–53. https://doi.org/10.1007/s11239-010-0532-y.
45. Rathbun S.W., Aston C.E., Whitsett T.L. A randomized trial of dalteparin compared with ibuprofen for the treatment of superficial thrombophlebitis. *J Thromb Haemost*. 2012;10(5):833–9. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04669.x.
46. Weiler J.M., Edens R.E., Linhardt R., Kapelanski D. Heparin and modified heparin inhibit complement activation in vivo. *J Immunol*. 1992;148(10):3210–5.
47. Linhardt R.J., Rice K.G., Kim Y.S. et al. Homogeneous, structurally defined heparin-oligosaccharides with low anticoagulant activity inhibit the generation of the amplification pathway C3 convertase in vitro. *J Biol Chem*. 1988;263(26):13090–6. https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)37675-0.
48. Proudfoot A.E., Fritchley S., Borlat F. et al. The BBXB motif of RANTES is the principal site for heparin binding and controls receptor selectivity. *J Biol Chem*. 2001;276(14):10620–6. https://doi.org/10.1074/jbc.M010867200.
49. Young E., Podor T.J., Venner T., Hirsh J. Induction of the acute-phase reaction increases heparin-binding proteins in plasma. *Arterioscler Thromb Vas Biol*. 1997;17(8):1568–74. https://doi.org/10.1161/01.atv.17.8.1568.
50. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C. et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004;303(5663):1532–5. https://doi.org/10.1126/science.109238.
51. Iba T., Hashiguchi N., Nagaoka I. et al. Heparins attenuated histone-mediated cytotoxicity in vitro and improved the survival in a rat model of histone-induced organ dysfunction. *Intensive Care Med Exp*. 2015;3(1):36. https://doi.org/10.1186/s40635-015-0072-z.
52. Redini F., Tixier J., Petitou M. et al. Inhibition of leucocyte elastase by heparin and its derivatives. *Biochem J*. 1988;252(2):515–9. https://doi.org/10.1042/bj2520515.
53. von Brühl M.-L., Stark K., Steinhart A. et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *J Exp Med*. 2012;209(4):819–35. https://doi.org/10.1084/jem.20112322.
54. Levi M., van der Poll T. Inflammation and coagulation. *Crit Care Med*. 2010;38(2 Suppl):S26–34. https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181c98d21.
55. Connor W.E., Armstrong M.L. Plasma lipoprotein lipase after subcutaneous heparin. *Circulation*. 1961;24(1):87–93. https://doi.org/10.1161/01.cir.24.1.87.
56. Wang L., Fuster M., Sriramarao P., Esko J.D. Endothelial heparan sulfate deficiency impairs L-selectin- and chemokine-mediated neutrophil trafficking during inflammatory responses. *Nature Immunol*. 2005;6(9):902–10. https://doi.org/10.1038/ni1233.
57. Kitamura N., Yamaguchi M., Shimabukuro K. et al. Heparin-like glycosaminoglycans inhibit leukocyte adhesion to endotoxin-activated human vascular endothelial cells under nonstatic conditions. *Eur Surg Res*. 1996;28(6):428–35. https://doi.org/10.1159/000129487.
58. Miller S.J., Hoggatt A., Faulk W.P. Heparin regulates ICAM-1 expression in human endothelial cells: an example of non-cytokine-mediated endothelial activation. *Thromb Haemost*. 1998;80(3):481–7.
59. Coombe D.R., Stevenson S.M., Kinnear B.F. et al. Platelet endothelial cell adhesion molecule 1 (PECAM-1) and its interactions with glycosaminoglycans: 2. Biochemical analyses. *Biochemistry*. 2008;47(17):4863–75. https://doi.org/10.1021/bi7024595.
60. Kiselyov V.V., Berezin V., Maar T.E. et al. The first immunoglobulin-like neural cell adhesion molecule (NCAM) domain is involved in double-reciprocal interaction with the second immunoglobulin-like NCAM domain and in heparin binding. *J Biol Chem*. 1997;272(15):10125–34. https://doi.org/10.1074/jbc.272.15.10125.
61. Diamond M.S., Alon R., Parkos C.A. et al. Heparin is an adhesive ligand for the leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD1). *J Cell Biol*. 1995;130(6):1473–82. https://doi.org/10.1083/jcb.130.6.1473.
62. Hu Q.-Y., Fink E., Grant C.K., Elder J.H. Selective interaction of heparin with the variable region 3 within surface glycoprotein of laboratory-adapted feline immunodeficiency virus. *PloS One*. 2014;9(12):e115252. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115252.
63. Luan Z., Hu B., Wu L. et al. Unfractionated heparin alleviates human lung endothelial barrier dysfunction induced by high mobility group box 1 through regulation of P38–GSK3β–Snail signaling pathway. *Cell Physiol Biochem*. 2018;46(5):1907–18. https://doi.org/10.1159/000489375.
64. Morgan M.J., Liu Z.-G. Crosstalk of reactive oxygen species and NF-κB signaling. *Cell Res*. 2011;21(1):103–15. https://doi.org/10.1038/cr.2010.178.
65. Blaukovitch C.I., Pugh R., Gilotti A.C. et al. Heparin treatment of vascular smooth muscle cells results in the synthesis of the dual-specificity phosphatase MKP-1. *J Cell Biochem*. 2010;110(2):382–91. https://doi.org/10.1002/jcb.22543.
66. Stewart E., Liu X., Clark G. et al. Inhibition of smooth muscle cell adhesion and proliferation on heparin-doped polypyrrole. *Acta Biomater*. 2012;8(1):194–200. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2011.07.029.
67. Achilles A., Mohring A., Zeus T. et al. Dabigatran enhances platelet reactivity and platelet thrombin receptor expression in patients with atrial fibrillation: reply. *J Thromb Haemost*. 2017;15(7):1524–5. https://doi.org/10.1111/jth.13595.
68. Luan Z.-G., Naranpurev M., Ma X.-C. Treatment of low molecular weight heparin inhibits systemic inflammation and prevents endotoxin-induced acute lung injury in rats. *Inflammation*. 2014;37(3):924–32. https://doi.org/10.1007/s10753-014-9812-6.
69. Lipowsky H.H., Lescanic A. Inhibition of inflammation induced shedding of the endothelial glycocalyx with low molecular weight heparin. *Microvasc Res*. 2017;112:72–8. https://doi.org/10.1016/j.mvr.2017.03.007.
70. Floer M., Götte M., Wild M.K. et al. Enoxaparin improves the course of dextran sodium sulfate-induced colitis in syndecan-1-deficient mice. *Am J Pathol*. 2010;176(1):146–57. https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.080639.
71. Nelson A., Berkestedt I., Schmidtchen A. et al. Increased levels of glycosaminoglycans during septic shock: relation to mortality and the antibacterial actions of plasma. *Shock*. 2008;30(6):623–7. https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e3181777da3.
72. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–8. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
73. Harenberg J., Jonas J.B., Trecca E.M. A liaison between sudden sensorineural hearing loss and SARS-CoV-2 infection. *Thromb Haemost*. 2020;120(9):1237–9. https://doi.org/10.1055/s-0040-1714370.
74. Zhou P., Yin J.-X., Tao H.-L., Zhang H.-W. Pathogenesis and management of heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Clin Chim Acta*. 2020;504:73-–80. https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.02.002.
75. Cuker A., Arepally G.M., Chong B.H. et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2018;2(22):3360–92. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024489.
76. Lefkou E., Khamashta M., Hampson G., Hunt B. Low-molecular-weight heparin-induced osteoporosis and osteoporotic fractures: a myth or an existing entity? *Lupus*. 2010;19(1):3–12. https://doi.org/10.1177/0961203309353171.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

77. Schindewolf M., Paulik M., Kroll H. et al. Low incidence of heparin-induced skin lesions in orthopedic surgery patients with low-molecular-weight heparins. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(8):1016–24. https://doi.org/10.1111/cea.13159.

78. Долгушина Н., Макацария А. Низкомолекулярные гепарины в лечении плацентарной недостаточности и других осложнений беременности у больных вирусными инфекциями. *АГ-инфо*. 2007;(3):5–1.

References:

1. Mulloy B., Hogwood J., Gray E. et al. Pharmacology of heparin and related drugs. *Pharmacol Rev*. 2016;68(1):76–141. https://doi.org/10.1124/pr.115.011247.
2. Shriver Z., Capila I., Venkataraman G., Sasisekharan R. Heparin and heparan sulfate: analyzing structure and microheterogeneity. *Handb Exp Pharmacol*. 2012;(207):159–76. https://doi.org/10.1007/978-3-642-23056-1_8.
3. Smith S.A., Morrissey J.H. Heparin is procoagulant in the absence of antithrombin. *Thromb Haemost*. 2008;100(1):160–2. https://doi.org/10.1160/TH08-05-0275.
4. Oduah E.I., Linhardt R.J., Sharfstein S.T. Heparin: past, present, and future. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2016;9(3):38. https://doi.org/10.3390/ph9030038.
5. Bertini S., Fareed J., Madaschi L. et al. Characterization of PF4-heparin complexes by photon correlation spectroscopy and zeta potential. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017;23(7):725–34. https://doi.org/10.1177/1076029616685430.
6. Walenga J.M., Lyman G.H. Evolution of heparin anticoagulants to ultra-low-molecular-weight heparins: a review of pharmacologic and clinical differences and applications in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88(1):1–18. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.06.007.
7. Laporte S., Liotier J., Bertoletti L. et al. Individual patient data meta-analysis of enoxaparin vs. unfractionated heparin for venous thromboembolism prevention in medical patients. *J Thromb Haemost*. 2011;9(3):464–72. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04182.x.
8. Hirsh J., Warkentin T.E., Shaughnessy S.G. et al. Heparin and low-molecular-weight heparin mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*. 2001;119(1 Suppl):64S–94S. https://doi.org/10.1378/chest.119.1_suppl.64s.
9. Sculpher M.J., Lozano-Ortega G., Sambrook J. et al. Fondaparinux versus Enoxaparin in non–ST-elevation acute coronary syndromes: short-term cost and long-term cost-effectiveness using data from the Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators (OASIS-5) trial. *Am Heart J*. 2009;157(5):845–52. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.02.017.
10. Cassinelli G., Naggi A. Old and new applications of non-anticoagulant heparin. *Int J Cardiol*. 2016;212(Suppl):S14–21. https://doi.org/10.1016/S0167-5273(16)12004-2.
11. Quinsey N.S., Whisstock J.C., Le Bonniec B. et al. Molecular determinants of the mechanism underlying acceleration of the interaction between antithrombin and factor Xa by heparin pentasaccharide. *J Bioll Chem*. 2002;277(18):15971–8. https://doi.org/10.1074/jbc.M108131200.
12. Cassinelli G., Torri G., Naggi A. Non-anticoagulant heparins as heparanase inhibitors. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1221:493–522. https://doi.org/10.1007/978-3-030-34521-1_20.
13. Cole G.J., Loewy A., Glaser L. Neuronal cell–cell adhesion depends on interactions of N-CAM with heparin-like molecules. *Nature*. 1986;320(6061):445–7. https://doi.org/10.1038/320445a0.
14. Klebe R.J., Escobedo L.V., Bentley K.L., Thompson L.K. Regulation of cell motility, morphology, and growth by sulfated glycosaminoglycans. *Cell Motil Cytoskeleton*. 1986;6(3):273–81. https://doi.org/10.1002/cm.970060304.
15. Sandset P.M., Abildgaard U., Larsen M.L. Heparin induces release of extrinsic: coagulation pathway inhibitor (EPI). *Thromb Res*. 1988;50(6):803–13. https://doi.org/10.1016/0049-3848(88)90340-4.
16. Webb L., Ehrengruber M.U., Clark-Lewis I. et al. Binding to heparan sulfate or heparin enhances neutrophil responses to interleukin 8. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(15):7158–62. https://doi.org/10.1073/pnas.90.15.7158.
17. Wildhagen K.C., de Frutos P.C., Reutelingsperger C.P. et al. Nonanticoagulant heparin prevents histone-mediated cytotoxicity in vitro and improves survival in sepsis. *Blood*. 2014;123(7):1098–101. https://doi.org/10.1182/blood-2013-07-514984.
18. Chang G.M., Atkinson H.M., Berry L.R., Chan A.K. Inhibition of plasmin generation in plasma by heparin, low molecular weight heparin, and a covalent antithrombin–heparin complex. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2017;28(6):431–7. https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000611.
19. Lam L., Silbert J., Rosenberg R. The separation of active and inactive forms of heparin. *Biochem Biophys Res Commun*. 1976;69(2):570–7. https://doi.org/10.1016/0006-291x(76)90558-1.
20. Friedl A., Filla M., Rapraeger A.C. Tissue-specific binding by FGF and FGF receptors to endogenous heparan sulfates. *Methods Mol Biol*. 2001;171:535–46. https://doi.org/10.1385/1-59259-209-0:535.
21. Li J., Guo Z.Y., Gao X.H. et al. Low molecular weight heparin (LMWH) improves peritoneal function and inhibits peritoneal fibrosis possibly through suppression of HIF-1α, VEGF and TGF-β1. *PLoS One*. 2015;10(2):e0118481. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118481.
22. Yang Y., Long Y., Wang Y. et al. Enhanced anti-tumor and anti-metastasis therapy for triple negative breast cancer by CD44 receptor-targeted hybrid self-delivery micelles. *Int J Pharm*. 2020;577:119085. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119085.
23. Sanford D., Naidu A., Alizadeh N., Lazo-Langner A. The effect of low molecular weight heparin on survival in cancer patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Thromb Haemost*. 2014;12(7):1076–85. https://doi.org/10.1111/jth.12595.
24. Ettelaie C., Fountain D., Collier M.E.W. et al. Low molecular weight heparin downregulates tissue factor expression and activity by modulating growth factor receptor-mediated induction of nuclear factor-κB. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1812(12):1591–600. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.09.007.
25. Alonso D., Bertolesi G., Farias E. et al. Antimetastatic effects associated with anticoagulant properties of heparin and chemically modified heparin species in a mouse mammary tumor model. *Oncol Rep*. 1996;3(1):219–22. https://doi.org/10.3892/or.3.1.219.
26. Koenig A., Norgard-Sumnicht K., Linhardt R., Varki A. Differential interactions of heparin and heparan sulfate glycosaminoglycans with the selectins. Implications for the use of unfractionated and low molecular weight heparins as therapeutic agents. *J Clin Invest*. 1998;101(4):877–89. https://doi.org/10.1172/JCI1509.
27. Ma L., Qiao H., He C. et al. Modulating the interaction of CXCR4 and CXCL12 by low-molecular-weight heparin inhibits hepatic metastasis of colon cancer. *Invest New Drugs*. 2012;30(2):508–17. https://doi.org/10.1007/s10637-010-9578-0.
28. Schlesinger M., Roblek M., Ortmann K. et al. The role of VLA-4 binding for experimental melanoma metastasis and its inhibition by heparin. *Thromb Res*. 2014;133(5):855–62. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.02.020.
29. Joseph P.R.B., Sawant K.V., Rajarathnam K. Heparin-bound chemokine CXCL8 monomer and dimer are impaired for CXCR1 and CXCR2 activation: implications for gradients and neutrophil trafficking. *Open Biol*. 2017;7(11):170168. https://doi.org/10.1098/rsob.170168.
30. Gomes A.M, Kozlowski E.O., Borsig L. et al. Antitumor properties of a new non-anticoagulant heparin analog from the mollusk Nodipecten nodosus: Effect on P-selectin, heparanase, metastasis and cellular recruitment. *Glycobiology*. 2015;25(4):386–93. https://doi.org/10.1093/glycob/cwu119.
31. Pfankuchen D.B., Baltes F., Batool T. et al. Heparin antagonizes cisplatin resistance of A2780 ovarian cancer cells by affecting the Wnt signaling pathway. *Oncotarget*. 2017;8(40):67553–66. https://doi.org/10.18632/oncotarget.18738.
32. Sindrewicz P., Yates E.A., Turnbull J.E. et al. Interaction with the heparin-derived binding inhibitors destabilizes galectin-3 protein structure. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;523(2):336–41. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.12.054.
33. Yu Y., Lv Q., Zhang B. et al. Adjuvant therapy with heparin in patients with lung cancer without indication for anticoagulants: A systematic review of the literature with meta-analysis. *J Cancer Res Ther*.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

2016;12(Suppl):37–42. https://doi.org/10.4103/0973-1482.191627.
34. Groen H.J., van der Heijden E.H., Klinkenberg T.J. et al. Randomised phase 3 study of adjuvant chemotherapy with or without nadroparin in patients with completely resected non-small-cell lung cancer: the NVALT-8 study. *Br J Cancer*. 2019;121(5):372–7. https://doi.org/10.1038/s41416-019-0533-3.
35. Meyer G., Besse B., Doubre H. et al. Anti-tumour effect of low molecular weight heparin in localised lung cancer: a phase III clinical trial. *Eur Res J*. 2018;52(4). https://doi.org/10.1183/13993003.01220-2018.
36. Klerk C.P., Smorenburg S.M., Otten H.-M. et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2130–5. https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.134.
37. Lee A.Y., Rickles F.R., Julian J.A. et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2123–9. https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.133.
38. Kakkar A.K., Levine M.N., Kadziola Z. et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol*. 2004;22(10):1944–8. https://doi.org/10.1200/JCO.2004.10.002.
39. Liao W.Y., Ho C.C., Hou H.H. et al. Heparin co-factor II enhances cell motility and promotes metastasis in non-small cell lung cancer. *J Pathology*. 2015;235(1):50–64. https://doi.org/10.1002/path.4421.
40. Alyahya R., Sudha T., Racz M. et al. Anti-metastasis efficacy and safety of non-anticoagulant heparin derivative versus low molecular weight heparin in surgical pancreatic cancer models. *Int J Oncol*. 2015;46(3):1225–31. https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2803.
41. Oschatz C., Maas C., Lecher B. et al. Mast cells increase vascular permeability by heparin-initiated bradykinin formation in vivo. Immunity. 2011;34(2):258–68. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.02.008.
42. Stelmach I., Jerzynska J., Stelmach W. et al. The effect of inhaled heparin on airway responsiveness to histamine and leukotriene D4. *Allergy Asthma Proc*. 2003;24(1): 59–65.
43. Vancheri C., Mastruzzo C., Armato F. et al. Intranasal heparin reduces eosinophil recruitment after nasal allergen challenge in patients with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(5):703–8. https://doi.org/10.1067/mai.2001.118785.
44. Becker R.C., Mahaffey K.W., Yang H. et al. Heparin-associated anti-Xa activity and platelet-derived prothrombotic and proinflammatory biomarkers in moderate to high-risk patients with acute coronary syndrome. *J Thromb Thrombolysis*. 2011;31(2):146–53. https://doi.org/10.1007/s11239-010-0532-y.
45. Rathbun S.W., Aston C.E., Whitsett T.L. A randomized trial of dalteparin compared with ibuprofen for the treatment of superficial thrombophlebitis. *J Thromb Haemost*. 2012;10(5):833–9. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04669.x.
46. Weiler J.M., Edens R.E., Linhardt R., Kapelanski D. Heparin and modified heparin inhibit complement activation in vivo. *J Immunol*. 1992;148(10):3210–5.
47. Linhardt R.J., Rice K.G., Kim Y.S. et al. Homogeneous, structurally defined heparin-oligosaccharides with low anticoagulant activity inhibit the generation of the amplification pathway C3 convertase in vitro. *J Biol Chem*. 1988;263(26):13090–6. https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)37675-0.
48. Proudfoot A.E., Fritchley S., Borlat F. et al. The BBXB motif of RANTES is the principal site for heparin binding and controls receptor selectivity. *J Biol Chem*. 2001;276(14):10620–6. https://doi.org/10.1074/jbc.M010867200.
49. Young E., Podor T.J., Venner T., Hirsh J. Induction of the acute-phase reaction increases heparin-binding proteins in plasma. *Arterioscler Thromb Vas Biol*. 1997;17(8):1568–74. https://doi.org/10.1161/01.atv.17.8.1568.
50. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C. et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004;303(5663):1532–5. https://doi.org/10.1126/science.109238.
51. Iba T., Hashiguchi N., Nagaoka I. et al. Heparins attenuated histone-mediated cytotoxicity in vitro and improved the survival in a rat model of histone-induced organ dysfunction. *Intensive Care Med Exp*. 2015;3(1):36. https://doi.org/10.1186/s40635-015-0072-z.
52. Redini F., Tixier J., Petitou M. et al. Inhibition of leucocyte elastase by heparin and its derivatives. *Biochem J*. 1988;252(2):515–9. https://doi.org/10.1042/bj2520515.
53. von Brühl M.-L., Stark K., Steinhart A. et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *J Exp Med*. 2012;209(4):819–35. https://doi.org/10.1084/jem.20112322.
54. Levi M., van der Poll T. Inflammation and coagulation. *Crit Care Med*. 2010;38(2 Suppl):S26–34. https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181c98d21.
55. Connor W.E., Armstrong M.L. Plasma lipoprotein lipase after subcutaneous heparin. *Circulation*. 1961;24(1):87–93. https://doi.org/10.1161/01.cir.24.1.87.
56. Wang L., Fuster M., Sriramarao P., Esko J.D. Endothelial heparan sulfate deficiency impairs L-selectin- and chemokine-mediated neutrophil trafficking during inflammatory responses. *Nature Immunol*. 2005;6(9):902–10. https://doi.org/10.1038/ni1233.
57. Kitamura N., Yamaguchi M., Shimabukuro K. et al. Heparin-like glycosaminoglycans inhibit leukocyte adhesion to endotoxin-activated human vascular endothelial cells under nonstatic conditions. *Eur Surg Res*. 1996;28(6):428–35. https://doi.org/10.1159/000129487.
58. Miller S.J., Hoggatt A., Faulk W.P. Heparin regulates ICAM-1 expression in human endothelial cells: an example of non-cytokine-mediated endothelial activation. *Thromb Haemost*. 1998;80(3):481–7.
59. Coombe D.R., Stevenson S.M., Kinnear B.F. et al. Platelet endothelial cell adhesion molecule 1 (PECAM-1) and its interactions with glycosaminoglycans: 2. Biochemical analyses. *Biochemistry*. 2008;47(17):4863–75. https://doi.org/10.1021/bi7024595.
60. Kiselyov V.V., Berezin V., Maar T.E. et al. The first immunoglobulin-like neural cell adhesion molecule (NCAM) domain is involved in double-reciprocal interaction with the second immunoglobulin-like NCAM domain and in heparin binding. *J Biol Chem*. 1997;272(15):10125–34. https://doi.org/10.1074/jbc.272.15.10125.
61. Diamond M.S., Alon R., Parkos C.A. et al. Heparin is an adhesive ligand for the leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD1). *J Cell Biol*. 1995;130(6):1473–82. https://doi.org/10.1083/jcb.130.6.1473.
62. Hu Q.-Y., Fink E., Grant C.K., Elder J.H. Selective interaction of heparin with the variable region 3 within surface glycoprotein of laboratory-adapted feline immunodeficiency virus. *PloS One*. 2014;9(12):e115252. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115252.
63. Luan Z., Hu B., Wu L. et al. Unfractionated heparin alleviates human lung endothelial barrier dysfunction induced by high mobility group box 1 through regulation of P38–GSK3β–Snail signaling pathway. *Cell Physiol Biochem*. 2018;46(5):1907–18. https://doi.org/10.1159/000489375.
64. Morgan M.J., Liu Z.-G. Crosstalk of reactive oxygen species and NF-κB signaling. *Cell Res*. 2011;21(1):103–15. https://doi.org/10.1038/cr.2010.178.
65. Blaukovitch C.I., Pugh R., Gilotti A.C. et al. Heparin treatment of vascular smooth muscle cells results in the synthesis of the dual-specificity phosphatase MKP-1. *J Cell Biochem*. 2010;110(2):382–91. https://doi.org/10.1002/jcb.22543.
66. Stewart E., Liu X., Clark G. et al. Inhibition of smooth muscle cell adhesion and proliferation on heparin-doped polypyrrole. *Acta Biomater*. 2012;8(1):194–200. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2011.07.029.
67. Achilles A., Mohring A., Zeus T. et al. Dabigatran enhances platelet reactivity and platelet thrombin receptor expression in patients with atrial fibrillation: reply. *J Thromb Haemost*. 2017;15(7):1524–5. https://doi.org/10.1111/jth.13595.
68. Luan Z.-G., Naranpurev M., Ma X.-C. Treatment of low molecular weight heparin inhibits systemic inflammation and prevents endotoxin-induced acute lung injury in rats. *Inflammation*. 2014;37(3):924–32. https://doi.org/10.1007/s10753-014-9812-6.
69. Lipowsky H.H., Lescanic A. Inhibition of inflammation induced shedding of the endothelial glycocalyx with low molecular weight heparin. *Microvasc Res*. 2017;112:72–8. https://doi.org/10.1016/j.mvr.2017.03.007.
70. Floer M., Götte M., Wild M.K. et al. Enoxaparin improves the course of dextran sodium sulfate-induced colitis in syndecan-1-deficient mice. *Am J Pathol*. 2010;176(1):146–57. https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.080639.
71. Nelson A., Berkestedt I., Schmidtchen A. et al. Increased levels of glycosaminoglycans during septic shock: relation to mortality and the antibacterial actions of plasma. *Shock*. 2008;30(6):623–7. https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e3181777da3.
72. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–8. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

73. Harenberg J., Jonas J.B., Trecca E.M. A liaison between sudden sensorineural hearing loss and SARS-CoV-2 infection. *Thromb Haemost*. 2020;120(9):1237–9. https://doi.org/10.1055/s-0040-1714370.
74. Zhou P., Yin J.-X., Tao H.-L., Zhang H.-W. Pathogenesis and management of heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Clin Chim Acta*. 2020;504:73—80. https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.02.002.
75. Cuker A., Arepally G.M., Chong B.H. et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2018;2(22):3360–92. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024489.
76. Lefkou E., Khamashta M., Hampson G., Hunt B. Low-molecular-weight heparin-induced osteoporosis and osteoporotic fractures: a myth or an existing entity? *Lupus*. 2010;19(1):3–12. https://doi.org/10.1177/0961203309353171.
77. Schindewolf M., Paulik M., Kroll H. et al. Low incidence of heparin-induced skin lesions in orthopedic surgery patients with low-molecular-weight heparins. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(8):1016–24. https://doi.org/10.1111/cea.13159.
78. Dolgushina N., Makatsariya A. Low molecular weight heparins in therapy of placental insufficiency and other complications of pregnancy in patients with viral infections. [Nizkomolekulyarnye geparіny v lechenii placentarnoj nedostatochnosti i drugih oslozhnenij beremennosti u bol'nyh virusnymi infekciyami]. *AG-info*. 2007;(3):5–1. (In Russ.).

Сведения об авторах:
Бицадзе Виктория Омаровна – д.м.н., профессор РАН, профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8404-1042. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.
Слуханчук Екатерина Викторовна – к.м.н., зав. отделением гинекологии ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия. E-mail: beloborodova@rambler.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7441-2778.
Хизроева Джамиля Хизриевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0725-9686. Scopus Author ID: 57194547147. Researcher ID: F-8384-2017.
Третьякова Мария Владимировна – к.м.н., врач акушер-гинеколог отделения гинекологии ООО «Лечебный Центр», Москва, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3628-0804.
Пятигорская Наталья Валерьевна – д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой промышленной фармации ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4901-4625. SPIN-код: 8128-1725.
Акиньшина Светлана Владимировна – к.м.н., научный сотрудник кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6012-453X.
Макацария Наталия Александровна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2541-3843. Researcher ID: F-8406-2017.
Гоциридзе Кетеван Элгуджевна – врач акушер-гинеколог, руководитель Центра репродуктивного здоровья «Клиники Чачава», Тбилиси, Грузия.
Бабаева Нигяр Наби кызы – врач акушер-гинеколог, ООО «Альтамед+», Одинцово, Московская область, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2965-4169.
Григорьева Кристина Николаевна – ординатор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7756-8935.
Шкода Андрей Сергеевич – д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9783-1796.
Элалами Исмаил – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Сеченовский университет), Москва, Россия; профессор медицинского Университета Сорбонны, Париж, Франция; директор гематологии Центра Тромбозов, Госпиталь Тенон, Париж, Франция. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9576-1368. Scopus Author ID: 7003652413. Researcher ID: AAC-9695-2019.
Гри Жан-Кристоф – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Сеченовский университет), Москва, Россия; профессор гематологии, университет Монпелье, Париж, Франция. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9899-9910. Researcher ID: AAA-2923-2019.
Шульман Сэм – д.м.н., профессор отделения гематологии и тромбоэмболий медицинского факультета Университета Макмастера, Гамильтон, Онтарио, Канада; директор программы по тромбоэмболиям, многопрофильный госпиталь Гамильтона, Онтарио, Канада; профессор Каролинского института, Стокгольм, Швеция. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8512-9043.

About the authors:
Victoria O. Bitsadze – MD, Dr Sci Med, Professor of RAS, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8404-1042. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.
Ekaterina V. Slukhanchuk – MD, PhD, Head of the Department of Gynecology, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia. E-mail: beloborodova@rambler.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7441-2778.
Jamilya Kh. Khizroeva – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0725-9686. Scopus Author ID: 57194547147. Researcher ID: F-8384-2017.
Maria V. Tretyakova – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Department of Gynecology, «Medical Center» LLC, Moscow, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3628-0804.
Natalia V. Pyatigorskaya – MD, Dr Sci Pharm, Professor, Head of the Department of Industrial Pharmacy, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4901-4625.
Svetlana V. Akinshina – MD, PhD, Researcher, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6012-453X.
Nataliya A. Makatsariya – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2541-3843. Researcher ID: F-8406-2017.
Ketevan E. Gotsiridze – MD, Obstetrician-Gynecologist, Head of the Center for Reproductive Health, Chachava Clinic, Tbilisi, Georgia.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Nigar N. Babaeva – MD, Obstetrician Obstetrician-Gynecologist, «Altamed+» LLC, Odintsovo, Moscow Region, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2965-4169.
Kristina N. Grigoreva – MD, Medical Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7756-8935.
Andrey S. Shkoda – MD, Dr Sci Med, Professor, Chief Physician, Vorokhobov City Clinical Hospital № 67, Moscow, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9783-1796.
Ismail Elalamy – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; Professor, Medicine Sorbonne University, Paris, France; Director of Hematology, Department of Thrombosis Center, Hospital Tenon, Paris, France. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9576-1368. Scopus Author ID: 7003652413. Researcher ID: AAC-9695-2019.
Jean-Christophe Gris – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; University of Montpellier, Paris, France. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9899-9910. Researcher ID: AAA-2923-2019.
Sam Shulman – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Hematology and Thromboembolism, Faculty of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada; Director, Clinical Thromboembolism Program, Hamilton General Hospital, Hamilton, Ontario, Canada; Professor, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8512-9043.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.