

УДК 616.711-002.16-071(045)

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-598720221-2108-117>

## Сучасні підходи до моделювання *in vivo* дегенеративних захворювань хребта

**В. О. Радченко<sup>1</sup>, М. А. Скіданов<sup>1</sup>, Н. О. Ашукіна<sup>1</sup>,  
В. Є. Мальцева<sup>1</sup>, А. Г. Скіданов<sup>1,2</sup>, О. О. Барков<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України», Харків

<sup>2</sup> КНП «Міська багатопрофільна лікарня № 18» Харківської міської ради, Україна

*Every year, more and more people suffer from illnesses and disabilities that occur due to lumbar pain. Many studies, some of that use in-vivo models, are conducted to decrease the socioeconomic impact of the consequences of degenerative spine diseases. Objective. To evaluate the advantages and disadvantages of different in vivo models that are used to study the mechanisms of development of degenerative disturbances in spinal motion segments and test prospective methods of treating them. Methods. A search was conducted in the PubMed, Google Scholar, and Base scientific databases with the following key words: Spinal Diseases, Spine Disorder, Intervertebral Disc Degeneration (Repair), Facet Joint Degeneration (Repair), Animal Model, Facet (Zygapophyseal) Joint Osteoarthritis, Canine (dog), Swine (Pig), Ovine (sheep), Rabbit, Rat, Mice. The depth of the search was 10 years. Results. Rodents, pigs, goats, dogs, sheep, and primates are used to study mechanisms of development of degenerative disturbances in spinal motion segments and to test different approaches. Studies on larger animals are conducted due to their similarities in size, anatomy, biomechanics, and histological structure of vertebrae and intervertebral discs to humans. Models using dogs and alpacas are specifically of interest because of the natural age-related degradation of their intervertebral discs. However, experiments using large animals are restricted by high costs and bioethics regulations. The use of rabbits, rats, and mice in experiments is promising. For these animals, degenerative disturbances in the spine are modeled by creating traumatic injuries (disturbing the integrity of facet joints, endplates, annulus fibrosus, and nucleus pulposus, nucleotomy, and discectomy) or injection of chemical agents. Conclusions. The advantages of using of rodents instead of large animals to model the mechanisms of development of degenerative spine diseases and to test treatment methods include the relative ease of use and reproducibility of experiments, and economic and ethical viability. However, models should be chosen carefully and according to with the aims of the study. Key words. Animal models, intervertebral disc degeneration, osteoarthritis of facet joints, rat.*

*Поширеність захворюваності й інвалідності через поперековий біль у світі постійно зростають. Для зменшення соціально-економічних наслідків дегенеративних захворювань хребта проводять масштабні дослідження, зокрема, із використанням моделей *in vivo*. Мета. З'ясувати переваги та недоліки різних експериментальних моделей *in vivo* для вивчення механізмів розвитку дегенеративних порушень у складових хребтових рухових сегментах і тестування методик їхнього лікування. Методи. Проведено пошук джерел літератури в наукових базах PubMed, Google Scholar, Base за ключовими словами Spinal Diseases, Spine Disorder, Intervertebral Disc Degeneration (Repair), Facet Joint Degeneration (Repair), Animal Model, Facet (Zygapophyseal) Joint Osteoarthritis, Canine (dog), Swine (Pig), Ovine (sheep), Rabbit, Rat, Mice. Глибина пошуку прийнята 10 років. Результати. Для вивчення механізмів розвитку дегенеративних порушень у хребтових рухових сегментах або випробовування лікувальних стратегій використовують лабораторних гризунів, свиней, кіз, собак, овець, приматів. Дослідження на великих тваринах виконують завдяки порівнянним розмірам, анатомії, біомеханіці та гістологічній структурі тіл хребців і міжхребцевих дисків. Через природну дегенерацію з віком привабливими для вивчення механізмів розвитку дегенеративних захворювань хребта є моделі на собаках та альпаках. Проте експерименти на великих тваринах обмежені високою вартістю та вимогами біоетики. Перспективним є використання кролів, щурів, мишей. У них дегенеративні зміни у хребті моделюють шляхом виконання травматичних ушкоджень (порушення цілісності дуговідросткових суглобів, замикальних пластинок, волокнистого кільця чи драглистого ядра, нуклеотомії, дискектомії) і введення хімічних агентів. Висновки. Перевагою лабораторних гризунів перед великими тваринами в якості моделей для вивчення механізмів розвитку дегенеративних захворювань хребта і тестування методик їхнього лікування є простота застосування та легкість відтворення, економічна й етична виправданість. Проте обирати модель необхідно ретельно відповідно до завдань дослідження.*

**Ключові слова.** Моделі тварин, дегенерація міжхребцевого диска, остеоартроз дуговідросткових суглобів, щур

## Вступ

Людина є однією з представників царства тварин, відповідно, фізичні та хімічні закономірності, яким підкорюються їхні організми, — однакові. Закони Менделя та молекулярної генетики, які визначають нашу спадковість, справедливі для всіх живих істот. Нарешті, основні біологічні процеси, звані в сукупності словом «життя», є загальними для всіх видів тварин. Наприклад, механізми генерації серцевого ритму в людини принципово не відрізняються від таких у риб, жаб, змій, птахів або мавп. Молекулярні й електричні основи формування та передавання нервового імпульсу одні й ті самі в мозку людини та нервових волокнах кальмарів, крабів або щурів. Багато з того, що ми знаємо сьогодні про функціонування клітин, тканин й органів людини, було спочатку виявлено в процесі досліджень на різних хребетних і безхребетних тваринах [1].

Історично склалось, що для розуміння особливостей хребта за умов розвитку дегенеративних порушень у складових хребтових рухових сегментів або в процесі старіння, розроблення стратегій лікування використовують експериментальне моделювання на тваринах [2–4]. Моделі *in vivo* дають змогу розширити знання щодо окремих ланок дегенеративного процесу, дослідити механізми його розвитку на підставі вивчення структурних особливостей хребтових рухових сегментів, метаболічних і молекулярних показників [5]. Вивчити ці питання в людини досить складно через незначну кількість матеріалу та, особливо, неможливість отримати неушкоджені тканини для аналізу. Зазвичай, в експериментах відтворюють дегенерацію міжхребцевого диска [6, 7] та остеоартроз (ОА) дуговідросткових суглобів [8, 9]. Це обумовлено тим, що вказані патологічні стани провокують виникнення болю в спині, який є провідною причиною інвалідності у світі [10]. Протягом останніх 20 років показники захворюваності, поширеності та інвалідності через поперековий біль зросли ~50 %. До того ж, ризик виникнення поперекового болю збільшується прямо пропорційно зі старінням населення Земної кулі та соціально-демографічним індексом (більш ніж у 3 рази вищий у країнах із високим показником, ніж із низьким). Прогнозують зростання захворюваності, поширеності поперекового болю й інвалідності внаслідок нього приблизно в 1,4 разу до 2050 року [11]. Для зменшення соціально-економічних наслідків дегенеративних захворювань хребта у світі й тривають масштабні

дослідження, зокрема, із використанням моделей *in vivo*.

**Мета:** з'ясувати переваги та недоліки різних експериментальних моделей *in vivo* для вивчення механізмів розвитку дегенеративних порушень у складових хребтових рухових сегментах і тестування методик їхнього лікування.

## Матеріал і методи

Проведено пошук джерел літератури в наукових базах PubMed, Google Scholar, Base за ключовими словами «Spinal Diseases», «Spine Disorder», «Intervertebral Disc Degeneration (Repair)», «Facet Joint Degeneration (Repair)» «Animal Model», «Facet (Zygapophyseal) Joint Osteoarthritis», «Canine (dog)», «Swine (Pig)», «Ovine (sheep)», «Rabbit», «Rat», «Mice». Глибина пошуку прийнята 10 років.

## Результати та їх обговорення

На сьогодні відомо багато моделей із використанням різних видів тварин, які створено для вивчення розвитку дегенеративних змін у хребті й обґрунтування методик їхнього лікування.

### *Моделі на великих тваринах*

Найчастіше серед великих тварин для моделювання дегенеративних захворювань хребта використовують собак, кіз, свиней і овець [12].

Експериментальні дослідження на свинях виконують завдяки відносній схожості розмірів і геометрії хребців: довжині поперечного відростка, відстані між дуговідростковими суглобами, кута нахилу ніжки хребця, заглиблення тіла хребця, діаметра та форми ніжки [13]. Доведено, що за анатомо-морфологічними особливостями шийний відділ хребта свині порівнянний із таким у людини та може бути використаний у дослідженнях *in vivo* [14]. Також встановлено аналогічні зміни в міжхребцевих дисках людини та свині під час старіння, а саме: підвищення рівня експресії матриксної металопротеїнази-1 (ММП-1) на фоні зниженої експресії колагену II типу та агрекану, зменшення кількості клітин і молекул глікозаміногліканів (ГАГ), підвищення співвідношення ГАГ до кількості клітин [15]. Автори вважають, що модель на свинях є адекватною для вивчення вікових змін у метаболізмі міжхребцевого диска, а також для перевірки гіпотез щодо дегенеративних процесів у ньому в реальному часі. Класичною моделлю дегенеративних порушень у міжхребцевому диску в свиней для подальшого дослідження стратегій його регенерації є нуклеотомія [16], травматичне ушкодження волокнистого кільця [17, 18] або замикальної пластинки та різні їхні модифікації.

Зокрема, запропоновано модель кріоушкодження диска свині, проведене через перфорацію замикальної пластини, релевантність якої для отримання дегенерації диска доведено гістологічно [19]. Також розвиток дегенеративних порушень у міжхребцевому диску статевонезрілих свиней провокували, порушуючи живлення через замикальні пластинки шляхом їхнього блокування кістковим цементом, за типом балонної кіфопластики. На підставі вивчення сигналу на T2-зважених зображеннях МРТ і гістологічного аналізу визначено деструктивні зміни в драглистому ядрі та волокнистому кільці [20]. Аналогічну модель пізніше розроблено та валідизовано для поперекового відділу хребта кози [21].

Нещодавно як потенційну модель для вивчення дегенерації міжхребцевого диска запропоновано використовувати шийний відділ хребта альпак через аналогічне до людини розташування та біомеханічні властивості, розміри міжхребцевих дисків і їхню природну патологію з віком [22].

Для моделювання дегенеративних змін у міжхребцевому диску вівцям виконали нуклеотомію з постеролатерального доступу на трьох рівнях поперекового відділу хребта й через 6 міс. після цього за допомогою рентгенографії та МРТ визначили зниження індексу висоти диска та висоти диска [23]. Статевозрілі вівці були використані для створення нової моделі дегенерації міжхребцевих дисків на рівні поперекового відділу хребта без ушкодження волокнистого кільця. Для цього через транспедикулярний доступ формували тунель діаметром 2 мм у замикальній пластинці та виконували часткову нуклеотомію. За допомогою методів рентгенографії, МРТ і гістології доведено прогресування дегенерації диска на терміни 1, 3, 6 міс. і модель визнана придатною для вивчення новітніх стратегій відновлення драглистого ядра [24].

Перші повідомлення про грижу міжхребцевого диска в собак з'явилися в 1800-х роках, з'ясовано, що ці тварини страждають на дегенеративні захворювання хребта і можуть бути використані під час їхнього вивчення [25]. За результатами проведеного огляду сучасних рецензованих спеціальних публікацій відомо, що важливі анатомічні, фізіологічні, гістологічні та молекулярні особливості захворювань хребта аналогічні для собак і людей [26]. Зокрема, через дегенеративні зміни в міжхребцевому диску собаки відчувають біль у спині, тому їм діагностують і лікують цю патологію. Відомо, що клінічна картина, макроскопічні та мікроскопічні особливості дегенерації міжхребцевого диска схожі в людей і собак.

В обох для лікування дегенеративних захворювань хребта часто використовують операції декompresії та спондилодезу [7, 27]. Також у собак спостерігають спонтанну спондиломієлопатію, стеноз хребтового каналу [26, 28, 29], остеоартроз дуговідросткових суглобів [29]. Важливою особливістю цього виду тварин є зменшення кількості нотохордальних клітин від народження та їхня повна втрата до зрілого віку, що є чинником розвитку дегенеративних захворювань хребта [6]. Собак розділяють на хондродистрофічні (ХД) і нехондродистрофічні (НХД) породи. У перших через порушення ендохондрального окостеніння довгих кісток розвиваються короткі, дугоподібні кінцівки та дегенеративні захворювання міжхребцевого диска у віці до 1 року. У НДХ порід спонтанний розвиток патології спостерігають у 5–7 років. Як і в людей, у ХД і НХД собак в уражених міжхребцевих дисках зі збільшенням тяжкості захворювання зменшується відносний вміст ГАГ, підвищується активність ММП-2 [7], рівні медіаторів запалення — простагландину E2 та циклооксигенази-2 (у драглистому ядрі) [30]. Дегенерація міжхребцевого диска в собак обох порід відбувається за типом хондродної метаплазії драглистого ядра [30].

Усе зазначене робить собак гарною моделлю для вивчення механізмів розвитку дегенеративних захворювань хребта протягом життя. Для моделювання *in vivo* патологічних станів у складових хребтових рухових сегментах останнім часом собак використовують рідко, зазвичай, для цього виконують дискетомію [31, 32].

Таким чином, дослідження на великих тваринах виконують завдяки порівнянним розмірам, анатомії, біомеханіці та гістологічній структурі тіл хребців і міжхребцевих дисків. Через природну дегенерацію з віком привабливими для вивчення механізмів розвитку дегенеративних захворювань хребта є моделі на собаках та альпаках. Проте використання великих тварин в експериментах є досить кошторисним і складним із позицій сучасних етичних норм, тому значну кількість моделей *in vivo* розроблено для гризунів — кролів, щурів і мишей. Ці тварини швидко розмножуються та досягають статевозрілого віку, прості у використанні та моделюванні різних патологічних станів, зокрема й зі застосуванням генетичних технологій.

*Моделі на гризунах (кролі, щури, миші)*

Для визначення терапевтичного ефекту культивованих мезенхімальних стромальних клітин кісткового мозку та хондроцитів було розроблено

модель дегенерації міжхребцевих дисків поперекового відділу хребта кролів, яка передбачала проколювання волокнистого кільця голкою з одночасною аспірацією драглистого ядра. Модель валідизовано за допомогою МРТ, біомеханічних випробувань дисків із визначенням міцності на стискання та модуля пружності, аналізу вмісту колагену II типу [33]. Модель проколювання міжхребцевого диска кролів на рівні поперекового відділу хребта використано для вивчення терапевтичного ефекту гіалуронової кислоти [34]. Одночасне проколювання поперекового міжхребцевого диска кролів разом із введенням йодоацетату натрію (0,01; 0,1 або 1 мг) викликає загибель нотохордальних клітин і поступове зниження висоти диска дозозалежним чином із 2 по 12 тижень [35]. Однією з моделей із проколюванням, рекомендованою авторами для вивчення регенерації з введенням біоматеріалів у міжхребцевий диск після його дегенерації, є черезшкірне задньолатеральне проколювання диска з/без аспірацією драглистого ядра [36].

Для вивчення впливу спондилодезу на рівень прозапальних цитокинів у міжхребцевих дисках розроблено відповідну модель у кролів. Для цього відтворювали дегенерацію диска шляхом проколювання, а для зрощування виконували задню- чи задньолатеральну декортикацію з використанням автотрансплантатів із клубової кістки [37]. Також цю модель застосовують для аналізу структури суміжних із ділянкою спондилодезу міжхребцевих дисків. У цьому разі міжтіловий спондилодез у поперековому відділі хребта виконують після проколювання міжхребцевого диска та виникнення у ньому дегенерації [38].

Нещодавно встановлено, що в кролів із нокаутом гена аполіпопротеїну Е (білка, який відповідає за транспорт ліпідів між клітинами різних тканин) порушується живлення міжхребцевого диска з подальшою загибеллю в ньому клітин і передчасною дегенерацією. Автори визначили, що цей процес, як і в людини, пов'язаний із накопиченням запальних чинників (інтерлейкін-1 $\beta$ , фактор некрозу пухлин- $\alpha$ , ADAMTS-4, ADAMTS-5 и MMP-3). Тому вони пропонують використовувати кролів із нокаутом гена аполіпопротеїну Е як модель для доклінічних випробувань лікарських засобів, призначених для лікування дегенеративних порушень у міжхребцевому диску [39].

Для вивчення впливу декомпресійного спондилодезу в шийному відділі хребта на суміжні міжхребцеві диски деякі автори пропонують моделювати нестабільність у кролів шляхом нук-

леотомії з частковим руйнування волокнистого кільця [40].

Для дослідження в експерименті на щурах дегенеративних змін у хребтових рухових сегментах важливим аспектом є розуміння схожості патогенезу дегенеративних процесів у цих тварин і людей. За допомогою комп'ютерної мікротомографії показано, що хребці шийного та поперекового відділів хребта щурів мають порівнянну морфологію з хребцями людини в осьовій площині. На підставі цього автори вважають можливим використовувати цих тварин для біомеханічних досліджень на хребті [41]. Для вивчення вікових дегенеративних змін поперекового та шийного відділів хребта використовують піщаних щурів, в яких із віком спонтанно виникає дегенерація дисків. За допомогою методів гістології та рентгенографії встановлено, що на рівні шийного та поперекового відділів хребта в цих тварин із віком звужується міжхребцевий простір, формуються остеофіти, виникає кальцифікація замикальних пластинок, нерівномірність країв та екструзія гриж міжхребцевих дисків. Виявлені порушення були вираженішими в шийному відділі хребта [42]. Також у шийних і поперекових міжхребцевих дисках піщаних щурів старших за 9 міс. спостерігали дегенеративні зміни в драглистому ядрі та розриви у волокнистому кільці, які морфологічно відповідні до таких у людини [43]. Автори дійшли висновку, що модель є придатною й економічно виправданою для вивчення спонтанної дегенерації міжхребцевих дисків у процесі старіння.

Оскільки щурів досить часто використовують для моделювання дегенеративних змін і розроблення підходів для оптимізації регенерації міжхребцевого диска, за ініціативи членів секції хребта з Товариства ортопедичних досліджень (Orthopedic Research Society — ORS) розроблено стандартизовану систему гістологічного оцінювання дегенерації цієї структури та запропоновано протокол підготування матеріалу для аналізу саме для цього виду тварин [44].

Поширеною моделлю дегенерації міжхребцевого диска щурів є проколювання волокнистого кільця з ушкодженням драглистого ядра. Одночасне з проколюванням (голка 30G, глибина 4 мм) введення інтерлейкіну-1 $\beta$  прискорює дегенерацію міжхребцевого диска L<sub>V</sub>-L<sub>V1</sub> у Sprague-Dawley щурів [45], що доведено з використанням методів гістології, імуногістохімії та магнітно-резонансної томографії (МРТ). Автори вважають запропоновану модель придатною для доклінічних випробувань



лікарських препаратів, розроблених для лікування пацієнтів із грижею міжхребцевого диска та невропатичним болем. Одним із різновидів описаної моделі є введення йодоацетату натрію в міжхребцеві диски  $L_{IV}-L_V$  і  $L_V-L_{VI}$  у Sprague-Dawley щурів. Унаслідок цього, крім зменшення висоти міжхребцевого диска та площі драглистого ядра, відбувалися структурні порушення в епіфізарному хрящі прилеглих тіл хребців і прогресована їхня деформація. Це призводило до розвитку больового синдрому у тварин, який аналізували за зміщенням ваги від задньої на передню частину стопи, вставання на дибки та за допомогою тестів фон Фрея. Модель прийнята корисною для вивчення механізмів виникнення клінічних симптомів за умов структурно-функціональних порушень міжхребцевого диска [46].

У іншому дослідженні показали гістологічно та за допомогою мікроМРТ ефективність поєднання проколювання міжхребцевого диска хвоста щурів (голка 21G — діаметр 0,8 мм, глибина 3 мм) та оваріоектомії для розвитку дегенеративних порушень у міжхребцевому диску [47]. Модифікації моделі проколювання міжхребцевого диска пов'язані з використанням голок різного діаметра, що дає змогу отримати дегенеративні зміни різного ступеня вираженості [48–50]. J. Qian і співавт. [49] встановили за допомогою МРТ і гістологічного аналізу, що протягом 4 тижнів після проколювання міжхребцевого диска у хвості щурів голкою 26G (діаметр 0,45 мм) дегенеративні зміни в ньому не виникли, голкою 16G (1,6 мм) — розвилося відразу гостре ушкодження, 18G (1,2 мм) — відбувалися поступово дегенеративні зміни. Відповідно, діаметр голки необхідно обирати залежно від завдання дослідження. Зокрема, автори аналогічної роботи рекомендували використовувати голку розміром 21G та більше для досягнення швидкої дегенерації диска хвоста щурів протягом 2–4 тижнів [48]. Аналогічного висновку дійшли X. Huang і співавт. [50]. Вони вивчили вплив діаметра голки й об'єму контрастної речовини (йоду) на розвиток дегенерації міжхребцевого диска та встановили (за допомогою рентгенографії, МРТ і гістології) значне її збільшення за умов використання голки 21G порівняно з 30G, 3 мкл йоду порівняно з 2 мкл.

На моделі проколювання міжхребцевого диска визначені статеві відмінності у сприйнятті болю внаслідок дегенерації міжхребцевого диска, а саме: у самців Sprague–Dawley щурів відчуття болю виявилися сильнішими, ніж у самок, на

фоні відсутності різниці щодо розвитку дегенеративних змін за гістологічною класифікацією та біомеханічними випробуваннями [51]. Встановлені відмінності свідчать про необхідність розглядати самиць і самців як окремі когорти для визначення кореляцій між ушкодженням складових хребтових рухових сегментів і відповіддю нервової системи.

Травмування замикальної пластинки також призводить до дегенерації міжхребцевого диска через порушення його живлення [48, 52, 53]. Такі моделі мають на меті відтворити дегенеративні зміни міжхребцевого диска, які відбуваються поступово, як у людини. Одним із варіантів виконання такої моделі у щурів лінії Sprague-Dawley є створення перелому тіла хребця хвоста шляхом свердління його в середині та подальшого ушкодження замикальної пластинки [54]. Також дегенерацію міжхребцевого диска спричинювали шляхом ізоляції від живильних судин замикальної пластинки з обох боків міжхребцевого диска хвоста. Це досягали у щурів лінії Sprague-Dawley, просвердлюючи тіла хребців хвоста на відстані 1 мм від диска та вводячи в отриману порожнину ціаноакрилат [53]. Аналогічний ефект отримано після введення 30 мкл абсолютного етанолу в замикальну пластинку хвоста щурів [52].

Для вивчення функціональних змін, які відбуваються в нотохордальних клітинах драглистого ядра міжхребцевого диска в підлітковому віці внаслідок навантаження, коли знижується їхня чисельність через диференціацію у хондроцити, апоптоз або аутофагію, використовують модель стискання хвоста щурів [55–57]. Її відтворюють, стискаючи хвіст із силою в 1,3 МПа тимчасово (протягом декількох днів) [55], або постійно (56 днів) із силою в 1,3 МПа з використанням апарата Ілізарова [56] або інших компресійних пристроїв [57]. Перевагою моделі компресії є постійне вивільнення медіаторів запалення (інтерлейкін-1 $\beta$ , інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлин- $\alpha$ ) у міжхребцевому диску й ураження прилеглих нервових волокон, на відміну від створення травматичного ушкодження, для якого характерно лише тимчасове вивільнення таких медіаторів [58].

Моделі нестабільності хребта шляхом резекції дуговідросткових суглобів у хвостовому [59] або поперековому відділах хребта щурів [60] є корисними для вивчення розвитку дегенеративних порушень у міжхребцевому диску без його травматичного або хімічного ушкодження. Водночас її можна поєднувати з оваріоектомією, що

призводить до формування вираженіших змін [59]. Способом досягнення нестабільності хребта є перерізування задніх шийних паравертебральних м'язів, яке в поєднанні з оваріоектомією у щурів лінії Sprague-Dawley спричинює зниження висоти міжхребцевого диска та стоншення замикальної пластинки [61]. Крім того, модельована нестабільність хребта стає причиною порушення ходьби у щурів із 7-го тижня за умови резекції дуговідросткових суглобів на рівні  $L_{IV}$ – $L_V$  [62].

Моделі іммобілізації чотирьох каудальних хребців за допомогою проведених через них спиць Кіршнера, закріплених до зовнішнього фіксувального пристрою, використано для отримання дегенеративних змін у міжхребцевому диску щурів [63, 64]. У результаті виконання досліджень визначено зміни біомеханіки колагенових фібрил волокнистого кільця та матриксу драглистого ядра, пригнічення експресії генів колагену II типу й агрекану, підвищення — ММП-3, ММП-13. Ці результати слід урахувати в клінічних умовах за необхідності використання іммобілізації хребта.

Остеоартроз дуговідросткових суглобів у поперековому відділі хребта щурів відтворюють за допомогою внутрішньосуглобового введення хімічних агентів [65–67], механічної травми [9, 68], впливу системних чинників [69].

Внутрішньосуглобова ін'єкція 2 мг/л активатора плазміногену сечі в 5 мкл фізіологічного розчину спричинювала дегенеративні зміни в дуговідросткових суглобах уже з 7-го тижня [65]. Водночас внутрішньосуглобова ін'єкція бактеріальної колагенази не приводила до ушкодження структури суглобів, але викликала стійку чутливість і ноцицепцію дуговідросткових суглобів щурів [66]. Ця модель рекомендована авторами як взірць болю в спині без рентгенологічних ознак остеоартрозу дуговідросткових суглобів [66]. Внутрішньосуглобова ін'єкція адьюванта Фреунда (суспензія висушених мікобактерій у парафіновому маслі) також спричинювала розвиток остеоартрозу дуговідросткових суглобів [65].

Дегенерацію дуговідросткових суглобів отримано за допомогою стискання, наприклад, шляхом однобічного розміщення компресійної пружини у суглобі на рівні  $L_{IV}$ – $L_V$  або  $L_V$ – $L_{VI}$  [9]. Післятравматичний остеоартроз дуговідросткових суглобів розвився внаслідок черезшкірного проколювання капсули на трьох рівнях —  $L_{III}$ – $L_{VI}$ , що забезпечило стійку гіпералгезію. Модель дає змогу вивчати ефективність знеболювання у щурів [68]. Як атравматичну модель

остеоартрозу дуговідросткових суглобів запропоновано оваріоектомію [69].

Для вивчення механізмів виникнення дегенеративних змін у міжхребцевому диску існує декілька ліній генетично модифікованих мишей: із нокаутом гена білка SPARC [70] і каспази-3 [71], надекспресією  $\beta$ -катеніну (для вивчення остеоартрозу дуговідросткових суглобів) [72].

Моделі дегенерації міжхребцевого диска або дуговідросткових суглобів, розроблені для мишей, мають багато схожих рис із моделями щурів. Зокрема, як і у щурів, у мишей застосовано проколювання міжхребцевого диска: голкою 30G (діаметр 0,3 мм) у поперековому відділі хребта на рівні  $L_{IV}$ – $L_V$  у мишей лінії CD1 [73, 74] і 26G (0,45 мм) — лінії C57BL/6J [75], 27G (0,4 мм) [76, 77] або 29G (0,33 мм) [77] — у хвостовому відділі хребта.

Системні чинники, наприклад, ожиріння, використано для вивчення виникнення дегенеративних змін у міжхребцевому диску мишей. Автори показали, що внаслідок утримання самців мишей C57BL/6N на дієті з високим вмістом жиру протягом 12–40 тижнів поведінкові ознаки болю з'явилися на 12-му тижні й не зникли до кінця експерименту. У міжхребцевому диску через 40 тижнів виявлено помірні дегенеративні зміни та підвищення експресії прозапальних цитокінів і ММП-1. Отримані результати дають змогу наблизитися до розуміння взаємозв'язку між виникненням хребтового болю, ожирінням і структурними змінами в міжхребцевому диску [78]. Ще одним системним підходом, застосовуваним і в мишей, і в щурів, є індуковані оваріоектомію дегенеративні порушення в дуговідросткових суглобах [79, 80].

У моделі нестабільності для вивчення дегенерації дуговідросткових суглобів мишей, так само, як і у щурів, застосовано однобічну остеотомію суглоба в поперековому відділі хребта на рівні  $L_{IV}$ – $L_V$  [81]. Іншим варіантом є резекція у мишей C57BL/6J дуговідросткових суглобів і над- і міжостових зв'язок у поперековому відділі хребта [82] або остистих відростків і зазначених зв'язок [83, 84] для моделювання дегенерації міжхребцевого диска.

Таким чином, на сьогодні розроблено, валідизовано та використовується багато експериментальних моделей на дрібних лабораторних тваринах (кролі, щури, миші), які визнані корисними для вивчення механізмів розвитку дегенеративних захворювань хребта й тестування методик хірургічного й консервативного лікування.

Загалом їх можна розділити на травматичні та хімічні ушкодження структур хребтових рухових сегментів, вплив механічних і системних чинників. Застосування таких моделей є простим, легко відтворюваним і менш кошторисним порівняно з використанням моделей на великих тваринах. Ще однією перевагою дрібних тварин (миші) є можливість розроблення моделей зі застосуванням генних технологій для отримання порушень біосинтезу певних сполук, що є притаманним для конкретного захворювання.

## Висновки

Вивчення на тваринах механізмів розвитку дегенеративних порушень у процесі старіння або відновлення структур складових хребтових рухових сегментів внаслідок випробування новітніх лікувальних стратегій є важливою ланкою доклінічних випробувань. Історично для цього використовують лабораторних гризунів, свиней, кіз, собак, овець, приматів. Кожен із видів тварин має певні переваги та недоліки для вивчення структури, функції та біомеханіки хребта.

Сучасні дослідження в галузі ветеринарії свідчать, що собаки страждають на захворювання хребта з такою самою частотою, як і люди. Анатомічні, гістологічні та біохімічні особливості структур хребтового стовпа цих тварин є досить схожими з людськими та в них із віком відбуваються такі самі дегенеративні зміни. Зазначене робить собак гарним об'єктом для вивчення захворювань хребта та підходів до їхнього лікування. Проте високі сучасні біоетичні норми та висока вартість досліджень обмежує використання великих тварин в експериментах.

Останнім часом для моделювання дегенеративних змін у хребті шляхом виконання травматичних ушкоджень (хірургічне порушення цілісності дуговідросткових суглобів, замикальних пластинок, волокнистого кільця чи драглистого кільця, нуклеотомія, дискектомія) і введення хімічних агентів використовують лабораторних гризунів — кролів, щурів, мишей. Ці моделі характеризуються простотою застосування та легкістю відтворювання, економічно й етично виправдані. Значна кількість робіт, опублікованих останніми роками, підтверджують значимість і придатність таких моделей як для з'ясування механізмів розвитку клінічної симптоматики та дегенеративних змін за умов відтворюваних порушень у складових хребтових рухових сегментів, так і для доклінічних випробувань ефективності створених стратегій лікування. Проте обирати

модель необхідно ретельно відповідно до завдань дослідження.

**Конфлікт інтересів.** Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

## Список літератури

1. Эккерт Р. Физиология животных: механизмы и адаптация / Р. Эккерт, Д. Рэнделл, Дж. Огастин. — Москва : Мир, 1991. — 424 с. — ISBN 5-03-001457-8.
2. Деякі аспекти оптимізації регенерації ушкодженого міжхребцевого диску / В. О. Радченко, Н. В. Дедух, С. В. Малишкіна, І. В. Бадрадінова // Літопис травматології та ортопедії. — 2003. — № 3–4. — С. 6–16.
3. Моделювання фіксації хребців з використанням транспедикулярних конструкцій на поперековому відділі хребта щурів / В. О. Радченко, А. Г. Скіданов, Г. В. Іванов [та ін.] // Ортопедія, травматологія і протезування. — 2014. — № 3. — Р. 86–89. — DOI: 10.15674/0030-59872014386-89.
4. Вплив радіочастотної обляції на міжхребцевий диск щурів після нуклеотомії / В. К. Піонтковський, Н. О. Ашукіна, В. С. Мальцева, Г. В. Іванов // Вісник проблем біології і медицини. — 2018. — Т. 2 (4). — Р. 291–297. — DOI: 10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-291-297
5. Degenerative lumbar disc disease: In vivo data support the rationale for the selection of appropriate animal models / M. Fusselsier, J. Clouet, O. Gauthier [et al.] // European Cells & Materials. — 2020. — Vol. 39. — P. 18–47. — DOI: 10.22203/eCM.v039a02.
6. A review of animal models of intervertebral disc degeneration: pathophysiology, regeneration, and translation to the clinic / C. Daly, P. Ghosh, G. Jenkin [et al.] // BioMed Research International. — 2016. — Vol. 2016. — DOI: 10.1155/2016/5952165.
7. The dog as an animal model for intervertebral disc degeneration? / N. Bergknut, J. P. H. J. Rutges, H. J. C. Kranenburg [et al.] // Spine. — 2012. — Vol. 37 (5). — P. 351–358. — DOI: 10.1097/BRS.0b013e31821e5665.
8. A novel in vivo large animal model of lumbar spinal joint degeneration / T. Wang, M. H. Pelletier, C. Christou [et al.] // Spine Journal. — 2018. — Vol. 18 (1). — P. 1896–1909. — DOI: 10.1016/j.spinee.2018.05.022.
9. Lu Y. Development of a novel rat model of lumbar facet joint osteoarthritis induced by persistent compressive injury / Y. Lu, S. Pei, S. Hou // Experimental and Therapeutic Medicine. — 2020. — Vol. 20 (4). — DOI: 10.3892/etm.2020.9117.
10. What low back pain is and why we need to pay attention / J. Hartvigsen, M. J. Hancock, A. Kongsted [et al.] — 2018. — Lancet. — Vol. 391 (10137). — P. 23562367. — DOI: 10.1016/S0140-6736 (18)30480-X.
11. Mattiuzzi C. Current epidemiology of low back pain / C. Mattiuzzi, G. Lippi, C. Bovo // Journal of Hospital Management and Health Policy. — 2020. — Vol. 4. — P. 15–15. — DOI: 10.21037/JHMHP-20-17.
12. A comprehensive tool box for large animal studies of intervertebral disc degeneration / N. N. Lee, E. Salzer, F. C. Bach [et al.] // JOR Spine. — 2021. — Vol. 4 (2). — DOI: 10.1002/jsp2.1162.
13. Busscher I. Comparative anatomical dimensions of the complete human and porcine spine / I. Busscher, J. J. W. Ploegmakers, G. J. Verkerke, A. G. Veldhuizen // European Spine Journal. — 2010. — Vol. 19 (7). — P. 1104–1114. — DOI: 10.1007/s00586-010-1326-9.
14. Comparison of cervical spine anatomy in calves, pigs and humans / S. R. Sheng, H. Z. Xu, Y. L. Wang [et al.] // PLoS One. — 2016. — Vol. 11 (2). — DOI: 10.1371/journal.pone.0148610.
15. Snapshot of degenerative aging of porcine intervertebral disc: A model to unravel the molecular mechanisms / H. Cho, S. H. Park, S. Lee [et al.] // Experimental and Molecular Medicine. — 2011. —



- Vol. 43 (6). — P. 334–340. — DOI: 10.3858/emm.2011.43.6.036.
16. Short-term follow-up of disc cell therapy in a porcine nucleotomy model with an albumin-hyaluronan hydrogel: In vivo and in vitro results of metabolic disc cell activity and implant distribution / G. W. Omlor, J. Fischer, K. Kleinschmitt [et al.] // *European Spine Journal*. — 2014. — Vol. 23 (9). — P. 1837–1847. — DOI: 10.1007/s00586-014-3314-y.
  17. Surgical repair of annulus defect with biomimetic multilamellar nano/microfibrous scaffold in a porcine model / R. Kang, H. Li, Z. Xi [et al.] // *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. — 2018. — Vol. 12 (1). — P. 164–174. — DOI: 10.1002/term.2384.
  18. Closure of the annulus fibrosus of the intervertebral disc using a novel suture application device—in vivo porcine and ex vivo biomechanical evaluation / A. H. Bateman, C. Balkovec, M. K. Akens [et al.] // *Spine Journal* — 2016. — Vol. 16 (7). — P. 889–895. — DOI: 10.1016/j.spinee.2016.03.005.
  19. A novel in vivo porcine model of intervertebral disc degeneration induced by cryoinjury / C. H. Flouzat-Lachaniette, N. Jullien, C. Bouthors [et al.] // *International Orthopaedics*. — 2018. — Vol. 42 (9). — P. 2263–2272. — DOI: 10.1007/s00264-018-3971-2.
  20. Interference in the endplate nutritional pathway causes intervertebral disc degeneration in an immature porcine model / R. Kang, H. Li, S. Ringgaard [et al.] // *International Orthopaedics* — 2014. — Vol. 38 (5). — P. 1011–1017. — DOI: 10.1007/s00264-014-2319-9.
  21. Inhibition of both endplate nutritional pathways results in intervertebral disc degeneration in a goat model / S. Yin, H. Du, W. Zhao [et al.] // *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. — 2019. — Vol. 14 (1). — DOI: 10.1186/s13018-019-1188-8.
  22. MRI evaluation of spontaneous intervertebral disc degeneration in the alpaca cervical spine / D. K. Stolworthy, A. E. Bowden, B. L. Roeder [et al.] // *Journal of Orthopaedic Research*. — 2015. — Vol. 33 (12). — P. 1776–1783. — DOI: 10.1002/jor.22968.
  23. Allogeneic mesenchymal precursor cells promote healing in postero-lateral annular lesions and improve indices of lumbar intervertebral disc degeneration in an ovine model / B. J. C. Freeman, J. S. Kuliwaba, C. F. Jones [et al.] // *Spine*. — 2016. — Vol. 41 (17). — P. 1331–1339. — DOI: 10.1097/BRS.0000000000001528.
  24. Novel stepwise model of intervertebral disc degeneration with intact annulus fibrosus to test regeneration strategies / G. Vadalà, F. Russo, F. De Strobel [et al.] // *Journal of Orthopaedic Research*. — 2018. — Vol. 36 (9). — P. 2460–2468. — DOI: 10.1002/jor.23905.
  25. Fenn J. Classification of intervertebral disc disease / J. Fenn, N. J. Olby // *Frontiers in Veterinary Science*. — 2020. — Vol. 7. — DOI: 10.3389/fvets.2020.579025.
  26. Canine models of spine disorders / N. N. Lee, J. S. Kramer, A. M. Stoker [et al.] // *JOR Spine*. — 2020. — Vol. 3 (4). — DOI: 10.1002/jsp2.1109.
  27. Canine thoracolumbar intervertebral disk herniation and rehabilitation therapy after surgical decompression: A retrospective study / I. S. Jeong, Z. Piao, M. M. Rahman [et al.] // *Journal of Advanced Veterinary and Animal Research*. — 2019. — Vol. 6 (3). — P. 394–402. — DOI: 10.5455/javar.2019.f359.
  28. Martin-Vaquero P. Cervical spondylomyelopathy in Great Danes: A magnetic resonance imaging morphometric study / P. Martin-Vaquero, R. C. da Costa, C. G. D. Lima // *Veterinary Journal*. — 2014. — Vol. 201 (1). — P. 64–71. — DOI: 10.1016/j.tvjl.2014.04.011.
  29. Bonelli M. A. Magnetic resonance imaging and neurological findings in dogs with disc-associated cervical spondylomyelopathy: a case series / M. A. Bonelli, L. B. S. B. C. da Costa, R. C. da Costa // *BMC Veterinary Research*. — 2021. — Vol. 17 (1). — DOI: 10.1186/s12917-021-02846-5.
  30. Inflammatory profiles in canine intervertebral disc degeneration / N. Willems, A. R. Tellegen, N. Bergknut [et al.] // *BMC Veterinary Research*. — 2016. — Vol. 12 (1). — DOI: 10.1186/s12917-016-0635-6.
  31. Degenerative changes of the canine cervical spine after discectomy procedures, an in vivo study / P. Grunert, Y. Moriguchi, B. P. Grossbard [et al.] // *BMC Veterinary Research*. — 2017. — Vol. 13 (1). — DOI: 10.1186/s12917-017-1105-5.
  32. Tissue-engineered allograft intervertebral disc transplantation for the treatment of degenerative disc disease: Experimental study in a beagle model / H. Xin, C. Zhang, D. Wang [et al.] // *Tissue Engineering, Part A*. — 2013. — Vol. 19 (1–2). — P. 143–151. — DOI: 10.1089/ten.tea.2012.0255.
  33. Mesenchymal stem cells induced by microencapsulated chondrocytes on repairing of intervertebral disc degeneration / Z. Q. Zhang, C. S. Wang, P. Yang, K. Z. Wang // *Orthopaedic Surgery*. — 2018. — Vol. 10 (4). — P. 328–336. — DOI: 10.1111/os.12411.
  34. An injectable hyaluronic acid hydrogel promotes intervertebral disc repair in a rabbit model / M. Inoue, I. L. M. Isa, S. Orita [et al.] // *Spine*. — 2021. — Vol. 46 (15). — P. E810–E816. — DOI: 10.1097/BRS.0000000000003921.
  35. Intradiscal injection of monosodium iodoacetate induces intervertebral disc degeneration in an experimental rabbit model / T. Sudo, K. Akeda, K. Kawaguchi [et al.] // *Arthritis Research and Therapy*. — 2021. — Vol. 23 (1). — DOI: 10.1186/s13075-021-02686-6.
  36. Establishment of a rabbit intervertebral disc degeneration model by percutaneous posterolateral puncturing of lumbar discs under local anesthesia / Y. Wang, Y. Wu, M. Deng, Q. Kong // *World Neurosurgery*. — 2021. — Vol. 154. — P. e830–e837. — DOI: 10.1016/j.wneu.2021.08.024.
  37. Effects of vertebral fusion on levels of pro-inflammatory and catabolic mediators in a rabbit model of intervertebral disc degeneration / D. Dumanlıdağ, D. Keleş, G. Oktay, C. Koşay // *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*. — 2021. — Vol. 55 (3). — P. 246–252. — DOI: 10.5152/j.aott.2021.19195.
  38. Evaluation of a rabbit model of adjacent intervertebral disc degeneration after fixation and fusion and maintenance in an upright feeding cage / L. Hei, Z. Ge, W. Yuan [et al.] // *Neurological Research*. — 2021. — Vol. 43 (6). — P. 447–457. — DOI: 10.1080/01616412.2020.1866804.
  39. APOE-knockout in rabbits causes loss of cells in nucleus pulposus and enhances the levels of inflammatory catabolic cytokines damaging the intervertebral disc matrix / A. Beierfuß, M. Hunjadi, A. Ritsch [et al.] // *PLoS One*. — 2019. — Vol. 14 (11). — DOI: 10.1371/journal.pone.0225527.
  40. Changes of proteoglycan and collagen II of the adjacent intervertebral disc in the cervical instability models / B. Wu, C. Meng, H. Wang [et al.] // *Biomedicine and Pharmacotherapy*. — 2016. — Vol. 84. — P. 754–758. — DOI: 10.1016/j.biopha.2016.09.077.
  41. Relevant anatomic and morphological measurements of the rat spine: Considerations for rodent models of human spine trauma / N. V. Jaumard, J. Leung, A. J. Gokhale [et al.] // *Spine (Phila. Pa. 1976)*. — 2015. — Vol. 40 (20). — P. E1084–E1092. — DOI: 10.1097/BRS.0000000000001021.
  42. Spontaneous age-related cervical disc degeneration in the sand rat / H. E. Gruber, R. Phillips, J. A. Ingram [et al.] // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. — 2014. — Vol. 472 (6). — P. 1936–1942. — DOI: 10.1007/s11999-014-3497-x.
  43. Gruber H.E. Morphologic features of spontaneous annular tears and disc degeneration in the aging sand rat (*Psammomys obesus*) / H. E. Gruber, E. N. Hanley // *Biotechnic and Histochemistry*. — 2017. — Vol. 92 (6). — P. 402–410. — DOI: 10.1080/10520295.2017.1337227.
  44. Development of a standardized histopathology scoring system



- for intervertebral disc degeneration in rat models: An initiative of the ORS spine section / A. Lai, J. Gansau, S. E. Gullbrand [et al.] // *JOR Spine*. — 2021. — Vol. 4 (2). — DOI: 10.1002/jsp2.1150.
45. IL-1 $\beta$  promotes disc degeneration and inflammation through direct injection of intervertebral disc in a rat lumbar disc herniation model / H. Kim, J. Y. Hong, J. Lee [et al.] // *Spine Journal*. — 2021. — Vol. 21 (6). — P. 1031–1041. — DOI: 10.1016/j.spinee.2021.01.014.
  46. Suh H. R. Development of a novel model of intervertebral disc degeneration by the intradiscal application of monosodium iodoacetate (MIA) in rat / H. R. Suh, H. Y. Cho, H. C. Han // *Spine Journal*. — 2022. — Vol. 22 (1). — P. 183–192. — DOI: 10.1016/j.spinee.2021.06.008.
  47. Intervertebral disc degeneration induced by needle puncture and ovariectomy: a rat coccygeal model / T. Tian, H. Wang, Z. Li [et al.] // *BioMed Research International*. — 2021. — Vol. 2021. — DOI: 10.1155/2021/5510124.
  48. Optimization of puncture injury to rat caudal disc for mimicking early degeneration of intervertebral disc / M. H. Hu, K. C. Yang, Y. J. Chen [et al.] // *Journal of Orthopaedic Research*. — 2018. — Vol. 36 (1). — P. 202–211. — DOI: 10.1002/jor.23628.
  49. Selection of the optimal puncture needle for induction of a rat intervertebral disc degeneration model / J. Qian, J. Ge, Q. Yan [et al.] // *Pain Physician*. — 2019. — Vol. 22 (4). — P. 353–360. — DOI: 10.36076/ppj/2019.22.353.
  50. Effect of needle diameter, type and volume of contrast agent on intervertebral disc degeneration in rats with discography / X. Huang, W. Wang, Q. Meng [et al.] // *European Spine Journal*. — 2019. — Vol. 28 (5). — DOI: 10.1007/s00586-019-05927-0.
  51. Males and females exhibit distinct relationships between intervertebral disc degeneration and pain in a rat model / G. E. Mosley, M. Wang, P. Nasser [et al.] // *Scientific Reports*. — 2020. — Vol. 10 (1). — DOI: 10.1038/s41598-020-72081-9.
  52. Establishment of intervertebral disc degeneration model induced by ischemic sub-endplate in rat tail / W. Yuan, W. Che, Y. Q. Jiang [et al.] // *Spine Journal*. — 2015. — Vol. 15 (5). — P. 1050–1059. — DOI: 10.1016/j.spinee.2015.01.026.
  53. Model of disc degeneration in rat tail induced through a vascular isolation of vertebral endplates / H. Fernández-Susavila, J. P. Pardo-Seco, R. Iglesias-Rey [et al.] // *Journal of Investigative Surgery*. — 2018. — Vol. 31 (4). — P. 265–274. — DOI: 10.1080/08941939.2017.1317373.
  54. Association and histological characteristics of endplate injury and intervertebral disc degeneration in a rat model / Q. Su, Y. Li, X. Feng [et al.] // *Injury*. — 2021. — Vol. 52 (8). — P. 2084–2094. — DOI: 10.1016/j.injury.2021.05.034.
  55. A rat tail temporary static compression model reproduces different stages of intervertebral disc degeneration with decreased notochordal cell phenotype / H. Hirata, T. Yurube, K. Kakutani [et al.] // *Journal of Orthopaedic Research*. — 2014. — Vol. 32 (3). — P. 455–463. — DOI: 10.1002/jor.22533.
  56. Notochordal cell disappearance and modes of apoptotic cell death in a rat tail static compression-induced disc degeneration model / T. Yurube, H. Hirata, K. Kakutani [et al.] // *Arthritis Research and Therapy*. — 2014. — Vol. 16 (1). — DOI: 10.1186/ar4460
  57. Effect of static compression loads on intervertebral disc: an in vivo bent rat tail model / W. Xia, L. L. Zhang, J. Mo [et al.] // *Orthopaedic Surgery*. — 2018. — Vol. 10 (2). — P. 134–143. — DOI: 10.1111/os.12377.
  58. ISSLS prize winner: Disc dynamic compression in rats produces long-lasting increases in inflammatory mediators in discs and induces long-lasting nerve injury and regeneration of the afferent fibers innervating discs: A pathomechanism for chronic discogeni / M. Miyagi, T. Ishikawa, H. Kamoda [et al.] // *Spine*. — 2012. — Vol. 37 (21). — P. 1810–1818. — DOI: 10.1097/BRS.0b013e31824ffac6.
  59. Estrogen deficiency exacerbates intervertebral disc degeneration induced by spinal instability in rats / Q. Liu, X. Wang, Y. Hua [et al.] // *Spine*. — 2019. — Vol. 44 (9). — P. E510–E519. — DOI: 10.1097/BRS.0000000000002904.
  60. Three-dimensional micro-computed tomography analysis for spinal instability after lumbar facetectomy in the rat / D. Fukui, M. Kawakami, K. Cheng [et al.] // *European Spine Journal*. — 2017. — Vol. 26 (8). — P. 2014–2020. — DOI: 10.1007/s00586-016-4920-7.
  61. The effects of osteoporosis and disc degeneration on vertebral cartilage endplate lesions in rats / Y. Ding, J. Jiang, J. Zhou [et al.] // *European Spine Journal*. — 2014. — Vol. 23 (9). — P. 1848–1855. — DOI: 10.1007/s00586-014-3324-9.
  62. Gait abnormality due to spinal instability after lumbar facetectomy in the rat / D. Fukui, M. Kawakami, M. Yoshida [et al.] // *European Spine Journal*. — 2015. — Vol. 24 (9). — P. 2085–2094. — DOI: 10.1007/s00586-014-3537-y.
  63. Nano and micro biomechanical analyses of the nucleus pulposus after in situ immobilization in rats / T. Liang, D. Y. Zhong, Y. J. Che [et al.] // *Micron*. — 2020. — Vol. 130. — DOI: 10.1016/j.micron.2020.102824.
  64. Intervertebral disc degeneration induced by long-segment in-situ immobilization: A macro, micro, and nanoscale analysis / Y. J. Che, H. T. Li, T. Liang [et al.] // *BMC Musculoskeletal Disord*. — 2018. — Vol. 19 (1). — DOI: 10.1186/s12891-018-2235-z.
  65. Establishment of a rat model of lumbar facet joint osteoarthritis using intraarticular injection of urinary plasminogen activator / F. Shuang, S. X. Hou, J. L. Zhu [et al.] // *Scientific Reports*. — 2015. — Vol. 5. — DOI: 10.1038/srep09828.
  66. Intra-articular collagenase in the spinal facet joint induces pain, DRG neuron dysregulation and increased MMP-1 absent evidence of joint destruction / M. E. Ita, P. Ghimire, R. L. Welch [et al.] // *Scientific Reports*. — 2020. — Vol. 10 (1). — DOI: 10.1038/s41598-020-78811-3
  67. Establishment of a Rat Model of Adjuvant-Induced Osteoarthritis of the Lumbar Facet Joint / F. Shuang, J. Zhu, K. Song [et al.] // *Cell Biochemistry and Biophysics*. — 2014. — Vol. 70 (3). — P. 1545–1551. — DOI: 10.1007/s12013-014-0091-5.
  68. Development of an experimental animal model for lower back pain by percutaneous injury-induced lumbar facet joint osteoarthritis / J. S. Kim, K. Ahmadi, X. Li [et al.] // *Cell Biochemistry and Biophysics*. — 2015. — Vol. 230 (11). — P. 2837–2847. — DOI: 10.1007/s12013-014-0091-5.
  69. Protective effect of alendronate on lumbar facet degeneration in ovariectomized rats / N. Zhang, F. Tian, Y. Gou [et al.] // *Medical Science Monitor*. — 2019. — Vol. 25. — P. 4907–4915. — DOI: 10.12659/MSM.916978.
  70. Lumbar intervertebral disc degeneration associated with axial and radiating low back pain in ageing SPARC-null mice / M. Millemcamps, M. Tajerian, L. Naso [et al.] // *Pain*. — 2012. — Vol. 153 (6). — P. 1167–1179. — DOI: 10.1016/j.pain.2012.01.027.
  71. Caspase-3 knockout inhibits intervertebral disc degeneration related to injury but accelerates degeneration related to aging / T. Ohnishi, K. Yamada, K. Iwasaki [et al.] // *Scientific Reports*. — 2019. — Vol. 9 (1). — DOI: 10.1038/s41598-019-55709-3.
  72. Velvet antler polypeptide partially rescue facet joint osteoarthritis-like phenotype in adult  $\beta$ -catenin conditional activation mice / W. Q. Xie, Y. J. Zhao, F. Li [et al.] // *BMC Complementary and Alternative Medicine*. — 2019. — Vol. 19 (1). — DOI: 10.1186/s12906-019-2607-4.
  73. Disc degeneration spreads: long-term behavioural, histologic and radiologic consequences of a single-level disc injury in active and sedentary mice / M. Millemcamps, S. Lee, D. Z. Foster,

- L. S. Stone // *European Spine Journal*. — 2021. — Vol. 30 (8). — P. 2238–2246. — DOI: 10.1007/s00586-021-06893-2.
74. Long-term histological analysis of innervation and macrophage infiltration in a mouse model of intervertebral disc injury-induced low back pain / S. Lee, M. Millecamps, D. Z. Foster, L. S. Stone // *Journal of Orthopaedic Research*. — 2020. — Vol. 38 (6). — P. 1238–1247. — DOI: 10.1002/jor.24560.
75. Intervertebral disc degeneration in a percutaneous mouse tail injury model / Z. Tian, X. Ma, M. Yassen [et al.] // *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*. — 2018. — Vol. 97 (3). — P. 170–177. — DOI: 10.1097/PHM.0000000000000818.
76. TGF- $\beta$  regulates nerve growth factor expression in a mouse intervertebral disc injury model / Y. Yokozeki, K. Uchida, A. Kawakubo [et al.] // *BMC Musculoskeletal Disorders*. — 2021. — Vol. 22 (1). — DOI: 10.1186/s12891-021-04509-w.
77. Quantitative MRI correlates with histological grade in a percutaneous needle injury mouse model of disc degeneration / M. Piazza, S. H. Peck, S. E. Gullbrand [et al.] // *Journal of Orthopaedic Research*. — 2018. — Vol. 36 (10). — P. 2771–2779. — DOI: 10.1002/jor.24028.
78. Diet-induced obesity leads to behavioral indicators of pain preceding structural joint damage in wild-type mice / G. J. Kerr, B. To, I. White [et al.] // *Arthritis Research and Therapy*. — 2021. — Vol. 23 (1). — P. 93. — DOI: 10.1186/s13075-021-02463-5.
79. Three-dimensional visualization and pathologic characteristics of cartilage and subchondral bone changes in the lumbar facet joint of an ovariectomized mouse model / T. Wu, S. Ni, Y. Cao [et al.] // *Spine Journal*. — 2018. — Vol. 18 (4). — P. 663–673. — DOI: 10.1016/j.spinee.2017.11.009.
80. Estrogen deficiency accelerates lumbar facet joints arthritis / H. Chen, H. Zhu, K. Zhang [et al.] // *Scientific Reports*. — 2017. — Vol. 7 (1). — DOI: 10.1038/s41598-017-01427-7.
81. Unilateral osteotomy of lumbar facet joint induces a mouse model of lumbar facet joint osteoarthritis / S. Ni, Y. Cao, S. Liao [et al.] // *Spine*. — 2019. — Vol. 44 (16). — P. E930–E938. — DOI: 10.1097/BRS.0000000000003023.
82. A mouse intervertebral disc degeneration model by surgically induced instability / T. Oichi, Y. Taniguchi, K. Soma [et al.] // *Spine*. — 2018. — Vol. 43 (10). — P. E557–E564. — DOI: 10.1097/BRS.0000000000002427.
83. TRPV1 channel activated by the PGE2/EP4 pathway mediates spinal hypersensitivity in a mouse model of vertebral endplate degeneration / S. Liu, Q. Wang, Z. Li [et al.] // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. — 2021. — Vol. 2021. — DOI: 10.1155/2021/9965737.
84. A mouse model of lumbar spine instability / S. Liu, Y. Sun, J. Dong, Q. Bian // *Journal of Visualized Experiments*. — 2021. — Vol. 2021 (170). — DOI: 10.3791/61722.

Стаття надійшла до редакції 16.02.2022

## MODERN APPROACHES TO MODELING *IN VIVO* DEGENERATIVE SPINE DISEASES

V. O. Radchenko<sup>1</sup>, M. A. Skidanov<sup>1</sup>, N. O. Ashukina<sup>1</sup>, V. Ye. Maltseva<sup>1</sup>, A. G. Skidanov<sup>1,2</sup>, O. O. Barkov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv

<sup>2</sup> Municipal non-profit enterprise «City Multidisciplinary Hospital No. 18» of the Kharkiv City Council, Ukraine

✉ Volodymyr Radchenko, MD, Prof. in Traumatology and Orthopaedics: volod56@ukr.net

✉ Mykyta Skidanov, Intern doctor in Traumatology and Orthopaedics: skidanov.doc@gmail.com

✉ Nataliya Ashukina, MD, PhD in Biol. Sci.: natalya.ashukina@gmail.com

✉ Valentyna Maltseva, MD, Phd in Biol. Sci.: maltseva.val.evg@gmail.com

✉ Artem Skidanov, DMSci in Traumatology and Orthopaedics: skidanov\_artem@ukr.net

✉ Oleksandr Barkov, MD, PhD in Traumatology and Orthopaedics: a.barkov.79@gmail.com