

М.О. Соколова¹, А.В. Комаров²,
А.А. Кокорина¹, Д.А. Шакун¹

Экспериментальное моделирование деформирующего остеоартроза коленного сустава на мелких грызунах

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Филиал № 2 425-го Военного госпиталя, Красноярск

Резюме. Представлены результаты экспериментальной работы по моделированию деформирующего остеоартроза коленного сустава на мелких грызунах. За патогенетическую основу данного процесса принято нарушение кровоснабжения и распределения физиологической нагрузки в суставе. Предложены варианты жесткой и нежесткой систем иммобилизации конечности. Приведены результаты морфофункциональной оценки, свидетельствующие о нарушении анатомо-гистологического строения метафиза, эпифиза и метаэпифиза бедренной и большеберцовой костей. Ведущая роль в процессе развития деформирующего остеоартроза коленного сустава принадлежит нарушению физиологического распределения динамической нагрузки на сустав, а наиболее уязвимыми при прогрессировании этого процесса оказываются субхондральные структуры. Нарушение регионарного кровообращения нижней конечности животного достигалось путем пересечения бедренной артерии. Иммобилизацию конечности осуществляли в течение 4 недель. Полученные результаты оценивали по выраженности изменений морфологического строения прооперированных суставов и рентгенографическому исследованию. Высокая митотическая активность клеточных элементов, выявленная в результате гистологического исследования у всех групп животных, свидетельствует о быстром формировании сосудистых коллатералей у крыс. Отмечено, что при нежесткой иммобилизации сустава гипсовой лонгетой происходит истончение хрящевой ткани суставной поверхности, в то время как субхондральные структуры изменяются незначительно. При жесткой иммобилизации сустава в аппарате внешней фиксации выявляются значительные изменения именно в строении субхондральных структур. У животных, подвергнутых двухнедельному сроку реабилитации после демонтажа аппарата внешней фиксации отмечена дальнейшая прогрессия патологического процесса. Таким образом, при жесткой иммобилизации конечности в эксперименте удалось получить стойкую деформацию сустава, соответствующую 3-й клинικο-рентгенологической стадии остеоартроза.

Ключевые слова: деформирующий остеоартроз, экспериментальная модель заболевания, клеточные технологии, субхондральные структуры, иммобилизация, аппарат внешней фиксации, коленный сустав, остеохондральные дефекты, тканеинженерные конструкции.

Введение. В конце 20-го столетия активно развивающиеся клеточные технологии подвели исследователей к осознанию возможности компенсации хондральных и остеохондральных дефектов посредством клеточной терапии и тканевой инженерии [24]. Первоначальные попытки в этой области включали восстановление только хрящевой или только костной ткани [22, 23]. В настоящее время уже предлагаются экспериментальные варианты биоинженерных каркасов, заселенных клетками, обладающими возможностью единовременного замещения различных типов тканей [12]. Так, были предложены конструкции со специфической архитектурой, способные замещать остеохондральные повреждения, принимая в костных тканях – костный, а в хрящевых – хрящевой фенотип [8, 21]. Подобные инновационные разработки нуждаются в особой тестовой работе, подразумевающей быструю оценку эффективности применения полученной конструкции, а значит, существует необходимость получения экспериментальных животных моделей заболевания, способных выступить тестовой площадкой для технологического процесса.

Экспериментальные испытания тканеинженерных конструкций для компенсации хондральных и остеохондральных дефектов суставов различного характера целесообразно проводить на животной модели заболевания, позволяющей помимо токсичности самой конструкции наиболее полно оценить эффективность ее применения. Одним из самых распространенных заболеваний сустава является деформирующий остеоартроз (ОА). ОА – это хроническое невоспалительное заболевание суставов неизвестной этиологии, имеющее необратимый характер, характеризующееся прогрессирующей дегенерацией суставного хряща, структурными изменениями субхондральной кости и сопутствующим реактивным синовитом [13].

Клиницистами отмечается, что прогрессирование ОА протекает на фоне нарушений региональной гемодинамики и микроциркуляции с развитием тканевой гипоксии [13]. Так как трофика суставного хряща, нарушение которой часто является начальной точкой развития ОА, осуществляется диффузным путем из капилляров синовиальной оболочки и прилегающей кости, во избежание распространения дегенеративного процесса необходима достаточная компрессионная нагрузка на сустав [6, 9].

При снижении буферной функции хряща дегенеративный процесс развивается наиболее интенсивно на участках суставной поверхности, испытывающих относительно большие нагрузки [3, 13]. Прогрессирование патологического процесса приводит к снижению амортизационных способностей хряща и прилежащих костных структур к динамическим нагрузкам. В субхондральной кости начинают формироваться зоны динамической перегрузки, вызывающие перераспределительные нарушения микроциркуляции, что способствует возникновению субхондрального остеосклероза, изменению кривизны суставных поверхностей и образованию краевых костно-хрящевых разрастаний – остеофитов [13, 17]. Следовательно, воссоздание патологического процесса заболевания на экспериментальной модели предполагает нарушение микроциркуляции на участке с нарушением трофики тканей, формирующих сустав, и нарушением физиологического распределения нагрузки на сустав, вызывающей изменения в анатомо-гистологическом строении хондральных и остеохондральных структур.

В это же время анализ многообразия вариантов создания биоинженерных хрящевых тканей для коррекции повреждений хряща подводит исследователей к необходимости применения оптимальной модели заболевания для лабораторных испытаний. Испытания, как правило, проводят на здоровых животных и затрагивают лишь суставные поверхности, в то время как наиболее распространенное заболевание – деформирующий ОА – в наиболее тяжелых случаях, приводит к деформации всей площади сустава и подлежащей кости. Процесс моделирования повреждения суставов, как правило, проводят на крупных животных [6]. Однако многообразие вариантов возможной экспериментальной терапии, включающих как клеточные технологии, так и различные варианты биоинженерных конструкций, требуют подходящих моделей для экспериментальных имплантаций тканеинженерных систем для быстрой и полной оценки эффективности реорганизации зоны имплантации такой системы *in vivo*. Использование и содержание крупных животных затратно и требует значительных усилий, в то время как наиболее просты и дешевы в содержании мелкие грызуны.

Цель исследования. Создание экспериментальной модели деформирующего остеоартроза коленного сустава на крысах с учетом патогенетической основы заболевания – нарушения трофики нижней конечности и нарушения динамической нагрузки на сустав с целью создания оптимальной модели для будущих пробных имплантаций тканеинженерных конструкций.

Материалы и методы. В качестве экспериментальных животных использовали самцов крыс породы «Вистар» (n=14): средний возраст – 4 месяца, средняя масса – около 300 грамм. Содержание и использование животных соответствовало правилам, принятым в учреждении, национальным законам и рекомендациям национального совета по исследованиям [15]. За основу создания модели остеоартроза коленного

сустава принята модель критической ишемии нижней конечности на крысе, наступающей спустя 20 суток после перевязки бедренной артерии (a. femoralis) [1].

Для снижения трофики хрящевой ткани коленного сустава бедренную артерию пересекали после наложения лигатур для нежёсткой иммобилизации сустава использовали гипсовую лонгетную повязку, для жесткой иммобилизации – стержневой аппарат внешней фиксации (АВФ). В качестве контроля использовали интактных крыс (n=5). Сравнивали срок иммобилизации суставов – 4 недели без периода реабилитации, 4 недели с периодом реабилитации в 2 недели (табл. 1).

Оперативное вмешательство проводили при соблюдении правил асептики и антисептики на левом

Таблица 1

Распределение экспериментальных животных по группам

Группа			
Иммобилизация гипсовой лонгетой, пересечение a. femoralis, 4 недели, n=3	Иммобилизация в АВФ, пересечение a. femoralis, 4 недели, n=3	Иммобилизация в АВФ, пересечение a. femoralis, 4 недели, со сроком реабилитации 2 недели, n=3	Пересечение a. femoralis, 4 недели, n=3

коленном суставе. Пересечение бедренной артерии производили следующим образом: животного вводили в наркоз (золетил 100 фирмы «Virbac» (Франция) – 60 мг/кг), выполняли разрез параллельно и ниже паховой складки в области верхней трети внутренней поверхности бедра. Артерию выделяли с использованием операционного микроскопа «MJ 9200 Vet» фирмы «Meiji Techno» (Япония), на выделенную a. femoralis накладывали двойную лигатуру (Prolene 6/0), затем артерию рассекали между лигатурами поперечно для предупреждения потери лигатуры и кровотечения. Рану ушивали послойно (Prolene 3/0). Для группы нежёсткой иммобилизации непосредственно после операции накладывали гипс (бинт гипсовый клеевой на марлевой основе) на бедро и голень без фиксации голеностопного сустава. Для группы жесткой иммобилизации бедренную артерию пересекали описанным выше способом. Затем выполняли боковой разрез в области коленного сустава длиной 20 мм, тупо и остро обнажали метаэпифизы бедренной и большеберцовой костей. Визуализировали щель коленного сустава по передней поверхности. При помощи инъекционной иглы делали насечки в области дистального эпифиза бедренной кости, устанавливали по наружной поверхности 2 стержня диаметром 1,8 мм. В области проксимального метаэпифиза большеберцовой кости по наружной поверхности при помощи инъекционной иглы выполняли насечки и устанавливали 2 стержня. Стержни фиксировали в узле, соединяли между собой при помощи шарнира в положении сгибания коленного сустава 90 градусов (рис. 1). Рану послойно ушивали и накладывали асептическую повязку.

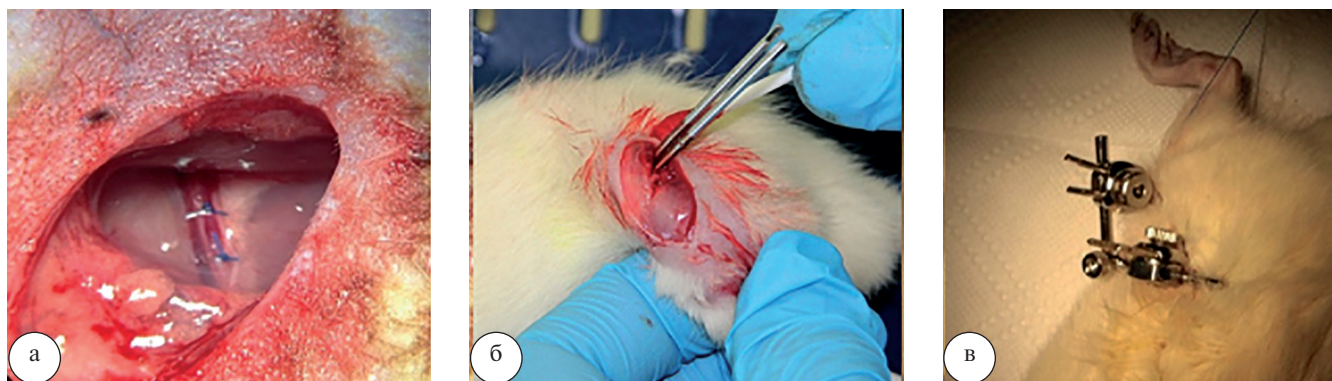


Рис. 1. Этапы операции: а – разрез параллельно и ниже паховой складки в области верхней трети внутренней поверхности бедра крысы, двойная лигатура на а. femoralis; б – боковой разрез в области коленного сустава, установка стержней АВФ в бедренную кость; в – конечность крысы, фиксированная в АВФ

Рентгенографические исследования проводили на аппарате «Siemens Multix Pro» в двух стандартных проекциях: переднезадняя (прямая) и боковая.

Для оценки местной и общей реакции прооперированной конечности за животными установили динамическое наблюдение. Местную реакцию оценивали по состоянию операционной раны, цвету кожи конечности, степени выраженности отека (отношение длины окружности поврежденной конечности к здоровой на уровне $\frac{1}{2}$ бедра), нарушению функции; общую реакцию – по внешнему виду и поведению животных (состояние волосяного покрова, двигательной активности, приему пищи и воды). Животных выводили из эксперимента летальной дозой наркоза посредством диэтилового эфира.

Суставы выделяли, оценивали макроскопически (форма, контур, цвет суставной поверхности, объем эпифизарной части кости). Для исследования в световом микроскопе отбирали прооперированные суставы с захватом 2–3 мм диафиза бедренной и большеберцовой костей, подвергали 3-суточной декальцинации раствором «СофтиДек» (Биовитрум), после чего рассекали продольно в саггитальной плоскости, затем производили стандартную гистологическую

обработку, окрашивали гематоксилином и эозином и по Ван-Гизону.

Результаты и их обсуждение. В течение наблюдения за животными в эксперименте отмечено появление спастической походки с характерным подволакиванием прооперированной конечности во всех группах. В момент снятия иммобилизирующего устройства (гипсовой повязки или АВФ) у всех животных наблюдалась комбинированная нестойкая контрактура сустава.

В группе животных с гипсовой иммобилизацией сустава (гипсовая лонгетная повязка) при макроскопическом исследовании отмечены истончение хрящевой ткани эпифизов бедренной кости и исчезновение нормальной белизны хряща. Суставы не деформированы, подвижны.

При микроскопическом исследовании отмечены высокая митотическая активность соединительно-тканых элементов и формирование гипертрофических экзогенных групп хондроцитов суставной поверхности, что говорит о хорошем кровоснабжении сустава. Выявлена гиперплазия ткани суставных поверхностей периферических зон за счет разрастания

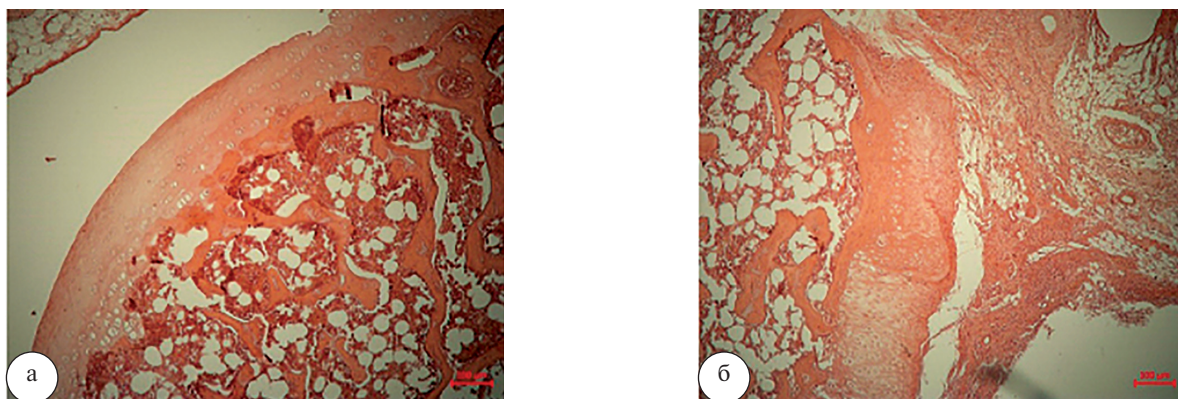


Рис. 2. Периферическая часть суставных поверхностей крысы: а – контроль, б – гипсовая иммобилизация, 4 недели, наблюдается разрастание соединительной ткани с периферии суставной поверхности.

Окрашивание гематоксилином и эозином, ув. $\times 5$

соединительнотканых элементов, в центральной зоне отмечено наличие незначительных истончений с деформированной волнистой поверхностью (рис. 2). Также выявлено снижение высоты хрящевой ткани суставных поверхностей, увеличение толщины костных балок, формирующих эпифизарную часть кости, и увеличение высоты пролиферативной зоны (зона «монетных столбиков» и вакуольных клеток, таблица 2).

При рентгенографическом исследовании в группах животных с жесткой иммобилизацией (фиксацией в АВФ) через 4 недели определялись сужение суставной щели, остеопороз дистального метафиза бедра, очаговый остеосклероз субхондральной зоны, а также наличие краевых остеофитов (рис. 3).

Макроскопически на выделенных суставах отмечены нарушение физиологического положения суставных поверхностей, увеличение ширины эпифизарной части бедренной и большеберцовой кости, синюшно-красный цвет хряща (рис. 4).

При микроскопическом исследовании выявлены массивные повреждения анатомо-гистологического строения суставов. Отмечается формирование крупных костно-хрящевых выростов и гипертрофических изменений в хондроцитах на периферических, ранее ненагружаемых участках суставной поверхности, формирующих бугристую поверхность, что является маркерами ОА [15, 20]. Отмечаются множественные хаотичной формы очаги разрастания костно-хрящевых элементов – окостеневающих хондроцитов и гипертрофических хондроцитов с крупным ободком

цитоплазмы и крайне малым количеством внеклеточного матрикса вокруг клеток. Хрящевая ткань ранее нагружаемых поверхностей сустава истощена, отмечается врастание соединительной ткани в суставную полость с периферической зоны (рис. 5).

В части случаев были выявлены очаги нагноения в диафизах костей в месте врезания стержня аппарата фиксации, простимулировавшие естественную репарацию этой области с массивным разрастанием соединительной и гипертрофической хрящевой ткани. Отмечены гиперплазия соединительной ткани периферической зоны хряща и нарушение анатомо-гистологического строения эпифиза, физиса и метафиза. Также выявлено значительное увеличение толщины костных балок в эпифизарной части, значительное увеличение высоты пролиферативной части эпифиза кости, начало зарастания суставной щели соединительной тканью (см. табл. 2).

При двухнедельном сроке реабилитации после демонтажа АВФ в группе животных с жесткой иммобилизацией АВФ макроскопически суставы соответствовали группе без периода реабилитации. Однако при измерении показателей высоты анатомических зон, выделяемых в суставе, отмечено увеличение высоты хрящевой ткани суставной поверхности. Также выявлено разрушение субхондральных структур – врастание соединительной ткани в полость эпифиза и полное зарастание суставной щели. При этом отмечены снижение толщины костных балок эпифизарной части и снижение высоты пролиферативной части до

Таблица 2

Средние показатели высоты анатомических зон в прооперированных суставах, мкм

Группа животных	Высота хрящевой ткани суставной поверхности		Толщина костных балок в эпифизарной части кости	Высота пролиферативной части метаэпифиза
	бедренной кости	большеберцовой кости		
Контроль	494,5	254,10	121,71	296,96
Гипсовая повязка, 4 недели	303,5	223,75	185,44	502,72
АВФ, 4 недели	492,28	242,99	197,5	436,77
АВФ, 4 недели, 2 недели реабилитации	510,29	310,58	191,5	266,52

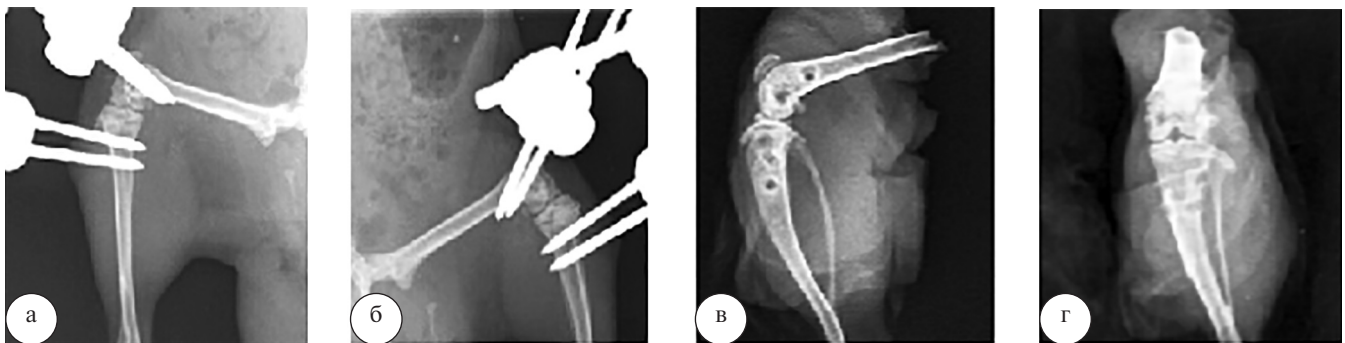


Рис. 3. Рентгенограммы коленного сустава крысы: а, б – непосредственно после иммобилизации сустава в АВФ; в, г – после демонтажа АВФ, рентгенологические признаки деформирующего артроза

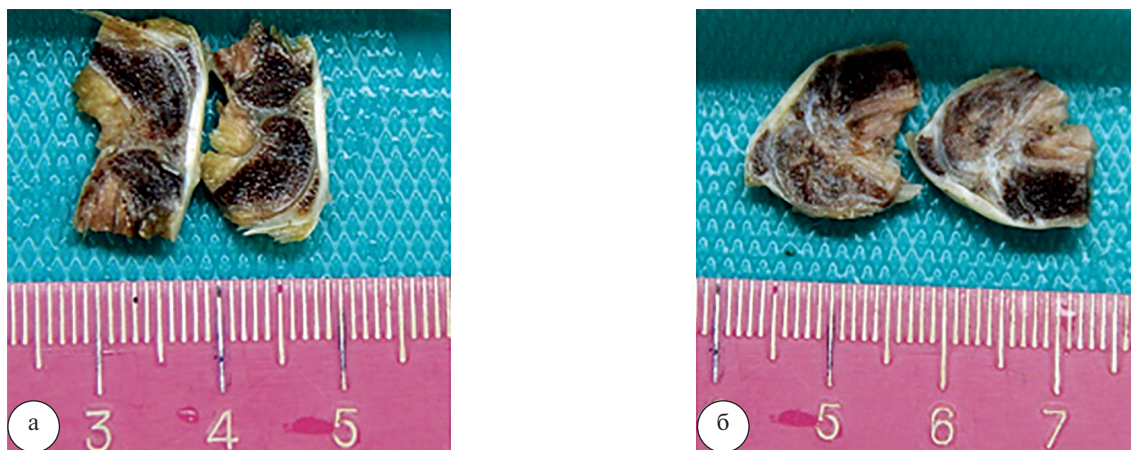


Рис. 4. Продольный разрез декальцированного сустава крысы, а – контроль, б – жесткая иммобилизация АВФ с двухнедельной реабилитацией, нестойкая контрактура коленного сустава

нормы по сравнению с показателями животных группы АВФ без срока реабилитации (см. табл. 2).

Таким образом, во всех группах животных выявлено нарушение анатомо-гистологического строения сустава, наименее выраженное при гипсовой иммобилизации и наиболее – при иммобилизации сустава в АВФ. Признаки ишемического повреждения сустава после выведения животных из эксперимента отсутствовали. Хотя исследователями отмечается, что структурные нарушения тазобедренных и коленных суставов при ОА связаны с изменениями различных звеньев регионарного кровообращения нижних конечностей (магистральный артериальный кровоток, терминальный артериальный кровоток, система микроциркуляции, венозный отток) [10], митотическая активность соединительнотканых и костно-хрящевых элементов в этом исследовании говорит о хорошем кровоснабжении сустава и быстром формировании сосудистых коллатералей после пересечения бедренной артерии.

Дегенеративно-дистрофические процессы в группе нежесткой гипсовой фиксации проявлены в истончении хрящевой ткани суставных поверхностей без выраженного нарушения структуры подлежащих тканей и смещении физиологического положения

суставных поверхностей друг относительно друга. В то время как в группе фиксации в АВФ выявлены массивные нарушения анатомо-гистологического строения суставных костей, затрагивающие эпифиз, фюзис и метафиз костей, формирующих сустав, с отчетливой гипертрофией эпифизарной части, что согласно литературным данным является морфологическим признаком ОА [13].

В принятой классификации Н.С. Косинской [5] выделяется 3 клинично-рентгенологические стадии артроза: 1 стадия – незначительное ограничение движений, неравномерное сужение суставной щели, легкое заострение краев суставных поверхностей (начальные остеофиты); 2 стадия – ограничение подвижности в суставе, грубый хруст при движениях, выраженное сужение суставной щели в 2–3 раза по сравнению с нормой, значительные остеофиты, субхондральный остеосклероз; 3 стадия – деформация сустава, ограничения его подвижности, полное отсутствие суставной щели, деформация и уплотнения суставных поверхностей эпифизов, суставные «мыши», субхондральные кисты [4]. Помимо остеопороза дистального метафиза бедра, очагового остеосклероза субхондральной зоны и наличия краевых остеофитов во всех случаях иммобилиза-

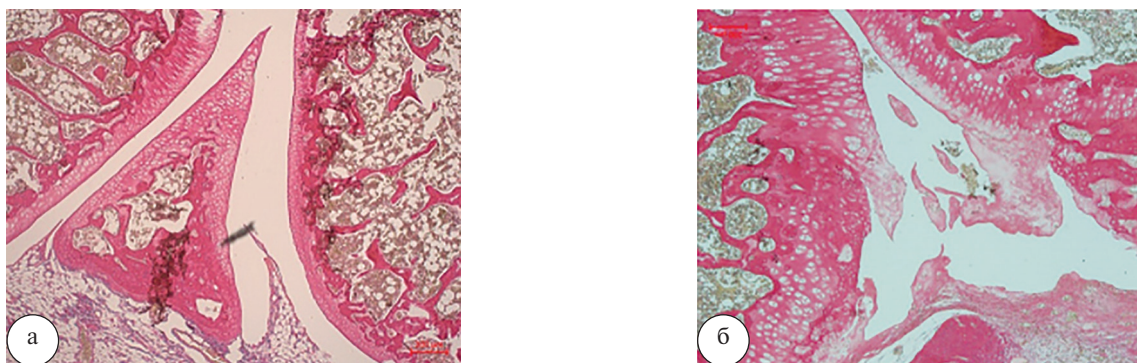


Рис. 5. Суставные поверхности коленного сустава крысы: а – контрольный сустав, ув. $\times 5$; б – сустав, иммобилизованный в АВФ в течение 4 недель, ув. $\times 10$. Окрашивание по Ван-Гизону

ции в АВФ отмечаются участки плотного смыкания суставных поверхностей, а также врастание клеток фибробластной морфологии, предполагающих развитие фиброза на участке, вплоть до тотального зарращения суставной полости соединительной тканью. В группе животных в АВФ, подвергнутых двухнедельному сроку реабилитации, выявлено дальнейшее развитие дегенеративного процесса, что указывает на необратимый и прогрессирующий характер приобретенной патологии. Это можно объяснить случаями возникновения ОА вслед за прямой одиночной травмой, со временем переставшего прогрессировать, если функциональная нагрузка соответствующего сустава оказывается в достаточной степени ограниченной [5]. Таким образом, после демонтажа АВФ увеличение нагрузки на оперированный сустав вызвало усиление ОА. Заметим, что при установке стержней АВФ внутрь кости создается дополнительная травмирующая нагрузка, запуская естественные процессы регенерации, так как именно момент травматизации кости является спусковым механизмом начала репаративной регенерации костной ткани [2, 19]. В группе животных с АВФ соотношение различных видов тканей в регенерате – костной, оссифицированного хряща и соединительной ткани – было различным в каждом случае. К тому же при наружной фиксации сустава рана в месте врезания стержней АВФ сообщалась с внешней средой, создавая опасность инфицирования (в 30% случаев в мягких тканях прооперированной конечности были сформированы очаги нагноения), что также является стимулом к естественной регенерации [7, 11]. С учетом результатов морфофункциональной оценки прооперированных суставов смещение физиологического положения суставных поверхностей друг относительно друга и вызванное этим перераспределение динамической нагрузки инициировали смену ранее нагружаемых участков суставной поверхности на ненагружаемые, что в свою очередь вызвало деформацию анатомо-гистологического строения эпифиза, физиса и метафиза формирующих сустав костей [13, 14].

Таким образом, животные с гипсовой иммобилизацией сустава имеют первую клинко-рентгенологическую стадию артроза, животные с иммобилизацией АВФ – третью стадию [5].

Выводы

1. Ведущая роль в патологическом процессе развития деформирующего остеоартроза коленного сустава принадлежит нарушению физиологического распределения динамической нагрузки на сустав, а наиболее уязвимыми при прогрессировании этого процесса оказываются субхондральные структуры.

2. Дегенеративно-дистрофические изменения, выявленные в группе иммобилизации конечности в АВФ без и со сроком реабилитации, соответствуют 3-й клинко-рентгенологической стадии ОА, в группе гипсовой иммобилизации – 1-й стадии.

3. При помощи жесткой иммобилизации конечности в АВФ у экспериментальных животных удалось получить стойкую деформацию суставов, обусловленную изменениями костных и хрящевых структур, что соответствует 3-й клинко-рентгенологической стадии ОА, делающую ее пригодной для экспериментальных имплантаций костно-хрящевых биоинженерных конструкций, предназначенных для компенсации остеохондральных дефектов.

Литература

- Белевитин, А.Б. Использование аутологических стволовых клеток для стимуляции ангиогенеза при критической ишемии конечностей / А.Б. Белевитин [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2008. – № 3 (23). – С. 176–179.
- Волотовский, А.И. Регенерация костной ткани в норме и при патологии: метод. рекомендации / А.И. Волотовский, Е.Р. Макаревич, В.Э. Чирак. – Минск: БГМУ, 2010. – 24 с.
- Захаров, К.И. Биохевиоральная терапия и цитофлавины в лечении деформирующего коксартроза у пожилых и старческого возраста / К.И. Захаров // Успехи геронтологии. – 2016. – Т. 29, № 5. – С. 816–821.
- Корнилов, Н.Н. Гонартроз и сходные с ним клинические состояния. Клинические рекомендации / Н.Н. Корнилов // Всеросс. конф. «Вреденческие чтения», 2013. – 31 с.
- Косинская, Н.С. Дегенеративно-дистрофические поражения костно-суставного аппарата (клиническая диагностика и экспертиза трудоспособности) / Н.С. Косинская. – Л.: Медгиз, 1961. – 245 с.
- Макушин, В.Д. Экспериментальное моделирование остеоартроза коленного сустава у собак. / В.Д. Макушин [и др.] // Биомедицина. – 2012. – № 3. – С. 108–115.
- Мухин, Н.А. Внутренние болезни / Н.А. Мухин, В.С. Моисеев, А.И. Мартынов. – М.: Гэотар-Медиа. – Т.1. – 2004. – 648 с.
- Пелешок, С.А. Основные направления создания искусственного хряща / С.А. Пелешок [и др.] // Клин. патофизиол. – 2018. – № 1 (24). – С. 29–38.
- Советников, Н.Н. Клеточные технологии и тканевая инженерия в лечении дефектов суставной поверхности / Н.Н. Советников [и др.] // Клин. практ. – 2013. – № 1. – С. 52–66.
- Соколова, Т.В. Роль гемодинамических факторов в формировании остеоартроза коленных и тазобедренных суставов: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.В. Соколова. – Ярославль: ЯГМА, 1999. – 27 с.
- Струков, А.И. Патологическая анатомия: учебник / А.И. Струков, В.В. Серов. – М.: Литтерра, 2010. – 848 с.
- Хоминец, В.В. Результаты ортотопической имплантации тканеинженерного эквивалента костной ткани на основе полилактидного матрикса и мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток / В.В. Хоминец [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2016. – № 3 (55). – С. 105–112.
- Цурко, В.В. Остеоартроз: патогенез, клиника, лечение / В.В. Цурко [и др.] // Лечащий врач. – 2000. – № 11. – С. 6.
- Arden, N. Atlas of osteoarthritis. Second edition / N. Arden [et al.] // Springer Healthcare, a part of Springer Nature. – 2018. – 112 p.
- Davatchi, F. Mesenchymal stem cell therapy for knee osteoarthritis: 5 years follow-up of three patients / F. Davatchi [et al.] // Int. J. Rheum. Dis. – 2016. – № 19. – P. 219–225.
- European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes from 18 march 1986 / EST № 123 // Strasbourg, 1986. – P. 13.
- Goldring, S.R. Clinical aspects, pathology and pathophysiology of osteoarthritis / S.R. Goldring [et al.] // Journal of musculoskeletal & neuronal interactions. – 2006. – № 6 (4). – P. 376–378.

18. Gürer, B. A novel strategy for cartilage tissue engineering: Collagenase-loaded cryogel scaffolds in a sheep model / B. Gürer [et al.] // International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials. – 2018. – № 67. – P. 1–34.
19. Jagodzinski, M. General principles for the regeneration of bone and cartilage / M. Jagodzinski [et al.] // Adv. Biochem. Eng. Biotechnol. – 2013. – № 130. – P. 69–88.
20. Jo, C.H. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis of the knee: A proof-of-concept clinical trial / C.H. Jo [et al.] // Stem Cells. – 2014. – № 32. – P. 1254–1266.
21. Lin, T.-H. Osteochondral Tissue Regeneration Using a Tyramine-Modified Bilayered PLGA Scaffold Combined with Articular Chondrocytes in a Porcine Model / T.-H. Lin [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – № 20. – P. 326.
22. Moran, C.J. Restoration of Articular Cartilage / C.J. Moran [et al.] // The Journal of Bone & Joint Surgery. – 2014. – № 96 (4). – P. 336–344.
23. Shimomura, K. Next Generation Mesenchymal Stem Cell (MSC) – Based Cartilage Repair Using Scaffold-Free Tissue Engineered Constructs Generated with Synovial Mesenchymal Stem Cells / K. Shimomura [et al.] // Cartilage. – 2015. – № 6 (2). – P. 13–29.
24. Stockwell, R.A. Chondrocytes / R.A. Stockwell // Journal of clinical Pathology. – 1978. – № 12. – P. 7–13.

M.O. Sokolova, A.V. Komarov, A.A. Kokorina, D.A. Shakun

Experimental modeling of deforming osteoarthrosis of the knee in small rodents

Abstract. The results of experimental work on modeling deforming osteoarthrosis of the knee joint in small rodents are presented. The pathogenetic basis of this process is a violation of the blood supply and the distribution of physiological load in the joint. Variants of rigid and non-rigid limb immobilization systems are proposed. The results of morphofunctional assessment are given, indicating a violation of the anatomical and histological structure of the metaphysis, pineal gland and metaepiphysis of the femur and tibia. The leading role in the development of deforming osteoarthritis of the knee belongs to the violation of the physiological distribution of the dynamic load on the joint, and the most vulnerable to the progression of this process are subchondral structures. Violation of regional blood circulation of the lower limb of the animal was achieved by crossing the femoral artery. Limb immobilization was carried out for 4 weeks. The results were evaluated by the severity of changes in the morphological structure of the operated joints and radiographic examination. The high mitotic activity of cellular elements, revealed as a result of histological examination in all groups of animals, indicates the rapid formation of vascular collaterals in rats. It was noted that with non-rigid immobilization of the joint with a plaster cast, the cartilaginous tissue of the articular surface becomes thinner, while the subchondral structures change slightly. With severe immobilization of the joint in the external fixation apparatus, significant changes are revealed precisely in the structure of subchondral structures. In animals subjected to a two-week rehabilitation period after dismantling the external fixation apparatus, a further progression of the pathological process was noted. Thus, with severe immobilization of the limb in the experiment, it was possible to obtain a stable joint deformation corresponding to the 3rd clinical and radiological stage of osteoarthritis.

Key words: deforming osteoarthrosis, experimental model of the disease, cell technology, subchondral structures, immobilization, external fixation apparatus, knee joint, osteochondral defects, tissue-engineering structures.

Контактный телефон: +7-911-821-32-23, e-mail: vmeda-nio@mil.ru