

И. Е. Кармачев, Д. А. Гричанюк, А. О. Панкратов,
Ю. И. Степанова, Т. М. Юрага

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ОСТЕОАРТРОЗА ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Осуществлено экспериментальное моделирование остеоартроза височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) кроликов ($n = 10$) с помощью внутрисуставного введения 0,5 мл/3,5 мг ребоспана. Комплексную верификацию созданной модели проводили с помощью ультразвукового (на 21-е и 30-е сутки наблюдения), гистологического (на 30-е сутки) и биохимического (на 1-е, 14-е, 21-е и 30-е сутки) исследований.

Выявлены ультразвуковые признаки остеоартроза: остеофиты головки нижней челюсти справа, ее контур неровный, прерывистый, толщина субхондрально-хрящевого комплекса справа составила 0,9 мм против 0,5 мм слева ($p = 0,021$), увеличение капсульно-мыщелкового расстояния ВНЧС справа – латеральный размер 3,6/4,7 мм против интактного слева 2,0/3,8 мм ($p = 0,011$), что свидетельствует о сужении суставной щели ВНЧС кролика. Установлены морфологические изменения тканей сустава, характерные для остеоартроза: гипоплазия хондроцитов с потерей полярности расположения, зоны опустошения с бесклеточными участками в промежуточном и базальном слоях, кариорексис и кариопикноз синовиоцитов, коллагеновые волокна утолщены и фрагментированы. Динамика содержания маркера воспаления СРБ в крови животных при моделировании остеоартроза свидетельствовала о нарастании признаков системного воспаления к 30-м суткам, что обусловлено присоединением явлений артрита.

Комплексная верификация экспериментальной модели остеоартроза ВНЧС подтвердила ее валидность, что в дальнейшем позволяет использовать модель для разработки нового хирургического метода лечения пациентов.

Ключевые слова: остеоартроз, височно-нижнечелюстной сустав, экспериментальное моделирование, артропластика, верификация, гистологическое исследование, ультразвуковое исследование.

I. E. Karmachev, D. A. Grichanuk, A. O. Pankratov,
J. I. Stepanova, T. M. Yuraga

EXPERIMENTAL MODELLING OF TEMPOROMANDIBULAR JOINT OSTEOARTHRISIS

Experimental modelling of temporomandibular joint (TMJ) osteoarthritis in rabbits ($n = 10$) was performed using intra-articular administration of 0.5 ml/3.5 mg rebospan. Complex verification of the created model was performed using ultrasound (on the 21st and 30th days of observation), histological (on the 30th day) and biochemical (on the 1st, 14th, 21st and 30th days) investigation. Ultrasound picture of osteoarthritis was observed: osteophytes of the mandible head on the right, its contour was uneven, discontinuous, the thickness of the subchondral-cartilaginous complex on the right was 0.9 mm versus 0.5 mm on the left ($p = 0.021$), an increase in the capsular-condylar distance of TMJ on the right – lateral size 3.6/4.7 mm versus intact on the left 2.0/3.8 mm ($p = 0.011$). It was revealed morphological changes of joint tissues characterized of osteoarthritis: hypoplasia of chondrocytes with loss of polarity of location, depletion zones with acellular areas in the intermediate

and basal layers, karyorrhexis and karyopyknosis of synoviocytes, collagen fibers are thickened and fragmented. The dynamics of the inflammation marker CRP content in the blood of animals during modelling indicated an increase in signs of systemic inflammation by the 30th day. Complex verification of TMJ osteoarthritis experimental model confirmed its validity, which further allows using this model to develop a new surgical method for treating patients.

Key words: osteoarthritis, temporomandibular joint, experimental modeling, arthroplasty.

Остеоартроз височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) представляет собой серьезное заболевание, ведущее к выраженному ограничению открывания рта, значительному нарушению движений нижней челюсти, инвалидизации, что существенно снижает качество жизни и ведет к социальной дезадаптации пациентов. В детском возрасте остеоартроз ВНЧС оказывает пагубное влияние на развитие лицевого черепа, приводя к лицевой асимметрии, микрогнатии и аномалиям прикуса. В настоящее время число детей, страдающих этим недугом, не имеет тенденции к снижению и составляет, по данным литературы, от 53 до 79 % среди всей патологии ВНЧС [1, 2], причем в 73 % случаев дебют заболевания приходится на первый год жизни [3], что обуславливает необходимость ранней диагностики и проведения лечения в максимальные сжатые сроки.

Артропластика является основным методом лечения остеоартроза ВНЧС. Высокие темпы развития и внедрения в клиническую практику современных методов компьютерного моделирования с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента повышают успешность результатов оперативного лечения. Однако на сегодняшний день нет оптимального метода хирургического лечения и единого подхода к ведению пациентов с остеоартрозом ВНЧС в разные возрастные периоды, а также не разработаны научно-обоснованные рекомендации по лечению этой категории пациентов, в том числе в Республике Беларусь. Разработка новых эффективных методов хирургического лечения остеоартроза ВНЧС невозможна без воспроизведения изучаемой патологии на лабораторных животных.

Цель исследования – осуществить экспериментальное моделирование остеоартроза ВНЧС и провести комплексную верификацию созданной модели для усовершенствования метода хирургического лечения пациентов с данной патологией.

Материалы и методы исследования

Эксперимент проводили на 10 половозрелых кроликах обоего пола (в возрасте 6–8 месяцев), массой 3–4,5 кг, смешанных пород, содержащихся в стационарных условиях вивария на базе вивария НИЛ НИИ ЭКМ БГМУ, в соответствии с принципами, изложенными в постановлении Межпарламентской ассамблеи государств-участников Содружества независимых государств 31.10.2007 № 29-17 «О модельном законе «Об обращении с животными» и одобрено этическим комитетом БГМУ (протокол № 10 от 20.06.2024 г.). До начала эксперимента животные находились под карантинным наблюдением в течение двух недель в виварии. Для эксперимента отбирали активных животных с гладким, блестящим шерстным покровом, нормальной окраской видимых слизистых оболочек, охотно поедающих корм.

Во время исследования все животные находились в идентичных условиях содержания: по 1–2 особи в клетках, естественное освещение помещения, температура воздуха 20–22 °С, постоянный доступ к воде и пище. Эксперимент начинали в одно и то же время суток – утром, учитывая хронобиологическую зависимость большинства физиологических и биохимических процессов в организме.

Перед моделированием для создания седативного эффекта внутримышечно животным вводили 5 % раствор кетамина в дозе 100 мг/кг. Затем в область ВНЧС выполнялась внутрисуставная инъекция 0,5 мл ребоспана (бетаметазона фосфат/дипропионат) (ОСОО «REBPHARMA», Республика Беларусь) в дозе 7 мг/1 мл на 1-е, 7-е, 14-е сутки наблюдения для индукции дегенеративно-дистрофических изменений тканей ВНЧС справа, левый ВНЧС оставался интактным для контроля. После проведения манипуляции животные находились в индивидуальных клетках со свободным доступом к пище и воде.

Проводилась комплексная верификация экспериментальной модели, включающая

ультразвуковое (УЗИ), гистологическое и биохимическое исследования. Динамическое наблюдение за состоянием сустава на 21–30-е сутки проводили с помощью ультразвуковой визуализации тканей сустава с использованием аппарата «KAIXIN», 2023 года (Китай). В сыворотке крови животных определяли уровень С-реактивного белка (СРБ) спектрофотометрическим методом на биохимическом анализаторе Accent 200 (Польша) в 1-е, 7-е, 14-е и 30-е сутки наблюдения. Взятие материала на гистологическое исследование проводили в день выведения животного из эксперимента на 30 сутки. Для этого на боковой поверхности головы кролика справа и слева удаляли шерсть, рассекли кожу, препарировали ткани от угла нижней челюсти до скуловой дуги с отсечением жевательных мышц, скелетировали ветвь нижней челюсти с капсулой ВНЧС. Фрагменты тканей помещали в маркированные флаконы с 10 % раствором формалина для фиксации, затем в течение 24 часов, подвергали бескислотной декальцинации в растворе Трилона Б. После завершения декальцинации материал заливали парафином, изготавливали гистологические срезы тканей и окрашивали их гематоксилин-эозиновым красителем. Визуальную оценку окрашенных препаратов толщиной 5 мкм проводили путем световой микроскопии с помощью микроскопа Motic Panthera Series (Гонконг).

Анализ полученных данных проводился с помощью статистического метода исследования (пакеты приложений Microsoft Office XP и программы Statistica 10). Проверку числовых значений на нормальность распределения проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка. При распределении, отличном от нормального, данные представляли в виде медианы (Me) и интервала между 25 и 75 перцентилями (Me [25 %–75 %]). Для анализа различий в двух группах по количественному параметру при несоответствии вида распределения анализируемых параметров закону нормального распределения был использован непараметрический U-критерий Манна-Уитни для независимых подгрупп, критерий Вилкоксона для зависимых подгрупп. Статистически значимыми являлись различия при $p < 0,05$ независимо от метода применяемого анализа.

Результаты и их обсуждение

Проведено ряд экспериментальных исследований, посвященных особенностям регенерации костной ткани у кроликов. Установлено, что критические дефекты черепа у кроликов диаметром от 6 до 15 мм и глубиной до 5 мм сопоставимы с протяженными дефектами костей черепа у человека [4], что позволяет моделировать дефициты костной ткани, возникающие в результате травм, воспалительных заболеваний, удаления новообразований, в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии для оценки эффективности новых методов пластической хирургии лица и использования костнопластических материалов. Кроме того, выбор кроликов в качестве оптимального объекта для создания модели остеоартроза ВНЧС был обусловлен анатомо-физиологическими особенностями зайцеобразных данного вида [5, 6]: кролики легко воспроизводимы и позволяют получить несколько однопометных особей, что важно для чистоты эксперимента; их ВНЧС по размеру превосходит аналогичные суставы у грызунов (мышей и крыс), что позволяет выполнять современные диагностические и лечебные манипуляции, а также осуществлять морфологическое исследование с описанием макро- и микропрепаратов; изменения сустава данного экспериментального объекта хорошо визуализируются при лучевых методах исследования; в полости ВНЧС кроликов присутствует внутрисуставной диск, что приближает его структуру к строению ВНЧС человека.

За основу экспериментального моделирования был выбран известный эксперимент по воспроизведению дистрофического процесса в ВНЧС кролика, который заключался в однократном внутрисуставном введении дипроспана (бетаметазона) в дозах 0,1 мл/0,7 мг, 0,3 мл/1,5 мг и был пролонгирован во времени [7]. Нами был модифицирован предложенный метод: использовали препарат бетаметазона белорусского производства «Ребоспан» с дозировкой 0,5 мл/3,5 мг при трехкратном введении с интервалом в 7 дней, что позволило получить оптимальный результат в течении месяца.

В таблицах 1 и 2 представлены результаты УЗИ ВНЧС на 21-е и 30-е сутки экспериментального моделирования. У исследуемых жи-

Таблица 1. Результаты ультразвукового исследования ВНЧС на 21-е сутки экспериментального моделирования остеоартроза, Ме [25 %; 75 %]

Характеристики УЗ-картины	Справа	Слева
Капсула сустава		
Структура	однородная	однородная
Контур	ровный	ровный
Толщина фрагментов капсулы сустава, мм		
Переднелатеральный (закрытый/открытый рот)	0,4 [0,2; 0,6]/0,4 [0,2; 0,6]	0,5 [0,3; 0,7]/0,5 [0,3; 0,7]
Латеральный (закрытый/открытый рот)	0,6 [0,4; 0,8]/0,7 [0,5; 0,9]	0,3 [0,1; 0,5]/0,4 [0,2; 0,6]
Заднелатеральный (закрытый/открытый рот)	0,6 [0,4; 0,8]/0,6 [0,4; 0,8]	0,5 [0,2; 0,6]/0,7 [0,5; 0,9]
Капсульно-мышечковое расстояние, мм		
Переднелатеральное (закрытый/открытый рот)	2,8 [2,1; 3,5]/3,4 [2,9; 4,1]	2,6 [1,9; 3,4]/2,4 [2,0; 3,2]
Латеральное (закрытый/открытый рот)	3,6 [2,9; 4,2]/4,7 [4,1; 5,5] $p = 0,011/p = 0,013$	2,0 [1,7; 2,5]/3,8 [3,3; 4,2]
Заднелатеральное (закрытый/открытый рот)	4,5 [3,9; 5,3]/7,9 [7,1; 8,5] $p = 0,000/p = 0,000$	2,1 [1,6; 2,7]/2,1 [1,6; 2,7]
Анатомические характеристики суставной головки		
Форма	полукруглая	полукруглая
Контур	неровный, прерывистый	ровный
Толщина субхондрально-хрящевого комплекса, мм	0,9 [0,6; 1,4] $p = 0,021$	0,5 [0,2; 0,9]

Примечание. p – достоверность различий между данными интактных кроликов и животных с экспериментальным остеоартрозом, статистически значимыми различия принимались при $p < 0,05$ по критерию Манна-Уитни.

Таблица 2. Результаты ультразвукового исследования ВНЧС на 30-е сутки экспериментального моделирования остеоартроза, Ме [25 %; 75 %]

Характеристики УЗ-картины	Справа	Слева
Капсула сустава		
Структура	однородная	однородная
Контур	ровный	ровный
Толщина фрагментов капсулы сустава, мм		
Переднелатеральный (закрытый/открытый рот)	0,4 [0,2; 0,6]/0,4 [0,2; 0,6]	0,6 [0,4; 0,8]/0,6 [0,4; 0,8]
Латеральный (закрытый/открытый рот)	0,5 [0,3; 0,7]/0,5 [0,3; 0,7]	0,6 [0,4; 0,8]/0,6 [0,4; 0,8]
Заднелатеральный (закрытый/открытый рот)	0,5 [0,3; 0,7]/0,5 [0,3; 0,7]	0,6 [0,4; 0,8]/0,7 [0,5; 0,9]
Капсульно-мышечковое расстояние, мм		
Переднелатеральное (закрытый/открытый рот)	2,8 [2,1; 3,5]/3,4 [2,9; 4,1]	2,5 [1,7; 3,2]/2,4 [2,0; 3,2]
Латеральное (закрытый/открытый рот)	3,0 [2,4; 3,2]/4,0 [3,1; 4,5]	2,6 [2,1; 3,5]/3,8 [3,3; 4,2]
Заднелатеральное (закрытый/открытый рот)	4,0 [3,1; 4,5]/6,5 [5,1; 7,5] $p = 0,001/p = 0,000$	2,1 [1,6; 2,7]/2,1 [1,6; 2,7]
Биламинарная зона (толщина), мм	1,0 [0,4; 2,1] $p = 0,001$	1,5 [1,1; 2,2]
Заднее капсульно-шеечное пространство, мм	0,4 [0,1; 0,9] $p = 0,000$	0,8 [0,6; 1,1]
Анатомические характеристики суставной головки		
Форма	полукруглая	Полукруглая
Контур	неровный, прерывистый	Ровный
Толщина субхондрально-хрящевого комплекса, мм	0,8 [0,5; 1,2] $p = 0,026$	0,5 [0,2; 0,9]

Примечание. p – достоверность различий между данными интактных кроликов и животных с экспериментальным остеоартрозом, статистически значимыми различия принимались при $p < 0,05$ по критерию Манна-Уитни.

■ Оригинальные научные публикации

вотных на 21-е сутки были выявлены ультразвуковые признаки остеоартроза правого ВНЧС: остеофиты головки нижней челюсти справа, ее контур неровный, прерывистый, толщина субхондрально-хрящевого комплекса справа составила 0,9 [0,6; 1,4] мм против 0,5 [0,2; 0,9] мм слева ($p = 0,021$), увеличение капсульно-мышечкового расстояния ВНЧС справа – латеральный размер 3,6 [2,9; 4,2]/4,7 [4,1; 5,5] мм против интактного слева 2,0 [1,7; 2,5]/3,8 [3,3; 4,2] мм ($p = 0,011/p = 0,013$), заднелатеральный – соответственно 4,5 [3,9; 5,3]/7,9 [7,1; 8,5] мм против 2,1 [1,6; 2,7]/2,1 [1,6; 2,7] мм ($p = 0,001/p = 0,000$), что свидетельствует о сужении суставной щели правого ВНЧС у кролика. Биламинарная зона, капсульно-шеечное расстояние были недоступны исследованию из-за экзотени от края скуловой кости.

На 30-е сутки наблюдения суставной диск справа не дифференцировался в полости сустава на фоне анэхогенного содержимого – воспалительного выпота, обусловленного присоединением артрита на фоне нарушения конгруэнтности дегенеративно измененных суставных поверхностей и повышенного внутрисуставного трения. Установлены ультразвуковые признаки прогрессирующего дегенеративно-дистрофического суставного поражения: увеличение капсульно-мышечкового расстояния ВНЧС по заднелатеральному размеру 4,0 [3,1; 4,5]/6,5 [5,1; 7,5] мм против интактного слева 2,1 [1,6; 2,7]/2,1 [1,6; 2,7] мм ($p = 0,001/p = 0,000$), увеличение размеров толщины капсулы сустава, обнаружены остеофиты – контур

суставной головки справа неровный и прерывистый, толщина субхондрально-хрящевого комплекса справа составила 0,8 [0,5; 1,2] мм против 0,5 [0,2; 0,9] мм слева ($p = 0,026$), толщина биламинарной зоны была снижена в 1,5 раза в сравнении с интактным размером ($p = 0,001$), заднее капсульно-шеечное пространство уменьшилось в 2 раза до 0,4 мм против интактной величины 0,8 мм ($p = 0,000$). Все выявленные изменения свидетельствуют о сужении суставной щели правого ВНЧС кролика.

Подготовлено и изучено 52 микропрепарата тканей правого ВНЧС кроликов. Выявлена следующая морфологическая картина при воздействии ребоспана на 30-е сутки исследования. В синовиальной оболочке капсулы сустава обнаружена фрагментация коллагеновых волокон, дегенеративные-дистрофические изменения синовиоцитов с признаками кариопикноза, кариорексиса вплоть до некробиоза. Нарушена зональность хряща: волокнистый слой утолщается, клеточный слой уменьшается по толщине. Соотношение волокнистой и клеточной частей составляет 1:2,1.

В переднем отделе головки нижней челюсти наблюдалось небольшое компенсаторное утолщение хряща за счет увеличения толщины поверхностного волокнистого слоя. Потеря поверхностной зоной хряща протеогликанов сопровождалась его гипергидратацией. Хондроциты уменьшались в размерах и теряли упорядоченность расположения, визуализировались бесклеточные поля (рисунок 1, а). В хрящевой

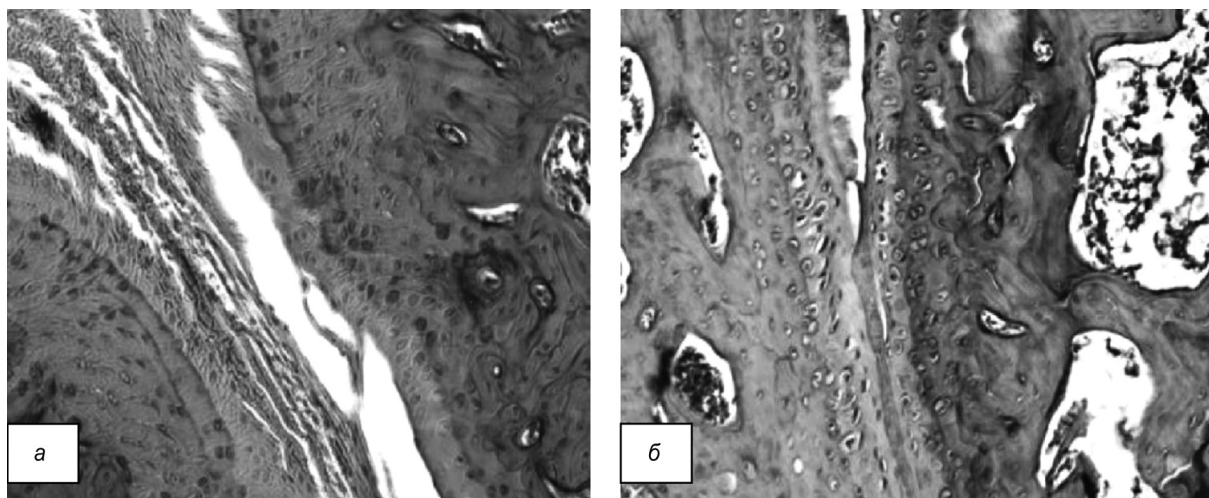


Рисунок 1. Микропрепараты суставного хряща ВНЧС кроликов после введения ребоспана на 30-е сутки (окрашивание гематоксилин-эозином (а), ШИК-реакция (б))

ткани обнаруживались поверхностные эрозии, снижалась степень окрашивания хряща, указывающая на деструктивные изменения межклеточного матрикса, границы между слоями были размыты (явления остеопороза). Хрящевой матрикс был окрашен бледно, ШИК-позитивность резко снижена, в препарате наблюдалось обеднение клетками хрящевой ткани, с очагами пролиферации, было выявлено сужение суставного пространства, а также признаки поражения околосуставного аппарата (рисунок 1, б).

Таким образом, в суставном хряще дистрофические и некробиотические процессы после введения ребоспана протекают параллельно, носят крупноочаговый характер. Ребоспан вызывает разрушение синовиоцитов, хондроцитов, фрагментацию коллагеновых волокон, дефицит протеогликанов, гликозаминогликанов, утолщение диска, истончение хряща. После введения ребоспана в здоровый ВНЧС установлены морфологические изменения, которые отличались от интактных тканей и были характерны для морфологической картины остеоартроза: в суставном хряще хондроциты уменьшались в размерах, их количество падало, они теряли упорядоченность расположения, при этом толщина волокнистой части расширялась, а клеточной – сужалась, также были выявлены зоны опустошения с бесклеточными участками в промежуточном и базальном слоях. В синовиальной оболочке синовиоциты были уменьшены в размерах, наблюдался кариорексис и кариопикноз клеток, однослойное расположение синовиоцитов чередовалось с бесклеточными участками, коллагеновые волокна были утолщены и фрагментированы.

Формирование экспериментального остеоартроза у животных сопровождалось изменением уровня специфического воспалительного маркера – СРБ. На 1-е, 7-е, 14-е, 30-е сутки медиана уровня СРБ составила 0,06 [0,05; 0,09], 12,21 [9,13; 14,18], 80,58 [50,32; 91,00] и 96,69 [95,0; 104,50] мг/л соответственно. При внутригрупповом сравнении уровень СРБ на 30-е сутки превышал таковой в 1-е сутки в 97 раз ($p = 0,000$). Такое прогрессивное повышение содержания маркера воспаления в сыворотке крови кроликов в динамике наблюдения свидетельствует о нарастании признаков системного воспаления, что обуслов-

лено развитием артрита на фоне моделирования остеоартроза ВНЧС.

В настоящее время предложено много вариантов экспериментального воспроизведения остеоартроза ВНЧС: хирургические [8], химические [9], травматические [10], механические [11, 12], ишемически индуцированные [13] и спонтанные [14]. Кроме того, протоколы экспериментов различаются по срокам, тяжести и динамике развития патологических процессов в ВНЧС. При этом не все модели позволяют получить характерные патологические изменения в тканях, иногда развиваются адаптивные изменения в суставном хряще, некоторые модели трудно воспроизводимы.

При выборе способа создания экспериментальной модели мы руководствовались прежде всего этиопатогенетическими особенностями формирования изучаемого патологического процесса [15], в связи с этим выбрали внутрисуставное введение глюкокортикоидов, которые нарушают метаболизм хрящевой ткани и синовиальной оболочки с развитием дегенеративно-дистрофических изменений в суставных тканях [16, 17]. Кроме того, этот способ малоинвазивен и технически не сложен.

С целью усовершенствования метода хирургического лечения остеоартроза височно-нижнечелюстного сустава пациентов проведено воспроизведение данной патологии у 10 кроликов с помощью внутрисуставного введения 0,5 мл/3,5 мг ребоспана на 1-е, 7-е, 14-е сутки наблюдения. Гистологическая, ультразвуковая и биохимическая верификация экспериментального остеоартроза у кроликов подтвердила валидность созданной модели, что позволяет использовать её для разработки нового метода артропластики у пациентов.

Литература

1. Ukwas, A., Elshik M., Elbially M. TMJ Ankylosis in Children: A Case Report and Literature Review // Case Reports in Dentistry. – 2023. – Vol. 1. – P. 7–16. – doi: 10.1155/2023/6474478.
2. Миронов, С. П., Еськин Н. А., Андреева Т. М. Болезни костно-мышечной системы как социально-экономическая проблема // Вестник травматологии и ортопедии. – 2017. – № 2. – С. 3–7. – doi: org/10.17816/vto2012023-7.
3. Sauver, J. L., Warner D. O., Yawn B. P. Why patients visit their doctors: assessing the most prevalent conditions in a defined American population // Mayo Clin Proc. – 2019. – Vol. 88, № 1. – P. 56–67. – doi: 10.1016/j.mayocp.2018.08.020.

4. Сорокина, О. Н. Состояние жевательных мышц при моделировании деформаций нижней челюсти в период её активного роста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2004. – 28 с.

5. Varga, M. Textbook of Rabbit Medicine // Elsevier Butterworth Heinemann. – Edinburgh, 2014. – 135p.

6. Комлацкий, В. И., Логинов С. В., Комлацкий Г. В. Эффективное кролиководство: учеб. пособие // КубГАУ. – Краснодар, 2013. – 224 с.

7. Костина, И. Н., Валамина И. Е. Различные способы моделирования остеоартроза височно-нижнечелюстного сустава // Российская стоматология. – 2013. – № 1. – С. 18–20.

8. Tominaga, K., Hirashima S., Fukuda J. An experimental model of osteoarthritis of the temporomandibular joint in monkeys // J Oral Maxillofac Surg. – 2002. – Vol. 40. – P. 232–237.

9. Xinmin, Y. Treatment of temporomandibular joint osteoarthritis with viscosupplementation and arthrocentesis on rabbit model // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. – 2005. – Vol. 100, № 3. – P. 35–38.

10. Yang, F., Shi Z. A study on papain-induced osteoarthritis in rabbit temporomandibular joint // Hua Xi Kou Qiang. – 2002. – Vol. 20, № 5. – P. 330–332.

11. Lin, Y., Tanaka N., Ohkuma S. et al. The mandibular cartilage metabolism is altered by damaged subchondral bone from traumatic impact loading // Ann Biomed Eng. – 2009. – Vol. 37, № 7. – P. 1358–1367.

12. Nicoll, S. B., Hee S. K., Davis M. B. A rat model of temporomandibular joint pain with histopathologic modifications // J Orofac Pain. – 2010. – Vol. 24, № 3. – P. 298–304.

13. Fujisawa, T., Kuboki T., Kasai T. A repetitive, steady mouth opening induced an osteoarthritislike lesion in the rabbit temporomandibular joint // J Dent Res. – 2003. – Vol. 82, № 9. – P. 731–735.

14. Amir, G., Goldfarb A., Nyska M. 2-Butoxyethanol model of haemolysis and disseminated thrombosis in female rats: a preliminary study of the vascular mechanism of osteoarthritis in the temporomandibular joint // Br J Oral Maxillofac Surg. – 2011. – Vol. 49, № 1. – P. 21–25. – doi: 10.1016/j.bjoms.2009.11.011.

15. Polur, I., Lee P., Servais J. Role of HTRA1, a serine protease, in the progression of articular cartilage degeneration // Histol Histopathol. – 2010. – Vol. 25, № 5. – P. 599–608. – doi: 10.14670/HH-25.599.

16. Сидоренко, А. Н. Клинико-экспериментальное обоснование комплексного лечения дисфункциональных синдромов, артрозов и анкилозов височно-нижнечелюстных суставов: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Краснодар, 2013. – 46 с.

17. Экспериментальные модели в патологии: учебник для вузов / В. А. Черешнев [и др.]; Ин-т иммунологии и физиологии УрО РАН. – 2-е изд. – Пермь, 2014. – 324 с.

References

1. Ukwas, A., Elshik M., Elbially M. TMJ Ankylosis in Children: A Case Report and Literature Review // Case Reports in Dentistry – 2023. – Vol. 1 – P. 7–16. – doi: 10.1155/2023/6474478.

2. Mironov, S. P., Es'kin N. A., Andreeva T. M. Bolezni kostno-myshechnoj sistemy kak social'no-ekonomicheskaya

problema. // Vestnik travmatologii i ortopedii. – 2017. – № 2. – S. 3–7. – doi: org/10.17816/vto2012023-7.

3. Sauver, J. L., Warner D. O., Yawn B. P. Why patients visit their doctors: assessing the most prevalent conditions in a defined American population // Mayo Clin Proc. – 2019. – Vol. 88, № 1. – P. 56–67. – doi: 10.1016/j.mayocp.2018.08.020.

4. Sorokina, O. N. Sostoyanie zhevatel'nyh myshc pri modelirovanii deformacij nizhnej chelyusti v period eyo aktivnogo rosta: avtoref. dis. ... kand. med. sciences. – Novosibirsk, 2004. – 28 s.

5. Varga, M. Textbook of Rabbit Medicine // Elsevier Butterworth Heinemann. – Edinburgh, 2014. – 135 p.

6. Komlackij, V. I., Loginov S. V., Komlackij G. V. Effektivnoe krolikovodstvo: ucheb. posobie // KubGAU. – Krasnodar, 2013. – 224 s.

7. Kostina, I. N., Valamina I. E. Razlichnye sposoby modelirovaniya osteoartroza visochno-nizhnechelyustnogo sustava // Rossijskaya stomatologiya. – 2013. – № 1. – P. 18–20.

8. Tominaga, K., Hirashima S., Fukuda J. An experimental model of osteoarthritis of the temporomandibular joint in monkeys // J Oral Maxillofac Surg. – 2002. – Vol. 40. – P. 232–237.

9. Xinmin, Y. Treatment of temporomandibular joint osteoarthritis with viscosupplementation and arthrocentesis on rabbit model // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. – 2005. – Vol. 100, № 3. – P. 35–38.

10. Yang, F., Shi Z. A study on papain-induced osteoarthritis in rabbit temporomandibular joint // Hua Xi Kou Qiang. – 2002. – Vol. 20, № 5. – P. 330–332.

11. Lin, Y., Tanaka N., Ohkuma S. et al. The mandibular cartilage metabolism is altered by damaged subchondral bone from traumatic impact loading // Ann Biomed Eng. – 2009. – Vol. 37, № 7. – P. 1358–1367.

12. Nicoll, S. B., Hee S. K., Davis M. B. A rat model of temporomandibular joint pain with histopathologic modifications // J Orofac Pain. – 2010. – Vol. 24, № 3. – P. 298–304.

13. Fujisawa, T., Kuboki T., Kasai T. A repetitive, steady mouth opening induced an osteoarthritis like lesion in the rabbit temporomandibular joint // J Dent Res. – 2003. – Vol. 82, № 9. – P. 731–735.

14. Amir, G., Goldfarb A., Nyska M. 2-Butoxyethanol model of haemolysis and disseminated thrombosis in female rats: a preliminary study of the vascular mechanism of osteoarthritis in the temporomandibular joint // Br J Oral Maxillofac Surg. – 2011. – Vol. 49, № 1. – P. 21–25. – doi: 10.1016/j.bjoms.2009.11.011.

15. Polur, I., Lee P., Servais J. Role of HTRA1, a serine protease, in the progression of articular cartilage degeneration // Histol Histopathol. – 2010. – Vol. 25, № 5. – P. 599–608. – doi: 10.14670/HH-25.599.

16. Sidorenko, A. N. Kliniko-eksperimental'noe obosnovanie kompleksnogo lecheniya disfunkcional'nyh sindromov, artrozov i ankilozov visochno-nizhnechelyustnyh sustavov: avtoref. dis. ... dokt. med. sciences. – Krasnodar, 2013. – 46 s.

17. Eksperimental'nye modeli v patologii: uchebnik dlya vuzov / V. A. Chereshev [et al.]; In-t immunologii i fiziologii URO RAN. – 2-e izd. – Perm', 2014. – 324 s.

Поступила 16.04.2025 г.