

УДК 616.72-018.3-002-021.6-092:549.623.81
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-19-26>

Патогенетические особенности экспериментального остеоартроза, индуцированного дексаметазоном и тальком

Гладкова Е.В.

Научно-исследовательский институт травматологии, ортопедии и нейрохирургии (НИИТОН), Саратовский государственный медицинский университет (СГМУ) им. В.И. Разумовского Россия, 410012, г. Саратов, ул. им. Н.Г. Чернышевского, 148

РЕЗЮМЕ

Цель – изучение патогенеза экспериментального остеоартроза (ОА), индуцированного дексаметазоном и тальком, на основании исследования структуры, определения морфометрических характеристик и метаболических особенностей скелетных соединительных тканей коленных суставов у крыс.

Материалы и методы. Осуществлена морфометрическая оценка суставного хряща (толщина, организация внеклеточного матрикса, пространственное расположение основных компонентов, плотность распределения, основные клеточные индексы хондроцитов) и изменений субхондральной кости (наличие костных разрастаний в виде появления костных балок в базальном слое суставного хряща и наличия единичных остеофитов) у 30 крыс с моделью первичного ОА, индуцированного путем последовательного введения в полость сустава 0,5 мл дексаметазона (2 мг) и 1 мл 10%-й суспензии стерильного талька в изотоническом растворе натрия хлорида. Изучены гистологические препараты коленных суставов, окрашенные гематоксилином Майера и эозином, ализановым синим (рН 1,0 и 2,5) по Ван-Гизону, Массону и Маллори. Метаболические особенности хрящевой и костной тканей изучены путем определения в сыворотке крови лабораторных животных концентраций гиалуронана, остеокальцина и коллагена I типа.

Результаты. У крыс с ОА, индуцированным введением дексаметазона и талька, выявлено уменьшение на 50% толщины суставного хряща в его нагружаемых участках, нарушение пространственного распределения хондроцитов, снижение ($p < 0,01$) ядерно-цитоплазматического отношения хондроцитов до 0,3 и повышение в сыворотке крови концентраций гиалуронана ($p < 0,001$) до 110,2 нг/мл, фрагментов коллагена I типа ($p < 0,001$) до 217,9 нг/мл и остеокальцина ($p < 0,001$) до 231,1 нг/мл.

Заключение. Основными патогенетическими особенностями экспериментального остеоартроза, индуцированного дексаметазоном и тальком, являются нарушение плотности распределения, морфологических характеристик и функциональной активности хондроцитов, что приводит к угнетению синтеза компонентов внеклеточного матрикса суставного хряща, а также сопровождается активизацией деструкции протеогликанов, содержащих несulfатированные гликозаминогликаны. Особенностью ремоделирования субхондральной кости при экспериментальном ОА, индуцированном дексаметазоном и тальком, является интенсификация синтетической активности остеобластов.

Ключевые слова: остеоартроз, крысы, дексаметазон, суставной хрящ, хондроциты, остеокальцин, субхондральная кость, гиалуроновая кислота, коллаген I типа

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках НИР «Патогенетические особенности, регуляторные механизмы и прогностическое значение системных проявлений нарушений метаболизма хрящевой и костной тканей на ранних стадиях остеоартроза», НИОКТР № АААА-А18-1181026900087-7 от 26.10.2018.

✉ Гладкова Екатерина Вячеславовна, gladckowa.katya@yandex.ru

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом СГМУ им. В.И. Разумовского (протокол № 2 от 02.10.2018).

Для цитирования: Гладкова Е.В. Патогенетические особенности экспериментального остеоартроза, индуцированного дексаметазоном и тальком. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(2):19–26. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-19-26>.

Pathogenetic features of experimental osteoarthritis induced by dexamethasone and talc

Gladkova E.V.

*Research Institute of Traumatology, Orthopedics, and Neurosurgery, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky
148, Chernyshevskogo Str., Saratov, 410012, Russian Federation*

Abstract

The aim of the study was to investigate the pathogenesis of experimental osteoarthritis induced by dexamethasone and talc by examining the structure and defining the morphometric and metabolic features of knee joint skeletal connective tissues in rats.

Materials and methods. We performed a morphometric evaluation of articular cartilages (their thickness, extracellular matrix arrangement, spatial arrangement of the main components, distribution density, and main cellular indices of chondrocytes), as well as changes in subchondral bones (the presence of trabeculae in the basal layer of the articular cartilage and individual osteophytes) in 30 rats with a model of primary osteoarthritis induced by sequential administration of 0.5 ml dexamethasone (2 mg) and 1 ml 10% sterile talc suspension mixed with normal saline into the joint cavity. We studied the histologic specimens of the knee joints stained with hematoxylin – eosin, Alcian blue (pH 1.0 and 2.5), as well as with Van Gieson's, Masson's, and Mallory's trichome stains. The metabolic features of the articular cartilage and bone tissues were investigated by determining the hyaluronan, osteocalcin, and type I collagen levels in the serum of the rats.

Results. In the rats with dexamethasone- and talc-induced osteoarthritis, the thickness of cartilages in their weight-bearing areas decreased by 50%, the spatial arrangement of chondrocytes was impaired, and the nuclear – cytoplasmic ratio ($p < 0.01$) decreased to 0.3. Besides, a rise in the serum levels of hyaluronan ($p < 0.001$) to 110.2 ng / ml, type I collagen fragments ($p < 0.001$) to 217.9 ng / ml, and osteocalcin ($p < 0.001$) to 231.1 ng / ml was detected.

Conclusion. The main pathogenetic features of experimental osteoarthritis induced by dexamethasone and talc include impaired distribution density, morphological characteristics, and functional activity of chondrocytes, which results in inhibited synthesis of extracellular matrix components in the articular cartilage and activated destruction of proteoglycans containing unsulphated glycosaminoglycans. The subchondral bone remodeling in experimental osteoarthritis induced by dexamethasone and talc is characterized by intensification of synthetic activity of osteoblasts.

Keywords: osteoarthritis, rats, dexamethasone, articular cartilage, chondrocytes, osteocalcin, subchondral bone, hyaluronic acid, type I collagen

Conflict of interest. The author declares the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was carried out within the R&D “Pathogenetic features, regulatory mechanisms, and prognostic values of systemic manifestations of metabolic disorders in articular cartilage and bone tissues in early-stage osteoarthritis”, as well as research and technological development No. AAAA-A18-1181026900087-7 of 26.10.2018.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local Ethics Committee at Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (Protocol No. 2 of 02.10.2018).

For citation: Gladkova E.V. Pathogenetic features of experimental osteoarthrosis induced by dexamethasone and talc. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1):19–26. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-19-26>.

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартроз (ОА) – это распространенная группа полиэтиологических заболеваний опорно-двигательной системы, характеризующихся прогрессирующим течением и необратимыми изменениями скелетных соединительных тканей [1]. Экспериментальное изучение патогенетических механизмов развития воспалительно-деструктивных изменений суставов на анимальных моделях проводится с целью оптимизации имеющихся и разработки новых диагностических и терапевтических стратегий для дальнейшего экстраполяции полученных результатов в клиническую практику [2, 3].

Существующие общепризнанные методологические подходы к экспериментальному моделированию хронических заболеваний суставов, максимально приближенных по своим морфологическим проявлениям к ОА человека и охватывающих все компоненты сустава: субхондральную кость, суставной хрящ, суставную капсулу и связки, а также действующие на сустав скелетные мышцы, базируются на следующих основных направлениях: селекция линейных животных с генетически детерминированным ОА, хирургическая дестабилизация компонентов коленных суставов путем резекции передней крестообразной связки или рассечения менисков; воздействия на лубрикационные свойства синовиальной жидкости за счет введения в полость сустава растворов, обладающих абразивными свойствами, непосредственное инвазивное действие физических факторов [4].

Достаточно широкое распространение получили методы инициации дегенеративно-дистрофических изменений в суставном хряще в результате местного использования различных химических агентов, например стероидных препаратов (внутрисуставного введения гидрокортизона ацетата в дозе 500 мг/кг массы тела, еженедельных внутримышечных инъекций дексаметазона в различной дозировке, зависящей от вида животного и длительности эксперимента: 3, 7 или 10 мг/кг массы животного). Применение других биологически активных веществ (внутрисуставные инъекции витамина А, монойодуксусная кислота в изотоническом растворе натрия хлорида, 1%-й раствор папаина) также позволяет вызвать необратимые дегенеративно-деструктивные изменения суставного хряща и нарушения метаболизма субхондральной кости [5].

Перечисленные методы формирования экспериментального ОА приводят к быстрому (в течение 4–6 нед после воздействия) развитию поражения структур сустава, сходному по своим проявлениям с ОА человека, однако к наиболее обоснованным способам моделирования ОА коленных суставов у животных являются комбинированные комплексные методики, основанные на одновременном направленном действии на ремоделирование тканей суставов целого ряда неблагоприятных факторов, воссоздающих различные патогенетический звенья данной хронической патологии опорно-двигательной системы. В частности, к данному экспериментальному направлению следует отнести сочетанное локальное использование 0,5 мл дексаметазона (2 мг) с последующим внутрисуставным введением в суставную полость коленных суставов 1 мл 10%-й водной суспензии стерильного талька, позволяющее вызвать в них изменения, аналогичные I–II стадиям деформирующего ОА человека [6].

Несмотря на использование различных в методологическом плане подходов к формированию экспериментального ОА [7], морфологические и метаболические особенности состояния тканей суставов имеют определенное сходство, ведущее значение в которых отводится изменению нормальной структуры кластерного строения суставного хряща, нарушениям синтетической активности хондроцитов в отношении агреккана, а также лубрицина, обеспечивающего вязкость синовиальной жидкости. Кроме того, при экспериментальном ОА обнаруживаются признаки гиперцеллюлярности в базальной зоне суставного хряща, структурные и функциональные нарушения в системе «суставной хрящ – субхондральная кость» [8].

Имеются наблюдения, подтверждающие, что наряду с неравномерным расположением хондроцитов в различных топографических зонах суставного хряща наблюдаются существенные морфологические изменения хондроцитов, которые характеризуются кариопикнозом и кариолизисом, дистрофией, что приводит к глубоким общим изменениям метаболической активности хондроцитов в отношении основных компонентов внеклеточного матрикса и синовиальной жидкости [9]. Известно, что наряду с протеогликанами ведущее протекторное и структурообразующее значение в обеспечении адекватной микроархитектоники суставного хряща в физиологических условиях принадлежит гиалуронану,

являющемуся производным гиалуроновой кислоты (ГК), непосредственно участвующему в стабилизации и пространственной организации белково-углеводных комплексов внеклеточного матрикса суставного хряща. Кроме того, ГК и ее производные совместно с лубрицином участвуют в обеспечении суставного гомеостаза посредством влияния на диффузно-нагрузочный механизм суставной трофики, а также регуляцию клеточной пролиферации и миграции, что подтверждает ведущую роль в поддержании баланса окислительно-восстановительных процессов в структурах сустава [6].

Однако об особенностях метаболизма ГК, месте и роли ее в ремоделировании скелетных соединительных тканей в условиях ОА, особенно ранних его проявлений, мнения разнятся. Согласно ряду наблюдений, одним из ведущих патогенетических механизмов прогрессирования поражения структур сустава при ОА является угнетение синтеза ГК на фоне возрастающей активности гиалуронидазы [10]. Существует также мнение, что накопление в биологических средах ГК при ОА является результатом дисбаланса ее метаболизма, заключающегося, с одной стороны, в активизации ее синтеза, с другой – в функциональной и структурной несостоятельности молекул несulfатированных гликозаминогликанов, образующихся вследствие нарушения их метаболизма [11]. В связи с вышеизложенным было предпринято данное исследование, направленное на изучение структурно-метаболических особенностей ремоделирования хрящевой и костной тканей при ранних проявлениях экспериментального ОА коленных суставов.

Цель – изучить патогенез экспериментального остеоартроза, индуцированного дексаметазоном и тальком, на основании исследования структуры, определения морфометрических характеристик и метаболических особенностей скелетных соединительных тканей коленных суставов у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕС), Хельсинкской декларации, «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приложение к приказу МЗ СССР от 12.08.1977 № 755)», и одобрена локальным этическим комитетом Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского (протокол № 2 от 02.10.2018).

В работе использовали 30 белых беспородных лабораторных самцов крыс, возраст 18 мес, масса 180–210 г, находящихся на стандартном влажном рацио-

не питания со свободным доступом к воде и пище. Животные случайным образом были распределены на две группы: 10 интактных животных составили контрольную группу, 20 – основную. У крыс основной группы воспроизведена модель первичного ОА коленных суставов путем последовательного введения в полость правого (опытного) коленного сустава 0,5 мл дексаметазона (2 мг) и через сутки 1 мл 10%-й водной суспензии стерильного талька. В левый (контрольный) коленный сустав вводили 0,5 мл изотонического раствора натрия хлорида. Через 4 нед после инъекции в правом коленном суставе был сформирован экспериментальный ОА, соответствующий II–III стадии деформирующего артроза у человека [4].

Животные находились под наблюдением в течение 4 нед: у них производили оценку амплитуды свободных движений и определение ортопедического статуса коленных суставов, измерение локальной температуры с помощью инфракрасного термометра LAICA SA 5900 (Италия). По окончании эксперимента в сыворотке крови животных определяли концентрацию ключевого структурообразующего несulfатированного гликозаминогликана внеклеточного матрикса суставного гиалинового хряща гиалуронана методом твердофазного иммуноферментного анализа, используя тест-системы Quantikine® ELISA Hyaluronan Immunoassay (American Diagnostic Inc., США) и считывая результаты измерений на многофункциональном спектрофотометре EPOCHTM (BioTek, США). Состояние метаболизма костной ткани оценено на основании определения методом иммуноферментного анализа концентраций в сыворотке крови фрагментов коллагена I типа с применением коммерческих наборов реактивов RatLapsTM (Immunodiagnostic Systems Ltd, Великобритания) и остеокальцина в качестве показателя активности остеобластов, используя наборы Rat-MIDTM Osteocalcin EIA (Immunodiagnostic Systems Ltd, Великобритания).

Особенности строения коленных суставов изучали, выделяя их единым костно-мышечным препаратом при выведении крыс из эксперимента. Костно-мышечные препараты помещали в 10%-й формалин, проводили по стандартной методике, затем заливали в парафин и готовили гистологические срезы, которые окрашивали гематоксилином Майера (Бивитрум, Россия) и эозином (Бивитрум, Россия). Для заключения окрашенных срезов использовали монтирующую среду Bio-Monht (Bio Optica, Италия). С целью выявления гистологических признаков ОА использовали 8–10 фронтальных срезов коленных суставов толщиной 7–10 мкм, выполненных с шагом порядка 200 мкм в зонах интереса (латеральные и

медиальные мышечки бедренных костей, медиальные и латеральные плато большеберцовых костей). Для балльной оценки гистологических изменений коленных суставов использовали полуколичественную шкалу [12].

Морфометрическую оценку гистологических препаратов (измерение толщины отдельных зон суставного хряща и расчет ядерно-цитоплазматического отношения (ЯЦО) основных типов хондроцитов) проводили, учитывая площадь клеток (S_x , $\mu\text{м}^2$) и площадь их ядер (S_y , $\mu\text{м}^2$) в обеих группах животных. Ядерно-цитоплазматические отношения высчитывали по следующей формуле: $\text{ЯЦО} = S_y / (S_x - S_y)$, осуществляя измерения при помощи микроскопа AxioImager Z2 (Carl Zeiss, Германия).

При учете морфометрических данных использовали также полученные цифровые изображения суставного хряща и субхондральной кости в соответствующих задачам исследования зонах интереса. Подсчет среднего числа клеточных элементов проводили в шести полях зрения не менее чем в четырех препаратах коленного сустава, выполненных для каждой из топографических зон, вычисляя среднее значение. Для выявления на гистологических препаратах гликозаминогликанов дополнительно производили окрашивание срезов с помощью альцианового синего: для высокосульфатированных гликозаминогликанов (рН 1,0) и для суммарных гликозаминогликанов (рН 2,5), коллагеновых волокон – с помощью окрашивания по методу Ван-Гизона и Массона; также проводили идентификацию коллагеновых волокон по методу Вейгерт – Ван-Гизона и Маллори.

В качестве контрольных образцов использовали гистологические препараты коленных суставов интактных животных. Все манипуляции с лабораторными животными проводили под комбинированным наркозом золетила-100 (Virbac Sante Animale, Франция) в дозе 0,05 мл/кг и ксилазина (Interchemie, Нидерланды) в дозе 1 мг/кг в соответствии с инструкциями (Видадь «Ветеринарные препараты в России», 2015). Выведение животных из эксперимента осуществляли передозировкой золетила-100 в дозе 200 мг/кг массы.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Проведено тестирование всей совокупности значений переменных по критериям Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Полученные значения по каждому из критериев не позволяли считать распределение данных нормальным. Поскольку полученные результаты не соответствовали закону нормального распределения, для их оценки использовали непараметрический

U-критерий Манна – Уитни. Результаты измерений представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_1; Q_3)$. При сопоставлении числовых данных в группах животных с ОА и контрольной группе учитывали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У животных контрольной группы (табл. 1) толщина суставного хряща в нагружаемых зонах мышечков бедренных костей составляла в среднем 220–300 $\mu\text{м}$, клетки суставного хряща были представлены в основном хондроцитами овальной формы диаметром 11–18 $\mu\text{м}$, имеющими центрально расположенное нормохромное ядро, ЯЦО 0,64 – хондроциты первого типа. Эти клетки располагались как изолированно, так и формировали изогенные группы, содержащие от 3–4 до 6 хондроцитов (рис. 1). Количество изогенных групп в одном поле зрения приближалось к 10–11.

Хондроциты второго типа были расположены преимущественно в базальной зоне суставного хряща и имели диаметр 8–9 $\mu\text{м}$, а также пикнотичное ядро, расположенное центрально, ЯЦО в них не превышало 0,30. В каждом из выбранных полей зрения зон интереса располагалось около 39–47 клеток, из которых на долю хондроцитов первого типа приходилось около 70%. В области поверхностной зоны суставного хряща клетки были уплощены и приобретали веретенообразную форму с бобовидным нормохромным ядром.

Таблица 1

Морфометрические особенности суставного хряща коленных суставов у крыс контрольной и основной групп, $Me (Q_1; Q_3)$			
Группа	Показатель		
	Толщина суставного хряща в области ненагружаемых участков большеберцовых костей, мм	Толщина суставного хряща в области нагружаемых участков бедренных костей, мм	Разница толщины суставного хряща между нагружаемыми и ненагружаемыми зонами, %
Контрольная, $n = 10$	0,234 (0,221; 0,297)	0,226 (0,196; 0,281)	4,0 (0,9; 7,1)
Основная, $n = 20$	0,185* (0,209; 0,273) $p < 0,05$	0,105 (0,095; 0,125) $p < 0,01$	54,2 (22,4; 67,1) $*p < 0,001$

*Здесь и в табл. 2 различия показателей основной и контрольной групп при $p < 0,05$.

Через 4 нед с начала формирования ОА у крыс основной группы (см. рис. 2) отмечалось уменьшение толщины суставного хряща ($p < 0,01$), расположенного в нагружаемых его участках, а также происхо-

дило перераспределение количественного соотношения хондроцитов и изменение их морфологических характеристик. Относительное количество хондроцитов первого типа снижалось и составляло порядка 40–50% всех клеток суставного хряща. Ядерно-цитоплазматическое отношение данного типа клеток, диаметр которых не превышал 10–13 мкм, приближалось к 0,44. У части хондроцитов первого типа ядра приобретали неправильную бобовидную форму и гетерохромно окрашивались, располагались эксцентрично, цитоплазма имела нечеткие границы, треугольную, веретенообразную, неправильную бобовидную форму.

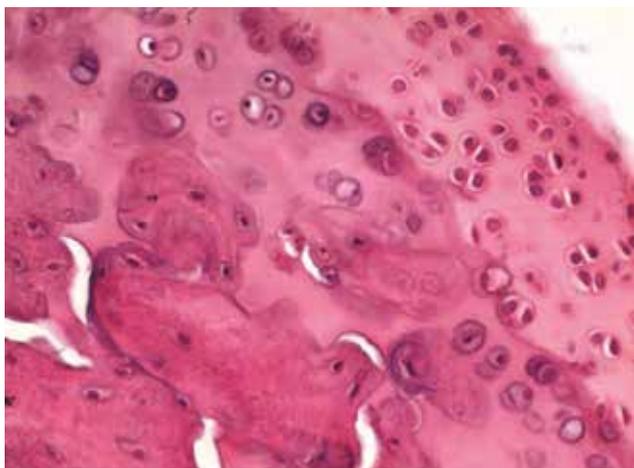


Рис. 1. Участок суставного хряща интактного коленного сустава крысы контрольной группы: окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$

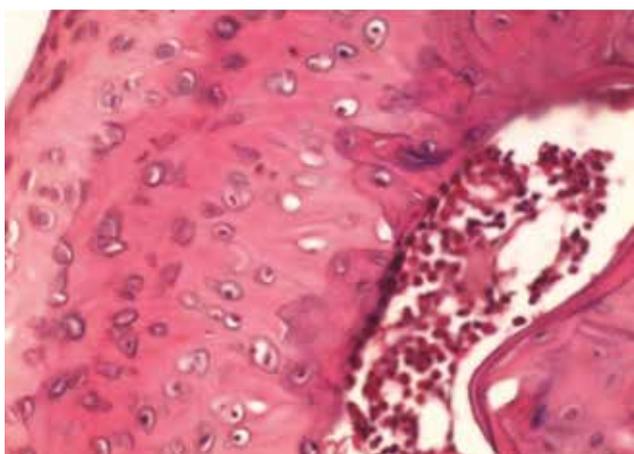


Рис. 2. Участок суставного хряща коленного сустава крысы основной группы: окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$

Хондроциты первого типа формировали незначительное количество изогенных групп: их число составляло не более 1–2 в поле зрения. Каждая изогенная группа объединяла не более 2–3 хондроцитов

первого типа. Около 22% хондроцитов второго типа отличались выраженным кариопикнозом и эксцентричным расположением ядер, 70% всех хондроцитов второго типа – микроцитозом (диаметр 4–6 мкм). Безъядерные формы хондроцитов второго типа (кариолизис) составили около 40% всех хондроцитов. В суставном хряще располагались единичные бесклеточные лакуны. В каждом из полей зрения изолированно или скоплениями располагалось в среднем 27–30 хондроцитов. В базальной зоне суставного хряща встречались отдельные костные трабекулы, которые на поперечном срезе имели правильную округлую форму.

Дополнительные методы окрашивания позволили выявить снижение содержания в органическом внеклеточном матриксе суставного хряща у животных основной группы всех изученных видов гликозаминогликанов, что явилось свидетельством выраженных дегенеративно-дистрофических процессов и подтверждается данными биохимического исследования. Так, при изучении концентрации в сыворотке крови основных метаболитов хрящевой и костной тканей (табл. 2) обращает на себя внимание существенное повышение концентраций фрагментов коллагена I типа ($p < 0,001$) и гиалуронана ($p < 0,001$) у крыс основной группы против значений, характерных для контрольной группы животных. Поступление в кровь остеокальцина у крыс с ОА снижалось ($p < 0,001$), свидетельствуя о появлении признаков угнетения синтетической активности остеобластов.

Таблица 2

Концентрация гиалуронана, фрагментов коллагена I типа и остеокальцина в сыворотке крови крыс при экспериментальном первичном ОА, $Me (Q_1; Q_3)$			
Группа	Концентрация, нг/мл		
	гиалуронан	фрагменты коллагена I типа	остеокальцин
Контрольная, $n = 10$	66,5 (57,6; 69,9)	144,2 (99,3; 170,1)	231,5 (222,9; 258,4)
Основная, $n = 20$	110,2* (81,4; 142,9) $p < 0,001$	217,9* (200,5; 248,2) $p < 0,001$	176,9* (133,1; 194,4) $p < 0,001$

ОБСУЖДЕНИЕ

В физиологических условиях метаболизм скелетных соединительных тканей характеризуется сбалансированностью катаболических и анаболических процессов, что обеспечивает структурно-функциональную целостность коленного сустава [13]. При этом заметная роль в полноценном ремоделировании скелетных соединительных тканей принадлежит

клеткам: синовиоцитам, мононуклеарам, инфильтрирующим синовиальную оболочку, остеоцитам субхондральной кости и хондроцитам [3].

Суставной хрящ представляет собой сложную структурно-функциональную систему клеток и внеклеточного матрикса (волокон и основного аморфного вещества). При этом основные биомеханические особенности суставного хряща обусловлены высокой степенью гидратации агрекана, а дегенеративно-дистрофические процессы при ОА являются результатом действия целого ряда экзогенных и эндогенных неблагоприятных воздействий, которые приводят к выраженному снижению конгруэнтности суставов [1, 11].

В проведенных нами морфологических исследованиях выявлено, что при экспериментальном ОА развиваются необратимые дегенеративно-дистрофические изменения хондроцитов. Это находит свое отражение в нарушении клеточных индексов, пролиферации и гибели. Согласно наблюдаемым изменениям, при экспериментальном ОА следствием структурно-функциональной модификации суставного хряща (снижение плотности распределения хондроцитов, их структурной реорганизации, изменение ЯЦО, наличие признаков клеточной гибели) стал дисбаланс метаболических процессов во внеклеточном матриксе суставного хряща, что подтверждается увеличением концентрации гиалуронана в сыворотке крови крыс основной группы. Подобные изменения, возможно, являются следствием преобладания деструктивных процессов, направленных на дезорганизацию протеогликановых комплексов межклеточного вещества суставного хряща. Подтверждением дисбаланса катаболических и анаболических реакций в суставном хряще является существенное уменьшение его толщины в условиях экспериментального ОА.

Несомненно, одним из основных факторов патогенеза ОА являются нарушения в субхондральной кости, обеспечивающей в нормальных условиях основные трофические потребности суставного хряща, заключающиеся в ее уплотнении, склерозировании и образовании остеоцитов при изменении общей биомеханики суставов и активном проникновении медиаторов воспаления и ростовых факторов вследствие усиления ангиогенеза [14, 15]. По итогам проведенного исследования выявлена активация процессов костеобразования как результат повышения секреторной деятельности остеобластов и изменения их метаболизма, о чем свидетельствовало нарастание концентрации остеокальцина в сыворотке крови крыс основной группы при ранних проявлениях остеоартроза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основными патогенетическими особенностями экспериментального остеоартроза, индуцированного дексаметазоном и тальком, являются нарушение плотности распределения, морфологических характеристик и функциональной активности хондроцитов, что приводит к угнетению синтеза компонентов внеклеточного матрикса суставного хряща, а также сопровождается активизацией деструкции супрамолекулярных комплексов, содержащих несulfатированные гликозаминогликаны. Нарушения ремоделирования субхондральной кости при экспериментальном ОА заключаются в интенсификации синтетической активности остеобластов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Лапшина С.А., Мухина Р.Г., Мясоутова Л.И. Остеоартроз: современные проблемы терапии. *Русский медицинский журнал*. 2016;24(2):95–101.
2. Щелкунова Е.И., Воропаева А.А., Русова Т.В., Штопис И.С. Применение экспериментального моделирования при изучении патогенеза остеоартроза (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2019;39(2):27–39. DOI: 10.15372/SSMJ20190203.
3. Алексеева Л.И. Новые представления о патогенезе остеоартрита, роль метаболических нарушений. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(2):75–82. DOI: 10.14341/omet10274
4. Патент РФ № 95106870, М. кл. G 09 B 23/28 1997.
5. Kuyinu E.L., Narayanan G., Nair L.S., Laurencin C.T. Animal models of osteoarthritis: classification, update, and measurement of outcomes. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2016;(11):19. DOI: 10.1186/s13018-016-0346-5.
6. Mazar M., Best T.M., Cesaro A., Lespessailles E., Toumi H. Osteoarthritis biomarker responses and cartilage adaptation to exercise: A review of animal and human models. *Scand. J. Med. Sci. Sports*. 2019;29(8):1072–1082. DOI: 10.1111/sms.13435.
7. Cope P.J., Ourradi K., Li Y., Sharif M. Models of osteoarthritis: the good, the bad and the promising. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2019;27(2):230–239. DOI: 10.1016/j.joca.2018.09.016.
8. Новочадов В.В., Крылов П.А., Зайцев В.Г. Неоднородность строения гиалинового хряща коленного сустава у интактных крыс и при экспериментальном остеоартрозе. *Вестник Волгоградского государственного университета. Сер. 11: Естественные науки*. 2014;(4):7–16. DOI: 10.15688/jvolsu11.2014.4.1.
9. Lu Z., Luo M., Huang Y. IncRNA-CIR regulates cell apoptosis of chondrocytes in osteoarthritis. *J. Cell Biochem*. 2018;(120):7229–7237. DOI: 10.1002/jcb.27997.
10. Uthman I., Raynauld J.-P., Haraoui B. Intra-articular therapy in osteoarthritis. *Postgrad. Med. J.* 2003;(79):449–453. DOI: 10.1136/pmj.79.934.449.
11. Szychlinska M.A., Leonardi R., Al-Qahtani M., Mobasheri A., Musumeci G. Altered joint tribology in osteoarthritis: Reduced lubricin synthesis due to the inflammatory process. New horizons for therapeutic approaches. *Annals of*

- Physical and Rehabilitation Medicine*. 2016;59(3):149–156. DOI: 10.1016/j.rehab.2016.03.005.
12. Glasson S.S., Chambers M.G., van Den Berg W.B., Little C.B. The OARSI histopathology initiative recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the mouse. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2010;(18):17–23. DOI: 10.1016/j.joca.2010.05.025.
13. Карякина Е.В., Гладкова Е.В., Пучиньян Д.М. Структурно-метаболические особенности суставных тканей в условиях дегенеративной деструкции и ревматоидного воспаления. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2019;105(8):989–1001. DOI: 10.1134/s0869813919080065.
14. MacKay J.W., Murray P.J., Kasmai B., Johnson G., Donell S.T., Toms A.P. Subchondral bone in osteoarthritis: association between MRI texture analysis and histomorphometry. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2017;25(5):700–707. DOI: 10.1016/j.joca.2016.12.011.
15. Ashraf S., Mapp P.I., Walsh D.A. Contributions of angiogenesis to inflammation, joint damage, and pain in a rat model of osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2011;63(9):2700–2710. DOI: 10.1002/art.30422.

Информация об авторе

Гладкова Екатерина Вячеславовна – канд. биол. наук, начальник отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований, НИИТОН, СГМУ им. В.И. Разумовского, г. Саратов, gladckowa.katya@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6207-2275>

(✉) Гладкова Екатерина Вячеславовна, gladckowa.katya@yandex.ru

Поступила в редакцию 08.04.2021;
одобрена после рецензирования 09.08.2021;
принята к публикации 05.10.2021