

УДК: 616.72-002-092.4

ТЕХНОЛОГИЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ ОСТЕОАРТРОЗА КРУПНЫХ СУСТАВОВ

Г. А. КОВАЛЕВ, Б. П. ВВЕДЕНСКИЙ, Б. П. САНДОМИРСКИЙ

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, Харьков

E-mail: kovalyovhome@ukr.net

Описаны методы моделирования остеоартроза крупных суставов в эксперименте. Основываясь на данных литературы, были проанализированы и обобщены технологические приемы моделирования остеоартроза у лабораторных животных. Показано, что существующие экспериментальные модели не являются универсальными и отражают, как правило, одно из звеньев этиопатогенеза. Даны практические рекомендации по выбору технологических приемов в зависимости от задач исследования.

Ключевые слова: остеоартроз, экспериментальные модели, крупные суставы.

Большой интерес к экспериментальным моделям остеоартроза объясняется широкой распространенностью и высокой социальной значимостью этой патологии. Среди всех заболеваний суставов остеоартроз является основной нозологией, его частоту в популяции можно сравнить с таковой при простудных и вирусных заболеваниях [1–3]. Экономический ущерб от этого заболевания составляет миллионы долларов, например в США затраты на одного пациента, страдающего остеоартрозом, в 2004 г. составили 5700 дол. [4]. Моделирование остеоартроза у лабораторных животных при изучении эффективности тех или иных методов лечения — общепринятая практика. Поскольку механическая нагрузка имеет существенное значение в патогенезе дегенеративно-дистрофических и воспалительных процессов в хрящевой ткани [5–7], наиболее клинически значимым является моделирование остеоартроза крупных суставов, в частности коленного [8,9]. В настоящее время предложено значительное количество таких моделей, каждая из них имеет свои особенности. Прежде всего это касается способов формирования, сроков, тяжести и динамики развития патологических процессов в суставе. Используют различные виды лабораторных животных. Разнообразие описанных экспериментальных моделей остеоартроза диктует необходимость структурирования и обобщения имеющейся информации.

Цель обзора — проанализировать технологические приемы моделирования остеоартроза у животных.

Проведен анализ источников научных библиотек, медицинских баз данных сети Internet (PubMed, ScienceDirect), патентов.

В современной научной литературе остеоартроз рассматривают как гетерогенную группу заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями [10–12].

Часто моделирование остеоартроза осуществляется введением в сустав агентов, оказывающих значительное повреждающее воздействие на элементы сустава. Например, в работе [13] описан способ моделирования остеоартроза двукратным внутрисуставным введением мышам 1 ед. коллагеназы VII (из *Clostridium histolyticum*) с интервалом в 2 дня; возможно введение в коленный сустав натриевой соли моноиодуксусной кислоты [14], дексаметазона [15]. Известен способ, заключающийся во введении один раз в сутки в сустав лабораторных крыс витамина А, из расчета 13,5–13,9 мг на 1 кг массы тела, на протяжении 2 сут, что нарушает процессы синтеза/резорбции тканей сустава и приводит к выраженным воспалительно-деструктивным изменениям в суставе и параартикулярных тканях [16].

Предложено большое количество хирургических способов моделирования остеоартроза. Одним из наиболее радикальных можно считать способ формирования экспериментального артрита коленного сустава путем удаления латерального мыщелка бедра у кроликов [17]. Более щадящим методом является нанесение дефектов различной

степени тяжести на суставную поверхность и повреждение связочного аппарата. Например, известен способ моделирования посттравматического артроза тазобедренного сустава у крыс посредством нанесения стандартного дефекта в виде круглого отверстия диаметром 2 мм, проникающего через суставной хрящ в субхондриальную кость [18]. В работе [19] для моделирования остеоартроза у собак в нагружаемой области мышечка бедра наносили дефект в виде борозды без повреждения субхондральной кости. Воспалительные и дегенеративно-дистрофические изменения повреждением связочного аппарата, как правило, вызывают в коленном суставе. Часто пересекают переднюю крестообразную связку — эту методику применяют у собак [20], кроликов [21–23], крыс [24]. Помимо передней крестообразной связки могут повреждаться и другие элементы сустава. Так, в работе [25] к пересечению указанной связки добавляли удаление медиального мениска, в статье [26] описано моделирование остеоартроза посредством пересечения медиальной коллатеральной связки и полного (во всю толщину) рассечения мениска, в исследовании [27] сочетали пересечение медиальной коллатеральной и обеих крестообразных связок с резекцией медиального мениска коленного сустава.

Помимо нанесения механической травмы при моделировании остеоартроза может использоваться влияние низких температур, об этом сообщается в работах [28, 29]. Известен способ моделирования деструктивно-дистрофического процесса в суставе, который заключается в прямом воздействии на суставной хрящ струей парагидроксида азота под давлением 0,2–0,6 атм в течение 4–8 с [30].

Следует отметить, что остеоартроз можно вызвать и не оказывая прямого воздействия на сустав. В этой связи интерес представляет сообщение [31], в котором предложен метод формирования остеоартроза у морских свинок, суть которого заключается в двусторонней овариумэктомии. Признаки заболевания, по данным электронной микроскопии, проявляются уже через 6 нед, через 12 нед отмечаются тяжелые дегенеративные повреждения хряща.

Отдельное место занимают модели спонтанного остеоартроза, разработанные для различных животных: морских свинок [32], собак [33], сирийских хомяков [34], мышей [35]. На сегодняшний день они достаточно популярны в экспериментальных исследованиях, особенно это касается использования

генетически модифицированных трансгенных мышей, у которых наступает преждевременная дегенерация хряща [36–38].

Определенное влияние на динамику протекания остеоартроза можно оказывать, регулируя нагрузку на пораженный сустав. Например, в исследовании [5] на модели спонтанного остеоартроза продемонстрировано, что у морских свинок, находящихся на ограниченной диете, остеоартроз развивался реже и протекал менее тяжело. В статье [39] предлагается регулировать тяжесть возникающих патологических изменений после пересечения передней крестообразной связки и удаления медиального мениска, варьируя количеством и длительностью физической нагрузки на поврежденный сустав.

При планировании экспериментальной работы исследователь сталкивается с необходимостью критического анализа преимуществ и недостатков экспериментальных моделей остеоартроза применительно к конкретным условиям, что в связи с достаточным количеством и разнообразием составляет известные трудности.

Для удобства рассмотрения все экспериментальные модели остеоартроза на основании характерных для них общих особенностей можно условно распределить по группам (таблица). В первую очередь можно выделить нехирургические и хирургические способы моделирования.

Нехирургическая группа экспериментальных моделей выгодно отличается «неинвазивностью», однако имеет и существенный недостаток — для развития серьезных патологических изменений хрящевой ткани требуется длительное время. Кроме того, в этих случаях контрлатеральный сустав невозможно использовать в качестве контрольного.

Модели остеоартроза, предполагающие хирургическое вмешательство, наиболее многочисленны и используются чаще всего. Как правило, на сустав оказывают прямое воздействие: введением химических веществ, применением физических факторов, нанесением механической травмы. К недостаткам этих моделей следует отнести их достаточно высокую травматичность, известную трудоемкость, риск инфицирования сустава.

Таким образом, все существующие экспериментальные модели отражают полиэтиологичность остеоартроза, связанную с патогенетическими механизмами процесса, в котором нарушение баланса между катаболическими и анаболическими процессами

Методы моделирования остеоартроза

Нехирургические	Модели спонтанного остеоартроза [5, 40, 32, 37, 36, 35, 34, 33, 38]			
Хирургические	Характер воздействия на сустав	Прямое	Деструкция суставной поверхности	Пересечение передней крестообразной связки [41, 20, 23, 22, 24, 42, 21, 25] Рассечение или удаление мениска [43, 44, 45, 46] Рассечение или удаление мениска с нарушением связочного аппарата [47, 27, 48, 26, 49, 50]
			Нарушение биомеханики сустава	Формирование хрящевого или костно-хрящевого дефекта [18, 30, 29, 51, 19]
		Введение в сустав химических веществ	Витамин А [16, 52, 53, 54, 55] Гормоны [15, 56] Моноидуксусная кислота [14, 57, 58, 59] Энзимы (коллагеназа [13, 60, 61], папаин [62, 63, 64, 65])	
	Опосредованное	Двустороннее удаление яичников [31]		

приводит к деградации хрящевой ткани. Наблюдаются изменения механических свойств хряща, которые зависят от правильного соотношения коллагена, протеогликанов и воды в ткани, в итоге снижаются его амортизационные и механические свойства. Вызвать такое состояние можно разными способами, главное, чтобы влияние патогенетического фактора было достаточным по силе и длительности. При прогрессировании остеоартроза хрящ размягчается, разрыхляется, в нем появляются трещины, простирающиеся до кости. Костные суставные поверхности, лишенные амортизации из-за деструкции хрящевой ткани, испытывают повышенную и неравномерную механическую нагрузку. В субхондральной кости появляются зоны динамической перегрузки, вызывающие нарушения микроциркуляции. Такая ситуация способствует возникновению микропереломов, субхондрального остеосклероза, кистовидной перестройки, изменений кривизны суставных поверхностей, что в свою очередь может привести к образованию костно-хрящевых разрастаний — остеофитов.

При моделировании остеоартроза обязательно учитывают такие факторы риска его возникновения, как возраст, пол, а также механические и гормональные [66, 17, 50]. Чем больше факторов риска учтено в процессе разработки той или иной экспериментальной модели, тем легче формируются харак-

терные изменения хрящевой ткани и других элементов сустава. При этом не следует забывать, что ни одна из экспериментальных моделей у животных не может воспроизвести патологический процесс, идентичный таковому при остеоартрозе у человека [67].

Следовательно, существующие экспериментальные модели остеоартроза не являются универсальными и отражают, как правило, одно из звеньев этиопатогенеза. При выборе технологических приемов моделирования остеоартроза крупных суставов необходимо ориентироваться на задачи исследования: изучение того или иного звена патогенеза либо определение эффективности лечебных мероприятий. Выбор той или иной модели зависит от цели, которую ставит перед собой экспериментатор. Если необходимо в кратчайшие сроки получить выраженный деструктивный процесс, то предпочтение следует отдать методам, предполагающим деструкцию суставной поверхности с повреждением субхондральной костной пластинки. Для изучения процессов репарации только хрящевой ткани дефект должен локализоваться в пределах хряща. В случае, когда нужно оценить влияние какого-либо лечебного агента на все элементы сустава, омываемые синовиальной жидкостью, при минимальной травматичности процедуры, можно рекомендовать модели с использованием интраартикулярных инъекций. Для

разработки методов коррекции патологических процессов, развивающихся при нарушении биомеханики суставов у спортсменов, наиболее целесообразно рассечение связок и/или менисков. В ситуации, когда важно не

оказывать прямого воздействия на сустав, можно прибегнуть к двустороннему удалению яичников у морских свинок или остановиться на моделях спонтанного остеоартроза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zhang Y., Zhang B., Wise B. et al. Statistical approaches to evaluating the effect of risk factors on the pain of knee osteoarthritis in longitudinal studies // *J. Orthop. Res.* — 2009. — V. 21, N 5. — P. 513–519.
2. Valdes A. M., Spector T. D. The genetic epidemiology of osteoarthritis // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2010. — V. 22, N 2. — P. 139–142.
3. Zhang Y., Jordan J. Epidemiology of osteoarthritis // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* — 2008. — V. 34, N 3. — P. 515–529.
4. Maetzel A., Li L., Pencharz J. The economic burden associated with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and hypertension: A comparative study // *Ann. Rheum. Dis.* — 2004. — V. 63, N 4. — P. 395–401.
5. Bendele A. M., Hulman J. F. Effects of body weight restriction on the development and progression of spontaneous OA in guinea pigs // *Arth. Rheum.* — 1991. — V. 34. — P. 1180–1184.
6. Kawaguchi H. Mechanism underlying osteoarthritis induced by mechanical stress on joint cartilage // *Clin. Calcium.* — 2008. — V. 18, N 9. — P. 1274–1286.
7. Wei L., Hjerpe A., Brismar B., Svensson O. Effect of load on articular cartilage matrix and the development of guinea-pig osteoarthritis // *Osteoarth. Cartil.* — 2001. — V. 9. — P. 447–453.
8. Лула А. М. Остеоартроз коленных суставов: лечение с позиций доказательной медицины // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. — 2006. — Т. 35, № 1. — С. 38–44.
9. Englund M. The role of biomechanics in the initiation and progression of OA of the knee // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* — 2010. — V. 24, N 1. — P. 39–46.
10. Felson D. T. Arthroscopy as a treatment for knee osteoarthritis // *Ibid.* — 2010. — V. 24, N 1. — P. 47–50.
11. Appleton C., Pitelka V., Henry J., Beier F. Global analyses of gene expression in early experimental osteoarthritis // *Arth. Rheum.* — 2007. — V. 56, N 6. — P. 1854–1868.
12. Van Dijk G., Veenhof C., Lankhorst G., Dekker J. Limitations in activities in patients with osteoarthritis of the hip or knee: the relationship with body functions, comorbidity and cognitive functioning // *Disabil. Rehabil.* — 2009. — V. 31, N 20. — P. 1685–1691.
13. Seung-Ah Y., Bo-Hyoung P., Hyung-Ju Y. et al. Calcineurin Modulates the Catabolic and Anabolic Activity of Chondrocytes and Participates in the Progression of Experimental Osteoarthritis // *Arth. Rheum.* — 2007. — V. 56, N 7. — P. 2299–2311.
14. Baragi V. M., Becher G., Bendele A. M. et al. 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 // *Ibid.* — 2009. — V. 60, N 7. — P. 2008–2018.
15. Вишневикий В. А., Мальшикина С. В. Моделирование артроза путем введения дексаметазона в коленный сустав крысы // Ортоп. травмат. протезир. — 2004. — № 4. — С. 76–80.
16. Пат. 79206 Україна, МПК⁸ G 09 B 23/28. Спосіб моделювання остеоартрозу з синовіїтом / 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.
17. Engh G. A., Chrisman O. D. Experimental arthritis in rabbit knees: a study of relief of pressure on one tibial plateau in immature and mature rabbits // *Clin. Orthop. Relat. Res.* — 1977. — V. 125. — P. 221–226.
18. Зупанец І. А., Дрогвоз С. М., Бездетко Н. В., Дедух Н. В. Експериментальне моделювання посттравматического остеоартроза тазобедренного сустава у крыс // Оценки фармакологической активности химических соединений: принципы и подходы: Тез. докл. Всесоюз. науч. конф. — М., 1989. — Ч. 2. — С. 132–133.
19. Marijnissen A. C., van Roermund P. M., TeKoppele J. M. et al. The canine «groove» model, compared with the ACLT model of osteoarthritis // *Osteoarth. Cartil.* — 2002. — V. 10, N 2. — P. 145–155.
20. Smith G. Jr., Myers S. L., Brandt K. D. et al. Effect of intraarticular hyaluronan injection on vertical ground reaction force and progression of osteoarthritis after anterior cruciate ligament transaction // *J. Rheumatol.* — 2005. — V. 32, N 2. — P. 325–334.
21. Ozkan F. U., Ozkan K., Ramadan S., Guven Z. Chondroprotective effect of N-acetylglucosamine and hyaluronate in early stages of

- osteoarthritis — an experimental study in rabbits // *Bull. NYU Hosp. Jt. Dis.* — 2009. — V. 67, N 4. — P. 352–357.
22. *Batiste D. L., Kirkley A., Laverty S. et al.* Ex vivo characterization of articular cartilage and bone lesions in a rabbit ACL transection model of osteoarthritis using MRI and micro-CT // *Osteoarth. Cartil.* — 2002. — V. 10, N 2. — P. 145–155.
 23. *Tiralocche G., Girard C., Chouinard L. et al.* Effect of oral glucosamine on cartilage degradation in a rabbit model of osteoarthritis // *Arth. Rheum.* — 2005. — V. 52, N 4. — P. 1118–1128.
 24. *Jean Y. H., Wen Z. H., Chang Y. C. et al.* Intra-articular injection of the cyclooxygenase-2 inhibitor parecoxib attenuates osteoarthritis progression in anterior cruciate ligament-transected knee in rats: role of excitatory amino acids // *Osteoarth. Cartil.* — 2007. — V. 15, N 6. — P. 638–645.
 25. *Hayami T., Pickarski M., Wesolowski G. et al.* The role of subchondral bone remodeling in osteoarthritis: Reduction of cartilage degeneration and prevention of osteophyte formation by alendronate in the rat anterior cruciate ligament transection model // *Arth. Rheum.* — 2004. — V. 50. — P. 1193–1206.
 26. *Janusz M. J., Bendele A. M., Brown K. K. et al.* Induction of osteoarthritis in the rat by surgical tear of the meniscus: inhibition of joint damage by a matrix metalloproteinase inhibitor // *Osteoarth. Cartil.* — 2002. — V. 10, N 8. — P. 785–791.
 27. *Ehrlich M., Mankin H., Jones H. et al.* Biochemical confirmation of an experimental osteoarthritis model // *J. Bone Joint. Surg. Am.* — 1975. — V. 57, N 3. — P. 392–396.
 28. *Тарасенко В. И.* Криовоздействие при артропластике тазобедренного сустава. Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.22 «Травматология и ортопедия». — Харьков, 1989. — 18 с.
 29. *Пат. 42133 Україна, МПК G09B 23/00.* Спосіб моделювання механічного міжвиросткового дефекту суглобного хряща / Гулевський О. К., Іванов Г. В., Іванов Є. Г.; заявник і патентовласник: Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України. — № u 2009 00367; Заявл. 19.01.2009; Опубл. 25.06.2009; Бюл. № 12.
 30. *А.с. 951368 СССР, МКИ J 09 B 23/28.* Способ моделирования деструктивно-дистрофического процесса в суставе / Бабийчук Г. А., Жигун А. И., Панков Е. Я., Дедух Н. В., Малышкина С. В. (СССР). — № 3003850/28-13; Заявл. 24.09.80; Опубл. 15.08.82; Бюл. № 30.
 31. *Dai Guofeng, Wang Shaojin, Li Jianmin et al.* The validity of osteoarthritis model induced by bilateral ovariectomy in guinea pig // *J. Huazhong Univ. Sci. Technol.* — 2006. — V. 26, N 6. — P. 716–719.
 32. *Bendele A. M., Hulman J. F.* Spontaneous cartilage degeneration in guinea pigs // *Arth. Rheum.* — 1988. — V. 31, N 4. — P. 561–565.
 33. *Liu W., Burton-Wurster N., Glant T. et al.* Spontaneous and experimental osteoarthritis in dog: similarities and differences in proteoglycan levels // *J. Orthop. Res.* — 2003. — V. 21, N 4. — P. 730–737.
 34. *Silberberg R., Saxton J., Sperling G.* Degenerative joint disease in Syrian hamsters // *Fed. Proc.* — 1952. — V. 11. — P. 427–432.
 35. *Uchida K., Urabe K., Naruse K. et al.* Hyperlipidemia and hyperinsulinemia in the spontaneous osteoarthritis mouse model, STR/Ort // *Exp. Anim.* — 2009. — V. 58, N 2. — P. 181–187.
 36. *Glasson S. S.* In vivo osteoarthritis target validation utilizing genetically-modified mice // *Curr. Drug. Targets.* — 2007. — V. 8, N 2. — P. 367–376.
 37. *Helminen H., Kiraly K., Pelttari A. et al.* An inbred line of transgenic mice expressing an internally deleted gene for type II procollagen (COL2A1) // *J. Clin. Invest.* — 1993. — V. 92. — P. 582–595.
 38. *Salminen H., Perala M., Lorenzo P. et al.* Up-regulation of cartilage oligomeric matrix protein at the onset of articular cartilage degeneration in a transgenic mouse model of osteoarthritis // *Arth. Rheum.* — 2000. — V. 43. — P. 1742–1748.
 39. *Henry J. L.* Molecular events of chronic pain: from neuron to whole animal in an animal model of osteoarthritis // *Novartis Found Symp.* — 2004. — N 260. — P. 139–145.
 40. *Bendele A. M., White S. L., Hulman J. F.* Osteoarthritis in guinea pigs: histopathologic and scanning electron microscopic features // *Lab. Anim. Sci.* — 1989. — V. 39. — P. 115–121.
 41. *Galois L., Etienne S., Grossin L. et al.* Dose-response relationship for exercise on severity of experimental osteoarthritis in rats: a pilot study // *Osteoarth. Cartil.* — 2004. — V. 12. — P. 779–786.
 42. *Marshall K. W., Chan A. D.* Arthroscopic anterior cruciate ligament transection induces canine osteoarthritis // *J. Rheumatol.* — 1996. — V. 23. — P. 338–343.
 43. *Moskowitz P., Davis I., Sammarco J. et al.* Experimentally-induced degenerative joint lesions following partial menisectomy in the rabbit // *Arth. Rheum.* — 1973. — V. 16. — P. 397–405.
 44. *Fernihough J., Gentry C., Malcangio M. et al.* Pain related behaviour in two models of osteoarthritis in the rat knee // *Pain.* — 2004. — V. 112. — P. 83–93.

45. *Pastoureau P., Chomel A., Bonnet J.* Evidence of early subchondral bone changes in the meniscectomized guinea pig. A densitometric study using dual-energy X-ray absorptiometry subregional analysis // *Osteoarth. Cartilage.* — 1999. — V. 7. — P. 466–473.
46. *Flannery C., Zollner R., Corcoran C. et al.* Prevention of cartilage degeneration in a rat model of osteoarthritis by intraarticular treatment with recombinant lubricin // *Arth. Rheum.* — 2009. — V. 60, N 3. — P. 840–847.
47. *Colombo C., Butler M., O'Byrne E. et al.* A new model of osteoarthritis in rabbits. I. Development of knee joint pathology following lateral meniscectomy and section of the fibular collateral and sesamoid ligaments // *Ibid.* — 1983. — V. 26, N 7. — P. 875–876.
48. *Hayami T., Pickarski M., Zhuo Y. et al.* Characterization of articular cartilage and subchondral bone changes in the rat anterior cruciate ligament transection and meniscectomized models of osteoarthritis // *Bone.* — 2006. — V. 38, N 2. — P. 234–243
49. *Kamekura S., Hoshi K., Shimoaka T. et al.* Osteoarthritis development in novel experimental mouse models induced by knee joint instability // *Osteoarth. Cartil.* — 2005. — V. 13, N 7. — P. 632–641.
50. *Ma H., Blanchet T., Peluso D. et al.* Osteoarthritis severity is sex dependent in a surgical mouse model // *Ibid.* — 2007. — V. 15, N 6. — P. 695–700.
51. *Johnson R. G., Poole A. R.* Degenerative changes in dog articular cartilage induced by a unilateral tibial valgus osteotomy // *Exp. Pathol.* — 1988. — V. 33, N 3. — P. 145–164.
52. *Lapadula G., Nico B., Cantatore F. et al.* Early ultrastructural changes of articular cartilage and synovial membrane in experimental vitamin A-induced osteoarthritis // *J. Rheumatol.* — 1995. — V. 22. — P. 1913–1921.
53. *Boni M., Lenzi L., Berlanda P. et al.* Experimental arthrosis from intraarticular vitamin A injection in the rabbit. Morphological study; considerations on the pathogenesis of human arthrosis in relation to the experimental model // *Ital. J. Orthop. Traumatol.* — 1977. — V. 111, N 1. — P. 5–26.
54. *Boni M., Lenzi L., Berlanda P. et al.* Experimental arthrosis from intraarticular vitamin A injection in the rabbit. Morphological and biochemical study. Consideration on the pathogenesis of human arthrosis in relation of the experimental model // *J. Orthop. Res.* — 1977. — V. 3, N 1. — P. 5–26.
55. *Kimura Y.* Morphological changes in the knee joint of rat by intra-articular injection of vitamin A // *Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi.* — 1994. — N 68. — P. 572–584.
56. *Gray R. G., Gottlieb N. L.* Intra-articular corticosteroids. An Updated Assessment // *Clin. Orthop. Rel. Res.* — 1983. — V. 177. — P. 235–263.
57. *Kalbhen D. A.* Chemical model of osteoarthritis: a pharmacological evaluation // *J. Rheumatol.* — 1987. — V. 14. — P. 130–131.
58. *Chandran P., Pai M., Blomme E. et al.* Pharmacological modulation of movement-evoked pain in a rat model of osteoarthritis // *Eur. J. Pharmacol.* — 2009. — V. 24, N 613. — P. 39–45.
59. *Schuelert N., McDougall J.* Grading of monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis reveals a concentration-dependent sensitization of nociceptors in the knee joint of the rat // *Neurosci. Lett.* — 2009. — V. 465, N 2. — P. 184–188.
60. *Botter S. M., van Osch G. J., Waarsing J. H. et al.* Cartilage damage pattern in relation to subchondral plate thickness in a collagenase-induced model of osteoarthritis // *Osteoarth. Cartil.* — 2008. — V. 16, N 4. — P. 506–514.
61. *Kikuchi T., Sakuta T., Yamaguchi T.* Intra-articular injection of collagenase induces experimental osteoarthritis in mature rabbits // *Ibid.* — 1998. — V. 6, N 3. — P. 177–186.
62. *Kitoh Y., Katsuramaki T., Tanaka H. et al.* Effect of SL-1010 (sodium hyaluronate with high molecular weight) on experimental osteoarthritis induced by intra-articularly applied papain in rabbits // *Nippon Yakurigaku Zasshi.* — 1992. — V. 100, N 1. — P. 67–76.
63. *Kopp S., Mejersjo C., Clemensson E.* Induction of osteoarthrosis in the guinea pig knee by papain // *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol.* — 1983. — V. 55. — P. 259–266.
64. *Marcelon G., Cros J., Guiraud R.* Activity of anti-inflammatory drugs on an experimental model of osteoarthritis // *Agents Actions.* — 1976. — V. 6, N 1. — P. 191–194.
65. *Monizumi T., Vainashita N., Okada Y.* Papain-induced changes in the guinea pig knee joint with special reference to cartilage healing // *Virchows Arch. [Cell Pathol.]*. — 1986. — V. 51. — P. 61–74.
66. *Pap G., Eberhardt R., Stürmer I. et al.* Development of osteoarthritis in the knee joints of Wistar rats after strenuous running exercise in a running wheel by intracranial self-stimulation // *J. Orthop. Res.* — 1998. — V. 194, N 1. — P. 41–47.
67. *Goldring M. B.* The role of cytokines as inflammatory mediators in osteoarthritis: lessons from animal models // *Connect. Tissue Res.* — 1999. — V. 40, N 1. — P. 1–11.

**ТЕХНОЛОГІЯ МОДЕЛЮВАННЯ
ОСТЕОАРТРОЗУ ВЕЛИКИХ СУГЛОБІВ**

*Г. О. Ковальов
Б. П. Введенський
Б. П. Сандомирський*

Інститут проблем кріобіології і кріомедицини
НАН України, Харків

E-mail: kovalyovhome@ukr.net

Описано методи моделювання остеоартрозу великих суглобів в експерименті. На підставі даних літератури проаналізовано й узагальнено технологічні прийоми моделювання остеоартрозу в лабораторних тварин. Показано, що існуючі експериментальні моделі не є універсальними і відображають, як правило, одну з ланок етіопатогенезу. Подано практичні рекомендації щодо вибору технологічних прийомів залежно від завдань дослідження.

Ключові слова: остеоартроз, експериментальні моделі, великі суглоби.

**TECHNOLOGY OF MODELING
OF LARGE JOINTS OSTEOARTHRISIS**

*G. A. Koval'ov
B. P. Vvedenskiy
B. P. Sandomirskiy*

Institute for problems of Cryobiology
and Cryomedicine of National Academy
of Sciences of Ukraine, Charkiv

E-mail: kovalyovhome@ukr.net

The objective of the survey was to describe the technology of experimental modeling of large joints osteoarthritis. Based on data of literature the technological methods of modeling of joints osteoarthritis in laboratory animals were analyzed and generalized. As it has been shown, existent experimental models are not universal and as a rule they reflect one of the links of etiopathogenesis. Practical recommendations for the choice of technological method depending on the tasks of research are given.

Key words: osteoarthritis, experimental models, large joints.