

Науковий вісник Львівського національного університету  
ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького.  
Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University  
of Veterinary Medicine and Biotechnologies.  
Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print  
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet12003  
<https://nvlvet.com.ua/index.php/journal>

UDC 619:616.72-007.17:636.2

## Alterative and regenerative processes in the joints of cattle with alimentary osteodystrophy

A. R. Mysak, Ya. H. Krupnyk, V. V. Pritsak, S. V. Tsisinska, Yu. M. Lenyo<sup>✉</sup>, R. S. Dankovych, B. V. Gutyj

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies, Lviv, Ukraine

### Article info

Received 01.09.2025  
Received in revised form  
02.10.2025  
Accepted 03.10.2025

Stepan Gzhytskyi National  
University of Veterinary Medicine  
and Biotechnologies Lviv,  
Pekarska Str., 50, Lviv,  
79010, Ukraine.  
Tel.: +38-093-985-15-22  
E-mail: [yurijlenyo@gmail.com](mailto:yurijlenyo@gmail.com)

**Mysak, A. R., Krupnyk, Ya. H., Pritsak, V. V., Tsisinska, S. V., Lenyo, Yu. M., Dankovych, R. S., & Gutyj, B. V. (2025). Alterative and regenerative processes in the joints of cattle with alimentary osteodystrophy. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 27(120), 18–32. doi: 10.32718/nvlvet12003**

Osteodystrophy causes significant structural and often irreversible changes in the bodies of cattle, particularly in the musculoskeletal system, and chronic non-exudative joint processes are observed in 100% of clinically affected animals. The study was conducted on young cattle ( $n = 1500$ ) of the Black-and-White breed aged 12–18 months, kept under stall-confined conditions during the final stage of fattening. Based on the results of a clinical examination, which included general and specialized diagnostic methods, as well as an analysis of feeding and housing conditions, alimentary osteodystrophy in clinical and subclinical forms was diagnosed in nearly half of the animals ( $n = 743$ ). Histological examination indicates that, in osteodystrophy, alteration of the articular cartilage is caused by primary changes in the subchondral bone tissue. Against the background of resorptive processes and impaired blood supply, foci of dystrophy, necrobiosis, necrosis, microfractures of trabeculae, lacunae (bone cavities), and hemorrhages develop. At the same time, compensatory and regenerative processes are also involved in the joints. Compensatory reactions are manifested by densification of bone tissue at the periphery of resorption foci, ring-like architectonics of bone trabeculae, formation of “joint lips,” and development of “bone beams” in the epiphyseal region of the medullary cavity. Regenerative processes occur in the form of both reparative and pathological regeneration and are aimed at restoring the cell population and extracellular matrix. Ultrastructural analysis highlights the important role of bone marrow cells, particularly adipocytes, in regenerative mechanisms. The dynamics of regenerative processes in joints affected by osteochondrosis (osteochondropathy) caused by alimentary osteodystrophy were traced, and the features of reparative and pathological regeneration were differentiated, expanding current knowledge on the pathogenesis of this disorder. The results of this study provide a basis for the development of a pathogenetically substantiated treatment strategy, which should include: stimulation of regenerative connective tissue formation; correction of osteogenesis and chondrogenesis, which will ultimately contribute to improving animal productivity.

**Key words:** osteochondrosis (osteochondropathy); cartilage, subchondral bone tissue, adipocytes, fibroblasts, chondrocytes.

## Альтеративні та регенеративні процеси в суглобах великої рогатої худоби за аліментарної остеодистрофії

А. Р. Мисак, Я. Г. Крупник, В. В. Прицак, С. В. Цісінська, Ю. М. Леньо<sup>✉</sup>, Р. С. Данкович, Б. В. Гутий

Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького, м. Львів, Україна

Остеодистрофія спричинює суттєві структурні й часто незворотні зміни в організмі великої рогатої худоби, особливо опорно-рухової системи, а хронічні безексудативні процеси суглобів виявляються у 100 % клінічно хворих тварин. Дослідження проводились на молодяку великої рогатої худоби ( $n = 1500$ ) чорно-рябої породи 12–18-місячного віку, що перебувала на завершальному

етаті відгодівлі за умов стійлового утримання тварин. За результатами диспансеризації, яка включала проведення загальних і спеціальних клінічних методів досліджень, аналіз раціону та умов утримання, було констатовано аліментарну остеодистрофію у клінічній і субклінічній формах, яка охоплювала майже половину поголів'я ( $n = 743$ ). Гістологічне дослідження вказує про те, що за остеодистрофії альтерація суглобового хряща зумовлюється первинними змінами в субхондральній кістковій тканині. На фоні резорбційних процесів та порушеного кровопостачання виникають вогнища дистрофії, некробіозу, некрозу, мікропереломи трабекул, утворення лакун (кісткових порожнин), крововиливи. Разом з тим, в суглобах задіяні компенсаторні та регенеративні процеси. Компенсаторні процеси проявляються в ущільненні кісткової тканини по периферії вогнища резорбції, кільцевій архітектоніці кісткових трабекул, утворенні "суглобових губ", формуванні "кісткових балок" в епіфізарній частині кістково-мозкової порожнини. Регенеративні процеси проходять у формі як репаративної, так і патологічної регенерації й направлені на відновлення популяції клітин та міжклітинного матриксу. Результати ультраструктурного дослідження вказують на важливість клітин кісткового мозку, зокрема адипоцитів, у регенеративних процесах. Прослідковано динаміку регенеративних процесів в суглобах за остеохондрозу (остеохондропатію), зумовленого аліментарною остеодистрофією, та диференційовано ознаки репаративної й патологічної регенерації, що розширює знання про механізми патогенезу даної патології. Результати досліджень є підставою для розробки патогенетично обґрунтованої схеми лікування, яка включатиме: 1) сприяння формуванню регенераційної сполучної тканини; 2) корекцію остео- і хондрогенезу, що в кінцевому рахунку буде корисним для підвищення продуктивності тварин.

**Ключові слова:** остеохондроз (остеохондропатія); хрящ, субхондральна кісткова тканина, адипоцити, фібробласти, хондроцити.

## Вступ

Інтенсифікація тваринництва ставить завдання отримання максимальної продукції від тварин при забезпеченні їх добробутом (Tucker, 2018; Molnar, 2022), що досягається, головним чином, за рахунок науково обґрунтованої й повноцінної годівлі, відповідних умов утримання та належного догляду (Heinola et al., 2006; Popescu et al., 2013; Hodnik et al., 2020; Wehrle-Martinez et al., 2023). Відхилення від фізіологічно встановлених норм годівлі та інші негативні чинники, такі як гіподинамія та недостатня інсоляція, призводять до збільшення числа хворих тварин, зокрема остеодистрофія, яка може охоплювати понад 30 % поголів'я (Krupnyk et al., 2013; Mysak et al., 2017; Slivinska et al., 2017). За остеодистрофії розвиваються виражені структурні, й часто незворотні зміни, в організмі тварин, особливо опорно-рухової системи (Borysevych, 1999), а хронічні безексудативні процеси суглобів виявляються у 100 % клінічно хворих тварин (Hamota et al., 2001).

До групи хронічних безексудативних процесів суглобів належить остеохондроз (остеохондропатія). У медичній літературі термін "остеохондроз" вживається при ураженні суглобових з'єднань хребта, а при ураженні інших суглобів – остеохондропатія. Основу етіопатогенезу даного захворювання становлять такі спільні фактори (людини й тварин) як дистрофічні процеси в тканинах, туге (малорухоме) з'єднання кісток в окремих суглобах та вертикальне статичне навантаження на них (Borysevych, 1999). Слід зазначити, що за ураження хрящів міжхребцевих дисків даний термін (остеохондроз) впроваджується й у ветеринарну медицину (Jensen et al., 1981) та широко використовується за ураження суглобів як захворювання кістково-хрящової тканини багатфакторної етіології із порушенням енхондральної осифікації (Persson et al., 2007; Olstad et al., 2015; Prozesky et al., 2016; Uhl, 2018).

Субклінічний перебіг остеодистрофії *трапляється* значно частіше, ніж офіційно реєструється саме захворювання. Така розбіжність пов'язана як з проблемами діагностики хвороби (Gaughan, 1996; Slivinska et al., 2018; Naik et al., 2021; Fabbri et al., 2022), так і розвитком компенсаторних й регенеративних проце-

сів в суглобах, внаслідок чого згладжуються клінічні ознаки хвороби (Krupnyk, 2004).

Незважаючи на те, що за остеохондрозу відбуваються значні ураження субхондральної кісткової тканини і хряща, що призводить до порушення функцій опорно-рухового апарату кінцівок та зниження продуктивності худоби, у науковій літературі із даного питання ще й досі є певна незгодженість у трактуванні окремих патологічних змін, що відбуваються в суглобах. Насамперед це стосується питання первинності ураження тканин – хряща чи субхондральної кісткової тканини, що становить науковий і практичний інтерес (Yttrhus et al., 2007; Stewart & Kawcak, 2018; Uhl, 2018; Zylinska et al., 2021). Особливо це питання актуальне у випадку профілактики остеоартриту як наслідку ураження хряща (Barbosa et al., 2014; Mahmood et al., 2018; Emerson et al., 2018; Borrelli et al., 2019; Liu et al., 2021; Wang et al., 2021).

Вартує уваги питання поглибленого вивчення процесів регенерації хрящової тканини, оскільки існує твердження про недостатню здатність хряща до регенерації, тобто неможливість повноцінної його регенерації (Armiento et al., 2019; Chen, 2022; Jelodari et al., 2022). Перспективним є впровадження сучасних технологічних підходів до відновлення суглобового хряща, зокрема лікування (його) мезенхімальними стовбуровими клітинами (Armiento et al., 2019; Hill et al., 2019; Merlo et al., 2022).

## Мета дослідження

Прослідкувати динаміку альтеративних й регенеративних процесів в суглобах за остеохондрозу (остеохондропатію), зумовленого аліментарною остеодистрофією, вивчити особливості патологічної й репаративної регенерації, що дозволить більш ширше розкрити механізми патогенезу даної патології. За модель були вибрані суглобові поверхні III + IV п'ясткових кісток та центральної кістки з IV + V заплесновими кістками, де в ділянці синовіальної ямки чітко виражені як альтеративні, так і регенеративні процеси.

## Матеріал і методи досліджень

Дослідження проводили на молодняку великої рогатої худоби ( $n = 1500$ ) чорно-рябої породи 12–18-місячного віку, що знаходився на відгодівлі у колективних і фермерських господарствах Львівської області. Тварини впродовж зимово-стійлового періоду перебували на прив'язному способі утримання. Диспансеризація включала проведення загальних і спеціальних клінічних методів досліджень, аналіз раціону та умов утримання тварин. Клінічний огляд тварин проводили за загальноприйнятою методикою.

Рентгенографію зап'ясткових та заплеснових суглобів проводили з використанням рентгенівського апарату "Арман – 1" з експозицією 10–25 мА·с при фокусній відстані 60–70 см; користувалися прямою проекцією з дорсо-волярним (плантарним) ходом променів та боковою проекцією з латеро-медіальним ходом променів.

При плановому забої тварин на м'ясокомбінаті відбирали для дослідження зап'ясткові ( $n = 120$ ) та заплеснові ( $n = 120$ ) суглоби з візуально встановленими ураженнями хряща. Характер суглобових уражень розподіляли (класифікували) за чотирма ступенями: 1) незначне; 2) виразне; 3) помірне; 4) важке (Hamota et al., 2001).

З метою встановлення більш детальних морфологічних змін у структурі суглобів проводили рентгенографію кісток зап'ястка, горизонтальних зрізів (товщиною 2 см) проксимальних епіфізів III+IV зап'ясткових кісток та вертикальних латеро-медіальних зрізів – пластин (товщиною 2 см) кісток міжзаплетно-плетенового суглобу, взятих після забою тварин. Аналіз досліджень проводили у порівняльному аспекті.

Для гістологічного дослідження відбирали фрагменти суглобового хряща і субхондральної кісткової тканини проксимальних епіфізів III+IV зап'ясткових кісток та кісток міжзаплетно-плетенового суглобу, які фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну, декальцинували в 7,5 % водному розчині нітратної кислоти, дегідрували в етанолі зростаючої міцності, заливали в парафін. Зрізи отримували на мікротомі МС – 2 товщиною 7 мкм, депарафінували через ксилол та фарбували тіоніном та пікриновою кислотою за методом Шморля, гематоксиліном Бюмера та еозинном.

М'які й ущільнені тканини (сполучнотканинний регенерат) у ділянці синовіальних ямок уражених зап'ясткових і заплеснових суглобів молодняку великої рогатої худоби досліджували за загальноприйнятими методами; гістологічні зрізи фарбували гематоксиліном та еозинном.

Для ультраструктурного вивчення відбирали фрагменти хряща та регенераційної м'якої сполучної тканини (із різним ступенем твердості) розміром не більше 0,5–1 мм<sup>3</sup>, фіксували в 2 % розчині чотириоксику осмію на 0,1 М буфері Міллоніга (рН-7,36), проми-

вали у фосфатному буфері Міллоніга, дегідрували в етанолі зростаючої міцності, витримували в 2 порціях пропілен-оксиду і просмолювали в суміші епон-аралдїт.

Зрізи отримували з допомогою ультрамікротома фірми LKB-2188 (Швеція), монтували на опорні сітки, контрастували розчином ураніацетату за Stempak (1964) та розчином цитрату свинцю за Reynolds (1963). Зрізи вивчали та фотографували з використанням трансмісійного електронного мікроскопу Tesla BS – 500 (Чехія) при прискорюючій напрузі 60 кВ.

## Результати

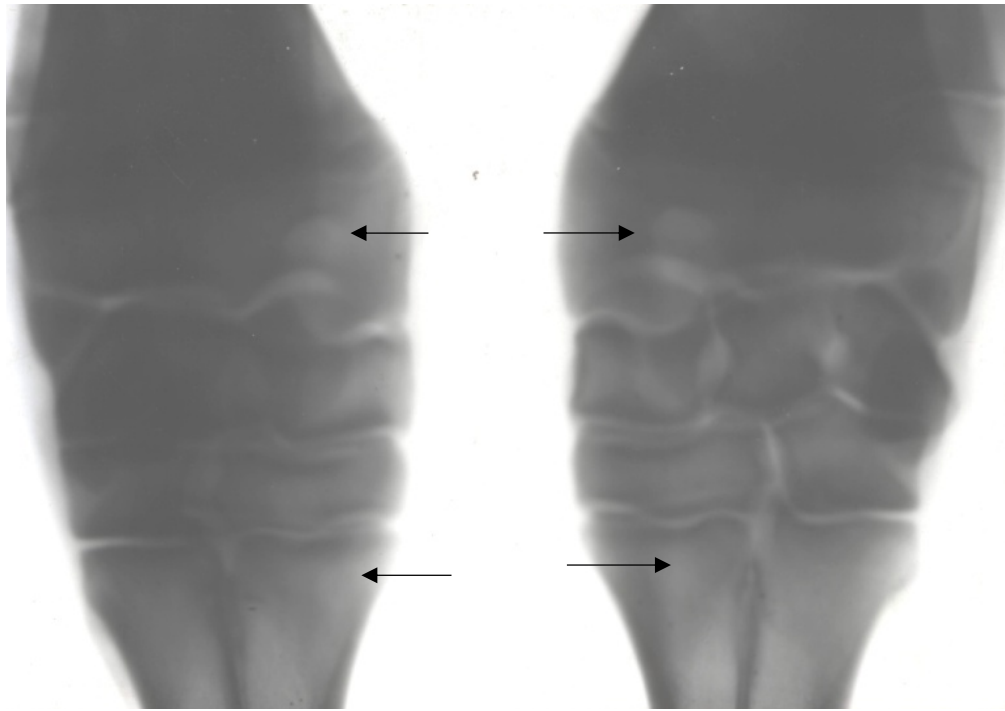
За результатами диспансерних обстежень молодняку великої рогатої худоби 12–18-місячного віку ( $n = 1500$ ) у третини тварин ( $n = 478$ ) встановлено виражені ознаки порушень статико-динамічних параметрів кінцівок, зокрема: часте переступання кінцівками, триваліше лежання, неправильна постава кінцівок: тазові кінцівки здебільшого були максимально зближені, а грудні – широко розставлені; рухи обмежені, кроки непевні, з ознаками кульгання при опиранні на кінцівки.

За результатами диспансеризації, яка включала проведення загальних і спеціальних клінічних методів досліджень, аналізу раціону та умов утримання тварин, було констатовано аліментарну остеодинтрофію у клінічній і субклінічній формах, яка охоплювала майже половину поголів'я ( $n = 743$ ).

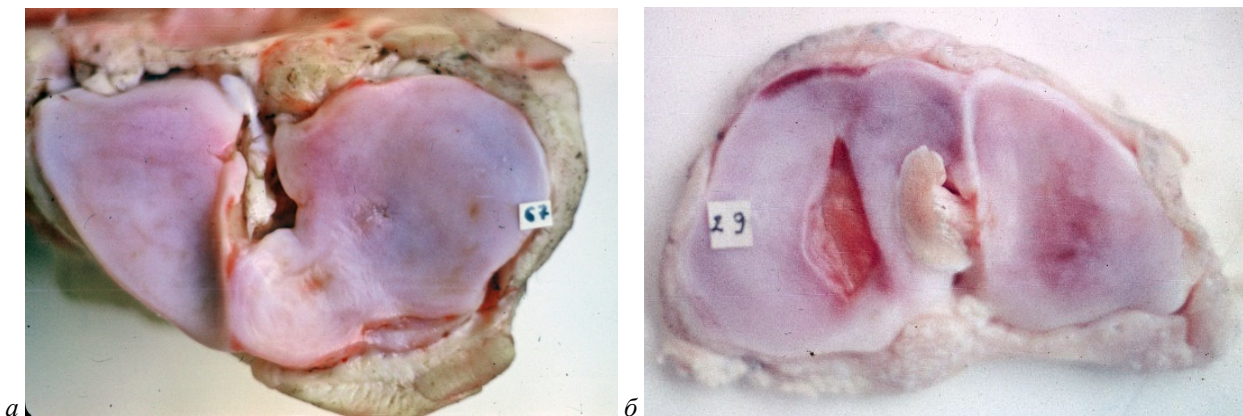
Для уточнення й підтвердження діагнозу в окремих тварин проведено рентгенографію зап'ясткових суглобів. На рентгенограмах (рис. 1) встановлено чіткі вогнища резорбції, здебільшого округлої форми, які локалізуються над кістково-мозковою порожниною III п'ясткової кістки, в медіальній частині дистального епіфіза променевої кістки, в латеральній частині центральної кістки з IV+V заплесновими кістками. Найбільш виражена резорбція субхондральної кісткової тканини візуалізується над кістково-мозковою порожниною, що може свідчити про значне стоншення, а іноді навіть зникнення кісткової субстанції між нею і хрящем (перфоруюче ураження) (рис. 4в).

З метою вивчення особливостей перебігу патогенезу остеодиндрозу (остеодиндропатії), який виникає внаслідок аліментарної остеодиндропатії, досліджували матеріал, отриманий після забою тварин, та порівнювали патоморфологічні зміни суглобової поверхні окремих кісток (рис. 2) із даними рентгенографії.

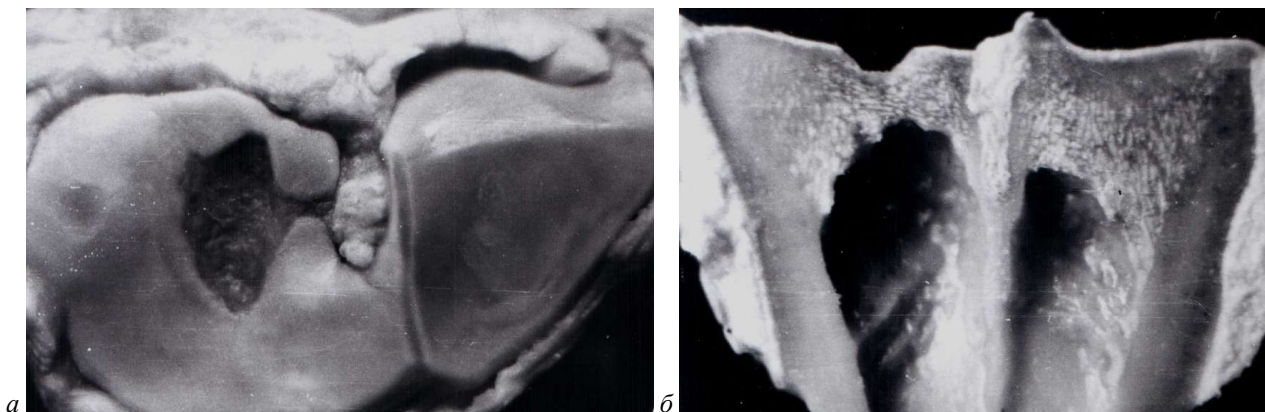
Дослідження вертикальних зрізів проксимального епіфіза III+IV п'ясткових кісток через узуру чи ділянку її формування показали, що поява локальних вогнищ ураження хряща пов'язана зі змінами, які відбуваються в глибше лежачій кістковій тканині. До них відносяться, головним чином, розширення кісткових вічок та перебудова кісткових трабекул у горизонтальному напрямку (рис. 3).



**Рис 1.** Рентгенограма зап'ясткових суглобів (стрілками показано локальні вогнища резорбції)



**Рис. 2.** Суглобова поверхня проксимального епіфізу III + IV п'ясткових кісток: *a* – незначне ураження суглобової поверхні; ознаки крихкості кісткової тканини у дорсальній частині суглобової площадки (прижиттєвий відлам у стані регенерації); *б* – важке ураження



**Рис. 3.** Суглобова поверхня проксимального епіфізу III+IV п'ясткових кісток: *a* – узура на суглобовій поверхні III п'ясткової кістки; *б* – вертикальний переріз через проксимальний епіфіз III+IV п'ясткових кісток (*a*): горизонтальна перебудова трабекул в ділянці узури; формування опірних балок у кістково-мозковій порожнині

Результати рентгенографії підтвердили взаємозв'язок між резорбцією субхондральної кісткової тканини і ступенем ураження хряща (рис. 4). Зокрема, при дослідженні рентгенограм горизонтальних зрізів проксимальних епіфізів III+IV п'ясткових кісток чітко видно, що над кістково-мозковою порожниною III п'ясткової кістки за 3 і 4 ступенів ураження хряща майже повністю зникає субхондральна кісткова тканина. Більше того, за 4 ступеня (важке ураження) зменшення товщини субхондральної кісткової тканини констатовано і у IV п'ястковій кістці (рис. 4 в). Очевидно, це суттєво погіршує статичні можливості кінцівки, тому що основне навантаження розподіляється нерівномірно по суглобовій поверхні, а більшою мірою припадає на периферичну компактну і частково стоншену частину кістки.

Вивчаючи поверхні переривчастих з'єднань III + IV п'ясткових кісток із II+III і IV+V зап'ястковими кістками, констатували різного ступеня ураження хрящової тканини (рис. 4 а). На цих поверхнях видно

майже дзеркально відображені форми, тобто конгруентні ураження, хоча ступінь руйнування хряща на зазначених суглобових переривчастих з'єднаннях, тобто суглобових поверхнях відповідних кісток, не завжди є тотожний. Як правило, руйнування хряща на суглобових поверхнях зап'ясткових кісток менш виражене, що, очевидно, пов'язано з більшою їх рухомістю. І знову ж таки, порівнюючи дані рентгенографії, відмічено зміни, які вказують на пряму залежність між ступенем резорбтивних процесів у субхондральній кістковій тканині та ураженнями хряща (рис. 4 а, б).

У заплесновому суглобі руйнування хряща у ділянці та по периферії синовіальної ямки і формування узури на проксимальній суглобовій поверхні центральної кістки з IV + V заплесновими кістками відбувається, як правило, на латеральному боці. Однак, у важких випадках ураження, узура збільшується за рахунок її розширення у медіальний бік (рис. 5).

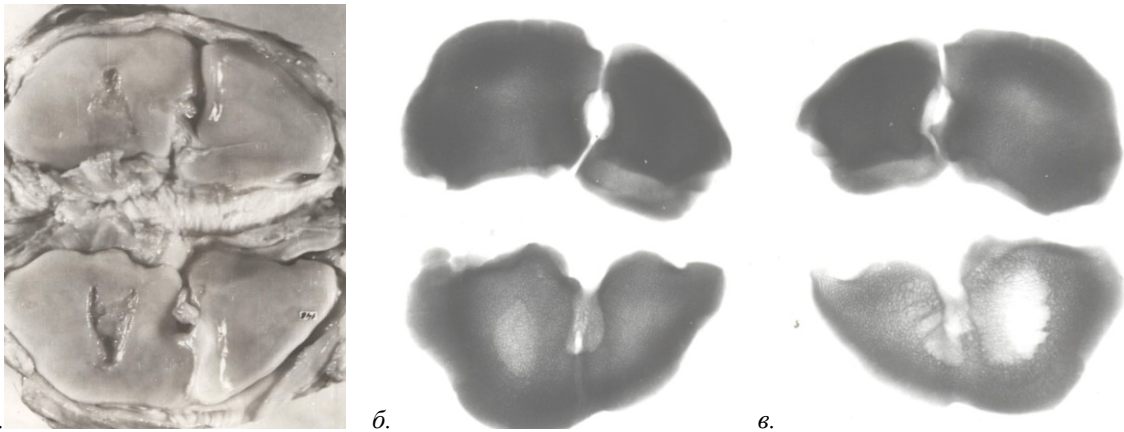


Рис. 4. Конгруентні ураження на поверхнях переривчастого з'єднання зап'ясткових і п'ясткових кісток (а); рентгенограма переривчастого з'єднання зап'ясткових і п'ясткових кісток за різного ступеня ураження хряща (б, в)

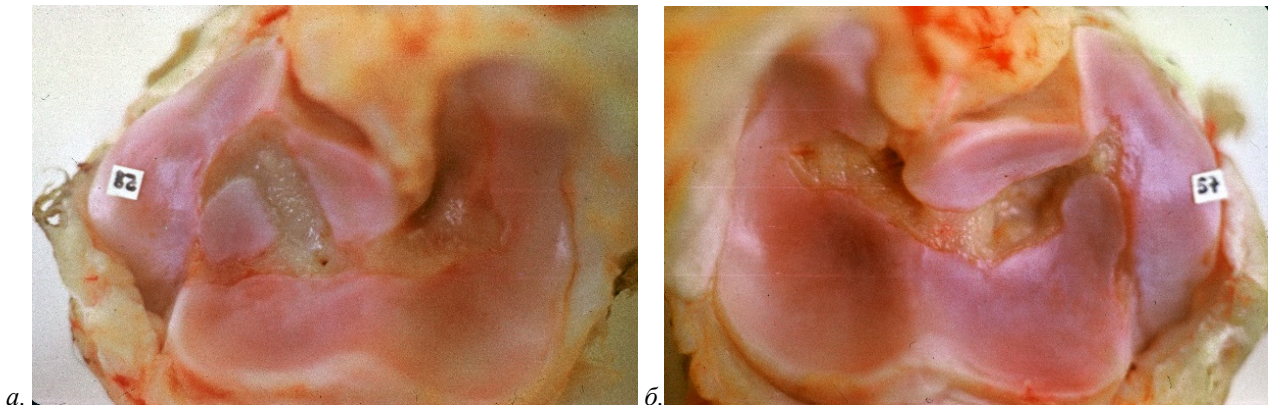
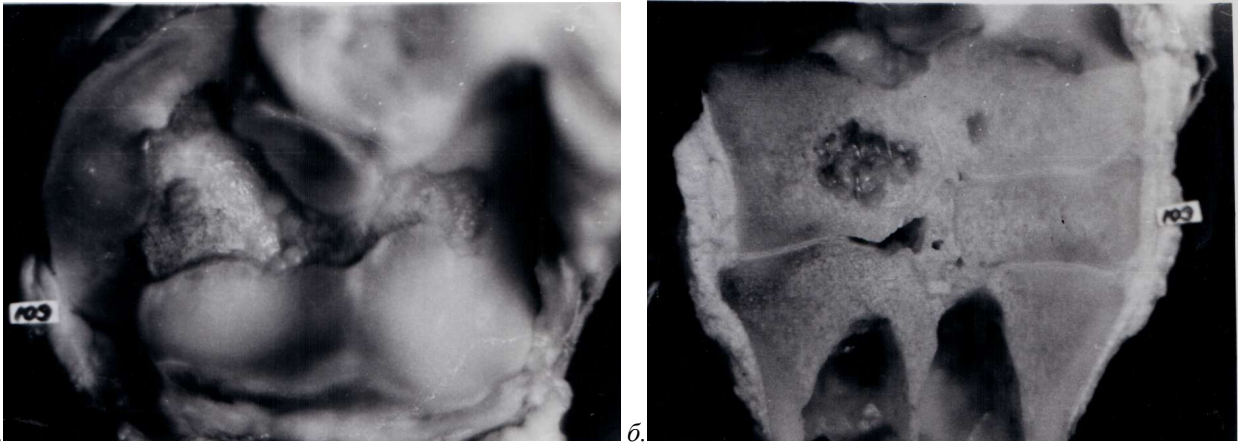


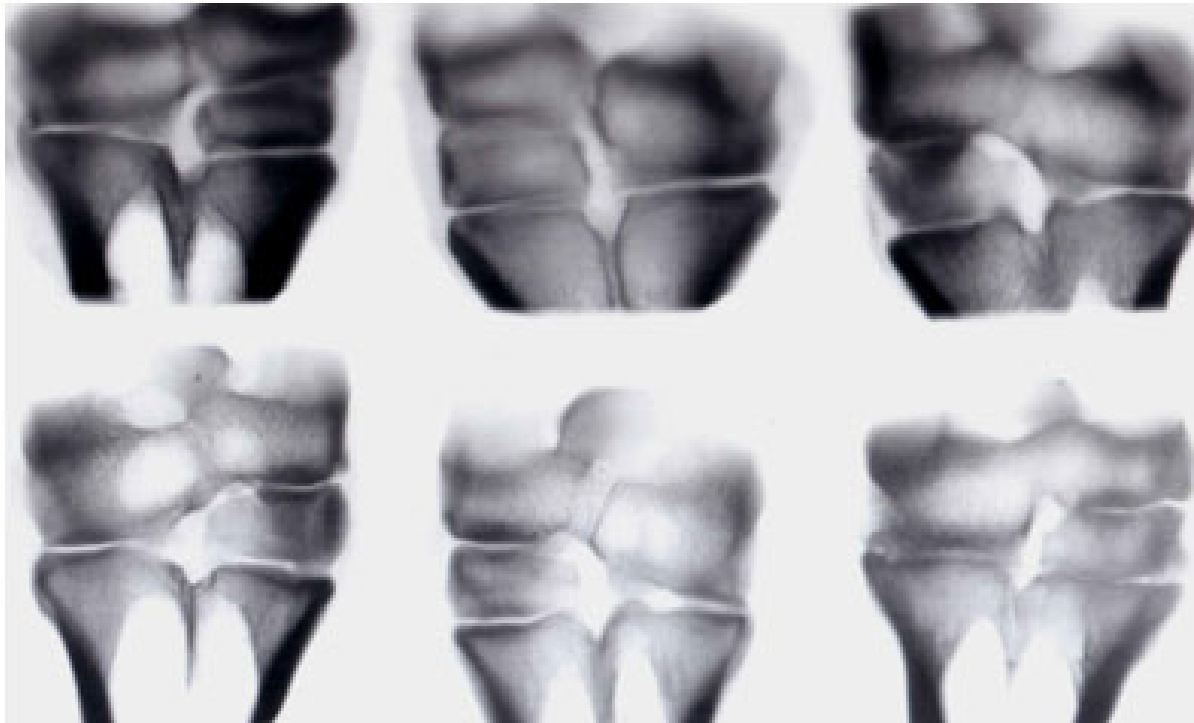
Рис. 5. Суглобова поверхня центральної кістки з IV+V заплесновими кістками: а – отвір синовіального жолоба (позначено стрілкою); б – сполучнотканинний регенерат у вигляді гранули в ділянці отвору синовіального жолоба (позначено стрілкою)

Досліджуючи суглобові переривчасті з'єднання міжзаплесно-плеснового суглобу, встановили прямо пропорційний зв'язок резорбційних процесів у його кістках (рис. 6 б, 7). Зокрема, із збільшенням кістково-

мозкової порожнини плеснових кісток одночасно збільшується зона резорбції у центральній кістці з IV+V заплесновими кістками й, відповідно, спостерігається вищий ступінь ураження хряща.



**Рис. 6.** *а.* Узура ( показано стрілкою) на суглобовій поверхні центральної кістки з IV+V заплесновими кістками; “суглобові губи” на дорсальному краю кістки (показано стрілкою). *б.* Вертикальний переріз через дистальний відділ заплеснового суглоба (*а*); важкий ступінь ураження тканин: вогнищева та наскрізна остеорезорбція (показано стрілкою), некроз хряща, остеосклероз периферичних ділянок



**Рис. 7.** Рентгенограма дистального відділу заплеснового суглоба (вертикальний переріз): прямо пропорційний зв'язок резорбційних процесів у кістках за різного ступеня остеохондропатії

Таким чином, дані рентгенологічного дослідження, отримані на матеріалі, взятому від тварин після забою, підтверджують і доповнюють рентгенографічні дані, отримані у прямій проекції та живих тваринах.

За проведення гістологічного дослідження проксимальних епіфізів III+IV зап'ясткових кісток та кісток міжзаплетно-плетенового суглобу виявили виражені альтеративні зміни суглобового хряща та кісткової тканини, а також розвиток процесів патологічної регенерації.

Альтерація суглобового хряща за остеохондропатії, зумовленої остеохондропатією молодняка великої рогатої худоби супроводжується структурними змінами в кістковій тканині.

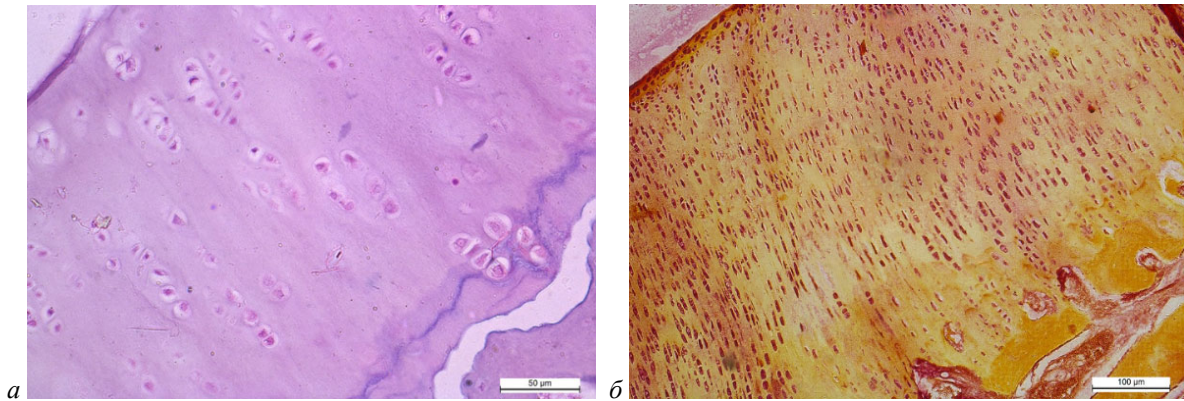
За гістологічного дослідження виявили неоднорідне потовщення, деформацію та вогнищеве розволокнення безклітинної пластинки суглобового хряща, хондрити в стані вакуольної дистрофії, спостерігаються зменшені в об'ємі, інтенсивнобазофільні (пікнотичні) ядра хондроцитів, що свідчить про розвиток некротичних змін. Базофільна лінія неоднорідно потовщена, подекуди розрихлена, зазнає фрагментації (рис. 9 а).

Візуалізуються видовжені ізогенні групи хондроцитів (рис. 9 б). У міру наближення до субхондральної кісткової тканини ізогенні групи хондроцитів змінюють конфігурацію, при цьому наростає кількість ядер хондроцитів у стані пікнозу, окремі ядра зазна-

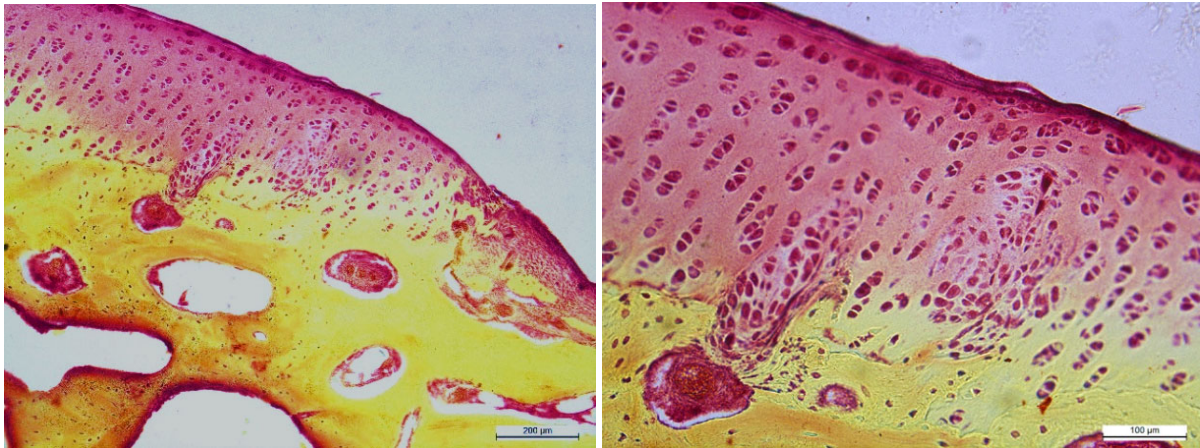
ють лізису. В субхондральних ділянках хондроцити формують вогнищеві скупчення.

В ділянках пошкодження гіалінового хряща частина суглобової поверхні вкрита хрящовою тканиною, а поверхня синовіальної ямки в ділянці альтерації

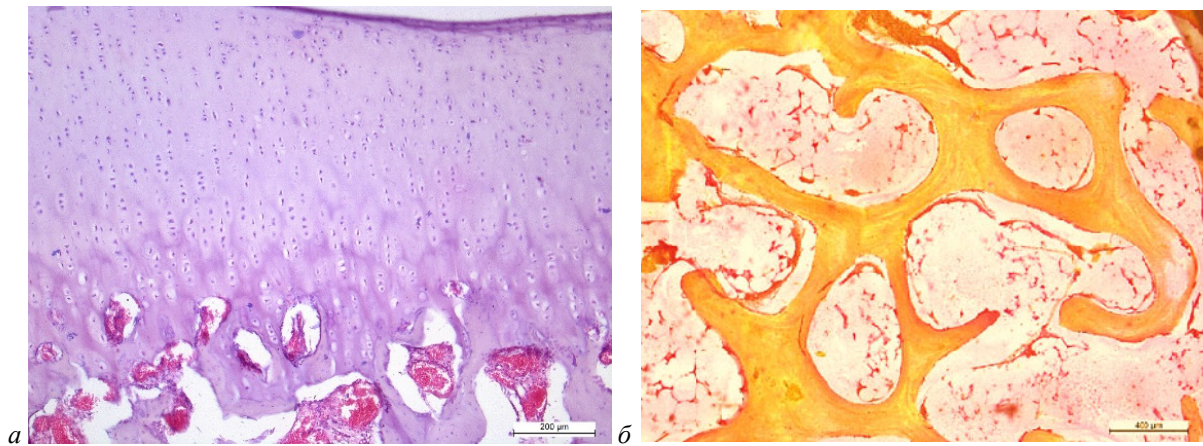
вистелена регенераційною сполучною тканиною (рис. 10 а). На деяких ділянках поверхні хряща відзначається порушення гістоархітекtonіки хряща, з формуванням видовжених груп хондроцитів, які заглиблюються у напрямку субхондральної кістки (рис. 10 б).



**Рис. 9.** а – суглобовий хрящ III п'ясткової кістки: вогнищеве потовщення та розволокнення безклітинної пластинки суглобового хряща, некротичні зміни хондроцитів; неоднорідне потовщення та фрагментація базофільної лінії. Гематоксилін та еозин  $\times 400$ ; б – порушення гістоархітекtonіки хряща; видовжені групи хондроцитів; Тіонін та пікринова кислота за методом Шморля  $\times 200$



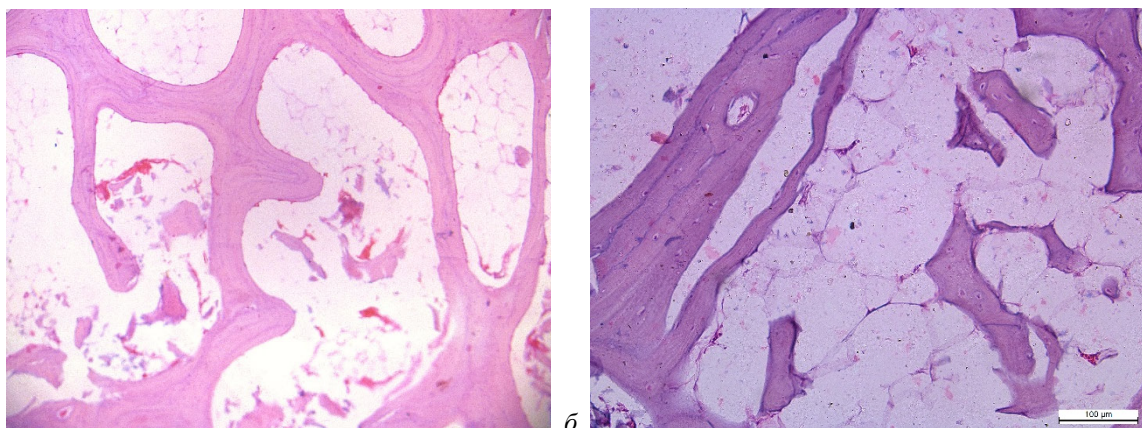
**Рис. 10.** Суглобова поверхня III п'ясткової кістки: а – більша частина суглобової поверхні вкрита хрящовою тканиною; поверхня синовіальної ямки в ділянці альтерації вистелена регенераційною сполучною тканиною; атиповий ріст хряща у напрямку субхондральної кісткової тканини. Тіонін та пікринова кислота за методом Шморля  $\times 100$ ; б – вогнищеві скупчення хондроцитів; ріст хряща у напрямку субхондральної кісткової тканини. Тіонін та пікринова кислота за методом Шморля  $\times 200$



**Рис. 11.** Суглобовий хрящ та кісткова тканина III п'ясткової кістки. а – розширення та переповнення еритроцитами судин у субхондральній ділянці. Гематоксилін та еозин  $\times 200$ . б – деструкція кісткових трабекул. Порушення формування трабекулярної сітки. Тіонін та пікринова кислота за методом Шморля  $\times 200$

Судини субхондральної кісткової тканини розширені, переповнені еритроцитами (рис. 11а). На фоні резорбційних та дисциркуляторних процесів відзначається стоншення кісткових трабекул, порушення формування трабекулярної сітки (рис. 11б), з'являються

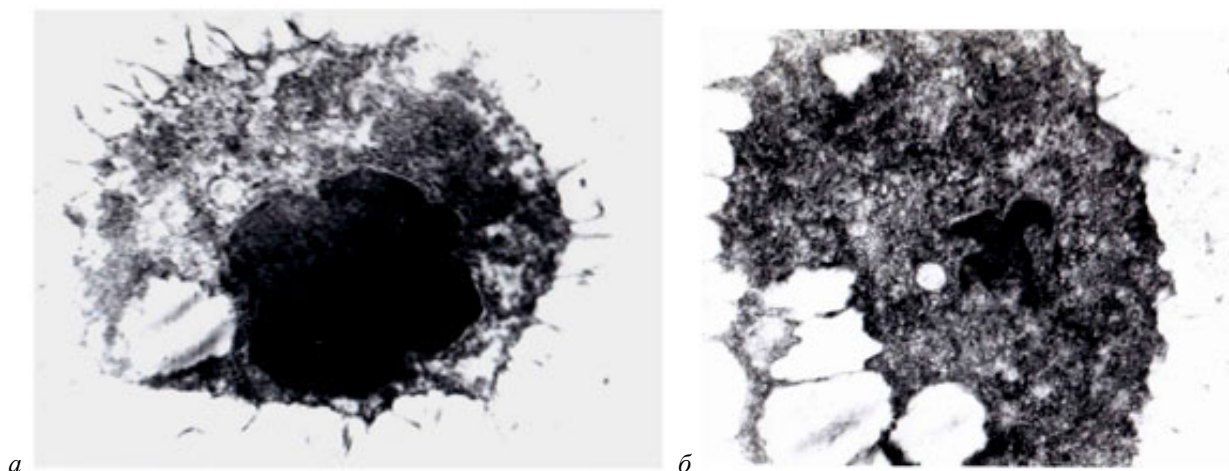
ділянки деструкції кісткової тканини (рис. 12а), мікропереломи трабекул, досить часто візуалізуються поодинокі незв'язані фрагменти кісткових трабекул (рис. 12б).



**Рис. 12.** Деструкція кісткових трабекул III п'ясткової кістки: а – неоднорідне потоншення кісткових трабекул; фрагменти кісткових трабекул. Гематоксилін-еозин  $\times 200$ ; б – поодинокі незв'язані фрагменти кісткових трабекул

При вивченні ультраструктури хряща, який знаходиться над центром остеорезорбційної зони, виявили дегенеративні зміни в хондроцитах, а в окремих хрящових клітинах некротичні зміни. За розвитку дегенеративних змін відзначається наростання різниці щільності цитоплазми і ядра (рис. 13а); формування в цитоплазмі вакуолей, що заповнені електроннопрозорим вмістом (рис. 13а,б). Спостерігається вогнищева деструкція мікроворсинок, що локалізуються на пове-

рхні цитоплазми хондроцитів. Ці зміни слід розглядати як ознаки поступової втрати функціональної активності хондроцитів. Ядра деяких хондроцитів зменшені в об'ємі, ущільнені, деформовані, переповнені інтенсивноконденсованим хроматином (пікнотичні), що вказує на розвиток некротичних змін (рис. 13б). В таких хондроцитах цитоплазма неоднорідна, вакуолізована, а подекуди інтенсивноосміофільна, більшість органел зазнають деструкції.



**Рис. 13.** Дегенеративні та некротичні зміни хондроцитів: а – різна оптичність цитоплазми ( $\times 6000$ ); б – некроз хондроцита, вакуолі в цитоплазмі ( $\times 8000$ ).

Окрім дегенеративних та некротичних змін в тканинах суглобів виявили розвиток регенераторних процесів. В ділянках суглобового хряща, які зазнавали вираженої деструкції реєстрували появу складного регенерату, що містив фіброзну сполучну, хрящову та жирову тканини (рис. 13).

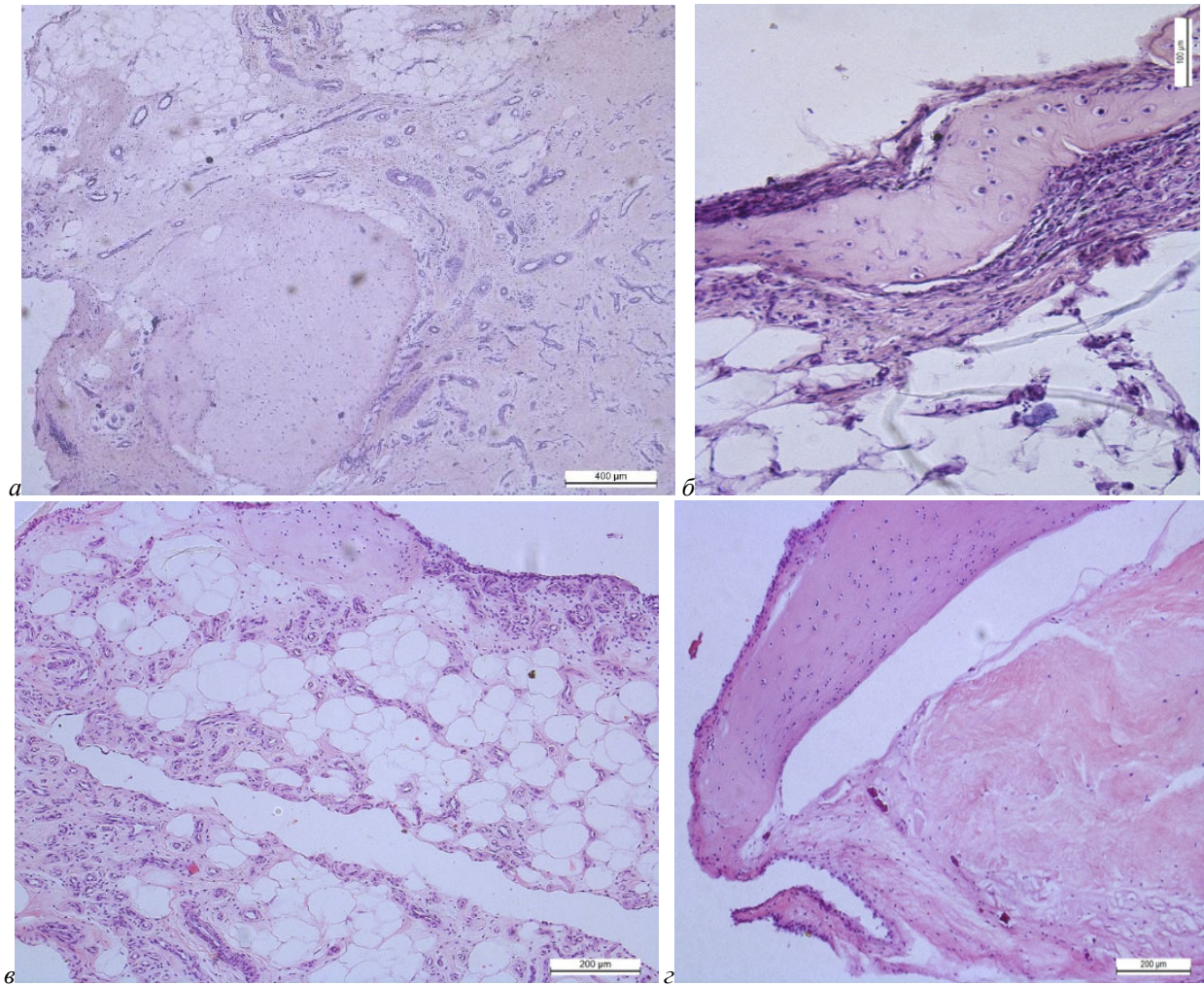
За проведення трансмісійної електронної мікроскопії виявили, що окремі фрагменти регенерату містять значну кількість жирових клітин. Цитоплазма ліпоцитів заповнена об'ємною вакуолею з ліпопротеї-

ди середньої електронної щільності (рис. 14а). Ядро та цитоплазматичні органели (мітохондрії з матриксом помірної електронної щільності і збереженими кристами, окремі каналці незернистої ендоплазматичної сітки, полі- та рибосоми) відтискаються у периферичні відділи клітини (рис. 14 б, в).

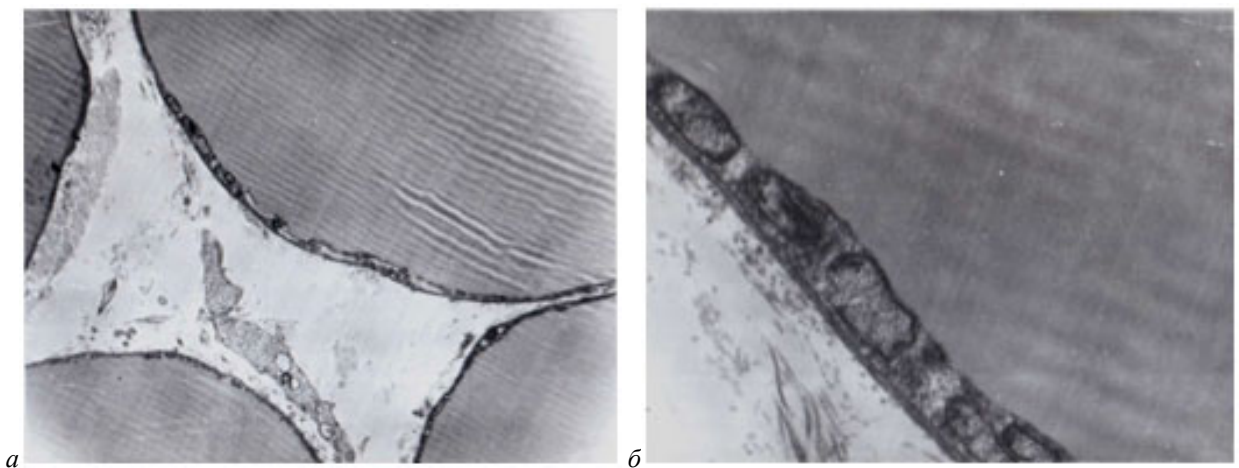
У регенераті також наявна значна кількість адипоцитів, що заповнені ліпопротеїдами різної електронної щільності (середньої, низької та дуже низької). Подекуди спостерігається порушення електронної

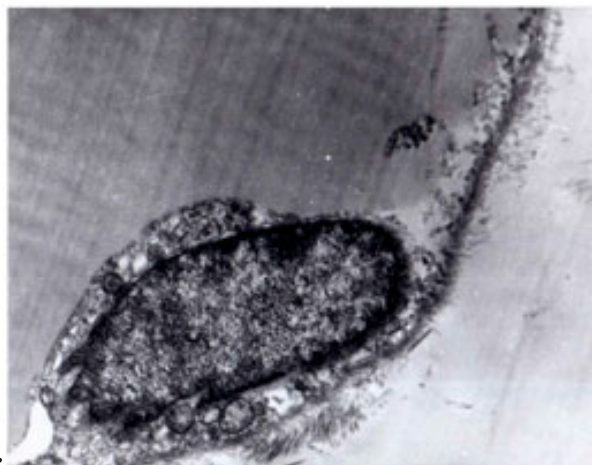
щільності ліпопротеїдів, які заповнюють цитоплазму адипоцита. В окремих жирових клітинах спостеріга-

ється розривлення і деструкція обмежуючої мембрани жирової вакуолі (рис. 14 в).



**Рис. 14.** Регенерат у ділянці пошкоджені синовіальної ямки: а, б, в – фіброзна сполучна, хрящова та жирова тканина у складі регенерату. Гематоксилін та еозин.  $\times 400$ ; г – фрагменти регенерату вкриті сполучнотканинною оболонкою. Гематоксилін та еозин.  $\times 400$



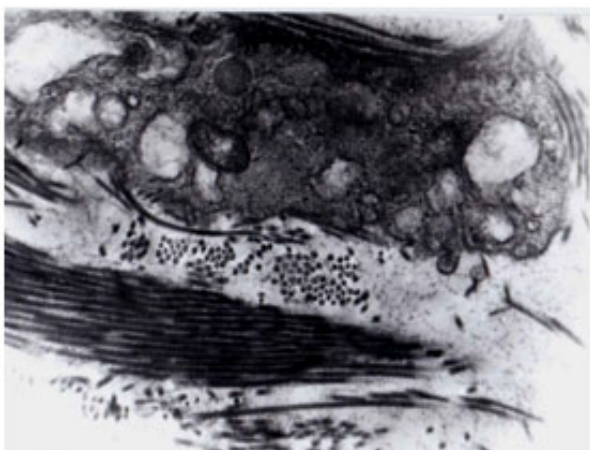


б

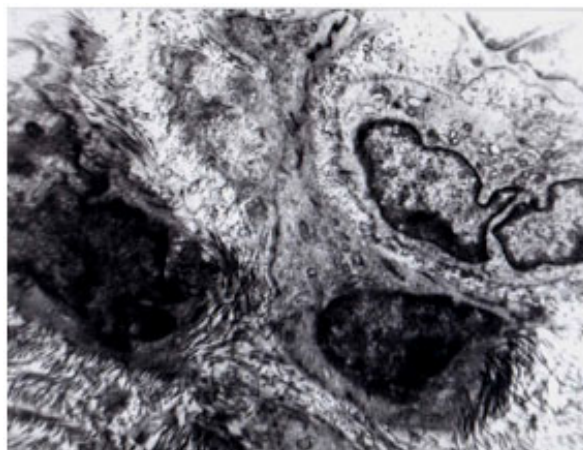
**Рис. 15.** Ультраструктура жирових клітин у складі регенерату: *а* – жирові клітини із крайовим (периферичним) розміщенням мітохондрій ( $\times 3500$ ); *б* – мітохондрії жирових клітин ( $\times 12500$ ); *в* – ядро та цитоплазматичні органели жирової клітини ( $\times 4000$ ).

Також у регенераті виявили значну кількість фіброзної сполучної тканини, з функціонально активними фібробласти та фіброцитами (рис. 16). Ядра фіброblastів, як правило, овальної чи витягнутої форми, гетерохроматин розміщується в основному периферично. Цитоплазма вміщує добре розвинутий

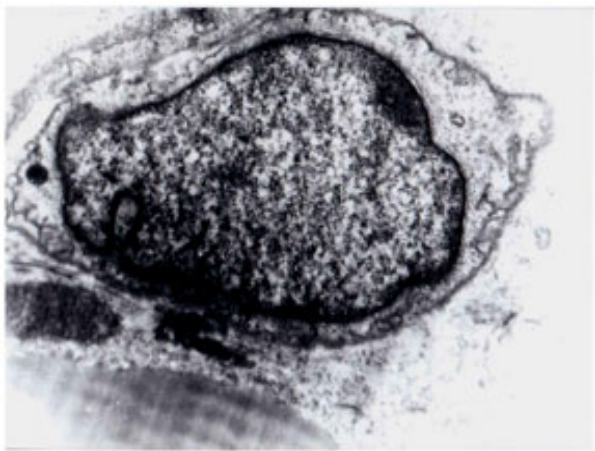
гранулярний і агранулярний ендоплазматичний ретикулум, помірну кількість мітохондрій, поодинокі вакуолі й лізосоми. Фіброblastи знаходяться серед колагенових волокон, які розміщуються у різних напрямках.



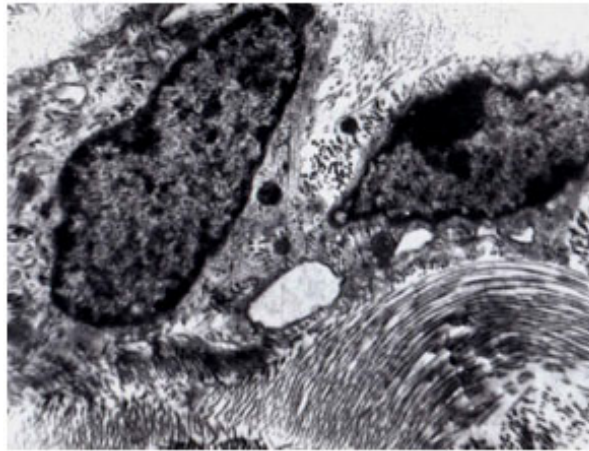
а



б



в



г

**Рис. 16.** Фіброblastичні клітини: *а* – фіброblast, що активно синтезує колагенові волокна ( $\times 8000$ ); *б* – функціонально активні фіброblastи ( $\times 4000$ ); *в* – функціонально активний фіброblast з чіткими контурами цитоплазми і ядра ( $\times 6000$ ); *г* – фіброцити ( $\times 4000$ ).

Також у складі регенерату локалізуються гемокапіляри (рис. 17). Ендотеліальні клітини гемокапілярів містять значну кількість піноцитозних міхурців у периферичних відділах цитоплазми (рис. 15). Кількість полісом і рибосом, мітохондрій та ендоплазматичної сітки в цих ділянках незначна. Ендотеліоцити розміщуються на базальній мембрані, яка має триша-

рову будову. В деяких ділянках базальна мембрана розривлена, потовщена, із зонами розволокнення. На люмінальній поверхні плазмолемі ендотеліоцитів візуалізуються чисельні мікрроворсинки, дрібні вирости і складки, що вказує на розвиток циркуляторної гіпоксії.

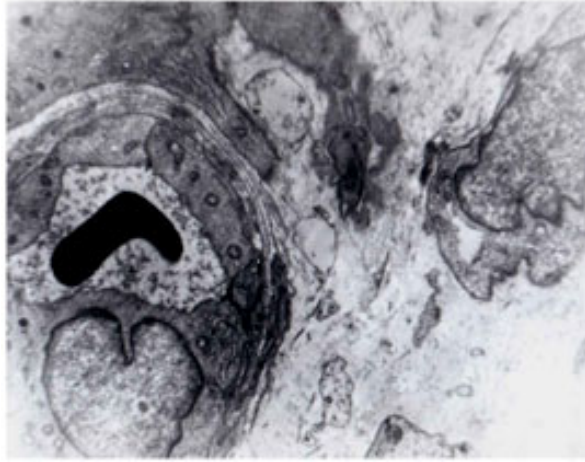


Рис. 17. Гемокапіляр з чітко оконтурованими клітинами ендотелію і еритроцитом в просвіті (×3800)

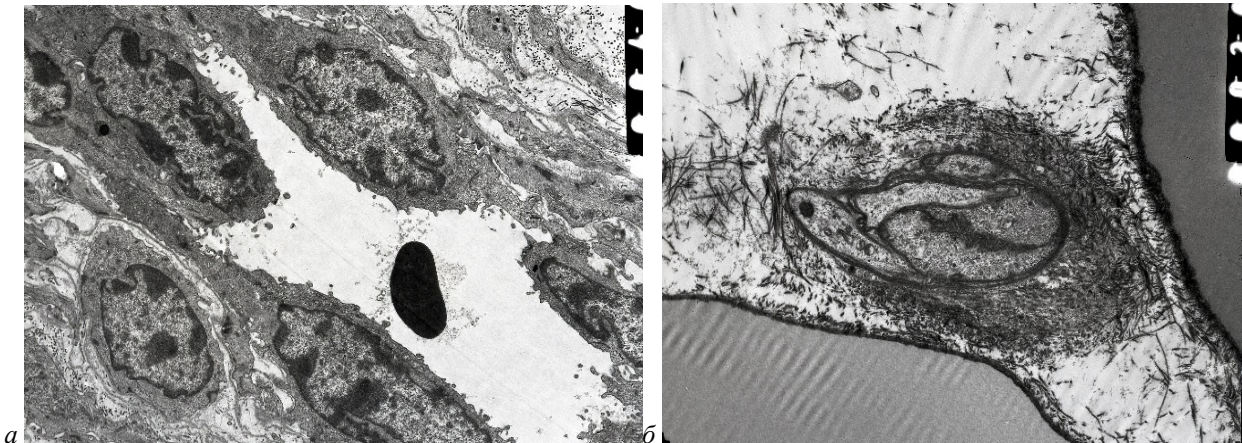


Рис. 18. Ультраструктура сполучкотканинного регенерату: *а* – еритроцит у просвіті судини; деструкція відростків ендотеліоцитів (×3500); *б* – дегенеративні зміни фіброблеста; хаотичне розташування фібрил колагенових волокон (×3500)

### Обговорення

У великої рогатої худоби найбільш частими причинами остеодистрофії є: незбалансована годівля; порушення мінерального обміну (насамперед кальцію і фосфору); дефіцит вітаміну D; гіподинамія (недостатній моціон); зміна гормонального фону (гормонів щитоподібної залози, парашитовидних залоз, глюкокортикоїдів та ін.).

За аліментарної остеодистрофії альтеративні процеси в суглобах великої рогатої худоби носять характер остеохондропатії, а за тканинними змінами проявляються у вигляді лакунарної резорбції, яка зумовлює послаблення механічної стійкості трабекул субхондральної кісткової тканини.

Остеокласти руйнують (резорбують) кістку під час нормального ремоделювання кістки та за патологіч-

них станів, у яких посилюється резорбція кістки (Boyce et al., 2009).

Кісткова тканина постійно оновлюється та зазнає ремоделювання, що включає збалансовану активність остеобластів і остеокластів. Порушення цього балансу призводить до зниження мінеральної щільності кісток (остеопенія) або остеопорозу (Tuckermann & Adams, 2021). Локальна васкуляризація бере активну участь у формуванні кісток.

Резорбційні процеси кісткової тканини доповнюються порушенням кровопостачання, яке, як правило, буває за гіподинамії в умовах прив'язного утримання тварин, а також внаслідок механічного травмування судин за посиленого навантаження на тканини уражених суглобів, що спричинює крововиливи у субхондральній кістковій тканині та ділянці узури. Разом з тим, за аліментарної остеодистрофії в суглобах на-

стають порушення якісного складу синовіальної рідини (Hamota et al., 2001; Krupnyk et al., 2010).

Внаслідок цього виникають головні патогенетичні механізми, що зумовлюють руйнування суглобового хряща, яке й визначає в кінцевому рахунку патоморфологічну картину остеохондрозу.

Суглобовий хрящ (*cartilago articularis*) належить до групи хондральних тканин (*textus cartilagineus*), що походять від мезенхімальної тканини. Як різновид гіалінового хряща (*cartilago hyalina*), відрізняється від інших тканин цього типу відсутністю перихондриума – сполучної волокнистої оболонки, яка виконує функції живлення та регенерації (Żylińska et al., 2021). Це безсудинна тканина з обмеженою здатністю до відновлення та самовідновлення. Дефекти суглобового хряща можуть викликати виснажливі дегенеративні захворювання суглобів, такі як остеоартрит (Armiento et al., 2019; Borrelli et al., 2019; Liu et al., 2021; Wang et al., 2021).

“Механізми, які координують перехід від гомеостазу суглобів до остеоартриту (ОА), залишаються невідомими. Жодне фармакологічне втручання в даний час не може запобігти прогресуванню остеоартриту. Накопичення доказів показало, що руйнування субхондральної кістки є основним тригером дегенерації хряща, що лежить вище” (Cui et al., 2022), а крихкість кісткової тканини є причиною переломів кісток (Wagermaier et al., 2015; Mendu et al., 2017).

Для відновлення суглобового хряща необхідні: 1) популяція клітин, які здатні до диференціювання в хондроцити; 2) міжклітинний матрикс, у який проникають хрящові клітини; 3) конгруентні суглобові кінці; 4) відповідне внутрішньосуглобове середовище; 5) нормальний рух в суглобі і дозоване механічне навантаження.

Разом з тим, слід зауважити, що суглобовий хрящ потребує надійної основи, якою є субхондральна кісткова тканина, з відповідним її кровопостачанням (Mahmood et al., 2018; Uhl, 2018; Naik et al., 2021). За аліментарної остео дистрофії брак такої основи є одним з головних чинників розвитку остеохондрозу (остеохондропатії).

Саме тому лікувальні заходи мають бути направлені насамперед на відновлення сполучнотканинних структур в опорно-руховому апараті з наступною кореляцією остео- та хондрогенезу (рух, тканинна терапія тощо).

Хоча в дорослому організмі мезенхіма відсутня, але оновлення сполучної тканини триває – гістогенез здійснюється шляхом диференціації стовбурової кровотворної клітини в макрофаги, плазматичні та тучні клітини й частково у фібробласти.

Стовбурові клітини (СК) кісткового мозку поділяються на гемопоетичні і стромальні. Стромальні клітини можуть диференціюватися в різні типи клітин, включаючи адипоцити, остеобласти та хондроцити (Pittenger et al., 2019; Jurek et al., 2020; Clabaut et al., 2021; Wang et al., 2021; Kim et al., 2022). Трансформація СК у зрілі клітини визначається дією локальних факторів, які специфічні для даної тканини.

Практичне використання кісткового мозку як стимулятора хондрогенезу почалось набагато раніше, ніж

в його складі були виявлені стромальні СК. Методика використання кісткового мозку полягала у хірургічному втручанні на суглобі, зокрема перфорації ділянки дефекту хряща, з метою появи кровотечі з губчастої кісткової тканини і утворення кров'яного згустку, в якому містяться СК і фактори росту. Внаслідок такої процедури поверхня дефекту поступово закривається волокнистим хрящем, який є продуктом диференціації СК. В клініці стромальні клітини часто отримують шляхом пункції кісткового мозку.

СК жирової тканини за своїми властивостями подібні до СК кісткового мозку, адже теж можуть диференціюватися в клітини кісткової, хрящової й м'язової тканин.

Існує й інша точка зору про джерела регенерації. Допускають, що одним із них можуть бути високодиференційовані клітини органа, які в умовах патологічного процесу можуть перебудовуватися, втрачати частину своїх специфічних органел і одночасно набувати властивість до мітотичного поділу з наступною проліферацією і диференціюванням. Таке явище, коли зріла клітина перетворюється в клітину іншого типу, називається трансдиференціюванням клітин. Зокрема, виявлено трансдиференціацію адипоцитів до остеобластів (Lin & Dass, 2018), фібробластів – у функціональні нейрони (Luo et al., 2018).

За відповідну модель регенерації суглобового хряща СК кісткового мозку можна вважати природні можливості організму худоби, а саме анатомічну будову складного суглобу, яким є заплесновий. Дослідження цього суглобу, зокрема суглобової поверхні центральної кістки з IV + V заплесновими, показало, що за високого ступеня лакуарної резорбції відкривається синовіальний жолоб, внаслідок чого відбувається міграція клітин кісткового мозку в порожнину суглоба; біля отвору (виходу) синовіального жолоба виявляються гранули сполучної тканини різної величини й консистенції.

Цікавим є те, що, на відміну від зазначеного вище (коли внаслідок перфорації ділянки дефекту хряща поверхня дефекту поступово закривається волокнистим хрящем, який є продуктом диференціації СК), у дорсальній частині грануляційної тканини, яка звернена у бік суглобової порожнини, ми виявили не волокнистий, а новоутворений гіаліновий хрящ (рис. 13б,г).

Разом з тим, ультраструктурне дослідження сполучної тканини (гранул) дозволяє висловити гіпотетичне припущення про трансформацію (трансдиференціювання) ядра адипоцита з відповідними органелами у фібробласт. Це підтверджують такі факти як розрихлення і деструкція обмежувальної мембрани жирової вакуолі, а також “лапчатість” ядра, що говорить про зростання його функціональної активності (рис. 14є).

## Висновки

За результатами диспансеризації в колективних і фермерських господарствах Львівської області у молодняка великої рогатої худоби, що знаходився на відгодівлі в умовах стійлового утримання, було конс-

татовано аліментарну остеодистрофію у клінічній і субклінічній формах, яка охоплювала майже половину поголів'я ( $n = 743$  із 1500). Через субклінічний перебіг аліментарна остеодистрофія зустрічається значно частіше, ніж офіційно реєструється саме захворювання. Така розбіжність пов'язана з проблемами доклінічної діагностики хвороби, розвитком компенсаторних й регенеративних процесів. Резорбційні процеси в суглобах, порушене кровопостачання й зміни якісного складу синовіальної рідини (у більш важких випадках захворювання) складають головні патогенетичні механізми остеохондрозу (остеохондропатії), який виникає за аліментарної остеодистрофії. Гістологічне дослідження свідчить про те, що альтерація суглобового хряща зумовлюється первинними змінами в субхондральній кістковій тканині. На фоні резорбційних процесів та порушеного кровопостачання виникають вогнища дистрофії, некрозу, мікропереломи трабекул, утворення лакун (кісткових порожнин), крововиливи. Компенсаторні процеси виражаються в ущільненні кісткової тканини по периферії вогнища резорбції, кільцевій архітектоніці кісткових трабекул, утворенні “суглобових губ”, формуванні “кісткових балок” в епіфізарній частині кістково-мозкової порожнини. Регенеративні процеси проявляються у формі репаративної або патологічної регенерації. В заплесновому суглобі у регенеративному процесі важливу роль відіграє синовіальний жолоб як провідник стовбурових клітин кісткового мозку. Гістологічне та ультраструктурне дослідження свідчить про те, що за аліментарної остеодистрофії у важких формах наявні ознаки циркуляторної гіпоксії та переважають процеси патологічної регенерації.

#### Відомості про конфлікт інтересів

Автори стверджують про відсутність конфлікту інтересів.

#### References

- Armiento, A. R., Alini, M., & Stoddart, M. J. (2019). Articular fibrocartilage – Why does hyaline cartilage fail to repair?. *Advanced drug delivery reviews*, 146, 289–305. DOI: 10.1016/j.addr.2018.12.015.
- Barbosa, J. D., Lima, D. H. S., Belo-Reis, A. S., Pinheiro, C. P., Sousa, M. G. S., Silva, J. B., Salvarani, F. M., & Oliveira, C. M. C. (2014). Degenerative joint disease in cattle and buffaloes in the Amazon region: a retrospective study. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 34(9), 845–850. DOI: 10.1590/s0100-736x2014000900007.
- Borrelli, J., Jr, Olson, S. A., Godbout, C., Schemitsch, E. H., Stannard, J. P., & Giannoudis, P. V. (2019). Understanding Articular Cartilage Injury and Potential Treatments. *Journal of orthopaedic trauma*, 33 Suppl 6, S6–S12. DOI: 10.1097/BOT.0000000000001472.
- Borysevych, B. V. (1999) Etiolohiia, patohenez i patomorfologhiia osteodystrofii velykoi rohatoi khudoby: avto-ref. dys. ... dokt. vet. nauk: spets. 16.00.02 “Patolohiia, onkolohiia ta morfologhiia tvaryn”; Kyiv (in Ukrainian).
- Boyce, B. F., Yao, Z., & Xing, L. (2009). Osteoclasts have multiple roles in bone in addition to bone resorption. *Critical reviews in eukaryotic gene expression*, 19(3), 171–180. DOI: 10.1615/critrevukargeneexpr.v19.i3.10.
- Chen, J. (2022). Recent Development of Biomaterials Combined with Mesenchymal Stem Cells as a Strategy in Cartilage Regeneration. *International Journal of Translational Medicine*, 2(3), 456–481. DOI: 10.3390/ijtm2030035.
- Clabaut, A., Grare, C., Rolland-Valognes, G., Letarouilly, J. G., Bourrier, C., Andersen, T. L., Sijkær, T., Rejnmark, L., Ejersted, C., Pastoureau, P., Hardouin, P., Sabatini, M., & Broux, O. (2021). Adipocyte-induced transdifferentiation of osteoblasts and its potential role in age-related bone loss. *PloS one*, 16(1), e0245014. DOI: 10.1371/journal.pone.0245014.
- Cui, Z., Wu, H., Xiao, Y., Xu, T., Jia, J., Lin, H., Lin, R., Chen, K., Lin, Y., Li, K., Wu, X., Li, C., & Yu, B. (2022). Endothelial PDGF-BB/PDGFR- $\beta$  signaling promotes osteoarthritis by enhancing angiogenesis-dependent abnormal subchondral bone formation. *Bone research*, 10(1), 58. DOI: 10.1038/s41413-022-00229-6.
- Davies, I. H., & Munro, R. (1999). Osteochondrosis in bull beef cattle following lack of dietary mineral and vitamin supplementation. *The Veterinary record*, 145(8), 232–233. DOI: 10.1136/vr.145.8.232.
- Emerson, S. E., Holt, T. N., Rao, S., Bass, L., Enns, R. M., & Barrett, M. F. (2018). Incidence and characteristics of juvenile tarsocrural osteochondrosis in purebred Angus bulls. *Veterinary journal (London, England : 1997)*, 237, 34–36. DOI: 10.1016/j.tvjl.2018.05.006.
- Fabbi, G., Giancesella, M., Tessari, R., Bassini, A., Morgante, M., Contiero, B., Faillace, V., & Fiore, E. (2022). Thermographic Screening of Beef Cattle Metatarsal Growth Plate Lesions. *Animals : an open access journal from MDPI*, 12(2), 191. DOI: 10.3390/ani12020191.
- Gaughan, E. M. (1996). Arthroscopy in food animal practice. *The Veterinary clinics of North America. Food animal practice*, 12(1), 233–247. DOI: 10.1016/s0749-0720(15)30445-x.
- Hamota, A. A., Fedyshyn, Ya. I., Miahkota, S. V. ta in. (2001) Spektralno-fluorescentni doslidzhennia synovial-noi ridyny suhlobiv z riznym stupenem urazhennia khriashcha. *Eksperymentalna ta klinichna fiziolohiia i biokhimiia*, 4, 18–22 (in Ukrainian).
- Heinola, T., Jukola, E., Näkki, P., & Sukura, A. (2006). Consequences of hazardous dietary calcium deficiency for fattening bulls. *Acta veterinaria Scandinavica*, 48(1), 25. DOI: 10.1186/1751-0147-48-25.
- Hernandez, V. G., Mora, V. F. A., Rodriguez, T. L. E., & Ramirez, R. R. (2011). Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of osteochondrosis (OC). *Veterinaria Mexico*, 42(4), 311–329.
- Hill, A. B. T., Bressan, F. F., Murphy, B. D., & Garcia, J. M. (2019). Applications of mesenchymal stem cell technology in bovine species. *Stem cell research & therapy*, 10(1), 44. DOI: 10.1186/s13287-019-1145-9.
- Hill, B. D., Sutton, R. H., & Thompson, H. (1998). Investigation of osteochondrosis in grazing beef cattle. *Australian veterinary journal*, 76(3), 171–175. DOI: 10.1111/j.1751-0813.1998.tb10122.x.
- Hodnik, J. J., Ježek, J., & Starič, J. (2020). A review of vitamin D and its importance to the health of dairy

- cattle. *The Journal of dairy research*, 87(S1), 84–87. DOI: 10.1017/S0022029920000424.
- Jelodari, S., Ebrahimi Sadrabadi, A., Zarei, F., Jahangir, S., Azami, M., Sheykhasan, M., & Hosseini, S. (2022). New Insights into Cartilage Tissue Engineering: Improvement of Tissue-Scaffold Integration to Enhance Cartilage Regeneration. *BioMed research international*, 2022, 7638245. DOI: 10.1155/2022/7638245.
- Jensen, R., Park, R. D., Lauerma, L. H., Braddy, P. M., Horton, D. P., Flack, D. E., Cox, M. F., Einertson, N., Miller, G. K., & Rehfeld, C. E. (1981). Osteochondrosis in feedlot cattle. *Veterinary pathology*, 18(4), 529–535. DOI: 10.1177/030098588101800410.
- Jurek, S., Sandhu, M. A., Trappe, S., Bermúdez-Peña, M. C., Kolisek, M., Sponder, G., & Aschenbach, J. R. (2020). Optimizing adipogenic transdifferentiation of bovine mesenchymal stem cells: a prominent role of ascorbic acid in FABP4 induction. *Adipocyte*, 9(1), 35–50. DOI: 10.1080/21623945.2020.1720480.
- Kim, J. H., Kim, K., Kim, I., Seong, S., Koh, J. T., & Kim, N. (2022). The ATF3-OPG Axis Contributes to Bone Formation by Regulating the Differentiation of Osteoclasts, Osteoblasts, and Adipocytes. *International journal of molecular sciences*, 23(7), 3500. DOI: 10.3390/ijms23073500.
- Koreyba, L. V., Suslova, N. I., Makeyeva, N. S., & Golub, A. A. (2017). Osteodystrophy during: specifics of it and symptoms in cow. *J Medicine, Veterinary and Pharmacy*, 12, 42–47. DOI: 10.21893/2227-6920.2017-12.052.
- Krupnyk, Ya. H. (2004). Patomorfologhiia osteokhondrozu (osteokhondropatii) velykoi rohatoi khudoby. *Nauk. visnyk LNAVIM im. S. Z. Hzhyskoho*, 6(1), 83–95 (in Ukrainian).
- Krupnyk, Ya. H., Dankovych, R. S., & Zaitsev, O. O. (2014). Osoblyvosti rozvytku reheneratyvnykh protsesiv v suhlobakh khudoby za osteodystrofiu. *Nauk. visnyk LNUVMBT im. S. Z. Hzhyskoho*, 16(3(60)), 177–184 (in Ukrainian).
- Krupnyk, Ya. H., Hamota, A. A., & Miahkota, S. V. (2010). Zastosuvannia spetsialnykh fizychnykh metodiv u diahno-stytsi osteokhondropatii khudoby. *Nauk. visnyk LNUVMBT im. S. Z. Hzhyskoho*, 12(2(44)), 163–167 (in Ukrainian).
- Krupnyk, Ya. H., Mysak, A. R., Tsisinska, S. V., & Demydiuk, S. K. (2013). Osteodystrofiia velykoi rohatoi khu-doby: osnovni faktory, patohenetychni mekhanizmy, profilaktychni zakhody. *Veterynarna medytsyna Ukrainy*, 7(209), 15–21 (in Ukrainian).
- Lin, D. P. L., & Dass, C. R. (2018). Transdifferentiation of adipocytes to osteoblasts: potential for orthopaedic treatment. *The Journal of pharmacy and pharmacology*, 70(3), 307–319. DOI: 10.1111/jphp.12862.
- Liu, Y., Shah, K. M., & Luo, J. (2021). Strategies for Articular Cartilage Repair and Regeneration. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 9, 770655. DOI: 10.3389/fbioe.2021.770655.
- Luo, L., Hu, D. H., Yin, J. Q., & Xu, R. X. (2018). Molecular Mechanisms of Transdifferentiation of Adipose-Derived Stem Cells into Neural Cells: Current Status and Perspectives. *Stem cells international*, 2018, 5630802. DOI: 10.1155/2018/5630802.
- Mahmood, H., Shepherd, D. E. T., & Espino, D. M. (2018). Surface damage of bovine articular cartilage-off-bone: the effect of variations in underlying substrate and frequency. *BMC musculoskeletal disorders*, 19(1), 384. DOI: 10.1186/s12891-018-2305-2.
- Mendu, K., Kataruka, A., Puthuvelil, J., & Akono, A. T. (2017). Fragility Assessment of Bovine Cortical Bone Using Scratch Tests. *Journal of visualized experiments : JoVE*, (129), 56488. DOI: 10.3791/56488.
- Merlo, B., Gugole, P. M., & Iacono, E. (2022). An Update on Applications of Cattle Mesenchymal Stromal Cells. *Animals : an open access journal from MDPI*, 12(15), 1956. DOI: 10.3390/ani12151956.
- Molnár, M. (2022). Transforming Intensive Animal Production: Challenges and Opportunities for Farm Animal Welfare in the European Union. *Animals : an open access journal from MDPI*, 12(16), 2086. DOI: 10.3390/ani12162086.
- Mysak, A., Krupnyk, Y., Tsisinska, G., Dudchak, I., & Lenjo, Y. (2017). Distribution and causes of diseases of the limbs in cattle. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 19(82), 88–92. DOI: 10.15421/nvlvet8218.
- Naik, M. V., Kirino, Y., Uemura, R., Kim, S., Inoue, Y., & Hidaka, Y. (2021). Radiographic diagnosis and surgical management for successful outcomes for osteochondrosis in Japanese Black calves. *The Journal of veterinary medical science*, 83(1), 151–157. DOI: 10.1292/jvms.20-0310.
- Nichols, S., & Lardé, H. (2014). Noninfectious joint disease in cattle. *The Veterinary clinics of North America. Food animal practice*, 30(1), 205–223. DOI: 10.1016/j.cvfa.2013.11.010.
- Olstad, K., Ekman, S., & Carlson, C. S. (2015). An Update on the Pathogenesis of Osteochondrosis. *Veterinary pathology*, 52(5), 785–802. DOI: 10.1177/0300985815588778.
- Persson, Y., Söderquist, L., & Ekman, S. (2007). Joint disorder; a contributory cause to reproductive failure in beef bulls?. *Acta veterinaria Scandinavica*, 49(1), 31. DOI: 10.1186/1751-0147-49-31.
- Pittenger, M. F., Discher, D. E., Péault, B. M., Phinney, D. G., Hare, J. M., & Caplan, A. I. (2019). Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress. *NPJ Regenerative medicine*, 4, 22. DOI: 10.1038/s41536-019-0083-6.
- Popescu, S., Borda, C., Diugan, E. A., Spinu, M., Groza, I. S., & Sandru, C. D. (2013). Dairy cows welfare quality in tie-stall housing system with or without access to exercise. *Acta veterinaria Scandinavica*, 55(1), 43. DOI: 10.1186/1751-0147-55-43.
- Prozesky, L., Nesper, J., Meissner, H., Botha, K., Jacobs, L., Shepstone, C., Viljoen, H., Köster, H., De Brouwer, C., Van Zyl, J., & Van der Veen, G. (2016). Preliminary report on osteochondrosis in cattle in the north-western parts of South Africa. *The Onderstepoort journal of veterinary research*, 83(1), e1–e7. DOI: 10.4102/ojvr.v83i1.1083.

- Savinkov, A., Lapteva, A., Meshcheryakov, A., Semenenko, M., & Kuzminova, E. (2020). Effectiveness of the use of complex biological and mineral compounds in alimentary osteodystrophy of lactating cows. *BIO Web of Conferences*, 17, 00141. DOI: 10.1051/bioconf/20201700141.
- Slivinska, L., Demydjuk, S., ShcherbatyyA., Fedorovich, V., & Tyndyk, I. (2017). Etiology and clinical biochemical parameters of blood for nutritional osteodystrophy cows. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 19(73), 79–83. DOI: 10.15421/nvlvet7317.
- Slivinska, L., Fedorovych, V., Gutyj, B., Lychuk, M., Shcherbatyy A., Gudyma, T., Chernushkin, B., & Fedorovych, N. (2018). The occurrence of osteodystrophy in cows with chronic micronutrients deficiency. *Ukrainian Journal of Ecology*, 8(2), 24–32. DOI: 10.15421/2018\_305.
- Stewart, H. L., & Kawcak, C. E. (2018). The Importance of Subchondral Bone in the Pathophysiology of Osteoarthritis. *Frontiers in veterinary science*, 5, 178. DOI: 10.3389/fvets.2018.00178.
- Tryon, K. A., & Farrow, C. S. (1999). Osteochondrosis in cattle. *The Veterinary clinics of North America. Food animal practice*, 15(2), 265–274. DOI: 10.1016/s0749-0720(15)30182-1.
- Tsukasaki, M., & Takayanagi, H. (2022). Osteoclast biology in the single-cell era. *Inflammation and regeneration*, 42(1), 27. DOI: 10.1186/s41232-022-00213-x.
- Tucker, C. B. (2018). *Advances in Cattle Welfare. A volume in Woodhead Publishing Series in Food Science, Technology and Nutrition*. DOI: 10.1016/C2015-0-04881-X.
- Tuckermann, J., & Adams, R. H. (2021). The endothelium-bone axis in development, homeostasis and bone and joint disease. *Nature reviews. Rheumatology*, 17(10), 608–620. DOI: 10.1038/s41584-021-00682-3.
- Uhl, E. W. (2018). The pathology of vitamin D deficiency in domesticated animals: An evolutionary and comparative overview. *International journal of paleopathology*, 23, 100–109. DOI: 10.1016/j.ijpp.2018.03.001.
- Wagermaier, W., Klaushofer, K., & Fratzl, P. (2015). Fragility of Bone Material Controlled by Internal Interfaces. *Calcified tissue international*, 97(3), 201–212. DOI: 10.1007/s00223-015-9978-4.
- Wang, Z., Le, H., Wang, Y., Liu, H., Li, Z., Yang, X., Wang, C., Ding, J., & Chen, X. (2021). Instructive cartilage regeneration modalities with advanced therapeutic implantations under abnormal conditions. *Bioactive materials*, 11, 317–338. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2021.10.002.
- Wehrle-Martinez, A., Lawrence, K., Back, P. J., Rogers, C. W., Gibson, M., & Dittmer, K. E. (2023). Osteoporosis is the cause of spontaneous humeral fracture in dairy cows from New Zealand. *Veterinary pathology*, 60(1), 88–100. DOI: 10.1177/03009858221122500.
- Ytrehus, B., Carlson, C. S., & Ekman, S. (2007). Etiology and pathogenesis of osteochondrosis. *Veterinary pathology*, 44(4), 429–448. DOI: 10.1354/vp.44-4-429.
- Żylińska, B., Sobczyńska-Rak, A., Lisiecka, U., Stodolak-Zych, E., Jarosz, Ł., & Szponder, T. (2021). Structure and Pathologies of Articular Cartilage. *In vivo (Athens, Greece)*, 35(3), 1355–1363. DOI: 10.21873/invivo.12388.