

© К. В. Корочина, Т. В. Чернышева, В. С. Полякова, И. Э. Корочина, 2017
УДК 616.728-018.3-007.248:599.323.4

К. В. Корочина¹, Т. В. Чернышева¹, В. С. Полякова², И. Э. Корочина¹

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОСТЕОАРТРОЗА СОСУДИСТО-МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

¹ Кафедра терапии (зав. — проф. П. Ю. Галин), Институт профессионального образования; ² кафедра патологической анатомии (зав. — проф. В. С. Полякова), ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

Цель — изучение ремоделирования синовиальной мембраны (СМ) и суставного хряща (СХ) коленного сустава у крыс с экспериментальной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в сочетании с ожирением.

Материал и методы. Исследование выполнено на 8-месячных крысах-самцах линии Вистар (n=15), распределенных на 3 группы по 5 животных: контрольная и 2 подопытные (моделирование ХСН и её сочетания с ожирением). Использованы гистохимические, иммуногистохимические, морфометрические методы исследования.

Результаты. В подопытных группах обнаружены уменьшение васкуляризации СМ, очаговый фиброз, воспалительная инфильтрация, активация экспрессии каспазы-3, матриксной металлопротеиназы-9, узурация СХ, разволокнение его матрикса, изменение интенсивности метакромазии, гибель хондроцитов, уменьшение содержания коллагена II типа. Наиболее выраженное ремоделирование наблюдалось в группе с сопутствующим ожирением.

Выводы. Комплексная дегенеративно-воспалительная реорганизация суставных структур соответствует раннему остеоартрозу. Представлена новая биологическая неинвазивная модель данного заболевания.

Ключевые слова: коленный сустав, остеоартроз, модель, хроническая сердечная недостаточность, ожирение

Остеоартроз (ОА) представляет собой самую частую патологию костно-мышечной системы [12]. Болезнь начинается с доклинических не визуализируемых обычными методами изменений в суставе. У людей патология сердечно-сосудистой системы и ожирение являются самыми распространёнными коморбидными заболеваниями, наблюдаемыми при ОА [2].

ОА усугубляет течение артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности (ХСН) [14] и сам интенсивнее прогрессирует на их фоне. Ранее была изучена реорганизация тканей коленного сустава у крыс в условиях экспериментальной ХСН [6] и обнаружены признаки их начального поражения.

Ожирение — самый весомый модифицируемый фактор риска ОА, в то же время их взаимосвязи весьма неоднозначны [5, 13]. Попытка получить гонартроз с помощью удаления гена лептина и развития ожирения не увенчалась успехом [15]. Цель данного исследования — выявить особенности структурно-функциональных изменений синовиальной мембраны (СМ) и суставного

хряща (СХ) коленного сустава у крыс с экспериментальной ХСН в сочетании с ожирением.

Материал и методы. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Оренбургского государственного медицинского университета (выписка из протокола № 150) и выполнено на базе гистологической лаборатории кафедры патологической анатомии. Из 15 самцов крыс линии Вистар в возрасте 8 мес 1-ю (контрольную) группу составили 5, находившихся на стандартном режиме вивария (свободный доступ к пище и воде, 12-часовой световой день, средняя температура воздуха около 21 °С). Остальным 10 крысам ежедневно в течение 2 нед делали подкожные инъекции 0,1 мл 1% раствора фенилэфрина гидрохлорида (Мезатон, Украина) с последующим плаванием в течение 20 мин в резервуаре с водой. Данный метод используется для воспроизведения ХСН [4]. Затем 5 животных (2-я группа) сразу были выведены из эксперимента передозировкой эфирного наркоза, а у 5 животных 3-й группы воспроизводили ожирение. Для этого крысы были помещены в тесные клетки, симулирующие гиподинамию современного человека, и в течение 2 мес находились на высококалорийной многокомпонентной диете, включавшей пшено (21%), сдобу (30%), жареный на растительном масле картофель (20%), сырое свиное сало (12%), шоколад (4%), фундук (4%), печенье (5%), подсолнечную халву (4%), 20% раствор фруктозы вместо воды «по требованию» (итого белки — 9,61%, жиры — 31,87%, углеводы — 58,52%). Животных взвешивали в 1-, 30-е и 60-е сутки

Сведения об авторах:

Корочина Кристина Валерьевна (e-mail: kris_kor@inbox.ru), Чернышева Татьяна Викторовна (e-mail: zaitv@yandex.ru),

Корочина Ирина Эдуардовна (e-mail: iris_kor@inbox.ru), кафедра терапии, Институт профессионального образования Минздрава РФ, 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6

Полякова Валентина Сергеевна (e-mail: k_patanat@orgma.ru), ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6

пребывания на диете, определяли общий и удельный прирост массы тела для подтверждения факта развития ожирения.

Оба коленных сустава от каждой крысы были осмотрены для определения деформации, отёка, гиперемии, отсепарированы от кожи и прилегающих мышц. У одного из них вскрывали суставную полость для макроскопической оценки его тканей, 2-й — оставался неповрежденным, весь материал фиксировали в 10% нейтральном формалине. После декальцинации и стандартной гистологической проводки делали серийные срезы толщиной 5–6 мкм в сагиттальной плоскости. Были изучены: ареолярный тип СМ в передних и боковых областях суставной капсулы коленных суставов, СХ проксимального эпифиза большеберцовой кости (латеральный и медиальный мыщелки). Для обзорной микроскопии парафиновые срезы окрашивали гематоксилином Майера — эозином [7]. Гликозаминогликаны определяли окрашиванием 0,5% толуидиновым синим при pH 7,4; 4,7 с проведением контроля (обработка гиалуронидазой). На парафиновых срезах, помещённых на стекла Super frost plus, с помощью набора реактивов моноклональных антител для иммуногистохимии (BioGenex, США) идентифицировали ключевой белок хрящевой ткани коллаген II типа, выявляли экспрессию маркера апоптоза каспазы-3 и маркера деградации межклеточного вещества матриксной металлопротеиназы-9 (ММР-9). Оценивали 100 полей зрения от каждого исследуемого объекта. Степень экспрессии коллагена II типа и ММР-9 оценивали визуально по балльной системе от 1 до 4, количество клеток, экспрессирующих каспазу-3, подсчитывали и определяли их относительное содержание. С помощью окулярного микрометра МОВ-1–15х при увеличении 300 измеряли толщину СХ и его зон в нагружаемой части сустава [1]. Используя окулярную сетку-вставку, подсчитывали объёмную плотность (ОП) сосудов микроциркуляторного русла СМ [1]. Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета программ MS Excel 2007 и Statistica 6.6 for Windows. Производили подсчет среднеарифметических значений абсолютных и относительных величин, ошибок средних величин и стандартных отклонений. Значимость различий определяли по t-критерию Стьюдента. Критическим уровнем значимости считали $p < 0,05\%$.

Результаты исследования. Макроскопические суставные структуры у животных подопытных групп не отличались от таковых в контроле: внешне суставы не были деформированы, отёчны, гиперемированы, СХ имел голубовато-белый цвет и ровную поверхность. При микроскопической оценке состояния тканей суставов в подопытных группах изменения СХ определялись в центральной (наиболее нагружаемой) зоне медиального мыщелка большеберцовой кости, не нагружаемые отделы не были изменены.

При микроскопическом исследовании СМ ареолярного типа у контрольных 8-месячных живот-

ных видна синовиальная интима, состоящая из 2–3 рядов синовиоцитов и основного вещества, за ней следовали упорядоченный субинтимальный фиброваскулярный слой и волокнистый слой суставной капсулы. ОП сосудов микроциркуляторного русла в данной группе оказалась наибольшей по сравнению с таковой в других группах (таблица).

Периваскулярная инфильтрация лимфоцитами и мононуклеарами, гиперплазия ворсин СМ отсутствовала. СХ у крыс данной группы соответствовал общим закономерностям строения гиалинового хряща. Уплотненные хондроциты поверхностной зоны располагались в 1–2 ряда, в промежуточной зоне они имели округлую форму и образовывали изогенные группы, в глубокой зоне находились гипертрофированные хондроциты, определялись участки хряща с пустыми лакунами. Разволокнение матрикса отсутствовало, пограничная линия была четкой и непрерывной. При окрашивании толуидиновым синим интенсивность метакромазии была равномерной во всей толще СХ за исключением поверхностной зоны нагружаемых участков, где наблюдалось её снижение. При предварительной обработке препарата гиалуронидазой она отсутствовала, что позволяет предположить, что гиалуроновая кислота была основным субстратом, обеспечивавшим метакромазию в СХ.

В СМ у животных с ХСН имелись участки с признаками фиброза и воспалительной лимфомакрофагальной инфильтрацией.

Результаты морфометрического и иммуногистохимического исследования структур коленных суставов крыс

Исследованные показатели	1-я группа (контроль)	2-я группа с хронической сердечной недостаточностью (ХСН)	3-я группа с ХСН и ожирением
Объемная плотность сосудов СМ, %	6,83±0,10	6,0±0,20	4,2±0,7*
Толщина СХ при ув. 300, мм	25,4±0,6	23,8±0,5	24,0±0,3
Толщина тангенциальной зоны СХ, мм	1,05±0,08	0,53±0,03*	0,120±0,010**
Экспрессия ММР-9 в СМ, баллы	1,82±0,06	2,49±0,06*	3,02±0,15**
Экспрессия каспазы-3 в СМ, %	3,82±0,29	11,9±0,5*	26,0±2,0**
Экспрессия коллагена II в СХ, баллы	2,46±0,15	1,76±0,03*	1,52±0,05**
Экспрессия каспазы-3 в СХ, %	7,8±0,6	16,4±0,08*	47±4**

Примечание. СМ — синовиальная мембрана; СХ — суставной хрящ; ММР-9 — матриксная металлопротеиназа-9.

* Различия значимы по сравнению с показателями в 1-й (контрольной) группе.

** Различия значимы по сравнению с показателями в 1-й и 2-й группах при $p \leq 0,05$.

Поверхность СХ была неровной, содержала вакуолизированные хондроциты, местами были обнаружены единичные эрозии (рис. 1). Клетки промежуточной и глубокой зон образовывали изогенные группы, включающие до 6 хондроцитов и чередующиеся с бесклеточными участками хряща. Многие клетки имели нечёткие, пикнотические ядра. Пограничная линия была прерывистой, наблюдались разволокнение межклеточного вещества и его неравномерная умеренная метакромазия.

При исследовании коленных суставов крыс с ХСН и коморбидным ожирением было отмечено преобладание жирового и фиброзного типов СМ, наименьший показатель её васкуляризации, у большинства крыс — воспалительная инфильтрация лимфоцитами, макрофагами. Выявлено значительное уменьшение клеточной популяции СХ, множество пустых лакун, имелись участки с хаотичной ориентацией волокон матрикса. Поверхностная зона СХ преимущественно отсутствовала, определялись множество фиссур, местами проникающих в промежуточную зону до кальцифицированного хряща, пограничная линия удваивалась либо фрагментировалась (рис. 2). Глубокая зона СХ подвергалась оксификации. Имелось резкое усиление интенсивности метакромазии по всей толще СХ. При предварительной обработке гиалуронидазой она сохранялась.

Иммуногистохимическое исследование (см. таблицу) выявило неодинаковые показатели экспрессии ММР-9, каспазы-3 и коллагена II типа в исследуемых группах. По сравнению с контролем в СМ коленных суставов у крыс подопытных групп отмечено увеличение экспрессии ММР-9 покровными синовиоцитами, наиболее выраженное у животных с сопутствующим

ожирением. По сравнению с контрольной группой у животных в группе с ХСН содержание коллагена II типа значительно уменьшилось (рис. 3) и было наименьшим в группе с ХСН и ожирением (см. таблицу). Наименьшие показатели экспрессии каспазы-3 в СМ и СХ обнаружены у контрольных крыс (см. таблицу), наибольшие — у животных с сочетанием ХСН и ожирения (рис. 4).

Обсуждение полученных данных. Отсутствие макроскопических изменений коленных суставов у крыс с изолированной ХСН и в сочетании с ожирением можно объяснить начальными стадиями ОА, его нетравматическим генезом. Микроскопические изменения суставных структур у крыс подопытных групп характеризовались признаками дегенеративной направленности. Наиболее выраженная комплексная дегенеративно-воспалительная реорганизация тканей была обнаружена в группе животных с сочетанием ХСН и ожирения.

Полученные в эксперименте данные согласуются с результатами работ по моделированию ОА. У животных 8 мес по сравнению с 4-месячными крысами при одном и том же способе воспроизведения ХСН [6] отмечены более выраженные признаки поражения суставов, отсутствовал компенсаторный гиперсинтез коллагена II типа. Сходные изменения (растрескивание поверхности СХ, разволокнение, уменьшенное содержание протеогликанов, активация апоптоза) обнаружены при изучении СХ в условиях эндогенной интоксикации и трактовались авторами как умеренно выраженный ОА [8]. Повышенный показатель запрограммированной клеточной гибели среди хондроцитов согласуется с результатами исследования формирования системного стероидного артроза [3], при котором в состоянии апоптоза находятся 50–70% клеток.

При моделировании ОА оперативными методами, внутрисуставными вмешательствами [10, 11] у животных наблюдались грубые посттравматические изменения со значительной деформацией подлежащей кости, остеопитомом и резким истончением СХ, соответствующие поздним стадиям ОА. Наше

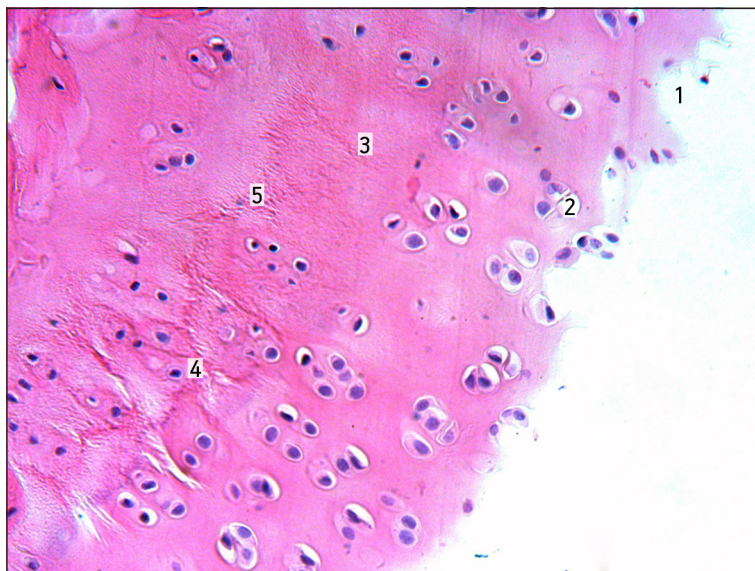


Рис. 1. Суставной хрящ крысы 8 мес с экспериментальной хронической сердечной недостаточностью.

1 — формирующаяся узура; 2 — вакуолизированные хондроциты промежуточной зоны; 3 — бесклеточный участок матрикса; 4 — разволокнение матрикса; 5 — нечеткая прерывистая пограничная линия. Окраска гематоксилином Майера — эозином. Ув. 300

исследование не предполагало их получение, так как именно начальные потенциально обратимые стадии заболевания находятся в фокусе внимания современных исследователей. В настоящее время [16] используется термин «ранний» ОА, который имеет чёткие гистологические критерии (I–III степени поражения СХ по классификации Международного общества по исследованию остеоартроза OARSI [17]).

Судя по совокупности морфологических признаков, можно заключить, что в группе крыс с сочетанием ХСН и ожирения нами был получен ранний ОА с поражением СХ, соответствующим II–III степени II стадии по классификации OARSI.

Таким образом, ХСН обязательно сопровождается необратимыми дегенеративными изменениями тканей опорно-двигательного аппарата, что позволяет считать возникающую при ней системную гемодинамическую дисфункцию фактором их инициации. Нарастание коморбидной нагрузки усугубляет патологическую реорганизацию суставных струк-

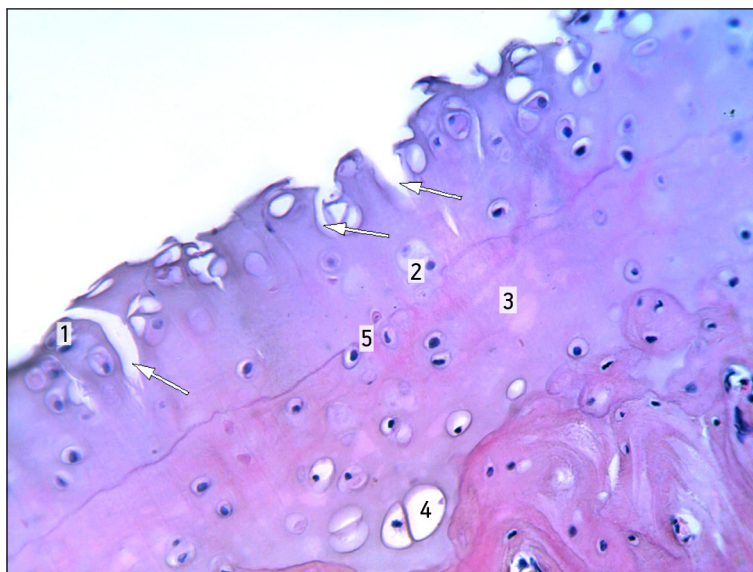


Рис. 2. Суставной хрящ крысы 8 мес с экспериментальной хронической сердечной недостаточностью и ожирением.

1 — единичные хондроциты поверхностной зоны; 2 — изогенные группы в промежуточной зоне; 3 — обширный бесклеточный участок, разволокнение матрикса; 4 — пустая лакуна на месте гибели хондроцита; 5 — прерывистая пограничная линия; стрелки — узур. Окраска гематоксилином Майера — эозином. Ув. 300

тур, что наглядно демонстрирует подтверждение концепции коморбидности ОА.

Нами была разработана принципиально новая, доступная и максимально близкая к реальным

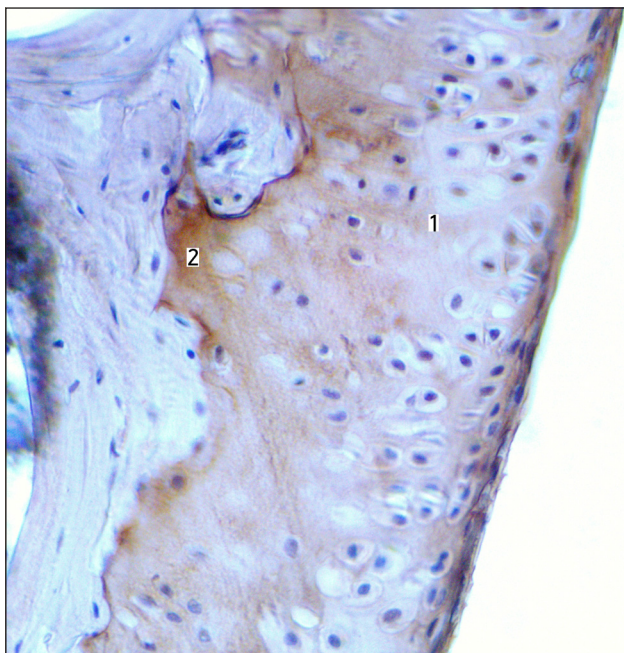


Рис. 3. Суставной хрящ крысы 8 мес с экспериментальной хронической сердечной недостаточностью. Экспрессия коллагена II типа.

1 — участок с уменьшенным содержанием коллагена II типа (бледное окрашивание); 2 — участок с более высоким содержанием коллагена II типа (более интенсивное окрашивание). Иммуногистохимическая реакция. Ув. 300

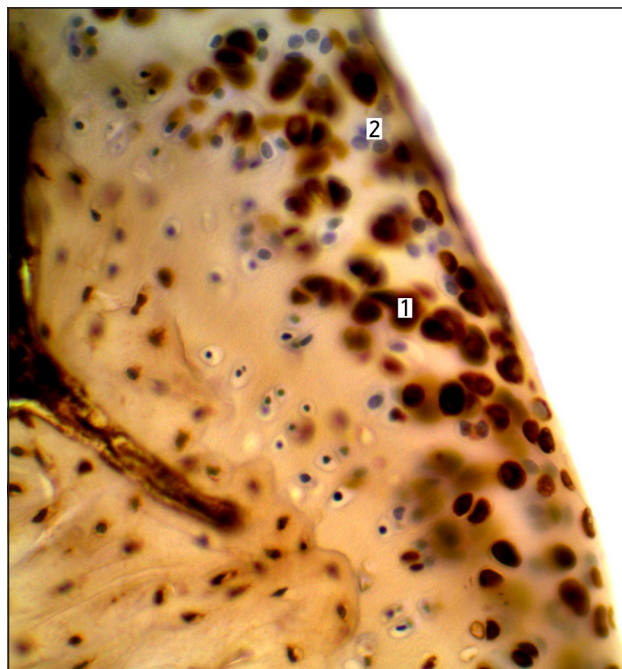


Рис. 4. Суставной хрящ крысы 8 мес с экспериментальной хронической сердечной недостаточностью и ожирением. Экспрессия каспазы-3.

1 — хондроцит, экспрессирующий каспазу-3; 2 — хондроцит, не экспрессирующий каспазу-3. Иммуногистохимическая реакция. Ув. 400

клиническим условиям экспериментальная модель ОА, основанная на имитации этиопатогенетических реалий заболевания человека и отражающая наиболее частое сочетание сосудистых, метаболических и дегенеративных изменений [9]. Предложенное решение основано на оригинальной идее и имеет большое практическое значение, так как позволяет проводить неосуществимые в клинике эксперименты по изучению ранних этапов развития ОА, а также апробировать новые средства и методы лечения этого заболевания.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования: Т.В.Ч., И.Э.К.

Сбор и обработка материала: К.В.К., В.С.П., И.Э.К.

Статистическая обработка данных: К.В.К., В.С.П.

Анализ и интерпретация данных: К.В.К., В.С.П.

Написание текста: К.В.К., И.Э.К., Т.В.Ч., В.С.П.

Авторы сообщают об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1990. 384 с. [Avtandilov G.G. Medical morphometry. Moscow: Meditsina, 1990. 384 p. In Russ.].
2. Березняков И.Г., Корж И.В. Остеоартроз, артериальная гипертензия и ожирение: проблема коморбидности // Междунар. мед. журн. 2012. Т. 18, № 4. С. 78–81 [Berezniakov I.G., Korzh I.V. Osteoarthritis, arterial hypertension, and obesity: comorbidity problem // Mezhdunarodnyi meditsinskii zhurnal. 2012. Vol. 18, № 4. P. 78–81. In Russ.].
3. Зупанец И.А., Туляков В.А., Шебеко С.К. Влияние комбинации глюкозамина гидрохлорида с парацетамолом на апоптоз хондроцитов в условиях развития системного стероидного артроза у крыс // Экспер. и клинич. фармакол. 2012. Т. 75, № 4. С. 34–37 [Zupanets I.A., Tulyakov V.A., Shebeko S.K. Effect of glucosamine hydrochloride in combination with paracetamol on chondrocyte apoptosis under conditions of systemic steroidal arthritis development in rats // Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2012. Vol. 75, № 4. P. 34–37. In Russ.].
4. Инчина В.И., Столярова В.В., Гарькин Г.Г., Тюряхина Н.А. Состояние миокарда в модельной ситуации активации гипертензивных механизмов // Тезисы докладов Второго Российского конгресса по патофизиологии. М., 2000. С. 68 [Inchina V.I., Stoljarova V.V., Garkin G.G., Tiuriakhina N.A. The state of myocardium in a model situation of activation of hypertensive mechanisms // Tezisy dokladov Vtorogo Rossiiskogo kongressa po patofiziologii. Moscow, 2000. P. 68. In Russ.].
5. Корочина И.Э., Багирова Г.Г. Метаболический синдром и течение остеоартроза // Тер. арх. 2007. Т. 79, № 10. С. 13–20 [Korochina I.E., Bagirova G.G. Metabolic syndrome and a course of osteoarthritis // Terapevticheskii arkhiv. 2007. Vol. 79, № 10. P. 13–20. In Russ.].
6. Корочина К.В., Полякова В.С., Корочина И.Э. Морфология синовиальной мембраны и суставного хряща коленного сустава при экспериментальной хронической сердечной недостаточности // Бюл. exper. биол. 2015. Т. 160, № 9. С. 364–368 [Korochina K.V., Polyakova V.S., Korochina I.E. Morphology of synovial membrane and articular cartilage in the knee joint in experimental chronic heart failure // Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny. 2015. Vol. 160, № 9. P. 364–368. In Russ.].
7. Меркулов Г.А. Курс патолого-гистологической техники. 5-е изд., испр. и доп. Л.: Медицина, 1969. 423 с. [Merkulov G.A. The course of histopathological technique. 5th edition, Leningrad: Meditsina, 1969. 423 p. In Russ.].
8. Новочадов В.В., Гайфуллин Н.М., Фролов Д.М. Ремоделирование суставного хряща в условиях эндогенной интоксикации // Фундаментальные исследования. 2012. № 10. С. 271–275 [Novochadov V.V., Gaifullin N.M., Frolov D.M. Articular cartilage remodeling due to endogenous intoxication // Fundamental'nye issledovaniya. 2012. № 10. P. 271–275. In Russ.].
9. Патент РФ № 2015107821/14. Способ моделирования остеоартроза 2587039 C1 RU: МПК G09B 23/28 / К.В.Корочина, В.С.Полякова, И.Э.Корочина. Заявка от 05.03.2015 г. Опубл. в Б.И. 2016. № 16. 21 с. [Korochina K.V., Polyakova V.S., Korochina I.E. Method for osteoarthritis modeling // RF Patent № 2587039, 2016. In Russ.].
10. Ханиев С.Ф. Моделирование остеоартроза коленного сустава // Ветеринарная медицина. 2013. № 1. С. 21–22 [Khaniev S.F. Modeling of osteoarthritis of the knee // Veterinarnaya meditsina. 2013. № 1. P. 21–22. In Russ.].
11. Шевцов В.И., Макушин В.Д., Степанов М.А., Ступина Т.А. К вопросу моделирования остеоартроза коленного сустава у собак для изучения патогенеза (экспериментально-морфологическое исследование) // Гений ортопедии. 2012. № 1. С. 38–42 [Shevtsov V.I., Makushin V.D., Stepanov M.A., Stupina T.A. The problem of the knee osteoarthritis modeling in dogs for the study of pathogenesis (experimental morphological study) // Genii ortopedii. 2012. № 1. P. 38–42. In Russ.].
12. Шостак Н.А. Остеоартроз: актуальные вопросы диагностики и лечения // Русск. мед. журн. 2014. Т. 22, № 4. С. 278–281 [Shostak N.A. Osteoarthritis: current problems in the diagnosis and treatment // Russkii meditsinskii zhurnal. 2014. Vol. 22, № 4. P. 278–281. In Russ.].
13. Caporali R., Cimmino M.A., Sarzi-Puttini P., Caporali R., Cimmino M.A., Sarzi-Puttini P., Scarpa R., Parazzini F., Zaninelli A., Ciocci A., Montecucco C. Comorbid conditions in the AMICA study patients: effects on the quality of life and drug prescriptions by general practitioners and specialists // Semin Arthritis Rheum. 2005. Vol. 35, Iss. 1. Suppl. 1. P. 31–37. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.02.004
14. Fernandes G.S., Valdes A.M. Cardiovascular disease and osteoarthritis: common pathways and patient outcomes // Eur J. Clin. Invest. 2015. Vol. 45, Iss. 4. P. 405–414.
15. Griffin T.M., Huebner J.L., Kraus V.B., Guilak F. Extreme obesity due to impaired leptin signaling in mice does not cause knee osteoarthritis // Arthritis Rheum. 2009. Vol. 60, Iss. 10. P. 2935–2944.
16. Madry H., Luyten F.P., Facchini A. Biological aspects of early osteoarthritis // Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2012. Vol. 20. P. 407–422.
17. Pritzker K.P.H., Gay S., Jimenez S.A., Ostergaard K., Pelletier J.-P., Revell P.A., Salter D., van den Berg W.B. Osteoarthritis cartilage histopathology: grading and staging // Osteoarthritis Cartil. 2006. Vol. 14, Iss. 1. P. 13–29.

Поступила в редакцию 14.01.2017

Получена после доработки 24.06.2017

MORPHOLOGICAL ASPECTS OF AN EXPERIMENTAL OSTEOARTHRITIS OF VASCULAR-METABOLIC GENESIS

*Korochina K.V.¹, Chernysheva T.V.¹, Polyakova V.S.²,
Korochina I.E.¹*

Objective — to study the synovial membrane (SM) and articular cartilage (AC) remodeling of knee joint in rats with experimental chronic heart failure (CHF) in combination with obesity.

Materials and methods. The study was performed on 15 male Wistar rats aged 8 months, divided into 3 groups of 5 animals each: control and 2 experimental groups (CHF modeling and its combination with obesity). Histochemical, immunohistochemical and morphometric methods were used.

Results. Decrease of SM vascularization, focal fibrosis, inflammatory infiltration, activation of caspase-3 and matrix metalloproteinase-9 expression, erosion and matrix fiber separation in AC, change of metachromasia intensity, chondrocyte death, decreased content of type II collagen were found in experimental groups. The most prominent remodeling was detected in animals with obesity.

Conclusions. Complex degenerative and inflammatory reorganization of joint structures corresponds to early osteoarthritis. New biological noninvasive model of this disease is presented.

Key words: *knee joint, osteoarthritis, model, chronic heart failure, obesity*

¹ Department of Therapy, Institute of Professional Education;

² Department of Pathological Anatomy, Orenburg State Medical University, 6 Sovetskaya St, Orenburg 460000