

Гений ортопедии. 2023;29(1):110-116.

Genij Ortopedii. 2023;29(1):110-116.

Обзорная статья

УДК 616.71-002.4-092.9(048.8)

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2023-29-1-110-116>



Экспериментальные модели остеонекроза на животных

Анастасия Владимировна Сертакова✉, Владимир Юрьевич Ульянов,
Эльмира Абдулкеримовна Магомедрасулова

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия

Автор, ответственный за переписку: Анастасия Владимировна Сертакова, anastasiya-sertakova@yandex.ru

Аннотация

Цель. Анализ экспериментальных анимальных моделей остеонекроза (ОН) на примере головки бедра с описанием достоинств и недостатков, их возможности для трансляции данных во взрослой и детской ортопедии, а также потенциальные модификации моделей для исследований в области ортопедии и ревматологии. **Материалы и методы.** Проведен поиск литературы на русском, английском, итальянском языках по электронным базам PubMed, Web of Science, Cochrane Library, E-library, а также банку данных научного издательства Springer, охвачен период с 1980 по 2021 г., включая важные исторические моменты лабораторного эксперимента на модели животных. **Результаты и обсуждение.** С учетом проанализированных нами исследований, мы пришли к выводу о том, что модели ОН с идеальными для нее условиями не существует, однако выбор модели, тем не менее, возможен и обусловлен целью исследователя воспроизвести ОН по типу «остеохондропатии» для изучения результатов применимо к детской ортопедии или классического ОН взрослого человека. С этой точки зрения, для остеохондропатии желательно использовать животных с длительно открытыми пластинами роста, интенсивным кровообращением во всех отделах кости и быстрой регенерацией, что соответствует ювенильным моделям крысы, кролика и свиньи. При воспроизведении ОН у взрослых предпочтение отдается собакам, овцам, свиньям и, в особенности, страусам эму. Нетравматические модели ОН у взрослых демонстрировали обратимость и соответствовали ранним стадиям. **Заключение.** Нуждаемость в моделировании ОН возросла ввиду прогресса ортобиологических техник (PRP-терапия, BMCs-технологии и др.) в лечении ОН. Однако результаты применения ортобиологических методов лечения неоднородны, разрозненны, не всегда достоверны статистически и являются предметом дискуссий. В связи с этими обстоятельствами поиск оптимальных анимальных моделей и тестирование методов лечения ОН в современной ортопедии является необходимостью.

Ключевые слова: остеонекроз головки бедра, остеохондропатия, модель животного, эксперимент, ортобиология

Для цитирования: Сертакова А.В., Ульянов В.Ю., Магомедрасулова Э.А. Экспериментальные модели остеонекроза на животных. *Гений ортопедии*. 2023;29(1):110-116. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-1-110-116. EDN ZDLPBW.

Review article

Experimental animal models of osteonecrosis

Anastasia V. Sertakova✉, Vladimir Yu. Ulyanov, Elmira A. Magomedrasulova

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation

Corresponding author: Anastasia V. Sertakova, anastasiya-sertakova@yandex.ru

Abstract

The objective was to analyze experimental animal models of osteonecrosis (ON) using the femoral head, show advantages and disadvantages, capacity to translate the findings for adult and pediatric orthopaedics, potential model modifications for orthopaedic and rheumatology research. **Material and methods** The original literature search was conducted on key resources including PubMed, Web of Science, Cochrane Library, E-library, and the Springer databank. Literature searches included Russian, English, and Italian studies. The research covered studies of 1980 to 2021 and included important landmarks of laboratory experiments with animal models. **Results and discussion** Although there was no ON model with ideal conditions found for it, the choice of a model could be based on the researcher's goal reproducing ON as a type of "osteochondropathy" to explore the results applicable to pediatric orthopaedics or classical ON in adults. Animals with long-term open growth plates, intensive blood circulation in the bone and rapid regeneration being characteristic of juvenile models of rats, rabbits and pigs could be appropriate for the experiment. Dogs, sheep, pigs and emus, in particular, were practical for reproducing ON in adults. Non-traumatic models of ON in adults were reversible and consistent with early stages of the condition. **Conclusion** The need for ON simulation increased due to progressing orthobiological techniques (PRP-therapy, BMCs technologies, etc.) in the treatment of ON. Application of orthobiological treatment resulted in heterogeneous, scattered outcomes being statistically unreliable and necessitating the search for optimal animal models and assessment of treatment methods for ON in modern orthopaedics.

Keywords: femoral head osteonecrosis, osteochondropathy, animal model, experiment, orthobiologics

For citation: Sertakova AV, Ulyanov VYu, Magomedrasulova EA. Experimental animal models of osteonecrosis. *Genij Ortopedii*. 2023;29(1):110-116. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-1-110-116

ВВЕДЕНИЕ

Остеонекроз (ОН) представляет собой группу патологических состояний неясной этиологии, исходом которых является нарушение метаболизма костной, хрящевой ткани и микроциркуляции в очаге возникновения с развитием вторичного остеоартрита прилежащего сустава [1-4]. Наиболее часто ОН поражает головку и мыщелки бедра, надмыщелки большеберцовой кости, головку плеча и таранной кости [5].

ОН детского и подросткового возраста выделен в группу так называемых «остеохондропатий», среди которых ведущее место занимает болезнь Легга-Кальве-Пертеса (БЛКП) с частотой встречаемости 0,4-20,9:100000 [6]. Среди важных особенностей ОН, вследствие которых его изучению уделяют большое внимание, можно выделить следующие: раннее начало (5-14 лет и 30-45 лет, 3♂ : 1♀); отсутствие лече-

ния на ранних стадиях, что в 80 % случаев приводит к деформации суставных поверхностей; риск высокой нестабильности эндопротеза как метода лечения – до 40 % случаев в первые 10-15 лет; ранняя инвалидность и ограничение подвижности [6-9]. Среди этиопатогенетических причин развития ОН выделяют идиопатический (возможно, гормонально-перегрузочный) спазм сосудов микроциркуляторного русла с переходом в ишемический стаз и локальный инфаркт кости на фоне увеличения клеточной гипоксии [6, 10].

Необходимо отметить, что в клинической практике большинство методов лечения ОН сводится к устранению механического коллапса костной ткани в зоне поражения (ротационные остеотомии, ауто- и аллопластика костными трансплантатами, туннельная декомпрессия); в отдаленном периоде эти методы демонстрируют скромные результаты [4, 5]. Ввиду

этих обстоятельств в настоящее время существует необходимость создания и тестирования новых протоколов лечения, что возможно в рамках доклинических испытаний [11]. Ранние и поздние стадии ОН прекрасно воспроизводятся на анимальной модели, которая должна соответствовать следующим критериям: емко отражать совокупность этиологических факторов возникновения процесса; отражать все стадии развития остеонекротического процесса, включая репарацию [5].

Целью – анализ предложенных экспериментальных анимальных моделей ОН на примере головки бедра с описанием достоинств и недостатков, их возможности для трансляции данных во взрослой и детской ортопедии, а также потенциальные модификации моделей для исследований в области ортопедии и ревматологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск источников на русском, английском и итальянском языках проводился по электронным базам PubMed, Web of Science, Cochrane Library, e-library, а также банку данных научного издательства Springer. Поиск охватывал работы, опубликованные в период с 1980 по 2021 г., и включал важные исторические моменты лабораторного эксперимента на моделях животных. Ис-

пользовались следующие критерии включения: обзорные статьи, мультицентровые исследования, контролируемые когортные исследования, неконтролируемые когортные исследования, исследования «случай-контроль» у животных с воспроизводимым ОН. Ключевые слова поиска: остеонекроз, экспериментальная модель, эксперименты in vivo/in vitro, лабораторные животные.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ДИСКУССИЯ

Вся совокупность экспериментальных моделей представлена на рисунке 1, описание, преимущества и недостатки которых будет представлена в нашем обзоре.

Анимальная модель ОН, вызванная травмой

Травматически-индуцированный ОН по механизму воспроизведения можно разделить на три большие группы: 1) ОН, вызванный хирургической сосудистой депривацией; 2) ОН, вызванный физическими факторами

ми; 3) ОН, вызванный химическими факторами. Причем физически и химически индуцированные ОН вызывают изменения, сходные с инфарктом кости, и потенциально приводят к коллапсу субхондральной кости.

Модель ОН, вызванного сосудистой депривацией, позволяет детально изучить расстройства микроциркуляторного русла как звена патогенеза мультифакторальной патологии.



Рис. 1. Различные анимальные модели ОН (на примере головки бедра)

В России изучение подобного способа начинается с работ проф. Г.С. Кильчевского, который еще в 1963 году предложил метод моделирования асептического некроза головки бедренной кости [12]. В данном способе проводится внутрикапсулярное круговое сечение синовиальной оболочки у основания шейки и перевязка круглой связки головки бедренной кости. M. Nishino et al. [13] изучали эту модель на взрослых собаках, воспроизводя ОН путем вывиха головки бедра и наложения лигатуры на медиальную и латеральную окружную артерии и вены. Через 2 и 4 недели на МРТ 80 % животных демонстрировали обширные зоны субхондрального некроза головки бедра, однако в последующем наблюдение животных не проводили.

J.G. Hofstaetter et al. [14] воспроизводили ОН на моделях взрослых кроликов. Они создавали модель путем комплексного хирургического удаления суставной капсулы, катетеризации и пломбировки сосудов надкостницы, наложением лигатуры на круглую связку головки бедренной кости, а также разрушением костного мозга через узкий канал по задней стенке головки бедра для прерывания интрамедуллярного кровотока. Через 6 и 12 месяцев после эксперимента авторы изучили КТ и гистологию материала, получив ОН лишь у 2 из 15 (13,3 %) животных, у остальных кроликов нашли лишь зоны остеолитического переломов. Возможно, это связано с обратимостью ОН, особенно у четырехлапых животных, а также длительным сроком наблюдения именно на модели кролика, который обладает повышенным кровотоком даже во взрослом возрасте.

Много исследований [15-20] посвящено созданию ОН на моделях крыс, где его воспроизводят путем вывиха головки бедра, перерезки круглой связки, двойным рассечением капсулы и надкостницы. Часть исследователей через 42 дня после эксперимента зафиксировали ОН с параллельным новообразованием кости без явлений коллапса (снижения высоты головки) [15-17]. Другие ученые отмечали преобладание феномена остеопороза и остеоартрита над ОН [19-20].

Другая популярная модель ОН с сосудистой депривацией – модель поросенка [21-24], где применяют наложение лигатуры на головку бедра и пересечение круглой связки. J.G. Hofstaetter et al. [24] обнаружили грубые рентгенологические и морфологические некротические изменения, сходные с начальной стадией БЛКП, с задержкой роста эпифиза на 4-й неделе после эксперимента и тяжелым уплощением головки к 8-й неделе.

M.F. Swiontkowski et al. [25] демонстрировали иную модель ОН на поросенке с помощью ятрогенного перелома шейки бедра и последующей внутренней фиксации головки металлоконструкцией. Гистологически у всех животных были выявлены очаги ОН с дезориентацией трабекул и механическим коллапсом субхондральных зон через 8 недель, подобные результаты фиксировали и J.G. Seiler et al. [26] на 12-недельных поросятах с воспроизведением протокола эксперимента Swiontkowski.

В 2004 году коллектив авторов под руководством проф. И.В. Киргизова предложил методику создания

модели остеохондропатии головки бедренной кости в эксперименте. Изменений структуры кости, характерных для ОН, добивались путем повышения внутрикостного давления. Исследование проведено на 10 беспородных собаках в возрасте 4-6 месяцев. Вокруг бедренной кости подводился стерильный хомут из нержавеющей металла, который затягивали до сдавления надкостницы [27]. Авторы называли свой способ очень надежным и через 4-6 недель получили гистологические доказательства ОН.

Анимальная модель ОН, вызванная физическими факторами

Среди физических факторов, провоцирующих развитие ОН, успешно применяются криогенные и термальные. Несмотря на то, что вызванный ими ОН не совсем естественной природы, стадийность процесса соответствует классическим изменениям [28-30]. Процесс криодеструкции вызывает немедленный прямой эффект клеточной и сосудистой деструкции. Локальная гипертермия 43-45 °С с постоянным воздействием на параартикулярные ткани в течение некоторого периода опосредованно вызывает клеточный апоптоз за счет перегрева клеточной жидкости и цитоструктур, в том числе и ДНК [31]. В.А. Филиппенко с соавторами предложен способ моделирования ОН головки бедренной кости с помощью непосредственного воздействия жидким азотом на верхний полюс бедра экспериментального животного (кролик/собака) двукратно криозондом с температурой -100 °С на границе хрящевого покрова головки в течение 5 минут с интервалом 4 недели. Авторы отмечают положительные результаты предложенного способа [32]. Другие авторы провели моделирование ОН у лошадей за счет глубокой заморозки криозондом с параллельным отслаиванием надкостницы с шейки и межвертельной зоны, однако результат был неудовлетворительным: получен неполный дефект головки бедра без признаков коллапса, а стадийность процесса не соответствовала классической [33].

M.G. Conzemius et al. [34] смоделировали ОН на страусах эму методом локального введения жидкого азота на головку бедра вблизи перехода в шейку с дополнительным лигатурным перевязыванием сосудов. Этот эксперимент демонстрировал очень хорошие результаты, поскольку полученные изменения хорошо отражали стадии некроза. У 16 из 19 птиц отмечали нарушение походки в виде хромоты, у 13 из 19 птиц – фрагментацию хряща с потерей формы суставного конца и у 4 птиц – субкапитальный перелом [34]. Другие авторы описали подобную модель ОН у овец, получив гистологическую верификацию процесса через 6-12 недель, но без явлений снижения высоты головки бедра [35].

Известна модель ОН у кроликов, вызванная микроволновым теплом с температурным воздействием на головку бедра в 55 °С в течение 10 минут [30]. Авторы получили обширные зоны повреждения в короткие сроки (до 4-х недель) с явлениями остеопороза, дегенеративных кист и спонтанной репарацией ОН через 6-8 недель, но 69 % животных через 12 недель потеряли нормальную конфигурацию головки бедра за счет коллапса.

Имеются также работы, посвященные созданию ОН с применением рентгенофокусной терапии [36-39], однако эксперименты сопровождались техническими трудностями и страданиями животных, а результаты большинства расценивались как неудовлетворительные, поскольку ОН не имел стадийности и не сопровождался коллапсом.

Анимальная модель ОН, вызванная химическими факторами

J. Manggold et al. [40] вызвали ОН у овец путем внутрикостного введения этанола, получив верифицированный гистологически парциальный некроз через 12 недель у всех животных. В ходе эксперимента одно животное погибло в момент инъекции, а у другого через 6 недель выявили субкапитальный перелом.

Ряд авторов предложили вдвигать тальк в полость сустава и вводить препарат каменноугольной смолы поднадкостнично (у собак). Дополнялся способ алкоголизацией крестцового сплетения 96° спиртом. Авторы отмечают, что через 2 месяца у животного развивается I степень асептического некроза головки бедренной кости, через 3 месяца – II степень, а через 4,5 месяца – III степень [41], однако для осуществления данного эксперимента необходим доступ к суставу, что имеет вероятность воспалительных осложнений.

В 2006 году А.С. Бойко обнародовал диссертационное исследование, в котором описал способ формирования модели ОН с введением в субэпифизарную зону бедренной кости экспериментального животного (собаки) тромбовара. На основе разработанной им экспериментальной модели доказано, что одним из основных звеньев патогенеза асептического некроза головки бедренной кости является синдром локальной гиперкоагуляции с нарушением венозного оттока из проксимального эпиметафиза бедра [42].

Анимальная модель ОН, вызванная нетравматическими факторами

Нетравматический ОН по механизму воспроизведения можно разделить на три большие группы: 1) стероид-индуцированный, 2) липополисахарид-индуцированный и 3) опосредованный химически-индуцированный (лошадиная сыворотка, алкоголь, барический фактор и др.). Некоторые авторы выделяют так называемый спонтанный ОН у лабораторных животных, но, ввиду незначительности события, результаты его ничтожны [43, 44].

Стероид-индуцированный ОН на анимальной модели

Одним из доказанных и непосредственных факторов развития ОН у человека является целевой прием кортикостероидов [45]. В связи с этим обстоятельством, в литературе имеется достаточное количество сообщений об экспериментальной модели ОН, индуцированного стероидами, однако интерпретация результатов важна для ортопедов, лечащих взрослое население, поскольку случаев стероид-индуцированного ОН в детской популяции немного.

Много исследований описывает формирование модели ОН у кроликов путем схематичного введения метилпреднизолонa внутримышечно [46, 47]. В одной работе кроликам однократно внутримышечно вводили метипред из расчета 20 мг/кг и фиксировали призна-

ки некроза у 83 % животных; диагноз гистологически верифицировали через 3 недели после инъекции [48]. Другие авторы, применив похожие модели, получили 70 % исходов в ОН с гистологической верификацией диагноза через 4 недели с 20 % смертностью кроликов от инъекции [49] или же получили доклиническую стадию отека костного мозга без перехода в ОН [50]. X. Zhang et al. [51] описали стероид-индуцированный ОН на крысах с введением метипреда из расчета 21 мг/кг/ежедневно/4 недели у 80 % животных по типу остеонхондропатии (т.е. с сохранением трабекулярных остеобластов). Другие авторы [52] опубликовали результаты эксперимента на модели цыплят с внутримышечным введением метипреда 3 мг/кг/в течение недели, и получили ОН с репарацией через 24 недели у 4 из 12 цыплят, но 48 % птиц погибло.

В этом плане интересна колоссальная работа A. Xavier et al. [53], где авторы в систематическом обзоре работ с 2011 по 2021 г. изучили 284 полнотекстовых исследований и статистически проанализировали 53 протокола создания модели ОН и остеопороза с помощью стероидов. Авторы получили следующие результаты: 1) наиболее популярными анимальными моделями служили крысы (66 % работ) и мыши (32 %), на кроликов и овец пришлось не более 1 %, ещё в 1 % работ использовались поросята/лошади/собаки и др.; 2) для введения в 49 % работ использован дексаметазон, в 22 % – преднизолон и в 14 % – метипред внутримышечно в 22 % случаев и 14 % перорально; 3) дозировки преднизолонa для крыс составили от 0,1 мг/кг/ежедневно/60 дней или 25 мг/кг/2 раза в неделю/6 недель; для мышей преднизолон вводился из расчета 0,8 мг/кг/ежедневно/3 недели или 4 мг/кг/ежедневно/3 недели; кроликам и овцам дексаметазон вводили из расчета 3 мг/кг/дважды в неделю/12 недель и преднизолон 0,6 мг/кг/5 раз в неделю/7 месяцев. К сожалению, прямое сравнение между исследованиями об эффективности моделей было затруднено вследствие неоднородности информации в отношении дозы, способа введения препарата, продолжительности и типа биодоступности у животных.

Липополисахарид-индуцированный ОН

Существует ряд исследований, посвященных изучению ОН, полученного данным способом. Так, в работе группы авторов [54] ОН получен на модели кролика путем однократного внутривенного введения липополисахарида (10 µg/kg) и фиксирован в 77 % случаев в мультифокальной форме через 4 недели (4 кролика из 35 погибли при введении препарата). ОН развивался подобно реакции Шварцмана за счет организации микротромбов в микроциркуляторном русле субхондральной кости, некроза в эпифизе удалось добиться лишь у 9 % животных. Известна работа A. Sakaguchi et al. [55], где путем ежедневного введения липополисахарида крысам-самцам (n = 5) у всех животных в течение 4-х недель удалось получить гистологически верифицированный ОН, несмотря на параллельное введение бисфосфонатов.

Опосредованный химически-индуцированный ОН (лошадиная сыворотка, алкоголь, барический фактор и др.)

Известен и ОН, вызванный введением различных иммунных препаратов. К примеру, некоторые авто-

ры [56] моделировали процесс на кроликах путем введения внутривенно стерильной инактивированной лошадиной сыворотки 10 мл/кг дважды в течение 3-х недель и получили признаки ранней стадии некроза у 64 % животных к третьей неделе эксперимента, но без явлений коллапса субхондральной кости.

Известны многочисленные работы, посвященные моделированию ОН путем комбинации введения стероидов и липополисахаридов [57-59] или лошадиной сыворотки [60], однако полученные результаты невозможны интерпретировать в связи с малым количеством животных, отсутствием тяжелых стадий ОН и высокой смертностью животных.

Модель алкоголь-ассоциированного ОН особенно популярна в странах Азии, в частности, в Китае [45]. Разработан протокол моделирования ОН на мышах, где алкоголь (20 мл/кг, 46 % раствор этанола) вводили в желудок и через 6 мес. получали полноценный ОН со снижением высоты головки бедра и эпифиза [61]. С. Jaffre et al. [62] провели анализ ряда работ, изучающих связь ежедневного приема алкоголя у крыс/кроликов в течение 4-6 недель и возникновения ОН, и пришли к следующему выводу: результаты трудно интерпретировать на основе текущего понимания воздействия алкоголя на метаболизм костей, и существуют проблемы, связанные с протоколом, включая дозу, продолжительность и возможную отмену алкоголя у животных.

Некоторые авторы демонстрировали получение ОН путем влияния давлением. К примеру, С.Е. Lehner et al. [63] зафиксировали дисбарический ОН у взрослых овец через 12-13 и 24 часа после воздействия сжатия воздухом (2,6-2,9 атмосферы) в течение 2-х месяцев, однако гистологически были получены лишь небольшие участки остеолизиса.

В последнее время интерес к созданию биологической модели ОН с отражением этиопатогенетических моментов и патофизиологических стадий процесса нарастает. Такая методика становится востребованной ввиду широкого внедрения в практику малоинвазивных ортобиологических методик в лечении ортопедической патологии [64, 65]. С учетом проанализированных нами исследований, посвященных проблеме, мы пришли к выводу о том, что модель с идеальными для нее условиями не существует, однако, с учетом первоначальных целей и желаемых результатов, выбор все-таки возможен.

Основными факторами выбора животных являются стоимость приобретения и ухода, доступность, толерантность к содержанию в неволе и простота содержания, приспособляемость в группе, невысокие экс-

плуатационные расходы, резистентность к инфекциям и заболеваниям, однородность животных, сходство с человеком по биологическим характеристикам, переносимость хирургических вмешательств. Кроме того, продолжительность жизни выбранного вида должна быть подходящей для длительности исследования [66]. С этой точки зрения оптимальными моделями являются крысы, кролики, собаки. Несмотря на то, что многие работы [67, 68] изучили отличия состава, плотности и качества костей у разных видов (человек, собаки, овцы, свиньи, коровы, цыплята) и пришли к выводу о наибольшем сходстве костной ткани собак и свиней с человеческой, для моделирования ОН это не принципиальный момент, поскольку по анатомической и патоморфологической природе костная ткань однотипна. Тип животного не имеет значения, так как во всех предложенных способах идет патогенетическое воздействие на костную ткань [69].

Разделение обусловлено целью исследователя по воспроизведению ОН по типу «остеохондропатии» для изучения результатов применимо к детской ортопедии или классического ОН взрослого человека.

С этой точки зрения, для остеохондропатии желательно использовать животных с длительно открытыми пластинами роста, интенсивным кровообращением во всех отделах кости и быстрой регенерацией, что соответствует моделям крыса, кролик и поросенок [64].

С учетом мультифакториальности ОН у детей и минимальности травматического агента предпочтительно использовать нетравматические модели ОН (рис. 1) с минимальным хирургическим или химическим воздействием инородных веществ, т. е. комбинации стероид-индуцированного ОН с малой сосудистой депривацией [12-27]. Еще более перспективной, на наш взгляд, является патофизиологическая модель И.И. Кужеливского с соавт. [70], разработавших модель с использованием норадреналина параартикулярно в сочетании с физической нагрузкой.

При воспроизведении ОН у взрослых предпочтение отдается собакам, овцам, свиньям и, в особенности, страусам эму. Двунogie эму демонстрировали прекрасные результаты стадийности ОН с учетом клинических проявлений [34], неудобна эта модель лишь вследствие медленного роста и затратного содержания. Для взрослого ОН прекрасно подходят травматические модели патологии с их преимуществом фокального некроза головки бедра, стадийности вплоть до полного коллапса головки и снижения ее высоты. Нетравматические модели ОН у взрослых демонстрировали не такие впечатляющие данные, поскольку некроз зачастую был обратим или соответствовал ранним стадиям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время имеется потребность в поиске анимальных моделей для воспроизведения асептического некроза как распространенного патологического процесса в ортопедии с катастрофическими последствиями для индивида. Нуждаемость в моделировании ОН возросла ввиду прогресса ортобиологических техник (PRP-терапия, BMCs-технологии и др.) в лечении ранних стадий заболевания, поскольку

их диагностика стала широкодоступна в клинической практике, однако результаты применения таких методов лечения неоднородны, разрозненны, статистически относительно и являются предметом дискуссий. В связи с этими обстоятельствами, поиск оптимальных анимальных моделей и тестирование методов лечения ОН в современной ортопедии является необходимостью.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Torgashin AN, Rodionova SS, Shumsky AA, Makarov MA, Torgashina AV, Akhtyamov IF, Kovalenko AN, Zagorodniy NV, Mironov SP. [Treatment of aseptic necrosis of the femoral head. Clinical guidelines]. *Nauchno-prakticheskaya Revmatologiya*. 2020;58(6):637-645. doi: 10.47360/1995-4484-2020-637-645 (in Russian)
- Matveev R.P., Bragina S.V. [Avascular necrosis of the femoral head (Review of the literature)]. *Ekologiya Cheloveka*. 2018;25(3):58-64. (in Russian)
- Hines JT, Jo WL, Cui Q, Mont MA, Koo KH, Cheng EY, Goodman SB, Ha YC, Hernigou P, Jones LC, Kim SY, Sakai T, Sugano N, Yamamoto T, Lee MS, Zhao D, Drescher W, Kim TY, Lee YK, Yoon BH, Baek SH, Ando W, Kim HS, Park JW. Osteonecrosis of the Femoral Head: an Updated Review of ARCO on Pathogenesis, Staging and Treatment. *J Korean Med Sci*. 2021 Jun 21;36(24):e177. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e177
- Holtmann H, Lommen J, Kübler NR, Sproll C, Rana M, Karschuck P, Depprich R. Pathogenesis of medication-related osteonecrosis of the jaw: a comparative study of in vivo and in vitro trials. *J Int Med Res*. 2018 Oct;46(10):4277-4296. doi: 10.1177/0300060518788987
- Fan M, Peng J, Qin L, Lu S. Experimental animal models of osteonecrosis. *Rheumatol Int*. 2011 Aug;31(8):983-994. doi: 10.1007/s00296-011-1819-9
- Рубашкин С.А., Сертакова А.В., Дохов М.М., Тимаев М.Х. Дегенеративные заболевания тазобедренных суставов у детей. *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста*. 2018;6(3):78-86. doi: 10.17816/PTORS6378-86
- Кожевников О.В., Лысиков В.А., Иванов А.В. Болезнь Легг-Кальве-Пертеса: этиология, патогенез, диагностика и лечение. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2017;24(1):77-87. doi: 10.17816/vto201724177-87
- Petek D, Hannouche D, Suva D. Osteonecrosis of the femoral head: pathophysiology and current concepts of treatment. *EFORT Open Rev*. 2019 Mar 15;4(3):85-97. doi: 10.1302/2058-5241.4.180036
- Lespasio MJ, Sodhi N, Mont MA. Osteonecrosis of the Hip: A Primer. *Perm J*. 2019;23:18-100. doi: 10.7812/TPP/18-100
- Тепленький М.П., Чепелева М.В., Кузнецова Е.И. Болезнь Пертеса: иммунологические аспекты. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020;65(4):239-243. doi: 10.18821/0869-2084-2020-65-4-239-243
- Черешнев В.А., Шилов Ю.И., Черешнева М.В., Самоделкин Е.И., Гаврилова Т.В., Гусев Е.Ю., Гуляева И.Л. Экспериментальные модели в патологии: учебник. Пермь: Пермский гос. ун-т, 2011. 266 с.
- Кильчевский Г.С. Аvascularные некрозы головки бедренной кости в эксперименте. *Ортопедия, травматология и протезирование*. 1963;(7):30-34.
- Nishino M, Matsumoto T, Nakamura T, Tomita K. Pathological and hemodynamic study in a new model of femoral head necrosis following traumatic dislocation. *Arch Orthop Trauma Surg*. 1997;116(5):259-262. doi: 10.1007/BF00390048
- Hofstaetter JG, Wang J, Yan J, Glimcher MJ. The effects of alendronate in the treatment of experimental osteonecrosis of the hip in adult rabbits. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009 Mar;17(3):362-370. doi: 10.1016/j.joca.2008.07.013
- Peled E, Bejar J, Zinman C, Boss JH. Vasculature deprivation-induced osteonecrosis of rats' femoral heads associated with the formation of deep surface depressions. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2007 Jul;127(5):369-374. doi: 10.1007/s00402-006-0258-7
- Vadasz Z, Misselevich I, Norman D, Peled E, Boss JH. Localization of vascular endothelial growth factor during the early reparative phase of the rats' vessels deprivation-induced osteonecrosis of the femoral heads. *Exp Mol Pathol*. 2004 Oct;77(2):145-148. doi: 10.1016/j.yexmp.2004.06.002
- Levin D, Norman D, Zinman C, Misselevich I, Reis DN, Boss JH. Osteoarthritis-like disorder in rats with vascular deprivation-induced necrosis of the femoral head. *Pathol Res Pract*. 1999;195(9):637-647. doi: 10.1016/S0344-0338(99)80129-0
- Norman D, Reis D, Zinman C, Misselevich I, Boss JH. Vascular deprivation-induced necrosis of the femoral head of the rat. An experimental model of avascular osteonecrosis in the skeletally immature individual or Legg-Perthes disease. *Int J Exp Pathol*. 1998 Jun;79(3):173-181. doi: 10.1046/j.1365-2613.1998.00063.x
- Peskin B, Shupak A, Misselevich I, Zinman C, Levin D, Jacob Z, Reis DN, Boss JH. Transphyseal osseous bridges in experimental osteonecrosis of the femoral head of the rat. Histologic study of the bony bridges connecting the epiphyseal with the metaphyseal bony trabeculae through gaps in the physeal cartilage. *J Pediatr Orthop B*. 2001 Jul;10(3):214-218.
- Peled E, Bejar J, Zinman C, Boss JH, Reis DN, Norman D. Prevention of distortion of vascular deprivation-induced osteonecrosis of the rat femoral head by treatment with alendronate. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2009 Feb;129(2):275-279. doi: 10.1007/s00402-008-0656-0
- Kim HK, Su PH, Qiu YS. Histopathologic changes in growth-plate cartilage following ischemic necrosis of the capital femoral epiphysis. An experimental investigation in immature pigs. *J Bone Joint Surg Am*. 2001 May;83(5):688-697. doi: 10.2106/00004623-200105000-00007
- Koob TJ, Pringle D, Gedbaw E, Meredith J, Berrios R, Kim HK. Biomechanical properties of bone and cartilage in growing femoral head following ischemic osteonecrosis. *J Orthop Res*. 2007 Jun;25(6):750-757. doi: 10.1002/jor.20350
- Kim HK, Sanders M, Athavale S, Bian H, Bauss F. Local bioavailability and distribution of systemically (parenterally) administered ibandronate in the infarcted femoral head. *Bone*. 2006 Jul;39(1):205-212. doi: 10.1016/j.bone.2005.12.019
- Hofstaetter JG, Roschger P, Klaushofer K, Kim HK. Increased matrix mineralization in the immature femoral head following ischemic osteonecrosis. *Bone*. 2010 Feb;46(2):379-385. doi: 10.1016/j.bone.2009.10.006
- Swiontkowski MF, Tepic S, Rahn BA, Cordey J, Perren SM. The effect of fracture on femoral head blood flow. Osteonecrosis and revascularization studied in miniature swine. *Arch Orthop Scand*. 1993 Apr;64(2):196-202. doi: 10.3109/17453679308994570
- Seiler JG 3rd, Kregor PJ, Conrad EU 3rd, Swiontkowski MF. Posttraumatic osteonecrosis in a swine model. Correlation of blood cell flux, MRI and histology. *Acta Orthop Scand*. 1996 Jun;67(3):249-254. doi: 10.3109/17453679608994682
- Способ создания модели остеохондропатии головки бедренной кости : пат. 2229167 Рос. Федерация : G09B 23/28. Киргизов И.В., Горбунов Н.С., Кирпичев С.В., Дударев В.А. ; патентообладатель Красноярская государственная медицинская академия ; № 2002128079/14 ; заявл. 18.10.2004 ; опубл. 20.05.2004, Бюл. № 14.
- Reed KL, Brown TD, Conzemius MG. Focal cryogen insults for inducing segmental osteonecrosis: computational and experimental assessments of thermal fields. *J Biomech*. 2003 Sep;36(9):1317-13126. doi: 10.1016/s0021-9290(03)00154-4
- Mont MA, Einhorn TA, Sponseller PD, Hungerford DS. The trapdoor procedure using autogenous cortical and cancellous bone grafts for osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br*. 1998 Jan;80(1):56-62. doi: 10.1302/0301-620x.80b1.7989
- Li Y, Han R, Geng C, Wang Y, Wei L. A new osteonecrosis animal model of the femoral head induced by microwave heating and repaired with tissue engineered bone. *Int Orthop*. 2009 Apr;33(2):573-580. doi: 10.1007/s00264-008-0672-2
- Hamazoe R, Maeta M, Murakami A, Yamashiro H, Kaibara N. Heating efficiency of radiofrequency capacitive hyperthermia for treatment of deep-seated tumors in the peritoneal cavity. *J Surg Oncol*. 1991 Nov;48(3):176-179. doi: 10.1002/jso.2930480307
- Способ моделирования асептического некроза головки бедренной кости : а.с. 1141444 СССР / Филиппенко В.А., Малышкина С.В., Дедух Н.В., Кулиш Н.И., Панков Е.Я., Жигун А.И. ; заявитель: Харьковский научно-исследовательский институт ортопедии и травматологии им. проф. М.И. Стенко. № 3573549 ; заявл. 23.02.1985 ; опубл. 04.04.1983.)
- Malizos KN, Quarles LD, Seaber AV, Rizk WS, Urbaniak JR. An experimental canine model of osteonecrosis: characterization of the repair process. *J Orthop Res*. 1993 May;11(3):350-357. doi: 10.1002/jor.1100110306
- Conzemius MG, Brown TD, Zhang Y, Robinson RA. A new animal model of femoral head osteonecrosis: one that progresses to human-like mechanical failure. *J Orthop Res*. 2002 Mar;20(2):303-309. doi: 10.1016/S0736-0266(01)00108-5
- Martel J, Bueno A, Domínguez MP, Llorens P, Quirós J, Delgado C. Percutaneous radiofrequency ablation: relationship between different probe types and procedure time on length and extent of osteonecrosis in dog long bones. *Skeletal Radiol*. 2008 Feb;37(2):147-152. doi: 10.1007/s00256-007-0416-1
- Le TX, Andrews RT. Thermal osteonecrosis of the rib after radiofrequency ablation in the thorax. *J Vasc Interv Radiol*. 2008 Jun;19(6):940-944. doi: 10.1016/j.jvir.2008.02.017
- Encalada I, Richmond JC. Osteonecrosis after arthroscopic meniscectomy using radiofrequency. *Arthroscopy*. 2004 Jul;20(6):632-636. doi: 10.1016/j.arthro.2004.04.075
- Cetik O, Cift H, Comert B, Cirpar M. Risk of osteonecrosis of the femoral condyle after arthroscopic chondroplasty using radiofrequency: a prospective clinical series. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2009 Jan;17(1):24-29. doi: 10.1007/s00167-008-0604-0

39. Bonutti PM, Seyler TM, Delanois RE, McMahon M, McCarthy JC, Mont MA. Osteonecrosis of the knee after laser or radiofrequency-assisted arthroscopy: treatment with minimally invasive knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2006 Nov;88 Suppl 3:69-75. doi: 10.2106/JBJS.F.00533
40. Manggold J, Sergi C, Becker K, Lukoschek M, Simank HG. A new animal model of femoral head necrosis induced by intraosseous injection of ethanol. *Lab Anim.* 2002 Apr;36(2):173-180. doi: 10.1258/0023677021912460
41. Способ моделирования эпифизарного асептического некроза в эксперименте : пат. 2300812 Рос. Федерация : G09B 23/28 / Пожарский В.П., Егорова С.А., Егоров Н.А., Пожарский А.В. № 2003130244/14; заявл. 10.06.07 ; опубл. 27.03.2005, Бюл. № 9.
42. Бойко А.С. Комплексное лечение болезни Легг-Кальве-Пертеса у детей: дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2006. 94 с.
43. Wada M, Kumagai K, Murata M, S-Yamashita Y, Shindo H. Warfarin reduces the incidence of osteonecrosis of the femoral head in spontaneously hypertensive rats. *J Orthop Sci.* 2004;9(6):585-590. doi: 10.1007/s00776-004-0829-9
44. Suzuki M, Kumagai K, Osaki M, Murata M, Tomita M, Miyata N, Hozumi A, Niwa M. Osteonecrosis of femoral head in the stroke-prone spontaneously hypertensive rats, especially old rats. *Clin Exp Hypertens.* 2008 Oct;30(7):689-697. doi: 10.1080/10641960802251883
45. Mont MA, Jones LC, Hungerford DS. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: ten years later. *J Bone Joint Surg Am.* 2006 May;88(5):1117-1132. doi: 10.2106/JBJS.E.01041
46. Xu J, Gong H, Lu S, Deasey MJ, Cui Q. Animal models of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head-a comprehensive research review up to 2018. *Int Orthop.* 2018 Jul;42(7):1729-1737. doi: 10.1007/s00264-018-3956-1
47. Fang S, Li Y, Chen P. Osteogenic effect of bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes on steroid-induced osteonecrosis of the femoral head. *Drug Des Devel Ther.* 2018 Dec 18;13:45-55. doi: 10.2147/DDDT.S178698
48. Iwakiri K, Oda Y, Kaneshiro Y, Iwakiri H, Masada T, Kobayashi A, Asada A, Takaoka K. Effect of simvastatin on steroid-induced osteonecrosis evidenced by the serum lipid level and hepatic cytochrome P4503A in a rabbit model. *J Orthop Sci.* 2008 Sep;13(5):463-468. doi: 10.1007/s00776-008-1257-z
49. Kuribayashi M, Fujioka M, Takahashi KA, Arai Y, Ishida M, Goto T, Kubo T. Vitamin E prevents steroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Acta Orthop.* 2010 Feb;81(1):154-160. doi: 10.3109/17453671003587101
50. Takao M, Sugano N, Nishii T, Sakai T, Nakamura N, Yoshikawa H. Different magnetic resonance imaging features in two types of nontraumatic rabbit osteonecrosis models. *Magn Reson Imaging.* 2009 Feb;27(2):233-239. doi: 10.1016/j.mri.2008.07.001
51. Zhang X, Liu Y, Ren K, Liu J, Zhu B, Sun Z. [Secondary total hip arthroplasty for osteonecrosis of femoral head after failed internal fixation of femoral neck fracture]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* 2010 Mar;24(3):257-261. (in Chinese)
52. Cui Q, Wang GJ, Su CC, Balian G. The Otto Aufranc Award. Lovastatin prevents steroid induced adipogenesis and osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 1997 Nov;(344):8-19.
53. Xavier A, Toumi H, Lespessailles E. Animal Model for Glucocorticoid Induced Osteoporosis: A Systematic Review from 2011 to 2021. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 29;23(1):377. doi: 10.3390/ijms23010377
54. Irida T, Yamamoto T, Miyashita K, Yamashita A, Iwamoto Y, Sugioka Y, Sueishi K. Osteonecrosis induced by a single administration of low-dose lipopolysaccharide in rabbits. *Bone.* 2001 Jun;28(6):641-649. doi: 10.1016/s8756-3282(01)00460-4
55. Sakaguchi O, Kokuryo S, Tsurushima H, Tanaka J, Habu M, Uehara M, Nishihara T, Tominaga K. Lipopolysaccharide aggravates bisphosphonate-induced osteonecrosis in rats. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015 Apr;44(4):528-534. doi: 10.1016/j.ijom.2014.08.011
56. Tsuji T, Sugano N, Sakai T, Yoshikawa H. Evaluation of femoral perfusion in a non-traumatic rabbit osteonecrosis model with T₂*-weighted dynamic MRI. *J Orthop Res.* 2003 Mar;21(2):341-351. doi: 10.1016/S0736-0266(02)00144-4
57. Zhang G, Sheng H, He YX, Xie XH, Wang YX, Lee KM, Yeung KW, Li ZR, He W, Griffith JF, Leung KS, Qin L. Continuous occurrence of both insufficient neovascularization and elevated vascular permeability in rabbit proximal femur during inadequate repair of steroid-associated osteonecrotic lesions. *Arthritis Rheum.* 2009 Oct;60(10):2966-2977. doi: 10.1002/art.24847
58. Sun Y, Feng Y, Zhang C. The effect of bone marrow mononuclear cells on vascularization and bone regeneration in steroid-induced osteonecrosis of the femoral head. *Joint Bone Spine.* 2009 Dec;76(6):685-690. doi: 10.1016/j.jbspin.2009.04.002
59. Wu X, Yang S, Duan D, Zhang Y, Wang J. Experimental osteonecrosis induced by a combination of low-dose lipopolysaccharide and high-dose methylprednisolone in rabbits. *Joint Bone Spine.* 2008 Oct;75(5):573-578. doi: 10.1016/j.jbspin.2007.11.004
60. Okazaki S, Nishitani Y, Nagoya S, Kaya M, Yamashita T, Matsumoto H. Femoral head osteonecrosis can be caused by disruption of the systemic immune response via the toll-like receptor 4 signalling pathway. *Rheumatology (Oxford).* 2009 Mar;48(3):227-232. doi: 10.1093/rheumatology/ken462
61. Wang Y, Yin L, Li Y, Liu P, Cui Q. Preventive effects of puerarin on alcohol-induced osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 2008 May;466(5):1059-1067. doi: 10.1007/s11999-008-0178-7
62. Jaffré C, Rochefort GY. Alcohol-induced osteonecrosis--dose and duration effects. *Int J Exp Pathol.* 2012 Feb;93(1):78-79; author reply 79. doi: 10.1111/j.1365-2613.2011.00798.1.x
63. Lehner CE, Adams WM, Dubielzig RR, Palta M, Lanphier EH. Dysbaric osteonecrosis in divers and caisson workers. An animal model. *Clin Orthop Relat Res.* 1997 Nov;(344):320-332.
64. Эйсмонт О.Л. Ортобиологические технологии в лечении остеоартрита суставов. *Медицинские новости.* 2020;(8):45-48.
65. Obana KK, Schallmo MS, Hong IS, Ahmad CS, Moorman CT 3rd, Trofa DP, Saltzman BM. Current Trends in Orthobiologics: An 11-Year Review of the Orthopaedic Literature. *Am J Sports Med.* 2022 Sep;50(11):3121-3129. doi: 10.1177/03635465211037343
66. Должиков А.А., Должикова И.Н. Выбор экспериментальной модели в биомедицинских исследованиях имплантатов (обзор). *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2018;4(3):49-62. doi: 10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-5
67. Aerssens J, Boonen S, Lowet G, Dequeker J. Interspecies differences in bone composition, density, and quality: potential implications for in vivo bone research. *Endocrinology.* 1998 Feb;139(2):663-670. doi: 10.1210/endo.139.2.5751
68. Gong JK, Arnold JS, Cohn SH. Composition of trabecular and cortical bone. *Anat. Rec.*, 1964 Jul;149:325-331. doi: 10.1002/ar.1091490303
69. Слизовский Г.В., Кужеливский И.И., Ситко Л.А., Бочмага Я.Я. Способ моделирования асептического некроза головки бедра. *Мать и дитя в Кузбассе.* 2017;(1):33-36.
70. Способ моделирования асептического некроза головки бедра: пат. 2626567 Рос. Федерация / Кужеливский И.И., Слизовский Г.В., Аникина Е.Ю. ; патентообладатель ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. № 2016140100 ; заявл. 11.10.2016 ; опубл. 28.07.2017, Бюл. № 22.

Статья поступила в редакцию 23.03.2022; одобрена после рецензирования 17.05.2022; принята к публикации 16.12.2022.

The article was submitted 23.03.2022; approved after reviewing 17.05.2022; accepted for publication 16.12.2022.

Информация об авторах:

1. Анастасия Владимировна Сертакова – кандидат медицинских наук, anastasiya-sertakova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4375-0405>;
2. Владимир Юрьевич Улянов – доктор медицинских наук, доцент, v.u.ulyanov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9466-8348>;
3. Эльмира Абдулкеримовна Магомедрасулова.

Information about the authors:

1. Anastasia V. Sertakova – Candidate of Medical Sciences, anastasiya-sertakova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4375-0405>;
2. Vladimir Yu. Ulyanov – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, v.u.ulyanov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9466-8348>;
3. Elmira A. Magomedrasulova – M.D.

Конфликт интересов и финансирование. Работа выполнена в рамках финансовой поддержки Проекта перспективного научного исследования ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России «Разработка системы оценки эффективности ортобиологических методов лечения дегенеративных заболеваний крупных суставов у детей» № SSMU-2022-010 (номер гос. регистрации ННЮКР 122031400732-9).