

ВЛИЯНИЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ ПРОТИВ ФНО α НА УРОВНИ ЦИТОКИНОВ ПРИ ЯЗВЕННОМ ГАСТРИТЕ У ЛОШАДЕЙ

Акриче С.*¹ — асп. каф. патологической физиологии (ORCID 0009-0008-7849-5820); Крячко О. В.¹ — д-р ветеринар. наук, проф., зав. каф. патологической физиологии (ORCID 0000-0002-8996-8522); Леткин А. И.² — д-р ветеринар. наук, доцент, проф., каф. морфологии, физиологии и ветеринарной патологии (ORCID 0000-0002-5333-3744).

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины».

²ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва».

*soundes.akriche@yandex.ru.

Ключевые слова: лошади, язвенный гастрит, лечение, моноклональные антитела против ФНО α , иммунитет, цитокины.

Key words: Horse, gastric ulcer (EGUS), Treatment, Anti-TNF α monoclonal antibodies, Immunity, Cytokines.

Поступила в редакцию / Received: 15.12.2025

Одобрена после рецензирования / Revised: 11.06.2026

Принята к печати / Accepted: 25.06.2026



РЕФЕРАТ. Язвенный гастрит — широко распространённое заболевание, поражающее до 90 % спортивных лошадей и характеризующееся эрозивными поражениями слизистой оболочки желудка на фоне хронического воспаления. Традиционная терапия ингибиторами протонной помпы (омепразол) подавляет желудочную кислотность, однако не устраняет иммунную дисрегуляцию, лежащую в основе патогенеза заболевания. Дисбаланс цитокинов — повышение уровня провоспалительных медиаторов (фактор некроза опухоли альфа — ФНО α , интерлейкин-1 β — ИЛ-1 β , интерлейкин-6 — ИЛ-6) при снижении противовоспалительных сигналов (интерлейкин-4 — ИЛ-4, интерлейкин-10 — ИЛ-10) — рассматривается как ключевой механизм хронизации процесса. Цель исследования — оценить эффективность таргетной антицитокиновой терапии моноклональными антителами против ФНО α в качестве дополнения к стандартной терапии язвенного гастрита. В исследование включены 30 лошадей с эндоскопически подтверждённым диагнозом, разделённых на контрольную (омепразол 4 мг/кг/24 ч, $n=15$) и опытную группу (омепразол 4 мг/кг/24 ч + однократное внутривенное введение моноклональных антител против ФНО α 5 мг/кг, $n=15$). Уровни сывороточных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-10) определяли методом иммуноферментного анализа до начала лечения, через 6 ч, 24 ч и 8 суток. В опытной группе зафиксировано быстрое и выраженное подавление выработки провоспалительных цитокинов: ФНО α снизился на 96 % к 24 ч, ИЛ-1 β — на 82 %, ИЛ-6 — на 80 % ($p<0,001$). Одновременно отмечено нарастание противовоспалительного ответа: уровни ИЛ-4 и ИЛ-10 возросли на 75 % и 68 % соответственно к 8-м суткам. Соотношение ФНО α /ИЛ-10 снизилось в 50 раз, свидетельствуя о восстановлении иммунного гомеостаза. В контрольной группе значимой динамики цитокинов не выявлено. Таргетная антицитокиновая терапия моноклональными антителами против ФНО α представляет собой перспективный иммуномодулирующий подход к лечению язвенного гастрита, восполняя существующий терапевтический пробел.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION. Язвенный гастрит — широко распространённое заболевание, поражающее до 90% спортивных лошадей, характеризующееся эрозивными поражениями слизистой оболочки желудка и хроническим воспалением [1,2]. Традиционные терапевтические средства, такие как ингибиторы протонной помпы (например, омепразол), направлены на подавление кислотности, но не устраняют лежащую в основе иммунную дисрегуляцию, которая поддерживает повреждение слизистой оболочки [3,4]. Появляющиеся данные свидетельствуют о том, что дисбаланс цитокинов, характеризующийся повышенным уровнем провоспалительных медиаторов (фактор некроза опухоли альфа — ФНО α ,

интерлейкин-1 β — ИЛ-1 β , интерлейкин-6 — ИЛ-6) и сниженными противовоспалительными сигналами (интерлейкин-4 — ИЛ-4, интерлейкин-10 — ИЛ-10), является ключевым звеном патогенеза язвенного гастрита [5,6]. Эта иммунологическая перспектива согласуется с данными в гастроэнтерологии как в гуманной, так и ветеринарной медицины, где антицитокиновая терапия произвела революцию в лечении хронических воспалительных состояний [7].

Ограничения современных методов лечения язвенного гастрита двояки. Во-первых, подавление кислотности само по себе не останавливает воспалительный каскад, что приводит к высокой частоте рецидивов [8, 9]. Во-вторых, длительное

применение омепразола может нарушать моторику желудочно-кишечного тракта и микробиом кишечника, усугубляя вторичные осложнения [1]. Эти проблемы требуют альтернативных мер, нацеленных на иммунный компонент язвенного гастрита. Применение моноклональных антител против ФНО α показало эффективность при воспалительных заболеваниях кишечника у человека за счёт нейтрализации провоспалительных цитокинов и стимуляции заживления слизистой оболочки [10,11]. Однако потенциал применения моноклональных антител против ФНО α в ветеринарной медицине у лошадей остаётся малоизученным.

Мы предполагаем, что таргетная антицитокиновая терапия с использованием моноклональных антител против ФНО α в качестве дополнения к омепразолу может восстановить цитокиновое равновесие при язвенном гастрите, тем самым ускоряя заживление язв и снижая частоту рецидивов. Эта гипотеза основана на предыдущих наблюдениях, что ингибирование ФНО α уменьшает проявление гастритов у других видов [6, 12]. Цель нашего исследования — оценить эффективность применения моноклональных антител против ФНО α в качестве адъювантной терапии язвенного гастрита у лошадей путем анализа его влияния на системные профили цитокинов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS. В исследовании участвовали 30 лошадей с эндоскопически подтвержденным язвенным гастритом. Животные были отобраны с частных ферм одного из регионов республики Алжир (возраст 3—12 лет; породы: чистокровная арабская, берберийская, арабо-берберская) и распределены в контрольную группу, получавшую стандартную терапию омепразолом (4 мг/кг/24 ч, перорально, в течение 28 суток), и опытную группу, получавшую омепразол (4 мг/кг/24 ч, перорально, в течение 28 суток) и однократную инфузию внутривенно моноклональных антител против ФНО α (5 мг/кг) в первые сутки лечения. Диагноз язвенный гастрит верифицирован эндоскопически с применением гибкого видеоскопа длиной 3 м (Karl Storz, Германия) по стандартному протоколу гастроскопии лошадей после 12-часового голодания (рис. 1). Эндоскопическая оценка степени поражения слизистой оболочки желудка проводилась по 4-балльной шкале (0—4) [15]. Венозную кровь отбирали из яремной вены (*v. jugularis*) до начала лечения, через 6 ч, 24 ч и 8 суток после начала терапии. Объём каждого забора составлял 10 мл. Кровь собирали в пробирки без антикоагулянта (для получения сыворотки) с последующим центрифугированием при 3000 об/мин в течение 15 мин. Сыворотку алиquotировали и хранили при -80°C до проведения анализа. Транспортировка образцов осуществлялась в термоконтейнерах при температуре $+4^{\circ}\text{C}$ в течение не более 4 часов. Уровни сывороточных цитокинов количественно определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА/ELISA) с использованием

коммерческих наборов Equine Cytokine ELISA Kit (MyBioSource, США; кат. № MBS2507393 для ФНО α , MBS2507394 для ИЛ-1 β , MBS2507395 для ИЛ-6, MBS2507396 для ИЛ-4 и MBS2507397 для ИЛ-10) на микропланшетном ридере Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific, США) при длине волны 450 нм. Определяли уровни ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-4 и ИЛ-10 до начала лечения, спустя 6 ч, 24 ч и 8 суток. Количественные данные представлены в виде среднего арифметического (М) и стандартной ошибки средней (SEM). Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием программного пакета SPSS 26.0: дисперсионный анализ с повторными измерениями (ANOVA), непараметрический критерий Манна–Уитни для межгрупповых сравнений и точный критерий Фишера при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS. Анализ полученных данных (табл. 1) выявил статистически значимое ($p < 0,001$) взаимодействие факторов «время $\times$ лечение» между экспериментальной и контрольной группами [1, 2]. В группе животных, получавших моноклональные антитела против ФНО α в дополнение к омепразолу, произошло быстрое и выраженное снижение концентрации ФНО α в сыворотке крови. Уже через 6 часов после введения уровень ФНО α уменьшился на 78,0 % от исходного значения ($894,1 \pm 179,2$ пг/мл $\rightarrow$ $196,7 \pm 42,1$ пг/мл), достигнув максимального подавления на 96,9 % к 24 часам ($27,8 \pm 3,7$ пг/мл) и сохраняясь на низком уровне в течение 8 суток ($44,9 \pm 8,6$ пг/мл; 95,0% снижение от исходного).

Аналогичные тенденции наблюдались в отношении других провоспалительных цитокинов в экспериментальной группе. Содержание ИЛ-1 β последовательно снижалось на 62,0 % через 6 часов, на 82,0 % через 24 часа и на 84,5 % через 8

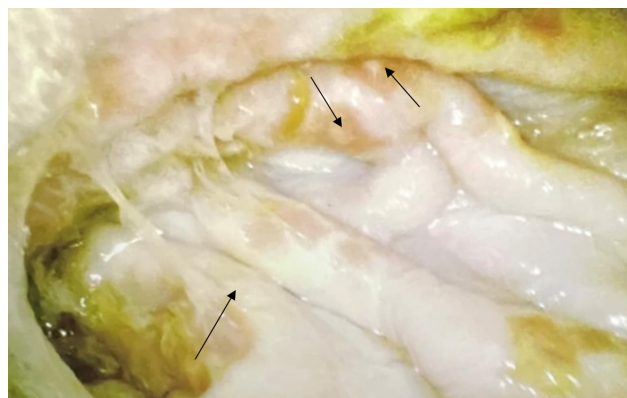


Рисунок 1 — Эндоскопия желудка лошади до лечения. Видны множественные язвы 3 степени с активной геморрагией, интенсивной гиперемией и коричневым налетом на дне дефектов. Локализация: пилорическая часть желудка.

Figure 1 — Endoscopy of a horse's stomach before treatment. Multiple grade 3 ulcers with active hemorrhage, intense hyperemia, and a brown coating at the base of the defects are visible. Location: pyloric region of the stomach.

суток (с исходных $128,6 \pm 31,4$ пг/мл до финальных $19,9 \pm 4,0$ пг/мл). Концентрация ИЛ-6 демонстрировала сходную динамику снижения: на 57,9 %, 79,9 % и 84,0 % в указанные временные интервалы соответственно (с $76,3 \pm 15,3$ пг/мл до $12,2 \pm 2,4$ пг/мл к 8-му дню) [3,4]. В контрольной группе, напротив, показатели всех провоспалительных цитокинов оставались неизменными на протяжении всего периода наблюдения (вариация <15 % во все временные точки, $p > 0,05$), что убедительно подтверждает отсутствие спонтанной регрессии воспалительного процесса без целенаправленного таргетного воздействия на ФНО α [5,6].

Эти данные демонстрируют, что изолированное применение омепразола, хотя и подавляет желудочную кислотность, не способно восстановить цитокиновый баланс, лежащий в основе хронического воспаления при язвенном гастрите. Напротив, блокада ФНО α моноклональными антителами обеспечивает быструю и эффективную нейтрализацию ключевого провоспалительного медиатора, инициируя каскадное подавление нижестоящих цитокиновых сигналов. Параллельно подавлению провоспалительных медиаторов в группе, получавшей моноклональные антитела, произошла значительная модуляция противовоспалительного иммунного ответа. Содержание ИЛ-4 увеличилось на 37,8 % от исходного значения ($3,112 \pm 0,62$ пг/мл $\rightarrow$ $4,289 \pm 0,86$ пг/мл) уже в первые 6 часов лечения, достигло максимума к 24 часам ($5,467 \pm 1,09$ пг/мл; +75,7%) и затем частично снизилось к 8-му дню ($4,156 \pm 0,83$ пг/мл; +33,5 % выше исходного уровня), статистически значимо отличаясь от контрольной группы ($p < 0,001$) [7,8].

Концентрация ИЛ-10 в экспериментальной группе также значительно возросла в сравнении с контрольной: на 65,7 % через 6 часов ($4,785 \pm 0,96$

пг/мл $\rightarrow$ $7,931 \pm 1,59$ пг/мл), 67,9 % через 24 часа ($8,032 \pm 1,61$ пг/мл) и оставалось на уровне 54,8 % выше исходного к 8-му дню ($7,408 \pm 1,49$ пг/мл). В контрольной группе показатели ИЛ-4 и ИЛ-10 демонстрировали лишь минимальные колебания (<5 %) на протяжении всего периода наблюдения, указывая на отсутствие значимой активации компенсаторных противовоспалительных механизмов при монотерапии с использованием омепразола [9, 10].

Задержка повышения противовоспалительных цитокинов на 24—48 часов по сравнению с нейтрализацией ФНО α позволяет предположить их вторичный, компенсаторный характер, связанный со снижением интенсивности воспалительного ответа. Эта временная кинетика согласуется с наблюдениями при воспалительных заболеваниях кишечника у человека, где цитокиновая переориентация происходит в две фазы: острая нейтрализация первичного медиатора, затем адаптивная активация противовоспалительных путей [11, 12].

Расчёт соотношений провоспалительных и противовоспалительных цитокинов наглядно демонстрирует критическое переключение иммунного ответа с провоспалительного профиля на противовоспалительный в группе животных, получавших моноклональные антитела [2, 3]. Соотношение ФНО α /ИЛ-10 в экспериментальной группе резко снизилось на 86,7 % через 6 часов (с 186,9 до 24,8) и на 98,1 % к 24-часовой отметке (до 3,5), оставаясь на минимальном уровне (6,1) к 8-му дню. Это представляет почти полную нейтрализацию ключевого провоспалительного медиатора и доминирование противовоспалительного фона, что критически важно для разрешения воспаления и инициации репаративных процессов. В физиологическом смысле такое снижение соотношения отражает восстановление иммунного

Таблица 1 — Уровни провоспалительных цитокинов в сыворотке крови лошадей после введения моноклональных антител против ФНО α ($M \pm SEM$, $n = 15$)

Table 1 — Levels of proinflammatory cytokines in the blood serum of horses after administration of monoclonal antibodies against TNF α ($M \pm SEM$, $n = 15$)

Цитокин	Исходный уровень	Через 6 часов	Через 24 часа	Через 8 суток
ФНО α (пг/мл)	$894,1 \pm 179,2$ $854,2 \pm 170,8$	$196,7 \pm 42,1^*$ $872,4 \pm 174,5$	$27,8 \pm 3,7^*$ $901,3 \pm 180,3$	$44,9 \pm 8,6^*$ $883,1 \pm 176,6$
ИЛ-1 β (пг/мл)	$128,6 \pm 31,4$ $128,1 \pm 25,6$	$48,9 \pm 9,8^*$ $126,8 \pm 25,3$	$23,1 \pm 4,6^*$ $122,4 \pm 24,8$	$19,9 \pm 4,0^*$ $125,0 \pm 24,9$
ИЛ-6 (пг/мл)	$76,3 \pm 15,3$ $74,9 \pm 15,0$	$32,1 \pm 6,4^*$ $75,3 \pm 14,8$	$15,3 \pm 3,1^*$ $73,9 \pm 14,1$	$12,2 \pm 2,4^*$ $72,5 \pm 13,9$
ИЛ-4 (пг/мл)	$3,112 \pm 0,62$ $3,041 \pm 0,61$	$4,289 \pm 0,86^*$ $3,078 \pm 0,62$	$5,467 \pm 1,09^*$ $3,125 \pm 0,63$	$4,156 \pm 0,83^*$ $3,089 \pm 0,62$
ИЛ-10 (пг/мл)	$4,785 \pm 0,96$ $4,712 \pm 0,94$	$7,931 \pm 1,59^*$ $4,689 \pm 0,94$	$8,032 \pm 1,61^*$ $4,741 \pm 0,95$	$7,408 \pm 1,49^*$ $4,703 \pm 0,94$

Примечание: в числителе указаны результаты при лечении с использованием моноклональных антител против ФНО α (экспериментальная группа); в знаменателе приведены результаты контрольной группы, получавшей омепразол (контрольная группа); * различия статистически достоверны $p < 0,001$.

гомеостаза, при котором противовоспалительные сигналы подавляют дальнейшее развитие воспалительного каскада [4, 13].

Аналогично, соотношение ИЛ-6/ИЛ-4 в группе, получавшей антитела, снизилось на 69,4 % через 6 часов (с 24,5 до 7,5) и на 88,6 % к 24 часам (до 2,8), стабилизировавшись затем на уровне 2,9 к завершению наблюдения. В контрольной группе, напротив, оба цитокиновых соотношения (ФНО α /ИЛ-10: 181,3–190,1; ИЛ-6/ИЛ-4: 23,5–24,6) оставались стабильно высокими на протяжении всего периода исследования, что является типичным для активного воспалительного процесса в желудке у лошадей и указывает на необходимость целенаправленного иммуномодулирующего воздействия [5, 14].

Эти результаты убедительно демонстрируют полное восстановление иммунного гомеостаза в Th1/Th2 парадигме у животных, получавших таргетную антицитокиновую терапию [1]. Быстрое (78–97 %) подавление провоспалительных цитокинов в диапазоне 6–24 часов, сопровождаемое значительным нарастанием противовоспалительных цитокинов, свидетельствует об эффективной блокаде ФНО α и последующей перестройке цитокиновой сетевой архитектуры. Характер временной динамики выявил две различные фазы терапевтического ответа: острую фазу (0–6 часов), характеризующуюся немедленной нейтрализацией ФНО α в результате прямого связывания моноклональных антител, и устойчивую фазу (6–24 часа), характеризующуюся подавлением нижестоящих цитокиновых каскадов ИЛ-1 β и ИЛ-6 [6, 8].

Снижение цитокиновых соотношений более чем на 88–98 % (ФНО α /ИЛ-10 и ИЛ-6/ИЛ-4) указывает на регресс воспалительного каскада и активацию репаративных биологических процессов, способствующих заживлению поврежденной

слизистой оболочки желудка. Эта цитокиновая переориентация создает микроокружение, благоприятное для восстановления целостности эпителия и предотвращения прогрессирования язвенных дефектов [7, 10]. Сохранение всех показателей на стабильном уровне в контрольной группе (вариация <15 %, $p>0,05$) убедительно подтверждает, что язвенный гастрит у лошадей без целенаправленной блокады ФНО α не демонстрирует спонтанной тенденции к самостоятельному разрешению при применении стандартной кислотосупрессивной терапии омепразолом. Этот критический вывод подчеркивает центральную роль иммунной дисрегуляции в хронизации патологического процесса и обосновывает необходимость применения таргетных иммуномодулирующих стратегий, выходящих за рамки кислотоподавления [9, 15].

ВЫВОДЫ / CONCLUSION. Полученные результаты согласуются с проведенными исследованиями в гуманной гастроэнтерологии, где антицитокиновая терапия моноклональными антителами продемонстрировала высокую эффективность при различных воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Применение анти-ФНО α подхода в контексте ветеринарной медицины лошадей заполняет существующий терапевтический пробел и открывает новые перспективы для лечения рефрактерных и тяжелых форм язвенного гастрита, где традиционная монотерапия омепразолом показывает ограниченную эффективность. Иммунологические данные, представленные в настоящем исследовании, предоставляют научное обоснование для расширения терапевтического арсенала и пересмотра парадигмы лечения язвенного гастрита в ветеринарной медицине, со смещением акцента с кислотоподавления на восстановление иммунного гомеостаза.

THE EFFECT OF MONOCLONAL ANTIBODIES AGAINST TNF α ON CYTOKINE LEVELS IN ULCERATIVE GASTRITIS IN HORSES

Akriche S.^{1*} — Postgraduate Student, Department of Pathological Physiology (ORCID 0009-0008-7849-5820); **Kryachko O. V.¹** — Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Physiology (ORCID 0000-0002-8996-8522); **Letkin A. I.²** — Doctor of Veterinary Sciences, Associate Professor, Department of Morphology, Physiology and Veterinary Pathology (ORCID 0000-0002-5333-3744).

¹Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Saint Petersburg, Russia.

²National Research Mordovia State University named after N.P. Ogarev, Saransk, Russia.

*soundes.akriche@yandex.ru.

ABSTRACT. *Equine gastric ulcer disease is a widespread condition affecting up to 90% of sport horses, characterised by erosive lesions of the gastric mucosa and chronic inflammation. Standard therapy with proton pump inhibitors (omeprazole) reduces gastric acidity but does not address the underlying immune dysregulation driving disease chronicity. An imbalance of cytokines — elevated pro-inflammatory mediators (tumour necrosis factor alpha — TNF α , interleukin-1 β — IL-1 β , interleukin-6 — IL-6) alongside reduced anti-inflammatory signals (interleukin-4 — IL-4, interleukin-10 — IL-10) — is considered a key pathogenic mechanism. The aim of this study was to evaluate the efficacy of targeted anti-cytokine therapy with anti-TNF α monoclonal antibodies as an adjunct to standard gastric ulcer disease treatment. Thirty horses with endoscopically confirmed gastric ulcer disease were divided into a control group (omeprazole 4 mg/kg/24 h, $n=15$) and a study group (omeprazole 4 mg/kg/24 h plus a single intravenous infusion of anti-TNF α*

monoclonal antibodies 5 mg/kg, n=15). Serum cytokine levels (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-4, IL-10) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) at baseline, 6 h, 24 h, and 8 days. In the study group, rapid and pronounced suppression of pro-inflammatory cytokines was recorded: TNF α decreased by 96% at 24 h, IL-1 β by 82%, and IL-6 by 80% ($p < 0.001$). Simultaneously, anti-inflammatory responses increased: IL-4 and IL-10 rose by 75% and 68%, respectively, by day 8. The TNF α /IL-10 ratio declined 50-fold, indicating restoration of immune homeostasis. No significant cytokine dynamics were observed in the control group. Targeted anti-cytokine therapy with anti-TNF α monoclonal antibodies represents a promising immunomodulatory approach to gastric ulcer disease treatment, addressing an existing therapeutic gap.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Частота встречаемости язвенных поражений желудка лошадей по данным скотобоев в северных регионах Республики Алжир / С. Акриче, О. В. Крячко, А. И. Леткин [и др.] // Иппология и ветеринария. — 2025. — № 1(55). — С. 6—15. DOI 10.52419/2225-1537/2025.1.6-15.
2. Cascetta G., Colombo G., Eremita G., Garcia J. G. N., Lenti M. V. et al. Pro-and anti-inflammatory cytokines: the hidden keys to autoimmune gastritis therapy // *Frontiers in Pharmacology*. — 2024. — Vol. 15. — Art. 1450558. DOI: 10.3389/fphar.2024.1450558.
3. Михайлова, Д.С. Влияние фитометабиотика «Фитоллизат Гастро» на показатели гомеостаза и изменение популяций микрофлоры толстого отдела кишечника телят с синдромом желудочно-кишечных заболеваний / Д.С. Михайлова, С.Н. Магер // Вестник НГАУ. — 2024. — № 3. — С. 221—229. DOI: 10.31677/2072-6724-2024-72-3-221-229.
4. Uzal F. A., Diab S. S. Gastritis, enteritis, and colitis in horses // *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*. — 2015. — Vol. 31, № 2. — P. 337—358. — DOI: 10.1016/j.cveq.2015.04.006.
5. Нургалиев, Ф. М. Частота развития язвенных процессов в слизистой оболочке желудка свиней, обусловленных воздействием микотоксинов и колонизацией бактериями рода *Helicobacter* / Ф. М. Нургалиев, Э. И. Семенов, О. К. Поздеев, П. В. Софронов // Ветеринарный врач. — 2020. — № 2. — С. 26—31.
6. Li, Z. Relevance of Foxp3+ Regulatory T-cell Subsets and Foxp3- Type 1 Regulatory-like T Cells in Inflammatory Bowel Diseases During Anti-tumor Necrosis Factor Therapy / Z. Li, S. Vermeire [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. — 2015. — Vol. 21, № 10. — P. 2419—2430. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000499.
7. Оздемиров А. А. Распространенность и структура желудочно-кишечных болезней телят в условиях Прикаспийского региона // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. — 2018. — № 11—1. — С. 129—133.
8. Бойко, Т. В. Патогенетическое обоснование фармакотерапии язвенного гастродуоденита животных и перспективы применения лоха узколистного при патологии (обзор) / Т. В. Бойко, И. А. Асташева, Е. А. Лукша // *Международный вестник ветеринарии*. — 2025. — № 3. — С. 125—141. DOI: 10.52419/issn2072-2419.2025.3.125.
9. Чарторийская, А. В. Сравнительная оценка реактивности, интоксикации и активности воспаления железистой и соединительной ткани с использованием лейкоцитарных индексов / А. В. Чарторийская, О. В. Крячко // *Международный вестник ветеринарии*. — 2025. — № 3. — С. 357—363. DOI 10.52419/issn2072-2419.2025.3.357.
10. King A., Balaji S., Le L. D., Crombleholme T. M. et al.

REFERENCES

1. Akriche, S. Frequency of gastric ulcer lesions in horses according to slaughterhouse data in the northern regions of the Republic of Algeria / S. Akriche [et al.] // *Ippologiya i veterinariya* [Hippology and Veterinary Medicine]. — 2025. — № 1(55). — P. 6—15.
2. Cascetta, G. Pro-and anti-inflammatory cytokines: the hidden keys to autoimmune gastritis therapy / G. Cascetta, G. Colombo, G. Eremita et al. // *Frontiers in Pharmacology*. — 2024. — Vol. 15. — Art. 1450558. DOI: 10.3389/fphar.2024.1450558.
3. Mikhailova, D. S. Influence of the phytometabiotic «Fitolyazat Gastro» on homeostasis parameters and changes in the microflora populations of the large intestine of calves with gastrointestinal disease syndrome / D. S. Mikhailova, S. N. Mager // *Vestnik NSAU* (Novosibirsk State Agrarian University). — 2024. — № 3. — P. 221—229. DOI: 10.31677/2072-6724-2024-72-3-221-229.
4. Uzal F. A., Diab S. S. Gastritis, enteritis, and colitis in horses // *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*. — 2015. — Vol. 31, № 2. — P. 337—358. — DOI: 10.1016/j.cveq.2015.04.006.
5. Nurgaliev, F. M. Frequency of development of ulcerative processes in the gastric mucosa of pigs caused by exposure to mycotoxins and colonization by bacteria of the genus *Helicobacter* / F. M. Nurgaliev, E. I. Semenov, O. K. Pozdееv, P. V. Sofronov // *Veterinarnyi vrach* [Veterinary Doctor]. — 2020. — № 2. — P. 26—31. (In Russ.).
6. Li, Z. Relevance of Foxp3+ Regulatory T-cell Subsets and Foxp3- Type 1 Regulatory-like T Cells in Inflammatory Bowel Diseases During Anti-tumor Necrosis Factor Therapy / Z. Li, S. Vermeire [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. — 2015. — Vol. 21, № 10. — P. 2419—2430. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000499.
7. Ozdemirov, A. A. Prevalence and structure of gastrointestinal diseases in calves in the Caspian region // *International Journal of Applied and Fundamental Research*. — 2018. — № 11—1. — P. 129—133. (In Russ.).
8. Boyko, T. V. Pathogenetic substantiation for pharmacotherapy of ulcerative gastroduodenitis in animals and prospects for the use of narrow-leaved succulent in pathology (review) / T. V. Boyko et al. // *Mezhdunarodnyi vestnik veterinarii* [International Bulletin of Veterinary Medicine]. — 2025. — № 3. — P. 125—141. DOI: 10.52419/issn2072-2419.2025.3.125 (In Russ.).
9. Chartoriiskaya, A. V. Comparative assessment of reactivity, intoxication and inflammation activity in glandular and connective tissue using leukocyte indices / A. V. Chartoriiskaya, O. V. Kryachko // *Mezhdunarodnyi vestnik veterinarii* [International Bulletin of Veterinary Medicine]. — 2025. — № 3. — P. 357—363. DOI 10.52419/issn2072-2419.2025.3.357.
10. King A., Balaji S., Le L. D., Crombleholme T. M. et al.

Regenerative wound healing: The role of interleukin-10 // *Advances in Wound Care*. — 2014. — Vol. 3, № 4. — P. 315—323. DOI: 10.1089/wound.2013.0461.

11. Matas-Quintanilla M., Bonifay C. A. S., Whitacre L., Ipharraguerre I. R., Gutiérrez A. M. Assessing the inflammatory response in horses undergoing gastric ulceration using salivary ADA and S100A12 as biomarkers // *Research in Veterinary Science*. — 2025. — Vol. 178. — Art. 105667. DOI: 10.1016/j.rvsc.2025.105667.

12. Busechian, S. A comparison of the efficacy of two omeprazole formulations in the treatment of equine gastric ulcer syndrome in racehorses: a blinded, randomized clinical trial / S. Busechian, M. B. Conti, M. Sgorbini, G. Conte [et al.] // *Journal of Equine Veterinary Science*. — 2023. — Vol. 121. — Art. 104211. DOI: 10.1016/j.jevs.2022.104211

13. Obratsov I. V., Shirokikh K. E. et al. Multiple cytokine profiling: a new model to predict response to tumor necrosis factor antagonists in ulcerative colitis patients // *Inflammatory Bowel Diseases*. — 2019. — Vol. 25, № 5. — P. 921—929. DOI: 10.1093/ibd/izy321.

14. Seahorn J. L., Seahorn T. L. Fluid therapy in horses with gastrointestinal disease // *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*. — 2003. — Vol. 19, № 3. — P. 665—679. — DOI: 10.1016/j.cveq.2003.08.005.

15. Sykes B. W., Hewetson M., Hepburn R.J., Luthersson N., Tamzali Y. European College of Equine Internal Medicine Consensus Statement—equine gastric ulcer syndrome in adult horses // *Journal of Veterinary Internal Medicine*. — 2015. — Vol. 29, № 5. — P. 1288—1299. DOI: 10.1111/jvim.13578.

Regenerative wound healing: The role of interleukin-10 // *Advances in Wound Care*. — 2014. — Vol. 3, № 4. — P. 315—323. DOI: 10.1089/wound.2013.0461.

11. Matas-Quintanilla M., Bonifay C. A. S., Whitacre L., Ipharraguerre I. R., Gutiérrez A. M. Assessing the inflammatory response in horses undergoing gastric ulceration using salivary ADA and S100A12 as biomarkers // *Research in Veterinary Science*. — 2025. — Vol. 178. — Art. 105667. DOI: 10.1016/j.rvsc.2025.105667.

12. Busechian, S. A comparison of the efficacy of two omeprazole formulations in the treatment of equine gastric ulcer syndrome in racehorses: a blinded, randomized clinical trial / S. Busechian, M. B. Conti, M. Sgorbini, G. Conte [et al.] // *Journal of Equine Veterinary Science*. — 2023. — Vol. 121. — Art. 104211. DOI: 10.1016/j.jevs.2022.104211

13. Obratsov I. V., Shirokikh K. E. et al. Multiple cytokine profiling: a new model to predict response to tumor necrosis factor antagonists in ulcerative colitis patients // *Inflammatory Bowel Diseases*. — 2019. — Vol. 25, № 5. — P. 921—929. DOI: 10.1093/ibd/izy321.

14. Seahorn J. L., Seahorn T. L. Fluid therapy in horses with gastrointestinal disease // *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*. — 2003. — Vol. 19, № 3. — P. 665—679. — DOI: 10.1016/j.cveq.2003.08.005.

15. Sykes B. W., Hewetson M., Hepburn R.J., Luthersson N., Tamzali Y. European College of Equine Internal Medicine Consensus Statement—equine gastric ulcer syndrome in adult horses // *Journal of Veterinary Internal Medicine*. — 2015. — Vol. 29, № 5. — P. 1288—1299. DOI: 10.1111/jvim.13578.