

УДК: 619:616-001.4

DOI:10.52419/issn2072-2419.2025.4.619

## ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ В ВЕТЕРИНАРИИ

Головин С.Н.<sup>1\*</sup> – науч. сотр. (ORCID 0000-0002-1929-6345); Кириченко Е.Ю.<sup>2</sup> – д-р биол. наук, зав. каф. «Биоинженерия» (ORCID 0000-0003-4703-1616); Седова Д.А.<sup>1</sup> – науч. сотр. (ORCID: 0000-0003-1194-7251); Ермаков А.М.<sup>2</sup> – д-р биол. наук, проф., директор Института живых систем (ORCID 0000-0002-9834-3989)

<sup>1</sup> НИЛ «МедЦифра»

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Донской государственный технический университет»

\*labbibez@yandex.ru

**Ключевые слова:** мезенхимные мультипотентные стволовые клетки, ММСК, клеточная терапия, спинальная травма, травмы кожи

**Key words:** mesenchymal multipotent stem cells, MMSC, cell therapy, spinal injury, skin injuries

**Финансирование:** Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Министерства науки и высшего образования РФ № FZNE-2024-0004.

Поступила: 15.06.2025

Принята к публикации: 05.12.2025

Опубликована онлайн: 26.12.2025



### РЕФЕРАТ

Концепция клеточной терапии основана на введении в организм эукариотических клеток с целью лечения патологических состояний. Первоначально возникшая в области медицины человека, клеточная терапия в ветеринарии находит все большее применение и активно развивается. В данном исследовании проанализированы и обобщены данные о применении клеточной терапии в ветеринарии, проведен обзор клинических исследований и нормативных документов. Целью нашего исследования было оценить перспективы применения терапии стволовыми клетками в ветеринарии, и основные направления клинических исследований, оценить их эффективность и определить основные критические моменты в практической реализации. Нами было установлено, что наибольшее количество исследований посвящено эффективности мезенхимных стволовых клеток в лечении остеоартроза у лошадей, спинальных травм у собак и кошек, острых и хронических повреждений кожи у собак. Основными направлениями применения клеточной терапии в ветеринарии является лечение хронических заболеваний суставов, острых и хронических повреждений спинного мозга и кожи. В обзоре представлены наиболее значимые достижения в области клеточной терапии мезенхимными стволовыми клетками в ветеринарии, а также обсуждаются проблемы контроля качества и правового регулирования в этой области. Несмотря на значительный прогресс в последнее время, ветеринарная регенеративная медицина находится только на начальном этапе развития, хотя есть все предпосылки для скорого внедрения ее в рутинную клиническую практику. Клеточная терапия позволит эффективно восполнять дефекты различных тканей, избежать высокоинвазивных вмешательств и значительно

сократить сроки выздоровления. Создание аналогичных доступных препаратов является перспективной задачей для ветеринарии в России, а реализация подхода «Единое здоровье» будет способствовать эффективному развитию отрасли.

#### ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Концепция «Единое здоровье», принципы которой были провозглашены в 2004 году [1], значительно ускорила трансляцию достижений медицины человека в ветеринарию [2]. Данный подход, учитывающий общие механизмы патофизиологии человека и животных и схожее влияние общих факторов среды обитания, позволяет не только быстрее внедрять перспективные технологии гуманной медицины в ветеринарию, но и дает дополнительные данные в оценке эффективности методов, что особенно ценно при анализе воспроизводимости результатов доклинических испытаний.

Целый ряд заболеваний человека и животных имеет схожие этиологию, патогенез и терапевтические стратегии. К таковым можно отнести остеоартроз, миокардит, пародонтит, воспалительные заболевания кишечника, цирроз печени, нейротравмы, ожоги, дефекты и травмы костей и сухожилий [2]. Особенностью этих заболеваний является применение в терапии на современном этапе методов регенеративной медицины, цель которой – восстановление поврежденных тканей и органов и поддержание их нормального функционирования. Ввиду ограниченного регенеративного потенциала высших млекопитающих и практически отсутствующих репаративных механизмов долгое время основой регенеративной медицины была трансплантация тканей и органов, ставшая стандартом в гуманной медицине, но практически нереализованная в ветеринарии ввиду большой неоднородности пациентов и высокой стоимости. Развитие клеточных технологий и тканевой инженерии способствовало появлению нового направления в регенеративной медицине – клеточной терапии – введения в организм живых клеток для достижения лечебного или профилактического эффекта [3].

Целью данного исследования является выявление основных направлений кле-

точной терапии в ветеринарии, используемых типов клеток и их источников, методов получения, примеров их практического применения в клинической практике и особенностей контроля качества и правового регулирования.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

Для поиска научных публикаций, соответствующих цели исследования, нами был проведен поиск данных в базах Scopus, The Cochrane Database, MEDLINE/PubMed Data-base, Embase-Elsevier, Web of Science Core Collection, eLIBRARY (2005–2025 гг.) с использованием комбинаций ключевых слов и логического оператора SQL: “cell therapy” AND (“mesenchymal multipotent stem cells in veterinary” OR “MMSC” OR “skin injuries” OR “spinal injury” OR “law regulation” OR “clinical studies in veterinary” OR “efficiency”) Мы воспользовались информацией, представленной в крупных обзорах, а также результатами систематических анализов и научных исследовательских работ, в которых были данные об эффективности применения клеточной терапии в ветеринарии и особенностях ее правового регулирования.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

##### Источники ММСК

Наиболее часто применяемым в ветеринарии и хорошо изученным типом тип клеток являются мультипотентные мезенхимальные стромальные/стволовые клетки (ММСК). Эти клетки хорошо размножаются *in vitro* и обладают паракриной активностью, определяющей их регенеративные, иммуномодулирующие, противовоспалительные и ангиогенные свойства [4].

Стволовые клетки могут быть получены от взрослых животных или из эмбрионов. Недостатком получения клеток от взрослых животных является отсутствие активности теломеразы, в результате чего они могут делиться, как правило, не более 30–40 раз [5]. При этом в контексте кли-

нического применения стоит отметить пониженную онкогенность ММСК, полученных от взрослых особей [6].

Чаще всего ММСК животных получают из костного мозга и жировой ткани. По литературным данным, ММСК костного мозга чаще применяют в терапии лошадей, а ММСК из жировой ткани – собак. [5]. У лошадей аспират костного мозга получают из грудины или подвздошной кости с помощью иглы для биопсии костного мозга типа Jamshidi 10–11G под контролем УЗИ [7, 8, 9]. Оптимальным количеством аспирата для лошадей является 5 мл. Жировую ткань у лошадей отбирают у основания хвоста, у собак – из серповидной связки или брюшины [5]. Также применяются ММСК из амниотической ткани, получаемой путем кесарева сечения [10] и ММСК из таких тканей и органов, как кожа, кости, пульпа зуба, печень и эпителий яичников [11].

Несмотря на преимущество использования аутологичных ММСК ввиду меньшего риска иммунного конфликта, на практике применение аллогенных ММСК оказывается более приемлемым и оперативным, поскольку не требует ожидания наращивания клеточной массы в лаборатории. Так, аллогенные препараты ММСК из жировой ткани и костного мозга собак и лошадей доступны в Австралии и США [12]. Однако имеются данные о развитии в ряде случаев иммунного воспаления на фоне внутрисуставного введения аллогенных ММСК у лошадей при несовместимости реципиента [13]. Повторное введение аллогенных ММСК таким лошадям приводило к развитию хромоты и сопровождалось повышением количества белка и цитозом в синовиальной жидкости [14]. Таким образом, стоит с осторожностью относиться к повторному назначению аллогенных клеточных препаратов, отдавая предпочтение аутологичным.

#### **Выделение ММСК**

Для выделения ММСК из костного мозга аспират в асептических условиях подвергают центрифугированию в градиенте плотности для удаления всех фор-

менных элементов за исключением мононуклеаров среди которых 0,001–0,01 % клеток будут представлены ММСК [15]. Выделенную фракцию клеток помещают в культуральные сосуды (чашки Петри или флаконы) с адгезивной поверхностью, к которой ММСК, в отличие от остальных мононуклеаров, прикрепляются в течение суток, что позволяет отделить их и культивировать в чистом виде [16].

При невозможности проведения градиентного центрифугирования возможен альтернативный вариант выделения ММСК из костного мозга, также основанный на их способности адгезироваться к пластику. Для этого аспират костного мозга в нативном виде вносят в культуральную посуду и на следующие сутки отмывают не прикрепившиеся мононуклеары и форменные элементы. Однако при таком подходе значительно снижается плотность колониеобразующих единиц и требуется большее количество аспирата [17]. Далее в обоих вариантах прикрепившиеся ММСК размножают стандартными методами культуры клеток до требуемого количества [18].

Для выделения ММСК из жировой ткани биоптаты асептически гомогенизируют ножницами и подвергают ферментной обработке раствором трипсина и/или коллагеназы, после чего центрифугируют для отделения клеток от жировой массы. В полученной стромально-васкулярной фракции присутствует более 1% ММСК [19], что делает жировую ткань более ценным источником клеток, чем костный мозг, требующим, однако, более сложной процедуры получения материала. Также сообщается, что ММСК из жировой ткани удваивают популяцию в культуре быстрее, чем ММСК из костного мозга [20, 21].

Поскольку каждый этап работы с клетками может повлиять на их фенотип, крайне важной задачей на наш взгляд является разработка стандартизированных протоколов с учетом видовых особенностей животных.

Нерешенной проблемой клеточного

культивирования является необходимость использования в качестве добавки в питательной среде для клеток сыворотки плодов коров. Помимо вариативности ее биохимического состава в зависимости от производственной партии, фетальная сыворотка обладает иммуногенными свойствами и индуцирует выработку антител при введении ММСК, культивированных в ней. У 89% лошадей, получавших системно инъекции ММСК вырабатывались антитела к ксенопротеинам фетальной сыворотки [13], что повышало риск развития побочных реакций при повторном введении клеток. При использовании клеток, культивированных без фетальной сыворотки таких побочных реакций не наблюдалось [14]. Для снижения подобного риска можно использовать протоколы культивирования клеток в бессывороточных средах или заменять сыворотку в среде для культивирования не менее чем за 48 часов до сбора клеток на аутологичную сыворотку или аутологичный тромболлизат. Однако сообщается, что ММСК, культивированные в бессывороточных средах, обладают сниженным иммуномодулирующим потенциалом, что ограничивает их терапевтическую эффективность [22]. О влиянии аутологичной сыворотки и тромболлизата на иммуномодулирующие свойства ММСК в настоящий момент не известно, но отмечено, что она способствует быстрой адипогенной дифференцировке, поэтому не рекомендуется использовать его для длительного культивирования [23]. Разработка видоспецифичных бессывороточных сред, по нашему мнению, является актуальной задачей для ветеринарии, решение которой будет способствовать значительному прогрессу клеточной терапии.

#### **Транспортировка ММСК**

После накопления достаточной для терапии массы клеток их доставляют потребителю. Транспортировка клеток является критическим этапом, так как время доставки, встряхивание, температура и ее перепады значительно влияют на жизнеспособность клеток [5]. Оптимальным считается время транспортировки клеток

от момента их сбора до введения пациенту 12-24 часа [5, 24, 25], причем стоит учитывать, что к этому времени количество жизнеспособных клеток может сократиться на 40% [26]. Относительно температуры транспортировки мнения данные неоднозначны. Общепринято, что краткосрочно (12-24 часа) при температуре 4-8 °С жизнеспособность большинства типов клеток снижается на 10 % или менее [5] и это наиболее распространенный режим транспортировки. Однако жизнеспособность ММСК костного мозга через 24 часа резко снижается [24]. Сейчас лаборатории вынуждены разрабатывать и проводить самостоятельные тесты и анализировать кривые выживаемости культур для подбора оптимального режима транспортировки, так как отсутствуют стандартизированные протоколы проверки и обеспечения жизнеспособности, качества и стерильности клеточных препаратов, что, по нашему мнению, и отражается в значительной вариативности жизнеспособности клеток, которая, вероятно, влияла на результаты приведенных исследований.

#### **Введение ММСК**

Основным способом введения препаратов с ММСК является инъекция. При ее выполнении стоит учитывать диаметр иглы, так как при прохождении через иглу малого диаметра клетки испытывают избыточное напряжение сдвига, что снижает жизнеспособность и пролиферативный потенциал [27]. Для инъекции следует использовать иглы диаметром от 20 G или больше.

Также стоит обратить внимание на добавление в инъекционную смесь таких компонентов как антибиотики и обогащенная тромбоцитами плазма, что часто применяется в практике [5]. Так, добавление гентамицина и амикацина в терапевтических дозах при внутрисуставных инъекциях вызывали гибель более 95 % ММСК лошадей в течение 2 часов [28]. Сообщается также о непредсказуемом влиянии обогащенной тромбоцитами плазмы на пролиферацию и последующую ММСК, что, несомненно, может

влиять на терапевтическую исход процедуры [29].

#### **Терапевтический эффект ММСК**

Препараты на основе ММСК обладают регенеративным, противовоспалительным, иммуномодулирующим и трофическим действием [5]. И могут быть использованы в терапии широкого ряда заболеваний. После того, как было продемонстрировано первое успешное применение ММСК для регенерации внутрисуставного повреждения на модели остеоартрита у коз [30], появились многочисленные сообщения об эффективности применения ММСК для лечения внутрисуставных повреждений мягких тканей у лошадей и собак [31, 32], подтвердивших регенеративный эффект ММСК.

Применение ММСК для лечения остеоартрита у лошадей имеет наибольшую актуальность, так как он выявляется у более 80% животных старше 15 лет и до 2/3 чистокровных скаковых лошадей, что делает его одной из основных причин выбраковки и потери работоспособности в этой популяции [33]. Традиционные методы лечения лишь уменьшают симптомы, но не устраняют причины и не обращают развитие заболевания [34]. Применение ММСК в данном случае способствует восстановлению тканей суставов, а также уменьшает применение лекарственных препаратов у спортивных лошадей [5].

Уверенный оптимизм внушают данные об эффективном применении ММСК при лечении травм спинного мозга у собак (таблица 1).

Отсутствие побочных эффектов и высокие оценки по шкале Олби подтверждают эффективность применения ММСК при спинальной травме, однако невозможность гистологической оценки тканей пациентов ввиду этических ограничений и несогласия клиентов затрудняют адекватную оценку и понимание реальных механизмов регенерации в конкретном случае.

В ряде исследований показана эффективность сочетания ММСК с полимерными матриксами, такими как полимолочно-

гликолевая кислота [48], матригель [49], и коллаген [50, 51] при лечении спинальной травмы, что выразилось в значительном улучшении локомоторной функции задних конечностей, регенерации нейронов, а также хорошей интеграции в ткани организма и уменьшении фиброза.

Таким образом, введение ММСК при спинальных травмах у домашних животных имеет потенциалом для применения. Однако трансляционный потенциал накопленных данных ограничен несовершенством имеющихся на сегодняшний день моделей спинальных повреждений и большой вариативностью терапевтических подходов в клинической практике, связанными, с одной стороны, с особенностями разных пород животных, возрастом, весом, тяжестью повреждения, с другой – недостаточностью данных для оптимизации протоколов выделения и культивирования ММСК для ветеринарного применения [52].

Еще одним приложением для терапии ММСК в ветеринарии является лечение ран и кожных заболеваний. Здесь противовоспалительные и регенеративные свойства ММСК открывают многообещающие перспективы, так как лечение обширных кожных ран часто затруднительно, а многие традиционные методы малоэффективны.

В таблице 2 приведены данные об успешных случаях применения ММСК в лечении ран у животных.

Острые и хронические поражения кожи вследствие травм, укусов или аутоиммунных заболеваний часто встречаются в ветеринарной практике. Заживление обширных дефектов кожи представляет собой сложную задачу из-за необходимости комплексного лечения, включающего хирургическую обработку, антибактериальную терапию, защиту окружающих тканей и стимуляцию регенерации кожи. Применение ММСК при повреждениях кожи способствует ангиогенезу, образованию грануляционной ткани, реэпителизации, формированию матрикса и ремоделированию кожи [61].

Таблица 1 – Эффективность клинического применения ММСК при спинальной травме

| Вид животного, диагноз                              | Терапия   | Эффект   |
|---|---|--|
| Собака, острая травма спинного мозга [35]           | однократное введение в очаг поражения интраоперационно $1 \times 10^7$ аллогенных ММСК из жировой ткани   | восстановление двигательной активности и сокращение срока госпитализации после операции  |
| Собака, острая травма спинного мозга [36]           | однократное введение в очаг поражения интраоперационно $1 \times 10^7$ аллогенных ММСК из жировой ткани   | восстановление двигательной активности и сокращение срока госпитализации после операции  |
| Собака, хроническое повреждение спинного мозга [37] | однократное введение $1 \times 10^7$ аллогенных ММСК из жировой ткани подкожно в области поражения  | у 3 собак улучшилась подвижность, 1 собака смогла ходить без поддержки   |
| Кошка, компрессионный перелом позвоночника [38]     | однократное введение в очаг поражения интраоперационно $7 \times 10^8$ аутологичных ММСК из костного мозга  | восстановление паникулярных рефлексы, реакции на поверхностные и глубокие болевые раздражители, частичное восстановление функции кишечника и мочевого пузыря |
| Собака, компрессионная травма спинного мозга [39]   | однократное введение в очаг поражения интраоперационно $5 \times 10^6$ ММСК из амниотической жидкости   | улучшение подвижности задних конечностей, ходьба без поддержки   |
| Собака, паралич нижних конечностей [40]             | Двукратное введение с интервалов 21 день люмбально $5,0 \times 10^6$ аутологичных нейрогенно индуцированных ММСК из костного мозга                                  | У 6 собак восстановление походки, у 2 собак восстановление проприоцепции и ноцицепции  |
| Собака, хроническая травма спинного мозга [41]      | Трехкратная инфузия (через 30 дней после операции декомпрессии, две последующие инфузии с интервалом в 3 месяца) $7 \times 10^6$ аутологичных ММСК из жировой ткани | частичное восстановление двигательной функции  |
| Собака, подострая травма позвоночника [41]          | Трехкратная инфузия (через 30 дней после операции декомпрессии, две последующие инфузии с интервалом в 3 месяца) $7 \times 10^6$ аутологичных ММСК из жировой ткани | полное восстановление  |
| Собака, хроническая травма спинного мозга [42]      | однократное введение в очаг поражения интраоперационно $2 \times 10^6$ аллогенных ММСК из амниотической оболочки, через 15 и 45 дней повторные дозы эпидурально     | улучшению неврологического статуса, восстановление проприоцепции и ноцицепции  |

|  |   |   |
|--|---|---|
| Собака, компрессионный перелом позвоночника [43]                 | Четырехкратное введение с интервалом в 15 дней подкожно в область поражения $1 \times 10^6$ клеток/мл аллогенных ММСК из костного мозга   | улучшение двигательных функций и чувствительности   |
| Собака, паралич, связанная с интраспинальным кровоизлиянием [44] | Четырехкратное введение с интервалом в 15 дней подкожно в область поражения $1 \times 10^6$ клеток/мл аллогенных ММСК из костного мозга   | улучшение двигательных функций и чувствительности   |
| Собака, хроническая травма спинного мозга [45]                   | Четырехкратное введение в течение 30 дней внутривенно $1 \times 10^6$ клеток/мл аллогенных ММСК из костного мозга   | улучшение по шкале Олби, восстановление функции мочевого пузыря   |
| Собака, травма спинного мозга [46]                               | Трехкратное введение $1 \times 10^6$ аллогенных ММСК каждые 15 дней в течение 45 дней   | улучшение двигательных функций и чувствительности, тонуса мочевого пузыря и контроля дефекации                                    |
| Собака, травма спинного мозга [47]                               | однократное введение в очаг поражения интраоперационно в нервные корешки $5 \times 10^6$ аллогенных ММСК из жировой ткани, повторное введение через 30 минут после операции внутривенно $4 \times 10^6$ клеток/кг веса ММСК из жировой ткани, четырехкратное введение эпидурально $4 \times 10^6$ клеток/кг веса ММСК из жировой ткани в течение двух недель после операции | значительное улучшение неврологического статуса, 3 собаки смогли самостоятельно передвигаться, у 1 нормализовалось мочеиспускание |

Таблица 2 – Эффективность клинического применения ММСК при ранах

| Вид животного, диагноз   | Терапия  | Эффект   |
|--|--|--|
| 24 собаки с острыми и хроническими ранами, полученными в результате занятий спортом или бытовых травм [53] | двукратная с интервалом 10 дней внутрикожная инъекция вокруг раны $3 \times 10^7$ аллогенных ММСК из жировой ткани   | улучшению процесса заживления: через 90 дней у 97 % собак наблюдалась повторная эпителизация обоих типов ран   |
| Здоровая собака с множественными укусами на коже   | однократное введение внутрикожно $1 \times 10^7$ аллогенных ММСК из жировой ткани, повторное введение аналогичной дозы на 3 сутки внутрикожно в область обширных ран | более раннее и быстрое заживление, отсутствие воспалительных инфильтратов и восстановление волосяного покрова по сравнению с не обработанными ранами |
| 2 собаки с обширными хроническими язвами кожи  | Инфильтрация ран $1 \times 10^5$ клеток / см <sup>2</sup> площади поражения ММСК из пуповинной крови человека  | значительное уменьшение площади поражения  |

|  |   |  |
|--|---|--|
| 7 собак с хроническими ранами различной этиологии    | кондиционированную среду ММСК из амниотической ткани концентрация белка 2,0 мг/мл наносили на поверхность раны в количестве 1 мл/см <sup>2</sup>  | площадь раневой поверхности уменьшилась на 98,47 %   |
| Собака большой укушенной раной [56]                  | Матрикс на основе фибринового клея Tissucol с комбинацией аденовирусных векторов с генами VEGF165 и фактора роста фибробластов-2 (FGF-2), а также $3 \times 10^6$ ММСК из жировой ткани | регенерация тканей и заживление раны   |
| 22 собаки с рефрактерным атопическим дерматитом [57] | аллогенные ММСК из жировой ткани вводили внутривенно в дозе $1,5 \times 10^6$ /кг массы тела  | Купирование зуда, улучшение показателей по шкале CADESI-04, показатели оставались и оставались стабильными в течение как минимум 6 месяцев без побочных эффектов                     |
| 15 собак с атопическим дерматитом [58]               | подкожная инъекция ММСК жировой ткани в дозах $5 \times 10^5$ клеток/кг и $5 \times 10^6$ клеток/кг в пяти точках на теле в 0, 30 и 60 дни  | ММСК в дозе $5 \times 10^6$ клеток/кг значительно снизило уровень miR-483 через 90 дней. Показатели по шкале CADESI-4 стабильно снижались в течение 30 дней после последней инъекции |
| 16 собак с атопическим дерматитом [59]               | внутривенные инъекции $2 \times 10^6$ /кг массы тела аллогенных ММСК из жировой ткани на 10-й, 31-й и 52-й дни  | значительное клиническое улучшение и уменьшение толщины эпидермиса в течение 82 дней наблюдения без побочных эффектов  |
| 12 собак с атопическим дерматитом [60]               | внутримышечное введение $0,5 \times 10^6$ клеток/кг аллогенных ММСК из жировой 11 раз в неделю в течение 6 недель   | Большинство симптомов заболевания исчезли и/или ослабли к 6-й неделе   |

Также стоит отметить успешное применение тканеинженерных конструктов на основе ММСК и децеллюляризованных и/или рецеллюляризованных кожных каркасов для лечения кожных повреждений [62].

#### **Контроль качества и правовое регулирование в клеточной терапии**

Приведенный анализ литературы показывает возрастающий интерес и увеличение масштабов применения клеточной терапии в ветеринарии. Однако тревожит факт отсутствия отраслевых стандартов клеточной терапии. Мы не обнаружили единый протокол подбора доноров, который позволил бы снижать риски распространения инфекционных заболеваний,

протоколы быстрой оценки стерильности препаратов и оценки жизнеспособности клеток перед введением. Составить такие протоколы по совокупности опубликованных данных в настоящее время невозможно в силу их разнородности. Определение истинного терапевтического эффекта ММСК на основе публикуемых клинических данных затруднено из-за малой выборки, в которой используются, например, разные суставы, стадии заболеваний и критерии оценки результатов.

Хотя нами были приведены исследования из разных стран, опубликованные в многочисленных рецензируемых журналах, описывающие использование ММСК клинической практике, ни одним круп-

ным мировым регулирующим органом еще не одобрен ни один препарат на основе ММСК или других клеток животных для клинического применения на момент подготовки рукописи (сентябрь 2025 г.). Таким образом, не существует продуктов на основе клеток животных, которые были бы одобрены официально и могли бы легально продаваться [63]

Ни в одной стране сбор и применение стволовых клеток животных в исследовательских или клинических целях не регулируются. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA), являющееся лидером в публикации руководств, на сегодняшний день является единственным регулирующим органом, официально опубликовавшим рекомендации для ветеринарных препаратов, основанных на клеточных технологиях [64].

Также обращает внимание отсутствие единой системы поиска данных о клинических испытаниях в ветеринарии, требования публиковать данные о клинических исследованиях на животных в принципе отсутствуют. Только Американская ветеринарная медицинская ассоциация имеет базу данных исследований в области здоровья животных (AAHSD), но регистрация исследований является добровольной.

Очевидно, что нынешний вариативный подход к доклиническим и клиническим исследованиям не позволяет сделать четких выводов об эффективности того или иного вида клеточной терапии. Если мы хотим в будущем получить безопасные и эффективные клеточные препараты, то практикующие ветеринары и исследователи должны сотрудничать на глобальном уровне. Мы считаем, что необходимо создать форум по клеточной терапии на базе уже существующих профессиональных организаций. Первостепенной задачей его является обеспечение единообразия между исследованиями, которые должны включать стандартизированные протоколы выделения, культивирования, транспортировки, консервации и введения клеточных препаратов. Такое единообразие позволит проводить

прямые сравнения между исследованиями и легко объединять данные для метаанализа с целью оценки эффективности клеточной терапии. Вариативность методов и протоколов на наш взгляд является препятствием на пути внедрения безопасных и эффективных ветеринарных клеточных препаратов и блокирующим фактором для инициации рассмотрения их регулирующими органами. Необходима разработка единой формы отчетности, удобной для ветеринарных врачей, которая позволит фиксировать и сохранять результаты, имеющие аналитическое значение для исследователей. Стандартизация и регистрация данных будет способствовать переходу от вариативных и эмпирических методов лечения к стабильным и эффективным.

#### **ВЫВОДЫ / CONCLUSION**

Регенеративная медицина в ветеринарии активно развивается, пополняясь все новыми данными как фундаментальных исследований, так и данными клинических исследований. В последние годы были достигнуты значительные успехи в разработке безопасных и эффективных методов клеточной терапии. Важные достижения в терапии ММСК получены в лечении ортопедических заболеваний у лошадей и собак, спинальных травм у собак и кошек, острых и хронических поражений кожи у собак. Положительные результаты многих исследований представляют перспективы для будущей клеточной терапии в ветеринарии, но необходимо решение множества проблем. Первостепенной является стандартизация протоколов получения клеток и проведения клинических испытаний и регистрация их результатов. Важным вопросом является создание биобанков клеток. Несмотря на значительный прогресс в последнее время, ветеринарная регенеративная медицина находится только на начальном этапе развития, хотя есть все предпосылки для скорого внедрения ее в рутинную клиническую практику. Клеточная терапия позволит эффективно восполнять дефекты различных тканей, избегать высокоинвазивных вмешательств и

значительно сократить сроки выздоровления. Создание аналогичных доступных препаратов является перспективной задачей для ветеринарии в России, а реализация подхода «Единое здоровье» будет способствовать эффективному развитию отрасли.

#### PROSPECTS FOR THE APPLICATION OF CELL THERAPY IN VETERINARY MEDICINE

**Golovin S.N.**<sup>1\*</sup> – Researcher (ORCID 0000-0002-1929-6345); **Kirichenko E.Yu.**<sup>2</sup> – Doctor of Biological Sciences, Head of the Department of Bioengineering (ORCID 0000-0003-4703-1616); **Sedova D.A.**<sup>1</sup> – Researcher (ORCID 0000-0003-1194-7251); **Ermakov A.M.**<sup>2</sup> – Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Institute of Living Systems (ORCID 0000-0002-9834-3989)

<sup>1</sup> «MedCifr» Research Laboratory  
<sup>2</sup> Don State Technical University  
\*labbiobez@yandex.ru

**Funding:** This research was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, grant No. FZNE-2024-0004.

#### ABSTRACT

The concept of cell therapy is founded on the administration of eukaryotic cells into the organism to treat pathological conditions. While initially developed in human medicine, cell therapy is gaining increasing relevance and is actively evolving within veterinary practice. This study analyzes and summarizes current data on the application of cell therapy in veterinary medicine, providing a comprehensive review of clinical trials and regulatory documents. The objective of our research was to evaluate the prospects for stem cell therapy in veterinary medicine, identify primary areas of clinical investigation, assess therapeutic efficacy, and determine key critical factors affecting practical implementation. Our findings indicate that the majority of studies focus on the effectiveness of mesenchymal stem cells in treat-

ing osteoarthritis in horses, spinal injuries in dogs and cats, and both acute and chronic skin injuries in dogs. The principal directions for applying cell therapy in veterinary medicine include the treatment of chronic joint diseases, acute and chronic spinal cord injuries, and skin disorders. This review highlights the most significant advancements in mesenchymal stem cell therapy for veterinary applications and discusses challenges related to quality control and legal regulation in the field. Despite significant recent progress, veterinary regenerative medicine is still in its infancy, although there are all the prerequisites for its rapid introduction into routine clinical practice. Cell therapy will effectively repair defects in various tissues, avoid highly invasive procedures, and significantly reduce recovery times. The development of similar, affordable drugs is a promising goal for veterinary medicine in Russia, and the implementation of the "One Health" approach will facilitate the effective development of the industry.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- 29 September 2004 Symposium. [https://www.oneworldonehealth.org/sept2004/owoh\\_sept04.html](https://www.oneworldonehealth.org/sept2004/owoh_sept04.html). Access date: August 31, 2025
- Arzi B, Webb TL, Koch TG, et al. Cell Therapy in Veterinary Medicine as a Proof-of-Concept for Human Therapies: Perspectives From the North American Veterinary Regenerative Medicine Association. *Front Vet Sci.* 2021;8:779109. Published 2021 Nov 30. doi:10.3389/fvets.2021.779109
- Gage F.H. Cell therapy // *Nature.* 1998. V. 392. P. 18–24
- Rodriguez-Fuentes DE, Fernandez-Garza LE, Samia-Meza JA, Barrera-Barrera SA, Caplan AI, Barrera-Saldana HA. Mesenchymal stem cells current clinical applications: a systematic review. *Arch Med Res.* (2020) 52:93–101. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.08.006
- Bogers S. H. (2018). Cell-Based Therapies for Joint Disease in Veterinary Medicine: What We Have Learned and What We Need to Know. *Frontiers in veterinary science,* 5, 70. <https://doi.org/10.3389/>

- fvets.2018.00070
6. Bernardo ME, Zaffaroni N, Novara F, Cometa AM, Avanzini MA, Moretta A, et al. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells do not undergo transformation after long-term in vitro culture and do not exhibit telomere maintenance mechanisms. *Cancer Res* (2007) 67(19):9142–9. doi:10.1158/0008-5472.CAN-06-4690
7. Kasashima Y, Ueno T, Tomita A, Goodship AE, Smith RK. Optimization of bone marrow aspiration from the equine sternum for the safe recovery of mesenchymal stem cells. *Equine Vet J* (2011) 43(3):288–94. doi:10.1111/j.2042-3306.2010.00215.x
8. Lombana KG, Goodrich LR, Phillips JN, Kisiday JD, Ruple-Czerniak A, McIlwraith CW. An investigation of equine mesenchymal stem cell characteristics from different harvest sites: more similar than not. *Front Vet Sci* (2015) 2:67. doi:10.3389/fvets.2015.00067
9. Delling U, Lindner K, Ribitsch I, Jülke H, Brehm W. Comparison of bone marrow aspiration at the sternum and the tuber coxae in middle-aged horses. *Can J Vet Res* (2012) 76(1):52–6
10. Humeník, F., Maloveská, M., Hudáková, N., Petroušková, P., Šufliarska, Z., Horňáková, E., Valenčáková, A., Kožár, M., Šišková, B., Mudroňová, D., Bartkovský, M., & Čížková, D. (2023). Impact of Canine Amniotic Mesenchymal Stem Cell Conditioned Media on the Wound Healing Process: In Vitro and In Vivo Study. *International journal of molecular sciences*, 24(9), 8214. <https://doi.org/10.3390/ijms24098214>
11. Picazo, R.A.; Rojo, C.; Rodriguez-Quiros, J.; González-Gil, A. Current Advances in Mesenchymal Stem Cell Therapies Applied to Wounds and Skin, Eye, and Neuromuscular Diseases in Companion Animals. *Animals* 2024, 14, 1363. <https://doi.org/10.3390/ani14091363>
12. Magellan. Registration to Order Stem Cells Online (2014). Available from: <https://www.veterinarystemcells.com.au/login-form/> (Accessed: September 1, 2025)
13. Hill JA, Cassano JM, Goodale MB, Fortier LA. Antigenicity of mesenchymal stem cells in an inflamed joint environment. *Am J Vet Res* (2017) 78(7):867–75. doi:10.2460/ajvr.78.7.867
14. Joswig AJ, Mitchell A, Cummings KJ, Levine GJ, Gregory CA, Smith R III, et al. Repeated intra-articular injection of allogeneic mesenchymal stem cells causes an adverse response compared to autologous cells in the equine model. *Stem Cell Res Ther* (2017) 8(1):42. doi:10.1186/s13287-017-0503-8
15. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* (1999) 284(5411):143–7. doi:10.1126/science.284.5411.143
16. Taylor SE, Clegg PD. Collection and propagation methods for mesenchymal stromal cells. *Vet Clin N Am* (2011) 27(2):263–74. doi:10.1016/j.cveq.2011.05.003
17. Chu CR, Fortier LA, Williams A, Payne KA, McCarrel TM, Bowers ME, et al. Minimally manipulated bone marrow concentrate compared with micro-fracture treatment of full-thickness chondral defects: a one-year study in an equine model. *J Bone Joint Surg Am* (2018) 100(2):138–46. doi:10.2106/JBJS.17.00132
18. Arnhold SJ, Goletz I, Klein H, Stumpf G, Beluche LA, Rohde C, et al. Isolation and characterization of bone marrow-derived equine mesenchymal stem cells. *Am J Vet Res* (2007) 68(10):1095–105. doi:10.2460/ajvr.68.10.1095
19. Black LL, Gaynor J, Gahring D, Adams C, Aron D, Harman S, et al. Effect of adipose-derived mesenchymal stem and regenerative cells on lameness in dogs with chronic osteoarthritis of the coxofemoral joints: a randomized, double-blinded, multicenter, controlled trial. *Vet Ther* (2007) 8(4):272–84
20. Ranera B, Ordovas L, Lyahyai J, Bernal ML, Fernandes F, Remacha AR, et al. Comparative study of equine bone marrow and adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells. *Equine Vet J* (2012) 44(1):33–42. doi:10.1111/j.2042-3306.2010.00353.x
21. Kern S, Eichler H, Stoeve J, Kluter H, Bieback K. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. *Stem*

- Cells (2006) 24(5):1294–301. doi:10.1634/stemcells.2005-0342
22. Clark KC, Kol A, Shahbenderian S, Granick JL, Walker NJ, Borjesson DL. Canine and equine mesenchymal stem cells grown in serum free media have altered immunophenotype. *Stem Cell Rev* (2016) 12(2):245–56. doi:10.1007/s12015-015-9638-0
23. Russell KA, Gibson TW, Chong A, Co C, Koch TG. Canine platelet lysate is inferior to fetal bovine serum for the isolation and propagation of canine adipose tissue- and bone marrow-derived mesenchymal stromal cells. *PLoS One* (2015) 10(9):e0136621. doi:10.1371/journal.pone.0136621
24. Garvican ER, Cree S, Bull L, Smith RK, Dudhia J. Viability of equine mesenchymal stem cells during transport and implantation. *Stem Cell Res Ther* (2014) 5(4):94. doi:10.1186/scrt483
25. Mercati F, Pascucci L, Curina G, Scocco P, Tardella FM, Dall'Aglio C, et al. Evaluation of storage conditions on equine adipose tissue-derived multipotent mesenchymal stromal cells. *Vet J* (2014) 200(2):339–42. doi:10.1016/j.tvjl.2014.02.018
26. Bronzini I, Patruno M, Iacopetti I, Martiniello T. Influence of temperature, time and different media on mesenchymal stromal cells shipped for clinical application. *Vet J* (2012) 194(1):121–3. doi:10.1016/j.tvjl.2012.03.010
27. Lang HM, Schnabel LV, Cassano JM, Fortier LA. Effect of needle diameter on the viability of equine bone marrow derived mesenchymal stem cells. *Vet Surg* (2017) 46(5):731–7. doi:10.1111/vsu.12639
28. Bohannon LK, Owens SD, Walker NJ, Carrade DD, Galuppo LD, Borjesson DL. The effects of therapeutic concentrations of gentamicin, amikacin and hyaluronic acid on cultured bone marrow-derived equine mesenchymal stem cells. *Equine Vet J* (2013) 45(6):732–6. doi:10.1111/evj.12045
29. Dahr M, Amelse L, Neilsen N, Favi P, Carter-Arnold J. Platelet-rich plasma enhances the cellular function of equine bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *J Stem Cell Res Ther* (2015) 5(4):278. doi:10.4172/2157-7633.1000278
30. Murphy JM, Fink DJ, Hunziker EB, Barry FP. Stem cell therapy in a caprine model of osteoarthritis. *Arthritis Rheumatism* (2003) 48:3464–74. doi:10.1002/art.11365
31. Barker WH, Smith MR, Minshall GJ, Wright IM. Soft tissue injuries of the tarsocrural joint: a retrospective analysis of 30 cases evaluated arthroscopically. *Equine Vet J* (2013) 45(4):435–41. doi:10.1111/j.2042-3306.2012.00685.x
32. Canapp SO Jr, Leasure CS, Cox C, Ibrahim V, Carr BJ. Partial cranial cruciate ligament tears treated with stem cell and platelet-rich plasma combination therapy in 36 dogs: a retrospective study. *Front Vet Sci* (2016) 3:112. doi:10.3389/fvets.2016.00112
33. Ireland JL, Clegg PD, McGowan CM, McKane SA, Chandler KJ, Pinchbeck GL. Disease prevalence in geriatric horses in the United Kingdom: veterinary clinical assessment of 200 cases. *Equine Vet J* (2012) 44(1):101–6. doi:10.1111/j.2042-3306.2010.00361.x
34. Ferris DJ, Frisbie DD, McIlwraith CW, Kawcak CE. Current joint therapy usage in equine practice: a survey of veterinarians 2009. *Equine Vet J* (2011) 43(5):530–5. doi:10.1111/j.2042-3306.2010.00324.x
35. Kim, Y.; Lee, S. H.; Kim, W. H.; Kweon, O.K. Transplantation of adipose derived mesenchymal stem cells for acute thoracolumbar disc disease with no deep pain perception in dogs. *J. Vet. Sci.* 2016, 17, 123–126.
36. Bach, F.S.; Rebelatto, C.L.K.; Fracaro, L.; Senegalia, A.C.; Fragoso, F.Y.I.; Daga, D.R.; Brofman, P.R.S.; Pimpão, C. T.; Engracia Filho, J.R.; Monti-ani-Ferreira, F.; et al. Comparison of the efficacy of surgical decompression alone and combined with canine adipose tissue-derived stem cell transplantation in dogs with acute thoracolumbar disk disease and spinal cord injury. *Front. Vet. Sci.* 2019, 6, 383.
37. Escalhão, C.C.M.; Ramos, I.P.; Hochman-Mendez, C.; Brunswick, T.H.K.; Souza, S.A.L.; Gutfilen, B.; Dos Santos Goldenberg, R.C.; Coelho-Sampaio, T. Safety of allogeneic canine adipose tissue-derived mesenchymal stem cell intraspinal transplantation in dogs with chronic spinal cord injury. *Stem Cells Int.* 2017, 2017, 3053759.

38. Penha, E.M.; Aguiar, P. H.; Barrouin-Melo, S. M.; de Lima, R. S.; da Silveira, A.C.; Otelo, A.R.; Pinheiro, C. M.; Ribeiro-Dos-Santos, R.; Soares, M.B. Clinical neuro-functional rehabilitation of a cat with spinal cord injury after hemilaminectomy and autologous stem cell transplantation. *Int. J Stem Cells* 2012, 5, 146–150.
39. Kim, E.Y.; Kil, T.Y.; Kim, M.K. Case report: Amniotic fluid-derived mesenchymal stem cell treatment in a dog with a spinal cord injury. *Vet. Anim. Sci.* 2023, 22, 100318
40. Besalti, O.; Aktas, Z.; Can, P.; Akpınar, E.; Elcin, A. E.; Elcin, Y.M. The use of autologous neurogenically-induced bone marrow-derived mesenchymal stem cells for the treatment of paraplegic dogs without nociception due to spinal trauma. *J. Vet. Med. Sci.* 2016, 78, 1465–1473.
41. Branco, E.; Alves, J. G. R.; Pinheiro, L.L.; Coutinho, L.N.; Gomes, C.R.M.; Galvão, G. R.; de Oliveira Dos Santos, G.R.; Moreira, L.F.M.; David, M.B.M.; Martins, D.M.; et al. Can paraplegia by disruption of the spinal cord tissue be reversed? The signs of a new perspective. *Anat. Rec.* 2020, 303, 1812–1820.
42. Orlandin, J.R.; Gomes, I.D.S.; Sallum Leandro, S. F.; Fuertes Cagnim, A.; Casals, J.B.; Carregaro, A.B.; Freitas, S. H.; Machado, L.C.; Reis Castiglioni, M.C.; Garcia Alves, A. L.; et al. Treatment of chronic spinal cord injury in dogs using amniotic membrane-derived stem cells: Preliminary results. *Stem Cells Cloning* 2021, 14, 39–49.
43. Sharun, K.; Rawat, T.; Kumar, R.; Chandra, V.; Saxena, A.C.; Pawde, A.M.; Kinjavdekar, P.; Amarpal; Sharma, G.T. Clinical evaluation following the percutaneous transplantation of allogenic bone marrow-derived mesenchymal stem cells (aBM-MSc) in dogs affected by vertebral compression fracture. *Vet. Anim. Sci.* 2020, 10, 100152.
44. Sharun, K.; Kumar, R.; Chandra, V.; Saxena, A.C.; Pawde, A.M.; Kinjavdekar, P.; Dhama, K.; Amarpal; Sharma, G.T. Percutaneous transplantation of allogenic bone marrow-derived mesenchymal stem cells for the management of paraplegia secondary to Hansen type I intervertebral disc herniation in a Beagle dog. *Iran. J. Vet. Res.* 2021, 22, 161–166.
45. Vikartovska, Z.; Kuricova, M.; Farbakova, J.; Liptak, T.; Mudronova, D.; Humenik, F.; Madari, A.; Maloveska, M.; Sykova, E.; Cizkova, D. Stem cell conditioned medium treatment for canine spinal cord injury: Pilot feasibility study. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 5129.
46. Bhat, I.A.; Sivanarayanan, T.B.; Somal, A.; Pandey, S.; Bharti, M.K.; Panda, B.S.K.; Indu, B.; Verma, M. J. A.; Sonwane, A.; Kumar, G.S.; et al. An allogenic therapeutic strategy for canine spinal cord injury using mesenchymal stem cells. *J Cell. Physiol.* 2019, 234, 2705–2718.
47. Chen, C.C.; Yang, S. F.; Wang, I. K.; Hsieh, S. Y.; Yu, J. X.; Wu, T. L.; Hu-ong, W. J.; Su, M.H.; Yang, H. L.; Chang, P. C.; et al. The long-term efficacy study of multiple allogeneic canine adipose tissue-derived mesenchymal stem cells transplantations combined with surgery in four dogs with lumbosacral spinal cord injury. *Cell Transplant.* 2022, 31, 9636897221081487.
48. Kim, B.G.; Kang, Y. M.; Phi, J. H.; Kim, Y.H.; Hwang, D.H.; Choi, J.Y.; Ryu, S.; Elastal, A.E.; Paek, S. H.; Wang, K.C.; et al. Implantation of polymer scaffolds seeded with neural stem cells in a canine spinal cord injury model. *Cytotherapy* 2010, 12, 841–845.
49. Ryu, H.H.; Kang, B. J.; Park, S. S.; Kim, Y.; Sung, G. J.; Woo, H.M.; Kim, W. H.; Kweon, O.K. Comparison of mesenchymal stem cells derived from fat, bone marrow, Wharton's jelly, and umbilical cord blood for treating spinal cord injuries in dogs. *J. Vet. Med. Sci.* 2012, 74, 1617–1630.
50. Han, S.; Xiao, Z.; Li, X.; Zhao, H.; Wang, B.; Qiu, Z.; Li, Z.; Mei, X.; Xu, B.; Fan, C.; et al. Human placenta-derived mesenchymal stem cells loaded on linear ordered collagen scaffold improves functional recovery after complexly transected spinal cord injury in canine. *Sci. China Life Sci.* 2018, 61, 2–13.
51. Deng, W.S.; Yang, K.; Liang, B.; Liu, Y. F.; Chen, X.Y.; Zhang, S. Colla-gen/heparin sulfate scaffold combined with mesenchymal stem cells treatment for canines with spinal

- cord injury: A pilot feasibility study. *J. Orthop. Surg.* 2021, 29, 23094990211012293
52. Abdallah, A.N., Shamaa, A.A., El-Tookhy, O.S. et al. Comparison between stem cell therapy and stem cell derived exosomes on induced multiple sclerosis in dogs. *BMC Vet Res* 20, 90 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12917-024-03920-4>
53. Enciso, N.; Avedillo, L.; Fermin, M. L.; Fragio, C.; Tejero, C. Cutaneous wound healing: Canine allogeneic ASC therapy. *Stem Cell Res. Ther.* 2020, 11, 261
54. Enciso, N.; Avedillo, L.; Fermin, M. L.; Fragio, C.; Tejero, C. Regenerative potential of allogeneic adipose tissue-derived mesenchymal cells in canine cutaneous wounds. *Acta Vet. Scand.* 2020, 62, 13.
55. Ribeiro, J.; Pereira, T.; Amorim, I.; Casseiro, A.R.; Lopes, M.A.; Lima, J.; Gartner, A.; Santos, J.D.; Bártolo, P. J.; Rodrigues, J.M.; et al. Cell therapy with human MSCs isolated from the umbilical cord Wharton jelly associated to a PVA membrane in the treatment of chronic skin wounds. *Int. J. Med. Sci.* 2014, 11, 979–987.
56. Zakirova, E.Y.; Shalimov, D.V.; Garaniina, E.E.; Zhuravleva, M.N.; Rutland, C.S.; Rizvanov, A.A. Use of biologically active 3D matrix for extensive skin defect treatment in veterinary practice: Case report. *Front. Vet. Sci.* 2019, 6, 76.
57. Villatoro, A.J.; Hermida-Prieto, M.; Fernández, V.; Fariñas, F.; Alcoholado, C.; Rodríguez-García, M.I.; Mariñas-Pardo, L.; Becerra, J. Allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cell therapy in dogs with refractory atopic dermatitis: Clinical efficacy and safety. *Vet. Rec.* 2018, 183, 654
58. Kaur, G.; Ramirez, A.; Xie, C.; Clark, D.; Dong, C.; Maki, C.; Ramos, T.; Izadyar, F.; Najera, S.O.L.; Harb, J.; et al. A double-blinded placebo-controlled evaluation of adipose-derived mesenchymal stem cells in the treatment of canine atopic dermatitis. *Vet. Res. Commun.* 2022, 46, 251–260
59. de Oliveira Ramos, F.; Malard, P. F.; Brunel, H.D.S.S.; Paludo, G. R.; de Castro, M.B.; da Silva, P.H.S.; da Cunha Barreto-Vianna, A.R. Canine atopic dermatitis attenuated by mesenchymal stem cells. *J. Adv. Vet. Anim. Res.* 2020, 7, 554–565.
60. Enciso, N.; Amiel, J.; Pando, J.; Enciso, J. Multidose intramuscular al-logeneic adipose stem cells decrease the severity of canine atopic dermatitis: A pilot study. *Vet. World* 2019, 12, 1747–1754.
61. Chen, S.Y.; Yang, R. L.; Wu, X.C.; Zhao, D.Z.; Fu, S.P.; Lin, F.Q.; Li, L.Y.; Yu, L.M.; Zhang, Q.; Zhang, T. Mesenchymal stem cell transplantation: Neuroprotection and nerve regeneration after spinal cord injury. *J. Inflamm. Res.* 2023, 16, 4763–4776
62. Dall'Olio, A.J.; Matias, G.S.S.; Carreira, A.C.O.; de Carvalho, H. J. C.; van den Broek Campanelli, T.; da Silva, T.S.; da Silva, M.D.; Abreu-Silva, A. L.; Miglino, M.A. Biological graft as an innovative biomaterial for complex skin wound treatment in dogs: A preliminary report. *Materials* 2022, 15, 6027
63. FDA. Cell and Tissue Products for Animals (2025). Available from: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/biotechnology-products-cvm-animals-and-animal-food/cell-and-tissue-products-animals> (Accessed September 1, 2025)
64. FDA. Guidance for Industry: Cell-Based Products for Animal Use. Rockville, MD: United States Food and Drug Administration Center for Veterinary Medicine (2015). Available from: <https://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/UCM405679.pdf> (Accessed September 1, 2025).

## REFERENCES

- 29 September 2004 Symposium. [https://www.oneworldonehealth.org/sept2004/owoh\\_sept04.html](https://www.oneworldonehealth.org/sept2004/owoh_sept04.html). Access date: August 31, 2025
- Arzi B, Webb TL, Koch TG, et al. Cell Therapy in Veterinary Medicine as a Proof-of-Concept for Human Therapies: Perspectives From the North American Veterinary Regenerative Medicine Association. *Front Vet Sci.* 2021;8:779109. Published 2021 Nov 30. doi:10.3389/fvets.2021.779109
- Gage F.H. Cell therapy // *Nature.* 1998. V. 392. P. 18–24
- Rodriguez-Fuentes DE, Fernandez-Garza LE, Samia-Meza JA, Barrera-Barrera SA,

- Caplan AI, Barrera-Saldana HA. Mesenchymal stem cells current clinical applications: a systematic review. *Arch Med Res.* (2020) 52:93–101. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.08.006
5. Bogers S. H. (2018). Cell-Based Therapies for Joint Disease in Veterinary Medicine: What We Have Learned and What We Need to Know. *Frontiers in veterinary science*, 5, 70. <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00070>
6. Bernardo ME, Zaffaroni N, Novara F, Cometa AM, Avanzini MA, Moretta A, et al. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells do not undergo trans-formation after long-term in vitro culture and do not exhibit telomere maintenance mechanisms. *Cancer Res* (2007) 67(19):9142–9. doi:10.1158/0008-5472.CAN-06-4690
7. Kasashima Y, Ueno T, Tomita A, Goodship AE, Smith RK. Optimization of bone marrow aspiration from the equine sternum for the safe recovery of mesenchymal stem cells. *Equine Vet J* (2011) 43(3):288–94. doi:10.1111/j.2042-3306.2010.00215.x
8. Lombana KG, Goodrich LR, Phillips JN, Kisiday JD, Ruple-Czerniak A, McIlwraith CW. An investigation of equine mesenchymal stem cell characteristics from different harvest sites: more similar than not. *Front Vet Sci* (2015) 2:67. doi:10.3389/fvets.2015.00067
9. Dellling U, Lindner K, Ribitsch I, Jülke H, Brehm W. Comparison of bone marrow aspiration at the sternum and the tuber coxae in middle-aged horses. *Can J Vet Res* (2012) 76(1):52–6
10. Humeník, F., Maloveská, M., Hudáková, N., Petroušková, P., Šufliarska, Z., Hornáková, E., Valenčáková, A., Kožár, M., Šišková, B., Mudroňová, D., Bartkovský, M., & Čížková, D. (2023). Impact of Canine Amniotic Mesenchymal Stem Cell Conditioned Media on the Wound Healing Process: In Vitro and In Vivo Study. *International journal of molecular sciences*, 24(9), 8214. <https://doi.org/10.3390/ijms24098214>
11. Picazo, R.A.; Rojo, C.; Rodriguez-Quiros, J.; González-Gil, A. Current Advances in Mesenchymal Stem Cell Therapies Applied to Wounds and Skin, Eye, and Neuromuscular Diseases in Companion Animals. *Animals* 2024, 14, 1363. <https://doi.org/10.3390/ani14091363>
12. Magellan. Registration to Order Stem Cells Online (2014). Available from: <https://www.veterinarystemcells.com.au/login-form/> (Accessed: September 1, 2025)
13. Hill JA, Cassano JM, Goodale MB, Fortier LA. Antigenicity of mesenchymal stem cells in an inflamed joint environment. *Am J Vet Res* (2017) 78(7):867–75. doi:10.2460/ajvr.78.7.867
14. Joswig AJ, Mitchell A, Cummings KJ, Levine GJ, Gregory CA, Smith R III, et al. Repeated intra-articular injection of allogeneic mesenchymal stem cells causes an adverse response compared to autologous cells in the equine model. *Stem Cell Res Ther* (2017) 8(1):42. doi:10.1186/s13287-017-0503-8
15. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* (1999) 284(5411):143–7. doi:10.1126/science.284.5411.143
16. Taylor SE, Clegg PD. Collection and propagation methods for mesenchymal stromal cells. *Vet Clin N Am* (2011) 27(2):263–74. doi:10.1016/j.cveq.2011.05.003
17. Chu CR, Fortier LA, Williams A, Payne KA, McCarrel TM, Bowers ME, et al. Minimally manipulated bone marrow concentrate compared with micro-fracture treatment of full-thickness chondral defects: a one-year study in an equine model. *J Bone Joint Surg Am* (2018) 100(2):138–46. doi:10.2106/JBJS.17.00132
18. Arnhold SJ, Goletz I, Klein H, Stumpf G, Beluche LA, Rohde C, et al. Isolation and characterization of bone marrow-derived equine mesenchymal stem cells. *Am J Vet Res* (2007) 68(10):1095–105. doi:10.2460/ajvr.68.10.1095
19. Black LL, Gaynor J, Gahring D, Adams C, Aron D, Harman S, et al. Effect of adipose-derived mesenchymal stem and regenerative cells on lameness in dogs with chronic osteoarthritis of the coxofemoral joints: a randomized, double-blinded, multicenter, controlled trial. *Vet Ther* (2007) 8(4):272–84

20. Ranera B, Ordovas L, Lyahyai J, Bernal ML, Fernandes F, Remacha AR, et al. Comparative study of equine bone marrow and adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells. *Equine Vet J* (2012) 44(1):33–42. doi:10.1111/j.2042-3306.2010.00353.x
21. Kern S, Eichler H, Stoeve J, Kluter H, Bieback K. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. *Stem Cells* (2006) 24(5):1294–301. doi:10.1634/stemcells.2005-0342
22. Clark KC, Kol A, Shahbenderian S, Granick JL, Walker NJ, Borjesson DL. Canine and equine mesenchymal stem cells grown in serum free media have altered immunophenotype. *Stem Cell Rev* (2016) 12(2):245–56. doi:10.1007/s12015-015-9638-0
23. Russell KA, Gibson TW, Chong A, Co C, Koch TG. Canine platelet lysate is inferior to fetal bovine serum for the isolation and propagation of canine adipose tissue- and bone marrow-derived mesenchymal stromal cells. *PLoS One* (2015) 10(9):e0136621. doi:10.1371/journal.pone.0136621
24. Garvican ER, Cree S, Bull L, Smith RK, Dudhia J. Viability of equine mesenchymal stem cells during transport and implantation. *Stem Cell Res Ther* (2014) 5(4):94. doi:10.1186/scrt483
25. Mercati F, Pascucci L, Curina G, Scocco P, Tardella FM, Dall'Aglio C, et al. Evaluation of storage conditions on equine adipose tissue-derived multipotent mesenchymal stromal cells. *Vet J* (2014) 200(2):339–42. doi:10.1016/j.tvjl.2014.02.018
26. Bronzini I, Patruno M, Iacopetti I, Martinello T. Influence of temperature, time and different media on mesenchymal stromal cells shipped for clinical application. *Vet J* (2012) 194(1):121–3. doi:10.1016/j.tvjl.2012.03.010
27. Lang HM, Schnabel LV, Cassano JM, Fortier LA. Effect of needle diameter on the viability of equine bone marrow derived mesenchymal stem cells. *Vet Surg* (2017) 46(5):731–7. doi:10.1111/vsu.12639
28. Bohannon LK, Owens SD, Walker NJ, Carrade DD, Galuppo LD, Borjesson DL. The effects of therapeutic concentrations of gentamicin, amikacin and hyaluronic acid on cultured bone marrow-derived equine mesenchymal stem cells. *Equine Vet J* (2013) 45(6):732–6. doi:10.1111/evj.12045
29. Dahr M, Amelse L, Neilsen N, Favi P, Carter-Arnold J. Platelet-rich plasma enhances the cellular function of equine bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *J Stem Cell Res Ther* (2015) 5(4):278. doi:10.4172/2157-7633.1000278
30. Murphy JM, Fink DJ, Hunziker EB, Barry FP. Stem cell therapy in a caprine model of osteoarthritis. *Arthritis Rheumatism* (2003) 48:3464–74. doi:10.1002/art.11365
31. Barker WH, Smith MR, Minshall GJ, Wright IM. Soft tissue injuries of the tarsocrural joint: a retrospective analysis of 30 cases evaluated arthroscopically. *Equine Vet J* (2013) 45(4):435–41. doi:10.1111/j.2042-3306.2012.00685.x
32. Canapp SO Jr, Leasure CS, Cox C, Ibrahim V, Carr BJ. Partial cranial cruciate ligament tears treated with stem cell and platelet-rich plasma combination therapy in 36 dogs: a retrospective study. *Front Vet Sci* (2016) 3:112. doi:10.3389/fvets.2016.00112
33. Ireland JL, Clegg PD, McGowan CM, McKane SA, Chandler KJ, Pinchbeck GL. Disease prevalence in geriatric horses in the United Kingdom: veterinary clinical assessment of 200 cases. *Equine Vet J* (2012) 44(1):101–6. doi:10.1111/j.2042-3306.2010.00361.x
34. Ferris DJ, Frisbie DD, McIlwraith CW, Kawcak CE. Current joint therapy usage in equine practice: a survey of veterinarians 2009. *Equine Vet J* (2011) 43(5):530–5. doi:10.1111/j.2042-3306.2010.00324.x
35. Kim, Y.; Lee, S. H.; Kim, W. H.; Kweon, O.K. Transplantation of adipose derived mesenchymal stem cells for acute thoracolumbar disc disease with no deep pain perception in dogs. *J. Vet. Sci.* 2016, 17, 123–126.
36. Bach, F.S.; Rebelatto, C.L.K.; Fracaro, L.; Senegalia, A.C.; Fragoso, F.Y.I.; Daga, D.R.; Brofman, P.R.S.; Pimpão, C. T.; Engracia Filho, J.R.; Monti-ani-Ferreira, F.; et al. Comparison of the efficacy of surgical decompression alone and combined with canine adipose tissue-derived stem cell transplantation in dogs with acute thoracolumbar

- disk disease and spinal cord injury. *Front. Vet. Sci.* 2019, 6, 383.
37. Escalhão, C.C.M.; Ramos, I.P.; Hochman-Mendez, C.; Brunswick, T.H.K.; Souza, S.A.L.; Gutfilen, B.; Dos Santos Goldenberg, R.C.; Coelho-Sampaio, T. Safety of allogeneic canine adipose tissue-derived mesenchymal stem cell intraspinal transplantation in dogs with chronic spinal cord injury. *Stem Cells Int.* 2017, 2017, 3053759.
38. Penha, E.M.; Aguiar, P. H.; Barrouin-Melo, S. M.; de Lima, R. S.; da Silveira, A.C.; Otelo, A.R.; Pinheiro, C. M.; Ribeiro-Dos-Santos, R.; Soares, M.B. Clinical neuro-functional rehabilitation of a cat with spinal cord injury after hemilaminectomy and autologous stem cell transplantation. *Int. J. Stem Cells* 2012, 5, 146–150.
39. Kim, E.Y.; Kil, T.Y.; Kim, M.K. Case report: Amniotic fluid-derived mesenchymal stem cell treatment in a dog with a spinal cord injury. *Vet. Anim. Sci.* 2023, 22, 100318
40. Besalti, O.; Aktas, Z.; Can, P.; Akpinar, E.; Elcin, A. E.; Elcin, Y.M. The use of autologous neurogenically-induced bone marrow-derived mesenchymal stem cells for the treatment of paraplegic dogs without nociception due to spinal trauma. *J. Vet. Med. Sci.* 2016, 78, 1465–1473.
41. Branco, E.; Alves, J. G. R.; Pinheiro, L.L.; Coutinho, L.N.; Gomes, C.R.M.; Galvão, G. R.; de Oliveira Dos Santos, G.R.; Moreira, L.F.M.; David, M.B.M.; Martins, D.M.; et al. Can paraplegia by disruption of the spinal cord tissue be reversed? The signs of a new perspective. *Anat. Rec.* 2020, 303, 1812–1820.
42. Orlandin, J.R.; Gomes, I.D.S.; Sallum Leandro, S. F.; Fuertes Cagnim, A.; Casals, J.B.; Carregaro, A.B.; Freitas, S. H.; Machado, L.C.; Reis Castiglioni, M.C.; Garcia Alves, A. L.; et al. Treatment of chronic spinal cord injury in dogs using amniotic membrane-derived stem cells: Preliminary results. *Stem Cells Cloning* 2021, 14, 39–49.
43. Sharun, K.; Rawat, T.; Kumar, R.; Chandra, V.; Saxena, A.C.; Pawde, A.M.; Kinjavdekar, P.; Amarpal; Sharma, G.T. Clinical evaluation following the percutaneous transplantation of allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cells (aBM-MS) in dogs affected by vertebral compression fracture. *Vet. Anim. Sci.* 2020, 10, 100152.
44. Sharun, K.; Kumar, R.; Chandra, V.; Saxena, A.C.; Pawde, A.M.; Kinjavdekar, P.; Dhama, K.; Amarpal; Sharma, G.T. Percutaneous transplantation of allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cells for the management of paraplegia secondary to Hansen type I intervertebral disc herniation in a Beagle dog. *Iran. J. Vet. Res.* 2021, 22, 161–166.
45. Vikartovska, Z.; Kuricova, M.; Farbakova, J.; Liptak, T.; Mudronova, D.; Humenik, F.; Madari, A.; Maloveska, M.; Sykova, E.; Cizkova, D. Stem cell conditioned medium treatment for canine spinal cord injury: Pilot feasibility study. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 5129.
46. Bhat, I.A.; Sivanarayanan, T.B.; Somal, A.; Pandey, S.; Bharti, M.K.; Panda, B.S.K.; Indu, B.; Verma, M. J. A.; Sonwane, A.; Kumar, G.S.; et al. An allogenic therapeutic strategy for canine spinal cord injury using mesenchymal stem cells. *J. Cell. Physiol.* 2019, 234, 2705–2718.
47. Chen, C.C.; Yang, S. F.; Wang, I. K.; Hsieh, S. Y.; Yu, J. X.; Wu, T. L.; Hu-ong, W. J.; Su, M.H.; Yang, H. L.; Chang, P. C.; et al. The long-term efficacy study of multiple allogeneic canine adipose tissue-derived mesenchymal stem cells transplantations combined with surgery in four dogs with lumbosacral spinal cord injury. *Cell Transplant.* 2022, 31, 9636897221081487.
48. Kim, B.G.; Kang, Y. M.; Phi, J. H.; Kim, Y.H.; Hwang, D.H.; Choi, J.Y.; Ryu, S.; Elastal, A.E.; Paek, S. H.; Wang, K.C.; et al. Implantation of polymer scaffolds seeded with neural stem cells in a canine spinal cord injury model. *Cytotherapy* 2010, 12, 841–845.
49. Ryu, H.H.; Kang, B. J.; Park, S. S.; Kim, Y.; Sung, G. J.; Woo, H.M.; Kim, W. H.; Kweon, O.K. Comparison of mesenchymal stem cells derived from fat, bone marrow, Wharton's jelly, and umbilical cord blood for treating spinal cord injuries in dogs. *J. Vet. Med. Sci.* 2012, 74, 1617–1630.
50. Han, S.; Xiao, Z.; Li, X.; Zhao, H.; Wang, B.; Qiu, Z.; Li, Z.; Mei, X.; Xu, B.;

- Fan, C.; et al. Human placenta-derived mesenchymal stem cells loaded on linear ordered collagen scaffold improves functional recovery after complexly transected spinal cord injury in canine. *Sci. China Life Sci.* 2018, 61, 2–13.
51. Deng, W.S.; Yang, K.; Liang, B.; Liu, Y. F.; Chen, X.Y.; Zhang, S. Colla-gen/heparin sulfate scaffold combined with mesenchymal stem cells treatment for canines with spinal cord injury: A pilot feasibility study. *J. Orthop. Surg.* 2021, 29, 23094990211012293
52. Abdallah, A.N., Shamaa, A.A., El-Tookhy, O.S. et al. Comparison between stem cell therapy and stem cell derived exosomes on induced multiple sclerosis in dogs. *BMC Vet Res* 20, 90 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12917-024-03920-4>
53. Enciso, N.; Avedillo, L.; Fermin, M. L.; Fragio, C.; Tejero, C. Cutaneous wound healing: Canine allogeneic ASC therapy. *Stem Cell Res. Ther.* 2020, 11, 261
54. Enciso, N.; Avedillo, L.; Fermin, M. L.; Fragio, C.; Tejero, C. Regenerative potential of allogeneic adipose tissue-derived mesenchymal cells in canine cutaneous wounds. *Acta Vet. Scand.* 2020, 62, 13.
55. Ribeiro, J.; Pereira, T.; Amorim, I.; Caseiro, A.R.; Lopes, M.A.; Lima, J.; Gartner, A.; Santos, J.D.; Bártolo, P. J.; Rodrigues, J.M.; et al. Cell therapy with human MSCs isolated from the umbilical cord Wharton jelly associated to a PVA membrane in the treatment of chronic skin wounds. *Int. J. Med. Sci.* 2014, 11, 979–987.
56. Zakirova, E.Y.; Shalimov, D.V.; Garani-na, E.E.; Zhuravleva, M.N.; Rutland, C.S.; Rizvanov, A.A. Use of biologically active 3D matrix for extensive skin defect treatment in veterinary practice: Case report. *Front. Vet. Sci.* 2019, 6, 76.
57. Villatoro, A.J.; Hermida-Prieto, M.; Fernández, V.; Fariñas, F.; Alcoholado, C.; Rodríguez-García, M.I.; Mariñas-Pardo, L.; Becerra, J. Allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cell therapy in dogs with refractory atopic dermatitis: Clinical efficacy and safety. *Vet. Rec.* 2018, 183, 654
58. Kaur, G.; Ramirez, A.; Xie, C.; Clark, D.; Dong, C.; Maki, C.; Ramos, T.; Izadyar, F.; Najera, S.O.L.; Harb, J.; et al. A double-blinded placebo-controlled evaluation of adipose-derived mesenchymal stem cells in the treatment of canine atopic dermatitis. *Vet. Res. Commun.* 2022, 46, 251–260
59. de Oliveira Ramos, F.; Malard, P. F.; Brunel, H.D.S.S.; Paludo, G. R.; de Castro, M.B.; da Silva, P.H.S.; da Cunha Barreto-Vianna, A.R. Canine atopic dermatitis attenuated by mesenchymal stem cells. *J. Adv. Vet. Anim. Res.* 2020, 7, 554–565.
60. Enciso, N.; Amiel, J.; Pando, J.; Enciso, J. Multidose intramuscular al-logeneic adipose stem cells decrease the severity of canine atopic dermatitis: A pilot study. *Vet. World* 2019, 12, 1747–1754.
61. Chen, S.Y.; Yang, R. L.; Wu, X.C.; Zhao, D.Z.; Fu, S.P.; Lin, F.Q.; Li, L.Y.; Yu, L.M.; Zhang, Q.; Zhang, T. Mesenchymal stem cell transplantation: Neuroprotection and nerve regeneration after spinal cord injury. *J. Inflamm. Res.* 2023, 16, 4763–4776
62. Dall'Olio, A.J.; Matias, G.S.S.; Carreira, A.C.O.; de Carvalho, H. J. C.; van den Broek Campanelli, T.; da Silva, T.S.; da Silva, M.D.; Abreu-Silva, A. L.; Miglino, M.A. Biological graft as an innovative biomaterial for complex skin wound treatment in dogs: A preliminary report. *Materials* 2022, 15, 6027
63. FDA. Cell and Tissue Products for Animals (2025). Available from: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/biotechnology-products-cvm-animals-and-animal-food/cell-and-tissue-products-animals> (Accessed September 1, 2025)
64. FDA. Guidance for Industry: Cell-Based Products for Animal Use. Rockville, MD: United States Food and Drug Administration Center for Veterinary Medicine (2015). Available from: <https://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/UCM405679.pdf> (Accessed September 1, 2025).