 © Авторы статьи / Authors of the article

ПАТОЛОГИЯ ЖИВОТНЫХ, МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ, ФАРМАКОЛОГИЯ И ТОКСИКОЛОГИЯ/ANIMAL PATHOLOGY, MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY, PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY

DOI: https://doi.org/10.60797/JAE.2026.75.3 EDN: JJQAHZ

ДИСБАЛАНС ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ У СЕВЕРНЫХ ОЛЕНЕЙ (ВАЖЕНОК)

Научная статья

Нифонтов К.Р.[1,] *, Авдеенко В.С.[2], Федоров В.И.[3]
[1] ORCID : 0000-0002-3414-127X;
[2] ORCID : 0000-0001-6154-275X;
[3] ORCID : 0000-0002-8454-6531;
[1, 3] Арктический государственный агротехнологический университет, Якутск, Российская Федерация
[2] Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Санкт-Петербург, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (nifontov[at]agatu.ru)

Предложена: 11.09.2026; Принята: 21.10.2026; Опубликована: 19.11.2026

Аннотация

В данной работе оценивались изменения концентрации провоспалительных (IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-8) и противовоспалительных (IL-2, IL-4, IL-10) цитокинов в сыворотке крови важенок при физиологическом течении беременности, плацентарной недостаточности с рождением гипотрофичного жизнеспособного теленка и преждевременных родах с рождением мертвого/нежизнеспособного плода. Концентрацию цитокинов определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке крови 15 важенок, распределенных по трем группам (n=9, n=3, n=3). Статистическую обработку проводили с использованием непараметрических критериев Краскела–Уоллиса, Манна–Уитни с поправкой Холма, а также робастной лог-линейной регрессии. Установлено достоверное повышение концентраций IL-2, IL-6 и IL-1β в группе преждевременных родов по сравнению с физиологической беременностью ($p<0,05$ после поправки Холма). Выявлена сильная положительная корреляция между провоспалительными цитокинами в группе патологии (r=0,887–0,969). Показано, что с каждой ступенью нарастания тяжести патологического процесса концентрация IL-1β возрастает в 6,17 раза (95% ДИ 1,04–36,8), IL-1α — в 3,82 раза (95% ДИ 1,36–10,8), IL-2 — в 2,73 раза (95% ДИ 1,42–5,26). Полученные данные свидетельствуют о развитии системного воспалительного ответа при осложненном течении беременности у важенок, что может служить основой для разработки прогностических критериев и ранней диагностики акушерской патологии. Таким образом, нарушение баланса про- и противовоспалительных цитокинов лежит в основе таких патологических состояний, как «цитокиновый шторм», хронические воспалительные и аутоиммунные процессы. Генетическая детерминированность воспалительного ответа указывает на важность изучения полиморфизмов генов цитокинов, что является предметов наших дальнейших исследований.

Ключевые слова: цитокины, важенки, плацентарная недостаточность, преждевременные роды, иммунный ответ, провоспалительные цитокины, ИФА.

IMBALANCE IN THE CYTOKINE PROFILE IN COMPLICATED PREGNANCY IN FEMALE REINDEER

Research article

Nifontov K.R.[1,] *, Avdeenko V.S.[2], Fedorov V.I.[3]
[1] ORCID : 0000-0002-3414-127X;
[2] ORCID : 0000-0001-6154-275X;
[3] ORCID : 0000-0002-8454-6531;
[1, 3] Arctic State Agrotechnological University, Yakutsk, Russian Federation
[2] St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, Saint-Petersburg, Russian Federation

* Corresponding author (nifontov[at]agatu.ru)

Suggested: 11.09.2026; Accepted: 21.10.2026; Published: 19.11.2026

Abstract

This work assessed changes in the concentrations of pro-inflammatory (IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-8) and anti-inflammatory (IL-2, IL-4, IL-10) cytokines in the blood serum of female reindeer during a normal pregnancy, placental insufficiency resulting in the birth of a hypotrophic but viable fawn, and preterm birth resulting in the birth of a stillborn or non-viable foetus. Cytokine concentrations were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in the blood serum of 15 heifers, divided into three groups (n = 9, n = 3, n = 3). Statistical analysis was performed using the non-parametric Kruskal–Wallis and Mann–Whitney tests with the Holm correction, as well as robust log-linear regression. A significant increase in the concentrations of IL-2, IL-6 and IL-1β was observed in the preterm birth group compared with the group with normal pregnancy ($p < 0.05$ after Holm's procedure). A strong positive correlation was found between pro-inflammatory cytokines in the pathological group (r = 0.887–0.969). It was shown that with each increase in the severity of the pathological process, the

 © Авторы статьи / Authors of the article

concentration of IL-1β increased 6.17-fold (95% CI 1.04–36.8), IL-1α 3.82-fold (95% CI 1.36–10.8), and IL-2 by a factor of 2.73 (95% CI 1.42–5.26). The data obtained indicate the development of a systemic inflammatory response in pregnant cows with complicated pregnancies, which may serve as a basis for the development of prognostic criteria and the early diagnosis of obstetric pathology. Thus, an imbalance between pro- and anti-inflammatory cytokines underlies pathological conditions such as the "cytokine storm", chronic inflammatory processes and autoimmune disorders. The genetic determinants of the inflammatory response highlight the importance of studying cytokine gene polymorphisms, which is the focus of our future research.

Keywords: cytokines, placental insufficiency, preterm birth, immune response, pro-inflammatory cytokines, ELISA.

Введение

Цитокины являются ключевыми медиаторами, которые обеспечивают процесс беременности от имплантации до родов. Скоординированные их действия обуславливают характер течения внутриутробного периода и успешный исход родоразрешения [1], [2], [3]. В последние годы изучение цитокинового профиля является одним из ключевых направлений в понимании патогенеза многих заболеваний у домашних животных [4]. Северное оленеводство является одной из ключевых отраслей сельского хозяйства в арктических и субарктических регионах России, обеспечивая традиционный уклад жизни коренных народов Севера. Одной из наиболее актуальных проблем отрасли остается прогрессирующее снижение воспроизводительной способности важенок, проявляющееся в виде яловости, абортов, рождения ослабленного и нежизнеспособного молодняка, а также мертворождений тугутов [5]. По данным исследований, в некоторых хозяйствах Таймырского и Эвенкийского округов яловость оленей достигает 40% и более, при этом одной из основных причин бесплодия являются нарушения беременности и связанные с ними патологические роды [6]. Несмотря на богатый опыт народов Севера в содержании домашних оленей, многие вопросы, касающиеся патологии репродуктивной системы этих животных в суровых природно-климатических условиях, остаются недостаточно изученными в научном плане. В последние десятилетия в фундаментальной и клинической медицине значительное внимание уделяется изучению роли цитокинов в регуляции иммунного ответа и патогенезе различных заболеваний [7]. Цитокины представляют собой семейство низкомолекулярных белков, опосредующих межклеточные взаимодействия в иммунной системе, участвующих в регуляции воспалительных реакций, пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток. Нарушение баланса между провоспалительными (IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α) и противовоспалительными (IL-4, IL-10, TGF-β) цитокинами лежит в основе многих патологических состояний, включая системный воспалительный ответ, «цитокиновый шторм» и хронические воспалительные процессы. Многочисленные исследования на животных моделях убедительно демонстрируют ключевую роль провоспалительных цитокинов в индукции преждевременных родов [8]. Так, в эксперименте на мышах было показано, что введение липополисахарида (эндотоксина) на 15-й день гестации вызывает значительное укорочение продолжительности беременности (с 88,5 до 15,5 часов) и сопровождается драматическим повышением концентраций фактора некроза опухоли-α (TNF-α), интерлейкина-6 (IL-6) и интерлейкина-1α (IL-1α) в сыворотке крови матери [6]. При этом в амниотической жидкости также регистрируется существенное увеличение уровней IL-6 и IL-1α. В исследовании на приматах (макаках-резусах) внутриамниотическое введение IL-1β и TNF-α приводило к развитию преждевременных родов, тогда как инфузии IL-6 и IL-8 не вызывали родовой активности, несмотря на выраженные воспалительные изменения в плодных оболочках и легких плода [9]. Авторы заключили, что IL-1β и TNF-α играют первичную роль в запуске преждевременных родов, ассоциированных с воспалением или инфекцией [10]. Другие исследования подтверждают, что воспаление является ключевым механическим эффектором родовой деятельности, причем индуцирующее роды воспаление носит локальный характер и ограничено внутриматочными тканями, а не носит системный характер [11]. В экспериментах на мышах показано, что экзосомы, выделенные на 18-й день гестации, содержат белки, ассоциированные с воспалительным ответом и миграцией иммунных клеток, и при введении на 15-16-й день гестации вызывают преждевременные роды, сопровождающиеся активацией NF-κB и повышением уровней цитокинов в фетоплацентарных тканях [12]. В контексте акушерской патологии у сельскохозяйственных животных данные о цитокиновом профиле при осложненном течении беременности крайне ограничены [13]. В доступной литературе отсутствуют систематические исследования, посвященные анализу концентраций цитокинов в сыворотке крови важенок северного оленя при плацентарной недостаточности и преждевременных родах [14]. В то же время понимание иммунологических механизмов, лежащих в основе нарушений репродуктивной функции, имеет не только фундаментальное, но и прикладное значение для разработки ранних диагностических критериев и патогенетически обоснованных методов профилактики и терапии акушерской патологии у оленей.

Целью настоящего исследования явилась оценка изменений концентрации провоспалительных (IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-8) и противовоспалительных (IL-2, IL-4, IL-10) цитокинов в сыворотке крови важенок при физиологическом течении беременности, плацентарной недостаточности с рождением гипотрофного жизнеспособного теленка и преждевременных родах с рождением мертвого или нежизнеспособного плода.

Методы и принципы исследования

Экспериментальные процедуры настоящего исследования были проведены с учетом стандартов Санкт-Петербургского университета ветеринарной медицины при проведении экспериментов на животных и получил одобрение Комитета по этике исследований и экспериментов на животных (Протокол № 19/2025-СПбГУВМ). Исследование проводилось на базе фермерских хозяйств Республики (Саха) Якутия в период с 06.2025 по 08.2026. Все процедуры с животными осуществлялись с соблюдением принципов гуманного обращения, зафиксированных в Директиве 2010/63/EU. Объектом исследования служили клинически здоровые важенки в возрасте от 3 до 5 лет со средней живой массой от 85 до 100 кг. Животные находились в условиях свободно-выгульного содержания на

 © Авторы статьи / Authors of the article

пастбищах горно-тундровых с естественным кормлением. В течение всего периода наблюдения проводился ежедневный клинический мониторинг с оценкой общего состояния, аппетита, поведения. Формирование экспериментальных групп осуществляли ретроспективно, на основании данных клинического наблюдения за течением последнего месяца беременности и исходами родов. Забор биологического материала, в частности венозную кровь отбирали из яремной вены (v. jugularis) в утренние часы (с 8:00 до 10:00). Забор осуществляли в вакуумные пробирки без антикоагулянта (Vacutainer, Becton Dickinson, США) объемом 9 мл. Кровь выдерживали при комнатной температуре в течение 30–45 минут для полного свертывания, затем центрифугировали при 3000 об/мин (1200 g) в течение 15 минут при температуре +4°C. Полученную сыворотку аликвотировали в стерильные криопробирки (Eppendorf, Германия) и хранили при температуре - 20°C до момента проведения биохимических исследований (не более 14 суток). Повторное замораживание-размораживание сыворотки не допускалось. Измерения выполнены в клинико-биохимической лаборатории Санкт-Петербургского государственного университета ветеринарной медицины. Определение в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА, «сэндвич»-метод) с использованием коммерческих тест-систем (Cloud-Clone Corp., Китай); согласно инструкции производителя. Чувствительность тест-систем составляла от 0,5 до 10 нг/мл в зависимости от анализируемого цитокина. Использовали наборы интерлейкинов (IL-1α – SEA071Bo, IL-1β – SEA56Bo, IL-2 – SEA073Bo, IL-4 – SEA077Bo, IL-6 – SEA079Bo, IL-8 – SEA080Bo, IL-10 - SEA056Bo). Статистический анализ выполняли с использованием программного пакета (IBM SPSS Statistics / R / GraphPad Prism). Для оценки различий между тремя группами применяли непараметрический критерий Краскела–Уоллиса с расчетом эпсилон-квадрат как меры размера эффекта. Попарные сравнения проводили с использованием точного критерия Манна–Уитни с поправкой Холма для множественных сравнений. Для оценки зависимости концентрации цитокинов от степени тяжести патологического процесса применяли робастную лог-линейную регрессию с расчетом коэффициента детерминации R^2 и фактора кратности (fold-change) на одну ступень шкалы тяжести. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$ с учетом поправки на множественные сравнения (FDR < 0). Критерием статистической значимости считался уровень $p<0,05$. Все вычисления и анализ проводились с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics 26 (IBM Corp., США) и Microsoft Excel 2000 SPSS 10.0.5 для Windows.

Основные результаты

В таблице 1 представлены данные по содержанию семи цитокинов в сыворотке крови важенок в трех группах сравнения.

Таблица 1 - Концентрация содержания цитокинов в сыворотке крови у важенок при в норме и патологии с использованием метода ИФА

DOI: https://doi.org/10.60797/JAE.2026.75.3.1

Маркер Ед.изм.	Беременные n=9		Плацентарная недостаточность, с рождением гипотрофного жизнеспособного тугута, n=3		Преждевременные роды с рождением мертвого и не жизнеспособного тугута, n=3	
	M±m	Cv%	M±m	Cv%	M±m	Cv%
IL10 пг/мл	7,084±1,74	7,367	5,880±1,331	39,22	87,32±6,307	13,31
IL2 пг/мл	64,723±18,389	8,523	62,530±18,413	17,65	599,677±28,257	28,62
IL4 пг/мл	27,409±4,755	5,206	21,090±2,149	51,00	55,437±11,111	34,72
IL8 пг/мл	304,402±32,203	10,579	120,053±33,873	50,31	918,800±265,775	50,10
IL6 пг/мл	89,900±15,502	51,73	55,320±6,830	21,39	561,167±272,637	34,15
IL1b пг/мл	11,312±4,419	11,72	0,253±0,049	33,57	349,110±20,639	10,29
IL1a пг/мл	5,793±1,161	15,94	2,490±0,586	40,79	75,613±3,539	14,79

При физиологической беременности (группа 1) наибольшие концентрации зарегистрированы для IL-8 (304,402 пг/мл) и IL-6 (89,900 пг/мл), наименьшие — для IL-1α (5,793 пг/мл) и IL-10 (7,084 пг/мл). В группе плацентарной недостаточности (группа 2) наблюдается тенденция к снижению концентраций большинства цитокинов по сравнению с контролем, за исключением IL-10, уровень которого остаётся сопоставимым. Наиболее драматические изменения зафиксированы в группе преждевременных родов (группа 3): концентрации всех исследуемых цитокинов многократно превышают контрольные значения. Особенно выраженное повышение отмечено для IL-2 (в 9,3 раза), IL-1β (в 30,9 раза), IL-1α (в 13,1 раза), IL-6 (в 6,2 раза) и IL-8 (в 3,0 раза) по сравнению с группой 1. При этом в группе 3 сохраняется значительная межиндивидуальная вариабельность, о чем свидетельствуют высокие значения

 © Авторы статьи / Authors of the article

коэффициента вариации (CV=28,62–50,10%). Таким образом, сравнительный профиль цитокинов по клиническим группам в виде визуального анализа распределений показал, что группа важенок с исходом преждевременных родов и рождением мертвого и не жизнеспособного тугута имеет наиболее высокий уровень большинства изученных маркеров. Напротив, группа плацентарной недостаточности с рождением гипотрофного жизнеспособного тугута по медианным значениям во многих случаях близка к группе физиологической беременности, а по отдельным маркерам даже несколько ниже ее.

Для оценки баланса про- и противовоспалительных цитокинов были рассчитаны интегральные показатели (таблица 2).

Таблица 2 - Интегральные статистические характеристики про - и противовоспалительного профиля в сыворотке крови важенок в норме и патологии

DOI: https://doi.org/10.60797/JAE.2026.75.3.2

Группа	Цитокины	M±m	CV, %	Средний r (корелляции)	Индекс регрессии
Группа 1 (контроль)	Провоспалительные (IL-1α, IL-1β , IL-6)	95,226±14,660	128,35	0,385	0,143
Группа 1 (контроль)	Противовоспалительные (IL-2, IL-4, IL-10)	17,246±0,162	83,33	- 0,078	- 0,064
Группа 2 (плацентарная недостаточность)	Провоспалительные (IL-1α, IL-1β , IL-6)	48,129±2,144	102,88	- 0,217	-1,325
Группа 2 (плацентарная недостаточность)	Противовоспалительные (IL-2, IL-4, IL-10)	13,485±1,605	79,76	0,035	0,056
Группа 3 (преждевременные роды)	Провоспалительные (IL-1α, IL-1β , IL-6)	500,871±39,989	62,50	0,887	0,928
Группа 3 (преждевременные роды))	Противовоспалительные (IL-2, IL-4, IL-10)	71,379±5,941	31,58	0,969	1,605

В контрольной группе средняя концентрация провоспалительных цитокинов (95,226 пг/мл) существенно превышает таковую для противовоспалительных (17,246 пг/мл), что отражает физиологическое преобладание провоспалительного потенциала. При плацентарной недостаточности (группа 2) отмечается снижение обеих фракций, причем провоспалительных — практически вдвое (до 48,129 пг/мл).

В группе преждевременных родов (группа 3) происходит многократное возрастание как провоспалительных (до 500,871 пг/мл), так и противовоспалительных (до 71,379 пг/мл) цитокинов. Важно отметить, что в группе 3 наблюдается резкое усиление корреляционных связей между цитокинами внутри каждой фракции (r=0,887 — для провоспалительных, r=0,969 — для противовоспалительных), что свидетельствует о развитии синхронного гипервоспалительного ответа.

Для оценки статистической значимости глобальных и попарных различий между тремя группами использован критерий Краскела–Уоллиса (таблица 3).

Таблица 3 - Глобальные различия между содержанием цитокинов в сыворотке крови важенок при физиологически протекающей и осложненной беременности

DOI: https://doi.org/10.60797/JAE.2026.75.3.3

Маркер	*p* (Kruskal-Wallis)	*p* (FDR)	Эпсилон-квадрат
IL10	0,065	0,086	0,290
IL2	0,033	0,083	0,400
IL4	0,082	0,091	0,251
IL8	0,053	0,086	0,324
IL6	0,024	0,083	0,452

 © Авторы статьи / Authors of the article

Маркер	*p* (Kruskal-Wallis)	*p* (FDR)	Эпсилон-квадрат
IL1b	0,021	0,083	0,475
IL1a	0,042	0,084	0,361

Статистически значимые глобальные различия на уровне статистики $p<0,05$ зафиксированы для IL-2 (p=0,033), IL-6 (p=0,024), IL-1β (p=0,021) и IL-1α (p=0,042). Наибольший размер эффекта (эпсилон-квадрат) отмечен для IL-1β ($\varepsilon^2=0,475$) и IL-6 ($\varepsilon^2=0,452$). Для идентификации конкретных групп, между которыми имеются различия, выполнен попарный анализ с поправкой Холма (таблица 4). Статистически значимые различия ($p<0,05$ после коррекции Холма) выявлены между физиологической беременностью и преждевременными родами для IL-2, IL-6 и IL-1β. Различия между группой 1 и группой 3 для IL-1α находятся на уровне тенденции ($p=0,055$). Достоверных различий между группами 1 и 2, а также 2 и 3 не установлено, что может быть связано с малым объемом выборки в группах 2 и 3.

Для идентификации конкретных групп, между которыми имеются различия, выполнен попарный анализ с поправкой Холма. Статистически значимые различия ($p<0,05$ после коррекции Холма) выявлены между физиологической беременностью и преждевременными родами для IL-2, IL-6 и IL-1β. (таблица 4)

Таблица 4 - Попарные различия между содержанием цитокинов в сыворотке крови важенок при физиологически протекающей и осложненной беременности (точный критерий Манна-Уитни, p после Holm-коррекции)

DOI: https://doi.org/10.60797/JAE.2026.75.3.4

Маркер	Группа 1 vs Группа 2	Группа 1 vs Группа 3	Группа 2 vs Группа 3
IL10	0,864	0,109	0,200
IL2	0,864	0,027	0,200
IL4	0,727	0,191	0,200
IL8	0,482	0,109	0,200
IL6	0,373	0,027	0,200
IL1b	0,282	0,027	0,200
IL1a	0,600	0,055	0,200

Различия между группой 1 и группой 3 для IL-1α находятся на уровне тенденции ($p=0,055$). Достоверных различий между группами 2 и 3 не установлено, что может быть связано с малым объемом выборки в группах 2 и 3. Для оценки дозозависимого эффекта количественной связи между концентрацией цитокинов и степенью тяжести патологического процесса проведена робастная лог-линейная регрессия (таблица 5).

Таблица 5 - Робастная лог-линейная регрессия цитокинов по шкале тяжести заболевания в сыворотке крови важенок при физиологически протекающей и осложненной беременности

DOI: https://doi.org/10.60797/JAE.2026.75.3.5

Маркер	β (log10)	95% ДИ β	Кратность на 1 ступень тяжести	95% ДИ кратности	*p*	*p* (FDR)	R^2
IL10	0,426	0,004… 0,848	2,67x	1,01x… 7,05x	0,048	0,062	0,360
IL2	0,437	0,152… 0,721	2,73x	1,42x… 5,26x	0,003	0,013	0,513
IL4	0,145	0,000… 0,289	1,40x	1,00x… 1,94x	0,049	0,062	0,226
IL8	0,230	0,024… 0,485	1,70x	0,95x… 3,05x	0,076	0,085	0,193
IL6	0,311	0,051… 0,571	2,05x	1,13x… 3,72x	0,019	0,047	0,404
IL1b	0,790	0,017… 1,563	6,17x	1,04x… 36,8x	0,05	0,062	0,24
IL1a	0,582	0,135…1,02	3,82x	1,36x… 10,8x	0,01	0,036	0,34

 © Авторы статьи / Authors of the article

Регрессионный анализ продемонстрировал, что с каждой ступенью нарастания тяжести патологического процесса (от физиологической нормы через плацентарную недостаточность к преждевременным родам) концентрация IL-1β возрастает в среднем в 6,17 раза, IL-1α — в 3,82 раза, IL-2 — в 2,73 раза, IL-10 — в 2,67 раза, IL-6 — в 2,05 раза. Наибольшая доля дисперсии, объясняемая тяжестью состояния, выявлена для IL-2 (R^2=0,513) и IL-6 (R^2=0,404).

Обсуждение

В настоящем исследовании впервые проведен комплексный анализ цитокинового профиля в сыворотке крови важенок при физиологическом и осложненном течении беременности. Полученные данные демонстрируют выраженные изменения концентраций как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов, характер которых существенно различается в зависимости от характера акушерской патологии. Наиболее драматические изменения зафиксированы в группе преждевременных родов с рождением мертвого или нежизнеспособного теленка. В этой группе наблюдалось многократное повышение концентраций всех исследуемых цитокинов, причем наиболее выраженный рост отмечен для IL-1β (в 30,9 раза) и IL-1α (в 13,1 раза). Эти результаты согласуются с данными экспериментальных исследований на животных моделях, в которых IL-1β и IL-1α рассматриваются как ключевые медиаторы воспалительной индукции преждевременных родов [7], [9]. На модели мышей было показано, что введение эндотоксина вызывает повышение IL-1α в сыворотке крови через 4 часа после инъекции [15]. В исследовании на приматах внутриамниотическое введение IL-1β неизменно приводило к развитию преждевременных родов, что подчеркивает центральную роль этого цитокина в запуске родовой деятельности [11], [16]. Обращает на себя внимание также значительное повышение IL-2 (в 9,3 раза) в группе преждевременных родов. IL-2 является классическим Th1-цитокином, участвующим в активации Т-клеточного иммунитета. Его выраженное повышение может свидетельствовать о смещении иммунного баланса в сторону Th1-ответа, что в условиях беременности ассоциируется с неблагоприятными исходами. В исследовании на мышах с эндотоксин-индуцированными преждевременными родами также отмечались системные и локальные изменения цитокинового профиля, включая повышение провоспалительных цитокинов [7], [17]. Выявленная нами сильная положительная корреляция между провоспалительными цитокинами (r=0,887) и между противовоспалительными цитокинами (r=0,969) в группе преждевременных родов свидетельствует о синхронной активации обеих ветвей иммунного ответа. Аналогичные закономерности описаны в литературе: в исследовании на мышах было показано, что воспалительный ответ, индуцирующий преждевременные роды, характеризуется координированным повышением TNF-α, IL-6 и IL-1α [7], [18]. Это указывает на развитие системного воспалительного ответа с потерей регуляторного контроля, что, вероятно, и является непосредственной причиной неблагоприятного исхода беременности. Особый интерес представляют данные, полученные в группе плацентарной недостаточности с рождением гипотрофного теленка. В этой группе наблюдалась тенденция к снижению концентраций большинства цитокинов (IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-4), особенно выраженная для провоспалительных цитокинов. Этот феномен может быть интерпретирован как истощение компенсаторных иммунных механизмов на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности. Снижение уровней провоспалительных цитокинов при плацентарной недостаточности может отражать подавление локальных воспалительных реакций, необходимых для нормального ремоделирования тканей и формирования адаптационных механизмов во время беременности. В литературе имеются данные о том, что в норме концентрации цитокинов в сыворотке крови варьируют в широких пределах [19]. Однако значительное снижение провоспалительного пула, наблюдаемое в группе 2, может указывать на иммуносупрессивный статус, способствующий хронической гипоксии плода и его задержке внутриутробного развития [20]. Результаты регрессионного анализа продемонстрировали, что концентрации IL-1β, IL-1α, IL-2 и IL-6 являются наиболее информативными предикторами тяжести патологического процесса. С каждой ступенью нарастания тяжести (от нормы через плацентарную недостаточность к преждевременным родам) концентрация IL-1β возрастает в 6,17 раза, IL-1α - в 3,82 раза, IL-2 - в 2,73 раза, IL-6 - в 2,05 раза. Эти данные согласуются с результатами экспериментальных исследований, в которых IL-1β рассматривается как один из наиболее значимых цитокинов в патогенезе преждевременных родов [21], [22].

Следует отметить, что в нашем исследовании не обнаружено статистически значимых различий между группой физиологической беременности и группой плацентарной недостаточности, что, вероятно, обусловлено малым объемом выборки (n=3) во второй группе. Это является одним из ограничений настоящей работы. В то же время, наличие выраженных количественных тенденций и результатов регрессионного анализа позволяет сделать обоснованные предположения о направленности изменений.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что осложненное течение беременности у важенок ассоциируется с глубокими изменениями цитокинового профиля, характер которых зависит от формы патологии. Хроническая плацентарная недостаточность характеризуется снижением концентраций цитокинов, вероятно, отражающим истощение адаптационных механизмов, тогда как острое преждевременное прерывание беременности сопровождается развитием гипервоспалительного ответа с многократным повышением всех исследуемых цитокинов. Выявленные закономерности могут служить основой для разработки ранних диагностических критериев прогнозирования неблагоприятных исходов беременности у важенок и обоснования патогенетической терапии, направленной на модуляцию цитокинового баланса. Дальнейшие исследования с привлечением большего количества животных и использованием большего числа панелей цитокинов необходимы для подтверждения полученных результатов и выявления дополнительных прогностических маркеров.

Заключение

1. При преждевременных родах с рождением мертвого или нежизнеспособного теленка у важенок наблюдается выраженная гиперцитокинемия с многократным повышением концентраций IL-2 (в 9,3 раза), IL-1β (в 30,9 раза), IL-1α

 © Авторы статьи / Authors of the article

(в 13,1 раза), IL-6 (в 6,2 раза) и IL-8 (в 3,0 раза) по сравнению с физиологической беременностью, что свидетельствует о развитии системного воспалительного ответа.

2. При плацентарной недостаточности с рождением гипотрофного теленка отмечается тенденция к снижению концентраций большинства исследуемых цитокинов, что может отражать истощение иммунных резервов и компенсаторных механизмов на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности.

3. Статистически значимые различия установлены для IL-2, IL-6 и IL-1β между группой физиологической беременности и группой преждевременных родов (p<0,05 после поправки Холма).

4. Выявлена сильная положительная корреляционная связь между провоспалительными цитокинами в группе преждевременных родов (r=0,887), а также между противовоспалительными цитокинами (r=0,969), что указывает на синхронную активацию обеих ветвей иммунного ответа и потерю регуляторного баланса.

5. Робастная лог-линейная регрессия показала, что концентрации IL-1β, IL-1α, IL-2 и IL-6 являются наиболее информативными предикторами тяжести патологического процесса, увеличиваясь с каждой ступенью тяжести в 6,17, 3,82, 2,73 и 2,05 раза соответственно.

6. Полученные результаты могут быть использованы для разработки ранних критериев прогнозирования неблагоприятного исхода беременности у важенок и обоснования патогенетической терапии.

Финансирование

Исследование выполнено по гранту Российского научного фонда № 25-16-20118, https://rscf.ru/project/25-16-20118/.

Funding

The research was carried out under grant No. 25-16-20118 from the Russian Science Foundation, https://rscf.ru/project/25-16-20118/.

Конфликт интересов

Не указан.

Conflict of Interest

None declared.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Yang X. The Update Immune-Regulatory Role of Pro-and Anti-Inflammatory Cytokines in Re — current Pregnancy Losses / X. Yang, Y. Tian, L. Zheng [et al.] // Int. J. Mol. Sci. — 2022. — № 24 (1). — P. 132. — DOI: 10.3390/ijms24010132.

2. Mor G. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy / G. Mor, P. Aldo, A.B. Alvero // Nat. Rev. Immunol. — 2017. — № 17 (8). — P. 469–482. — DOI: 10.1038/nri.2017.64.

3. Zhou J.Z. Immunology of Uterine and Vaginal Mucosae / J.Z. Zhou, S.S. Way, K. Chen // Trends Immunol. — 2018. — № 39 (4). — P. 355. — DOI: 10.1016/j it.2018.02.006.

4. Макавчик С.А. Лабораторные методы оценки функционирования цитокинов в ветеринарной практике / С.А. Макавчик, В.С. Авдеенко, К.А. Моисеева [и др.] // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. — 2024. — № 4. — С. 34-40. — DOI 10.36871/vet.zoo.bio.202404004. — EDN RBDRLV.

5. Слепцов Е.С. Анализ воспроизводительной способности северных оленей в различных природно-климатических зонах Якутии / Е.С. Слепцов, Н.В. Винокуров, В.И. Федоров // Аграрный Вестник Урала. — 2019. — № 9 (188). — С. 47–53.

6. Федоров В.И Причины патологий беременности, родов и послеродового периода у северных домашних оленей в Республике Саха (Якутия) / В.И. Федоров, И.И, Григорьев, Н. Винокуров. — 2020. — DOI: 10.13140/RG.2.2.15271.37280.

7. Макавчик С.А. Цитокины как эмбриокины и их биологическая роль / С.А. Макавчик, В.С. Авдеенко, К.А. Моисеева [и др.] // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. — 2024. — № 8. — С. 34–40

8. Fidel P.L. Jr. Systemic and local cytokine profiles in endotoxin-induced preterm parturition in mice / P.L. Fidel Jr., R. Romero, N. Wolf [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 1994. — Vol. 170. — № 5. — P. 1467–1475.

9. Frøvoll T.L. Measuring cytokines in Eurasian tundra reindeer (Rangifer tarandus tarandus) with a bovine bead-based multiplex immunoassay and real-time PCR / T.L. Frøvoll, K.R. Lybeck, H. Lund [et. al.] // Acta Veterinaria Scandinavica. — 2025. — № 67 (1). — P. 34. — DOI: 10.1186/s13028-025-00819-4.

10. Sadowsky D.W. Preterm labor is induced by intraamniotic infusions of interleukin-1β and tumor necrosis factor-α but not by interleukin-6 or interleukin-8 in a nonhuman primate model / D.W. Sadowsky, K.M. Adams, M.G. Gravett [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2006. — Vol. 195. — № 6. — P. 1578–1589.

11. Sheller-Miller S. Exosomes Cause Preterm Birth in Mice: Evidence for Paracrine Signaling in Pregnancy / S. Sheller-Miller, R. Menon // Scientific Reports. — 2019. — Vol. 9. — Art. 608.

12. Dubey J.P. Transplacental toxoplasmosis in a reindeer (Rangifer tarandus) fetus / J.P. Dubey, B. Lewis, K. Beam [et al.] // Veterinary Parasitology. — 2002. — № 110. — P. 131–135. — DOI: 10.1016/S0304-4017(02)00320-5.

13. Jurinovic P. Quantification of Antiviral Cytokines in Serum, Cerebrospinal Fluid and Urine of Patients with Tick-Borne Encephalitis in Croatia / P. Jurinovic, V. Stevanovic, E. Kurelja [et al.] // Viruses. — 2022. — Vol. 14. — № 11. — P. 2406.

 © Авторы статьи / Authors of the article

14. Kiguradze T. Biological and Technical Variables Affecting Immunoassay Recovery of Cytokines from Human Serum and Simulated Vaginal Fluid / T. Kiguradze, C. Hogue, B. Nardone [et al.] // BMC Medicine. — 2022. — Vol. 20. — № 1. — P. 229.

15. Romero R. Systemic administration of interleukin-1 induces preterm parturition in mice / R. Romero, M. Mazor, B. Tartakovsky // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 1991. — Vol. 165. — № 4. — P. 969–971.

16. Romero R. Interleukin-1 and preterm labor / R. Romero, W. Sepulveda, J.S. Kenney [et al.] // American Journal of Reproductive Immunology. — 1992. — Vol. 27. — № 3-4. — P. 117–122.

17. Vilotić A. IL-6 and IL-8: An Overview of Their Roles in Healthy and Pathological Pregnancies / A. Vilotić, M. Nacka-Aleksić, A. Pirković [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. — 2022. — № 23 (23). — P. 14574. — DOI: 10.3390/ijms232314574.

18. Cheng S.-B. Interleukin-10: A Pleiotropic Regulator in Pregnancy / S.-B. Cheng, S. Sharma // American Journal of Reproductive Immunology. — 2015. — № 73 (6). — P. 487–500. — DOI: 10.1111/aji.12329.

19. Wang W. T Helper (Th) Cell Profiles in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh Cells / W. Wang, N. Sung, A. Gilman-Sachs [et al.] // Frontiers in Immunology. — 2020. — № 11. — P. 2025. — DOI: 10.3389/fimmu.2020.02025.

20. Chen J. Matrix Metalloproteinases in Normal Pregnancy and Preeclampsia / J. Chen, R.A. Khalil // Progress in Molecular Biology and Translational Science. — 2017. — № 148. — P. 87–165. — DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.04.001.

21. Morales-Vázquez M.M. Equine Placentitis in Mares Induces the Secretion of Pro-Inflammatory Cytokine eIL-1β and the Active Extracellular Matrix Metalloproteinase (MMP)-9 / M.M. Morales-Vázquez, E. Meza-Serrano, I. Lara-Pereyra [et al.] // Veterinary Sciences. — 2023. — № 10 (9). — P. 532. — DOI: 10.3390/vetsci10090532.

22. Amash A. Placental Secretion of Interleukin-1 and Interleukin-1 Receptor Antagonist in Preeclampsia: Effect of Magnesium Sulfate / A. Amash, G. Holcberg, O. Sapir [et al.] // Journal of Interferon & Cytokine Research. — 2012. — № 32. — P. 432–441. — DOI: 10.1089/jir.2012.0013.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Yang X. The Update Immune-Regulatory Role of Pro-and Anti-Inflammatory Cytokines in Re — current Pregnancy Losses / X. Yang, Y. Tian, L. Zheng [et al.] // Int. J. Mol. Sci. — 2022. — № 24 (1). — P. 132. — DOI: 10.3390/ijms24010132.

2. Mor G. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy / G. Mor, P. Aldo, A.B. Alvero // Nat. Rev. Immunol. — 2017. — № 17 (8). — P. 469–482. — DOI: 10.1038/nri.2017.64.

3. Zhou J.Z. Immunology of Uterine and Vaginal Mucosae / J.Z. Zhou, S.S. Way, K. Chen // Trends Immunol. — 2018. — № 39 (4). — P. 355. — DOI: 10.1016/j it.2018.02.006.

4. Makavchik S.A. Laboratornie metodi otsenki funktsionirovaniya tsitokinov v veterinarnoi praktike [Laboratory methods for assessing cytokine function in veterinary practice] / S.A. Makavchik, V.S. Avdeenko, K.A. Moiseeva [et al.] // Veterinariya, zootekhniya i biotekhnologiya [Veterinary Medicine, Animal Science and Biotechnology]. — 2024. — № 4. — P. 34–40. — DOI: 10.36871/vet.zoo.bio.202404004. — EDN: RBDRLV. [in Russian]

5. Sleptsov E.S. Analiz vosproizvoditelnoi sposobnosti severnikh olenei v razlichnikh prirodno-klimaticheskikh zonakh Yakutii [Analysis of the reproductive capacity of reindeer in various natural and climatic zones of Yakutia] / E.S. Sleptsov, N.V. Vinokurov, V.I. Fedorov // Agrarnii Vestnik Urala [Agrarian Bulletin of the Urals]. — 2019. — № 9 (188). — P. 47–53. [in Russian]

6. Fedorov V.I Prichini patologii beremennosti, rodov i poslerodovogo perioda u severnikh domashnikh olenei v Respublike Sakha (Yakutiya) [Causes of pathologies of pregnancy, childbirth, and the postpartum period in domestic reindeer in the Sakha Republic (Yakutia)] / V.I. Fedorov, I.I, Grigorev, N. Vinokurov. — 2020. — DOI: 10.13140/RG.2.2.15271.37280.

7. Makavchik S.A. Tsitokini kak embriokini i ikh biologicheskaya rol [Cytokines as embryokines and their biological role] / S.A. Makavchik, V.S. Avdeenko, K.A. Moiseeva [et al.] // Veterinariya, zootekhniya i biotekhnologiya [Veterinary Medicine, Animal Science and Biotechnology]. — 2024. — № 8. — P. 34–40. [in Russian]

8. Fidel P.L. Jr. Systemic and local cytokine profiles in endotoxin-induced preterm parturition in mice / P.L. Fidel Jr., R. Romero, N. Wolf [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 1994. — Vol. 170. — № 5. — P. 1467–1475.

9. Frøvoll T.L. Measuring cytokines in Eurasian tundra reindeer (Rangifer tarandus tarandus) with a bovine bead-based multiplex immunoassay and real-time PCR / T.L. Frøvoll, K.R. Lybeck, H. Lund [et. al.] // Acta Veterinaria Scandinavica. — 2025. — № 67 (1). — P. 34. — DOI: 10.1186/s13028-025-00819-4.

10. Sadowsky D.W. Preterm labor is induced by intraamniotic infusions of interleukin-1β and tumor necrosis factor-α but not by interleukin-6 or interleukin-8 in a nonhuman primate model / D.W. Sadowsky, K.M. Adams, M.G. Gravett [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2006. — Vol. 195. — № 6. — P. 1578–1589.

11. Sheller-Miller S. Exosomes Cause Preterm Birth in Mice: Evidence for Paracrine Signaling in Pregnancy / S. Sheller-Miller, R. Menon // Scientific Reports. — 2019. — Vol. 9. — Art. 608.

12. Dubey J.P. Transplacental toxoplasmosis in a reindeer (Rangifer tarandus) fetus / J.P. Dubey, B. Lewis, K. Beam [et al.] // Veterinary Parasitology. — 2002. — № 110. — P. 131–135. — DOI: 10.1016/S0304-4017(02)00320-5.

13. Jurinovic P. Quantification of Antiviral Cytokines in Serum, Cerebrospinal Fluid and Urine of Patients with Tick-Borne Encephalitis in Croatia / P. Jurinovic, V. Stevanovic, E. Kurelja [et al.] // Viruses. — 2022. — Vol. 14. — № 11. — P. 2406.

14. Kiguradze T. Biological and Technical Variables Affecting Immunoassay Recovery of Cytokines from Human Serum and Simulated Vaginal Fluid / T. Kiguradze, C. Hogue, B. Nardone [et al.] // BMC Medicine. — 2022. — Vol. 20. — № 1. — P. 229.

 © Авторы статьи / Authors of the article

15. Romero R. Systemic administration of interleukin-1 induces preterm parturition in mice / R. Romero, M. Mazor, B. Tartakovsky // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 1991. — Vol. 165. — № 4. — P. 969–971.

16. Romero R. Interleukin-1 and preterm labor / R. Romero, W. Sepulveda, J.S. Kenney [et al.] // American Journal of Reproductive Immunology. — 1992. — Vol. 27. — № 3-4. — P. 117–122.

17. Vilotić A. IL-6 and IL-8: An Overview of Their Roles in Healthy and Pathological Pregnancies / A. Vilotić, M. Nacka-Aleksić, A. Pirković [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. — 2022. — № 23 (23). — P. 14574. — DOI: 10.3390/ijms232314574.

18. Cheng S.-B. Interleukin-10: A Pleiotropic Regulator in Pregnancy / S.-B. Cheng, S. Sharma // American Journal of Reproductive Immunology. — 2015. — № 73 (6). — P. 487–500. — DOI: 10.1111/aji.12329.

19. Wang W. T Helper (Th) Cell Profiles in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh Cells / W. Wang, N. Sung, A. Gilman-Sachs [et al.] // Frontiers in Immunology. — 2020. — № 11. — P. 2025. — DOI: 10.3389/fimmu.2020.02025.

20. Chen J. Matrix Metalloproteinases in Normal Pregnancy and Preeclampsia / J. Chen, R.A. Khalil // Progress in Molecular Biology and Translational Science. — 2017. — № 148. — P. 87–165. — DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.04.001.

21. Morales-Vázquez M.M. Equine Placentitis in Mares Induces the Secretion of Pro-Inflammatory Cytokine eIL-1β and the Active Extracellular Matrix Metalloproteinase (MMP)-9 / M.M. Morales-Vázquez, E. Meza-Serrano, I. Lara-Pereyra [et al.] // Veterinary Sciences. — 2023. — № 10 (9). — P. 532. — DOI: 10.3390/vetsci10090532.

22. Amash A. Placental Secretion of Interleukin-1 and Interleukin-1 Receptor Antagonist in Preeclampsia: Effect of Magnesium Sulfate / A. Amash, G. Holcberg, O. Sapir [et al.] // Journal of Interferon & Cytokine Research. — 2012. — № 32. — P. 432–441. — DOI: 10.1089/jir.2012.0013.