БИОХИМИЯ/BIOCHEMISTRY

DOI: https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.161.84

ОЦЕНКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА МИКРОВЕЗИКУЛ ИЗ МЕЗЕНХИМНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОСТЕОАРТРОЗА НА КРЫСАХ

Научная статья

Аймалетдинов А.М.[1, *], Мансурова М.Н.[2], Титова А.А.[3], Закирова Е.Ю.[4]
[1] ORCID : 0000-0003-1403-8635;
[1, 2, 3, 4] Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (aimaletdinowam[at]gmail.com)

Аннотация

В настоящее время методы терапии на основе мезенхимных стволовых клеток (МСК) применяются в медицине и ветеринарии повсеместно. Однако, несмотря на эффективность МСК, все же имеется ряд ограничений при их использовании, таких как эктопическая дифференцировка, образование опухолей и генетическая нестабильность. Для преодоления этих ограничений в настоящее время часто используют микровезикулы (МВ) из МСК или других клеток. Данная работа посвящена исследованию влияния МВ из МСК жировой ткани лошади для лечения остеоартроза (ОА) лошадей. В этой работе МВ применяли при моделировании остеоартроза на крысах. Эффективность МВ оценивали при помощи гистологии менисков коленного сустава. Проведенные эксперименты показали, что МВ значительно улучшают состояние хрящевой ткани мениска.

Ключевые слова: остеоартроз, мезенхимные стволовые клетки, внеклеточные везикулы, микровезикулы.

EVALUATION OF THE THERAPEUTIC POTENTIAL OF MICROVESICLES DERIVED FROM MESENCHYMAL STEM CELLS IN A MODEL OF OSTEOARTHRITIS IN RATS

Research article

Aimaletdinov A.M.[1, *], Mansurova M.N.[2], Titova A.A.[3], Zakirova Y.Y.[4]
[1] ORCID : 0000-0003-1403-8635;
[1, 2, 3, 4] Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russian Federation

* Corresponding author (aimaletdinowam[at]gmail.com)

Abstract

Currently, mesenchymal stem cell (MSC) therapy methods are widely used in medicine and veterinary medicine. However, despite the effectiveness of MSCs, there are still a number of limitations to their use, such as ectopic differentiation, tumour growth and genetic instability. To overcome these limitations, microvesicles (MVs) from MSCs or other cells are now often used. This study examines the effect of MVs from equine fat tissue MSCs on the treatment of osteoarthritis (OA) in horses. In this work, MVs were used to model osteoarthritis in rats. The effectiveness of MVs was evaluated using histology of the knee joint menisci. The experiments showed that MVs significantly improve the condition of the meniscus cartilage tissue.

Keywords: osteoarthritis, mesenchymal stem cells, extracellular vesicles, microvesicles.

Введение

Остеоартроз — это хроническое заболевание суставов, которое характеризуется дегенерацией суставного хряща с потерей матрикса, фибрилляцией, образованием трещин и в конечном итоге полной потерей хрящевой поверхности [1]. ОА одна из частых причин хромоты у животных. Для лошадей это заболевание приносит весьма ощутимый урон, при чем урон не столько из-за стоимости лечения, сколько из-за восстановления до соревновательных кондиций [2]. По статистике заболеваний суставов у лошадей остеоартроз встречается крайне часто. Особой уязвимостью характеризуются путовой, коленный и локтевой суставы. Данные показывают, что примерно у 60% лошадей ОА является причиной всех случаев хромоты [3]. Основной причиной развития ОА является повреждение суставного хряща. Суставной хрящ может быть поврежден в результате обычного износа или патологических процессов, таких как аномальная механическая нагрузка или травма. На ранних стадиях ОА поверхность хряща остается неповрежденной. Сначала изменяются молекулярный состав и организация внеклеточного матрикса [4]. Суставные хондроциты, которые обладают небольшой регенеративной способностью и имеют низкую метаболическую активность в нормальных суставах, демонстрируют транзиторную пролиферативную реакцию и повышенный синтез матрикса (Col2, аггрекан и т. д.), пытаясь инициировать восстановление, вызванное патологической стимуляцией. Этот ответ характеризуется клонированием хондроцитов с образованием кластеров и гипертрофической дифференцировкой, включая экспрессию гипертрофических маркеров, таких как Runx2, ColX и Mmp13. Изменения в составе и структуре суставного хряща дополнительно стимулируют хондроциты к производству большего количества катаболических факторов, участвующих в деградации хряща. По мере разрушения протеогликанов, а затем и коллагеновой сети, целостность хряща нарушается. Суставные хондроциты затем подвергаются апоптозу, и суставной хрящ в конечном итоге полностью исчезает. Сужение суставного пространства, вызванное полной потерей хряща, приводит к трению между костями, что приводит к боли и ограничению подвижности суставов [5].

ОА является трудноизлечиваемым заболеванием. Современные стратегии лечения остеоартроза в основном направлены на устранение симптомов. Наиболее часто используемыми методами лечения являются использование кортикостероидов, нестероидных противовоспалительных препаратов, гиалуроновой кислоты и полисульфатированного гликозаминогликана [6]. Эти препараты не останавливают прогрессирование заболевания и, как правило, не предусматривают комплексных стратегий, направленных на патогенез ОА [7].

В настоящее время в медицине и ветеринарии практикуется использование клеточных методов терапии, включающих мезенхимные стволовые клетки (МСК), а также используют микровезикулы (МВ), полученные из МСК. Этот метод лечения в настоящее время считается инновационным. В литературе описаны случаи применения МВ в лечении многих заболеваний, в том числе и ОА. Однако этот метод лечения находится на начальных этапах исследования. МВ в ветеринарии апробированы в опытах *in vitro* и *in vivo* [8].

Цель настоящего исследования продемонстрировать эффективность микровезикул из мезенхимных стволовых клеток, полученных при помощи цитохалазина Б при моделировании ОА в опытах *in vivo*.

Методы и принципы исследования

2.1. Одобрение этического комитета

Протокол данного исследования был одобрен Экспертным комитетом по биомедицинской этике Казанского федерального университета (Протокол 3, дата 5 мая 2015 г.) в соответствии как с институциональными, так и с международными этическими рекомендациями ARRIVE.

2.2. Получение МСК лошади

МСК были выделены из жировой ткани лошади. Жировую ткань получили в ветеринарной клиники Казанского ипподрома. Работа по выделению и культивированию клеток проводили в условиях лаборатории. Жировую ткань очищали от соединительной ткани, промывали фосфатным буферизованным физиологическим раствором (PBS, Панэко, Россия) и измельчали вручную. Измельченную ткань инкубировали 1 ч в шейкере-инкубаторе с 0,2% коллагеназой краба. Далее для осаждения клеток проводили центрифугирование, супернатант сливали, осадок ресуспендировали в физиологическом растворе. Клетки осаждали при помощи центрифуги в течение 10 мин при 800 g. Отмытый осадок клеток повторно суспендировали в среде для выращивания, состоящей из DMEM-Glutamax I (high glucose, Панэко, Россия) с добавлением 10% сыворотки плодов коров (FBS, Панэко, Россия) и 1% пенициллина-стрептомицина, и высевали на фласки. Через 24 ч прикрепившиеся клетки отмывали физиологическим раствором и полученную культуру клеток поддерживали в ростовой среде (10%FBS, DMEM: F12, L- глутамин, антибиотики) в увлажненной атмосфере 95% O2 и 5% CO2. Смену среды проводили через 3 дня.

2.3. Получение МВ из МСК лошади

Получение МВ из культуры клеток МСК лошади осуществляли по методике, опубликованной ранее [9]. При получении культурой клеток плотности монослоя 90%, отбирали питательную среду, дважды промывали культуру от остатков среды с помощью PBS. Клетки открепляли с культурального пластика при помощи 0,25% раствора трипсина-ЭДТА (ПанЭко, Россия), затем отмывали клетки PBS. Полученную суспензию инкубировали в DMEM без сыворотки крови, содержащей 10 μг/мл цитохалазина B (Sigma-Aldrich, США) в течение 30 мин при 37°C во влажной атмосфере, содержащей 5% CO2. Далее осуществляли серию последовательных центрифугирований: 500 об/мин 10 мин, супернатант отбирали и центрифугировали 500 об/мин 20 минут, супернатант отбирали и центрифугировали 3000 об/мин 25 минут. Осадок, содержащий МВ, отмывали большим количеством PBS, центрифугируют при 3000 об/мин 25 минут. Полученный осадок МВ использовали далее в работе.

2.4. Фенотипирование полученных клеток

Принадлежность клеток к клеточному пулу стволовых клеток определяли при помощи методов иммуноцитохимии. Для этого применяли антитела: CD 44 (Biolegend, clone IM7, USA), CD 90 (Sony Biotechnology, cat № 1612630, USA). В качестве отрицательного контроля окрашивали антителами к CD 34 (ICO115) (Santa Cruz, sc-7324, USA), CD 45 (BioLegend, cat №202205, USA). Анализ результатов производили при помощи проточного цитофлюориметра Guava EasyCyte 8HT (Millipore, USA). Результат проточной цитометрии выражен в % от общего числа клеток в образце (не менее 100 тыс. клеток на 1 аликвоту).

Также для подтверждения биологической активности выделенных клеток проводили дифференцировку в 3 направлениях (остеогенном, хондрогенном, адипогенном) по методике, описанной ранее [9]. Фиксировали результаты дифференциации с помощью инвертированного микроскопа AxioObserver Z1 (Carl Zeiss, Германия).

2.5. Воспроизведение модели остеоартроза

ОА воспроизводили на крысах самцах линии Вистар массой 300-350 г. ОА воспроизводили хирургическим путем. Хирургические манипуляции проводили под общей анестезией с использованием Золетила 100 (Virbac, Франция) и Ксилазина (Nitr-Pharm, Россия). Для обезболивания использовали Мелоксидин (Промветсервис, Беларусь). ОА вызывали путем рассечения медиальной коллатеральной связки. Для этого медиальный мениск захватывали кровоостанавливающим зажимом и отрезали проксимально по направлению к бедренной кости. Мениск рассекали скальпелем или маленькими хирургическими ножницами. Кожа ушивалась шелковыми нитками 4-0.

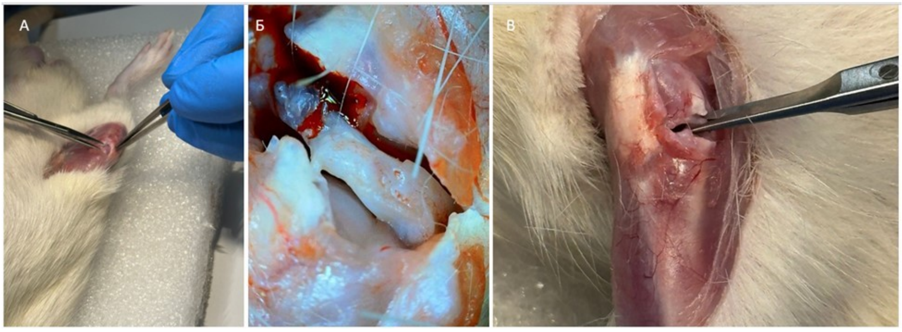

Рисунок 1 - Хирургическая индукция ОА:
А – рассечения мягких тканей для доступа к коленному суставу; *Б* – доступ к мениску после перерезки коллатеральной медиальной связки; *В* – перерезка медиального мениска
DOI: https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.161.84.1

Для оценки терапевтического эффекта МВ вводились внутрисуставно через 10 суток после проведения операции. В качестве исследуемый дозы использовали МВ, полученную из 1 млн МСК.

Эффективность МВ оценивали при помощи гистологических методов. Для этого мениски извлекались из коленного сустава на 7, 14, 21, 42 сутки после введения МВ и окрашивали при помощи гематоксилин эозина и по Маллори.

2.6. Окраска менисков при помощи гематоксилин эозина

Для детальной оценки структуры хрящевой ткани мениска проводили окраску при помощи гематоксилин эозина. Для этого проводили забор ткани менисков оперированной конечностей и фиксировали в 10% нейтральном формалине на 0,2 М фосфатном буфере (pH=7,4) в течение 24 часов. После завершения процесса проводили заливку образцов в парафин с использованием автоматического гистологического процессора для заливки тканей STP 420 ES (Thermo Scientific). Парафиновые срезы толщиной 3–5 мкм получали на роторном микротоме microm HM 366S (Thermo Scientific). Затем препараты высушивали в течение 24 часов в термостате при 37°C, депарафинировали, регидратировали и окрашивали различными методами в соответствии с протоколом эксперимента. Для окрашивания использовали гематоксилин Майера и 1% водный раствор эозина. После депарафинизации и регидратации срезы инкубировали 60 секунд с раствором гематоксилина, затем дифференцировали окраску в водопроводной воде (5 минут). Далее на 30–60 секунд на срезы наносили раствор эозина, после чего промывали в дистиллированной воде и заключали в глицерин желатин.

2.7. Окраска менисков по Маллори

Для оценки влияния на соединительнотканные макромолекулы использовали набор по Маллори. Для этого после подготовки хрящевой ткани описанной выше проводили окраску при помощи набора по Маллори (Биовитрум, Россия). После депарафинизации срезы инкубировали 10 минут с раствором карболового фуксина с последующей промывкой в дистиллированной воде. Затем на 2 минуты наносили кислотный буфер и быстро промывали в проточной воде, после чего наносили раствор фосфорномолибденовой кислоты на 5 минут и после не промывая, наносили полихромный раствор по Маллори на 1 минуту. После промывки в дистиллированной воде срезы дегидратировали в спиртах восходящей концентрации с одноминутной задержкой в последнем, затем просветляли в ксилоле и заключали в полистирол (БликМедикал- Продакшн, Россия).

Основные результаты

Результаты исследований показали, что клетки, выделенные из жировой ткани лошади, имели характерные маркеры МСК, при этом маркеры гематопоэтических стволовых клеток отсутствовали (рис 2).

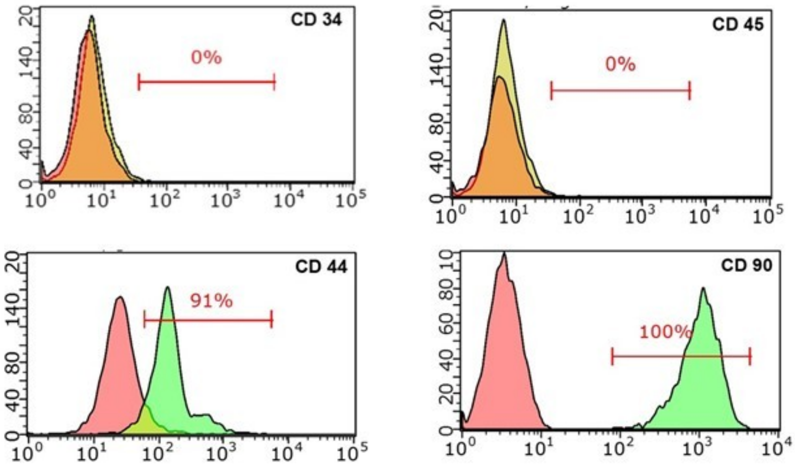

Рисунок 2 - Анализ, полученных мезенхимных стволовых клеток с помощью иммуноокрашивания и проточного цитофлуориметра

DOI: https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.161.84.2

Исследования способности клеток к дифференцировке показали, что они дифференцировались в адипо-, хондро- и остеогенном направлении. Проведенные эксперименты показали, что клетки, полученные из жировой ткани лошади являются мезенхимными стволовыми клетками. Далее для исследований из этих клеток были получены МВ.

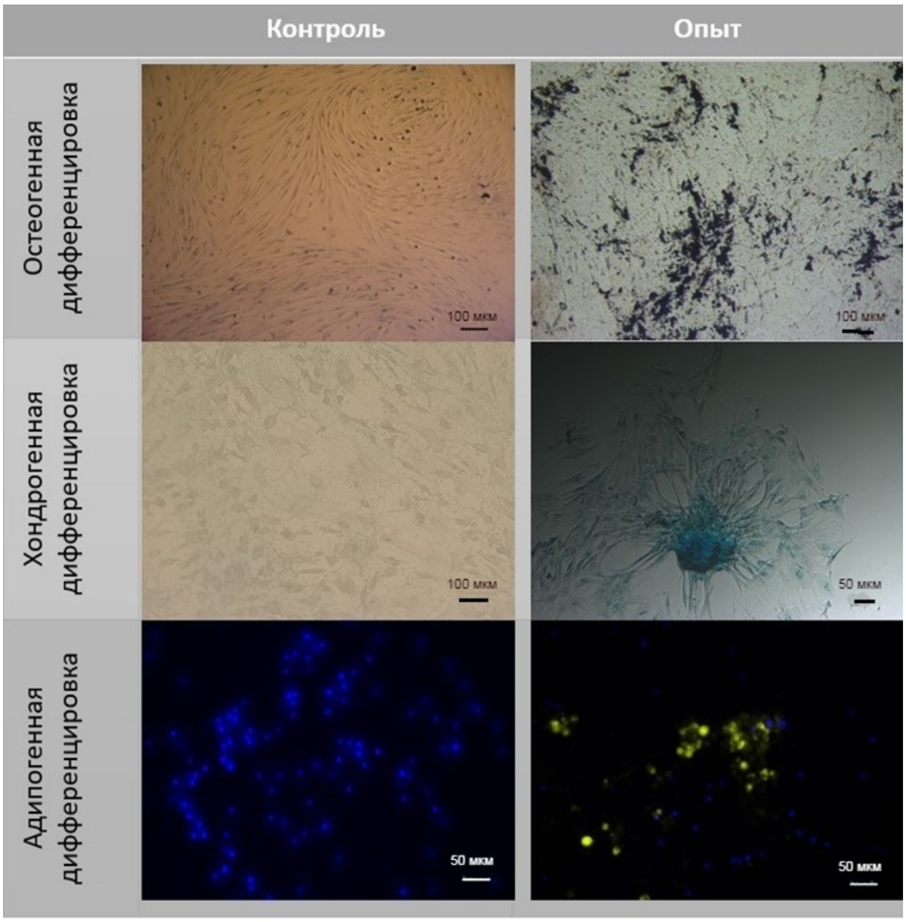

Рисунок 3 - Анализ способности к дифференцировки мезенхимных стволовых клеток

DOI: https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.161.84.3

Примечание: окрашивание проводили с помощью красителей Nile Red (адипогенная дифференцировка), ализариновый красный (остеогенная дифференцировка), альциановый синий (хондрогенная дифференцировка)

После проведения исследования, полученных из жировой ткани клеток из них были получены МВ. Выделенные МВ через 24 часа после воспроизведения модели ОА вводили внутрь прооперированного сустава. Оценку проводили при помощи гистологических методов исследований. Окрашивание гистологических образцов проводили при помощи гематоксилин эозина и Маллори. Анализ проводили на 7, 14, 21 и 42 сутки.

Исследования показали, что в зоне повреждения отмечается дезорганизованный внеклеточный матрикс на всех экспериментальных сроках. При этом отмечается большое количество жировой ткани. После введения МВ на 7 и 14 день эксперимента также отмечается большое количество жировой ткани. На 21 сутки отмечается повышение клеточности, что говорит о начинающихся процессах регенерации. При окраске по Маллори видно, что на 21 сутки уплотняется внеклеточной матрикс. К 42 суткам в зоне повреждения сохраняется небольшая дезорганизация матрикса.

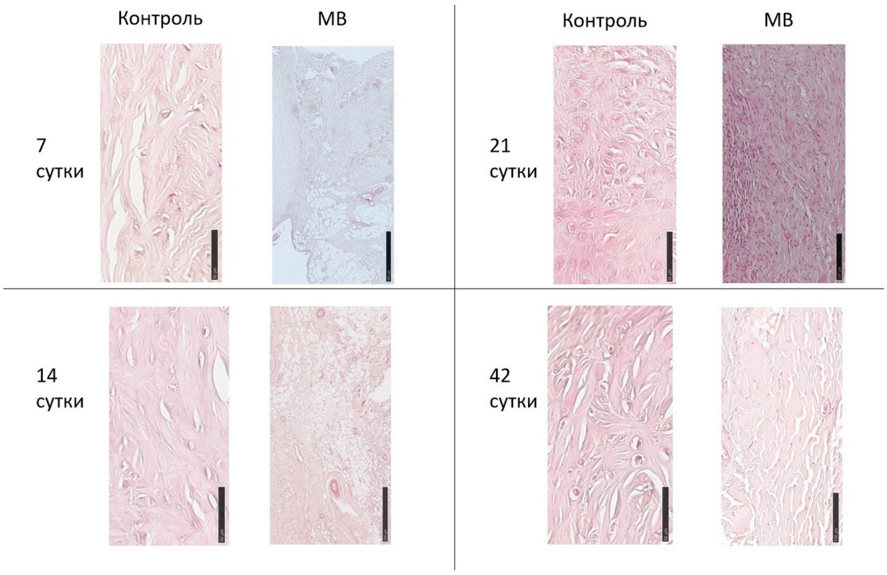

Рисунок 4 - Срез мениска в зоне повреждения
DOI: https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.161.84.4

Примечание: увеличение х200, краситель гематоксилин эозин

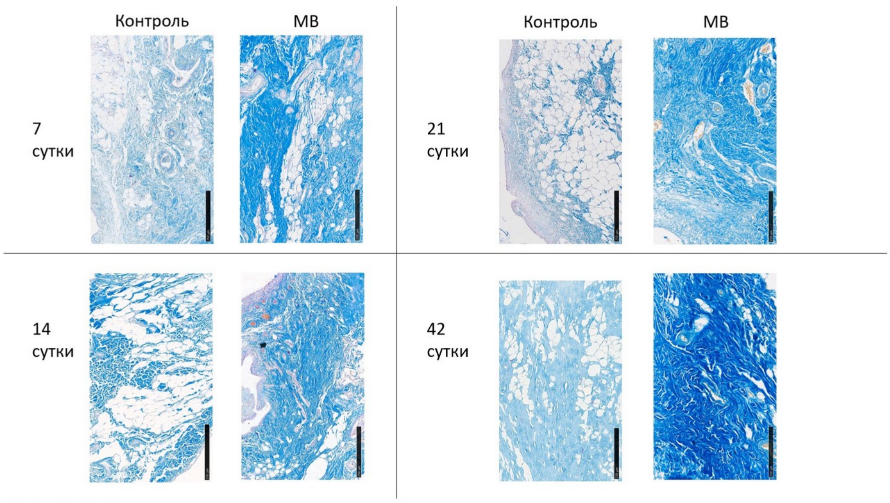

Рисунок 5 - Срез мениска в зоне повреждения
DOI: https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.161.84.5

Примечание: на рисунке показан срез мениска после индукции; увеличение х200, метод окрашивания по Маллори

Обсуждение

Применение МВ является инновационным методом терапии. Имеются сведения, что их эффективность является достаточно высокой [10]. К тому же МВ, в отличие от МСК, не имеют недостатки и побочные действия присущие стволовым клеткам [11].

В этом исследовании используются в качестве нового терапевтического средства МВ из МСК лошадей, которые получены при помощи цитохалазина Б. Этот способ получения МВ является более простым. К тому же выход МВ из клетки при использовании этого метода является достаточно высоким [12].

В своем исследовании мы использовали МВ в качестве потенциального терапевтического средства для лечения ОА. В предыдущих исследованиях мы изучали влияние МВ на хондроциты в опытах in vitro и получили достаточно убедительные результаты. МВ из МСК жировой ткани лошади оказывали положительный эффект на функциональные свойства хондроцитов [13].

В настоящем исследовании мы изучали потенциальную терапевтическую эффективность на животной модели [14]. Оценку проводили при помощи гистологических методов, которые являются эффективным инструментом для выявления ОА как у людей, так и у животных. Основным гистологическим окрашиванием для общей оценки морфологии и распределения клеток и тканей является окраска гематоксилином и эозином. Гематоксилин-эозин окрашивает ядра клеток в сине-фиолетовый цвет, а хрящевой матрикс — в розоватый цвет с голубоватым оттенком в областях с высоким содержанием протеогликанов [15]. Для оценки коллагена был использован метод окрашивания по Маллори. Этот краситель обеспечивает стабильное окрашивание тканей разных видов. Хрящевую ткань и коллагеновые фибриллы этот краситель окрашивает в синий цвет [16].

Результаты исследований показали, что суставная ткань после индукции ОА была дезорганизована, наблюдалось нарушение в структуре волокон хрящевой ткани, наблюдалась низкая клеточность. У животных, которым вводили МВ наблюдалась лучшее состояние суставной хрящевой ткани, клеточность заметно выше, а структура лучше. Такое действие МВ на хрящевую ткань обусловлено переносом функциональных белков и генетического материала непосредственно в хондроциты и хондробласты, а также низкой иммуногенностью [17]. Похожие результаты были получены у других исследователей. При помощи методов гистологии они показали, что ВВ защищают суставной хрящ, регулируя внеклеточный матрикс хряща и эффективно снижая его повреждение [18].

Заключение

Проведенные исследования показали, что МВ из МСК жировой ткани лошади на животной модели положительно влияют на моделировании ОА на лабораторных животных. Гистологические исследования показали значительное улучшение состояния хрящевой ткани поврежденного мениска. Таким образом, препарат на основе МВ из МСК обладает потенциальным терапевтическим действием. В дальнейшем МВ можно будет использовать для лечения ОА у лошадей.

Финансирование

Работа выполнена за счет гранта Академии наук Республики Татарстан, предоставленного молодым кандидатам наук (постдокторантам) с целью защиты докторской диссертации, выполнения научно-исследовательских работ, а также выполнения трудовых функций в научных и образовательных организациях Республики Татарстан в рамках Государственной программы Республики Татарстан «Научно-технологическое развитие Республики Татарстан.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Кузнецова Н.С., Забайкальский государственный университет, Чита Российская Федерация
DOI: https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.161.84.6

Funding

The work was carried out at the expense of a grant from the Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan, provided to young candidates of science (postdoctoral students) for the purpose of defending a doctoral dissertation, carrying out research work, and also performing work functions in scientific and educational organizations of the Republic of Tatarstan within the framework of the State Program of the Republic of Tatarstan “Scientific and Technological Development of the Republic of Tatarstan”.

Conflict of Interest

None declared.

Review

Kuznetsova N.S., Transbaikal State University, Chita Russian Federation
DOI: https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.161.84.6

Список литературы / References

1. Ganiev I. The treatment of articular cartilage injuries with mesenchymal stem cells in different animal species / I. Ganiev, N. Alexandrova, A. Aimaletdinov [et al.] // Open Veterinary Journal. — 2021. — Vol. 11, № 1. — P. 128–134. — DOI: 10.5455/OVJ.2021.v11.i1.16

2. Kjellberg L. Frequency and nature of health issues among horses housed in an active open barn compared to single boxes-A field study / L. Kjellberg, K. Dahlborn, L. Roepstorff, K. Morgan // Equine Veterinary Journal. — 2025. — Vol. 57, № 1. — P. 54–61. — DOI: 10.1111/evj.14095

3. Mayet A. Systematic review and meta-analysis of positive long-term effects after intra-articular administration of orthobiologic therapeutics in horses with naturally occurring osteoarthritis / A. Mayet, Y. Zablotski, S.P. Roth [et al.] // Frontiers in Veterinary Science. — 2023. — Vol. 10. — P. 1125695. — DOI: 10.3389/fvets.2023.1125695

4. Goldring M.B. Articular cartilage and subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis / M.B. Goldring, S.R. Goldring // Annals of the New York Academy of Sciences. — 2010. — Vol. 1192. — P. 230–237. — DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05240.x

5. Mort J.S. Articular cartilage and changes in arthritis: matrix degradation / J.S. Mort, C.J. Billington // Arthritis Research. — 2001. — Vol. 3, № 6. — P. 337–341. — DOI: 10.1186/ar325

6. Ferris D.J. Current joint therapy usage in equine practice: a survey of veterinarians 2009 / D.J. Ferris, D.D. Frisbie, C.W. McIlwraith [et al.] // Equine Veterinary Journal. — 2011. — Vol. 43, № 5. — P. 530–535. — DOI: 10.1111/j.2042-3306.2010.00324.x

7. Jiao Y. Applications in osteochondral organoids for osteoarthritis research: from pathomimetic modeling to tissue engineering repair / Y. Jiao, S. Lu, J. Zhang, J. Zhen // Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. — 2025. — Vol. 23. — P. 1629608. — DOI: 10.3389/fbioe.2025.1629608

8. Cosenza S. Mesenchymal stem cells-derived exosomes are more immunosuppressive than microparticles in inflammatory arthritis / S. Cosenza, K. Toupet, M. Maumus [et al.] // Theranostics. — 2018. — Vol. 8, № 5. — P. 1399–1410. — DOI: 10.7150/thno.21072

9. Zakirova E. Artificial Microvesicles: New Perspective on Healing Tendon Wounds / E. Zakirova, A. Aimaletdinov, M. Mansurova [et al.] // Cells Tissues Organs. — 2024. — Vol. 213, № 1. — P. 24–39. — DOI: 10.1159/000535611

10. Wiklander O.P.B. Advances in therapeutic applications of extracellular vesicles / O.P.B. Wiklander, M.Á. Brennan, J. Lötvall [et al.] // Science Translational Medicine. — 2019. — Vol. 11, № 492. — P. eaav8521. — DOI: 10.1126/scitranslmed.aav8521

11. Lukomska B. Challenges and Controversies in Human Mesenchymal Stem Cell Therapy / B. Lukomska, L. Stanaszek, E. Zuba-Surma [et al.] // Stem Cells International. — 2019. — Vol. 2019. — P. 9628536. — DOI: 10.1155/2019/9628536

12. Kurbangaleeva S.V. Increased Yield of Extracellular Vesicles after Cytochalasin B Treatment and Vortexing / S.V. Kurbangaleeva, V.Y. Syromiatnikova, A.E. Prokopeva [et al.] // Current Issues in Molecular Biology. — 2023. — Vol. 45, № 3. — P. 2431–2443. — DOI: 10.3390/cimb45030158

13. Аймалетдинов А.М. Микровезикулы из мезенхимных стволовых клеток для регенерации хрящевой ткани при остеоартрите лошадей / А.М. Аймалетдинов, А.Г. Маланьева, М.А. Тамбовский [и др.] // Цитология. — 2024. — Т. 66, № 5-6. — С. 438–449. — DOI: 10.31857/S0041377124050044

14. Samvelyan H.J. Models of Osteoarthritis: Relevance and New Insights / H.J. Samvelyan, D. Hughes, C. Stevens, K.A. Staines // Calcified Tissue International. — 2021. — Vol. 109, № 3. — P. 243–256. — DOI: 10.1007/s00223-021-00836-1

15. Schmitz N. Basic methods in histopathology of joint tissues / N. Schmitz, S. Laverty, V.B. Kraus, T. Aigner // Osteoarthritis and Cartilage. — 2010. — Vol. 18. — P. 113–116. — DOI: 10.1016/j.joca.2010.05.026

16. Sterehi D.L. Modified mallory aniline blue stain for bone, cartilage, and other connective tissues / D.L. Sterehi, L.R. Keefer // Journal of Histotechnology. — 1998. — Vol. 21, № 2. — P. 129–133. — DOI: 10.1179/his.1998.21.2.129

17. Liao C. Potential Therapeutic Effect and Mechanisms of Mesenchymal Stem Cells-Extracellular Vesicles in Renal Fibrosis / C. Liao, G. Chen, Q. Yang [et al.] // Frontiers in Cell and Developmental Biology. — 2022. — Vol. 10. — P. 824752. — DOI: 10.3389/fcell.2022.824752

18. Yang F. Extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells mediate extracellular matrix remodeling in osteoarthritis through the transport of microRNA-29a / F. Yang, W.Q. Xiong, C.Z. Li [et al.] // World Journal of Stem Cells. — 2024. — Vol. 16, № 2. — P. 191–206. — DOI: 10.4252/wjsc.v16.i2.191

Список литературы на английском языке / References in English

1. Ganiev I. The treatment of articular cartilage injuries with mesenchymal stem cells in different animal species / I. Ganiev, N. Alexandrova, A. Aimaletdinov [et al.] // Open Veterinary Journal. — 2021. — Vol. 11, № 1. — P. 128–134. — DOI: 10.5455/OVJ.2021.v11.i1.16

2. Kjellberg L. Frequency and nature of health issues among horses housed in an active open barn compared to single boxes-A field study / L. Kjellberg, K. Dahlborn, L. Roepstorff, K. Morgan // Equine Veterinary Journal. — 2025. — Vol. 57, № 1. — P. 54–61. — DOI: 10.1111/evj.14095

3. Mayet A. Systematic review and meta-analysis of positive long-term effects after intra-articular administration of orthobiologic therapeutics in horses with naturally occurring osteoarthritis / A. Mayet, Y. Zablotski, S.P. Roth [et al.] // Frontiers in Veterinary Science. — 2023. — Vol. 10. — P. 1125695. — DOI: 10.3389/fvets.2023.1125695

4. Goldring M.B. Articular cartilage and subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis / M.B. Goldring, S.R. Goldring // Annals of the New York Academy of Sciences. — 2010. — Vol. 1192. — P. 230–237. — DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05240.x

5. Mort J.S. Articular cartilage and changes in arthritis: matrix degradation / J.S. Mort, C.J. Billington // Arthritis Research. — 2001. — Vol. 3, № 6. — P. 337–341. — DOI: 10.1186/ar325

6. Ferris D.J. Current joint therapy usage in equine practice: a survey of veterinarians 2009 / D.J. Ferris, D.D. Frisbie, C.W. McIlwraith [et al.] // Equine Veterinary Journal. — 2011. — Vol. 43, № 5. — P. 530–535. — DOI: 10.1111/j.2042-3306.2010.00324.x

7. Jiao Y. Applications in osteochondral organoids for osteoarthritis research: from pathomimetic modeling to tissue engineering repair / Y. Jiao, S. Lu, J. Zhang, J. Zhen // Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. — 2025. — Vol. 23. — P. 1629608. — DOI: 10.3389/fbioe.2025.1629608

8. Cosenza S. Mesenchymal stem cells-derived exosomes are more immunosuppressive than microparticles in inflammatory arthritis / S. Cosenza, K. Toupet, M. Maumus [et al.] // Theranostics. — 2018. — Vol. 8, № 5. — P. 1399–1410. — DOI: 10.7150/thno.21072

9. Zakirova E. Artificial Microvesicles: New Perspective on Healing Tendon Wounds / E. Zakirova, A. Aimaletdinov, M. Mansurova [et al.] // Cells Tissues Organs. — 2024. — Vol. 213, № 1. — P. 24–39. — DOI: 10.1159/000535611

10. Wiklander O.P.B. Advances in therapeutic applications of extracellular vesicles / O.P.B. Wiklander, M.Á. Brennan, J. Lötvall [et al.] // Science Translational Medicine. — 2019. — Vol. 11, № 492. — P. eaav8521. — DOI: 10.1126/scitranslmed.aav8521

11. Lukomska B. Challenges and Controversies in Human Mesenchymal Stem Cell Therapy / B. Lukomska, L. Stanaszek, E. Zuba-Surma [et al.] // Stem Cells International. — 2019. — Vol. 2019. — P. 9628536. — DOI: 10.1155/2019/9628536

12. Kurbangaleeva S.V. Increased Yield of Extracellular Vesicles after Cytochalasin B Treatment and Vortexing / S.V. Kurbangaleeva, V.Y. Syromiatnikova, A.E. Prokopeva [et al.] // Current Issues in Molecular Biology. — 2023. — Vol. 45, № 3. — P. 2431–2443. — DOI: 10.3390/cimb45030158

13. Aimaletdinov A.M. Mikrovezikuly iz mezenhimnyh stvolovyh kletok dlja regeneracii hriashhevoj tkani pri osteoartrite loshadej [Microvesicles from mesenchymal stem cells for cartilage tissue regeneration in equine osteoarthritis] / A.M. Aimaletdinov, A.G. Malan'eva, M.A. Tambovskij [et al.] // Citologija [Cell and Tissue Biology]. — 2024. — Vol. 66, № 5-6. — P. 438–449. — DOI: 10.31857/S0041377124050044. [in Russian]

14. Samvelyan H.J. Models of Osteoarthritis: Relevance and New Insights / H.J. Samvelyan, D. Hughes, C. Stevens, K.A. Staines // Calcified Tissue International. — 2021. — Vol. 109, № 3. — P. 243–256. — DOI: 10.1007/s00223-021-00836-1

15. Schmitz N. Basic methods in histopathology of joint tissues / N. Schmitz, S. Laverty, V.B. Kraus, T. Aigner // Osteoarthritis and Cartilage. — 2010. — Vol. 18. — P. 113–116. — DOI: 10.1016/j.joca.2010.05.026

16. Sterehi D.L. Modified mallory aniline blue stain for bone, cartilage, and other connective tissues / D.L. Sterehi, L.R. Keefer // Journal of Histotechnology. — 1998. — Vol. 21, № 2. — P. 129–133. — DOI: 10.1179/his.1998.21.2.129

17. Liao C. Potential Therapeutic Effect and Mechanisms of Mesenchymal Stem Cells-Extracellular Vesicles in Renal Fibrosis / C. Liao, G. Chen, Q. Yang [et al.] // Frontiers in Cell and Developmental Biology. — 2022. — Vol. 10. — P. 824752. — DOI: 10.3389/fcell.2022.824752

18. Yang F. Extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells mediate extracellular matrix remodeling in osteoarthritis through the transport of microRNA-29a / F. Yang, W.Q. Xiong, C.Z. Li [et al.] // World Journal of Stem Cells. — 2024. — Vol. 16, № 2. — P. 191–206. — DOI: 10.4252/wjsc.v16.i2.191