

disease. Our research was to study and analyze clinical cases with a diagnosis of trichobezoar of decorative rabbits (n-15) to determine the criteria that help to choose a treatment method or conservative or surgical. This article reflects the importance of obtaining a complete anamnesis, the main clinical symptoms observed during a general examination, dental diseases that could also cause trichobezoar formation are identified, the need for hematological and biochemical analysis to assess the general condition of animals and exclude the causes of other non-specific clinical symptoms is considered. Additional research methods of ultrasound and X-ray diagnostics are used. Significant changes were noted towards an increase in ALT 96-144 U/L, urea 6.9-23.5 mmol/L, leukocytes $14-98 \cdot 10^9 \mu\text{L}$ and a decrease in these indicators after infusion therapy - ALT 73.1-102.93 U/L, urea 5.2-11.3 mmol/L, leukocytes $9.2-89 \cdot 10^9 \mu\text{L}$, the need for infusion therapy was confirmed. Conservative drug treatment was performed in rabbits (n-7), surgical treatment in the volume of gastrotomy in rabbits (n-8). In each group, 2 deaths were observed due to the severe condition of the animals at the time of treatment. In the course of the work, the significance of the results of hematological studies, the use of ultrasound and X-ray diagnostics, their priority, the need to monitor the condition of rabbits for two weeks after the treatment were determined. Criteria were identified that can be used to select a method of treating this disease - conservative or surgical. The prognosis of the outcome of any selected treatment method is the general condition of the rabbit at the time of its initiation. The importance of aspects constituting the prevention of trichobezoar was noted.

Key words: decorative rabbits, trichobezoar in the stomach, conservative treatment method, surgical method, selection criteria, infusion therapy, ultrasound, X-ray diagnostics.

REFERENCES

1. Tarasova A.S. Study of the effectiveness of prolonged intraosseous trophic blockades in experimental osteotomy of the tibia in rabbits. / A.S. Tarasov, V.I. Lutsai, M.V. Matveeva // Issues of legal regulation in veterinary medicine. - 2019. - No. 3. - P.135.
2. Cubellis J.D. Exotic animal emergency and critical care medicine / J.D. Cubellis, J.E. Graham, A.D. Grayson // 1st ed. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. - 2021. - P. 238-83.
3. Joanne C. Sheen Prognostic indicators for survival in surgically managed small intestinal obstruction in pet rabbits: 141 presentations / C. Joanne // J Am Vet Med Assoc. - 2023. - 4.
4. Harcourt-Brown F.M. Gastric dilation and intestinal obstruction in 76 rabbits / F.M. Harcourt-Brown // - 2007. - 22. - P. 61
5. Steinagel A.C. Clinicopathological and radiographic indicators for orogastric decompression in rabbits presenting with intestinal obstruction at a referral hospital (2015-2018) / A.C. Steinagel, L. Barbara // Affiliations expand. - 2023. - №5. - P.192.
6. Varga M. Section 8: digestive disorders. / M. Varga // In: Varga M, editor. The textbook of rabbit medicine. Butterworth-Heinemann. - 2014. - P. 303-49.

УДК 576.362:616-003.93

DOI: 10.52419/issn2782-6252.2024.4.67

МИРОВОЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК В РЕПАРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ (ОБЗОР)

Романова Ольга Владимировна¹, канд.ветеринар.наук, доц., orcid.org/0000-0002-0750-8654

Крячко Оксана Васильевна², д-р.ветеринар.наук, проф., orcid.org/0000-0002-8996-8522

Довгий Андрей Игоревич³, канд.биол.наук, orcid.org/0000-00019510-7078

¹Донской агротехнологический университет, Россия

²Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Россия

³ООО «Т-хелпер КТ», Россия

РЕФЕРАТ

Проанализирован мировой опыт применения секрета мезенхимальных стромальных клеток (МСК) при респираторных заболеваниях животных, в том числе в динамике экспериментального повреждения легких. Научно-практический интерес представляет применение препаратов на основе секрета МСК в ветеринарии. В частности, лошадь является уникальной трансляционной моделью для изучения эффективности МСК по трем важнейшим направлениям: астма, кожная гиперчувствительность и остеоартрозные поражения. В основу работы положен систематический обзор методов и результатов применения секрета мезенхимальных стромальных клеток при кардио-респираторной патологии животных и человека. Представлены некоторые клинические наблюдения и перспективные научно-практические направления изучения препаратов МСК в конной медицине. Ключевыми звеньями патогенеза астмы как человека, так и лошади признают гиперчувствительность бронхов, гиперпродукцию бронхиальной слизи (генетически или спонтанно) и нарушение мукоцилиарного клиренса. Пусковым механизмом обычно является вирусное повреждение с необратимой утратой респираторного эпителия и формирование гиперчувствительности по любому из пяти известных типов. Независимо от ведущих факторов внешней среды происходит контактирование бронхиальной слизи бактериями-сапрофитами. Это лишь одна из причин того, чтобы активность провоспалительных факторов оставалась на достаточно высоком уровне. Перечисленные процессы и состояния привлекают нейтрофилы и другие иммунокомпетентные клетки в ткани легких, что обеспечивает незавершенность процесса воспаления. Показано, что ведущим клиническим маркером астмы лошадей во всем мире признают в первую очередь непереносимость физических нагрузок. Кашель, респираторные шумы, смешанная одышка, брюшной тип дыхания – клинические проявления типовых патофизиологических процессов, обеспечивающих обструкцию бронхо-альвеолярных структур.

Ключевые слова: астма, лошади, секретом МСК.

ВВЕДЕНИЕ

Потребность медицины и ветеринарии в препаратах, качественно восстанавливающих утраченные клетки и функции живого организма сохранялась всегда, а сейчас технологически это становится реальным. Мы уже имеем достаточный опыт применения препаратов клеточно-регенеративной медицины в практике деликатного заживления кожных ран, сухожильно-связочных структур, роговицы глаза у лошадей. Это реальная клиническая практика, свидетельствующая об эффективности средств регенеративной медицины. Нас заинтересовал вопрос о возможности применения секрета мезенхимальных стромальных клеток при воспалительных заболеваниях бронхолегочной системы у лошадей. Особое внимание привлек мировой опыт, который уже накоплен в этом направлении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужили публикации, представленные на доступном биомедицинском ресурсе PubMed®. За последние 2 года на ресурсе представлено более 20 работ как исследовательских, так и обзорных на интересующую нас тему.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Публикации преимущественно посвящены непосредственно возможности и механизмам восстановления повреждения альвеолярного эпителия, индуцированного гипоксией, с помощью различных препаратов на основе мезенхимальных стромальных клеток [1,2,7,8,13,14]. В частности, яркая перспективная работа о восстановлении эпителиальной проницаемости тканей, выполненная на культуре клеток в условиях гипоксического стресса при применении кондиционированной среды из МСК [7]. Авторы создавали модель повреждения альвеолярного эпителия *in vitro* путем воздействия первичных клеток альвеолярного эпителия крысы (AECS) гипоксией (3% O₂) плюс цитомикс, комбинация IL-1 β , TNF- α и IFN- γ . MSC-M собирались из МСК человека, подвергнутых в течение 12 часов либо нормоксии (MSC-M), либо гипоксии плюс цитомикс (НСУТ-MSC-M). Это последнее условие было использовано для моделирования влияния альвеолярного воспаления и гипоксии на паракринную секрецию МСК в поврежденном легком [7]. В результате проведенного исследования были сделаны два ключевых вывода. Первый вывод о том, что MSC-M и НСУТ-MSC-M полностью восстановили эпителиальную проницаемость до нормальной. И второй вывод, не менее перспективный, - это статистически достоверное значительное предотвращение MSC-M снижения активности ENaC и восстановление апикальных α -ENaC-каналов. Известно, что именно повреждению хлоридных каналов кальцием принадлежит важная роль формирования необратимых повреждений при воспалении легких [6,7,8,10].

Подобная работа была также выполнена при моделировании радиационного поражения легочной ткани у лабораторных крыс. И здесь эффект регенерирующего воздействия МСК на несколь-

ких группах животных был подтвержден [8]. Эта работа, как и множество других, интересна в качестве фундаментальной основы для продолжения исследования секрета МСК уже в клинической практике. Насколько нам известно, эти работы продолжаются в течение нескольких лет, и уже есть положительные предварительные результаты [1,2,8,14].

Так Wang MY, Zhou TY, Zhang ZD, Liu HY, Zheng ZY, Xie HQ. в сентябре 2021 опубликовали обзорную статью, где проанализировали уже имеющийся опыт как доклинического, так и практического применения МСК в терапии респираторных болезней. Только для этого обзора было отобрано 397 статей, в том числе 83 доклинических исследования и 28 клинических испытаний, включавших использование МСК для лечения респираторных иммунологических заболеваний, таких как идиопатический легочной фиброз (ИЛФ), острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и острое повреждение легких (ОПЛ).

Авторы работы указывают на большой потенциал секрета МСК в лечении респираторных воспалительных заболеваний, соглашаясь, в то же время, с мнением о недостаточной изученности полного саногенного механизма МСК. При этом, в публикации достаточно подробно изложены сведения о реализации паракринной функции, включающей секрецию растворимых молекул и внеклеточных молекул МСК по сути на митохондриальном уровне в репаративных процессах. Этот механизм, на взгляд исследователей, более очевиден по сравнению с представлениями о миграции и потенциальной дифференцировке мезенхимальных стромальных клеток. Именно отдельным свойствам таких растворимых молекул как факторы роста и противовоспалительные цитокины и отводится ключевая роль регуляции персистирующего воспалительного процесса в тканях респираторной системы. Но работа была бы менее содержательной, если бы авторы не рассматривали и негативные стороны паракринной регуляции с помощью МСК. В частности, сообщается о ряде препятствий в клиническом применении МСК: есть сведения о том, что высокий уровень ИЛ-6 и фибронектина при низкой антиоксидантной способности (например, при раке легких) использование МСК может привести к неблагоприятным последствиям [14]. Это немного острый момент в практике лечения человека, который скорее привлекает внимание к подробному скринингу пациента перед проведением МСК-терапии. Другие сложности связаны с технологией получения препаратов МСК и, обусловленные этим или рядом других причин, разногласия в клинических испытаниях. Но в целом, представленные данные об эффективности препаратов на основе МСК при воспалительных заболеваниях легких дают нам хорошие основания изучить их терапевтические возможности и в практике лечения лошадей. В пользу этого решения говорят и масштабные доклинические исследования, которые убедительно продемонстрировали безопасность МСК при применении лабора-

торным животным, свиньям, овцам и т.п. [14]. Кроме того, отсутствует клинически значимая видоспецифичность иммуномодулирующих молекул, факторов роста, противоопухолевых и антимикробных молекул, секретируемых МСК, выделенными от человека, лабораторных грызунов и других животных, включая лошадей.

Согласно современным представлениям, лошадь является уникальной трансляционной моделью для изучения эффективности МСК по трем важнейшим направлениям: астма, кожная гиперчувствительность и остеоартрозные поражения [12, 13]. И, если получение и применение МСК в ортопедической практике лечения лошадей уже является рутинным, высокотехнологическим и востребованным явлением во всем мире, то в отношении болезней легких полноценные работы практически не проводятся. Почему так происходит? По нашему мнению, ценность разработанных диагностических процедур у лошадей нивелируется их высокой стоимостью и трудностями выполнения в динамике эксперимента. Кроме того, на течение даже хронического воспаления значительное влияние оказывают средовые факторы, от которых нелегко избавиться в течение необходимого времени наблюдений. Интерпретация полученных данных тоже осложняется стадийностью, непрогнозируемостью процесса и чрезмерными внешними воздействиями, которые только увеличивают статистическую недостоверность. Тем не менее, способы существуют, мы рассмотрим их далее.

Еще совсем недавно сообщество конных ветеринарных врачей разделяло болезни нижних дыхательных путей лошадей на две большие категории. К первой относили RAO – рецидивирующую обструкцию дыхательных путей. Вторая была представлена IAD – большой группой инфекционных и неинфекционных воспалительных заболеваний НДП. Разница определялась количеством и полиморфизмом клеток воспаления в бронхоальвеолярном лаваже, тяжестью клинических проявлений, частотой эпизодов и определяемыми этиопатогенами [4, 12, 15]. Ветеринарные клиницисты долгое время исключали идентичность астмы или ХОБЛ человека с подобными состояниями у лошадей, несмотря на эффективность лекарственной терапии, заимствованной из гуманной медицины. Сходство клинических признаков и, как оказалось, патогенетических механизмов позволило объединить хронические прогрессирующие заболевания бронхолегочной системы лошади под термином «Астма лошадей». По сути, астма лошадей – это хроническое заболевание воздухоносных путей, характеризующееся гиперреактивностью бронхов, гиперпродукцией слизи, нарушением мукоцилиарного клиренса, отеком и прогрессирующим ремоделированием структур дыхательной системы лошади. В медицине человека астма имеет несколько классификаций, в том числе по фенотипу. В ветеринарии пока предложено выделять легкую, среднюю и тяжелую степени в зависимости от клинических проявлений [5, 6, 11]. Легкая степень астмы соответствует воспалительным забо-

леваниям нижних дыхательных путей (IAD), а тяжелая степень астмы – рецидивирующей обструкции дыхательных путей (RAO). В среднем 20% лошадей северного полушария, в том числе и в России, страдают от этого заболевания. В неблагополучных конюшнях в больших промышленных городах заболеваемость достигает 50% [6, 11].

Davis KU, Sheats MK. в своей работе пишут, что астма является распространенным изнурительным хроническим заболеванием дыхательных путей, которое поражает людей и лошадей всех возрастов во всем мире. В то время как астма у людей чаще всего связана с чрезмерным иммунным ответом 2 типа и эозинофильным воспалением, нейтрофилы также были признаны ключевыми игроками в патофизиологии астмы, в том числе в тяжелом фенотипе астмы, где преобладает нейтрофильное воспаление. Синдром тяжелой астмы лошадей (severe Equine Astma Syndrome, sEAS) характеризуется выраженным нейтрофильным воспалением и все чаще используется в качестве естественной модели животных для изучения нейтрофильной астмы человека (6).

Этого мнения сегодня придерживается большинство исследователей. Таким образом, спор в отношении терминологии и вклада пулов клеток воспаления в реализацию астматического статуса у человека и лошади сегодня перемещается в плоскость эффективной регуляции, коррекции паракринных межклеточных взаимодействий, обеспечивающих нормальную функцию дыхания.

Ключевыми звеньями патогенеза астмы как человека, так и лошади признают гиперчувствительность бронхов, гиперпродукцию бронхиальной слизи (генетически или спонтанно) и нарушение мукоцилиарного клиренса. Пусковым механизмом обычно является вирусное повреждение с необратимой утратой респиаторного эпителия и формирование гиперчувствительности по любому из пяти известных типов. Независимо от ведущих факторов внешней среды происходит контаминация бронхиальной слизи бактериями-сапрофитами. Это лишь одна из причин того, чтобы активность провоспалительных факторов оставалась на достаточно высоком уровне. Перечисленные процессы и состояния привлекают нейтрофилы и другие иммунокомпетентные клетки в ткани легких, что обеспечивает незавершенность процесса воспаления. Гистопанорама легких у лошадей отличается уникальным строением интерстициальной ткани и ее исключительной васкуляризацией. Такая видовая особенность позволяет поддерживать нейтрофильную инфильтрацию бронхоальвеолярного поля на большой площади сразу. И уже определенная функциональная активность клеток воспаления (нейтрофилов, тканевых базофилов, лимфоцитов и пр.) будет обеспечивать патогенетические гипоксические процессы, которые в итоге послужат факторами необратимого пролиферативного явления – ремоделирования [5, 6].

Необходимо упомянуть о важной роли утраты функции эпителиальных клеток. Утраченные реснитчатые клетки, естественно, теряют и сек-

реторную способность. Компенсаторные возможности бронхо-альвеолярных клеток не позволяют поддерживать секрецию необходимых цитокинов в достаточном объеме. Можно ли в таких случаях говорить о цитокинодефиците? Тогда сходное состояние будет развиваться и препятствовать процессам нормального саногенеза дыхательных путей каждый раз, когда аэрогенное цитотоксическое воздействие будет превышать возможности защитных механизмов нижних дыхательных путей (НПД) лошади.

Упрощенно, с точки зрения иммунопатогенеза нарушений НПД можно выделить 2 звена. Первое звено – это персистенция провоспалительных цитокинов, второе – дефицит продуцентов и продукции противовоспалительных цитокинов. Объединяет эти звенья клеточная, преимущественно, нейтрофильная инфильтрация, которая обеспечивается, в свою очередь, ИЛ провоспалительного направления [6, 15].

Вот такой, на первый взгляд, довольно понятный механизм реализации хронического воспаления в воздухоносных путях лошади при астме (Рис 1.) Клинически определяемые эпизоды кашля, одышки, имеют в своей основе хорошо изученные патофизиологические механизмы: спазм гладкой мускулатуры, сужение просвета бронхиол и альвеол за счет обструкции стенок слизи. Обеспечиваются эти нарушения, как уже было сказано, поддерживаемой, в том числе, провоспалительными цитокинами.

Как уже упоминалось, несмотря на высокий уровень диагностических и терапевтических возможностей современной медицины проблема астмы человека и лошади остается нерешенной. Астма входит в разряд контролируемых заболеваний. Пребывание в условиях низкой антигенной и аллергенной нагрузки – залог такого успешного безмедикаментозного контроля. Но поскольку в современном мире избежать всех аэрогенных и эндогенных агрессивных факторов нелегко, лучшим решением является перемещение пациента в условия, где такие факторы минимальны. Человек в таком случае меняет городские условия на загородные, южный влажный

климат на суровый северный, или наоборот. Лошадей содержат в летних открытых денниках, круглосуточно на улице. Какое значение могут иметь эти сведения в перспективах использования секрета МСК? В первую очередь, это свидетельство того, что организм человека и животных имеет все ресурсы для завершения воспалительного процесса самостоятельно, снижения уровня провоспалительных факторов и регенерации поврежденных тканей.

Эффективность внутривенного и подкожного (причем, удаленное, в дистальные участки конечностей) секрета МСК находит подтверждение в опубликованных данных. Так, Antunes et al. исследовали влияние трех источников МСК и различных путей введения на воспаление и ремоделирование легких при экспериментальной эмфиземе. Они обнаружили, что МСК из разных источников по-разному улучшали вызванное эластазой повреждение легких, но только внутривенное введение BM-MSC приводило к улучшению сердечно-сосудистой функции. Дополнительные доклинические и клинические исследования МСК из разных источников помогли бы стандартизировать процедуру исследования (2). На наш взгляд, внутривенное введение секрета МСК лошадям будет более целенаправленным и удобным с учетом уникальности строения и васкуляризации интерстициальной ткани воздухоносных путей. С помощью этого способа мы избегаем эффекта «запечатывания» слизи растворимых компонентов препарата. Остаются неясными только вопросы стандартизации процедуры.

Принципиальным, на наш взгляд, является продолжение терапии секретом МСК в период ремиссии. Практика показывает, что именно в этот период пациенты с астмой не используют поддерживающее лечение в связи с улучшением состояния. Однако, те лошади, которые получали секретом МСК в период клинического благополучия, оставались в удовлетворительном состоянии и в традиционный сезон обострений, или эти обострения протекали умеренно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо отметить, что ведущим клиниче-



Рисунок 1. Участники порочного круга при хроническом воспалении воздухоносных путей.

ским маркером астмы лошадей во всем мире признают в первую очередь непереносимость физических нагрузок. Кашель, респираторные шумы, смешанная одышка, брюшной тип дыхания – клинические проявления типовых патофизиологических процессов, обеспечивающих обструкцию бронхо-альвеолярных структур. Непереносимость же физических нагрузок, бесспорно, связана с энергетическими клеточными потерями вследствие длительной тканевой гипоксии. Пожалуй, увеличение переносимости физических нагрузок лошадей при применении секретом МСК может служить достаточным основанием для оценки его эффективности на данном этапе исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Antoniou KM, Karagiannis K, Tsitoura E, Bibaki E, Lasithiotaki I, Proklou A, Spandidos DA, Tzanakis N. Clinical applications of mesenchymal stem cells in chronic lung diseases. *Biomed Rep.* 2018 Apr;8(4):314-318. doi: 10.3892/br.2018.1067. Epub 2018 Feb 16. PMID: 29556380; PMCID: PMC5844081.
2. Antunes MA, Abreu SC, Cruz FF, et al. Effects of different mesenchymal stromal cell sources and delivery routes in experimental emphysema. *Respir Res.* 2014; 15(1):1–14.
3. Bullone M, Lavoie JP. The equine asthma model of airway remodeling: from a veterinary to a human perspective. *Cell Tissue Res.* 2020 May;380(2):223-236. doi: 10.1007/s00441-019-03117-4. Epub 2019 Nov 12. PMID: 31713728.
4. Diez de Castro E, Fernandez-Molina JM. Environmental Management of Equine Asthma. *Animals (Basel).* 2024 Jan 30;14(3):446. doi: 10.3390/ani14030446. PMID: 38338089; PMCID: PMC10854533.
5. Robins TJ, Bedenice D, Mazan M. A Longitudinal Analysis of Equine Asthma Presentation and Response to Treatment Using Lung Function Testing and BAL Cytology Analysis in Combination with Owner Perception. *Animals (Basel).* 2023 Nov 1;13(21):3387. doi: 10.3390/ani13213387. PMID: 37958142
6. Davis KU, Sheats MK. The Role of Neutrophils in the Pathophysiology of Asthma in Humans and Horses. *Inflammation.* 2021 Apr;44(2):450-465. doi: 10.1007/s10753-020-01362-2. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33150539.
7. Eaton DC, Helms MN, Koval M, Bao HF, Jain L. The contribution of epithelial sodium channels to alveolar

function in health and disease. *Annu Rev Physiol.* 2009;71:403-23.

8. Ionescu L, Byrne RN, van Haaften T, Vadivel A, Alphonse RS, Rey-Parra GJ, Weissmann G, Hall A, Eaton F, Thébaud B. Stem cell conditioned medium improves acute lung injury in mice: in vivo evidence for stem cell paracrine action. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012 Dec 1;303(11)
9. Goolaerts A, Pelland-Randrianarison N, Larghero J, Vaneaux V, Uzunhan Y, Gille T, Dard N, Planès C, Matthay MA, Clerici C. Conditioned media from mesenchymal stromal cells restore sodium transport and preserve epithelial permeability in an in vitro model of acute alveolar injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2014 Jun 1;306(11):L975-85. doi: 10.1152/ajplung.00242.2013. Epub 2014 Mar 28.
10. Kinnison T, McGilvray TA, Couëtill LL, Smith KC, Wylie CE, Bacigalupo SA, Gomez-Grau E, Cardwell JM. Mild-moderate equine asthma: A scoping review of evidence supporting the consensus definition. *Vet J.* 2022 Aug;286:105865. doi: 10.1016/j.tvjl.2022.105865. Epub 2022 Jul 8.
11. Couetil L, Cardwell JM, Leguillette R, Mazan M, Richard E, Bienzie D, Bullone M, Gerber V, Ivester K, Lavoie JP, Martin J, Moran G, Niedźwiedz A, Pusterla N, Swiderski C. Equine Asthma: Current Understanding and Future Directions. *Front Vet Sci.* 2020 Jul 30;7:450. doi: 10.3389/fvets.2020.00450. PMID: 32903600; PMCID: PMC7438831.
12. Hunter CL, Bowser JE, Wills RW, Byars P, Moore JW, Wilson RM, Byrne R, Swiderski CE. Airway Hyperresponsiveness Is Severe and Persistent in an Equine Model of Neutrophilic Asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2020 Jun;62(6):808-810. doi: 10.1165/rcmb.2019-0049LE. PMID: 32469276
13. Harman RM, Marx C, Van de Walle GR. Translational Animal Models Provide Insight Into Mesenchymal Stromal Cell (MSC) Secretome Therapy. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Mar 19;9:654885. doi: 10.3389/fcell.2021.654885. PMID: 33869217; PMCID: PMC8044970.
14. Wang MY, Zhou TY, Zhang ZD, Liu HY, Zheng ZY, Xie HQ. Current therapeutic strategies for respiratory diseases using mesenchymal stem cells. *MedComm (2020).* 2021 Sep 2;2(3):351-380. doi: 10.1002/mco.2.74. PMID: 34766151; PMCID: PMC8554668
15. Simões J, Tilley P. Decision Making in Severe Equine Asthma-Diagnosis and Monitoring. *Animals (Basel).* 2023 Dec 16;13(24):3872. doi: 10.3390/ani13243872. PMID: 38136909; PMCID: PMC10740644.

WORLD EXPERIENCE IN USING MESENCHYMAL STROMAL CELLS IN REPARATIVE MEDICINE (REVIEW)

Olga V. Romanova¹, PhD of Veterinary Sciences, Docent, orcid.org/0000-0002-0750-8654
Oksana V. Kryachko², Dr.Habil. in Veterinary Sciences, Prof., orcid.org/0000-0002-8996-8522
Andrey Ig. Dovgy³, PhD of Biological Sciences, orcid.org/0000-00019510-7078
¹Don Agrotechnological University, Russia
²Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Russia
³OOO T-helper KT, Russia

The world experience of using the secret of mesenchymal stromal cells (MSCs) in respiratory diseases of animals, including in the dynamics of experimental lung damage, is analyzed. Of scientific and practical interest is the use of drugs based on the secret of MSC in veterinary medicine. In particular, the horse is a unique translational model for studying the effectiveness of MSCs in three important areas: asthma, skin hypersensitivity and osteoarthritis. The work is based on a systematic review of methods and results of the use of the secret of mesenchymal stromal cells in cardio-respiratory pathology of animals and humans. Some clinical observations and promising scientific and practical directions for the study of MSC preparations in equestrian medicine are presented. Bronchial hypersensitivity, hyperproduction of bronchial mucus (genetically or spontaneously) and impaired mucociliary clearance are recognized as key links in the pathogenesis of asthma in both humans and horses. The trigger mechanism is usually viral damage with irreversible loss of respiratory epithelium and the formation of hypersensitivity to any of the five known types. Regardless of the leading environmental factors, bronchial mucus is contaminated with saprophytic bacteria. This is just one of the reasons for the activity of pro-inflammatory factors to remain at a fairly high level. These processes and conditions attract neutrophils and other immunocompetent cells in lung tissue, which ensures the incompleteness of the inflammation process. It is shown that the leading clinical marker of equine asthma worldwide is primarily recognized as exercise intolerance. Cough, respiratory noises, mixed dyspnea, abdominal type of breathing are clinical manifestations of typical pathophysiological processes that provide obstruction of broncho-alveolar structures.

Key words: asthma, horses, secretom MSC.

REFERENCES

1. Antoniou KM, Karagiannis K, Tsitoura E, Bibaki E, Lasithiotaki I, Proklou A, Spandidos DA, Tzanakis N. Clinical applications of mesenchymal stem cells in chronic lung diseases. *Biomed Rep.* 2018 Apr;8(4):314-318. doi: 10.3892/br.2018.1067. Epub 2018 Feb 16. PMID: 29556380; PMCID: PMC5844081.
2. Antunes MA, Abreu SC, Cruz FF, et al. Effects of different mesenchymal stromal cell sources and delivery routes in experimental emphysema. *Respir Res.* 2014; 15(1):1-14.
3. Bullone M, Lavoie JP. The equine asthma model of airway remodeling: from a veterinary to a human perspective. *Cell Tissue Res.* 2020 May;380(2):223-236. doi: 10.1007/s00441-019-03117-4. Epub 2019 Nov 12. PMID: 31713728.
4. Diez de Castro E, Fernandez-Molina JM. Environmental Management of Equine Asthma. *Animals (Basel).* 2024 Jan 30;14(3):446. doi: 10.3390/ani14030446. PMID: 38338089; PMCID: PMC10854533.
5. Robins TJ, Bedenice D, Mazan M. A Longitudinal Analysis of Equine Asthma Presentation and Response to Treatment Using Lung Function Testing and BAL Cytology Analysis in Combination with Owner Perception. *Animals (Basel).* 2023 Nov 1;13(21):3387. doi: 10.3390/ani13213387. PMID: 37958142
6. Davis KU, Sheats MK. The Role of Neutrophils in the Pathophysiology of Asthma in Humans and Horses. *Inflammation.* 2021 Apr;44(2):450-465. doi: 10.1007/s10753-020-01362-2. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33150539.
7. Eaton DC, Helms MN, Koval M, Bao HF, Jain L. The contribution of epithelial sodium channels to alveolar function in health and disease. *Annu Rev Physiol.* 2009;71:403-23.
8. Ionescu L, Byrne RN, van Haaften T, Vadivel A, Alphonse RS, Rey-Parra GJ, Weissmann G, Hall A, Eaton F, Thébaud B. Stem cell conditioned medium improves acute lung injury in mice: in vivo evidence for stem cell paracrine action. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012 Dec 1;303(11)
9. Goolaerts A, Pelland-Randrianarison N, Larghero J, Vanneaux V, Uzunhan Y, Gille T, Dard N, Planès C, Matthay MA, Clerici C. Conditioned media from mesenchymal stromal cells restore sodium transport and preserve epithelial permeability in an in vitro model of acute alveolar injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2014 Jun 1;306(11):L975-85. doi: 10.1152/ajplung.00242.2013. Epub 2014 Mar 28.
10. Kinnison T, McGilvray TA, Couëtill LL, Smith KC, Wylie CE, Bacigalupo SA, Gomez-Grau E, Cardwell JM. Mild-moderate equine asthma: A scoping review of evidence supporting the consensus definition. *Vet J.* 2022 Aug;286:105865. doi: 10.1016/j.tvjl.2022.105865. Epub 2022 Jul 8.
11. Couetil L, Cardwell JM, Leguillet R, Mazan M, Richard E, Bienzle D, Bullone M, Gerber V, Ivester K, Lavoie JP, Martin J, Moran G, Niedźwiedz A, Pusterla N, Swiderski C. Equine Asthma: Current Understanding and Future Directions. *Front Vet Sci.* 2020 Jul 30;7:450. doi: 10.3389/fvets.2020.00450. PMID: 32903600; PMCID: PMC7438831.
12. Hunter CL, Bowser JE, Wills RW, Byars P, Moore JW, Wilson RM, Byrne R, Swiderski CE. Airway Hyperresponsiveness Is Severe and Persistent in an Equine Model of Neutrophilic Asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2020 Jun;62(6):808-810. doi: 10.1165/rcmb.2019-0049LE. PMID: 32469276
13. Harman RM, Marx C, Van de Walle GR. Translational Animal Models Provide Insight Into Mesenchymal Stromal Cell (MSC) Secretome Therapy. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Mar 19;9:654885. doi: 10.3389/fcell.2021.654885. PMID: 33869217; PMCID: PMC8044970.
14. Wang MY, Zhou TY, Zhang ZD, Liu HY, Zheng ZY, Xie HQ. Current therapeutic strategies for respiratory diseases using mesenchymal stem cells. *MedComm (2020).* 2021 Sep 2;2(3):351-380. doi: 10.1002/mco2.74. PMID: 34766151; PMCID: PMC8554668
15. Simões J, Tilley P. Decision Making in Severe Equine Asthma-Diagnosis and Monitoring. *Animals (Basel).* 2023 Dec 16;13(24):3872. doi: 10.3390/ani13243872. PMID: 38136909; PMCID: PMC10740644.

УДК 616.1/8:619(470.23-25)

DOI: 10.52419/issn2782-6252.2024.4.72

ЗНАЧИМОСТЬ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ В ЛИКВИДАЦИИ НЕЗАРАЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА

Голодяева Мария Сергеевна¹, канд. ветеринар. наук, доц., orcid.org/0000-0002-4059-526X

Прусаков Алексей Викторович¹, д-р ветеринар. наук, доц., orcid.org/0000-0001-5582-5155

Березкин Владислав Александрович², канд. ветеринар. наук

¹Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Россия

²ГБУ "Санкт-Петербургская горветстанция", Россия

РЕФЕРАТ

Цель исследования – установить значимость лечебно-профилактических мероприятий в ликвидации незаразных болезней крупного рогатого скота, на основании данных сводных отчетов о их выявлении и пояснительных записок к ним за 2022-2023 гг, предоставленных ГБУ «Санкт-Петербургская горветстанция». В процессе проведения исследований с применением эмпирического (внутренний качественный и количественный анализы) и теоретического (классификация, конкретизация, аналогия, обобщение и сравнение) методов был проведен анализ статистической отчетности по форме №2-вет «Сведения о незаразных болезнях животных» охватывающей сельскохозяйственные организации Санкт-Петербурга. Установлено, что увеличение объемов лечебно-профилактических мероприятий, проводимых ветеринарными специалистами, позволяет существенно снизить заболеваемость животных по патологиям незаразного генеза. В первую очередь это касается диспансеризации, позволяющей своевременно выявить и ликвидировать этиологические факторы, обуславливающие их возникновение.

Ключевые слова: ветеринария, внутренние незаразные болезни, сельскохозяйственные животные, заболеваемость крупного рогатого скота, профилактика незаразных болезней, статистическая отчетность.