

УДК [616.728.3:616.12-008.46]-092.9

РЕОРГАНИЗАЦИЯ СТРУКТУР КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ КРЫС С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Корочина К.В., Полякова В.С., Корочина И.Э.

*ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ, Оренбург, e-mail: kris_kor@inbox.ru*

Система кровообращения имеет фундаментальное значение в поддержании жизнедеятельности всех органов и тканей, в том числе компонентов суставов. Цель нашего исследования – проанализировать морфологические изменения структур коленных суставов крыс после симуляции дисфункции периферической гемодинамики воспроизведением экспериментальной хронической сердечной недостаточности. В результате действия физической нагрузки и нарушения кровоснабжения в исследуемых структурах обнаружены изменения гистоархитектоники и функциональной активности клеток. По сравнению с контрольными животными без сердечно-сосудистой патологии в синовиальной мембране коленных суставов крыс опытной группы выявлено разволокнение, разрушение внеклеточного матрикса, уменьшение количества капилляров, усиление запрограммированной клеточной гибели. В суставном хряще изменены соотношение внутренних зон и экспрессия коллагенов разных типов, появилась метахромазия матрикса, активировался апоптоз. В субхондральной кости выявлена очаговая гиперплазия. Обнаруженная реорганизация коленных суставных структур свидетельствует о начальном дегенеративно-дистрофическом поражении опорно-двигательного аппарата крыс.

Ключевые слова: морфология, коленный сустав, хроническая сердечная недостаточность, остеоартрит

REORGANIZATION OF KNEE JOINTS STRUCTURES IN RATS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Korochina K.V., Polyakova V.S., Korochina I.E.

*SBEI of HPE «Orenburg State Medical University» of The Ministry of Health of Russia,
Orenburg, e-mail: kris_kor@inbox.ru*

The circulatory system is fundamental in maintaining vital functions of all organs and tissues, including joint components. The aim of our study was to analyze morphological changes of knee joint components in rats after simulation peripheral hemodynamics dysfunction by experimental chronic heart failure. Changes of hystoarchitectonics and functional cells activity in estimated structures as a result of exposure of physical exertion and circulatory disorder were detected. Compared with control animals without cardiovascular disease, deflaking, destruction of extracellular matrix, reduction the number of capillaries, increasing programmed cell death were revealed in synovial membrane of knee joints in experienced rats. In articular cartilage the ratio of internal zones and expression of different types collagens changed, matrix metachromasy appeared, apoptosis was activated. Focal hyperplasia of subchondral bone was identified. Detected reorganization of knee joints structures demonstrates early degenerative-dystrophic processes of locomotor apparatus in rats.

Keywords: morphology, knee joint, chronic heart failure, osteoarthritis

Сустав – анатомо-функциональная единица опорно-двигательного аппарата, представляющая собой уникальный природный механизм подвижного сочленения костей. Гиалиновый хрящ, субхондральная кость и синовиальная мембрана (СМ) являются важнейшими элементами суставов, обеспечивающими их функциональность, и, как правило, первыми вовлекаются в патологический процесс. Фундаментальное значение в поддержании их жизнедеятельности, как и других органов и систем, имеет система микроциркуляции, капилляры которой расположены преимущественно в синовиальной мембране и костной ткани. Кровоснабжению суставных структур уделяется особое внимание в изучении дегенеративной патологии, так как нарушение обеспечиваемого им внутрисуставного гомеостаза

влечет за собой каскад воспалительно-дистрофических реакций с дальнейшим прогрессированием и, в частности, с развитием остеоартрита (ОА). Последний приобретает все большую актуальность в связи с высокой распространенностью в стареющей популяции, клинической вариабельностью и недостаточной эффективностью общепринятой терапии.

Целевые исследования последних лет выявили ряд сложных взаимосвязей между костными и хрящевыми структурами сустава, формирующими единый остеохондральный комплекс [15], и особенностями их кровоснабжения. Была обнаружена сосудистая инвазия из подлежащей костной ткани в суставной хрящ (СХ) при ОА [14], что предположительно носит адаптивный трофический характер. Гипертрофированные хондроциты

глубокого слоя способны самостоятельно контролировать интенсивность ангиогенеза [9], но стимуляция последнего ассоциирована с минерализацией самого хряща, утратой функциональности и деструктуризацией [13]. В СМ микроциркуляторная дисфункция приводит к нарушению метаболизма хряща, развитию синовита и прогрессированию ОА [8, 12]. Сосудистая недостаточность как патогенетическая основа развития суставной патологии привлекает внимание исследователей ещё с прошлого столетия и не утратила актуальности в наши дни.

Индущирующее влияние сосудистого фактора на развитие дегенеративной артропатии нашло широкое распространение в серии хирургических опытов по формированию ОА путем перевязки артерии определенной локализации [2, 3, 11]. Однако полное прекращение регионального кровоснабжения обеспечивает развитие грубых деструктивных изменений суставообразующих структур, представляющих в исходе деформирующий ОА поздних стадий. Симуляция острой локальной ишемии не только не соответствует патогенезу нетравматического ОА у человека, но и не позволяет изучать его доклинические этапы развития. В то время как теоретически основные аспекты заболевания представляются понятными, молекулярно-тканевые изменения именно на ранних стадиях остаются в значительной степени неизвестными. Но их изучение в клинической практике затруднено и требует корректного воспроизведения в эксперименте.

Предположительно, для получения начальных дегенеративных процессов в суставе необходимо обеспечить не острое хирургическое, а длительное постепенно прогрессирующее несоответствие реальному и должному уровню кровоснабжения его структур. В клинической практике гемодинамическую дисфункцию «обеспечивают» сердечно-сосудистые заболевания. Несмотря на их частое сочетание с ОА, патогенетическое обоснование этой коморбидности стало выдвигаться относительно недавно [5, 7, 10].

Наиболее частым исходом и прогностически неблагоприятным осложнением большинства сердечно-сосудистых заболеваний является сердечная недостаточность. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой патофизиологический синдром со снижением насосной функции сердца и дисбалансом между его возможностями и гемодинамической потребностью организма [4]. На всех этапах развития ХСН существует тесная взаимосвязь центральной и периферической гемодинамики. Так как микроциркуляторное русло и сосуды

макроциркуляции составляют единую систему, нарушения надкапиллярного уровня не могут не оказать влияния на качество кровоснабжения органа или ткани. Сосудистое русло компонентов суставов также зависит от состояния системы кровообращения. Можно предположить, что ХСН должна оказывать негативное влияние на суставные структуры, однако исследований, посвященных оценке реорганизации компонентов сустава в условиях данной сердечно-сосудистой патологии, в литературе не найдено.

Цель исследования – на примере коленного сустава выявить, проанализировать структурно-функциональные изменения суставных структур крыс с экспериментальной ХСН.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на 10 половозрелых самцах крыс линии Wistar. Были сформированы 2 группы животных: контрольная – 5 крыс, находящихся на стандартном рационе вивария, опытная – 5 животных, у которых ХСН воспроизводилась по методике В.И. Инчиной с соавт. (2000) [6]: ежедневно в течение 2 недель после подкожного введения 0,1 мл 1% раствора мезатона крысы получали нагрузку 20-минутным плаванием. Через две недели животных вывели из эксперимента путем передозировки эфирного наркоза и декапитировали. Объектом морфологического исследования были коленные суставы и внутренние органы (сердце, печень, легкие, почки) для подтверждения развития ХСН. Последние были взвешены, исследованы микроскопически. Для световой микроскопии весь материал фиксировали в 10% нейтральном формалине в течение суток, после обезживания в спиртах с возрастающей концентрацией заливали в парафин. Приготовление серийных срезов толщиной 5–6 мкм осуществляли на ротационном микротоме МПС-2. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином Майера и эозином. Для выявления метакромазии в межклеточном веществе суставного хряща использовали окраску 0,5% толуидиновым синим. На парафиновых срезах с использованием набора реактивов для иммуногистохимии («BioCenex», США) идентифицировали коллаген I, II, III и IV типов с помощью набора моноклональных антител (Anti-Collagen I, Anti-Collagen II, Anti-Collagen III, Anti-Collagen IV). Для определения проапоптотической направленности среди клеток СМ и СХ выявляли экспрессию каспазы-3 (CASP-3) и Bcl-2 с помощью набора моноклональных антител. Степень разрушения межклеточного матрикса оценивали с помощью антител к матриксной металлопротеиназе MMP-9. Окраску проводили согласно протоколу фирм производителей. С помощью окуляр-микрометра МОВ-1-1.5*у 4,2 определяли толщину слоев СХ, окулярную сетку-вставку использовали для определения относительной объемной плотности элементов микроциркуляторного русла СМ[1]. Статистическая обработка количественных данных была произведена с использованием программы «MS Excel 2007».

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе нагрузочного плавания на 2 неделе у животных появились и прогрессиру-

вали признаки сердечной недостаточности: после процедуры длительно сохранялся разлитой цианоз, учащенное дыхание, крысы опирались передними лапками за бортик клетки для вовлечения дополнительной дыхательной мускулатуры, задние были отечны и синюшны. Период восстановления ритма дыхания, «розовения» кожи составлял не менее 15 минут, но акроцианоз (ушки, лапки, хвост) сохранялся и в покое.

Для морфологического подтверждения развившейся ХСН нами произведено взвешивание внутренних органов животных контрольной и опытной групп. Значимые изменения массы выявлены в печени и легком. У животных опытной группы, по сравнению с контролем, масса печени увеличилась с $11,0 \pm 0,5$ до $16,2 \pm 0,3$ г, масса легкого – с $2,2 \pm 0,1$ до $3,8 \pm 0,2$ г.

Микроскопически в миокарде крыс опытной группы были выявлены участки мышечного пересокращения, сближение вставочных дисков, увеличение доли соединительной ткани. В печени отмечены явления застоя: синусоидные капилляры расширены, в них были обнаружены сладжированные клетки крови, в гепатоци-

тах – явления жировой дистрофии, наиболее выраженные в центролобулярных зонах. В легких сосуды были расширены, в просветах альвеол определены скопления сидерофагов, в межальвеолярных перегородках – скопления гемосидерина. В почках было отмечено венозное полнокровие и начальные признаки гиалиново-капельной дистрофии эпителиоцитов канальцев. Эти данные макро- и микроскопического исследования подтвердили факт развития ХСН.

При изучении на световом уровне СМ коленных суставов крыс контрольной группы (рис. 1) было отмечено, что она с внутренней стороны покрыта 2–3 слоями уплотненных синовиоцитов. Субинтимальный фиброваскулярный слой строго упорядочен. Относительная объемная плотность сосудов синовиальной оболочки составила $12,2 \pm 0,5\%$. Среди волокон преобладал коллаген III типа, в стенках артериол и венул выявлен коллаген IV типа. Экспрессия маркера апоптоза каспазы-3 покровными клетками синовиальной оболочки составила $3,2 \pm 0,3\%$, Vcl-2 – $1,2 \pm 0,1\%$ (материалы представлены в таблице).

Экспрессия каспазы-3и Vcl-2 покровными клетками синовиальной оболочки

Группы животных	Экспрессия каспазы-3, %	Экспрессия Vcl-2, %
Контроль	$3,2 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,1$
Опыт	$5,8 \pm 0,2^*$	$0,5 \pm 0,07^*$

Пр и м е ч а н и е . * – различия между контролем и опытом значимы при $p \leq 0,05$.

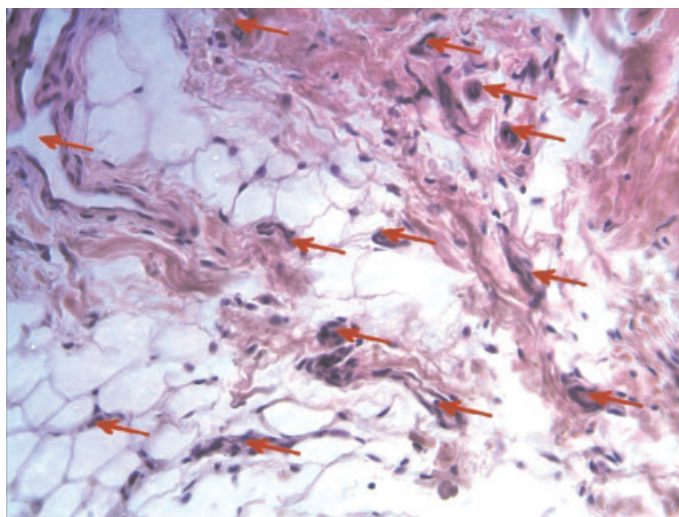


Рис. 1. Фрагмент СМ крысы контрольной группы. Микрофото. Окраска: гематоксилин Майера – эозин. Увеличение 300. Обилие элементов микроциркуляторного русла (отмечены стрелками)

Гиалиновый хрящ коленного сустава крысы контрольной группы (рис. 3) был представлен тангенциальной, переходной

и радиальной зонами. Тангенциальная зона составила $12,0 \pm 2,0\%$ толщины суставного хряща и состояла из 2–3 рядов хондроцитов

овально-вытянутой формы. Переходная зона содержала крупные хондроциты округлой формы, расположенные в изогенных группах. Большинство ядер имело четкие контуры и светлую окраску, радиальная зона была представлена крупными хондроцитами. Преобладающим белком хрящевой ткани являлся коллаген II типа. При окраши-

вании толуидиновым синим метахромазия хрящевого матрикса не определялась. При иммуногистохимическом исследовании был выявлен уровень экспрессии каспазы-3 хондроцитами СХ, равный $5,0 \pm 0,05\%$. Непосредственно под суставным хрящом располагалась субхондральная костная ткань с множеством сосудов микроциркуляции.

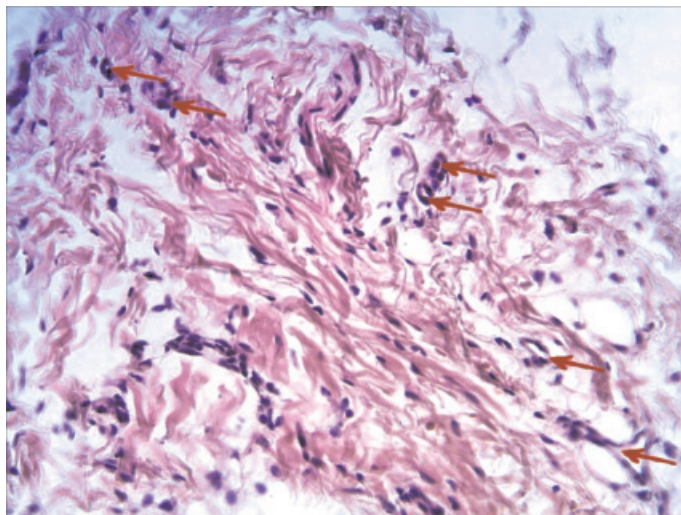


Рис. 2. Фрагмент СМ крысы опытной группы. Микрофото. Окраска: гематоксилин Майера – эозин. Увеличение 300. Разволокнение. Стрелками обозначены сосуды микроциркуляции

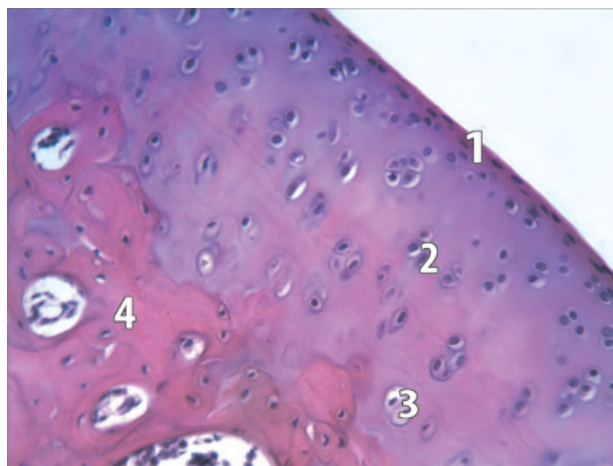


Рис. 3. Фрагмент СХ коленного сустава крысы контрольной группы. Окраска: гематоксилин Майера – эозин. Микрофото. Увеличение 300:
1 – два ряда хондроцитов поверхностного (тангенциального) слоя;
2 – изогенная группа переходного (промежуточного) слоя;
3 – хондроциты глубокого (радиального) слоя; 4 – субхондральная костная ткань

При микроскопическом исследовании СМ коленных суставов крыс опытной группы (рис. 2) были выявлены разволокнение, разнонаправленность волокон, относительная объемная плотность сосудов микроциркуляторного русла уменьшилась и составила $5,4 \pm 0,3\%$. Стенки отдельных артериол

утолщены за счет пропитывания гиалиноподобными массами. Содержание коллагена III и IV типа уменьшилось, что подтвердилось снижением его экспрессии при иммуногистохимическом исследовании, но увеличилась экспрессия показателя разрушения экстрацеллюлярного матрикса-MMP-9.

Среди синовиоцитов и клеток волокнистых слоев СМ наблюдалось повышение, по срав-

нению с контролем, экспрессии каспазы-3 и снижение Bcl-2.

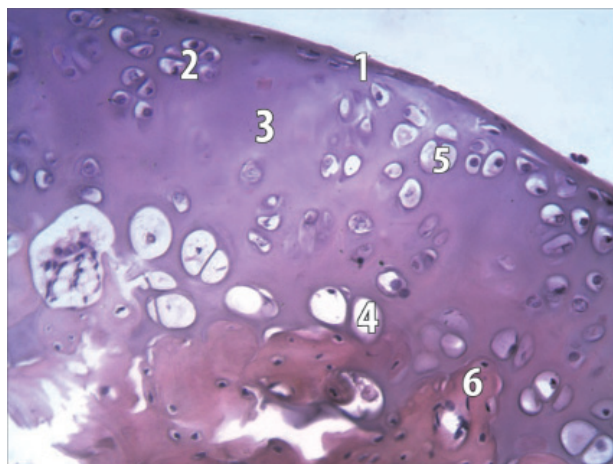


Рис. 4. Фрагмент СХ коленного сустава крысы опытной группы.

Окраска: гематоксилин Майера – эозин. Микрофото. Увеличение 300:

1 – единичные вакуолизованные хондроциты поверхностного (тангенциального) слоя; 2 – увеличенная изогенная группа (5 хондроцитов); 3 – обширный бесклеточный участок матрикса хряща; 4 – пустая лакуна; 5 – некротизированные хондроциты; 6 – субхондральная костная ткань

При исследовании СХ коленного сустава крыс опытной группы (рис. 4) отмечено уменьшение его толщины с изменением соотношения внутренних зон. Тангенциальная зона составила $1,0 \pm 0,05\%$ от общей толщины хряща и состояла из 1 ряда редких вакуолизованных хондроцитов, цитоплазма клеток переходной и радиальной зон также была вакуолизована, ядра сморщены, имели нечеткие контуры и темную окраску. Появились гипертрофированные изогенные группы хондроцитов. При окрашивании толуидиновым синим у животных с экспериментальной ХСН была выявлена метахромазия хрящевого матрикса, преимущественно в интертерриториальных пространствах. При иммуногистохимическом исследовании экспрессия коллагена II типа в цитоплазме хондроцитов СХ крыс данной группы возросла. В составе матрикса он находился в форме фибриллярных структур, не визуализируемых из-за двойного лучепреломления, но придающих межклеточному веществу коричневатый оттенок. При повреждении хондроциты обычно вырабатывают неспособные к агрегации протеогликаны, нехарактерные для хрящевой ткани белки, в частности коллаген I и IV типа; значительное усиление экспрессии коллагена IV типа было выявлено нами в ходе исследования СХ опытной группы. Также обнаружено значительное увеличение экспрессии маркера апоптоза каспазы-3 хондроцитами коленных су-

ставов опытной группы ($16,2 \pm 0,3\%$), по сравнению с контрольными животными. В субхондральной костной пластинке была отмечена очаговая гиперплазия.

Выводы

В результате моделирования ХСН ввиду нарушения кровообращения и повышенной физической нагрузки у животных были обнаружены изменения гистоархитектоники и функциональной активности клеток, которые свидетельствуют о начальном дегенеративно-дистрофическом поражении опорно-двигательного аппарата крыс.

Аномальный синтез компонентов хряща указывает на сохраненную способность к регенерации органоспецифичной соединительной ткани, но реализация таких потенциалов зависит от восстановления оптимальных условий метаболизма пострадавших структур. Возможность обратной реорганизации компонентов суставов подлежит изучению, но можно предположить, что в условиях сформировавшейся ХСН без внешних влияний полученные изменения спонтанно необратимы.

Список литературы

1. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия. – М., Медицина, 1990. – 384 с.
2. К вопросу моделирования остеоартроза коленного сустава у собак для изучения патогенеза (экспериментально-морфологическое исследование) / В.И. Шевцов [и др.] // Гений ортопедии. – 2012. – № 1. – С. 38–42.

3. Макушин В.Д., Чегуров О.К. Гонартроз (вопросы патогенеза и классификации) // *Гений ортопедии*. – 2005. – № 2. – С. 19–22.
4. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утв. на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на Правлении ОССН 31 марта 2013 и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 года / В.Ю. Мареев [и др.] // *Сердечная недостаточность*. – 2013. – Т. 14, № 7 (81). – С. 379–472.
5. Остеоартроз и кардиоваскулярные заболевания: простое совпадение или закономерное сочетание? / А.В. Наумов [и др.] // *Врач скорой помощи*. – 2012. – № 2. – С. 4–9.
6. Состояние миокарда в модельной ситуации активации гипертензивных механизмов / В.И. Инчина [и др.] // *Второй Российский конгресс по патофизиологии*. – М., 2000. – С. 68.
7. Эндотелиальная дисфункция и гиперактивность провоспалительных цитокинов у пациентов с остеоартрозом коленных суставов на фоне сердечно-сосудистых заболеваний / А.Л. Верткин [и др.] // *Consilium Medicum*. 2012. № 9. URL: http://www.con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-09-2012/endotelialnaya_disfunktsiya_i_giperaktivnost_provospalitelnykh_tsitokinov_u_patsientov_s_osteartroz/?current_fieldset=SOCSERV (дата обращения: 28.10.2014).
8. 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. – Vol. 63, Iss. 9. – P. 2700–2710. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.30422/full> (дата обращения: 5.11.2014).
9. Consequences of chondrocyte hypertrophy on osteoarthritic cartilage: potential effect on angiogenesis / L. Pesesse [et al.] // *Osteoarthritis and Cartilage*. – 2013. – Vol. 21, Iss. 12. – P. 1913–1923. URL: [http://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584\(13\)00925-4/abstract](http://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584(13)00925-4/abstract) (дата обращения: 15.10.2014).
10. Efficacy of cormobid osteoarthritis with arterial hypertension control considering the types of orthostatic reactions and carcardian profiles of arterial pressure / И.В. Солдатенко [и др.] // *Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина*. – 2013. – № 25 (1044). – С. 47–53.
11. Etiologic factors in femoral head osteonecrosis in growing rats / M. Suehiro [et al.] // *Orthopaedic Science*. – 2000. – Vol. 5, № 1. – P. 52–56.
12. Ghosh P., Cheras P. A. Vascular mechanisms in osteoarthritis // *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. – 2001. – Vol. 15, Iss. 5. – P. 693–709. URL: [http://www.bprclinrheum.com/article/S1521-6942\(01\)90188-3/abstract](http://www.bprclinrheum.com/article/S1521-6942(01)90188-3/abstract) (дата обращения: 3.11.2014).
13. Liang G., VanHouten J., Macica C. M. An atypical degenerative osteoarthropathy in hyp mice is characterized by a loss in the mineralized zone of articular cartilage // *Calcified Tissue International*. – 2011. – Vol. 89, Iss. 2. – P. 151–162. URL: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00223-011-9502-4> (дата обращения: 9.11.2014).
14. Osteochondral angiogenesis and increased protease inhibitor expression in OA / R.E. Fransès [et al.] // *Osteoarthritis and Cartilage*. – 2010. – Vol. 18, № (4). – P. 563–571. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2877870/> (дата обращения: 15.10.2014).
15. Three-dimensional osteochondral microtissue to model pathogenesis of osteoarthritis / T. P. Lozito [et al.] // *Stem Cell Research & Therapy*. 2013. № 4. Suppl. 1. URL: <http://stemcellres.com/content/4/S1/S6> (дата обращения: 9.11.2014).
3. Makushin V.D. Chegurov O.K. Gonartroz (voprosy patogeneza i klassifikacii). *Genij ortopedii* [Genius of Orthopaedics], 2005, no. 2, pp. 19–22.
4. Mareev V.Iu., Ageev F.T., Arutiunov G.P., Koroteev A.V., Ovchinnikov A.G. Nacional'nye rekomendacii OССN, RKO i RN-MOT po diagnostike i lecheniju HSN (chetvertij peresmotr). *Serdechnaja nedostatochnost'* [Heart failure], 2013; 81(7): 379–472.
5. Naumov A.V., Shamuilova M.M., Vladimirova N.N., Vjortkin A.L. Osteoartroz i kardiovaskuljarnye zaboljevanija: prostoe sovpadenie ili zakonomernoe sochetanie? *Vrach skoroj pomoshhi* [Emergency physician], 2012, no. 2, pp. 4–9.
6. Inchina V.I., Stoljarova V.V., Gar'kin G.G., Tjurjahina N.A. Sostojanie miokarda v model'noj situacii aktivacii gipertenzivnyh mehanizmov. *Vtoroj Rossijskij kongress po patofiziologii* (Second Russian Congress of Pathophysiology), Moscow, 2000, pp. 68.
7. Vertkin A.L., Naumov A.V., Vladimirova N.N., Zaichenko D.M. Jendotelial'naja disfunkcija i giperaktivnost' provospalitel'nyh citokinov u pacientov s osteoartrozom kolennyh sustavov na fone serdechno-sosudistyh zaboljevanij. *Consilium Medicum*, 2012, no. 9. URL: http://www.con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-09-2012/endotelialnaya_disfunktsiya_i_giperaktivnost_provospalitelnykh_tsitokinov_u_patsientov_s_osteartroz/?current_fieldset=SOCSERV.
8. 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, Vol. 63, Iss. 9, pp. 2700–2710. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.30422/full>.
9. Pesesse L., Sanchez C., Delcour J.-P., Bellahcène A., Baudouin C., Msika P., Henrotin Y. Consequences of chondrocyte hypertrophy on osteoarthritic cartilage: potential effect on angiogenesis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2013, Vol. 21, Iss. 12, pp. 1913–1923. URL: [http://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584\(13\)00925-4/abstract](http://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584(13)00925-4/abstract).
10. Soldatenko I.V., Lysenko N.V., Tomina O.E., Kulyk V.L. Efficacy of cormobid osteoarthritis with arterial hypertension control considering the types of orthostatic reactions and carcardian profiles of arterial pressure. *Vestnik Har'kovskogo nacional'noji universiteta imeni V. N. Karazina* [Bulletin of the Karazin Kharkov National University]. 2013, no. 25 (1044), pp. 47–53.
11. Suehiro M., Hirano T., Mihara K., Shindo H. Etiologic factors in femoral head osteonecrosis in growing rats. *Orthopaedic Science*. 2000, Vol. 5, no 1, pp. 52–56.
12. Ghosh P., Cheras P. A. Vascular mechanisms in osteoarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2001, Vol. 15, Iss. 5, pp. 693–709. URL: [http://www.bprclinrheum.com/article/S1521-6942\(01\)90188-3/abstract](http://www.bprclinrheum.com/article/S1521-6942(01)90188-3/abstract)
13. Liang G., VanHouten J., Macica C.M. An atypical degenerative osteoarthropathy in hyp mice is characterized by a loss in the mineralized zone of articular cartilage. *Calcified Tissue International*, 2011, Vol. 89, Iss. 2, P. 151–162. URL: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00223-011-9502-4>.
14. Fransès R.E., McWilliams D.F., Mapp P.I., Walsh D.A. Osteochondral angiogenesis and increased protease inhibitor expression in OA. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2010, Vol. 18, no. (4), pp. 563–571. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2877870>.
15. Lozito T.P., Alexander P.G., Lin H., Gottardi R., Cheng A.W.-M., Tuan R.S. Three-dimensional osteochondral microtissue to model pathogenesis of osteoarthritis. *Stem Cell Research & Therapy*. 2013, N 4, Suppl. 1, URL: <http://stemcellres.com/content/4/S1/S6>.

References

1. Avtandilov G.G. *Medicinskaja morfometrija* [Medical morphometry]. Moscow, Medicina, 1990, 384 p.
2. Shevtcov V.I., Makushin V.D., Stepanov M.A., Stupina T.A. K voprosu modelirovanija osteoartroza kolennogo sustava u sobak dlja izucheniija patogeneza (jeksperimental'no-morfologicheskoe issledovanie). *Genij ortopedii* [Genius of Orthopaedics], 2012, no. 1, pp. 38–42.

Рецензенты:

Чемезов С.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой оперативной хирургии и клинической анатомии им. С.С. Михайлова, ГБОУ ВПО ОрГМУ, г. Оренбург;

Шевлюк Н.Н., д.б.н., профессор кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, ГБОУ ВПО ОрГМУ, г. Оренбург.

Работа поступила в редакцию 05.12.2014.