

УДК 617.583/.585-007.2-092.9:004.94](045)

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872025499-107>

Дегенеративні зміни в суглобовому хрящі надп'яtkово-гомiлкового суглоба щурів після моделювання варусної позасуглобової деформації стегнової кістки

К. К. Романенко, Н. О. Ащукіна, В. Є. Мальцева

ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І.Ситенка НАМН України», Харків

Objective. To evaluate the structure of ankle joint articular cartilage in rats following experimentally induced deformation of the middle third of the femur over a six-month observation period. *Methods.* An experimental study was conducted on 18 six-month-old male rats divided into two groups. In the experimental group, extra-articular femoral deformation was modeled by inserting a Kirschner wire fragment bent at a 35° angle into the medullary cavity; the control group remained intact. Animals were evaluated at 1, 3, and 6 months. Structural changes in the articular cartilage were assessed using the Osteoarthritis Research Society International (OARSI) scale, and the height of the articular cartilage of the ankle joint was measured. *Results.* At 1 month, structural changes were observed only in the talar cartilage, corresponding to OARSI grades 0–1. At 3 months, changes in the tibial cartilage corresponded to grades 1–2, in the talar cartilage to grades 1–3, and in the contralateral limb to grades 0–1 for both surfaces. At 6 months, tibial cartilage changes reached grade 2, talar cartilage grade 2–3, and the contralateral limb grade 1–2. Cartilage height in rats with deformity decreased 1.2-fold from the 3rd month ($p < 0.001$) and did not differ from the contralateral limb at 6 months. Compared with intact rats, talar and tibial cartilage height in rats with deformity also decreased from the 3rd month by 1.4-fold ($p < 0.001$) and 1.1-fold ($p = 0.022$), respectively. *Conclusions.* Extra-articular deformation of the middle third of the femur induces degenerative changes in talar articular cartilage beginning at 1 month, and in tibial cartilage from 3 months after modeling. *Key words.* Ankle joint, Articular cartilage, Degeneration, Femoral deformity, Varus deformity, Rat model.

Мета. Дослідити структуру суглобового хряща надп'яtkово-гомiлкового суглоба після моделювання деформації середньої третини стегнової кістки в щурів протягом півроку спостереження. *Методи.* Експериментальне дослідження проведено на 18 щурах самцях віком 6 міс. у двох групах: перша — моделювали позасуглобову деформацію стегнової кістки шляхом введення в кістково-мозковий канал фрагмента спиці Кіршнера, вигнутого під кутом 35°, друга — інтакт. Спостереження тривало 1, 3 та 6 міс. Оцінювали структурні зміни за шкалою Osteoarthritis Research Society International (OARSI) та вимірювали висоту в суглобовому хрящі надп'яtkово-гомiлкового суглоба. *Результати.* Через місяць у щурів із деформацією стегнової кістки виявлено структурні зміни лише в суглобовому хрящі надп'яtkової кістки, що відповідали 0–1 ступеням за шкалою OARSI. Через 3 міс. зміни в суглобовому хрящі великогомілкової кістки відповідали 1–2, надп'яtkової — 1–3, а у контралатеральній кінцівці для обох поверхонь — 0–1 ступеням за шкалою OARSI. Через 6 міс. структурні зміни в суглобовому хрящі великогомілкової кістки оцінили як 2, надп'яtkової кістки — 2–3, а у контралатеральній кінцівці — 1–2 ступені за шкалою OARSI. Висота суглобового хряща обох суглобових поверхонь у щурів із деформацією знизилася з 3-го місяця в 1,2 рази і не відрізнялася через 6 міс. ($p = 0,105$) як порівняти з контралатеральною кінцівкою. Висота суглобового хряща обох суглобових поверхонь у щурів із деформацією знизилася з 3-го місяця в 1,2 рази ($p < 0,001$) і не відрізнялася через 6 міс. у порівнянні з контралатеральною кінцівкою. Порівняно з інтактом висота суглобового хряща надп'яtkової та великогомілкової кісток у щурів із деформацією також знизилася з 3-го місяця в 1,4 рази ($p < 0,001$) та 1,1 рази ($p = 0,022$) відповідно. *Висновки.* Змодельована позасуглобова деформація середньої третини стегнової кістки щурів викликає дегенеративні зміни в суглобовому хрящі надп'яtkової кістки з першого місяця, а з третього — великогомілкової кістки в надп'яtkово-гомiлковому суглобі.

Ключові слова. Надп'яtkово-гомiлковий суглоб, суглобовий хрящ, дегенерація, деформація стегнової кістки, варусна деформація, щур

Вступ

За даними різних авторів, кількість переломів стегнової кістки на рівні середньої третини складає приблизно 10–37 випадків на 100 000 населення з двома віковими піками (молодь і люди похилого віку) [1, 2]. Повідомляється, що розвиток післятравматичних деформацій становить від 6 до 13 % [3, 4], проте частіше це зустрічається в разі локалізації перелому на рівні дистальної або проксимальної третини стегнової кістки [5].

Переломи діафізу стегнової кістки можуть супроводжуватися такими ускладненнями як незрощення [6], мальротация [7] та подальша її деформація. Особливістю цих ускладнень є порушення функціонування всієї нижньої кінцівки та розвиток дегенеративних змін у колінному та кульшовому суглобах унаслідок цього [8, 9]. Водночас у тривалому спостереженні протягом 22 років за 62 пацієнтами з післятравматичними деформаціями та порушенням осьових співвідношень унаслідок діафізарних переломів стегнової кістки автори не виявили ознак остеоартрозу колінного суглоба, але був помірний біль [10].

Зазвичай лікування діафізарних переломів стегнової кістки є хірургічним, часто зі застосуванням інтрамедулярного штифта для фіксації [11]. Проте, згідно з оглядом Cochrane, використання ретроградного інтрамедулярного штифта збільшує ризик виникнення вальгусної/варусної деформації в майбутньому [12]. Водночас показано, що особи з порушенням ротаційних взаєморозташувань уламків із кутом $< 10^\circ$ після лікування перелому можуть адаптуватися до цього стану та не відчувати болю [13], але шанс низький якщо кут деформації $> 30^\circ$ [7]. Також виявлено, що за умов такого саме розташування порушень пацієнти відчують біль у колінному, кульшовому та наколінковостегнових суглобах [14, 15]. Крім того, залишається суперечливою інформація щодо того, зовнішня чи внутрішня ротаційна деформація викликає більше ускладнень. Так, за результатами двох клінічних досліджень [13, 14] краще переноситься зовнішня ротаційна деформація, але R. L. Jaarsma зі співавт. [16] навпаки повідомили про більшу кількість скарг від пацієнтів із таким викривленням.

Отже більшість сучасних досліджень вивчають ротаційні післятравматичні деформації стегнової кістки, а не осьових. Це обумовлено різницею в підходах до лікування в розвинених країнах світу та Україні. У цих країнах стандартом остаточної фіксації уламків діафізу стегна є інтрамедулярна,

а в Україні це здебільшого накістковий остеосинтез і апарат зовнішньої фіксації. Розповсюдженість останнього пояснюється особливостями лікування наслідків бойової травми. Водночас широке використання інтрамедулярної фіксації, як зазначають В. Cunningham та співавт. [17], значно знизило частоту розвитку та значущість посттравматичних деформацій стегна з порушенням осьових співвідношень.

Зміщення фізіологічної осі нижньої кінцівки через деформацію стегнової кістки змінює розподіл навантаження не лише на колінний суглоб, але можливо й на надп'яtkово-гомільковий. Проте розвитку вторинного остеоартрозу надп'яtkово-гомількового суглоба приділено мало уваги як у клінічних [18], так і в експериментальних роботах [19]. Проведені окремі дослідження щодо розвитку остеоартрозу надп'яtkово-гомількового суглоба внаслідок переломів надп'яtkової кістки [20] та створено експериментальну модель засновану на внутрішньосуглобових переломах кісток [21]. Проте нез'ясована можливість ускладнень від вищерозміщених переломів кісток. Водночас експериментально встановлено, що нефізіологічне навантаження в суглобовому хрящі може викликати деформацію хондроцитів [22], змінювати вміст протеогліканів у матриці хряща залежно від ділянки навантаження [22], та спричиняти мікротріщини в разі низького циклічного навантаження [23].

Мета: дослідити структуру суглобового хряща надп'яtkово-гомількового суглоба після моделювання деформації середньої третини стегнової кістки в щурів протягом піврічного спостереження.

Методи

Експерименти виконані на 18 самцях білих ставовозрілих (вік 6 міс. на початку дослідження) лабораторних щурів популяції експериментально-біологічної клініки ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України». Протокол дослідження затверджено локальним комітетом з біоетики (№ 117 від 22 квітня 2013 р.) відповідно до правил «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях» та Закону України про захист тварин від жорстокого поводження» [24, 25].

Хірургічне втручання

Щурів оперували під загальною анестезією (кетамін, 50 мг/кг внутрішньом'язово) в асептичних і антисептичних умовах (рис. 1).

Після обробки операційного поля розчином Betadine® розрізали шкіру, із міжм'язового бокового доступу відкривали середню третину діафіза стегнової кістки (рис. 1, а), за допомогою дискової пилки виконували поперечну остеотомію (рис. 1, б). Для моделювання деформації (9 шурів) *varus* у кістковомозковий канал вводили фрагмент спиці Кіршнера (рис. 1, г), який відповідав його розмірам і довжині кістки та був вигнутий під кутом 35° (рис. 1, д) [26]. Групою порівняння були 9 інтактних тварин відповідного віку та статі. Через 1, 3, 6 міс. після операції з кожної групи виводили з експерименту по 5 особин шляхом введення летальної дози анестетика (тіопентал натрію, 90 мг/кг внутрішньом'язово).

Усім щурам безпосередньо після хірургічного втручання виконували рентгенографію (рис. 2, а).

Гістологічний аналіз

Після евтаназії в щурів виділяли надп'яtkово-гомількові суглоби обох задніх кінцівок. Ці фрагменти фіксували на 4 доби в 10 % розчині нейтрального формаліну, потім декальцинували в 10 % розчині мурашиної кислоти, зневоднювали в серії ізопропілових спиртів зростаючої концентрації (80, 90, 90, 100, 100, 100 %), просочували в суміші парафіну з ізопропіловим спиртом, потім у серії парафінів, заливали в парафін. Сагітальні зрізи, виконані через центральну вісь кінцівки, товщиною 5–6 мкм забарвлювали гематоксиліном та еозином. Гістологічні зрізи аналізували за допомогою мікроскопа BX53 microscope та фотографували з використанням фотокамери DP73.

Структурні зміни в суглобовому хрящі, який покривав з'єднувані поверхні великогомілкової та надп'яtkової кісток, оцінювали згідно зі загальними рекомендаціями щодо визначення ступенів ураження хряща, розробленими Osteoarthritis Research Society International (OARSI) для щурів, 0 — це норма, а 5 — виражені дегенеративні зміни [27].

Вимірювали загальну товщину суглобового хряща (кальцифікованого та некальцифікованого), розташованого на дистальному кінці великогомілкової кістки та проксимальному кінці надп'яtkової кістки (рис. 2, б) із застосуванням програмного забезпечення «CellSens Dimension 1.8.1».

Статистичні методи

Результати вимірювань подані як середнє та стандартне відхилення. Для виявлення впливу деформації стегнової кістки на висоту суглобового хряща виконували порівняння даних із використанням критерію Стюдента. Порівняння показників кінцівки з деформацією і контралате-

ральною виконували за допомогою цього самого критерію для парних вибірок. Різницю вважали статистично значущою якщо $p < 0,05$. Статистичний аналіз проводили в програмі IBM SPSS Statistics 20.

Результати

Гістологічний аналіз

Через місяць після моделювання деформації стегнової кістки суглобові поверхні в надп'яtkово-гомільковому суглобі були конгруентними. Структура суглобового хряща великогомілкової кістки відповідала віковій нормі. У ньому чітко простежували зональність. Клітини в поверхневій зоні формували 1–2 шари в слабко еозинофільному матриксі. У середній зоні хондроцити з великими гіпохромними ядрами розташовувалися рівномірно, утворювали ізогенні групи по 2–3 клітини. Матрикс був забарвлений рівномірно. Базофільну лінію простежували на всій поверхні суглобового хряща. Зона звапнованого хряща мала характерну для норми структуру (рис. 3, а).

У суглобовому хрящі, який покривав надп'яtkову кістку з латерального боку, виявлено помірні деструктивні зміни, які відповідали 0–1 ступеню за шкалою OARSI. А саме зафіксували нерівність контурів поверхневої зони. На межі середньої зони та звапнованого хряща, крізь базофільну лінію, зафіксовано ізогенні групи хондроцитів із 4 клітин (рис. 3, б). Також відмічали ділянки без хондроцитів. Матрикс забарвлений нерівномірно. У суглобовому хрящі надп'яtkово-гомількового суглоба контралатеральної кінцівки структурних порушень не виявлено.

Через 3 міс. після моделювання деформації в суглобовому хрящі дистального кінця великогомілкової кістки виявлено дегенеративні зміни 1–2 ступенів за шкалою OARSI. Відмічено розволокнення поверхневої зони та нерівномірне забарвлення матриксу. У середній зоні ядра деяких хондроцитів були гіперхромними, траплялися осередки деструкції матриксу, демаскування колагенових волокон. Базофільна лінія переривчаста, проте зона звапнованого хряща зберігала характерні особливості (рис. 4, а). У контралатеральній кінцівці порушення структури виявляли лише в поверхневій зоні (рис. 4, б), вони відповідали 0–1 ступеням за шкалою OARSI.

У суглобовому хрящі надп'яtkової кістки в кінцівці з деформацією матрикс мав нерівномірне забарвлення, у поверхневій зоні були наявні загиблі хондроцити.

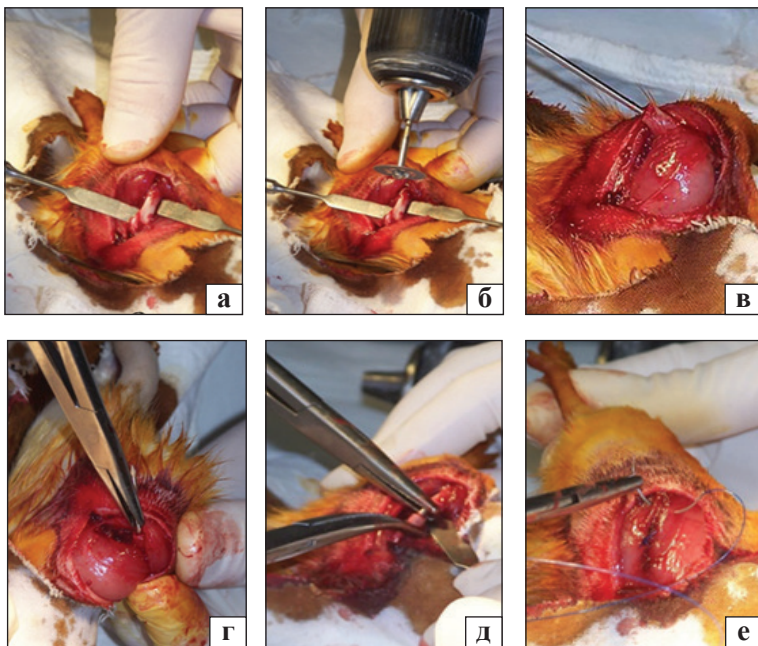


Рис. 1. Етапи виконання хірургічного втручання для моделювання деформації стегнової кістки в щурів. Середня третина діяфіза кістки (а); поперечна остеотомія (б); введення фрагмента спиці Кіршнера в кістково-мозковий канал (г); вигинання спиці Кіршнера під кутом 35° (д); накладання швів (е)

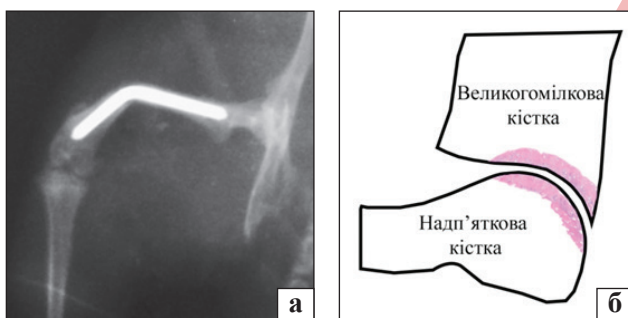


Рис. 2. Рентгенограма щура з кінцівкою зі змодельованою деформацією стегнової кістки (а). Схематичне зображення дослідженого суглобового хряща надп'яtkово-гомилкового суглоба (б)

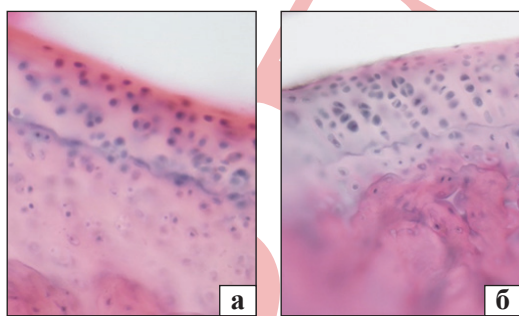


Рис. 3. Суглобовий хрящ великогомілкової кістки (а) та надп'яtkової кістки (б) надп'яtkово-гомилкового суглоба щура через місяць після змодельованої деформації стегнової кістки. Розволокнення поверхневої зони суглобового хряща надп'яtkової кістки (б). Забарвлення гематоксилін та еозин. Збільшення 400

У середній зоні хондроцити перебували в стадії некрозу та некробіозу, їх щільність була низькою. Базофільна лінія нерівна, а в зоні звапнованого хряща зафіксовано сформовані осередки

кісткової тканини, які подекуди проникали до базофільної лінії (рис. 4, г). Виявлені дегенеративні порушення відповідали 1–3, а у суглобовому хрящі контралатеральної кінцівки 0–1 ступеням за шкалою OARSI. У контралатеральній кінцівці хондроцити в середній зоні розташовувалися невіпорядковано, базофільна лінія була нерівномірною (рис. 4, д).

Через 6 міс. після створення деформації стегнової кістки, на дистальному кінці великогомілкової кістки в суглобовому хрящі поверхнева зона не простежувалася, а середня (рис. 5, а) була значно вужчою як порівняти з контралатеральною кінцівкою (рис. 5, б) та інтактом (рис. 5, в). У цій зоні матрикс забарвлений нерівномірно, безклітинні ділянки займали більшу площу, ніж на попередній термін. Базофільна лінія була подекуди відсутньою, а зона звапнованого хряща стала ширшою майже вдвічі за середню зону (рис. 5, а). У контралатеральній кінцівці в середній зоні визначено безклітинні ділянки, а зона звапнованого хряща вужча як порівняти з інтактом (рис. 5, б). У поверхневій зоні суглобового хряща інтактної кінцівки також виявлено зменшення щільності хондроцитів у середній зоні, що є характерним для вікової норми щурів (12 міс.). За шкалою OARSI зафіксовано структурні зміни відповідали 2 ступеню в кінцівці з деформацією, 1–2 — у контралатеральній та 0–1 — в інтактних тварин.

На поверхні надп'яtkової кістки суглобовий хрящ через 6 міс. після деформації стегнової кістки містив виражені структурні зміни як порівня-

ти з дистальним кінцем великогомілкової кістки. Характерна зональність була втрачена. Виявляти відшарування поверхневої зони, значні ділянки без клітин або з хондроцитами в стані некрозу та некробіозу. Базофільна лінія або повністю відсутня, або різко базофільна. Зона звапнованого хряща дуже вузька та майже не містила клітин (рис. 5, г). У контралатеральній кінцівці в середній зоні відмічено низьку щільність хондроцитів. (рис. 5, д). У суглобовому хрящі інтактних щурів виявлено збереження характерної зональності зі зменшенням ширини зони кальцифікованого хряща (рис. 5, е), обумовлене віком тварин (12 міс.). За шкалою OARSI структурні зміни відповідали наступним показникам: 2–3 ступені — для деформації, 1–2 — для контралатеральної кінцівки, та 0–1 — в інтактних щурів.

Гістоморфометрія

У кінцівці тварин із деформованою кісткою висота суглобового хряща надп'яtkової та великогомілкової кісток була більше в 1,2 рази ($60,23 \pm 7,14$ vs. $(49,23 \pm 7,70)$ мкм; $p < 0,001$) та 1,4 рази ($66,14 \pm 13,64$ vs. $(48,09 \pm 9,48)$ мкм; $p < 0,001$) через місяць, менше в 1,2 рази через 3 міс. ($43,55 \pm 5,30$ vs. $(53,50 \pm 8,65)$ мкм; $46,84 \pm 7,09$ vs. $(57,53 \pm 6,27)$ мкм; $p < 0,001$), не відрізнялася через 6 міс. ($54,51 \pm 10,18$ vs. $(53,46 \pm 5,44)$ мкм; $p = 0,570$; $58,28 \pm 10,08$ vs. $(55,16 \pm 8,50)$ мкм; $p = 0,105$) після хірургічного втручання як порівняти з контралатеральною кінцівкою відповідно (рис. 6). Порівняно з інтактом у щурів із деформацією висота суглобового хряща надп'яtkової та великогомілкової кісток більша в 1,2 та 1,3 рази через місяць ($(47,39 \pm 5,88)$ мкм; $(55,03 \pm 6,98)$ мкм; $p < 0,001$), меншою в 1,4 рази ($(59,39 \pm 8,16)$ мкм; $p < 0,001$) та 1,1 рази ($(53,47 \pm 5,84)$ мкм; $p = 0,022$) через 3 міс., менше в 1,1 рази ($(61,82 \pm 10,60)$ мкм; $p < 0,001$) для надп'яtkової кістки, а для великогомілкової не відрізнялася ($(60,82 \pm 10,08)$ мкм; $p = 0,178$) через 6 міс. (рис. 6).

У контралатеральній кінцівці щурів із деформацією стегнової кістки порівняно з інтактом висота суглобового хряща надп'яtkової кістки не відрізнялася через місяць, була менше в 1,1 рази ($p = 0,018$) — через 3 міс., в 1,2 рази ($p < 0,001$) — через 6 міс., а великогомілкової кістки була менше в 1,1 рази ($p = 0,006$) — через місяць, більше в 1,1 рази ($p = 0,023$) — через 3 міс., менше в 1,1 рази ($p = 0,005$) — через 6 міс. (рис. 6).

Обговорення

У проведеному експериментальному дослідженні ми показали, що позасуглобова деформація

стегнової кістки спричиняє дегенеративні зміни в суглобовому хрящі надп'яtkово-гомилкового суглоба щурів. Проте вираженість цих змін є меншою порівняно з колінним суглобом, що було досліджено нами раніше [28]. У суглобовому хрящі надп'яtkової кістки порушення структури починається раніше ніж на дистальному кінці великогомілкової кістки. Уже через місяць після деформації їхній прояв відповідав 0–1 ступеням за шкалою OARSI [27]. Дегенеративні зміни прогресували з перебігом часу і досягли 2–3 ступенів через 6 міс. спостереження. У суглобовому хрящі на дистальному кінці великогомілкової кістки деструктивні зміни виявлено пізніше, починаючи з 3 міс. спостереження, проте їхній ступінь прояву був аналогічним через 6 міс., як і у надп'яtkовій кістці. Висота суглобового хряща обох поверхонь на перший місяць спостереження більша порівняно з контралатеральною кінцівкою й інтактом, але через 3 міс. стала меншою, а на 6 міс. була меншою лише для суглобової поверхні надп'яtkової кістки. Такі зміни узгоджуються зі структурними перетвореннями, які прогресували більше в надп'яtkовій кістці кінцівки з деформацією. Водночас імовірно більша висота суглобового хряща на перший місяць спостереження пов'язана з мінімізацією навантаження на кінцівку через травму.

Дегенеративні зміни в суглобовому хрящі, які призводять до остеоартрозу, починаються з поверхневої зони, що супроводжується згодом втратою чіткості її контуру, загибеллю хондроцитів. Одними з чинників цього є порушення біомеханіка/нестабільність як за посттравматичного остеоартрозу або надмірні навантаження у разі ожиріння [29]. У моделі деформації стегнової кістки, на нашу думку, також відбувається порушення навантаження на кінцівку та надп'яtkово-гомилковий суглоб. Ми спостерігали розвиток дегенеративних змін більшою мірою зі сторони поверхні суглобового хряща, а не з боку звапнованого, що характерно для надмірного навантаження, а не старіння [29]. На кінцевий термін спостереження виявлено відшарування частини поверхневої зони, що свідчить про загибель хондроцитів, які секретують компоненти матриксу і подальше розтріскування його. S. Santos зі співавт. [23] показали, що механічні навантаження викликають мікротріщини в мережі колагену в зразках суглобового хряща.

Біомеханіка задніх кінцівок щурів відрізняється від людської, що може впливати на розвиток остеоартрозу і це необхідно враховувати.

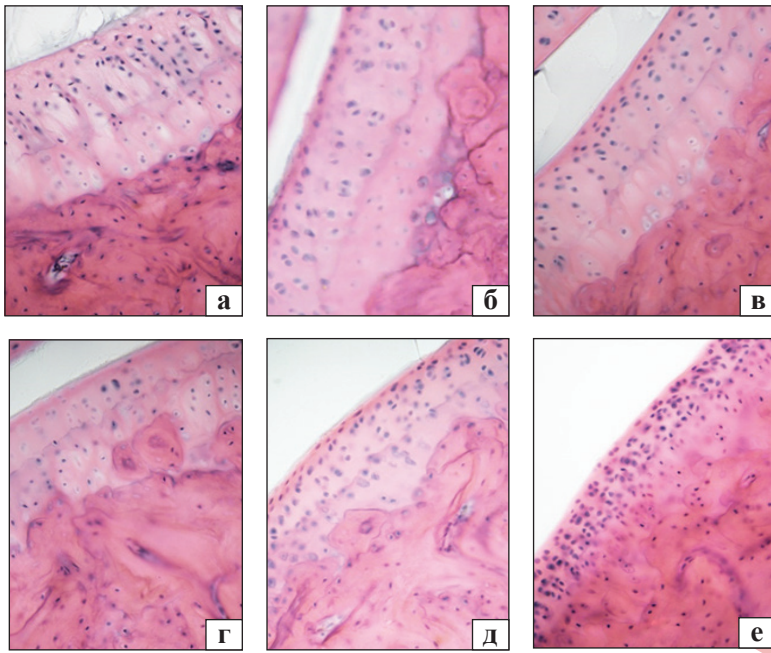


Рис. 4. Суглобовий хрящ великогомілкової кістки (верхній ряд) і над'яркової кістки (нижній) над'ярково-гомілкового суглоба щурів через 3 міс. після моделювання деформації стегнової кістки (а, г) порівняно з контралатеральною кінцівкою (б, д) та інтактом (в, е). Порухнення гістоархітекτονіки (а), території без клітин, клітини в стані некробіозу, нерівномірне забарвлення матриксу (г) після деформації. Помірні порушення гістоархітекτονіки хряща контралатеральної кінцівки (б, д). Забарвлення гематоксилін та еозин. Збільшення 400

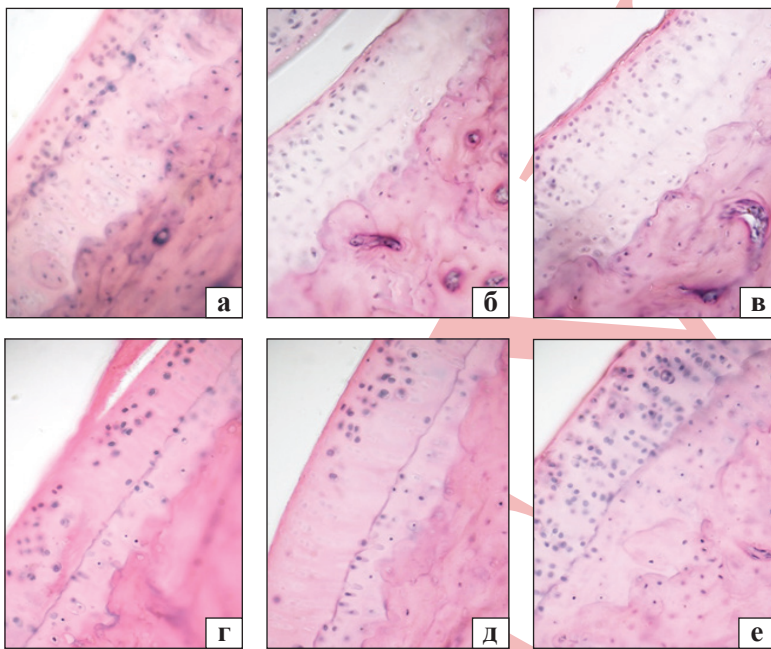


Рис. 5. Суглобовий хрящ великогомілкової кістки (верхній ряд) і над'яркової кістки (нижній) над'ярково-гомілкового суглоба щурів через 3 міс. після моделювання деформації стегнової кістки (а, г) порівняно з контралатеральною кінцівкою (б, д) й інтактом (в, е). Вузька середня зона з поодинокими розташованими хондроцитами, нерівномірне забарвлення матриксу (а), відшарування поверхневої зони (г) після деформації. Порушення гістоархітекτονіки суглобового хряща, ділянки без клітин (б, д)

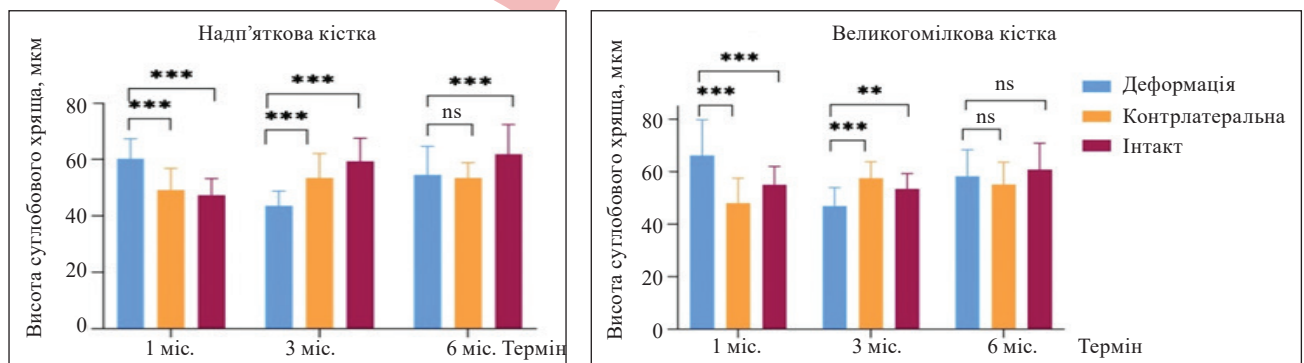


Рис. 6. Порівняння висоти суглобового хряща дистального кінця великогомілкової кістки та проксимального над'яркової кістки кінцівки щурів із деформацією стегнової кістки з контралатеральною кінцівкою та показниками інтактної групи щурів. Позначення: ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$, ns — немає відмінностей

Проте S. H. Chang зі співавт. [30] не виявили відмінностей під час порівняння структурних змін у надп'яtkово-гомiлковому суглобі у трьох моделях остеоартрозу в мишей зі зразками людини. Залишається невідомим наскільки це відповідає даному суглобу щурів. Наразі мало інформації щодо стану надп'яtkово-гомiлкового суглоба в пацієнтів із позасуглобовою деформацією стегнової кістки [8, 15]. Зазвичай клінічні дослідження зосереджені на колінному суглобі [7, 10], у якому за рахунок наближення до місця розташування дефекту зміни в біомеханіці вираженіші та призводять до розвитку остеоартрозу. Але біомеханічно показано, що порушення осьових співвідношень фрагментів стегнової кістки після хірургічного лікування її перелому спричиняє надмірне навантаження на надп'яtkово-гомiлковий суглоб [14]. Ми отримали схожі результати в раніше проведеному дослідженні, у якому моделювали деформацію стегнової кістки та виявили збільшення максимального напруження в суглобових поверхнях [31]. Проте недостатньо клінічних спостережень щодо розвитку остеоартрозу в надп'яtkово-гомiлковому суглобі в осіб із деформацією стегнової кістки [18]. Можливо це обумовлено тим, що дегенеративні зміни цієї локалізації в таких пацієнтів не викликають суттєвих больових відчуттів або помітного порушення функції, особливо як порівняти з колінним суглобом. Крім того, біль у разі остеоартрозу за сучасними даними не пов'язаний із порушенням структури суглобового хряща, який не містить нервових закінчень [32]. Це захворювання на початковій стадії у надп'яtkово-гомiлковому суглобі може ефективно контролюватися терапією нестероїдними протизапальними засобами [33].

Проте деформація стегнової кістки викликає такі системні зміни в осі кінцівки, які впливають на функціонування всіх її суглобів [14] і ймовірно навіть у контралатеральній кінцівці, як ми показали в суглобовому хрящі дистального кінця великогомілкової кістки контралатеральної кінцівки щурів через 3 міс. спостереження. Це доводить важливість усебічного обстеження пацієнтів із деформаціями кісток для розробки профілактичних заходів із метою збереження функціонування суглобів обох кінцівок.

Цікавим є розвиток дегенеративних змін спочатку в суглобовому хрящі надп'яtkової кістки в надп'яtkово-гомiлковому суглобі щурів. Це можливо пов'язано з більшим навантаженням на кістки стопи під час ходи та їхньою функцією амортизувати навантаження, на відміну від

довгих кісток, куди воно передається вже меншою силою від першого контакту з поверхнею. Це підтверджується результатами біомеханічного дослідження на препаратах кінцівок трупного матеріалу, де було показано, що $\approx 83\%$ навантаження припадає на суглобовий хрящ саме надп'яtkової кістки в цьому суглобі [34].

Під час оцінювання ризику розвитку остеоартрозу в надп'яtkово-гомiлковому суглобі потрібно зважати на вік хворих із позасуглобовою деформацією стегнової кістки та період існування викривлення. У випадку нашого експериментального дослідження ми використовували щурів віком 6 міс. через те, що у тварин молодшого віку за умови моделювання остеоартрозу дегенеративні зміни не розвиваються згідно з рекомендаціями провідних експериментальних дослідників [27]. Тож імовірно в пацієнтів молодшого віку також зміни у надп'яtkово-гомiлковому суглобі будуть менш помітними та не перешкоджатимуть звичайній руховій активності.

Обмеженням цього дослідження є вивчення структурних змін у суглобовому хрящі на сагітальних зрізах, виконаних крізь центральну вісь кінцівки щурів, тоді як навантаження на медіальну частину хряща могло бути більшим унаслідок варусної деформації. Водночас виявлені дегенеративні зміни навіть за таких умов свідчать про вплив деформації й на менш навантажувані ділянки суглоба.

Висновок

Змодельована позасуглобова деформація стегнової кістки щурів викликає дегенеративні зміни в суглобовому хрящі надп'яtkової кістки з першого місяця, а з третього — великогомілкової кістки в надп'яtkово-гомiлковому суглобі. У контралатеральній кінцівці дегенеративні зміни в суглобовому хрящі встановлено через 3 місяці, але вони менш виражені.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Перспективи подальших досліджень. Проведення експериментального моделювання вальгусної деформації середньої третини стегнової кістки з подальшим дослідженням структури суглобового хряща колінного та надп'яtkово-гомiлкового суглоба.

Інформація про фінансування. Дослідження проведено в межах науково-дослідної роботи «Дослідити патологічні зміни в суглобах нижніх кінцівок за умов післятравматичних позасуглобових деформацій у дорослих», № держреєстрації 0114U003020

Внесок авторів. Романенко К. К. — концепція та дизайн, експериментальне моделювання у щурів, редагування та затвердження фінального варіанта статті; [Ашукіна Н. О.] — експериментальне моделювання у щурів, гістологічний

аналіз, написання чернетки статті; Мальцева В. Є. — аналіз даних, візуалізація даних, затвердження фінального варіанта статті.

Список літератури

- Weiss, R. J., Montgomery, S. M., Al Dabbagh, Z., & Jansson, K. Å. (2009). National data of 6409 Swedish inpatients with femoral shaft fractures: Stable incidence between 1998 and 2004. *Injury*, 40(3), 304–308. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2008.07.017>
- Arneson, T. J., Melton, L. J., Lewallen, D. G., & O'Fallon, W. M. (1988). Epidemiology of diaphyseal and distal femoral fractures in Rochester, Minnesota, 1965–1984. *Clinical orthopaedics and related research*, 234, 188–194. <https://doi.org/10.1097/00003086-198809000-00033>
- Böstman, O., Varjonen, L., Vainionpää, S., Majolä, A., & Rokkanen, P. (1989). Incidence of local complications after intramedullary nailing and after plate fixation of femoral shaft fractures. *Journal of trauma - injury, infection and critical care*, 29(5), 639–645. <https://doi.org/10.1097/00005373-198905000-00019>
- Ricci, W. M., Bellabarba, C., Evanoff, B., Herscovici, D., DiPasquale, T., & Sanders, R. (2001). Retrograde versus antegrade nailing of femoral shaft fractures. *Journal of orthopaedic trauma*, 15(3), 161–169. <https://doi.org/10.1097/00005131-200103000-00003>
- Ricci, W. M., Bellabarba, C., Lewis, R., Evanoff, B., Herscovici, D., DiPasquale, T., & Sanders, R. (2001). Angular malalignment after intramedullary nailing of femoral shaft fractures. *Journal of orthopaedic trauma*, 15(2), 90–95. <https://doi.org/10.1097/00005131-200102000-00003>
- Jensen, S. S., Jensen, N. M., Gundtoft, P. H., Kold, S., Zura, R., & Viberg, B. (2022). Risk factors for nonunion following surgically managed, traumatic, diaphyseal fractures: a systematic review and meta-analysis. *EFORT open reviews*, 7(7), 516–525. <https://doi.org/10.1530/EOR-21-0137>
- Vergano, L. B., Coviello, G., & Monesi, M. (2020). Rotational malalignment in femoral nailing: Prevention, diagnosis and surgical correction. *Acta biomechanica*, 91(Suppl 14), 1–11. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i14-S.10725>
- Eckhoff, D. G. (1994). Effect of limb malrotation on malalignment and osteoarthritis. *Orthopedic clinics of North America*, 25(3), 405–414. [https://doi.org/10.1016/s0030-5898\(20\)31925-8](https://doi.org/10.1016/s0030-5898(20)31925-8)
- Castano Betancourt, M. C., Maia, C. R., Munhoz, M., Moraes, C. L., & Machado, E. G. (2022). A review of Risk Factors for Post-traumatic hip and knee osteoarthritis following musculoskeletal injuries other than anterior cruciate ligament rupture. *Orthopedic reviews*, 14(4), 2022. <https://doi.org/10.52965/001c.38747>
- Phillips, J. R. A., Trezies, A. J. H., & Davis, T. R. C. (2011). Long-term follow-up of femoral shaft fracture: Relevance of malunion and malalignment for the development of knee arthritis. *Injury*, 42(2), 156–161. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2010.06.024>
- Ricci, W. M., Gallagher, B., & Haidukewych, G. J. (2009). Intramedullary nailing of femoral shaft fractures: Current concepts. *Journal of the American academy of orthopaedic surgeons*, 17(5), 296–305. <https://doi.org/10.5435/00124635-200905000-00004>
- Claireaux, H. A., Searle, H. K. C., Parsons, N. R., & Griffin, X. L. (2022). Interventions for treating fractures of the distal femur in adults. *Cochrane database of systematic reviews*, 2022(10). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010606.pub3>
- Gugala, Z., Qaisi, Y. T., Hipp, J. A., & Lindsey, R. W. (2011). Long-term functional implications of the iatrogenic rotational malalignment of healed diaphyseal femur fractures following intramedullary nailing. *Clinical biomechanics*, 26(3), 274–277. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2010.11.005>
- Dagneaux, L., Allal, R., Pithioux, M., Chabrand, P., Ollivier, M., & Argenson, J.-N. (2018). Femoral malrotation from diaphyseal fractures results in changes in patellofemoral alignment and higher patellofemoral stress from a finite element model study. *The knee*, 25(5), 807–813. <https://doi.org/10.1016/j.knee.2018.06.008>
- Karaman, O., Ayhan, E., Kesmezacar, H., Seker, A., Unlu, M. C., & Aydingoz, O. (2014). Rotational malalignment after closed intramedullary nailing of femoral shaft fractures and its influence on daily life. *European journal of orthopaedic surgery and traumatology*, 24(7), 1243–1247. <https://doi.org/10.1007/s00590-013-1289-8>
- Jaarsma, R. L., Ongkiehong, B. F., Grüneberg, C., Verdon-schot, N., Duysens, J., & Van Kampen, A. (2004). Compensation for rotational malalignment after intramedullary nailing for femoral shaft fractures: An analysis by plantar pressure measurements during gait. *Injury*, 35(12), 1270–1278. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2004.01.016>
- Cunningham, B. P., Cole, P. A., & Ortega, G. (2020). *Malunions of the Femoral Shaft. In Malunions: Diagnosis, Evaluation and Management* (261–282). Springer, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1124-1_10
- Kim, J. S., Amendola, A., Barg, A., Baumhauer, J., Brodsky, J. W., Cushman, D. M., Gonzalez, T. A., Janisse, D., Juryneec, M. J., Lawrence Marsh, J., Sofka, C. M., Clanton, T. O., & Anderson, D. D. (2022). Summary report of the arthritis foundation and the american orthopaedic foot & ankle society's symposium on targets for osteoarthritis research: part 1: epidemiology, pathophysiology, and current imaging approaches. *Foot and ankle orthopaedics*, 7(4). <https://doi.org/10.1177/24730114221127011>
- Delco, M. L., Kennedy, J. G., Bonassar, L. J., & Fortier, L. A. (2017). Post-traumatic osteoarthritis of the ankle: A distinct clinical entity requiring new research approaches. *Journal of orthopaedic research*, 35(3), 440–453. <https://doi.org/10.1002/jor.23462>
- Godoy-Santos, A. L., Fonseca, L. F., de Cesar Netto, C., Giordano, V., Valderrabano, V., & Rammelt, S. (2021). Ankle osteoarthritis. *Revista Brasileira de ortopedia*, 56(6), 689–696. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1709733>
- Liang, D., Sun, J., Wei, F., Zhang, J., Li, P., Xu, Y., Shang, X., Deng, J., Zhao, T., & Wei, L. (2017). Establishment of rat ankle post-traumatic osteoarthritis model induced by malleolus fracture. *BMC musculoskeletal disorders*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1821-9>
- Guo, J. B., Liang, T., Che, Y. J., Yang, H. L., & Luo, Z. P. (2020). Structure and mechanical properties of high-weight-bearing and low-weight-bearing areas of hip cartilage at the micro- And nano-levels. *BMC musculoskeletal disorders*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12891-020-03468-y>
- Santos, S., Emery, N., Neu, C. P., & Pierce, D. M. (2019). Propagation of microcracks in collagen networks of cartilage under mechanical loads. *Osteoarthritis and cartilage*, 27(9), 1392–1402. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.04.017>
- European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes: Strasbourg, 18 March 1986. (2000).
- Law of Ukraine No. 3447-IV, article 26. On the protection of animals from cruel treatment. Kyiv, 21 February, 2006. (In Ukrainian)
- Romanenko, K. K., Ashukina, N. O., Goridova, L. D., & Prozorovsky, D. V. (2014). Method for modeling fractures of long bones of limbs (92613). <https://base.nipo.gov.ua/search-bulletin/search.php?action=viewdetails&dbname=invdu&Id-Claim=203923>
- Gerwin, N., Bendele, A., Glasson, S., & Carlson, C. (2010). The OARSI histopathology initiative — recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the rat. *Osteoar-*

- thrititis and cartilage*, 18, S24–S34. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.05.030>
28. Romanenko, K., Ashukina, N., Batura, I., & Prozorovsky, D. (2017). Morphology of the articular cartilage of the knee joint in rats with extraarticular femoral bone deformity. *Orthopaedics, traumatology and prosthetics*, 0(1), 63–71. <https://doi.org/10.15674/0030-59872017163-71>
 29. Yao, Q., Wu, X., Tao, C., Gong, W., Chen, M., Qu, M., Zhong, Y., He, T., Chen, S., & Xiao, G. (2023). Osteoarthritis: Pathogenic signaling pathways and therapeutic targets. *Signal transduction and targeted therapy*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01330-w>
 30. Chang, S. H., Yasui, T., Taketomi, S., Matsumoto, T., Kim-Kaneyama, J. R., Omiya, T., Hosaka, Y., Inui, H., Omata, Y., Yamagami, R., Mori, D., Yano, F., Chung, U., Tanaka, S., & Saito, T. (2016). Comparison of mouse and human ankles and establishment of mouse ankle osteoarthritis models by surgically-induced instability. *Osteoarthritis and cartilage*, 24(4), 688–697. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.11.008>
 31. Korzh, M., Romanenko, K., Karpinsky, M., Prozorovsky, D., & Yaresko, O. (2015). Mathematic modeling of the influence of femur malalignment on the bearing of lower extremity joints. *Orthopaedics, traumatology and prosthetics*, 0(4), 25. <https://doi.org/10.15674/0030-59872015425-30>
 32. Tong, L., Yu, H., Huang, X., Shen, J., Xiao, G., Chen, L., Wang, H., Xing, L., & Chen, D. (2022). Current understanding of osteoarthritis pathogenesis and relevant new approaches. *Bone research*, 10(1), 1–17. <https://doi.org/10.1038/s41413-022-00226-9>
 33. Herrera-Pérez, M., Valderrabano, V., Godoy-Santos, A. L., de César Netto, C., González-Martín, D., & Tejero, S. (2022). Ankle osteoarthritis: comprehensive review and treatment algorithm proposal. *EFORT open reviews*, 7(7), 448–459. <https://doi.org/10.1530/EOR-21-0117>
 34. Calhoun, J. H., Li, F., Ledbetter, B. R., & Viegas, S. F. (1994). A comprehensive study of pressure distribution in the ankle joint with inversion and eversion. *Foot & ankle international*, 15(3), 125–133. <https://doi.org/10.1177/107110079401500307>

Стаття надійшла до редакції 03.09.2025	Отримано після рецензування 14.10.2025	Прийнято до друку 20.10.2025
---	---	---------------------------------

DEGENERATIVE CHANGES IN RAT ANKLE CARTILAGE INDUCED BY VARUS EXTRA-ARTICULAR FEMORAL DEFORMATION

K. K. Romanenko, N. O. Ashukina, V. Ye. Maltseva

Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv

✉ Kostiantyn Romanenko, MD, PhD in Traumatology and Orthopaedics: konstantin.romanenko@gmail.com

✉ Nataliya Ashukina, PhD in Biol. Sci.: natalya.ashukina@gmail.com

✉ Valentyna Maltseva, Phd in Biol. Sci.: maltseva.val.evg@gmail.com