

Summary

ONTOLOGY OF BIRTH DEFECTS IN THORAX SKELETON

Okrim I. I., Khmara T. V., Smolen Yu. O.

Key words: thorax, malformations, anatomy, human being.

Birth defects of the thorax skeleton are malformations appearing in the prenatal period of human ontogenesis. They manifest themselves by various pathological bone changes or by the absence of elements of the thoracic walls. Based on the analysis of reports on the issues, we have made an attempt to summarize existing information about birth defects of the thorax skeleton; in addition, their classification and interpretation in alphabetical order has been suggested. Birth defects of the thorax skeleton can be divided into typical (autonomous nosological forms) and atypical (combined with other anomalies or diseases) ones. Among the birth defects of the sternum there are: axiphoidia, asternia, schistosternia, deformities, obliquities, holes and deformations in the sternum, disorders in the ossification of its individual parts, bifurcation of the xiphisternum, etc. Congenital malformations of the ribs fall into two groups: anomalies of their shape (union of ribs, a perforated and split rib, spatulate enlargement of the rib) and anomalies of their quantity (aplasia, hypoplasia, an additional rib). The malformations of the thorax skeleton in general should include: funnel-shaped, keeled, paralytic and mixed deformity of the thorax, flat, kyphotic, lordotic, cymbiform thorax, etc. A lot of syndromes (those of Marfan, Noonan, Ehlers–Danlos, Jeune, Currarino–Silverman, Poland, Holt–Oram and others), which include thoracic deformations, have been already described.

УДК 616 – 003.973:616 – 092.9

Орел К.С., Савицкий И.В., Якимчук Н.В., Кузьменко И.А., Мясковская И.В.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОДЕЛЕЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОСТЕОАРТРОЗА

Одесский национальный медицинский университет

Остеоартроз – заболевание XXI столетия. До наших дней его этиология до конца не изучена. Основной механизм патогенеза заболевания состоит в том, что функционально сустав не справляется с физической нагрузкой, что воздействует на него. Во всех странах для ученых остеоартроз представляет особый интерес. Распространённость остеоартроза достигла нового уровня среди заболеваний костно-суставной системы. Под воздействием повреждающего фактора развиваются дегенеративно-дистрофические изменения суставного хряща, что приводит к деформации самого сустава и появлению клиники заболевания. Инвалидизация пациентов и существенное снижение качества жизни дают начало поиску решений проблемы диагностики. Невозможность изучения морфологических особенностей развития заболевания на ранних стадиях у пациентов компенсируется изучением экспериментального остеоартроза. В статье представлена классификация разнообразных методик, позволяющих смоделировать дегенеративно-дистрофические изменения в суставе или нескольких суставах для дальнейшего исследования патогенеза и эффективности лечения. Разнообразие вариантов моделей обусловлена мультифакторностью заболевания. Выбор предостоящей модели для экспериментатора зависит от поставленных целей, возможностей и сроков выполнения исследования.

Ключевые слова: модель эксперимента, остеоартроз, лабораторные животные, сустав, исследование.

Остеоартроз является наиболее распространённым заболеванием костно-суставной системы у лиц пожилого возраста. Он, как отдельная нозология, был признан на Международном конгрессе врачей в Лондоне в 1911 году и был классифицирован как первично-дегенеративное заболевание суставов [1-7, 18-25].

Остеоартроз – дегенеративно-дистрофическое заболевание суставов, характеризующееся первичной дегенерацией суставного хряща с последующими изменениями суставных поверхностей и развитием краевых остеофитов, что приводит к деформации суставов [2,9,11]. Впоследствии вторично развивается явление реактивного синовита с последующим ограничением функции суставов и инвалидизацией больного.

Эпидемиология данного заболевания колеблется от 60 до 70% всех ревматических заболе-

ваний [1,3-9,23]. В мире каждый пятый человек страдает ОА. В Украине в 2013 году заболеваемость составляла 497,0 на 100 000 населения [1-5,24]. При этом частота заболевания возрастает с возрастом: свыше 50 лет – у 27,1% случаев, старше 60 лет – 97% [1-6,18]. Отмечается также гендерное различие распространённости остеоартроза: в период менопаузы у женщин клинические признаки артроза проявляются чаще и раньше.

Остеоартроз является мультифакторным заболеванием, на что влияют возраст, степень ожирения, вредные привычки, чрезмерные физические нагрузки на одни и те же суставы, генетическая предрасположенность, нарушение трофики, травмы и др. [1-7, 9-14, 30-41]. Но основной причиной развития ОА можно назвать дисбаланс между механической работой определенного сустава и его возможностями справ-

ляться с предполагаемой нагрузкой [8,14,21].

Ввиду вышеперечисленных причин неудивительно, что методики моделирования экспериментального остеоартроза довольно разнообразны [1-5]. Значительная распространённость и инвалидизация вследствие деформации хряща в суставной капсуле определенных суставов значительно снижает качество жизни и работоспособность больных ОА. Проведение исследований с целью выявления методик ранней диагностики и лечения заболевания на людях не представляется возможным, так как проведение гистохимического и морфологического исследование суставного хряща у пациентов затруднено [11, 18-23].

Условно методики моделирования экспериментального остеоартроза можно поделить на две группы: инвазивные (известные также как хирургические) и неинвазивные. К первым стоит отнести прямые механические методы с непосредственным воздействием на сустав, прямые с приемом токсических веществ и не прямые.

Механические методы:

- рассечение передней крестообразной связки;
- рассечение или удаление мениска;
- рассечение мениска с нарушением связочного аппарата;
- – формирование хрящевого или костно-хрящевого дефекта.

Прямые методы с введением химических веществ непосредственно в капсулу сустава или подкожно:

- витамин А;
- введение энзимы;
- использование гормонов;
- воздействие низких температур;
- моноодуксусная кислота.

К непрямым методам относятся двустороннее удаление яичников, нарушение трофики тканей путем прекращения кровообращения.

Неинвазивные методы моделирования остеоартроза характеризуются использованием генетически предрасположенных животных.

Отдельно стоит отметить вспомогательные методы развития экспериментального ОА: специфическая диета с обеднением кальция и обогащением фосфора, углеводов и жиров, гиподинамия.

Использование генетически детерминированных животных для осуществления модели спонтанного ОА возможно благодаря модификации генетического аппарата у мышей линии STR/OPT [9,11-14]. Для получения подобной линии требуются мыши, у которых произошло близкородственное скрещивание при определенных условиях. Впоследствии рождается помет животных с необходимыми генетическими и фенотипическими признаками деформации хрящевой ткани. Самостоятельно к 32-35 неделям у экспериментальных животных формируется дегенерация суставного хряща.

Преимуществом такого метода является фактическое повторение патогенеза развития остеоартроза у человека без какого-либо вмешательства извне. К недостаткам стоит отнести продолжительный период подготовки крыс для эксперимента (более 6 месяцев), генетически обусловленное повреждение определенных тканей (коленного сустава, плато большеберцовой кости) [1-7, 12-19]. Так же в этой модели не развивается синовит.

Двустороннее удаление яичников позволяет смоделировать следующую вероятную причину раннего развития ОА – климакс. Вследствие гормонального дисбаланса, спровоцированного отсутствием железистого органа, возникает нарушение трофики соединительной ткани, в том числе и суставной поверхности кости [2-7, 24]. После возникают и дегенеративные изменения в суставном хряще, что обуславливает развитие ОА.

Преимущество: моделирование одного из звеньев патогенеза остеоартроза. Недостатки: продолжительное время развития деформаций СХ, сложность в проведении операции овариотомии у мелких животных.

Стоит так же отметить, что использование вышеперечисленных методов не предполагает выделение для изучения отдельно пораженных суставов. В эксперименте возможность сравнить здоровый и пораженный сустав отсутствует. В итоге получаем двусторонний процесс развития дегенеративных изменений в суставном хряще.

Во время прекращения регионарного кровообращения сустава путем лигирования или рассечения бедренной артерии возможно достичь эффекта поражения отдельно выделенного сустава или их группы [3-18, 20]. Это происходит благодаря прекращению поступления питательных веществ к органам и тканям, ухудшению трофики, аутоповреждению суставных поверхностей вследствие функциональной недостаточности синовиальной жидкости.

Для того, чтобы лигировать выделенный сосуд, экспериментальное животное усыпляют под наркозом, рассекают артерию, ушивают операционную рану и иммобилизируют конечность аппаратом Илизарова на протяжении месяца [8,11]. Критерием готовности животного для проведения эксперимента является рентгенологическое подтверждение развития остеоартроза коленных суставов.

Преимуществом данного метода является избирательность поражения сустава, достаточно короткий период подготовки, односторонность процесса дегенерации суставного хряща [13,19,23]. К недостаткам стоит отнести сложность выполнения операции, невозможность диагностирования остеоартроза на ранних стадиях (когда еще нет рентгенологически подтвержденных изменений), травматизация тканей и большой риск гибели животных вследствие развития послеоперационных осложнений. Кро-

ме того, требуется дополнительная аппаратура в виде операционной, оборудования, аппарата Илизарова.

Для проведения прямых хирургических вмешательств (посредством механического воздействия: рассечение передней крестообразной связки; рассечение или удаление мениска; резекция мениска с нарушением связочного аппарата; формирование хрящевого или костно-хрящевого дефекта и разное их сочетание) требования практически те же: наличие операционной бригады, операционного стола, оборудования, анестетиков, хирургических навыков и т.д. К недостаткам стоит отнести затратность и дороговизну подобных методов, высокий риск смертности, трудности в исполнении оперативного доступа у мелких лабораторных животных.

Кроме этого, в литературе встречается методика моделирования остеоартроза под влиянием на сустав низких температур. Он заключается в прямом воздействии на сустав струей парожидкостного азота под давлением 0,2-0,6 атм на протяжении 4-8 с [4, 10-14]. При этом возникают деструктивно-дистрофические процессы в хрящевой ткани. Это объясняется нарушением трофики сустава. Недостатком данного метода является дороговизна и сложность в доставке действующего материала.

При введении химических веществ внутри сустава беспородным белым крысам либо иным лабораторным животным вводится вещество, предотвращающее трофику тканей хряща. Вследствие этого развивается деформация тканей сустава. Одним из примеров такого химического соединения является трипсин. В объеме 0,1 мл 0,1% раствор трипсина вводится в коленный сустав под внутривенным наркозом кетамин и ксалазином [2,15]. Данных животных уже можно выводить через две и четыре недели после проведенного однократного введения повреждающего агента.

Недостатком подобного метода является высокий риск осложнений после инвазии, травматизация тканей и всех суставных структур, трудоемкость работы в случае моделирования поражения нескольких суставов (так как у человека при развитии остеоартроза обычно поражаются несколько суставов, а в данном случае осуществляется единичное повреждение одного сустава при разовом введении).

Несмотря на это, хирургические модели остеоартроза используются чаще всего [5-17, 22-25]. Поскольку на сустав оказывается непосредственное действие, повышается вероятность достижения определенного эффекта с последующим развитием деформации суставного хряща, а потому присутствует возможность ранней диагностики заболевания.

Существуют также комплексные методики с использованием одного из хирургических (без повреждения сустава) и дополнительных вариантов. К примеру, после однократного введения

0,1 мл 1% раствора мезатона в течении 14 дней с последующей физической нагрузкой. Животные плавали на протяжении 20 минут после инъекции. Так же им была предоставлена высококалорийная многокомпонентная диета, которая включала в себя жареный картофель, сдобу, шоколад, фундук, халву, пшено и т.д. Обычная вода в свободной форме была заменена на 20% раствор фруктозы [1-3, 16-18]. Длительность диеты составила 2 месяца. После чего животных выводили с эксперимента передозировкой эфирного наркотика.

Подобная методика позволяет добиться первичных признаков дегенеративно-дистрофических поражений суставов у экспериментальных животных уже на 14-й день [2, 5, 7-14]. Преимущества: максимально приближенная модель к реальным клиническим условиям и технически несложная в исполнении. Благодаря подкожному введению химического соединения, капсула сустава не инфицируется. Комплексный подход в виде внедрения в режим физической нагрузки и в рацион высококалорийной диеты дает практически 100%-й результат без значительного риска летального исхода. Также метод не требует специального операционного оборудования или хирургических навыков. Метод довольно экономичен, но все еще длителен и трудоемок.

Анализируя источники, стоит упомянуть, что все предоставленные методы имеют как недостатки, так и преимущества. Разнообразие вариантов моделирования экспериментального остеоартроза обусловлена многофакторностью этиологии заболевания. Следовательно, предоставленные модели не являются универсальными, а лишь отображают возможные варианты проведения эксперимента. Выбор той или иной методики зависит от практичности, экономности, возможностей исследователя и поставленной им цели.

Литература

1. Вишневецкий В. А. Моделирование артроза путем введения дексаметазона в коленный сустав крысы / В. А. Вишневецкий, С. В. Малышкина // Ортоп.травмат. протезир. — 2004. — № 4. — С. 76–80.
2. Зупанец И.А. Влияние комбинации глюкозамина гидрохлорида с парацетамолом на апоптоз хондроцитов в условиях развития системного стероидного артроза у крыс / И.А. Зупанец, В.А. Тудляков, С.К. Шебеко // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2012 - Т. 75, №4. - С. 34-37.
3. Шевцов В.И. К вопросу моделирования остеоартроза коленного сустава у собак для изучения патогенеза (экспериментально-морфологическое исследование) / В.И. Шевцов [и др.] // Генный ортопедии. - 2012. - №1. - С. 38-42.
4. Корочина К.В. Реорганизация структур коленных суставов крыс с хронической сердечной недостаточностью / К.В. Корочина, В.С. Полякова, И.Э. Корочина // Фундаментальные исследования. - 2014. - №10. - Ч. 7. - С. 1335-1340.
5. Макушин В.Д. Экспериментальное моделирование остеоартроза коленного сустава у собак / В.Д. Макушин, М.А. Степанов, Т.А. Ступина // Биомедицина. — 2012. - № 3. - С. 108-115.
6. Пат. 79206 Україна, МПК8 G 09 B 23/28. Спосіб моделювання остеоартрозу з синовітом / Коваленко В. М., Вікторов О. П., Корж М. О., Дедух Н. В., Лисенко І. В., заявник і патентовласник Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска АМН України. — № 200510418; Заявл. 4.11.2005; Опубл. 25.05.2007; Бюл. № 7.
7. Ханиех Саттари Фард. Моделирование остеоартроза коленного сустава / Саттари Фард Ханиех // Ветеринарная медицина. - 2013. - №1. - С. 21-2.

8. Appleton C. Global analyses of gene expression in early experimental osteoarthritis / C. Appleton, V. Pitelka, J. Henry, F. Beier // *Arth. Rheum.* — 2007. — V. 56, No. 6. — P. 1854–1868.
9. Baragi V. M. A new class of potent matrix metalloproteinase 13 inhibitors for potential treatment of osteoarthritis: Evidence of histologic and clinical efficacy without musculoskeletal toxicity in rat models / V. M. Baragi, G. Becher, A. M. Bendele [et al.] // *Ibid.* — 2009. — V. 60, No. 7. — P. 2008–2018.
10. Botter S. M. Cartilage damage pattern in relation to subchondral plate thickness in a collagenase induced model of osteoarthritis / S. M. Botter, G. J. van Osch, J. H. Waarsing [et al.] // *Osteoarth. Cartil.* — 2008. — V. 16, No. 4. — P. 506–514.
11. Chandran P. Pharmacological modulation of movement-evoked pain in a rat model of osteoarthritis / P. Chandran, M. Pai, E. Blomme [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* — 2009. — V. 24, No. 613. — P. 39–45.
12. Englund M. The role of biomechanics in the initiation and progression of OA of the knee / M. Englund // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* — 2010. — V. 24, No. 1. — P. 39–46.
13. Early knee osteoarthritis [Electronic resource] / M. Favero, R. Ramonda, M.B. Goldring [et al.] // *Rheumatic and Musculoskeletal Diseases.* — 2015. — 1 (Suppl. 1). URL: https://www.researchgate.net/profile/Marta_Favero2/publications
14. Felson D. T. Arthroscopy as a treatment for knee osteoarthritis / D. T. Felson // *Ibid.* — 2010. — V. 24, No. 1. — P. 47–50.
15. Glasson S. S. In vivo osteoarthritis target validation utilizing genetically modified mice / S. S. Glasson // *Curr. Drug. Targets.* — 2007. — V. 8, No. 2. — P. 367–376.
16. Hayami T. Characterization of articular cartilage and subchondral bone changes in the rat anterior cruciate ligament transection and meniscectomized models of osteoarthritis / T. Hayami, M. Pickarski, Y. Zhuo [et al.] // *Bone.* — 2006. — V. 38, No. 2. — P. 234–243.
17. Kawaguchi H. Mechanism underlying osteoarthritis induced by mechanical stress on joint cartilage / H. Kawaguchi // *Clin. Calcium.* — 2008. — V. 18, No. 9. — P. 1274–1286.
18. Madry H. Biological aspects of early osteoarthritis / H. Madry, F.P. Luvten, A. Facchini // *Knee Surg. Sports Traumatology, Arthroscopy.* — 2012. — Vol. 20. — P. 407–422.
19. Ma H. Osteoarthritis severity is sex dependent in a surgical mouse model / H. Ma, T. Blanchet, D. Peluso [et al.] // *Ibid.* — 2007. — V. 15, No. 6. — P. 695–700.
20. Seung'Ah Y. Calcineurin Modulates the Catabolic and Anabolic Activity of Chondrocytes and Participates in the Progression of Experimental Osteoarthritis / Y. Seung'Ah, P. Bo'Hyung, Y. Hyung'Ju [et al.] // *Arth. Rheum.* — 2007. — V. 56, No. 7. — P. 2299–2311.
21. Schuelert N. Grading of monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis reveals a concentration dependent sensitization of nociceptors in the knee joint of the rat / N. Schuelert, J. McDougall // *Neurosci. Lett.* — 2009. — V. 465, No. 2. — P. 184–188.
22. Uchida K. Hyperlipidemia and hyperinsulinemia in the spontaneous osteoarthritis mouse model, STR/Ort / K. Uchida, K. Urabe, K. Naruse [et al.] // *Exp. Anim.* — 2009. — V. 58, No. 2. — P. 181–187.
23. Van Dijk G. Limitations in activities in patients with osteoarthritis of the hip or knee: the relationship with body functions, comorbidity and cognitive functioning / G. Van Dijk, C. Veenhof, G. Lankhorst, J. Dekker // *Disabil. Rehabil.* — 2009. — V. 31, No. 20. — P. 1685–1691.
24. Valdes A. M. The genetic epidemiology of osteoarthritis / A. M. Valdes, T. D. Spector // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2010. — V. 22, No. 2. — P. 139–142.
25. Zhang Y. Statistical approaches to evaluating the effect of risk factors on the pain of knee osteoarthritis in longitudinal studies / Y. Zhang, B. Zhang, B. Wise [et al.] // *J. Orthop. Res.* — 2009. — V. 21, No. 5. — P. 513–519.

Реферат

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА МОДЕЛЕЙ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОСТЕОАРТРОЗУ

Орел К.С., Савицький І.В., Якимчук Н.В., Кузьменко І.О., Мясковская І.В.

Ключові слова: модель експерименту, остеоартроз, лабораторні тварини, суглоб, дослідження.

Остеоартроз називають хворобою XXI сторіччя. До наших днів етіологія цього захворювання не досить вивчена. Основний механізм патогенезу захворювання базується на тому, що функціонально суглоб не справляється з фізичним навантаженням, що впливає на нього. В усіх країнах для вчених вивчення остеоартрозу представляє особливий інтерес. Поширеність артрозу досягла нового рівня серед хвороби кістково-суглобової системи. Під впливом руйнівних факторів розвиваються дегенеративно-дистрофічні зміни суглобового хряща, які призводять до деформації суглобу і виникненню клініки захворювання. Нездатність вивчення морфологічних особливостей розвитку хвороби у хворих компенсується вивченням експериментального остеоартрозу. Різноманітність варіантів моделей обумовлена мультифакторністю захворювання, яка включає в себе фактори навколишнього середовища, характер перевантажень на суглоб, вік, стать, генетична схильність, раціон харчування та ін. В статті представлена класифікація різних методик, що дозволяють змодельовати дегенеративно-дистрофічні зміни в суглобі чи кількох суглобах для подальшого вивчення патогенезу та ефективності лікування. Вибір методики для експериментатора залежить від поставлених цілей, його можливостей та терміну виконання дослідження.

Summary

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF MODELS OF EXPERIMENTAL OSTEOARTHRITIS

Orel K.S., Savitsky I.V., Yakymchuk N.V., Kuzmenko I.O., Myastkovskaya I.V.

Key words: experiment modes, osteoarthritis, laboratory animals, joint, research.

Osteoarthritis is known as a disease of the 21st century. Up to date, its etiology has not been completely clear. The main mechanism of the pathogenesis of the disease is that the joint functionally does not cope with the physical load, which affects it. Worldwide, osteoarthritis is considered as a challenge for researchers and clinicians. The prevalence of osteoarthritis has reached a new level among diseases of the osteoarticular system. Under the influence of the damaging factor, degenerative-dystrophic changes of articular cartilage develop that leads to deformation of the joint itself and the appearance of the signs and symptoms of the disease. The patient's disability and a significant decrease in the quality of life give rise to searching for better diagnosis. Many studies are aimed at overcoming the complexity of treatment after the manifestation of the X-ray picture of the disease. The impossibility of studying the morphological features associated with the development of the disease in the early stages in patients is compensated by the study of experimental osteoarthritis. The variety of variants of models can be explained by the multifactorial character of the disease. Practically all the presented methods require from the researchers significant efforts, the surgical skills, special equipment, etc. In many cases, modeling takes a long period of time. The choice of a particular model for the experimenter depends on the goals, the possibilities and the timing of the research.