

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ВЛИЯНИЯ  
ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ПРЕПАРАТА ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ  
И АУТОЛОГИЧНОЙ ТРОМБОЦИТАРНОЙ МАССЫ НА СУСТАВНОЙ  
ГИАЛИНОВЫЙ ХРЯЩ У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ОСТЕОАРТРОЗОМ**

*Л.Н. Рогова, Д.А. Маланин, А.В. Смирнов, Н.В. Григорьева, Г.Л. Снигур, В.В. Ермилов*

*ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации*

В представленном исследовании определены морфологические показатели развития экспериментального остеоартроза и оценена хондропротекторная функция внутрисуставного введения высокомолекулярного препарата гиалуроновой кислоты и аутологичной тромбоцитарной массы.

*Ключевые слова:* остеоартроз, гиалиновый хрящ, гиалуроновая кислота, тромбоцитарная масса, хондропротектор.

DOI 10.19163/1994-9480-2018-3(67)-60-62

**MORPHOLOGICAL CRITERIA OF EVALUATION OF DRUG HIGH-MOLECULAR  
HYALURONIC ACID AND PLATELET AUTOLOGOUS ON ARTICULAR HYALINE  
CATILAGE IN RATS WITH EXPERIMENTAL OSTEOARTHRISIS**

*L.N. Rogova, D.A. Malanin, A.V. Smirnov, N.V. Grigorieva, G.L. Snigur, V.V. Ermilov*

*FSBEI HE «Volgograd State Medical University» of Public Health Ministry of the Russian Federation*

In the present study, morphological parameters of experimental osteoarthritis development were determined and the chondroprotective function of intraarticular injection of high-molecular preparation of hyaluronic acid and autologous platelet mass was evaluated.

*Key words:* osteoarthritis, hyaline cartilage, hyaluronic acid, platelet mass, chondroprotector.

Известно, что гиалуроновая кислота – компонент суставной жидкости и внеклеточного матрикса хрящей. Ее нормальное содержание в хрящевой ткани приводит к образованию перекрестных связей между длинными цепями протеингликанов, глюкозамингликанов, обеспечивающих биомеханические свойства суставного гиалинового хряща. Кроме того, перекрестные связи между гликопротеинами затрудняют миграцию лейкоцитов из крови, их проникновению в структуры матрикса хряща, повреждение которого, в конечном итоге, приводит к развитию воспаления [1].

В ходе воспаления на фоне экспериментального остеоартроза во внеклеточном матриксе и синовиальной жидкости коленного сустава наблюдаются качественные и количественные изменения глюкокуроновой кислоты в сторону снижения молекулярной массы и деградации пространственной структуры гиалуронанов [2]. Согласно литературным данным, экзогенный гиалуронан может стимулировать образование эндогенного [1, 2].

Экзогенная ГК управляет механизмами апоптоза, снижая его интенсивность в хондроцитах, с одновременным усилением их пролиферации, стимулируя выработку коллагена, протеингликанов в гиалиновом хряще, что является показателем хондропротекторного действия [1, 2].

Известно, что функционирование сустава в физиологических условиях требует баланса между процессами деструкции и репарации, как на уровне клеток, так и тканей во всех составляющих сустава, таких как

кость, хрящ, синовиальная оболочка, связочный аппарат. Равновесие в суставе может нарушаться под воздействием множества факторов, в том числе и тромбоцитарной массы, содержащей трансформирующий ростовый фактор [3], влияющий, очевидно, на регенерацию и репарацию поврежденных тканей сустава.

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ**

Сравнительная оценка влияния высокомолекулярного препарата гиалуроновой кислоты и обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы крови на морфологические характеристики суставного гиалинового хряща при моделировании остеоартроза.

**МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ**

Эксперименты выполнены на 20 крысах самках линии Wistar, массой (225 ± 29) г, распределенных на четыре группы: контрольную и три экспериментальных. В экспериментальных группах моделировали остеоартроз, путем введения в левый коленный сустав суспензии стерильного талька в физиологическом растворе в соотношении 1:5. В контрольной группе крысам выполняли однократно укол в левый коленный сустав, животных выводили из эксперимента через месяц.

В экспериментальных группах после моделирования остеоартроза у крыс первой группы получали ткани коленного сустава через месяц после моделирования.

Крысам второй группы через месяц после моделирования вводили 0,2 мл обогащенной тромбоцитарной плазмы (ОТП) дважды с интервалом в 21 день.

Известно, что выраженность лечебного эффекта экзогенного гиалуронана зависят от молекулярной массы препарата и его концентрации. Так, под действием высокомолекулярного гиалуронана синтез собственной гиалуроновой кислоты увеличивался больше, чем после введения низкомолекулярного. В этой связи крысам третьей группы через месяц после моделирования вводили 0,2 мл высокомолекулярного гиалуронана (ВГ) трижды с интервалом в 7 дней.

Гистологическое исследование гиалуронового хряща, полученного в каждой серии после выведения животных из эксперимента, проводили путем окраски препаратов гематоксилин-эозином и по Малори с последующим морфометрическим анализом.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В контрольной группе гиалиновый хрящ имел характерное гистологическое строение, и его толщина составляла  $(330 \pm 17,3)$  мкм. Объемная доля хондроцитов соответствовала  $(13,7 \pm 1,1)$  %. Морфологические признаки дегенеративно-дистрофических и воспалительных изменений не визуализировались (рис. 1).

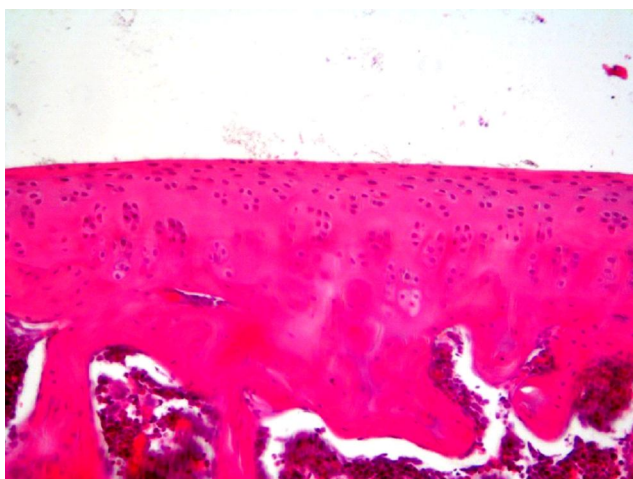


Рис. 1. Контрольная группа

После моделирования остеоартроза происходило значимое истончение суставного гиалинового хряща – до  $(121,0 \pm 20,4)$  мкм,  $p < 0,05$  и уменьшение объемной доли хондроцитов до  $(1,2 \pm 0,06)$  %,  $p < 0,05$ . На всем протяжении внутрисуставного хряща выявлялись множественные хондроциты с признаками кариопикноза и, так называемые, «пустые лакуны». Определялись достаточно большие участки деструкции суставной поверхности, одновременно выявлялось разрастание соединительной ткани, в толще которой, визуализировалось гранулематозное воспаление с выраженной гистиомакрофагальной инфильтрацией и формированием гигантских многоядерных клеток типа инородных тел. Кроме

того, выявлялось полнокровие кровеносных сосудов и неравномерный отек межклеточного вещества (рис. 2).

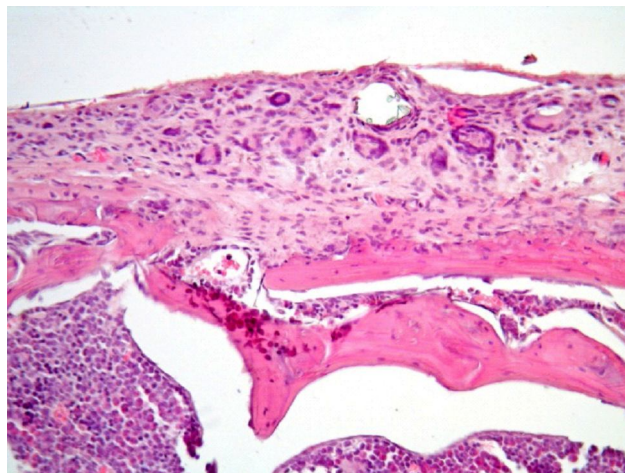


Рис. 2. Остеоартроз

Одновременно в суставном хряще имело место неравномерное окрашивание коллагеновых волокон с выраженным нарушением тинкториальных свойств матрикса хрящевой ткани. В участках склероза волокна коллагена окрашивались более интенсивно.

У крыс с экспериментальным остеоартрозом на фоне применения высокомолекулярного препарата гиалуроновой кислоты (ВГ) толщина хрящевой пластины увеличивалась до  $(264,0 \pm 21,3)$  мкм,  $p < 0,05$ , а число хондроцитов увеличивалось  $(11,6 \pm 1,2)$  %,  $p < 0,05$ . При этом суставная поверхность хряща сохраняла участки деструкции, неровные контуры за счет разволокнения и узуров. По-прежнему имела место неравномерность тинкториальных свойств хрящевого матрикса, его толщины и направленности коллагеновых волокон (рис. 3).

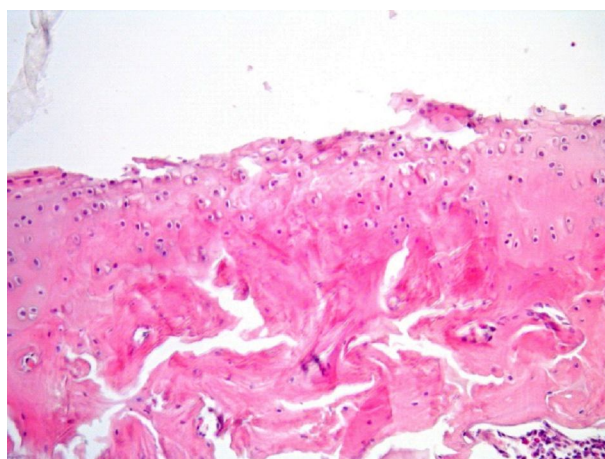


Рис. 3. Остеоартроз на фоне применения высокомолекулярного препарата гиалуроновой кислоты

Признаки воспаления не визуализировались, что, связано, вероятно, с уменьшением продукции провоспалительных цитокинов, в первую очередь ИЛ-1 $\beta$ , инициирующего оксидативный стресс и, как следствие,

дегенеративно-дистрофический процесс в тканях. Известно, что CD<sub>44</sub> в комплексе с гиалуроновой кислотой ингибирует продукцию простагландина E<sub>2</sub> и повышает уровень белка Hsp 70, что также уменьшает признаки воспаления.

Применение у крыс с экспериментальным остеоартрозом ОТП приводило к увеличению толщины хрящевой пластинки до (275,0 ± 18,9) мкм,  $p < 0,05$  и объемной доли хондроцитов до (18,4 ± 2,0) %,  $p < 0,05$ . Поверхность хряща выравнивалась путем формирования бесклеточной зоны. Происходило увеличение количества изогенных групп во всех зонах хряща. Признаки воспаления не визуализировались. Обращает на себя внимание равномерность распределения коллагеновых волокон и сохранение тинкториальных свойств хрящевого матрикса во всех зонах (рис. 4).

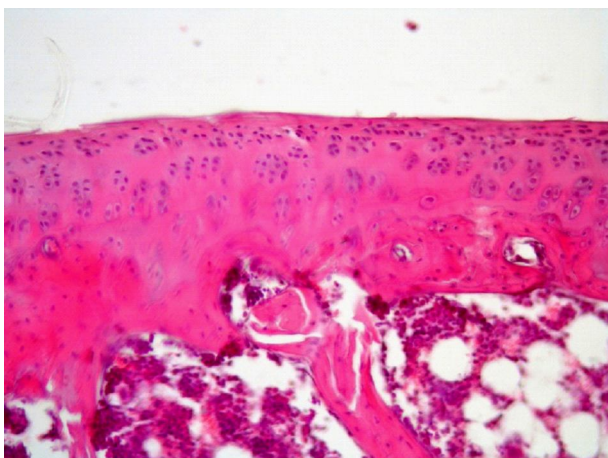


Рис. 4. Остеоартроз на фоне применения аутологичной тромбоцитарной плазмы

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при моделировании остеоартроза возникают выраженные структурные изменения суставного гиалинового хряща, включая его разрушение, склероз, гранулематозное воспаление, диффузные нарушения тинкториальных свойств матрикса.

На фоне смоделированного остеоартроза применение высокомолекулярного препарата гиалуроновой кислоты приводит к уменьшению степени выраженности дегенеративно-дистрофических процессов, улучшению показателей тинкториальных свойств матрикса.

Большие хондропротекторные свойства, влияющие на морфологические показатели развития остеоартроза, оказывает аутологичная тромбоцитарная плазма.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Marcelo Zaia Oliveira, Mauro Batista Albano, Mario Massatomo Namba et al. Effect of hyaluronic acids as chondroprotective in experimental model of osteoarthritis // Revista Brasileira de Ortopedia (English Edition). – 2014. – Vol. 49, № 1, – P. 62–68.
2. Wang C.T., Lin Y.T., Chiang B.L. et al. High molecular weight hyaluronic acid down-regulates the gene expression of osteoarthritis-associated cytokines and enzymes in fibroblast-like synoviocytes from patients with early osteoarthritis // Osteoarthr. Cartil. – 2006. – № 14 (12). – P. 1237–1247
3. Filardo G., Kon E., Roffi A., Di Matteo B. et al. Platelet-rich plasma: why intra-articular? A systematic review of preclinical studies and clinical evidence on PRP for joint degeneration // Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. – 2015. – P. 2459–2474.

## Контактная информация

**Рогова Людмила Николаевна** – д. м. н., профессор, зав. кафедрой патологической физиологии и клинической патофизиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: rogovaln@mail.ru