

УДК 616.72-001-008.8-092.9:57.089.6

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-3-53-60>

Для цитирования: Захватов А.Н., Беляев А.Н., Аткина Н.А. Закономерности нарушений синовиоцитогаммы и активности свободнорадикальных оксидативных процессов при экспериментальной травме сустава и возможности их патогенетической коррекции. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (3): 53–60.

Закономерности нарушений синовиоцитогаммы и активности свободнорадикальных оксидативных процессов при экспериментальной травме сустава и возможности их патогенетической коррекции

Захватов А.Н., Беляев А.Н., Аткина Н.А.

Национальный исследовательский Мордовский государственный университет (НИ МГУ) имени Н.П. Огарёва
Россия, 430005, г. Саранск, ул. Большевикская, 68

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучение влияния комбинированного перорального применения нимесулида и внутрисуставного введения этоксида на процессы перекисного окисления липидов, активность эндогенной антиоксидантной системы и цитологический состав синовии при экспериментальном посттравматическом артрите.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 105 белых нелинейных крысах обоего пола массой 180–200 г. Животные были разделены на четыре серии. Выведение из эксперимента осуществлялось на 28-е сут наблюдения.

Заключение. Установлено, что пероральное зондовое введение нимесулида в комбинации с внутрисуставным введением этоксида оказывает значительное влияние на показатели перекисного окисления липидов, состояние антиоксидантной системы и цитологический состав синовии, максимально приближаясь к соответствующим значениям интактных животных, и доказывая тем самым целесообразность сочетанного применения данных препаратов.

Ключевые слова: посттравматический артрит, перекисное окисление липидов, синовиальная жидкость, нимесулид, этоксидол.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным литературным данным, у лиц трудоспособного возраста остеоартроз коленного сустава в 80% является посттравматическим, и ключевое значение в развитии дегенеративно-дистрофических изменений суставов в молодом возрасте отводится предшествующей травме [4]. Воспалительный процесс, развивающийся в результате травмы коленного сустава, сопровождается изменением свойств синови-

альной жидкости, что обусловлено тесной взаимосвязью всех структур синовиальной среды сустава. Наблюдаются как количественные, так и качественные отклонения в составе: увеличиваются объем синовиальной жидкости и общее количество клеточных элементов (цитоз), изменяется соотношение клеток тканевого и гематогенного происхождения, выявляются клетки, не свойственные для синовии [6].

Согласно ряду исследований, для острого воспалительного процесса в суставе характерно увеличение числа нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов [9]. Мигрирующие в полость сустава

✉ Захватов Алексей Николаевич, e-mail: zachvatan78@mail.ru.

полиморфноядерные нейтрофилы и тканевые макрофаги вырабатывают мощные провоспалительные медиаторы и активные формы кислорода, под действием которых повышается проницаемость сосудов синовиальной оболочки, и развивается синовит [7]. При развитии деструктивных процессов в хрящевой ткани наблюдается увеличение в синовиальной жидкости количества тканевых макрофагов и макрофагоподобных синовиоцитов типа А. Повышение фибробластоподобных синовиоцитов типа Б указывает на активацию фибропластических процессов в суставе и развитие гиперплазии синовиальной оболочки, свидетельствуя о прогрессировании дегенеративно-дистрофических процессов в суставе [3, 5, 8].

Таким образом, развитие воспалительного процесса при травматических повреждениях суставов и активация свободнорадикальной деструкции клеточных элементов синовиальной оболочки обосновывает необходимость локальной внутрисуставной антиоксидантной терапии, в частности применение производного 3-оксипиридина – этоксида – и нимесулида. Сочетание мембранопротекторных, антиоксидантных и антигипоксантных свойств первого противовоспалительный эффект второго препарата при комбинированном введении позволит воздействовать на основные патогенетические звенья посттравматического артрита.

Учитывая вышеизложенное, целью исследования явилось изучение влияния комбинированного перорального применения нимесулида и внутрисуставного введения этоксида на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), активность эндогенной антиоксидантной системы (АОС) и цитологический состав синовиальной жидкости при экспериментальном посттравматическом артрите.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на 105 белых нелинейных крысах обоего пола массой 180–200 г, содержащихся в стандартных условиях вивария ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва».

Животные были разделены на четыре серии. Первую серию составили интактные животные в количестве 15 крыс. В контрольной (30 животных) и опытных сериях под комбинированной анестезией (золетил-100 в дозе 0,05 мг/кг и ксилазина гидрохлорида в дозе 1 мг/кг внутримышечно) моделировали повреждение коленного сустава механическим путем в модификации Г.М. Дубровина [2].

Во II контрольной серии лечение не проводилось. Животным III серии (30 крыс), начиная со

дня моделирования травмы, проводился курс лечения нимесулидом через зонд в среднетерапевтической дозе 2 мг/кг ежедневно в течение 10 сут. На животных IV серии (30 крыс) изучалась эффективность комбинированного перорального введения нимесулида в дозе 2 мг/кг ежедневно один раз в день в течение 10 сут и внутрисуставной терапии этоксида в дозе 5 мг/кг через день в количестве пяти инъекций. На данную методику получен патент на изобретение № 2516951 от 26.03.2014 г.

Для исследования у животных получали периферическую кровь. Для оценки интенсивности процессов ПОЛ определяли уровень диеновых конъюгатов методом Плацера и соавт. (1976), малонового диальдегида (МДА) при спонтанной и железоиндуцированной (Fe-МДА) липопероксидации в эритроцитах и плазме по методике С.Г. Конюховой (1989). О состоянии АОС судили по уровню активности каталазы в плазме и эритроцитах по методу М.А. Королюк (1988) и супероксиддисмутазы (СОД) по методике Е.Е. Дубининой и соавт. (1983).

Для изучения клеточного состава синовиальной жидкости после выделения сустава к поверхности синовиальной оболочки или суставного хряща, покрытой слоем синовиальной оболочки, прикладывали обезжиренное покровное стекло, на которое переносили каплю жидкости, распределяя тонким слоем. Полученный материал фиксировали и окрашивали по способу Романовского – Гимзе. Изучение полученных препаратов производили с использованием световой иммерсионной микроскопии с применением светового биологического микроскопа Humascope Advanced Led. (Германия). Подсчет клеток проводился в 100 непересекающихся полях зрения. В одном мазке подсчитывалось не менее 200 форменных элементов. Содержание отдельных клеточных форм выражалось в процентах к общему числу клеток [1].

Животных выводили из эксперимента на 28-е сут наблюдения. Статистическую обработку материалов осуществляли с использованием лицензионного пакета программ SPSS-115 for Windows, Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При макроскопической оценке синовиальная жидкость интактных животных была прозрачной, светло-желтого цвета. При микроскопическом исследовании обнаружено небольшое количество клеточных элементов, основную массу из которых составляли лимфоциты 68,67% (206/300)

в большинстве малые и средние, а также клетки тканевого происхождения – синовиоциты 11,33% (34/300). Преимущественно синовиоциты были представлены крупными клетками неправильной формы, имеющими округлое, хорошо дифференцируемое ядро и базофильную цитоплазму. Их относили к макрофагоподобным синовиоцитам типа А. Значительно реже обнаруживались клетки, имеющие веретеновидную форму, с четко выраженным ядром – фибробластоподобные синовиоциты типа Б. Тканевые макрофаги опреде-

лялись до 6,67% (20/300). Гематогенные клеточные элементы, определяющие воспалительный тип синовиоцитограммы, встречались в мазках значительно реже. Так, нейтрофилы определялись до 6,33% (19/300), моноциты – 4,33% (13/300). Наряду с ними до 2,67% (8/300) в синовиальной жидкости присутствовали клетки с явлениями апоптоза, пикнотичными ядрами или клетки со стертыми контурами, причисляемые к распадающимся и не поддающимся идентификации (табл. 1).

Т а б л и ц а 1
T a b l e 1

Динамика показателей синовиоцитограммы при травматическом повреждении коленного сустава в эксперименте, $M \pm m$ Changes in the characteristics of synoviocytogram in case of traumatic injury of knee joint in experiment, $M \pm m$				
Показатель Characteristic	Интактные животные, $n = 15$ Intact animals, $n = 15$	Контрольная серия, $n = 30$ Control series, $n = 30$	Нимесулид, $n = 30$ Nimesulide, $n = 30$	Нимесулид + внутрисуставно этоксидол, $n = 30$ Nimesulide + etoxidol intra-articular, $n = 30$
Нейтрофилы Neutrophils	6,33 ± 0,33	28,33 ± 0,98 $p < 0,001$	14,33 ± 0,73 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	8,67 ± 0,51 $p = 0,062$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Лимфоциты Lymphocytes	68,67 ± 1,08	18,33 ± 1,13 $p < 0,001$	38,33 ± 0,93 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	63,67 ± 1,89 $p = 0,065$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Моноциты Monocytes	4,33 ± 0,23	2,67 ± 0,26 $p < 0,001$	3,0 ± 0,3 $p < 0,001$ $p_1 = 0,059$	3,66 ± 0,19 $p = 0,032$ $p_1 = 0,044$ $p_2 = 0,031$
Макрофаги Macrophages	6,67 ± 0,41	20,33 ± 1,08 $p < 0,001$	17,66 ± 0,71 $p < 0,001$ $p_1 = 0,061$	9,33 ± 0,53 $p = 0,059$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Синовиоциты Synoviocytes	11,33 ± 0,58	25,0 ± 0,6 $p < 0,001$	23,33 ± 0,63 $p < 0,001$ $p_1 = 0,063$	12,67 ± 0,54 $p = 0,074$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Недифференцированные клетки Undifferentiated cells	2,67 ± 0,18	5,33 ± 0,39 $p < 0,001$	3,33 ± 0,39 $p = 0,035$ $p_1 = 0,005$	2,0 ± 0,1 $p = 0,062$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$

П р и м е ч а н и е. Здесь и в табл. 2, 3: уровень статистической значимости различий к данным интактных животных (p), контрольной серии (p_1), при введении нимесулида (p_2).
N o t e. Here and in table 2, 3: the level of statistical significance of differences in the data of intact animals (p), control series (p_1), with the introduction of nimesulide (p_2).

При визуальной оценке синовиальная жидкость крыс контрольной серии была мутной. При микроскопии в мазках отмечалось увеличение доли нейтрофилов до 28,33% (85/300) ($p < 0,001$). Из них количество нейтрофилов с нормальной структурой ядер и цитоплазмы составило 10,59% (9/85) ($p < 0,001$), дегенеративно-измененных – 54,11% (46/85) ($p < 0,001$), разрушенных – 35,3%

(30/85) ($p < 0,001$). Количество лимфоцитов достигало 18,33% (55/300) ($p < 0,001$), моноцитов – 2,67% (8/300) ($p < 0,001$). Наблюдалось преобладание тканевых клеточных элементов над клетками гематогенного происхождения. Тканевые макрофаги и синовиоциты составляли 20,33% (61/300) ($p < 0,001$) и 25,0% (75/300) ($p < 0,001$) от общего числа клеток соответственно.

Из синовиоцитов преобладали клетки типа Б, которые располагались отдельными скоплениями, имели вытянутую форму и напоминали фибробласты. Макрофагоподобные клетки в большинстве случаев имели резко вакуолизованную цитоплазму и пикнотично измененные ядра, что свидетельствовало о высокой степени их дегенерации. Возрастало количество недифференцированных клеточных элементов до 5,33% (16/300) ($p < 0,001$), указывая на высокую активность деструктивных процессов клеток синовиоцитов.

При вскрытии сустава животных, получавших нимесулид, в полости наблюдалось умеренное разрастание фиброзной ткани, определялось небольшое количество мутной синовиальной жидкости. При микроскопическом исследовании доля нейтрофилов в синовиоцитогамме составляла 14,33% (43/300) ($p_1 < 0,001$). Число неизмененных клеточных элементов – 20,93% (9/43) ($p_1 < 0,001$), имеющих структурные дегенеративные изменения – 48,84% (21/43) ($p_1 = 0,005$), разрушенных – 30,23% (13/43) ($p_1 < 0,001$). Количество лимфоцитов в препаратах достигало 38,33% (115/300) ($p_1 < 0,001$), моноцитов – 3,0% (9/300) ($p_1 = 0,059$).

Содержание тканевых клеточных элементов в синовии, являющихся маркерами деструктивных процессов в суставе, сохранялось повышенным. Количество синовиоцитов и макрофагов в микропрепаратах возрастало до 23,33% (70/300) ($p_1 = 0,063$) и 17,66% (53/300) ($p_1 = 0,061$) соответственно. По структуре преобладали фибробластоподобные синовиоциты типа Б, имеющие веретеновидную форму, часто располагающиеся скоплениями. Большая часть макрофагоподобных синовиоцитов типа А была с резко вакуолизованной цитоплазмой и пикнотичными ядрами, также определялись распадающиеся клеточные элементы, что свидетельствовало о высокой степени их дегенерации. Недифференцируемые кле-

точные элементы составляли 3,33% (10/300) ($p_1 = 0,005$).

У животных, получавших комбинированное введение нимесулида и внутрисуставное введение этиоксидола, внешний вид синовиальной жидкости мало отличался от здорового. При микроскопической оценке клеточного состава количество нейтрофилов снизилось до 8,67% (26/300) ($p_1 < 0,001$) от общего числа клеток, что говорило о купировании воспалительной реакции в суставе. Из них клеток с нормальной структурой было 92,31% (24/26) ($p_1 < 0,001$), с признаками дегенеративных изменений – 7,69% (2/26) ($p_1 < 0,001$). Доля лимфоцитов составляла 63,67% (191/300) ($p_1 < 0,001$), моноцитов – 3,66% (11/300) ($p_1 = 0,044$). Процентное содержание клеток тканевого происхождения синовиоцитов и макрофагов значительно снижалось до 12,67% (38/300) ($p_1 < 0,001$) и 9,33% (28/300) ($p_1 < 0,001$) соответственно, приближаясь к нормальным значениям и свидетельствуя об ограничении деструктивного процесса в поврежденном суставе. Недифференцируемые клеточные элементы были единичные в препарате, составляя 2,0% (6/300) ($p_1 < 0,001$).

Моделирование травматического повреждения коленного сустава приводит к активации свободнорадикальных процессов ПОЛ, проявляющееся многократным повышением первичных и вторичных продуктов липопероксидации в крови лабораторных животных. Так, концентрация МДА в плазме и эритроцитах превышала аналогичные данные интактной серии на 101,17% (10,32/5,13) ($p < 0,001$) и 72,85% (15,28/8,84) ($p < 0,001$) соответственно, уровень Fe-МДА был выше должных величин в плазме на 112,06% (22,16/10,45) ($p < 0,001$), в эритроцитах – 82,22% (33,42/18,34) ($p < 0,001$). Показатель первичных продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов – превышал исходные цифры на 118,75% (0,35/0,16) ($p = 0,037$) (табл. 2).

Т а б л и ц а 2
Table 2

Динамика показателей ПОЛ при травматическом повреждении коленного сустава в эксперименте, $M \pm m$ Changes in lipid peroxidation characteristics in case of traumatic knee injury, $M \pm m$				
Показатель Characteristic	Интактные животные, $n = 15$ Intact animals, $n = 15$	Контрольная серия, $n = 30$ Control series, $n = 30$	Нимесулид, $n = 30$ Nimesulide, $n = 30$	Нимесулид + внутрисуставно этиоксидол, $n = 30$ Nimesulide + etoxidol intra-articular, $n = 30$
МДА плазмы, мкмоль/л Plasma MDA, $\mu\text{mol/l}$	5,13 \pm 0,34	10,32 \pm 0,40 $p < 0,001$	9,17 \pm 0,33 $p < 0,001$ $p_1 = 0,031$	5,62 \pm 0,28 $p = 0,069$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Fe-МДА плазмы, мкмоль/л Plasma Fe-MDA, $\mu\text{mol/l}$	10,45 \pm 0,32	22,16 \pm 0,67 $p < 0,001$	19,86 \pm 0,79 $p < 0,001$ $p_1 = 0,029$	11,72 \pm 0,58 $p = 0,065$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Показатель Characteristic	Интактные животные, $n = 15$ Intact animals, $n = 15$	Контрольная серия, $n = 30$ Control series, $n = 30$	Нимесулид, $n = 30$ Nimesulide, $n = 30$	Нимесулид + внутрисуставно этоксидол, $n = 30$ Nimesulide + etoxidol intra-articular, $n = 30$
МДА эритроцитов, мкмоль/л Erythrocyte MDA, $\mu\text{mol/l}$	$8,84 \pm 0,54$	$15,28 \pm 0,68$ $p < 0,001$	$13,59 \pm 0,40$ $p < 0,001$ $p_1 = 0,041$	$9,42 \pm 0,51$ $p = 0,063$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Fe-МДА эритроцитов, мкмоль/л Erythrocyte Fe-MDA, $\mu\text{mol/l}$	$18,34 \pm 1,31$	$33,42 \pm 1,05$ $p < 0,001$	$29,42 \pm 1,55$ $p < 0,001$ $p_1 = 0,035$	$19,41 \pm 0,62$ $p = 0,071$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Диеновые конъюгаты, ед/мл Diene conjugates, U/ml	$0,16 \pm 0,02$	$0,35 \pm 0,04$ $p = 0,037$	$0,31 \pm 0,03$ $p < 0,001$ $p_1 = 0,074$	$0,17 \pm 0,02$ $p = 0,075$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

П р и м е ч а н и е. ПОЛ – перекисное окисление липидов, МДА – малоновый диальдегид.
Note. MDA – malondialdehyde.

Активность каталазы в плазме и эритроцитах к концу эксперимента оставалась в состоянии угнетения относительно показателей интактной серии в 2,26 раза (0,5/1,13) ($p < 0,001$) и в 2,04 раза (1,14/2,33) ($p < 0,001$) соответственно. Уровень СОД был меньше уровня исходного значения в 2,51 раза (0,51/1,28) ($p < 0,001$) (табл. 3). Высокая активность процессов свободнорадикального окисления и низкий антиоксидантный потенциал свидетельствует о необходимости медикаментозной коррекции развивающегося дисбаланса ПОЛ.

При пероральном введении нимесулида наблюдалась положительная достоверная динамика снижения содержания продуктов ПОЛ: уровни МДА и Fe-МДА в плазме составили ($9,17 \pm 0,33$) мкмоль/л и ($19,86 \pm 0,79$) мкмоль/л соответственно, что было ниже значений контрольной серии на 11,14% ($p_1 = 0,031$) и 10,38% ($p_1 = 0,029$). Выявлено статистически значимое снижение МДА в эритроцитах при спонтанном окислении липидов на 11,06% ($13,59/15,28$) ($p_1 = 0,041$), а при железоиндуцированном окислении – на 11,97% ($29,42/33,42$) ($p_1 = 0,035$). При этом концентрация в плазме МДА и Fe-МДА была выше показателя интактных животных в 1,79 ($9,17/5,13$) ($p < 0,001$) и 1,9 раза ($19,86/10,45$) ($p < 0,001$), в эритроцитах в 1,54 ($13,59/8,84$) ($p < 0,001$) и 1,60 раза ($29,42/18,34$) ($p < 0,001$) соответственно. Также сохранялся высокий уровень диеновых конъюгатов, превышавший норму в 1,94 раза ($0,31/0,16$) ($p < 0,001$). При сравнении с соответствующими показателями контрольной серии наблюдалось увеличение уровня каталазы в плазме крови на 22,0% ($0,61/0,50$) ($p_1 = 0,035$), в эритроцитах на 21,92% ($1,39/1,14$) ($p_1 = 0,031$), а СОД – на 25,49% ($0,64/0,51$) ($p_1 = 0,042$) соответственно.

Показатели АОС были значительно ниже исходных: активность каталазы в плазме в 1,85 раза ($0,61/1,13$) ($p < 0,001$), каталазы в эритроцитах в 1,68 раза ($1,39/2,33$) ($p < 0,001$), супероксиддисмутазы в плазме – в два раза ($0,64/1,28$) ($p < 0,001$) соответственно.

На фоне комбинированного введения этоксида и нимесулида относительно данных контрольной серии уровень МДА в плазме и эритроцитах снизился на 45,54% ($5,62/10,32$) ($p_1 < 0,001$) и 38,35% ($9,42/15,28$) ($p_1 < 0,001$) соответственно. Показатели Fe-МДА в плазме и эритроцитах уменьшились на 47,11% ($11,72/22,16$) ($p_1 < 0,001$) и 41,92% ($19,41/33,42$) ($p_1 < 0,001$), уровень диеновых конъюгатов на 51,43% ($0,17/0,35$) ($p_1 < 0,001$) соответственно. Показатели активности АОС были выше, чем у животных контрольной серии: каталаза в плазме – на 98% ($0,99/0,50$) ($p_1 < 0,001$), каталаза в эритроцитах – на 93,86% ($2,21/1,14$) ($p_1 < 0,001$). Концентрация СОД увеличилась в два раза ($1,02/0,51$) ($p_1 < 0,001$). Относительно данных серии с нимесулидом при комбинированном введении нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и этоксида МДА в плазме и эритроцитах снизились соответственно на 38,71% ($5,62/9,17$) ($p_2 < 0,001$) и 30,68% ($9,42/13,59$) ($p_2 < 0,001$). Уровень Fe-МДА в плазме и эритроцитах был ниже на 40,99% ($11,72/19,86$) ($p_2 < 0,001$) и 34,02% ($19,41/29,42$) ($p_2 < 0,001$) соответственно. Показатель диеновых конъюгатов снизился на 45,16% ($0,17/0,31$) ($p_2 < 0,001$) (см. табл. 2). Изменения антиоксидантной системы проявились увеличением активности каталазы в плазме и эритроцитах на 62,3% ($0,99/0,61$) ($p_2 < 0,001$) и 58,99% ($2,21/1,39$) ($p_2 < 0,001$) и ростом СОД на 59,38% ($1,02/0,64$) ($p_2 < 0,001$) (см. табл. 3).

Т а б л и ц а 3
Table 3

Динамика некоторых показателей АОС при травматическом повреждении коленного сустава в эксперименте, $M \pm m$ Changes in some characteristics of AOS in case of traumatic knee injury, $M \pm m$				
Показатель Characteristic	Интактные животные, $n = 15$ Intact animals, $n = 15$	Контрольная серия, $n = 30$ Control series, $n = 30$	Нимесулид, $n = 30$ Nimesulide, $n = 30$	Нимесулид + внутрисуставно этоксидол, $n = 30$ Nimesulide + etoxidol intra-articular, $n = 30$
Каталаза в плазме, мккат/с.л Catalase in plasma, $\mu\text{kat/L}$	$1,13 \pm 0,06$	$0,50 \pm 0,04$ $p < 0,001$	$0,61 \pm 0,04$ $p < 0,001$ $p_1 = 0,035$	$0,99 \pm 0,04$ $p = 0,072$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Каталаза в эритроцитах мккат/с.л Catalase in erythrocytes $\mu\text{kat/L}$	$2,33 \pm 0,13$	$1,14 \pm 0,06$ $p < 0,001$	$1,39 \pm 0,05$ $p < 0,001$ $p_1 = 0,031$	$2,21 \pm 0,14$ $p = 0,064$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
СОД, ед. акт. SAS, U. act.	$1,28 \pm 0,05$	$0,51 \pm 0,05$ $p < 0,001$	$0,64 \pm 0,03$ $p < 0,001$ $p_1 = 0,042$	$1,02 \pm 0,08$ $p = 0,039$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примечание. АОС – антиоксидантная система, СОД – супероксиддисмутаза.
Note. AOS – antioxidative system, SAS – superoxide anion scavenger.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что экспериментальный посттравматический артрит сопровождается развитием воспалительного процесса в суставе, характеризующегося увеличением клеток как гематогенного происхождения, преимущественно нейтрофильных лейкоцитов, так и тканевого происхождения – тканевых макрофагов и синовиоцитов. Данные клеточные элементы интенсивно вырабатывают активные формы кислорода, что способствует истощению эндогенного антиоксидантного потенциала. В результате развивается оксидативный стресс, приводящий к формированию свободнорадикальных деструктивных процессов тканей поврежденного сустава и прогрессированию деформирующего остеоартроза.

У животных, получавших перорально нимесулид, при цитологическом исследовании синовиальной жидкости наблюдалось значительное снижение клеток гематогенного происхождения, свидетельствующее о способности препарата ингибировать циклооксигеназу и подавлять хемотаксис нейтрофилов в очаге воспаления. Однако существенных различий в отношении тканевых клеточных элементов в сравнении с контрольной серией не выявлено. Следовательно, НПВС, снижая активность воспалительного процесса, не препятствуют дальнейшему прогрессированию свободнорадикальных оксидативных процессов, способствующих развитию дегенеративно-деструктивных изменений суставного хряща и синовиальной оболочки.

Комбинированное применение нимесулида и этоксидаола оказалось наиболее эффективным, так как к концу эксперимента клеточный состав синовиальной жидкости был приближен к нормальным значениям. Таким образом, воздействие высокой концентрации этоксидаола непосредственно в очаге повреждения оказывает мембранопротективное влияние на клетки синовиальной жидкости и способствует купированию интенсивности свободнорадикальных деструктивных процессов, а системное действие нимесулида, направленное на снижение активности воспалительной реакции, восстанавливает внутреннюю среду сустава, тормозя развитие посттравматического остеоартроза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Моделирование травмы коленного сустава сопровождается развитием в нем воспалительного процесса, приводящего к формированию дисбаланса цитологического состава синовиоцитов. Данные изменения запускают каскад патологических реакций, способствующих развитию свободнорадикальных деструктивно-дегенеративных изменений в хрящевой ткани и синовиальной оболочке, ведущих в итоге к прогрессированию посттравматического остеоартроза.

Пероральное введение нимесулида в сочетании с внутрисуставным введением этоксидаола к концу эксперимента способствовало значительному снижению интенсивности свободнорадикального окисления, уменьшению выраженности воспалительных и деструктивных процессов в повре-

жденном суставе, проявляющихся нормализацией цитологического состава синовиальной жидкости, доказывая тем самым целесообразность сочетанного применения данных препаратов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва» (протокол № 3216 от 12.02.2014).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Астапенко М.Г., Дормидонтов Е. И., Дулянин О.А. Методические рекомендации по цитологическому исследованию синовиальной жидкости в диагностике суставных заболеваний. М., 1976: 14. [Astapenko M.G., Dormidontov E.I., Dulyanin O.A. Methodological recommendations for cytological study of synovial fluid in the diagnosis of joint diseases. M., 1976: 14 (in Russ.).]
2. Дубровин Г.М., Блинков Ю.А., Нетяга С.В., Нетяга А.А. Обоснование применения миелолида для профилактики посттравматического остеоартроза (экспериментальное исследование). *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2005; 2: 60–64. [Dubrovin G.M., Blinkov Ju.A., Netjaga S.V., Netjaga A.A. Justification of the use of myeloid for the prevention of posttraumatic osteoarthritis (experimental study). *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N. N. Priorova*. 2005; 2: 60–64 (in Russ.).]
3. Матвеева Е.А., Спиркина Е.С., Гасанова А.Г., Буравцов П.П., Бирюкова М.А., Чегуров О.К. Биохимические изменения в синовиальной жидкости больных с остеоартрозом коленного сустава различной этиологии. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2013; 5: 60–63. [Matveeva E.L., Spirkina E.S., Gasanova A.G., Buravtsov P.P., Biryukova M.A., Chegurov O.K. Biochemical changes in the synovial fluid of patients with knee osteoarthritis of various etiologies. *Bulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoi akademii nauk*. 2013; 5: 60–63 (in Russ.).]
4. Ударцев Е.Ю. Морфо-гистохимические аспекты консервативного лечения больных с посттравматическим остеоартрозом крупных суставов нижних конечностей. *Фундаментальные исследования*. 2011; 6: 182–187. [Udarcev E.Ju. Morphological, histological and chemical aspects of conservative treatment of patients with posttraumatic osteoarthritis of large joints of lower extremities. *Fundamental'nye issledovaniya – Fundamental Research*. 2011; 6: 182–187 (in Russ.).]
5. Федоров В.Г. Структурная единица «синовиальный сустав» и основные принципы лечения остеоартроза и других дегенеративных заболеваний синовиального сустава. *Успехи современного естествознания*. 2015; 1: 594–600. [Fedorov V.G. The structural unit “synovial joint” and the basic principles of treatment of osteoarthritis and other degenerative diseases of the synovial joint. *Uspehi sovremennogo estestvoznaniya – Advances in Current Natural Sciences*. 2015; 1: 594–600 (in Russ.).]
6. Шевцов В.И., Макушин В.Д., Степанов М.А., Ступина Т.А. К вопросу моделирования остеоартроза коленного сустава у собак для изучения патогенеза (экспериментально-морфологическое исследование). *Гений ортопедии*. 2012; 1: 38–42. [Shevcov V.I., Makushin V.D., Stepanov M.A., Stupina T.A. More on the modeling of knee osteoarthritis in dogs for the study of pathogenesis (experimentally morphological study). *Genij ortopedii – Orthopaedic Genius*. 2012; 1: 38–42 (in Russ.).]
7. Шостак Н.А. Остеоартроз: актуальные вопросы диагностики и лечения. *Русский медицинский журнал*. 2014; 22 (4): 278–281. [Shostak N.A. Osteoarthritis: topical issues of diagnosis and treatment. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2014; 22 (4): 278–281 (in Russ.).]
8. Vangsness C.T., Burke W.S., Narvy S.J. Human knee synovial fluid cytokines correlated with grade of knee arthritis – a pilot study. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases*. 2011; 69 (2): 122–127.
9. Ziskoven C., Jdger M., Zilkens C. Oxidative stress in secondary osteoarthritis: from cartilage destruction to clinical presentation? *Orthopedic Reviews*. 2010; 2 (2): 95–101. DOI: <https://doi.org/10.4081/or.2010.e23>.

Поступила в редакцию 24.02.2017

Подписана в печать 15.05.2018

Захватов Алексей Николаевич, канд. мед. наук, доцент, кафедра общей хирургии имени профессора Н.И. Атясова, НИ МГУ имени Н.П. Огарёва, Медицинский институт, г. Саранск.

Беляев Александр Назарович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей хирургии имени профессора Н.И. Атясова, НИ МГУ имени Н.П. Огарёва, Медицинский институт, г. Саранск.

Аткина Наталья Алексеевна, студент 6-го курса, НИ МГУ имени Н.П. Огарёва, Медицинский институт, г. Саранск.

(✉) **Захватов Алексей Николаевич**, e-mail: zachvatan78@mail.ru

УДК 616.72-001-008.8-092.9:57.089.6

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-3-53-60>

For citation: Zahvatov A.N., Belyaev A.N., Atkina N.A. Regularities in disturbances of cytological composition of synovial fluid and activity of free radical oxidative processes in case of experimental joint injury and possibility of their pathogenetic correction. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (3): 53–60.

Regularities in disturbances of cytological composition of synovial fluid and activity of free radical oxidative processes in case of experimental joint injury and possibility of their pathogenetic correction

Zahvatov A.N., Belyaev A.N., Atkina N.A.

National Research Ogarev Mordovia State University
68, Bolshevistskaya Str., Saransk, 430005, Russian Federation

ABSTRACT

The purpose of the study was to study the influence of complex peroral nimesulid administration and intra-articular etoxidol injection on lipid peroxidation processes and activity of the endogenic antioxidant system on cytological composition of synovial fluid in experimental post-traumatic arthritis.

Materials and methods. The experiments were carried out on 108 white nonlinear rats of both sexes and with a body weight of 180–200 g. The animals were divided into 4 series and excluded from the experiment on the 28th day.

Conclusion. It was established that peroral catheter nimesulid injection in combination with intra-articular etoxidol injection has a significant impact on lipid peroxidation processes, on activity of the endogenic antioxidant system and on cytological composition of synovial fluid.

Key words: post-traumatic arthritis, lipid peroxidation, synovial fluid, nimesulid, etoxidol.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study approved by the local ethics committee under the National Research Ogarev Mordovia State University (Protocol No. 3216 of 12.02.2014).

Received 24.02.2017

Accepted 15.05.2018

Zahvatov Alexey N., PhD, Associate Professor, N.I. Atyasov Department of General Surgery, National Research Ogarev Mordovia State University, Medical Institute, Saransk, Russian Federation.

Belyaev Alexander N., DM, Professor, Chief of N.I. Atyasov Department of General Surgery, National Research Ogarev Mordovia State University, Medical Institute, Saransk, Russian Federation.

Atkina Natalya A., Student 6th year, National Research Ogarev Mordovia State University, Medical Institute, Saransk, Russian Federation.

(✉) Zahvatov Alexey N., e-mail: zachvatan78@mail.ru.