

УДК 616.727.3-001.5/.6-092.9:599.323.4

## Экспериментальное моделирование переломовывихов в локтевом суставе крысы

Е.М. Мателенок, С.В. Малышкина, О.А. Никольченко

ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко НАМН Украины», Харьков

*Experimental modelling of stable and unstable dislocation fractures of the elbow joint in rats was made by surgical separation (using Liston bone cutters) of the lateral area on the condyle of humerus and the head of radius, according to models. Results of histological examination demonstrated that, when both types of dislocation fractures were modelled, after 21 postoperative days the articular joints developed destructive changes, inflammation and fibrosis of joint capsule and some reorganization of the subchondral bone. The above abnormalities, typical for posttraumatic osteoarthritis, were more expressed in models of an unstable dislocation fracture of the elbow joint in rats.*

*Експериментальне моделювання у щурів стабільного та нестабільного переломовивихів ліктьового суглоба проведено шляхом хірургічного відокремлення (скушування гострозубцями Лістона) латеральної ділянки виростка плечової кістки та головки променевої кістки відповідно до моделі. За результатами гістологічного дослідження через 21 добу після операції у суглобовому хрящі у разі моделювання обох типів переломовивихів виявлено деструктивні зміни, запалення та фібротизацію суглобової капсули, зафіксовано перебудову субхондральної кістки. Відзначені характерні для післятравматичного остеоартрозу порушення були вираженішими у разі моделювання нестабільного переломовивиху ліктьового суглоба щура.*

**Ключевые слова:** переломовывихи, моделирование, локтевой сустав, крысы

### Введение

Травматические повреждения суставов инициируют деструктивно-дистрофические изменения в их тканях и могут приводить к развитию посттравматического остеоартроза. Переломовывихи представляют собой самый тяжелый и неблагоприятный вариант повреждения сустава, при котором наблюдаются наиболее выраженная местная воспалительная реакция и системные метаболические изменения.

Результаты лечения переломовывихов локтевого сустава (одного из наиболее сложных) зависят от ряда факторов: вида внутрисуставного перелома, степени утраты стабильности, наличия свободных костных фрагментов, своевременного предпринятого комплекса лечебных мероприятий, в т. ч. и противовоспалительной терапии.

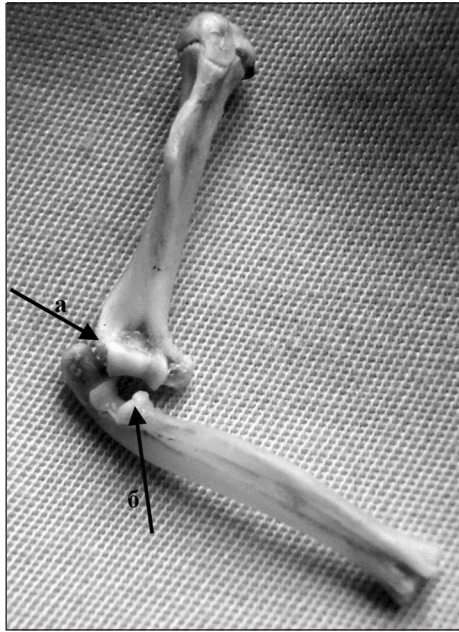
Экспериментальные модели повреждений локтевого сустава у лабораторных животных в литературе представлены недостаточно широко, и это, прежде всего, модели закрытых внутрисуставных

переломов и вывихов [3, 9, 10], а также модели открытых переломовывихов [4] и вывихов [8]. Однако ни в одной из них не учтен фактор стабильности травмированного сустава, который должен приниматься во внимание в клинике при выборе тактики лечения. Исследования на лабораторных животных в полной мере предоставляют возможность оценить структурную перестройку тканей локтевого сустава на ранних стадиях развития посттравматического остеоартроза, в т. ч. и при применении противовоспалительной терапии, тогда как в клинических условиях это сделать сложно.

Цель исследования — разработать экспериментальные модели стабильного и нестабильного переломовывихов в локтевом суставе лабораторных животных и провести морфологическую оценку посттравматических изменений тканей сустава.

### Материал и методы

Экспериментальное моделирование переломовывихов локтевых суставов проведено на 14 не-



**Рис. 1.** Макропрепарат плечевой кости и костей предплечья интактной крысы (правая конечность) с обозначением зоны вмешательства при моделировании переломовывиха локтевого сустава: а) стабильного, б) нестабильного

линейных белых крысах (самцы, возраст 3–4 мес, масса тела 250–300 г) популяции экспериментально-биологической клиники ГУ «ИППС им. проф. М.И. Ситенко НАМН Украины». При работе с крысами руководствовались требованиями биоэтики, изложенными в Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для исследовательских и других научных целей (Страсбург, 1986) [2], т. к. планирование эксперимента проходило в рамках НИР «Травми, їх наслідки та захворювання верхніх кінцівок» (шифр ОК.95.3, госрегистрация № 0196U017262), и его выполнение началось в 1999 г. При выполнении хирургических вмешательств животные находились под наркозом (тиопентал натрия, в/м, 25 мг/кг живой массы), эвтаназию осуществляли путем ингаляционного передозирования диэтилового эфира.

*Техника оперативного вмешательства.* Из наружного доступа выполняли артротомию правого локтевого сустава, пересекали латеральный коллатеральный связочный комплекс, осуществляли задний наружноротаторный вывих костей предплечья. Затем у половины животных (первая группа) моделировали стабильный переломовывих локтевого сустава, а у крыс второй группы — нестабильный.

В первом случае с помощью проволоочного шаблона в виде кольца диаметром 3 мм отграничивали участок латерального отдела мыщелка плечевой кости (для стандартизации величины свободного костно-хрящевой отломка), который скусывали

кусачками Листона (рис. 1, а). Во втором случае скусывали головку лучевой кости на уровне шейки (рис. 1, б). После этого всем животным вправляли предплечье и отломок, рану обрабатывали раствором пенициллина и послойно ушивали. В обеих экспериментальных группах оперированную конечность не иммобилизовали.

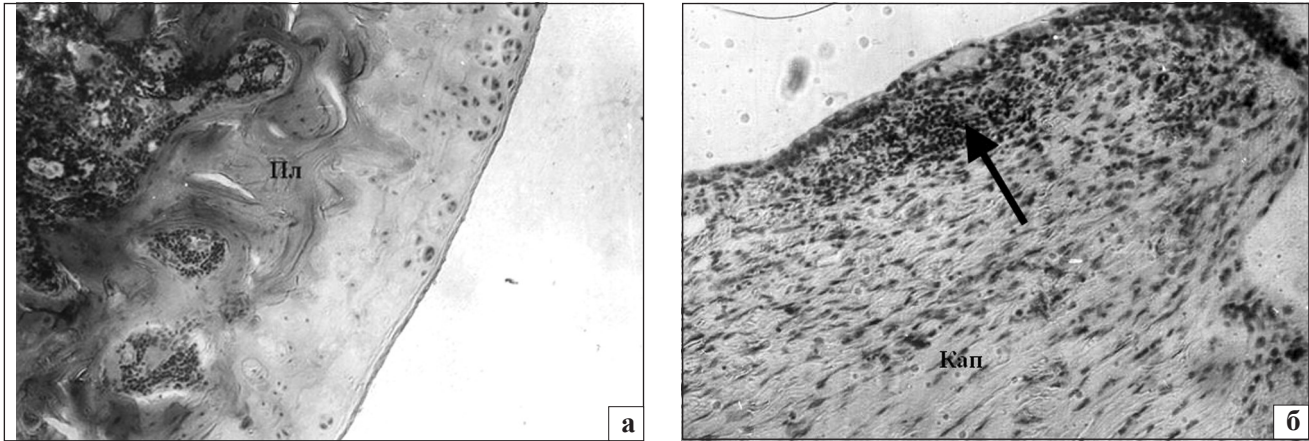
В послеоперационном периоде все животные находились под наблюдением. Крысы начинали нагружать оперированную конечность через 5–6 суток после операции. Животных выводили из эксперимента через 21 сутки после операции (стадия ремоделирования костного регенерата). Для морфологического исследования выделяли область локтевого сустава оперированной конечности. Обработку выделенного материала проводили стандартными гистологическими методами для костной ткани [5]. Гистологические срезы (толщина 6–10 мкм) локтевых суставов изготавливали в сагитальной плоскости с помощью санного микротомы «Reichert» и отбирали для исследования те, на которых макроскопически визуализировались блок дистального отдела плечевой кости, проксимальный отдел костей предплечья с суставными поверхностями, костно-хрящевой отломок, капсула сустава и мышцы. Срезы окрашивали гематоксилином Вейгерта и эозином, а также пикрофуксином по Ван-Гизон. Исследование и фотографирование гистопрепаратов проводили в световых микроскопах «МБИ-6», «Micros-50». Выраженность посттравматических патоморфологических изменений в суставных хрящах костей локтевого сустава [7] сопоставляли со степенью поражения хряща при остеоартрозе по классификации OARSI (Osteoarthritis Research Society International) [11, 13].

## Результаты и их обсуждение

*Анатомо-функциональные особенности локтевого сустава крысы как модельного объекта*

Локтевой сустав крысы, как и человека, по своему строению является сложным суставом, который образован тремя костями (плечевой, локтевой, лучевой) и имеет три сочленения (плечелоктевое, плечелучевое, проксимальное лучелоктевое) [6]. Несмотря на существующие отличительные анатомо-функциональные особенности локтевого сустава крысы, данный вид животных может быть использован при экспериментальном моделировании определенных патологических ситуаций в локтевом суставе человека.

У крысы центральная часть мыщелка плечевой кости образует блок, а его латеральная часть представлена в виде небольшого округлого образования,



**Рис. 2.** Микрофотографии гистопрепаратов локтевого сустава крыс с моделированным стабильным переломовывихом: а) участок суставной поверхности блока плечевой кости (Пл) возле зоны перелома. Выраженные нарушения структуры суставного хряща (территории без клеток, изогенные группы хондроцитов, многоконтурность базофильной линии и ее отсутствие на участках); б) участок суставной капсулы (Кап). Очаговая воспалительная инфильтрация синовиального слоя (стрелка). Гематоксилин и эозин. Ув. 80

которое соответствует головочке плечевой кости у человека (*capitulum humeri*), переходящего в наружный надмыщелок. Суставная поверхность головки лучевой кости, продолжая суставную поверхность локтевой, сочленяется с плечевой костью (рис. 1). В локтевую ямку плечевой кости крысы при разгибательном движении входит крючковидный отросток локтевой кости, а в венечную ямку при сгибательном движении входит не только венечный отросток локтевой кости, как у человека, но и край головки лучевой кости [1].

Локтевой сустав крысы снабжен коллатеральными связками — латеральной (*ligamentum collaterale laterale*) и медиальной (*ligamentum collaterale mediale*), а также кольцевидной связкой (*ligamentum anulare radii*). Кости предплечья (локтевая и лучевая) слегка изогнуты, прилежат друг к другу в центральной части, тогда как у человека они полностью разобщены, но соединяются при помощи межкостной мембраны в центральной части, а в проксимальной и дистальной частях — посредством соответствующих лучелоктевых суставов. У крыс в эпифизарных отделах кости предплечья соединяются между собой малоподвижными лучелоктевыми сочленениями — проксимальным и дистальным. Указанные анатомические особенности обуславливают выраженную ограниченность ротационных движений предплечья у крысы (супинация-пронация).

Основное сочленение, обеспечивающее стабильность локтевого сустава у крысы, как и у человека, — плечелоктевое. Но если в локтевом суставе человека ведущая роль в переднезадней стабилизации сустава принадлежит венечному отростку [12], то у крысы более важным костным компонентом переднезадней

стабилизации сустава, является головка лучевой кости. В связи с этим и исходя из соображения сохранности стабильности сустава после вправления вывиха, выбор зоны перелома для модели стабильного переломовывиха был сделан в пользу участка мышелка латеральнее блока, а для модели нестабильного — головки лучевой кости.

*Модель стабильного переломовывиха в локтевом суставе крысы*

Результаты морфологического исследования препаратов локтевого сустава показали, что ни в одном случае не было отмечено признаков нарушения конгруэнтности суставных поверхностей в локтевом сочленении. Оставленный в полости сустава костно-хрящевой фрагмент у четырех из семи крыс находился возле суставной поверхности головки лучевой кости. У этих животных деструктивные нарушения в суставном хряще были наиболее выраженными в головке лучевой и блоке плечевой костей (рис. 2, а). Определялось нарушение citoархитектоники и тинкториальных характеристик хряща. Отмечены значительные территории хряща без клеток, трещины в матриксе. Многоконтурность базофильной линии и ее отсутствие на участках свидетельствуют о глубоких изменениях в матриксе хряща.

Выявленные морфологические посттравматические изменения в суставных хрящах были подобны поражению хряща при остеоартрозе и отнесены ко II и III степени (с преобладанием нарушений II степени).

У одной крысы отломок находился вблизи зоны перелома плечевой кости, у двух он был спаян с синовиальной оболочкой. В этих случаях изменения в суставных хрящах костей сустава были менее

выраженными и соответствовали I и II степени поражений хряща, наблюдаемых при остеоартрозе.

Дефект в мышечке плечевой кости заполнен, в основном, неоформленной плотной волокнистой соединительной тканью, проникающей в полость сустава. Местами наблюдали участки хондроиды и молодые костные трабекулы с ярко окрашенными остеócитами на поверхности и остеобластами по краю. В межтрабекулярных пространствах выявлялся красный костный мозг с многочисленными сосудами разного диаметра. Для всех животных характерным было внесуставное образование молодых костных трабекул по поверхности плечевой кости вблизи перелома, т. е. признак реактивного остеогенеза.

Костно-хрящевой отломок подвергся значительной перестройке: большая часть суставного хряща замещена волокнистой соединительной тканью; костные трабекулы имели неравномерную толщину и низкую плотность остеócитов, в них определялись очаги остеолитического и многочисленные резорбционные лакуны с остеокластами, а в межтрабекулярных пространствах — неоформленная плотная волокнистая соединительная ткань.

Ворсины капсулы сустава были гипертрофированы, с утолщенным синовиальным и фиброзным слоями, в них выявлялись многочисленные сосуды разного диаметра и скопления клеток воспаления (рис. 2, б). В мышцах отмечены дистрофические изменения (отек, низкая плотность ядер, участки неравномерной толщины волокон и отсутствие поперечной исчерченности), а также умеренное разрастание межмышечной соединительной ткани. В сухожилиях ориентация коллагеновых волокон не нарушена и их пучки окружены прослойками рыхлой соединительной ткани. В периартикулярных тканях обнаруживались небольшие участки оссификации, появление которых может быть обусловлено нарушением сосудистого русла капсулы из-за миграции костно-хрящевого фрагмента в полости сустава, на что указывали очаги воспаления в синовиальном и фиброзном слоях капсулы сустава возле отломка.

*Модель нестабильного переломовывиха в локтевом суставе крысы*

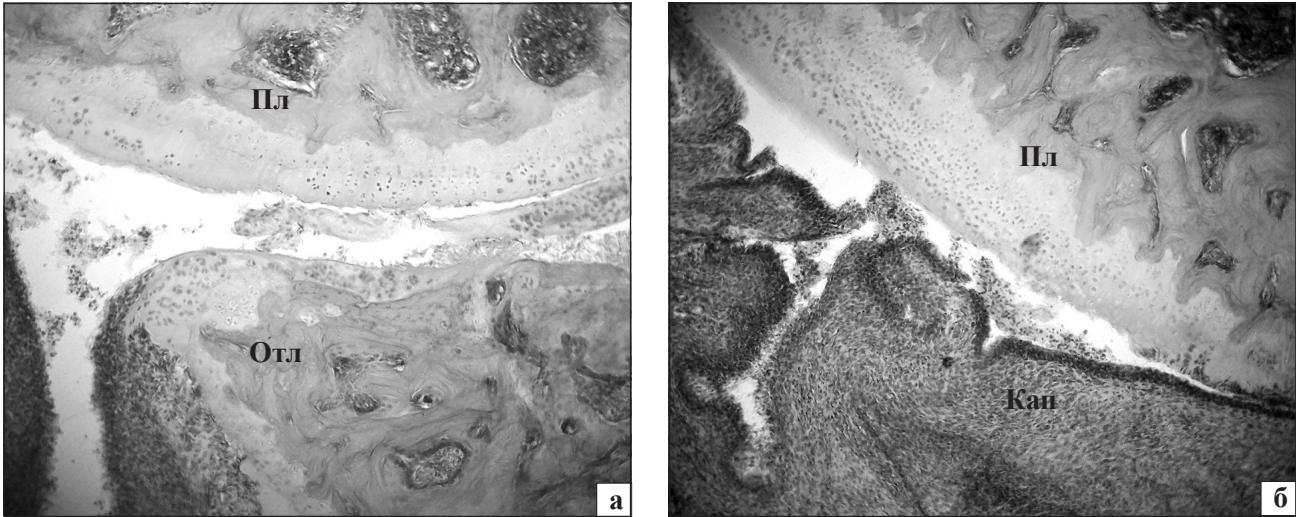
На гистопрепаратах оперированного локтевого сустава крыс наблюдали три варианта расположения костного фрагмента в нем, в зависимости от которых была различной морфологическая картина состояния тканей сустава. При первом варианте у трех из семи животных костный фрагмент был ориентирован своей суставной поверхностью к суставному хрящу блока плечевой кости. Выражен-

ные деструктивные изменения обнаруживались в суставном хряще плечевой и локтевой костей, а также отломка головки лучевой кости. Нарушения были связаны с изменением тинкториальных характеристик матрикса, появлением поперечных трещин на поверхности хряща, отсутствием хондроцитов не только в поверхностной зоне, но и на больших территориях его глубоких отделов. На участках хряща с сохранными клетками их плотность была неравномерной, определялись хондроциты с пикнотичными ядрами, участки демаскированных коллагеновых волокон возле «пустых» лакун. На небольшом протяжении суставные поверхности контактировали между собой. В таких участках обнаруживались глубокие узур, а также отслоение фрагментов хряща.

У двух из семи животных суставная поверхность отломка головки лучевой кости была обращена к суставному хрящу локтевой кости, а его боковая поверхность располагалась вблизи суставного хряща плечевой кости (рис. 3, а). При этом деструктивные изменения в суставных хрящах обеих костей и самого костного отломка были выраженными и аналогичными описанным выше при первом варианте расположения костного отломка.

У остальных двух животных костный отломок сместился таким образом, что его суставная поверхность была ориентирована к проксимальному концу материнской лучевой кости, а возле суставных хрящей локтевой и плечевой костей располагались костные трабекулы отломка. При таком варианте расположения костного фрагмента в суставе деструктивные изменения в суставных хрящах локтевой и плечевой костей были наиболее выраженными. Характерным для данных животных было расслоение суставных поверхностей, присутствие больших территорий без хондроцитов и демаскирования коллагеновых волокон. Выявлялись участки лизиса матрикса, глубокие узур и трещины с базофильными краями без клеток, паннус на поверхности хряща. Также были зафиксированы и нарушения структуры субхондральной кости. По боковой поверхности лучевой кости выявлялись репаративные изменения, связанные с формированием мелкопетливой сети молодых костных трабекул.

В целом, выявленные нарушения структурной организации хряща костей сустава при различном расположении костного отломка были подобны поражению суставного хряща III и IV степени (с преобладанием нарушений III степени), наблюдаемым при остеоартрозе, в то время как в предыдущей экспериментальной группе (стабильный пере-



**Рис. 3.** Микрофотографии гистопрепаратов локтевого сустава крыс с моделированным нестабильным переломовывихом: а) большие территории без хондроцитов, трещины, расслоение поверхности и матрикса суставного хряща блока плечевой кости (Пл). Отломок головки лучевой кости (Отл), обращенный суставной поверхностью к локтевой кости; б) участок капсулы (Кап) сустава с широким синовиальным слоем и диффузной инфильтрацией клетками воспаления. Выраженная фибротизация стромы капсулы сустава, формирующей паннус возле суставной поверхности блока плечевой кости. Гематоксилин и эозин. Ув. 100

ломовывих) у животных преобладали изменения, характерные для II степени, и ни в одном случае в суставном хряще не было выявлено изменений, характерных для IV степени поражения хряща.

В суставной полости (при всех вариантах расположения костного отломка в суставе) присутствовала отечная жидкость (розовые гомогенные массы) с клетками воспалительного ряда — лимфоцитами, нейтрофильными лейкоцитами и макрофагами.

В капсуле сустава (во всех случаях) отмечен отек и очаги локальной воспалительной инфильтрации стромы синовиальных ворсин и утолщение слоя синовиоцитов, а в двух случаях — и диффузная инфильтрация. В составе клеточных инфильтратов определялись лимфоциты, макрофаги, единичные нейтрофильные лейкоциты. Наблюдалось не только утолщение синовиального слоя ворсин, но и выраженная фибротизация капсулы за счет гиперплазии фибробластов в фиброзном слое. На утолщение капсулы влияло и то, что она на отдельных участках срасталась с плотной соединительной тканью, которая во всех случаях окружала отломок, а местами проникала между хрящевыми поверхностями и срасталась с суставным хрящом блока плечевой кости и локтевой, формируя паннус (рис. 3, б).

Мышечная ткань возле сустава также подверглась посттравматическим изменениям. Отмечено неравномерное, местами выражено базофильное окрашивание мышечных волокон, которые были разединены (за счет отека эндомизия). Межпучковая рыхлая соединительная ткань была инфильтрирована полинуклеарными, моноклеарными и гистиоцитарными клетками. Стенки отдельных

кровеносных сосудов утолщены вследствие отека эндотелия.

## Выводы

В результате выполненного экспериментального моделирования у крыс получены модели стабильного и нестабильного переломовывихов в локтевом суставе, при которых наблюдались деструктивные изменения во всех тканях сустава. В синовиальной капсуле отмечены и воспалительные изменения. Однако при моделировании стабильного переломовывиха нарушения структурной организации суставных хрящей костей сустава были менее выраженными — II и III степень поражения хряща (с преобладанием нарушений II степени), чем при нестабильном переломовывихе — III и IV степень поражений хряща при остеоартрозе (с преобладанием нарушений III степени).

Данные модели адекватно отражают воспалительные и деструктивно-дистрофические изменения, которые развиваются в суставах при посттравматическом остеоартрозе, и могут быть использованы для исследований влияния лечебных факторов на течение репаративных процессов и состояние тканей сустава при переломовывихах.

## Литература

1. Гамбарян П.П. Крыса / П.П. Гамбарян, Н.М. Дукельская. — М.: Сов. наука, 1955. — 254 с.
2. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей. Страсбург, 18.03.1986: офіційний переклад [Електронний ресурс] / Верховна Рада України. — Офіц. веб-сайт. — (Міжнародний документ Ради Європи). — Режим доступу

- к документу: [http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=994\\_137](http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=994_137).
3. Корж А.А. Гетеротопические посттравматические оссификаты: дис... докт. мед. наук : травматология и ортопедия / Корж Алексей Александрович. — 2 т. — Харьков, 1961. — 636 с.
  4. Костриков В.С. Травматические эпифизеолизы длинных трубчатых костей и основные принципы их лечения (клиническое, рентгенологическое и экспериментально-морфологическое исследование): автореф. дис... доктора мед. наук: спец. «Травматология и ортопедия» / В.С. Костриков. — Рига, 1972. — 54 с.
  5. Микроскопическая техника: руководство / Д.С. Саркисова, Ю.Л. Перова. — М.: Медицина, 1996. — 544 с.
  6. Ноздрачев А.Д. Анатомия крысы (Лабораторные животные) / А.Д. Ноздрачев, Е.Л. Поляков; под ред. А.Д. Ноздрачева. — СПб.: Лань, 2001. — 464 с.
  7. Остеоартроз: консервативна терапия. Монография / Н.А. Корж, Н.В. Дедух, И.А. Зупанец. — Харьков: Золотые страницы, 2007. — 424 с.
  8. Пат. 2146392 С1 Российская Федерация, МПК G 09 В 23/28. Способ моделирования параартикулярных гетеротопических оссификатов / Никитюк И.Е., Овсянкин Н.А., Гайворонский Г.И.; заявитель и патентообладатель Российский науч.-исслед. детский ортопед. ин-т им. Г.И. Турнера. — № 97109798/14; заявл. 11.06.1997; опубл. 10.03.2000, Бюл. 7.
  9. Сегизбаев А.У. Переломы в области локтевого сустава у детей : автореф. дис... канд. мед. наук / А.У. Сегизбаев; Алма-Атинский государственный медицинский институт. — Алма-Ата, 1964. — 15 с.
  10. Состояние репаративного костеобразования при чрезмышечковых переломах плеча у собак / Т.А. Чепеленко, А.А. Свешников, Г.Б. Знаменский, Л.А. Смотровая // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 1988. — № 5. — С. 77–80.
  11. Сустав: морфология, клиника, диагностика, лечение / В.Н. Павлова, Г.Г. Павлова, Н.А. Шостак, Л.И. Слуцкий. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. — 552 с.
  12. The role of the coronoid process in elbow stability: a biomechanical analysis of axial loading / R.F. Closkey, J.R. Goode, D. Kirschenbaum, R.P. Cody // J. Bone Joint Surg. — 2000. — Vol. 82-A, № 12. — P. 1749–1753.
  13. Pritzker K. Osteoarthritis cartilage histopathology: grading and staging / K. Pritzker, S. Gay, S. Jimenez // Osteoarthritis and Cartilage. — 2006. — Vol. 14. — P. 13–29.

Статья поступила в редакцию 13.12.2011